

Risiko for varicella-infeksjon og vaksinerespons hos barn med juvenil idiopatisk artritt



**Med-3950 5.årsoppgaven – Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i
Tromsø.**

Student: Andreas Ø. Bergquist, MK09

Veileder: Ellen B. Nordal, overlege ved Barneavdelingen ved UNN.

Det øverste bildet er hentet fra: <http://www.clinicaladvisor.com/teens-death-from-varicella-highlights-importance-of-catch-up-vaccines/article/288528/>.

Det nederste bildet er hentet fra:
https://www.hku.hk/press/news_detail_6200.html

Forord

Juvenil idiopatisk artritt (JIA), til vanlig kalt barneleddgikt, er den hyppigste kronisk revmatiske sykdommen hos barn. Pasienter med JIA behandles med sykdomsmodifiserende antirevmatiske medisiner (DMARD), inkludert metotreksat og biologiske medikamenter, som har en immunsupprimerende effekt. Derfor bør immunstatus med tanke på varicella zoster (VZ) undersøkes hos alle barn før man starter denne typen behandling. Varicella zoster-vaksine (VZV) kan forhindre infeksjon hos seronegative barn, og kan redusere behovet for VZ-immunoglobulin (VZ-Ig), intravenøs aciclovir-behandling, sykehusinnleggelse, samt forhindre fravær fra jobb og bekymringer hos barnas foreldre.

Målet med denne rapporten er å undersøke VZ-immunitet og respons til VZV hos barn med JIA som er behandlet med DMARD i Troms og Finnmark.

Dette prosjektet startet ved at jeg kontaktet overlege Ellen Nordal ved Barneavdelingen ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) på epost i januar 2013 og spurte om hun kunne tenke seg å være veileder for meg, og om hun hadde forslag til hva jeg kunne ha prosjekt om. På forhånd visste jeg at jeg hadde lyst til å skrive noe innen pediatri, for det var et fagfelt jeg hadde friskt i minne på studiet og noe jeg synes var spennende og morsomt. I samråd fant vi ut at jeg kunne ta for meg denne oppgaven, som bygger på et forprosjekt utført av lege Anne Marthe Boldingh i 2010-2011, samt at dr. Nordal ble min veileder.

Jeg vil utrette en stor takk og honnør til dr. Nordal for alle innspill og tips underveis i denne prosessen, samt storsinn og tålmodighet med en uerfaren og til tider rådvill student. Hun har fungert som rådgiver og organisator for det logistiske ved denne oppgaven, og har ordnet meg datatilgang ved UNN sånn at jeg kunne hente ut opplysninger fra det elektroniske journalsystemet (DIPS), noe jeg har brukt til å oppdatere pasientdataene fra forprosjektet. Dr. Nordal har vært eksemplarisk i alle faser av arbeidet. Spesielt takknemlig er jeg for tiden og

energien hun har lagt ned i å hjelpe meg. Mens andre studenter til tider sliter med å få kontakt og respons med sine veiledere, har jeg hatt privilegiet av å ha en veileder som stort sett svarer samme dag jeg spør henne om noe.

Jeg vil også rette en takk til Anne Marthe Boldingh som startet dette prosjektet og ga meg lov til å bruke og bygge videre på hennes innsamlede materiale fra 1997-2010.

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	IV
1 Innledning	1
1.1 Juvenil idiopatisk artritt.....	1
1.1.1 Kategorier av JIA	1
1.1.2 Symptomer og klinikk.....	1
1.1.3 Diagnostikk.....	4
1.1.4 Behandling	4
1.1.4.1 Medisiner.....	4
1.1.5 Immunsuppresjon	5
1.2 Varicella zoster	5
1.2.1 Symptomer og forløp.....	6
1.2.2 Diagnostikk.....	6
1.2.3 Smitte	6
1.2.3 Vaksine	7
2 Materiale og metode	7
3 Resultater	8
4 Diskusjon	11
5 Konklusjon	14
6 Referanser	14

Sammendrag

I denne oppgaven var målet å undersøke VZ-immunitet og respons til VZV hos barn med JIA som er behandlet med DMARD i Troms og Finnmark. Dette er en kvalitetskontrollstudie som bygger videre på et forprosjekt fra 2010-2011, og alle pasienter med nydiagnostisert JIA mellom 1997-2012 i Troms og Finnmark er inkludert. Pasientenes journaler ble undersøkt retrospektivt for VZ-serologisk status, responsrate til VZV og insidens og behandling av VZI. Noen journaler var ufullstendige, så da ringte jeg pasientene eller deres pårørende for å innhente supplerende informasjon.

Resultatene viser at 29 av 33 (88%) av de VZ IgG-negative fikk vaksine før oppstart av behandling med DMARD. 25 (86%) av disse fikk sjekket immunstatus etter at vaksinen var gitt. Av de 25 som fikk én dose VZ-vaksine og ble kontrollert etterpå var 7 (28%) VZ IgG-positive, 14 (56%) var VZ IgG-negative, og 4 (16%) var i en gråson. Av de 18 som var enten VZ IgG-negative eller i en gråson, ble 16 (89%) vaksinert en gang til. En pasient fikk to doser vaksine uten å ha sjekket immunstatus etter første vaksine, så totalt antall pasienter som fikk to doser vaksine var 17. Etter 2. dose var 14 av 17 VZ IgG-positive, mens to fortsatt var i gråson. Totalt var 21 av 29 (72%) som ble vaksinert VZ IgG-positive etter en eller to vaksiner.

