



**Karolinska
Institutet**

Vaccination av immunsupprimerade

SK-kurs Umeå november 2019

Helena Hervius Askling

Smittskyddsläkare/Verksamhetschef

Smittskydd/Vårdhygien/Strama, Sörmland

Överläkare

Södersjukhuset/Sacchska barnsjukhuset, Stockholm

Karolinska Institutet, Stockholm, SWEDEN

helena.hervius.askling@ki.se

Huvudbudskap

- Inaktiverade vacciner ”går alltid bra”
 - Levande försvagade vacciner är kontraindicerade (?)
 - Vaccinsvaret är sämre men ändå mildare sjukdom
 - Stäm av med behandlande läkare ang sjukdom/behandling
-

Vilka sjukdomar och vilka mediciner gäller det?

HIV, rheumatoid arthritis,
HumanStemCellTransplantation,
InflammatoryBowelDisease, psoriasis,
SolidOrganTransplantation, rituximab,
HIV-drugs, biologics, TNF-inhibitors,
methotrexate, cyclosporine, tacrolimus,
spondyloarthritis, azathioprin, SLE,
corticosteroides

Särskilda riskgrupper

för svårare sjukdom OCH för dåligt vaccinsvar

Äldre

Gravida

”Immunsuppression” - heterogen grupp

Travellers with immune-mediated inflammatory diseases (IMID): : are they different?



161

ORIGINAL ARTICLE

Travelers With Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Are They Different?

Veronika K. Jaeger, MSc,^{*†} Rolanda Rüegg, MD,[‡] Robert Steffen, MD,[‡] Christoph Hatz, MD,^{†‡} and Silja Bühler, MD, MSc[‡]

^{*}Department of Rheumatology, Basel University Hospital, Basel, Switzerland; [†]Department of Medicine and Diagnostics, Swiss Tropical and Public Health Institute, Basel, Switzerland; [‡]Department of Public Health, Division of Infectious Diseases/Travel Clinic, Epidemiology, Biostatistics and Prevention Institute (formerly Institute of Social and Preventive Medicine), Zurich, Switzerland

DOI: 10.1111/jtm.12184

Travellers with immune-mediated inflammatory diseases (IMID): are they different?

22,584 travellers at Zurich Travel Clinic during 2 years

1,8% suffered from IMID

34,2% used immunomodulating drugs

Conclusion: IMID and non-IMID had similar travel patterns:
exposed to same health risk!

HSCT /SOT/HIV

Do they travel?

23% (n=15440) HIV+ and transplanted patients.

Hochberg NS et al Mayo Clin Proc 2013

20-45% of HIV+ patients 36% of SOT patients travel internationally regularly

Salit IE et al Can Med Assoc J 2005

Uslan DZ et al Transplant 2008

Boggild KA et al J Travel Med 2004

Inaktiverade vacciner och immunsuppression

some **Biologics**

Interleukin-1 blocking agent
(kineret)

B-cell depleting agent
Monoclonal antibody
chimeric(rituximab)

T-cell activation inhibitor
(abatacept)

Interleukin-6 blocking agent
(tocilizumab)

