

Vaccination inför immunmodulerande behandling

Christer Mehle
Infektionskliniken
NUS

Användning av Immunsuppressiva läkemedel

- Konditionering inför stamcellstransplantation
- Behandling och profylax av GVHD
- Suppression av rejektion vid organtransplantation
- Sjukdomsmodifierande effekt vid inflammatoriska systemsjukdomar
- Sjukdomsmodifierande effekt vid inflammatoriska CNS sjukdomar
- Akut och kronisk rejektion

Nettoeffekten av status för immunsuppression

- Typ av immunsuppression, temporal sekvens, synergism och intensitet
- Typ av tidigare kemoterapi och antibiotika
- Barriärskada
- Status för hematopoetiska cellinjer
- Underliggande immundefekter
- Metabolt status
- Andra kroniska infektioner

Vanligaste varianter av terapier

- Antilymfo/tymocytglobulin – latent virus, cytokinfrisättning m feber, kapslade bakterier
- Plasmaferes – kapslade bakterier, infartsrelaterade infektion
- Kortikosteroider – svamp, bakterier, sårläkning
- Metotrexat – ökar infektionsriskökning, antikropps bildning
- Azatioprine – neutropeni, HPV
- Mycofenolat mofetil, MMF – tidigt bakteriell infektion, sent CMV
- Calcineurininhibitorer – intracellulära patogener, gingivala infektioner, ökad herpesvirusreplikation
- mTOR inhibitorer – ffa infektioner i kombination med andra Im, interstitiell pneumonit, sårläkning
- JAK-hämmare
- Diverse monoklonal antikroppar – varierande
 - Rituximab
 - TNFI