Det ble ikke registrert noen alvorlige komplikasjoner etter vaksinene. Totalt utviklet 13 pasienter VZI, 11 av disse var vaksinert.

Konklusjonen er at det er trygt å varicella-vaksinere nordnorske pasienter med juvenil idiopatisk artritt som behandles med DMARD, så fremt de følges like bra opp som de gjør ved UNN. Ingen av pasientene i denne studien fikk alvorlige komplikasjoner ved VZI, og de som fikk utbrudd eller hadde tegn til det fikk raskt antiviral behandling og oppfølging.

1 Innledning

1.1 Juvenil idiopatisk artritt

Juvenil idiopatisk artritt (JIA), også kalt barneleddgikt, er en kronisk sykdom som forårsaker inflammasjon i ett eller flere ledd (artritt), og hvor sykdommen starter før fylte 16 år (1, 2). Årsaken til JIA er ukjent, men det regnes som en autoimmun sykdom. Autoimmune sykdommer som juvenil idiopatisk artritt oppstår ved at kroppen feilaktig produserer antistoffer som angriper kroppens egne friske celler og vev (3). Man har funnet noen arvelige komponenter som er knyttet til økt risiko for å utvikle sykdommen, men det regnes likevel ikke som en arvelig sykdom, og det er svært sjeldent at sykdommen rammer mer enn ett familiemedlem (1). Sykdommen rammer 1 av 1000, og i Norge oppdages omtrent 140 nye tilfeller hvert år. JIA er dobbelt så vanlig hos jenter som hos gutter (1).

1.1.1 Kategorier av JIA

I følge ILARs klassifikasjonskriterier for JIA er sju kategorier beskrevet, i tillegg til en ikke-klassifiserbar gruppe (Tabell 1) (2).

1.1.2 Symptomer og klinikk

Symptomene kan være vage, og leddsmertene kan være lite framtreddende. Haltende gange, leddstivhet om morgenen, vegring for å bruke ekstremitetene og lavere aktivitetsnivå generelt er tegn som kan gi mistanke om sykdommen (1, 4). Allmennsymptomer som feber, slapphet og utslett kan forekomme (5). Leddstivhet tidlig på dagen er vanlig, men smerten er gjerne ikke så uttalt. I motsetning til voksne utvikles leddstivhet hos barn ganske raskt (1). Den systemiske typen preges av allmennsymptomer, mens leddsymptomer kommer etter hvert. 10-30% av pasientene får også øyesykdom (1).

Tabell 1.

International League of Associations for Rheumatology (ILAR) sine kriterier for JIA.*

Kategori	Definisjon	Eksklusjon
Systemisk onset JIA	Artritt i et eller flere ledd med, eller innledet av, feber av minst 2 ukers varighet der feberen er dokumentert daglig i minst 3 påfølgende dager, ledsaget av et eller flere av følgende symptomer: <ol style="list-style-type: none"> 1. Flyktig erytematøst utslett 2. Generell lymfeknutesvulst 3. Hepato- eller splenomegali 4. Serositt** 	<p>A) Psoriasis hos pasient eller 1.gradsslektning.</p> <p>B) Artritt hos en HLA B27-positiv gutt med start før 6 års alder.</p> <p>C) Ankyloserende spondylitt, entesittrelatert artritt, sakroilitt med fremre uveitt hos pasient eller 1.gradsslektning.</p> <p>D) RF IgM-positiv 2 ganger med minst 3 måneders mellomrom.</p> <p>E) Systemisk JIA.</p>
Oligoartritt	Artritt som affiserer 1-4 ledd i løpet av de første 6 måneder av sykdommen. To underkategorier: <ol style="list-style-type: none"> 1. Persisterende oligoartritt: ikke flere enn 4 ledd affisert gjennom sykdomsforløpet. 2. Forlenget oligoartritt: totalt flere enn 4 ledd affisert etter de første 6 månedene av sykdommen. 	A, B, C, D, E
Polyartritt (RF-negativ)	Artritt som angriper 5 eller flere ledd de første 6 måneder av sykdommen, og er RF-negativ.	A, B, C, D, E
Polyartritt (RF-positiv)	Artritt som angriper 5 eller flere ledd de første 6 måneder av sykdommen, og er RF-positiv 2 ganger med minst 3 måneders mellomrom.	A, B, C, E
Psoriasisartritt	Artritt og psoriasis, eller artritt og minst to av følgende: <ol style="list-style-type: none"> 1. Daktylitt*** 2. Negl-pitting§ eller onycholyse 3. Psoriasis hos 1.gradsslektning 	B, C, D, E

Entesittrelatert artritt	Artritt og entesitt§§, eller artritt eller entesitt med minst to av følgende:	A, D, E
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sakroiliitt eller inflammatoriske lumbosakralsmerter§§§ 2. HLA B27 3. Debut av artritt hos gutt over 6 år 4. Akutt fremre uveitt med rødhet og smerter 5. Positiv familieanamnese hos 1.gradsslektning på ankyloserende spondylitt, sakroiliitt med IBD, Reiters syndrom eller akutt anterior uveitt hos 1.gradsslektning 	
Ikke-klassifiserbar artritt	Artritt som ikke passer med noen av kriteriene i noen kategori, eller i 2 eller flere av ovenstående kategorier.	

