

Rekommendationer för användning av immunglobuliner som postexpositionsprofylax till exponerade personer utan immunitet mot mässling

Immunglobuliner används som postexpositionsprofylax (PEP) till personer som saknar skydd mot mässling, när vaccination inte är aktuellt eller är för sent att ge.

Den senaste översynen av rekommenderad dosering av immunglobuliner efter exponering för mässling, gjordes av Socialstyrelsen 2014 (1). Den är idag inaktuell och borttagen från Folkhälsomyndighetens webbplats (2). Det finns därmed ett behov av att justera doseringen för immunglobuliner, för att säkerställa dess skyddande effekt mot mässling.

I väntan på ett övergripande nationellt kunskapsunderlag har Smittskyddsläkarsällskapet samlat experter på nationell nivå för att, utifrån vetenskap och beprövad erfarenhet, nå konsensus kring bästa val och dosering av immunglobuliner som PEP. Vägledningen är ett komplement till regionala handlingsprogram vid mässlingsutbrott.

Motivering till nya rekommendationer

Som del av Socialstyrelsens kunskapsunderlag 2014 (1), utförde dåvarande Smittskyddsinstitutet (SMI) en koncentrationsmätning av antikroppar mot mässling, i immunglobulinpreparat som då marknadsfördes i Sverige (3). Mätningen är idag inaktuell, huvudsakligen av två skäl:

1. Av de immunglobulin som SMI analyserade 2013, kvarstår idag endast två på den svenska marknaden (Beriglobin och Hizentra).
2. Det är sannolikt att koncentrationen av mässlingsantikroppar i immunglobulin minskat över tid, när allt färre plasmagivare har genomgått naturlig mässlingsinfektion (1)(4)(5)

Eftersom det inte längre finns något immunglobulinpreparat för subkutan eller intramuskulär administration som har indikation PEP mot mässling, är inte läkemedelsproducenten skyldig att garantera en viss halt av antikroppar mot mässling i preparatet (1) Det saknas därmed koncentrationsmätningar av mässlingsantikroppar i produktresumén. Detsamma gäller även tillgängliga intravenösa immunglobulin, med undantag för Gamunex.

Som vägledning har Folkhälsomyndigheten hänvisat expertgruppen till Storbritanniens riktlinje, som bygger på nyligen genomförda egna mätningar, och USA, där det finns innehållskrav från läkemedelsmyndigheten avseende koncentrationen av mässlingsantikroppar (4)(5)(6). Båda ländernas myndigheter har ökat rekommenderad dos av immunglobuliner som ges subkutan eller intramuskulärt som PEP, med argumentet att immunglobulinpreparationerna i allt större utsträckning framställs från vaccinerade individer med lägre halter av mässlingsspecifika antikroppar jämfört med naturligt infekterade (5)(7).

Sveriges regioner har på senare tid använt olika doseringar. Dosen 0,5 ml/kg¹ är idag internationellt vedertagen och rekommenderas av flera länder bland annat Storbritannien (5) och USA (7)² samt av medicinska läroböcker (8)(9)(10). För intravenöst administrerade immunglobulin föreslår Storbritannien en lägre dos som mässlingsprofylax jämfört med andra länder (5).

Det finns en logik i att öka dosen immunglobulin som ges subkutant eller intramuskulärt och minska dosen intravenösa immunglobulin, då båda närmar sig dosen 100-150 mg/kg. Tidigare har det varit upp till 10 ggr skillnad i doseringen beroende på administrationsväg.

Användning av immunglobulin som postexpositionsprofylax vid exponering för mässling

Immunglobulin används som PEP mot mässling till personer som saknar skydd och där vaccination med levande försvagade vaccin är kontraindicerat (t.ex. för icke-immuna gravida samt gravt immunsupprimerade personer), när vaccinet ger sämre tillslag som hos ovaccinerade barn under 6 månader, eller där det är för sent för vaccination (>72 timmar efter exponering för mässling).

