Vägledning för vaccination med levande försvagade vaccin, av barn som under graviditeten eller vid amning exponerats för immunmodulerande läkemedel

Vägledningens innehåll och omfattning

Denna vägledning gäller barn födda i fullgången tid (efter graviditetsvecka 37) som har exponerats för immunmodulerande läkemedel:

1. under fostertiden, från graviditetsvecka 20 och framåt
   och/eller
2. genom amning.

Vägledningen gäller ställningstagande inför *levande försvagade* vaccin. Avdödade vaccin kan ges enligt program.

Exempel på sådan exponering är barn till mamma som under graviditet eller amning står på behandling för inflammatorisk sjukdom som ledgångsreumatism, psoriasis, inflammatorisk tarmsjukdom eller multipel skleros (MS).

Dessa barn ska bedömas av läkare inför vaccination med *levande försvagade* vaccin som i det nationella barnvaccinationsprogrammet omfattar rotavirusvaccin, BCG-vaccin mot tuberkulos (som endast erbjuds till barn med ökad risk). Vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund (MPR) är också levande försvagat, men ges rutinmässigt först vid 18 månaders ålder, då risken för kvarvarande immunologisk påverkan från exponering av immunmodulerande läkemedel är låg. De vägledande råden kan även appliceras på övriga levande försvagade vaccin som inte ingår i programmet (t.ex. vaccination mot gula febern, vattkoppor och tidig vaccination mot mässling som ibland erbjuds från 6 månaders ålder).

Vägledningen är skriven ur ett barnperspektiv och inkluderar därför endast läkemedel som i Sverige används under graviditet eller amning enligt respektive specialistläkarförening, vilket inte alltid överensstämmer med kontraindikationer enligt FASS.

En del länder har en mer generös hållning än detta dokument. Jämförelser över nationsgränser bör göras med försiktighet p.g.a. skillnader i vilka vaccin som erbjuds samt rutiner för uppföljning av barn som exponerats för immunmodulerande läkemedel.

Kliniska frågeställningar som inte täcks här, till exempel rörande andra immunmodulerande läkemedel, andra levande försvagade vaccin, barn födda prematurt, barn med kroniska tillstånd, bedöms individuellt på specialistläkarnivå.

Varje läkemedel har bedömts utifrån existerande evidens gällande grad av överföring och risk för ökad infektionskänslighet hos barn. För de allra flesta läkemedel är evidensen starkt begränsad. I dessa fall har gruppen följt försiktighetsprincipen.

Denna vägledning gäller därmed endast nuvarande kunskapsläge (2022) för namngivna läkemedel. Eftersom kunskapen om dessa läkemedel utvecklas i snabb takt kommer råden i denna vägledning att behöva anpassas kontinuerligt utifrån ny kunskap och erfarenhet.

Vem får ordinera vaccin till barn som exponerats för immunmodulerande läkemedel?
Vid vaccination av barn som exponerats för immunmodulerande läkemedel, sker vaccination med levande vaccin först efter en dokumenterad individuell läkarbedömning. Denna vägledning är ett stöd **för läkaren** på BVC. Utöver detta dokument kan stöd även inhämtas från:

1. mammans behandlande läkare.
2. ***Janusmed fosterpåverkan*** eller ***Janusmed amning***.

Hur används vägledningen?
Varje läkemedel bedöms utifrån dos, tid för exponering, behandlingsduration och exponeringsväg. Det är också viktigt att ta hänsyn till om barnet *in utero* eller via amning exponerats för en kombination av olika immunmodulerande läkemedel
Notera att,

1) ***vissa läkemedel som inte påverkar fostret via bröstmjölk, kan påverka barnet via exponering under graviditet, och tvärtom***,
2) ***påverkan av vissa läkemedel kan kvarstå i flera månader efter avslutad exponering,***
3) ***kunskap om effekten på barnet vid exponering av mer än ett immunmodulerande läkemedel samtidigt (genom graviditet eller amning), är mycket begränsad. I dessa fall rekommenderas extra försiktighet och bedömning på specialistmottagning.***

För barn som exponerats för immunmodulerande läkemedel bör vaccination med levande försvagade vaccin i de allra flesta fall skjutas fram i tid. Rotavirusvaccination bör som regel avstås, då Sverige har en hög vaccinationstäckning som ger visst skydd via flockimmunitet. Vaccin mot tuberkulos, som ges till barn med ökad risk för exponering, bör skjutas fram till en ålder då risken för påverkan på barnets immunsystem anses negligerbar.