* Tilpasset fra McCann LJ et al: Arch Dis Child Educ Pract Ed 2006 og Petty RE et al: J Rheumatol 2004 (2, 6).

**Serositt hentyder til perikarditt og/eller pleuritt og/eller peritonitt.

***Daktylitt er opphovning av en eller flere fingre eller tær, vanligvis asymmetrisk distribuert, som ekstenderer forbi leddgrensen.

§Minimum 2 groper på en eller flere negler til hvilken som helst tid.

§§Entesitt er definert som ømhet ved festet til en sene, et ligament, en leddkapsel, eller fascia til bein.

§§§Inflammatoriske lumbosakralsmerter hentyder til lumbosakralsmerter ved hvile med morgenstivhet som forbedres ved bevegelse.

1.1.3 Diagnostikk

Blodprøver kan vise leukocytose, trombocytose, anemi, samt forhøyet SR og CRP (1). Man kan også finne spesifikke immunologiske markører som ANA, HLA-B27, RF og ACPA. Dette er dog ikke en nødvendig forutsetning for å få diagnosen, og er ikke til stede hos mange barn med JIA. Røntgenbilder tas av alle med mistanke om JIA. Prøver av beinmarg og leddvæske kan også være nyttig, samt undersøkelse hos øyelege.

1.1.4 Behandling

Barn med barneleddgikt behandles ofte hos flere grupper helsepersonell, inkludert lege, fysioterapeut og ergoterapeut (1). De to sistnevnte er viktig og kan forhindre eller bremse funksjonsnedsettelsen. Ofte har barnet et tilpasset treningsprogram, noe som kan være nyttig. Systemisk barneleddgikt er ikke så lett å behandle, og det mangler dokumentasjon på nyttige behandlingsopplegg (1). Det varierer fra tilfelle til tilfelle hva som er den beste behandlingen.

1.1.4.1 Medisiner

Antirevmatika deles vanligvis inn i tre hovedgrupper; sykdomsmodifiserende legemidler, symptommodifiserende legemidler og glukokortikoider (7-9). De sykdomsmodifiserende kalles DMARD (disease modifying anti-rheumatic drugs) og omfatter cytostatika, særlig metotreksat. Den antiinflammatoriske og immunsuppressive effekten av metotreksat utøves trolig av økt dannelse av

adenosin, som hemmer visse betennelsesprosesser (10). DMARD omfatter også biologiske medisiner, det vil si en farmakologisk gruppe av spesifikke proteiner som inhiberer proinflammatoriske cytokiner som interleukin-1 β , interleukin-6 og tumor nekrosefaktor- α (TNF- α) (11). Etanercept, infliksimab og adalimumab er TNF- α -hemmere. Biologiske legemidler er en ganske ny type behandling for barneleddgikt (12).

Symptommodifiserende legemidler består av analgetika og NSAIDs, og lindrer symptomene uten å hemme selve sykdomsprosessen ved leddgikt og beslektede sykdommer (7). Glukokortikoider reduserer betennelse og symptomer, men bremser også utviklingen av røntgenforandringer ved leddgikt.

De siste årene har det vært store endringer innen medikamentell behandling, med sterkt forbedrede muligheter til å gi kontinuerlig god eller fullstendig sykdomskontroll (1).

1.1.5 Immunsuppresjon

Immunsuppresjon er undertrykkelse av immunreaksjoner (13).

Immunreaksjoner er vanligvis gunstige og beskytter mot invasjon av virus, bakterier og andre fremmedlegemer, men de kan også være ugunstige, som ved autoimmune sykdommer. For å behandle autoimmune sykdommer benyttes medikamenter som demper kroppens immunreaksjoner (13). Blant de vanligste medikamentene er kortikosteroider, cyklosporin, azatioprin og metotreksat, men det utvikles stadig nye midler (8, 9). De immunsuppressive midlene demper immunsystemets angrep på kroppens egne celler, men de demper dessverre alle immunreaksjoner. Det fører til at man får høyere risiko for infeksjoner, særlig ved høye doser immunsuppressiva. Pasienter med JIA er dog ikke den mest immunsupprimerte pasientgruppen, for eksempel sammenlignet med kreftpasienter (10).