TNF-inhibitors

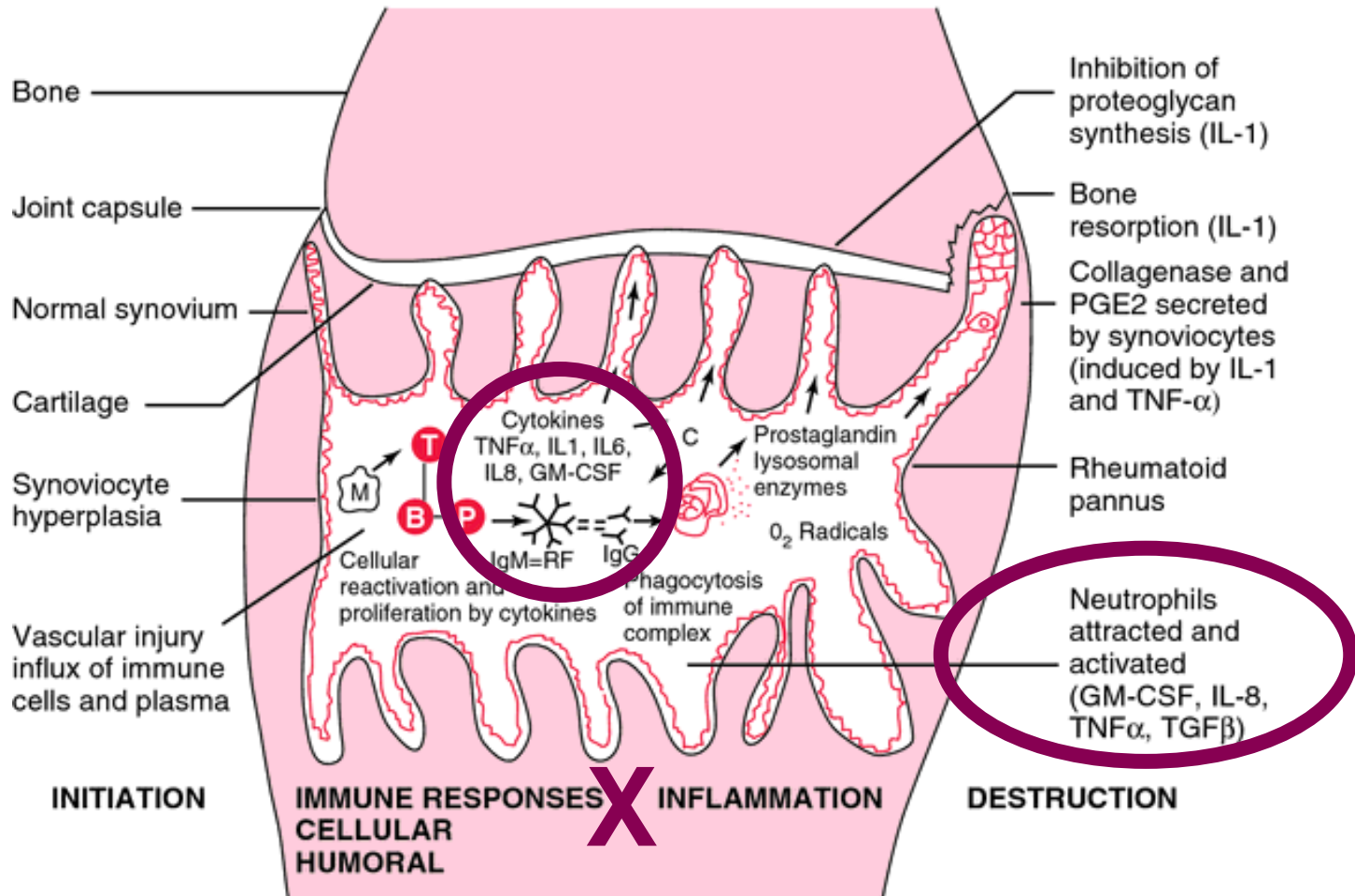
Receptor (etanercept)

Monoclonal antibodies (mab)

Chimeric/ humanized
(infliximab, certolizumab-pegol)

Human
(adalimumab, golimumab)

What is the effect of biologics?



Biologics – what is it all about?

- Broadened indications for use; rheumatology, gastroenterology, dermatology, nephrology
- Increasing number of patients; Europe > 500 000
- Success story of the treatment of inflammatory diseases
- Patients are regaining life-activity -> travelling

Vaccination and immunosuppression; what do we already know?

- Inactivated vaccines safe - **No evidence of flare of the inflammatory disease**
- Vaccination response often inferior- but enough?
- Small samples – statistical power not enough in most studies

Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations *RMD Open*. 2019 Sep 9;5(2):e001035. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001035. eCollection 2019

Influenza vaccines trivalent inactivated (TIV)

and TNFi adults

(+++ equal to healthy controls)

First author	Year	Disease	N	Controls	Vaccination response TNFi group
Fomin	2006	RA	112	yes	++
Kaine	2007	RA	208	yes	+++ (MTX lower response but not significant)
Kapetanovic	2007	RA	167	yes	++ (significantly better response if MTX alone!)
Oren	2008	RA	64	yes	++
Gelinck	2008	RA, other arth., IBD	130	yes	++ (lower but protective levels)
Kobie	2011	RA	261	yes	++(lower but protective levels) Impaired B-cell/plasmablasts response

Influenza vaccines H1N1 and TNFi adults

(+++ equal to healthy controls)

First author	Year	Disease	N	Controls	Vaccination response TNFi group
Cullen G	2011	IBD	108	no	++ Non-adjuvanted vaccine
Adler S	2012	RA, vasculitis, SpA	149	yes	++ (MTX reduced response) Adjuvanted vaccine
Franca ILA	2012	RA, SpA	120	yes	++ (reduced with MTX, older age, SpA)
Ribeiro AC	2013	RA	240	yes	+++ (MTX reduced response) Non-adjuvanted vaccine