Calcineurininhibitorer

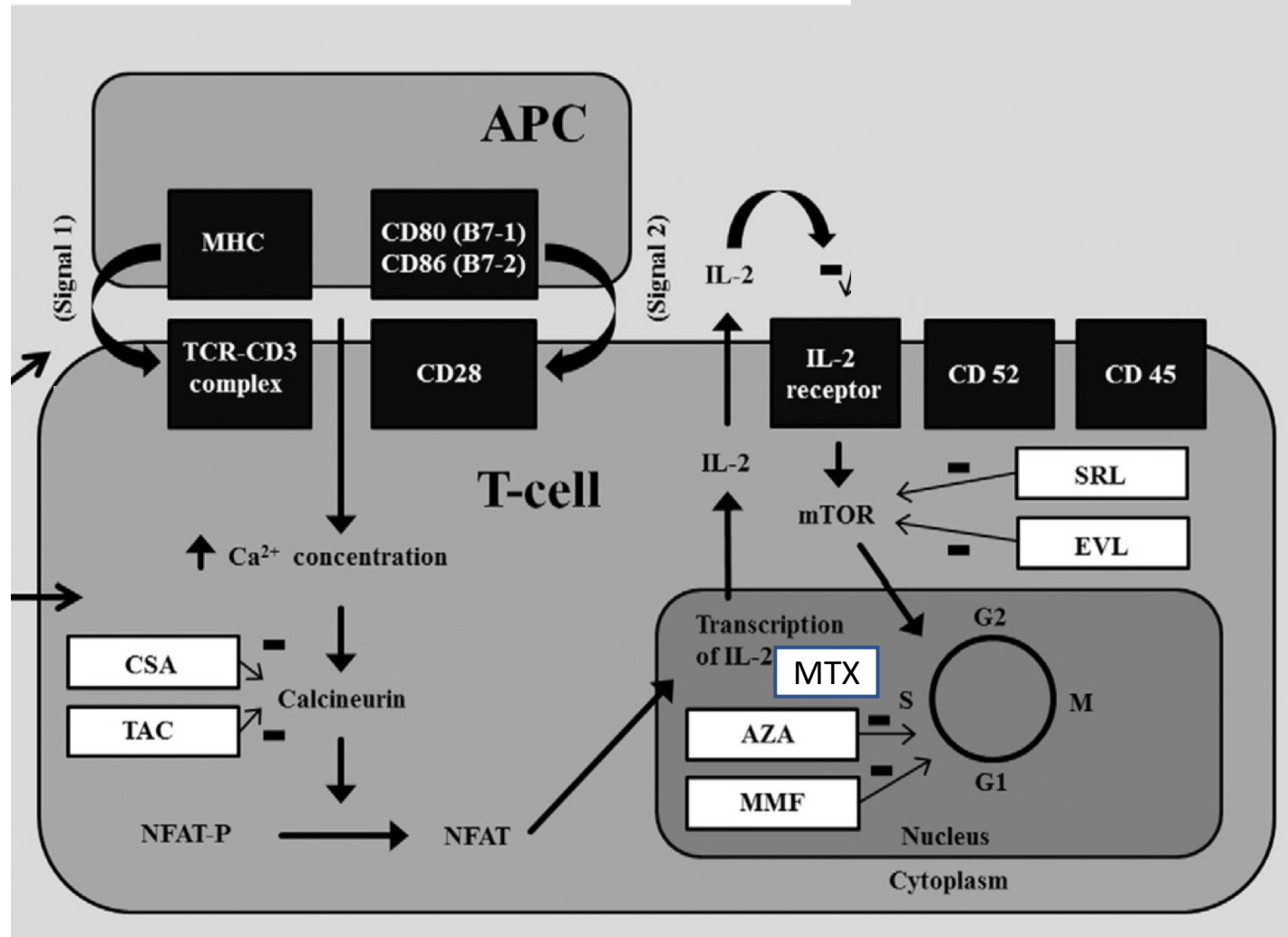
- Cyklosporin A
- Tacrolimus

mTOR inhibitorer

(**m**amalian **t**arget **o**f rapamycine)