1.2 Varicella zoster

Varicella zoster, til vanlig kalt vannkopper, forårsakes av varicella zoster-virus (VZV). Dette viruset ble påvist for første gang i 1952 og tilhører familien herpes

viridae (14). Etter førstegangsinfeksjon vil viruset oppholde seg latent i dorsalrotsganglion i kroppen, med mulighet for reaktivering. Ved reaktivering av latent VZV får man herpes zoster, også kjent som helvetesild. Sammenhengen mellom vannkopper og herpes zoster ble beskrevet første gang i 1875 (14). Førstegangsinfeksjon hos barn gir vanligvis en mild sykdom med utslett (vannkopper), mens det hos voksne kan gi et mer alvorlig forløp. Immunsupprimerte er spesielt utsatt, .

1.2.1 Symptomer og forløp

De vanligste symptomene er lett feber og kløende utslett som raskt utvikler seg til vesikler (14). Disse vesiklene tørker etter hvert inn, og skorpen faller av i løpet av 1-2 uker. For friske personer er dette oftest en ufarlig sykdom, men immunsupprimerte kan få sjeldne komplikasjoner som varicellapneumoni og forskjellige nevrologiske sykdommer som encefalitt, Guillain-Barrés syndrom, transversell myelitt og hjernenerveutfall (15). Hos de immunsupprimerte kan vannkopper ha et veldig alvorlig forløp med høy dødelighet (16, 17).

1.2.2 Diagnostikk

Diagnostikken gjøres ved påvisning av virusantigen ved direkte immunfluorescenssteknikk i prøve fra utslett, eller ved påvisning av antistoffer (14). Ved encefalitt kan VZV-nukleinsyre påvises i spinalvæske.

1.2.3 Smitte

Varicella er svært smittsomt, mens herpes zoster er mye mindre smittsomt (14). Den vanligste smittemåten for varicella er luftsmitte (fjerndråpesmitte), men man kan også smittes via direkte kontakt med væske fra utslett (16). Deretter er man veldig smittsom i 1-2 dager før utslettet bryter ut og frem til det tørker inn, altså vanligvis fem dager. Immunsupprimerte kan derimot spre virus i en lengre periode (14). Mennesket er eneste reservoar for VZV.

1.2.3 Vaksine

Vaksinen mot varicella og herpes zoster inneholder svekkede, levende varicella zoster-virus dyrket i humane diploide celler i kultur (15). Denne vaksinen ble utviklet i Japan på 1970-tallet (18), og fikk tillatelse til markedsføring i Norge i 1997 (15). Den gir omkring 85% beskyttelse mot vannkopper, og minst 95% beskyttelse mot moderat og alvorlig sykdom. Det meldes sjelden om alvorlige komplikasjoner. I mange land inngår varicella-vaksine i barnevaksinasjonsprogram, men ikke i Norge (15). Likevel kan den være aktuell for personer med økt risiko for alvorlig forløp av vannkopper, som for eksempel immunsupprimerte (19). Den kan også være relevant for ungdommer og voksne som ikke har hatt vannkopper, særlig dersom de omgås immunsupprimerte.

2 Materiale og metode

Dette er en kvalitetskontrollstudie med godkjenning av personvernombud ved Universitetssykehuset i Nord-Norge, og den er dekket av informert samtykke som tidligere er innhentet til "Nordisk barneleddgiktsstudie", som er REK-godkjent. Alle pasienter med nydiagnostisert JIA mellom 1997-2012 i Troms og Finnmark ble inkludert i prosjektet. Alle med barneleddgikt i disse to fylkene behandles og følges opp på barneavdelingen ved UNN. Dermed er det nær populasjonsbasert materiale. Prosjektet bygger videre på et forprosjekt av Anne Marthe Boldingh, som ble utført i 2010-2011, der hun samlet inn data på pasientene fra 1997-2010. Jeg har oppdatert denne statistikken og innlemmet nydiagnostiserte fra 2010-2012 gjennom å gå gjennom journalene deres ved UNN. Pasientene ble identifisert ved hjelp av en eksisterende prospektivt innsamlet studiedatabase, og gjennom denne fant jeg antall barn som er behandlet med DMARD. Disse pasientenes journaler ble undersøkt retrospektivt for VZ-serologisk status, responsrate til VZV og insidens og behandling av VZI. I noen tilfeller manglet det informasjon i journalene, så da ringte jeg pasientene/pasientens foreldre og innhentet supplerende informasjon om de pasientene som ikke var immun for VZ. Totalt 36 pasienter/foreldre ble ringt, og de ble informert om at dette er et kvalitetsprosjekt utført av meg i samråd med

min veileder ved Barneavdelingen ved UNN, at det er frivillig å svare, samt at de er anonymisert i studiematerialet.

For å få frem resultatene har jeg gått gjennom studiematerialet og brukt deskriptiv statistikk som statistisk metode. Av dataprogrammer har jeg brukt IBM SPSS Statistics, versjon 22.