Pneumococcal vaccines and TNFi

adults, all polysaccharide except *7-valent conjugate.
(+++ equal to healthy controls)

First author	Year	Disease	N	Controls	Vaccination response TNFi group
Mease	2004	Psoriasis art.	184	yes	+++ (add MTX++)
Elkayam	2004	RA, SpA	33	yes	++
Kapetanovic	2006	RA	196	yes	+++ (add MTX:++)
Kaine	2007	RA	208	yes	+++ (add imm supp: +)
Melmed	2010	IBD	64	yes	++
Kapetanovic*	2011	RA, SpA	505	yes	+++ (+ in MTX group and older)
Kapetanovic	2013	<i>follow-up 1.5 years</i>	398	yes	older, high disease activity, long duration = less persistence

Vaccination and....

- **Interleukin-1 blocking agents (kineret)**
No relevant study
- **Interleukin-6 blocking agents (tocilizumab, TCZ)**
PPV23/InfluenzaTIV in RA patients, N= 190/194
Vaccine response +++ (impaired by MTX-combination)

Mori S et al. 2012 and 2013

Vaccination and B-cell depleting agent monoclonal ab (rituximab)

Influenza vaccine TIV

(+++ equal to healthy controls)

First author	Year	Vaccine	Disease	N	Controls	Vaccination response in rituximab group
Oren S	2008	Influenza	RA	43	yes	+
van Assen S	2010	Influenza	RA	23	yes	+ (restored 6-10 months)
Arad U	2011	Influenza	RA	46	yes	++
Eisenberg RA	2013	Influenza	Rheumatic	17	yes	+

Hepatit A vaccin och Äldre

Lägre antikropps nivåer efter vaccination- klinisk betydelse?

Anti-HAV GMT (Geometric mean titers) x 1.7 hos de under 45 år
Både efter priming och boosterdos.

Seroprotektion (Anti-HAV ≥ 20 mIU/mL)