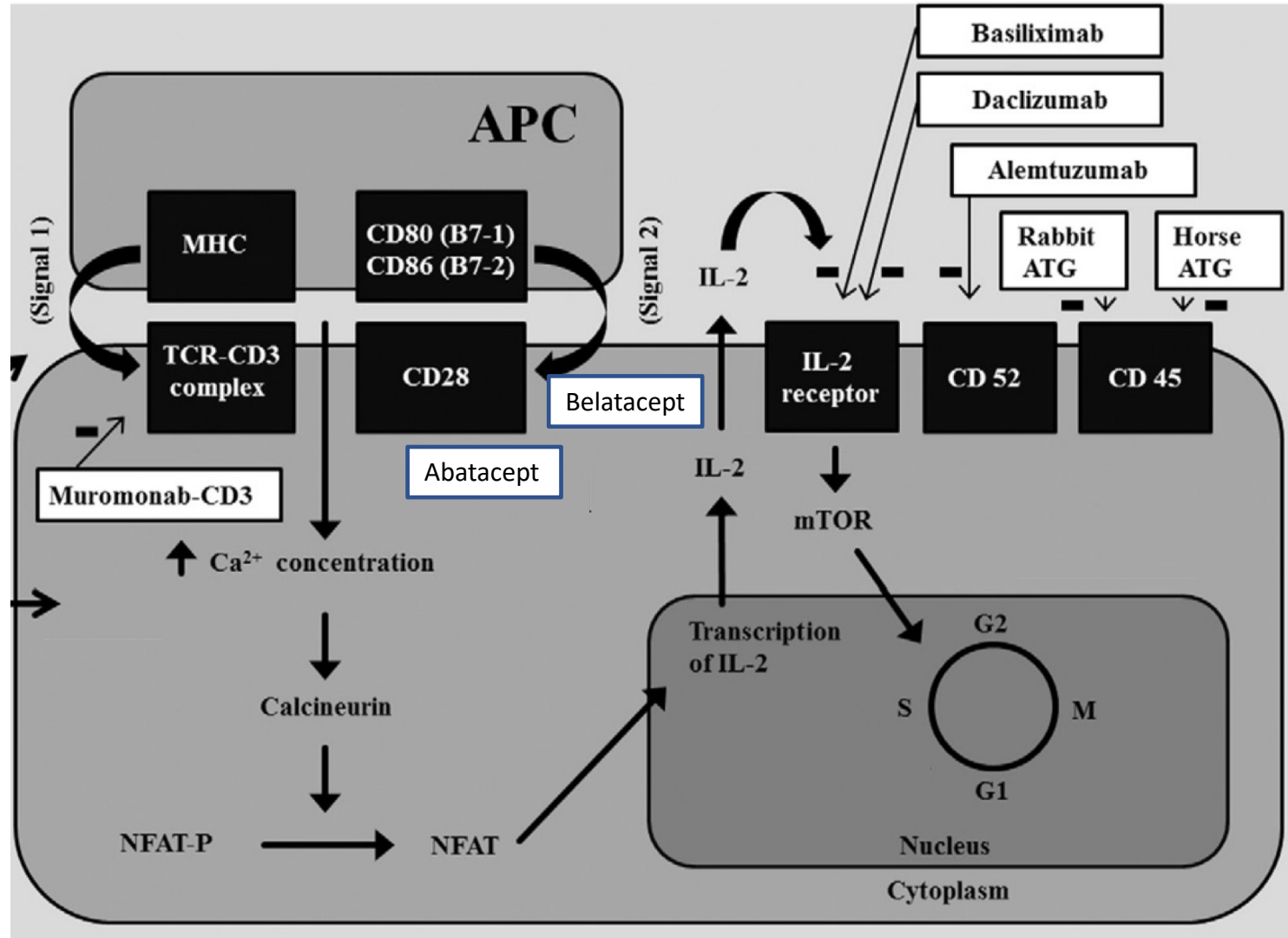
- Everolimus
- Sirolimus

T-celleffekter av ickebiologiska läkemedel



- AZA azatioprin
- CSA cyclosporin
- TAC tacrolimus
- MMF mycophenolat
- EVL everolimus
- SRL sirolimus
- MTX metotrexat