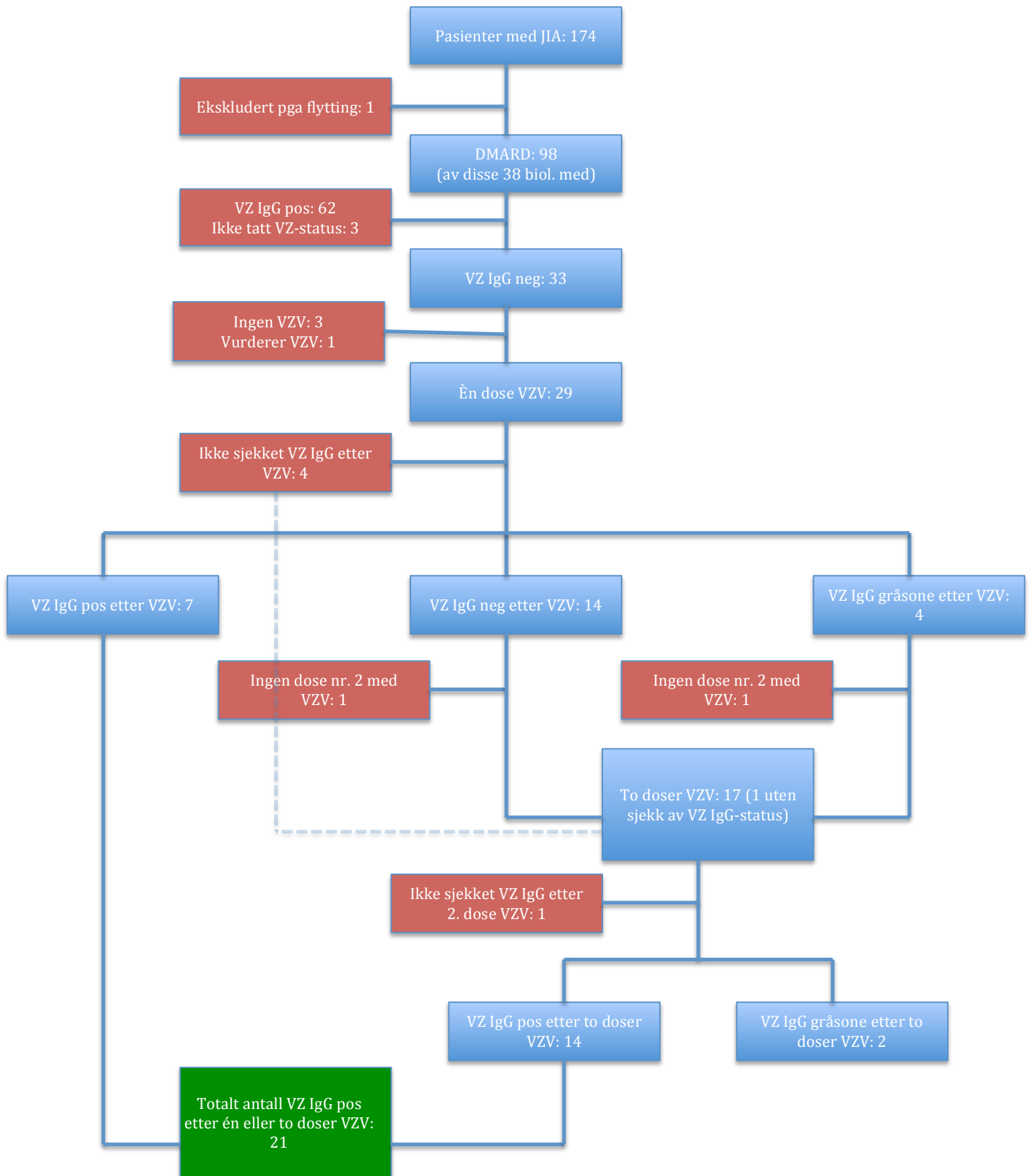
Når det gjelder arbeidsprosessen begynte den med litteratursøk høsten 2013. Gjennom dette har jeg tilegnet meg kunnskap om barneleddgikt, vannkopper og vaksinasjon. Det tok et par måneder fra høsten 2013 før veileder kunne bekrefte at prosjektet virkelig var REK-godkjent, så jeg begynte ikke for alvor med oppgaven før våren 2014, etter travle og hektiske måneder i praksis. I mars 2014 dro jeg til Tromsø i tre dager for å jobbe intensivt med å oppdatere studiematerialet, noe som inkluderte å gjennomgå journaler for å legge til nye tilfeller av JIA i Troms og Finnmark siden 2010, samt å se om det var noen endringer på de pasientene som allerede var inkludert i forprosjektet. Senere på våren ringte jeg pasienter og foreldre for å fylle inn supplerende informasjon. Dette gikk veldig greit, og de fleste var samarbeidsvillige. Etter dette har jeg gjort supplerende litteratursøk og prøvd å systematisere resultatene som er kommet fram i studien. Deretter begynte skrivingen og utformingen av oppgaven.