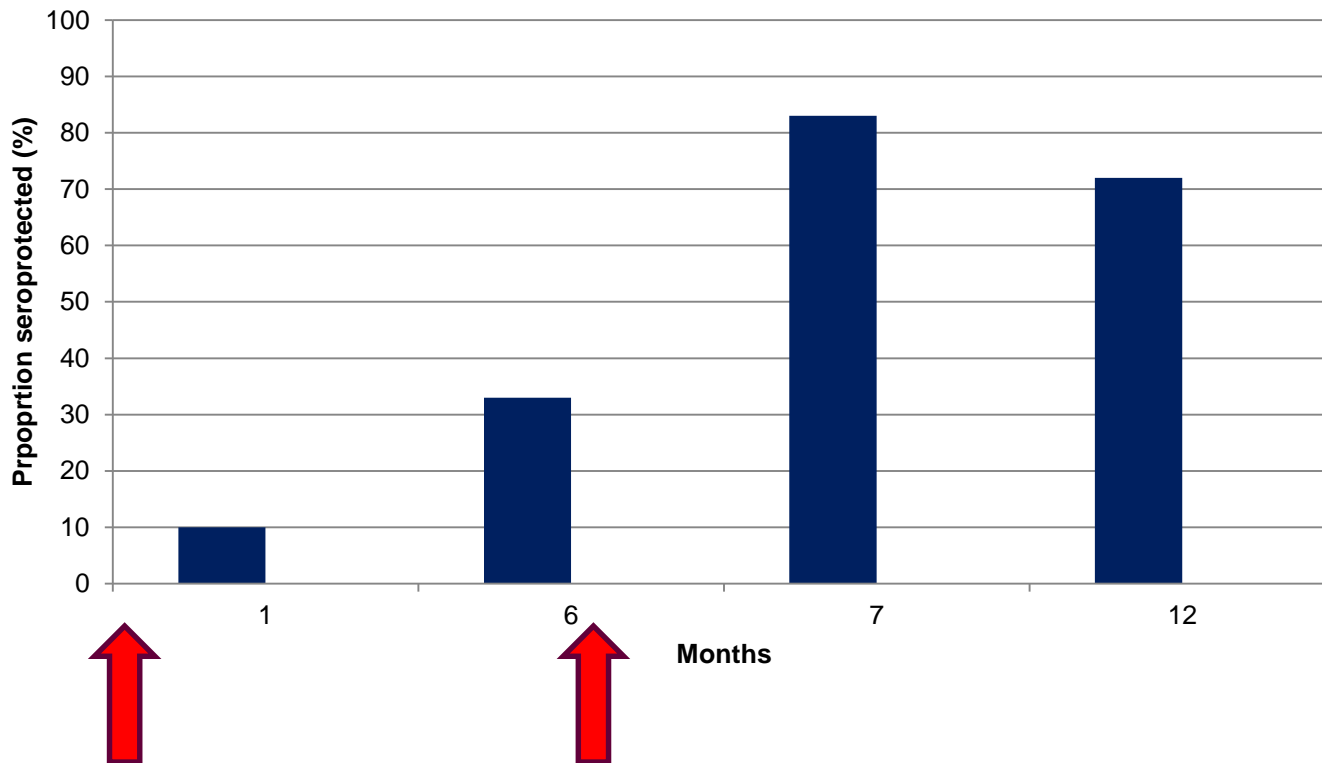
Efter dos 1: Yngre 100% och äldre 65%

Efter dos 2: Yngre 100% och äldre 97%

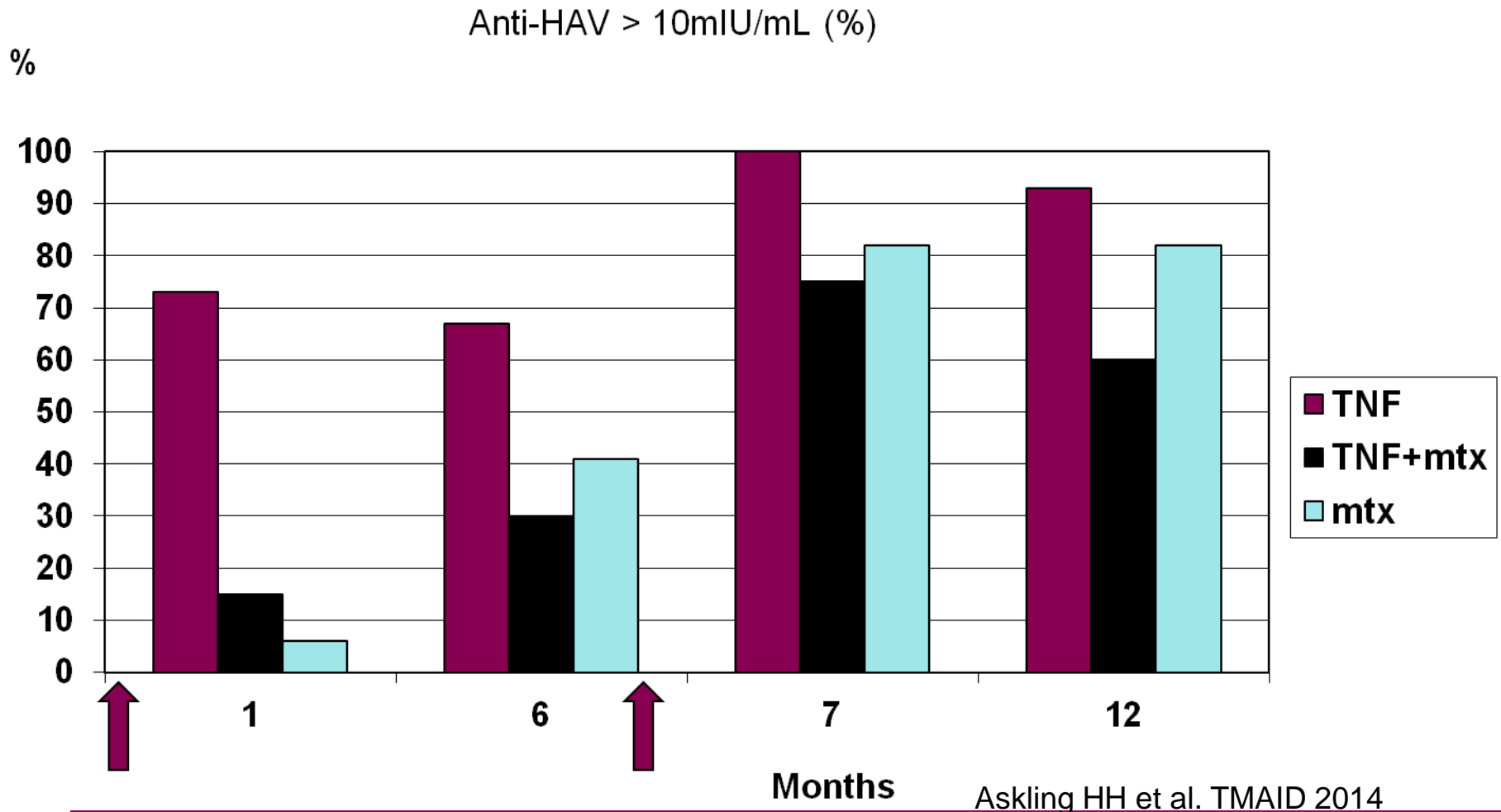
D´Acremont V et al. J Trav Med 2006

Hepatit A vaccin och Rheumatoid artrit

Andel RA-patienter med TNF-hämmar- och/eller methotrexatebehandling som är hepatit A-immuna (anti-HAV > 20 mIU/mL) efter vaccination



Andel RA-patienter med TNF-hämmar- och/eller methotrexatebehandling som är hepatit A-immuna (anti-HAV>20 mIU/mL) efter vaccination, uppdelat på behandling.