MPR-vaccination ges rutinmässigt på BVC vid 18 månaders ålder men kan under särskilda omständigheter erbjudas tidigare. Barn som exponerats för immunmodulerande läkemedel under graviditet bör inte erbjudas MPR förrän tidigast efter 1 års ålder.

Vårdkedjan
Första bedömningen av läkemedel under graviditet görs av obstetriker på Specialist-MVC. I de fall ett läkemedel skulle kunna påverka barnet, görs en notis i mödrahälsovårdsjournalen vid sammanfattning av graviditeten av patientansvarig barnmorska i graviditetsvecka 36-37.

På BB bedöms om ytterligare provtagning behöver ske på barnet i samband med PKU-provet och remitterar barnet vid behov till specialistläkare inom barnmedicin.

Inför vaccination med levande vaccin används ett frågeformulär till föräldrar där det framkommer om barn exponerats för immunmodulerande läkemedel under graviditet eller genom amning. BVC remitterar barn vars exponering för immunmodulerande läkemedel fortfarande kan påverka barnet (enligt punkter 1-3 under ***”Notera att”*** ovan) och som inte redan har någon etablerad uppföljning/kontakt med specialistläkare.

Remiss till specialistläkare skrivs av läkare (på BB eller BVC), där följande framgår: *Barnets ålder, exponeringsväg (in utero eller via bröstmjölk), längd och dos som barnet exponerats för, samt annan relevant anamnes.*

Följande barn remitteras till specialistläkare:

- Barn som under graviditet exponerats för immunmodulerande läkemedel med lång halveringstid: t.ex. TNF-alfahämmare och andra monoklonala antikroppsläkemedel.
- Barn som exponeras kontinuerligt för ett immunmodulerande läkemedel via bröstmjölk (oberoende av läkemedlets halveringstid).
- Barn som exponerats för en kombination av olika immunmodulerande läkemedel. *Kombinationen hydroxiklorokin och prednisolon är ett undantag där kombinationen inte bedöms förstärka immunmoduleringen och vart och ett av läkemedlen bedöms för sig, enligt separata avsnitt nedan.*

I det individuella fallet kan specialistläkare, grundat på provtagning, klinisk bedömning, samt en risk-nytta-avvägning, bedöma att levande försvagade vaccin ändå kan erbjudas, utanför rekommendationerna i denna vägledning.

Vaccination med levande försvagade vaccin, av barn som exponerats för immunmodulerande läkemedel under graviditet, från graviditetsvecka 20 och framåt

Hydroxiklorokin

Bedöms inte vara generellt immunmodulerande. Vaccination kan ges enligt program.

Kortikosteroider- exponering under graviditet

För samtliga kortisonpreparat gäller att enstaka stötdoser, inhalationer, ledinjektioner eller lokal behandling i form av kräm, inte har någon påtaglig påverkan på fostret eller det nyfödda barnet. Barnet kan därmed vaccineras enligt program

Prednisolon (samt ekvivalent dos metylprednisolon)

För *prednisolon och metylprednisolon* är den transplacentära överföringen troligtvis låg. Det saknas tillräcklig kunskap om huruvida exponering *in utero* ökar infektionskänsligheten hos det nyfödda barnet.

- **Prednisolon dygnsdos <20 mg (till den gravida kvinnan):** vaccinera barnet enligt schema.
- **Prednisolon >20 mg/dygn (till den gravida kvinnan), under mer än 6 dygn:**
  Rotavirusvaccination: Avstå rotavirusvaccination.
  BCG-vaccination: Avstå BCG-vaccination fram till tre månaders ålder.

Se till att barnet följs av specialistläkare.

Dexametason och betametason

Dessa kortisonpreparat har en hög transplacentär överföring. Det saknas kunskap om exponering *in utero* kan öka infektionskänsligheten hos det nyfödda barnet. Vid en kontinuerlig systemisk behandling av den gravida kvinnan, som pågår mer än enstaka dagar gäller följande:
Rotavirusvaccination: Avstå rotavirusvaccination.
BCG-vaccination: Avstå BCG-vaccination fram till tre månaders ålder.
Se till att barnet följs av specialistläkare.

Mesalazin (5-ASA)

Bedöms inte vara generellt immunmodulerande. Vaccination kan ges enligt program.

Sulfasalazin- exponering under graviditet

Graden av transplacentär överföring av sulfasalazin är oklar. Sulfasalazin bedöms ha en relativt låg immundämpande effekt jämfört med de biologiska preparaten i denna vägledning. Däremot är leukopenier en vanlig biverkan enligt FASS. Det finns ingen kunskap om huruvida barn som exponerats under graviditet drabbas av leukopenier, fetal anemi är beskrivet i en fallstudie. Provtagning enbart för ställningstagande till vaccination är inte motiverat. Vaccination med levande försvagat vaccin kan däremot övervägas ifall B-celler tagits i nyföddhetsperioden av annat skäl och varit ua.