3 Resultater

Studiegruppen omfattet 174 pasienter og 98 (56%) av dem ble behandlet med DMARD (figur 1). Av de 98 som ble behandlet med DMARD hadde 33 (34%) en negativ VZ IgG-titer før behandlingen startet. En dose VZ-vaksine ble gitt til 29 (88%) av disse før oppstart av behandling med DMARD. Etter vaksine ble immunstatus sjekket hos 25 (86%). Av de 25 som fikk én dose VZ-vaksine og ble kontrollert etterpå var 7 (28%) VZ IgG-positive, 14 (56%) var VZ IgG-negative, og 4 (16%) var i en gråson. Av de 18 som var enten VZ IgG-negative eller i en gråson, ble 16 (89%) vaksinert en gang til. En pasient fikk to doser vaksine uten å ha sjekket immunstatus etter første vaksine, så totalt antall pasienter som fikk to doser vaksine var 17. Etter 2. dose var 14 av 17 VZ IgG-positive, mens to fortsatt var i en gråson. Totalt var 21 av 29 som ble vaksinert VZ IgG-positive etter en eller to vaksiner, altså 72%.

Det ble ikke registrert noen alvorlige komplikasjoner etter VZ-vaksinen. Totalt utviklet 13 pasienter VZI, 11 av disse var vaksinert (tabell 2). Disse resultatene ble sammenlignet med en tidligere studie fra Barneavdelingen ved UNN fra 1985-1994 (tabell 3). Av de 12 barna som utviklet VZI, fikk 5 intravenøs acyclovir-behandling, mens 5 fikk valaciclovir i tablettform (tabell 2). 3 av pasientene ble innlagt på sykehus for intravenøs acyclovir-behandling. Symptomene til pasientene var generelt milde, og varierte fra et par vesikler til feber og utslett. Det var veldig store forskjeller mellom hvor lenge etter VZV at pasientene fikk VZI, og varierte fra 0 til 10,5 år (gjennomsnitt: 2,6 år).

Figur 1. Studiegruppen av pasienter med JIA, deres varicella zoster-immunitet, vaksinasjon og vaksinerespons. VZ: Varicella zoster. VZ IgG: VZ-immunoglobulin G. VZV: VZ-vaksine.



Tabell 2. Pasienter med varicella-infeksjon (VZI) i studiegruppen. VZ IgG: VZ-immunoglobulin G. VZV: VZ-vaksine. MTX: Metotreksat.

nr., kjønn	Alder ved diagnose JIA (år)	VZ IgG før DMARD	Antall doser VZV	VZ IgG positiv etter VZV	Alder ved VZI	VZI etter VZV (år)	Medikasjon ved tidspkt. for VZI	Behandling for VZI	Symptomer
1. Jente	2,6	Negativ	Ingen	Ikke undersøkt	7	Ikke VZV	MTX sc./Etanercept	Aciclovir iv.	Milde
2. Gutt	2,9	Negativ	2	Positiv	8	4,5	MTX sc.	Valaciclovir p.o.	Milde
3. Jente	5,3	Negativ	1	Positiv	7	0	MTX sc.	Ingen	Milde
4. Gutt	0,9	Negativ	2	Positiv	12	10,5	MTX sc.	Valaciclovir p.o.	Milde
5. Jente	2,3	Negativ	1	Positiv	4	1,25	MTX p.o.	Ingen	Milde
6. Gutt	2,9	Negativ	Ingen	Ikke undersøkt	5	Ikke VZV	Infliksimab/kortiko- steroider p.o.	Aciclovir i.v./ valaciclovir p.o.	Milde
7. Gutt	1,9	Negativ	2	Positiv	6	0,5	Etanercept	Aciclovir iv.	Milde
8. Jente	2,8	Negativ	2	Gråson	4	1	MTX sc.	Ingen	Milde
9. Jente	2,8	Negativ	1	Ikke undersøkt	6	4	MTX p.o.	Valaciclovir p.o.	Milde
10. Jente	5,2	Negativ	1	Ikke undersøkt	8	2	MTX sc./Etanercept	Aciclovir p.o./ valaciclovir p.o.	Milde
11. Jente	1,1	Negativ	2	Positiv	2	0	MTX p.o.	Aciclovir mikst.	Milde
12. Gutt	0,8	Negativ	2	Positiv	8	0	MTX sc.	Valaciclovir p.o.	Milde
13. Jente	1,9	Negativ	1	Positiv	7	5	MTX sc.	Valaciclovir p.o.	Milde

Tabell 3. Sammenligning av varicella zoster-immunitet og -infeksjon i to kohorter ved UNN: 1985-1994 vs. 1997-2010. VZ IgG: VZ-immunoglobulin G. VZI: VZ-infeksjon.

	1985-1994	1997-2012
Pasienter med JIA	165	174
DMARD	66 (40%)	98 (56%)
VZ IgG-negativ (% av de som bruker DMARD)	36 (55%)	33 (34%)
VZI	8 (4,9%)	13 (7,4%)
VZ-Ig (% av VZ IgG- negative som bruker DMARD)	9 (25%)	3 (9%)

4 Diskusjon

Hovedfunnene i denne studien er at det viste seg å være trygt å vaksinere disse pasientene for VZ. Ingen utviklet alvorlige symptomer, og de ble raskt behandlet med antivirale midler dersom de utviklet tegn til VZI eller ved mistanke til VZ-

eksponering. 13 (39%) av de 33 pasientene som hadde negativ VZ IgG-titer før behandling med DMARD utviklet VZI med milde symptomer. 11 av disse var vaksinert, og utviklet VZI i gjennomsnitt 2,6 år etter vaksine. 29 (88%) av de 33 med negativ VZ IgG-titer fikk VZV, og siden 18 av dem ikke utviklet VZI har vaksinen hatt god effekt hos 62% av pasientene.