Fler hepatit A doser före resan till immunsupprimerade?

Ja om kort om tid ge två doser

87 RA patienter TNFi och/eller MTX, medianålder 50 .

Dubbel dos (n=45) + en booster efter 6 mån
eller

Två doser med en månads intervall(n=42)+ en booster efter 6 mån

58 friska (medianålder 60) fick två doser (0,6 månader)

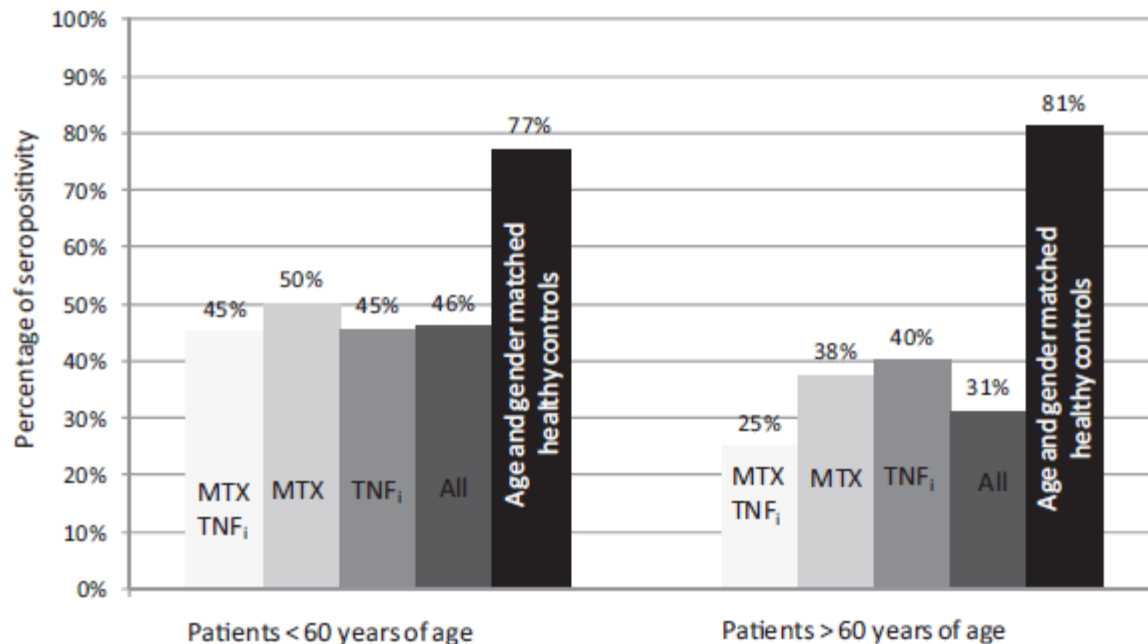
Seroprotektion två månader efter första dosen/erna

84% av patienterna

100% av de friska yngre, 76% av friska äldre (> 50 år)

Efter 12 månader 97% i båda grupperna

TBE-vaccination till RA-patienter med TNF-hämmare och eller metotrexate



Protection (percentage) as given one month after the last TBE-vaccine dose (3 doses for <60 years and 4 doses for ≥60 years) for patients (n = 66) and corresponding controls (56; 10 unmatched patients) divided by age and treatment groups. Seroprotection was defined as ED₅₀ ≥ 5. TNFi = TNF-inhibitor. MTX = Methotrexate.

Övriga vacciner och immunsuppression

Få studier

Inaktiverade vaccin: använd liberalt –risken för svår sjukdom är större. Säkerställ optimal priming (tex rabies) och uppföljande booster i vissa fall (tex penumokock, meningokock)

Levande försvagade generellt kontraindicerade men beror på risk för sjukdom ex Gula Febern vaccin; sätt ut behandlingen? Ge om liten dos och hög risk för sjukdom. Små fallstudier finns

Levande vacciner och immunsuppression

Croce E et al. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases. Solid organ transplantation or after bone marrow transplantation – A systematic review of randomized trials, observational studies and case reports. *Vaccine 2017.* (Review.)