T-celleffekter av biologiska läkemedel



Om man knyter samman B och T cells respons

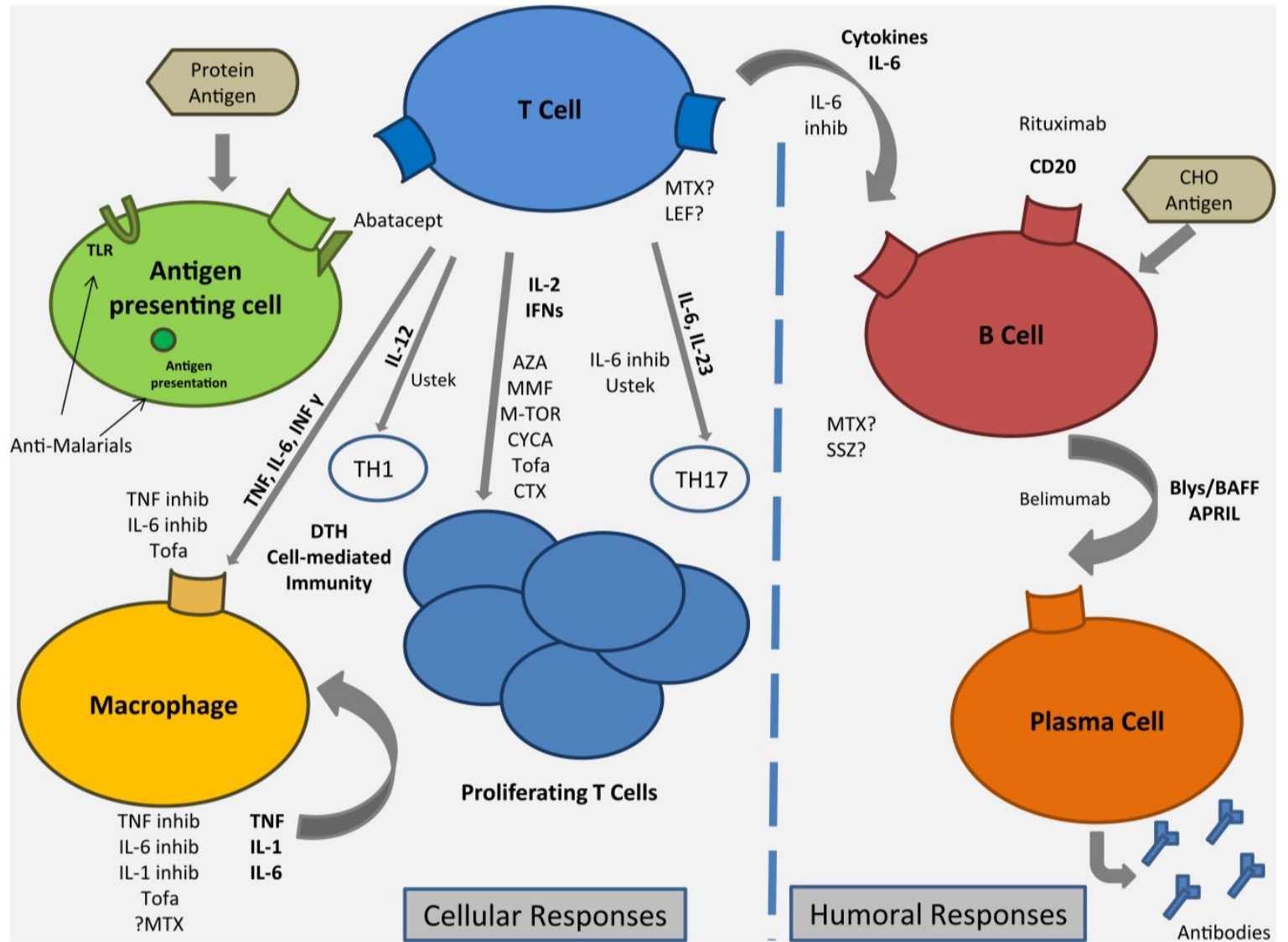
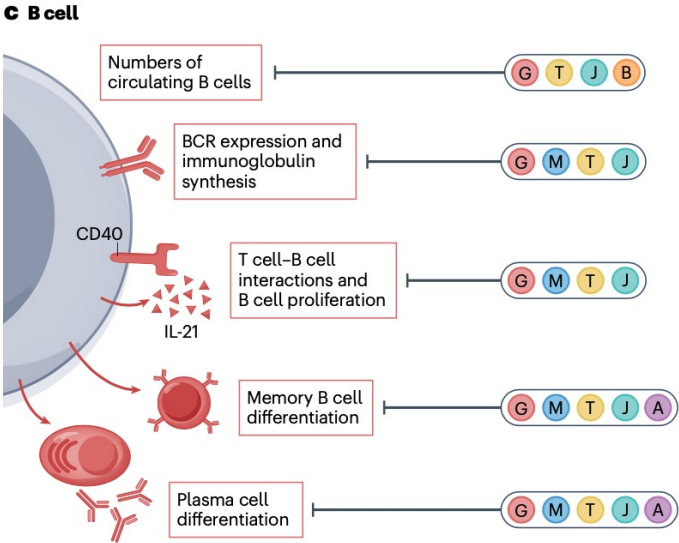
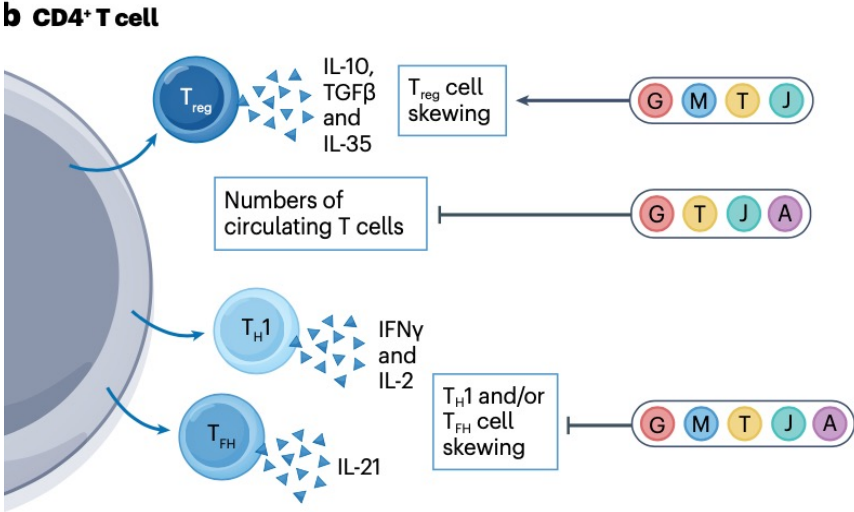
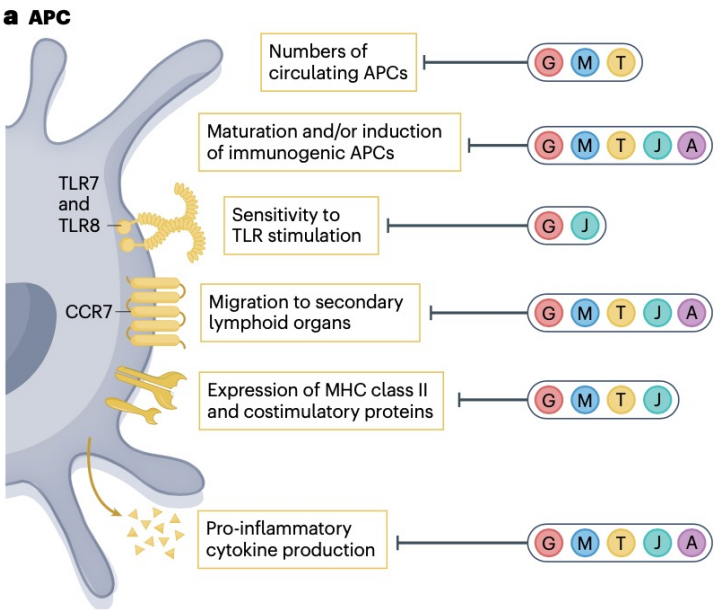