Vetenskapliga studier visar att immunglobulin minskar risken för smitta och svår mässlingssjukdom (11). Immunglobulin ska ges inom 6 dygn från exponering, men bör helst ges inom 72 timmar då tidigare administrering ger ett högre skydd (1)(5).

Subkutana och intramuskulära (extravaskulära) immunglobuliner

Läkemedelsval, administrering och dos

Det är viktigt, särskilt ur ett barnperspektiv, att välja de metoder som ger minst smärta. Smärtupplevelsen påverkas av val av injektionsmetod (subkutant eller intramuskulärt), patientens ålder och volym som ska administreras.

Aktuella doser vid mässlingsprofylax är höga och kan vid intramuskulär administrering innebära flera stick, vilket behöver beaktas i valet mellan extravaskulära och intravaskulära immunglobuliner. För att minska volymen och därmed smärtupplevelsen, rekommenderas i första hand immunglobuliner med koncentration 200 mg/ml. Immunglobuliner med lägre koncentration kan användas i andra hand.

¹ Många källor uppger dosering i volym (mililiter), snarare än koncentration (miligram) per kilo. Med dagens tillgängliga immunglobulin motsvarar 0,5 ml en koncentration på ca. 100mg, se tabell 1.

² Socialstyrelsen indikerade redan i sitt kunskapsunderlag att en högre dos immunglobulin kunde bli aktuell *“I Sverige har hittills immunglobulin vanligen givits i dos 0,25 ml/kg kroppsvikt intramuskulärt, men en högre dosering (0,5 ml/kg kroppsvikt) kan tillämpas och är den vanliga doseringen vid immunglobulinbehandling av personer som är immunedsatta (även då med 15 ml som maxdos).”* (s.24)(1).

Rekommenderad maxdos för vuxen är 3000mg vilket motsvarar 15 ml respektive 18 ml, beroende på vilken koncentration som används (se tabell 1 nedan). Vid intramuskulär injektion bör dosvolymen på ett injektionsställe inte överstiga 2 ml till barn under 1år, och 5 ml för äldre barn och vuxna.

Instruktioner för subkutan manuell infusion finns i FASS för respektive immunglobulin.

Tabell 1 Rekommenderad dos av subkutan/intramuskulärt administrerade immunglobuliner

Koncentration	Dos i ml som motsvarar 96-100 mg/kg	Maxdos	Exempel på immunglobulin
200 mg/ml	0.5 ml/kg*	15 ml*	Cuvitru, Hizentra
160 mg/ml	0.6 ml/kg*	18 ml*	Beriglobin

* Uppdelas på flera injektioner enligt rekommendationer för maxvolym per injektionsställe (2 ml till barn under 1år, och 5 ml för äldre barn och vuxna).

Administreringsätt

I första hand bör administrering ske enligt produktresumé. Cuvitru och Hizentra ska enligt respektive produktresumé administreras subkutan. Enligt farmaceutisk bedömning utifrån bl.a. pH-värde och osmolalitet, är preparaten möjliga att ge intramuskulärt, men det är alltid en individuell bedömning av behandlande läkare i det enskilda fallet.

Immunglobulin för intravenös administrering

I vissa lägen är intravenösa immunglobuliner (IVIG) att föredra. Ett exempel är mässlingsexponering av patienter i slutenvård som redan har en infart. Intravenös administrering kan också väljas för att minska smärta vid administrering.

Intravenös administrering bör övervägas i första hand till följande grupper:

1. Immunsupprimerade patienter. Exempelvis personer med högdos steroider eller annan immunmodulerande terapi, biologiska läkemedel, hematologisk malignitet, organtransplantation eller stamcellstransplantation.
2. Övriga barn och vuxna där subkutan eller intramuskulärt immunglobulin inte är praktiskt möjligt att ge.

Personer som behandlas med regelbunden immunglobulinsubstitution behöver inte PEP mot mässling, om senaste IVIG-behandlingen gavs för mindre än tre veckor sedan (5).