64 artiklar granskade (publicerade 1977-2016, barn och vuxna)

40 IMID-patienter (inflammatoriska/autoimmuna sjukdomar)

16 SOT-patienter(organtransplantation)

8 HSCT –patienter (benmärgstransplantation)

21 082 patienter varav 20 556 IMID

IMID-patienter

Bältrosvaccin	19 630 patienter
MMR vaccin	474 patienter
Gula Febern vacc	233 patienter
Vattkoppsvaccin	202 patienter
Oralt tyfoidvaccin	10 patienter
BCG	5 patienter
Oralt poliovaccin	1 patient
Smittkoppsvaccin	1 patient

Resultat

21082 patienter

280 adverse events varav 269 milda/lokala

11 allvarliga (Severe Adverse Events)

IMID – sjukdomsutbrott

- **Gula Febern vacc.** YEL-AVD 49 årig kvinna med SLE+RA som fick dexamethasone+mtx 4 dagar efter vacc. Avled. Batchen hade 20x högre risk att utveckla YEL-AVD!
 - **MMR** aktiv juvenil RA och MTX-beh, utslag 20 dagar efter vaccination dos 1
 - **Varicellavaccin.** Två fall av sjukdom post vaccination (vardera primär och sekundärdos)
 - **HZV vaccin.** 5 fall postvacc.
 - **Oralt poliovacc.** Ej symptom, vaccinvirus i feaces.
 - **BCG** till 3-mån barn vars mor behandlats med infliximab. Avled.
 - **Smittkoppor.** Under beh med lokala steroider mot eksem. Utslag i ansikte och feber. Beh med hyperIG.
-

SOT /Organtransplantation - sjukdomsutbrott

- MMR vaccin. 2 patienter fick parotit.
 - Varicellavacc. 14 pat (12 primodos)
-

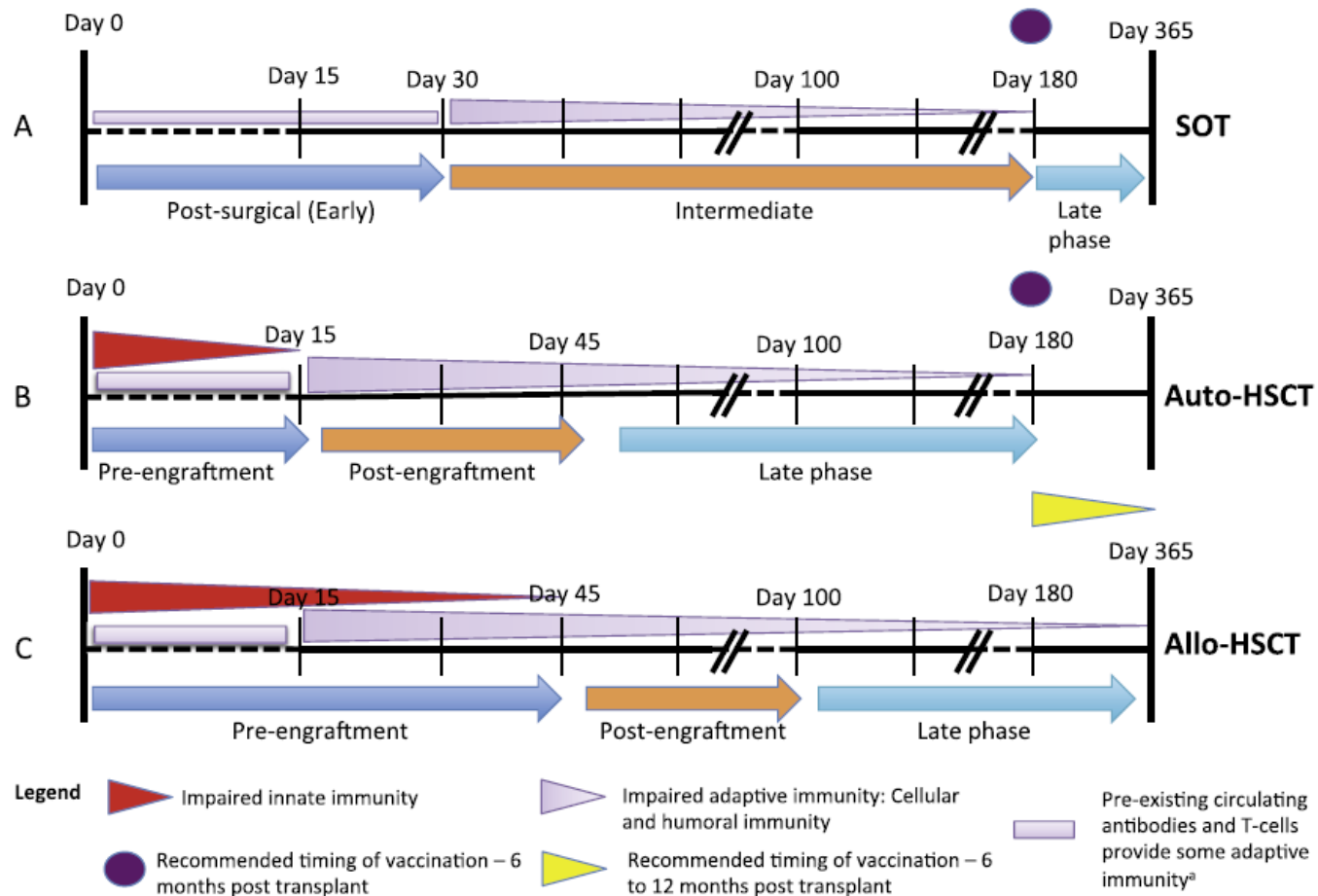
HSCT/Benmärgstransplantation- sjukdomsutbrott