Sammenligner jeg mine resultater med resultatene fra 1985-1994 (tabell 3) ser jeg at antallet pasienter som behandles med DMARD har økt med 16%, mens antallet pasienter som er VZ IgG-negative har sunket med 21%. Dette kan tyde på at behandlerne ved UNN har vært flinkere i den senere tid til å vaksinere og følge opp pasienter i risikogruppen. Samtidig er det en liten økning i antallet som får VZI. Gitt at man vaccinerer flere i dag enn før, kan kanskje dette skyldes at noen av pasientene får en lett varicellalignende sykdom like etter vaksinasjon (15).

Styrkene ved denne studien er at den er prospektiv og følger pasientene underveis i sykdomsforløpet, samt at den følger alle barn som er diagnostisert med juvenil idiopatisk artritt i Troms og Finnmark. Noen svakheter er at en del av materialet er basert på retrospektiv innhenting av data angående varicella fra pasientenes journaler, og at noen av pasientene/foreldrene som ble ringt var usikre på eller husket dårlig om pasienten hadde hatt tegn til VZI.

Ifølge andre studier på barn med JIA som får immunsuppressiva og levende vaksiner viste det seg at meslinger-, kuma- og røde hunder-booster-vaksine var forsvarlig, inkludert de som ble behandlet med prednison, metotreksat eller etanercept (20, 21). Studier av effekten av inaktiverte vaksiner, inkludert influensavaksine (22, 23), hepatitt B-vaksine (24) og meningokokk C-vaksine (25) hos pasienter med JIA har heller ikke vist seg å gi alvorlige symptomer.

Det er anbefalt av EULAR at alle barn med revmatiske sykdommer bør undersøkes for VZ-historikk og immunstatus (26). Dette gjelder særlig pasientene som skal behandles med høye doser immunsuppressiva eller biologiske medikamenter. I tilfelle seronegativitet for VZ burde VZV vurderes, ideelt sett før oppstart med immunsupprimerende behandling. Hos alle

pasientene i denne studien var det undersøkt immunstatus før oppstart med DMARD, og det viser at dette tas på alvor av behandlerne ved UNN.

I følge Nasjonal Kompetansetjeneste for Barne- og Ungdomsreumatologi (NAKBUR) bør to doser VZV gis til alle ikke-immune barn med JIA før start av immunsupprimerende behandling (27). Basisvaksinasjon består av to doser, intervallet mellom dosene bør være minst 6 uker og aldri mindre enn 4 uker. 2. dose kan gis dersom immunsupprimerende behandling er moderat. Vaksinasjon til immunsupprimerte bør følges opp med måling av antistoffer to måneder etter siste dose. Dette betyr at man ikke trenger å sjekke immunstatus etter første dose VZV, slik det er gjort hos mange av pasientene i min studie. Da kan man gi andre dose "blindt" og deretter sjekke immunstatus. Videre mener NAKBUR at barn på høy immunsupprimerende behandling som ikke har oppnådd beskyttende antistoffnivå to måneder etter andre dose bør få spesifikt varicella zoster-immunglobulin (VZIG) dersom de eksponeres for varicella-virus.

Statens legemiddelverk mener at vaksinasjon av pasienter som står på immunsuppressiv behandling bør unngås så lenge slik behandling pågår, men at det kan og bør vurderes vaksine hos pasienter med immunsvikt der fordelene oppveier risikoen (28). De skriver videre at immunkompromitterte pasienter kan respondere svakere på varicella-vaksinen enn immunkompetente personer, at noen kan få symptomer til tross for riktig administrasjon av vaksinen, og at disse pasientene bør observeres nøye for tegn på varicella.

Varicella-vaksine gir generelt høy grad av beskyttelse mot VZI (29, 30). I min studie ser man at 72% av de som fikk vaksine var seropositive etter en eller to doser. To tredjedeler av de vaksinerte trengte to doser for å oppnå seropositivitet. Grunnen til at vaksinen har hatt litt lavere effekt hos pasientene i min studie, kan være at oppstart av immunsupprimerende behandling har startet relativt raskt etter at de fikk første dose vaksine.

5 Konklusjon

Det er trygt å varicella-vaksinere nordnorske pasienter med juvenil idiopatisk artritt som behandles med DMARD, så fremt de følges like bra opp som de gjør ved UNN. Ingen av pasientene i denne undersøkelsen fikk alvorlige eller livstruende symptomer ved VZI, og de som fikk utbrudd eller hadde tegn til det fikk raskt antiviral behandling og oppfølging. En stor andel av pasientene oppnådde seropositivitet for VZ etter én eller to doser VZV.