Vid avsaknad av provtagning gäller följande:

Rotavirusvaccination: Avstå rotavirusvaccination.

BCG-vaccination: Avstå BCG-vaccination fram till tre månaders ålder.

TNF-hämmare - exponering under graviditet:

De flesta TNF-hämmarna är monoklonala antikroppar och transporteras över placenta i successivt ökad mängd med start från andra trimestern. I nuläget finns det fem olika TNF-hämmare på marknaden med något olika molekylära strukturer samt olika grad av evidens gällande användning under graviditet.

Certolizumab

Certolizumab är inte en komplett antikropp då den saknar fc-region vilken krävs för transport över placenta. De begränsat antal barn som hittills studerats avseende överföring av certolizumab till foster har uppvisat mycket låga koncentrationer i serum. Det finns viss osäkerhet om det kan föreligga individuella variationer i den transplacentära överföringen av certolizumab. Erfarenhet finns från andra länder där rotavirusvaccination bedömts kunna ges till barn som exponerats för certolizumab under fostertiden och några risksignaler har inte noterats.

Rotavirusvaccination: Rotavirusvaccination kan erbjudas enligt program.

BCG-vaccination: Avstå BCG-vaccination fram till sex månaders ålder.

Se till att barnet följs av specialistläkare.

Adalimumab, golimumab, etanercept

Avsaknad av tillräckligt stort kunskapsunderlag om mängd som förs över placenta och hur det påverkar barnet.

Rotavirusvaccination: Avstå rotavirusvaccination.

BCG-vaccination: Avstå BCG-vaccination fram till sex månaders ålder.

Se till att barnet följs av specialistläkare.

Infliximab

Infliximab ges intravenöst och har en långvarig effektduration. Det finns indikationer på att spädbarn eventuellt har en långsammare nedbrytning och längre halveringstid än vuxna. I terapeutiska doser är neutropeni en vanlig biverkan (FASS). Hos spädbarn som exponerats *in utero* har läkemedlet observerats i serum upp till 12 månaders ålder. Studier har inte kunnat visa att exponering påverkar infektionskänsligheten hos spädbarn (även om vissa studier antytt en sådan påverkan). Ett dödsfall från BCGit efter BCG-vaccination har dock beskrivits, där koppling till exponering för infliximab *in utero* inte kunde uteslutas. EMA (och därmed FASS) har nyligen rekommenderat att levande vaccin inte ska ges till barn förrän 12 månaders ålder.

Rotavirusvaccination: Avstå rotavirusvaccination.

BCG-vaccination: Avstå BCG-vaccination fram till 12 månaders ålder.

Se till att barnet följs på specialistmottagning.

Monoklonala antikroppar - exponering under graviditet

Bedömningen gäller natalizumab, rituximab, ustekinumab, vedolizumab

Dessa **monoklonala** antikroppar är generellt kontraindicerade under graviditet och det är därmed ovanligt att barn exponerats under graviditet.
Avstå levande försvagade vaccin.
Se till att barnet följs av specialistläkare som ansvarar för bedömning inför vaccination.

Tiopuriner- exponering under graviditet

Bedömningen gäller 6-merkaptopurin, azatioprin.

Tiopuriner går över placenta i låga mängder. Barn exponerade in utero har uppvisat uttalade leukopenier. Studier har hittills inte säkert kunnat visa att exponering är kopplad till ökad infektionskänsligheten hos spädbarn.
Rotavirusvaccination: Avstå rotavirusvaccination.
BCG-vaccination: Avstå BCG-vaccination fram till sex månaders ålder.
Se till att barnet följs av specialistläkare

Vaccination med levande försvagade vaccin, av barn som exponerats för immunmodulerande läkemedel under amning enbart

Barn som även exponerats för immunmodulerande läkemedel in utero, hänvisas till att även läsa föregående avsnitt, då vissa läkemedel har lång halveringstid och kan fortsätta påverka barnet efter födseln.

*Vägledningen nedan gäller enbart när den ammande mamman behandlats med **ett** av följande läkemedel/läkemedelsgrupper. Vid exponering av mer än ett läkemedel, rekommenderas bedömning på specialistmottagning.*
*Se under avsnitt: **Följande barn följs på specialistmottagning** sid 3.*

Hydroxiklorokin-exponering via bröstmjölk

Bedöms inte vara generellt immunmodulerande. Vaccination kan ges enligt program.