- 4 fall av varicella efter vaccination

Live-attenuated vaccines and biologics

- **Cave** vaccination with live-attenuated vaccines during treatment.
 - But....depends on level of immunosuppression and risk for disease
 - Live vaccines should be given at least **one month before initiation of biologics.**
 - Depending on drug used, after discontinuation of biologics, **wait at least three months before administration of a live vaccine and even longer after rituximab; discuss with specialist!**
-

HSCT and SOT



HSCT and (travel) vaccination

- Heavy immunosuppression initially 3 months.....
.....but fading out 12 months (auto)-24 months (allo)
 - Pre-transplant structured travel history (for possible prevention of opportunistic infections) and future travel-plans
 - GVHD indicates more immune suppression
 - Inactivated vaccines probably safe, but not very effective first 6m
 - Live attenuated vaccines general contraindicated before 12 m (auto) – 24 months (allo)
-

SOT and (travel) vaccination

- Median-heavy immunosuppression, long duration
 - Pre-transplant structured travel history (for possible prevention of opportunistic infections) and future travel-plans
 - Depending on drug used/discuss with specialist
 - Inactivated vaccines safe but not very effective

Kotton CN et al Am J Transplant 2005
 - Live attenuated vaccines in general contraindicated. Yellow-fever vaccine antibodies given *before* SOT persist after transplantation

Wyplosz et al. Am J Transplant 2013
-

HIV (ART-tx) and travel vaccination

Live vaccines can be used : CD4 > 200/ μ /L or > 15%

Live vaccines safe: CD4 > 500/ μ /L or > 15%

YF-vaccines given to many HIV-positive; safe but antibody titres lower; less effective??

Inactivated vaccines

Hepatitis A one dose 52-94% seroprotection, 70% if 2 doses

TIV, JE, hepatitis B suboptimal titres

Essential to prevent infections; might cause increased viral load

Hepatit A vaccin och HIV+

HIV+

2 doser: 50-95% skyddande antikropps nivåer (men lägre än hos HIV-) men beroende av CD4 och virusnivåer

3 doser bättre än 2 doser (OR3.36, 95% CI 1.14-9.93)

Mätt som kvarvarande anti-HAV >20 mIU/mL efter 5 år, justerat för ålder, ART, CD4, och virusmängd, rökning, hepatit, syfilis.

Cheng et al J Infect Dis 2016

Remarks

- **High dose corticosteroids = ≥ 20 mg prednisone** daily for more than 2 weeks is affecting most immune pathways and effectively impairs serologic response, and constitutes an contraindication for live vaccines
 - **Only asplenia with no underlying disease** is not a contraindication for live attenuated vaccines
 - **BCG always contraindicated** in "all" immunosuppressed conditions
-

Hur gör vi då?