Figure 1 Immunomodulatory therapies. AZA, azathioprine; BAFF, B-cell activating factor; Blys, B lymphocyte stimulator; CHO, carbohydrate; CTX, cyclophosphamide; CYCA, cyclosporine A; DTH, delayed type hypersensitivity; INF, interferon; inhib, inhibitor; LEF, leflunomide; MMF, mycophenolate mofetil; M-TOR, mammalian target of rapamycin; MTX, methotrexate; SSZ, sulfasalazine; TLR, toll-like receptor; Tofa, tofacitinib; Ustek, ustekinumab.

Van Sleeven et al Nature reviews
rheumatology 2023



Kortikosteroider

- Kortison verkar via minskad produktion av proinflammatoriska cytokiner och ökad av antiinflammatoriska mediatorer.
 - Makrofager; försämrad fagocytos, minskad cytokinprod och antigenpresentation, minskad ansamling i vävnader
 - **T-celler; minskar pga redistribution**, IL-2 hämning och apoptos (CD4>CD8)
 - **B-celler – liten effekt**. Vid **höga doser**, långvarig beh **ev minskade IgG/IgA-titrar**
- Långvarig terapi med ≥ 20 mg prednisolon /dag
 - Låg dos – varierande resultat, låg - om ≤ 10 mg.

Metotrexat

- Folsyreanalog (antimetabolit), hämmar dihydrofolat reuktas vilket hämmar nysyntes av DNA och RNA, cytokinnivåer, i synnerhet IL-6 och TNF
- Ökad risk infektioner eller ej – olika studieresultat
- **Sämre antikroppssvar kvalitativt och kvantitativt** vid vaccination med t ex influensa, PPV och PCV
- Ej levande vaccin

Rituximab

- I blodet **i stort sätt total B-cellsdepletion (>95%)**
- I vävnader (ex. mjälte, Igl, Peyers plaque) endast delvis depletion
- B-cellsrekonsitution
 - Perifera B-celler börja återkomma efter 6-9 månader
 - Ev. **plasmablastar deriveras sannolikt från vävnads B-celler**
 - Minnes B-celler - 80 % depleted 1 år efter avslutad behandling
 - Kan saknas i perifert blod upp till 5 år.
- Heterogenitet i depletion och rekonstitution
- Nedsatt svar i upp till 6 månader
- > 6 mån nedsatt svar – oklart hur länge, individuellt
 - både mot polysackaridvaccin och konjugerat vaccin

TNF-inhibitorer

- Några vanliga TNF-inhibitorer
 - Etanercept (Enbrel mfl)
 - Infliximab (Remicade mfl)
 - Adalimumab (Humira)
 - Certolizumab (Cimzia)
 - Golimumab (Simponi)
- Generellt olika i studier av riskökning infektion. Meta-analys 106 RCT (Singh *et al* Lancet 2015) fann hög risk vid högdos men ej lågdos.
- Latenta infektioner, sepsis
- **Antikroppsmedierat svar måttlig-liten påverkan**
- Ej levande vaccin