Kalcineurinhämmare- exponering via bröstmjölk

Ciklosporin

Uppvisar olika grad av överföring till barnet via bröstmjölk, i enstaka fall i nivå med terapeutiska doser. Leukopeni är en vanlig biverkan enligt FASS. Det saknas kunskap om exponering via bröstmjölk kan öka infektionskänsligheten hos det nyfödda barnet.
Rotavirusvaccination: Avstå rotavirusvaccination.
BCG-vaccination: Avstå BCG-vaccination fram till tre månader efter avslutad amning.
Vid fortsatt kontinuerlig exponering, se till att barnet följs av specialistläkare.

Takrolimus

Låg överföring i bröstmjölk och låga uppmätta halter hos barn som ammat. Det saknas kunskap om exponering via bröstmjölk kan öka infektionskänsligheten hos det nyfödda barnet.
Rotavirusvaccination: Avstå rotavirusvaccination.
BCG-vaccination: Avstå BCG-vaccination fram till tre månader efter avslutad amning.
Vid fortsatt kontinuerlig exponering, se till att barnet följs av specialistläkare.

Kortikosteroider - exponering via bröstmjölk

För samtliga kortisonpreparat gäller att enstaka stötdoser, inhalationer, ledinjektioner eller lokal behandling i form av kräm till ammande mammor inte har någon ansenlig påverkan på barnet via bröstmjölk. Barnet kan vaccineras enligt barnvaccinationsprogrammet (inklusive BCG-vaccin).

Prednisolon (samt ekvivalent dos metylprednisolon)
Ett fåtal fallstudier indikerar att överföringen av *prednisolon och metylprednisolon* i bröstmjölk är låg.

- **Prednisolon dygnsdos <20 mg/dygn (till den ammande mamman):** vaccinera barnet enligt schema.
- **Prednisolon dygnsdos >20mg/dygn (till den ammande mamman) under mer än 6 dygn:**
  Rotavirusvaccination: Avstå rotavirusvaccination.
  BCG-vaccination: Avstå BCG-vaccination fram till tre månader efter avslutad amning.
  Vid fortsatt kontinuerlig exponering, se till att barnet följs av specialistläkare.

Dexametason och betametason
Begränsad kunskap om mängd som överförs i bröstmjölk och huruvida det påverkar det ammande barnet. Det saknas kunskap om exponering via bröstmjölk kan öka infektionskänsligheten hos det nyfödda barnet.
Rotavirusvaccination: Avstå vaccination.
BCG-vaccination: Avstå BCG-vaccination fram till tre månader efter avslutad amning.
Se till att barnet följs av specialistläkare.

Mesalazin (5-ASA)- exponering via bröstmjölk

Bedöms inte vara generellt immunmodulerande. Vaccination kan ges enligt program.

Sulfasalazin - exponering via bröstmjölk

Sulfasalazin förs över i bröstmjölk i relativt hög mängd. Sulfasalazin bedöms ha en relativt låg immundämpande effekt jämfört med biologiska preparat. Däremot är leukopeni en vanlig biverkan enligt FASS. Det finns ingen kunskap om huruvida barn som exponerats via bröstmjölk drabbas av leukopenier.
Provtagning enbart för ställningstagande till vaccination är inte motiverat. Vaccination med levande försvagat vaccin kan däremot övervägas ifall B-celler kontrollerats av annat skäl och varit ua.

Vid avsaknad av provtagning gäller följande
Rotavirusvaccination: Avstå rotavirusvaccination.
BCG-vaccination: Avstå BCG-vaccination fram till tre månader efter avslutad amning.
Vid fortsatt kontinuerlig exponering, se till att barnet följs av specialistläkare.

Tiopuriner- exponering via bröstmjölk

Azatioprin och 6-merkaptopurin
Låg överföring i bröstmjölk. Mild leukopeni har noterats hos enstaka ammande barn vars mödrar medicinerar med tiopuriner. Det saknas kunskap om exponering via bröstmjölk kan öka infektionskänsligheten hos det nyfödda barnet.
Rotavirusvaccination: Avstå rotavirusvaccination.
BCG-vaccination: Avstå BCG-vaccination fram till sex månader efter avslutad amning.
Se till att barnet följs av specialistläkare.