- Om möjligt vaccinera före diagnos/behandling; anamnes med fokus på framtida resor
- Undvik inte vaccinering av immunsupprimerade - de behöver skyddet bättre än friska!
- Bara TNF-hämmare inte så immunsupprimerande.
- Undvik levande vacciner – men kan ges ibland...
- Extra primingdos!?
- Immunoglobulin mot hepatit A
- Om praktiskt möjligt: kontrollera serologisvar
- Gott samarbete med kollegor som har patienterna och kan sjukdomarna/medicinerna

Rekommenderad läsning

- **Croce E et al.** Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases. Solid organ transplantation or after bone marrow transplantation – A systematic review of randomized trials, observational studies and case reports. *Vaccine* 2017.
 - **Aung AK , Trubiano JA,. Spelman DW.** Pre-travel risk assessment, advice and vaccinations in immunocompromised travelers (HIV, solid organ transplant and hematopoietic stem cell transplant recipients). *Travel Med Inf Dis* 2015
 - **Askling HH et Dalm V.** The medically immunocompromised adult traveler and pre-travel counseling: Status quo 2014. *Travel Med Inf Dis* 2014.
 - **Rubin LG et al.** 2103 IDSA Clinical Practice Guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2013. (Extensive 57 pages)
-

Immunterapi/check-point hämmare och vaccinering?

- CTLA-4 och PD-1/PD-L1-antikroppar -> aktiverar T-celler -> blockerar naturliga bromsarna på T-cellerna -> immunologisk reaktion riktad mot tumörcellerna.
- 22% biverkningar grad 3–4 (CTLA4-ak)
- 5-10% biverkningar grad 3–4 (PD1-ak)

Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE)

För olika organsystem finns specifika kriterier uppsatta. På övergripande nivå kan följande definition av biverknin gar användas (CTCAE)

Grad 1	Mild; asymtomatisk eller milda symtom; Kliniskt eller diagnostiskt fynd utan symtom; ej behov av medicinsk intervention
Grad 2	Måttlig; Minimal, lokal eller icke-invasiv intervention indicerad; Påverkar åldersjusterad instrumentell ADL
Grad 3	Svår; medicinskt signifikant men inte akut livshotande; sjukhusinläggning eller förlängd vårdtid indicerad; handikappande; begränsar personlig ADL
Grad 4	Livshotande konsekvenser; akuta åtgärder indicerade
Grad 5	Dödsfall kopplat till biverkan

Immunterapi/check-point hämmare och infleunsavaccinering?

- Levande försvagade vaccin kontraindicerade
- Inaktiverade/Influensavaccinering: inga data som utgör kontraindikation
- Antigenkonkurrens ger minskad effekt av behandling??
- Mer biverkningar grad ??

123 patienter, PD-1-inhib, ej mer biverkningar

[Wijn DH et al .Eur J Cancer.](#) 2018 Nov;104:182-187

302 patienter, ingen ökad risk för myocardit efter influensavacc

[Awadalla M et al.J Immunother Cancer.](#) 2019 Feb 22;7(1):53

“These results supports administration of annual influenza vaccination that receive ICIs”

[Keam B et al. Clin Infect Dis.](#) 2019 Nov 4

Patientkort - immunterapi

Immunterapi

När man får immunterapi finns det risk för allvarliga biverkningar. Dessa ska upptäckas så tidigt som möjligt och därför är det viktigt att du kontakter sjukhuset om du får något av följande symtom:

- Pneumonit: biverkning i lungorna som ger nyuppkommen torrhosta och andnöd.
- Diarré/kolit: biverkning i tarmarna som ger ökat antal avföringar eventuellt tillsammans med magsmärter, blod i avföringen eller mörk och illaluktande avföring.
- Nefrit: biverkning i njurarna som ger mörkfärgad urin, skummande urin eller mycket grumlig urin.
- Hormonrubbingar: biverkning i hormonproducerande körtlar. Svåra att känna igen: huvudvärk, ovanligt kraftig trötthet, smärter bakom ögonen, depression, synrubbingar.
- Dermatitis: biverkning i huden som ger rodnad och utslag, ofta med klåda. Vätskande sår är ett allvarligare tecken.
- Neurit: biverkningar i nervsystemet som påverkar t.ex. medvetandegrad samt styrka och känsel i armar och ben.

Vad pratar vi inte om– vad är inte immunsuppressivt?

- Kortikosteroider < 0.25 mg/kg/dygn, < 20 mg/dag prednisolon (vx)
 - >1 månad sedan högdos kortikosteroider > 2 veckor
 - Fysiologisk ersättningsdos av kortikosteroid/mineralkortikoids
 - Intraartikulär kortikosteroid
 - Inhalerad kortikosteroid
 - HIV stabil HAART med minimal virusmängd och $CD4 > 200$
 - Cancerpatient i remission med > 3 mån sedan kemobeh
 - Benmärgstransplantation > 2 år posttransplant, utan immunosuppressiv behandling och inte GvHD
 - Patienter med autoimmuna sjukdomar *utan* immunomodulerande läkemedel
-