Sammanfattar vad man vet lite mer substansiellt

Table 3 Summary of data for vaccine efficacy and safety with immunomodulatory therapies

Drug	Protein vaccines	Carbohydrate vaccines	DTH/cellular immunity	Neoantigen	Live virus
Non-biologic immunomodulators					
Corticosteroids	--/↓	--	ND	ND	Zoster OK with CCS <20 mg/day
Methotrexate	↓↓	↓	--	--	Zoster OK with MTX <0.4 mg/kg/week
Anti-malarials	--	--	ND	ND	Probably safe, possible ↓ response
Sulfasalazine	--/↓	ND	ND	ND	Probably safe, not formally studied
Leflunomide	--	ND	ND	ND	ND
Azathioprine	--	--/↓	ND	ND	Zoster OK <3 mg/kg/day
Mycophenolate	↓↓	↓↓	↓	↓	Avoid
Calcineurin Inhibitors	--/↓	ND	↓	ND	Avoid
Biologicals and targeted immunomodulators					
TNF inhibitors	--/↓	--/↓	--	ND	Avoid
Abatacept (CTLA4-Ig)	↓	↓	ND	↓	Avoid
Rituximab (anti-CD20)	--/↓	↓↓	↓	↓↓	Avoid
Tocilizumab (anti-IL6)	--	--	ND	ND	Avoid
Ustekinumab (anti-IL-12/23)	--	--	ND	ND	Avoid
IL-1 inhibitors (anakinra, Rilonacept, canakinumab)	ND	ND	ND	ND	Avoid
Belimumab (anti-BLyS)	ND	ND	ND	ND	Avoid
Tofacitinib (Jak1/3)	--/↓	↓	ND	ND	Avoid

↓ decreased, ↓↓ markedly decreased, -- no effect. BLyS, B lymphocyte stimulator; CCS, corticosteroids; DTH, delayed type hypersensitivity; MTX, methotrexate; ND, not determined; TNF, tumor necrosis factor.

Sammanfattar vad man vet lite nyare

TABLE 2
Impact of disease-modifying antirheumatic drugs on vaccine immunogenicity

DMARDs	Influenza vaccine	PPSV23	PCV7/13	Live zoster vaccine	Recombinant zoster vaccine	Hepatitis B vaccine	Human papilloma-virus vaccine
Methotrexate	Decrease ^{14,15}	Decrease ^{14,24}	Decrease ²⁸	No effect ^{17,34}	Not studied	Not studied	No effect ^{40,41}
TNF inhibitors	No effect ¹⁴	No effect ^{14,24}	No effect ^{28,29}	Study pending, contraindicated ³⁵	Study pending	Decrease ³⁷⁻³⁹	No effect ^{40,41}
Abatacept	No effect ¹⁶	No effect ¹⁶	Decrease ³⁰	Study pending, contraindicated	Study pending	Not studied	Not studied
Janus kinase inhibitors	No effect ¹⁷	Decrease ¹⁷	No effect ^{31,32}	Not studied, contraindicated	Study pending	Not studied	Not studied
Rituximab	Decrease ^{14,18,19}	Decrease ^{19,25}	Decrease ^{30,33}	Not studied, contraindicated	No effect ³⁶	Not studied	Not studied
IL-6 inhibitors	No effect ²⁰	No effect ²⁰	No effect ³⁰	Not studied, contraindicated	Not studied	Not studied	Not studied
IL-17 inhibitors	No effect ²¹⁻²³	No effect ²⁶	Not studied	Not studied, contraindicated	Not studied	Not studied	Not studied
IL-12/23 inhibitors	Not studied	No effect ²⁷	Not studied	Not studied, contraindicated	Not studied	Decrease ³⁸	Not studied

DMARDs = disease-modifying antirheumatic drugs; IL = interleukin; PCV7/13 = 7- or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; PPSV23 = 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; TNF = tumor necrosis factor

Day et al Clev Clin J Med 2020

Table 1 | The effect of DMARDs on the immunogenicity of influenza and SARS-CoV-2 vaccines