TNF-hämmare- exponering via bröstmjölk:

Vid behandling TNF-hämmare och andra monoklonala antikroppar gäller generellt att det föreligger en låg grad av överföring i bröstmjölk och sannolikt hög grad av proteolys i magsäcken. Graden av evidens varierar för olika preparat vilket förklarar olika rekommendationer nedan.

Certolizumab

Studier av ett fåtal barn som exponerats av cetrolizumab via amning visar att överföringen av läkemedlet till bröstmjölk var mycket låg eller odetekterbar. En studie på 54 barn har inte kunnat visa någon ökad risk för infektion. Flera internationella riktlinjer bedömer att certolizumab under amning inte påverkar det ammande barnet.

Rotavirusvaccination: Rotavirusvaccin kan erbjudas enligt program.

BCG-vaccination: Avstå BCG-vaccination fram till sex månader efter avslutad amning.

Se till att barnet följs av specialistläkare.

Adalimumab

Begränsade antal studier indikerar att barns exponering genom bröstmjölk är lågt. Enligt FASS är koncentrationerna i bröstmjölk 0,1 till 1% av moderns nivå. Ingen ökad Infektionskänslighet där 99 barn exponerats genom amning.

Rotavirusvaccination: Rotavirusvaccin kan erbjudas enligt program.

BCG-vaccination: Avstå BCG-vaccination fram till sex månader efter avslutad amning.

Se till att barnet följs av specialistläkare.

Golimumab och etanercept

Begränsat kunskapsunderlag om mängd som övergår i bröstmjölk och till barnet och hur det påverkar det ammande barnets infektionskänslighet.

Rotavirusvaccination: Avstå rotavirusvaccination.

BCG-vaccination: BCG-vaccination kan erbjudas sex månader efter avslutad amning.

Se till att barnet följs av specialistläkare.

Infliximab

Begränsat antal studier indikerar att barns exponering via bröstmjölk är låg, upp till 5% av maternell dos enligt FASS. Enstaka fallstudier tyder på att mängden som överförs till ammande barn antingen är låg eller odetekterbar i serum. En studie med 168 barn som exponerats för infliximab via amning, kunde inte visa någon påverkan på barnens infektionskänslighet. Vår bedömning är grundad på nuvarande evidensläge, att läkemedlet på grund av sin biologiska struktur förväntas brytas ner i mag-tarmkanalen samt att amning brukar avta successivt, dvs lägre exponering, innan den helt avslutas.

Rotavirusvaccination: Avstå rotavirusvaccination.

BCG-vaccination: BCG-vaccination kan erbjudas 6 månader efter avslutad amning.

Se till att barnet följs på specialistmottagning.

Monoklonala antikroppar - exponering via bröstmjölk

Bedömningen gäller ustekinumab och vedolizumab, belimumab, rituximab

Begränsat kunskapsunderlag.

Avstå levande försvagade vaccin fram till 6 månader efter avslutad amning.

Se till att barnet följs på specialistmottagning.

Vägledningen är framtagen genom systematisk insamlad evidens samt konsensusdiskussioner av en arbetsgrupp bestående av:

Bernice Aronsson *Barnläkare Barnvaccinationsmottagningen Sachsska barnsjukhuset*
Karin Hellgren *Reumatolog, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm*
Lisa Forsberg*, Barnläkare, tidigare på Specialistmottagning Barn och unga, Liljeholmen*
Ludvig Pettersson *Specialistläkare Klinisk Farmakolog, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm*
Isabella Ekheden *ST-läkare Klinisk Farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm*
Paulina Flis *ST-läkare Klinisk Farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm*
Katarina Fink *Neurolog, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm*
Aleksandra Komazek*, Klinisk Farmakologi*
Kontaktperson: ***Sahar Nejat*** *Barnläkare, Folkhälsovetare, tidigare Bitr.Barnhälsovårdsöverläkare, Region Stockholm, sahar.nejat@regionstockholm.se*

Stort tack till referensgrupp för värdefulla synpunkter och nationell förankring:

Anders Fasth *Barnreumatolog, barnimmunolog, Drottning Silvias barnsjukhus, Professor i pediatrisk Immunologi, Göteborgs Universitet, representant för Svensk barnreumatologisk förening*
Elisabeth Storck *Mödrahälsovårdsöverläkare, Region Stockholm, representant för MHV nationellt*
Petter Malmborg *Barnläkare och överläkare på Sachsska barn- och ungdomssjukhusets enhet för pediatrisk gastroenterologi och nutrition, representant för Svensk förening för gastroenterologi*
Toomas Talme *Hudläkare, Överläkare och docent vid Karolinska Universitetssjukhuset, representant för Svenska sällskapet för dermatologi och venereologi.*