Ifølge NAKBUR trenger man heller ikke undersøke immunstatus hos pasientene etter første dose lenger, slik det ble gjort hos 86% av pasientene i denne studien. I stedet bør man gi to doser til alle og sjekke nivåene av antistoffer to måneder etter siste dose, noe som forenkler arbeidet ved sykehusene.

6 Referanser

1. Norsk Helseinformatikk. Barneleddgikt - systemisk type. Available from: <http://nhi.no/foreldre-og-barn/barn/sykdommer/barneleddgikt-systemisk-2836.html?page=all>.
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(2):390-2.
3. Norsk Helseinformatikk. Autoimmune sykdommer. Available from: <http://nhi.no/sykdommer/allergi/diverse/autoimmune-sykdommer-2527.html?page=all>.
4. Martini A, Lovell DJ. Juvenile idiopathic arthritis: state of the art and future perspectives. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(7):1260-3.
5. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369(9563):767-78.
6. McCann LJ, Wedderburn L. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2006;2006;91:ep29- ep36. doi: 10.1136/adc.2004.066050.
7. Øye I, Kvien TK. Antirevmatika. I Store medisinske leksikon. Hentet 15. mai 2014 fra <http://sml.snl.no/antirevmatika>.
8. Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2005;294(13):1671-84.
9. Hashkes PJ, Laxer RM. Update on the medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Current rheumatology reports*. 2006;8(6):450-8.
10. Norsk Legemiddelhandbok. Metotreksat. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/38915>.
11. Horneff G. Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert opinion on biological therapy*. 2013;13(3):361-76.

12. Stoll ML, Cron RQ. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. *Pediatric rheumatology online journal*. 2014;12:13.
13. Store Norske Leksikon. Immunsuppresjon. Available from: <http://snl.no/immunsuppresjon>.
14. Folkehelseinstituttet. Varicella (vannkopper) og herpes zoster (helvetesild). Available from: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content_6493&Main_6157=6287:0:25,5499&MainContent_6287=6493:0:25,6833&Content_6493=6441:82885::0:6446:128::0:0.
15. Folkehelseinstituttet. Varicella- og herpes zostervaksinasjon - veileder for helsepersonell. Available from: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content_6493&Main_6157=6287:0:25,5501&MainContent_6287=6493:0:25,6826&Content_6493=6441:68714::0:6446:26::0:0.
16. Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clinical microbiology reviews*. 1996;9(3):361-81.
17. Gershon AA. The immunological basis for immunization. Varicella-zoster virus. Available from: <http://www.who.int/immunization/documents/ISBN9789241596770/en/index.html>.
18. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet*. 1974;2(7892):1288-90.
19. Nøkleby H. Vaksinerings av immunsupprimerte. Available from: [http://legeföreningen.no/PageFiles/24277/Vaksinerings av immunsupprimerte.pdf](http://legeföreningen.no/PageFiles/24277/Vaksinerings%20av%20immunsupprimerte.pdf).
20. Heijstek MW, Pileggi GC, Zonneveld-Huijssoon E, Armbrust W, Hoppenreijns EP, Uiterwaal CS, et al. Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(10):1384-7.
21. Borte S, Liebert UG, Borte M, Sack U. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009;48(2):144-8.
22. Kanakoudi-Tsakalidou F, Trachana M, Pratsidou-Gertsis P, Tsitsami E, Kyriazopoulou-Dalaina V. Influenza vaccination in children with chronic rheumatic diseases and long-term immunosuppressive therapy. *Clinical and experimental rheumatology*. 2001;19(5):589-94.
23. Malleson PN, Tekano JL, Scheifele DW, Weber JM. Influenza immunization in children with chronic arthritis: a prospective study. *The Journal of rheumatology*. 1993;20(10):1769-73.
24. Kasapcopur O, Cullu F, Kamburoglu-Goksel A, Cam H, Akdenizli E, Calykan S, et al. Hepatitis B vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(9):1128-30.
25. Zonneveld-Huijssoon E, Ronaghy A, Van Rossum MA, Rijkers GT, van der Klis FR, Sanders EA, et al. Safety and efficacy of meningococcal c vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(2):639-46.

26. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Kone-Paut I, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(10):1704-12.
27. NAKBUR. Anbefalte retningslinjer for vaksinasjoner til barn med barneleddgikt (juvenil idiopatisk artritt - JIA). Available from: http://www.oslo-universitetssykehus.no/omoss_/avdelinger_/nasjonalt-kompetansesenter-for-barne--og-ungdomsrevmatologi-nakbur_/Documents/Retningslinjer/Vaksinasjon ved JIA _retningslinjer.pdf.
28. Statens legemiddelverk. Varilrix, SPC. Available from: http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-08265.pdf.
29. Wang Z, Yang H, Li K, Zhang A, Feng Z, Seward JF, et al. Single-dose varicella vaccine effectiveness in school settings in China. *Vaccine*. 2013;31(37):3834-8.
30. Liese JG, Cohen C, Rack A, Pirzer K, Eber S, Blum M, et al. The effectiveness of varicella vaccination in children in Germany: a case-control study. *The Pediatric infectious disease journal*. 2013;32(9):998-1004.