Läkemedelsval och dos

Gamunex är i dagsläget det enda IVIG på den svenska marknaden som har mässlingsprofylax som godkänd indikation, för dosering hänvisas till produktresumén, se FASS.

För IVIG med koncentration 100 mg/ml, som i dagsläget saknar indikation mässlingsprofylax (Kiovig, Octagam, Privigen), rekommenderas en dos på 150 mg/kg. Dosen bygger på rekommendationer från Health Security Agency i Storbritannien utifrån uppmätt genomsnittligt innehåll av mässling antikroppar i IVIG från tre olika tillverkare. Mätningen visade ett spann på 4 to 34 IU/ml och därmed bedöms rekommenderad dos på 150 mg/kg tillföra tillräcklig mängd av skyddande antikroppar mot mässling (5).

Vaccination mot mässling, påssjuka, röda hund eller varicella efter användning av immunglobulin

Immunglobuliner kan påverka effekten av vissa levande försvagade vaccin. Tabell 6 visar rekommenderade intervall efter behandling med immunoglobulin och vaccination mot mässling, påssjuka, röda hund (MPR) eller varicella (tabell 9.5, sid 110, referens 8).

Ifall vaccination behöver ges tidigare än rekommenderat intervall, till exempel MPR-vaccin inför resa till land med mässling, bör dosen upprepas när det aktuella intervallet passerat.

Tabell 2 Rekommenderat intervall mellan immunglobulin som mässlingsprofylax och MPR eller varicellavaccin (6)

Dos	Administreringsätt	Intervall
96-100 mg/kg	im/sc	6 månader
150 mg/kg	iv	6 månader
400 mg/kg	iv	8 månader

Sakkunniga:

Professor Anders Fasth, Barnimmunolog Drottning Silvias barnsjukhus, Göteborg

Ingehla Rydén, Apotekare ePed, Astrid Lindgrens Barnsjukhus Stockholm

Karin Persson, Smittskyddssjuksköterska, Region Stockholm

Leif Dotevall, Stf. smittskyddsläkare, Region Västra Götaland

Malin Bengnér, Smittskyddsläkare, Region Jönköpings län, ordf. för Smittskyddsläkarsföreningen

Professor Marie Studahl, Infektionsläkare, Östra/Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Marion Mars Åhgren, Smittskyddssjuksköterska, Region Västmanland

Per Hagstam, Bitr. smittskyddsläkare, Region Skåne

Synnöve Lindemalm, Barnläkare och Klinisk farmakolog ePed, Astrid Lindgrens barnsjukhus Stockholm

Professor Vanda Friman, Infektionsläkare, Östra/Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Kontaktperson och sammankallande Sahar Nejat, Bitr. smittskyddsläkare, Region Stockholm. Sahar.Nejat@regionstockholm.se

Referenser

1. Mässling och röda hund- Ett kunskapsunderlag till nationell handlingsplan. Socialstyrelsen; 2014.
2. Publikationer borttagna 2023 [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 30]. Available from: www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/borttagna-publikationer/publikationer-borttagna-2023/
3. Immunglobulin: Koncentration av anti-mässling IgG. Smittskyddsinstitutet; 2013.
4. Boyle JG. Immune globulin potency in the 21st century: views from the patient community. *Transfusion (Paris)*. 2018 Dec;58 Suppl 3:3054–5.
5. National measles guidelines January 2024. 2024;
6. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 [Internet]. [cited 2024 Jan 30]. Available from: www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=640.104
7. Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases | CDC [Internet]. 2022 [cited 2024 Jan 30]. Available from: www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/index.html
8. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Plotkin's vaccines. Seventh edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. 1691 p.
9. Kliegman RM, Nelson WE, editors. Nelson textbook of pediatrics. volume 2: Volume 2. Edition 21. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2020. 1901 p.
10. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Ninth edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. 1 p.
11. Young MK, Nimmo GR, Cripps AW, Jones MA. Post-exposure passive immunisation for preventing measles. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 [cited 2024 Jan 30];(4). Available from: www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010056.pub2/full