DMARD therapy	Impact on influenza vaccine immunogenicity ^{37-39?}	Impact on SARS-CoV-2 vaccines immunogenicity ^{10,38,59?}
Conventional synthetic DMARDs		
Azathioprine	Yes (humoral and cellular) ^{39,46,47}	Yes (humoral) ^{77,78}
Cyclophosphamide	Not enough information	Yes (humoral) ⁸⁰
Glucocorticoids	Unclear	Yes (humoral and cellular) ^{82,89,90a}
Hydroxychloroquine	No ^{39,59a}	No ^{75,104,105a}
Methotrexate	Unclear	Yes (humoral and cellular) ^{82,92,99a}
Mycophenolate mofetil	Yes (humoral) ³⁹	Yes (humoral) ^{74,77,114a}
Sulfasalazine	No ^{39a}	No ^{78,99,103a}
Biological DMARDs		
Abatacept	Yes (humoral and cellular) ^{45,48,49a}	Yes (humoral and cellular) ^{74,76,77a}
B cell depletion	Yes (humoral and cellular) ^{39,40,44a}	Yes (humoral and cellular) ^{51,63,64a}
IL-6 inhibitors	No ^{45,56}	No ^{75,76}
IL-17 inhibitors	No ^{230,231}	No ^{91,97}
IL-12-IL-23 inhibitors	No ^{232a}	No ^{76,91,97a}
TNF inhibitors	Unclear	Yes (humoral) ^{76,98,100}
Targeted synthetic DMARDs		
JAK inhibitors	Not enough information	Yes (humoral and cellular) ^{71,72,74a}

^aThis effect has a high degree of certainty, on the basis of the number of studies showing the effect, agreeability amongst the studies and sample sizes assessed.

Van Sleeven et al Nature reviews rheumatology 2023

Några specifika vacciner

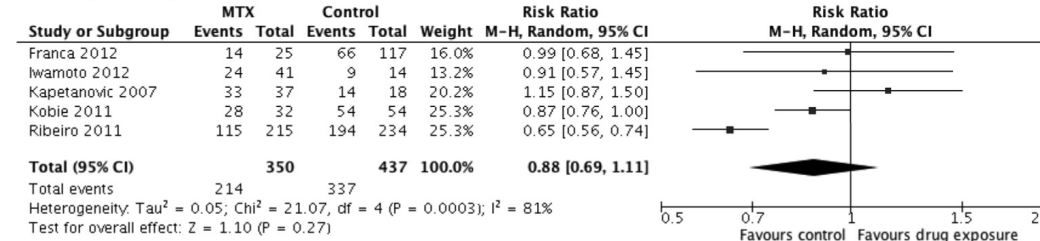
Table 1 Impact of disease-modifying antirheumatic drugs on vaccine immunogenicity

	Influenza	Pneumococcal	Herpes zoster	Hepatitis B	Human papilloma virus	Tetanus	SARS-CoV-2 (mRNA)
Methotrexate	↓ ^{14 22 24}	↓ ^{50 51}	OK (ZVL) ⁵²		OK ^{117 132 133}	↓ ¹²¹	↓ ^{82 84 85}
TNF inhibitors	OK ^{14 16 20 27 28}	OK ^{14 56}	OK (ZVL) ⁶⁴	↓ ^{103–105}	OK ^{117 132}	OK ^{121 124*}	OK ^{84 85 88}
Rituximab	↓↓ ^{14–17 19–21 24 134}	↓↓ ^{14 18 45–47}				↓ ^{18 121}	↓↓ ^{81–84}
Abatacept	↓ ^{24 26}	↓ ^{45 46}				OK (SQ) ¹²² ↓(IV) ¹²³	↓ ⁸⁴
JAK inhibitor	OK ³⁰	↓ ³⁰				OK (tofacitinib) ¹²⁰ ↓(baricitinib) ⁵³	↓ ^{82 84}
IL-6R inhibitor	OK ³¹	OK ³¹				OK ¹²⁵	OK ⁸⁴
IL-12/IL-23 inhibitor	OK ³²	OK ⁵⁴		↓ ¹⁰⁵		OK ⁵⁴	OK ⁸²
IL-17 inhibitor	OK ^{33–35}	OK ⁵⁵				OK ⁵⁵	OK ⁸⁴

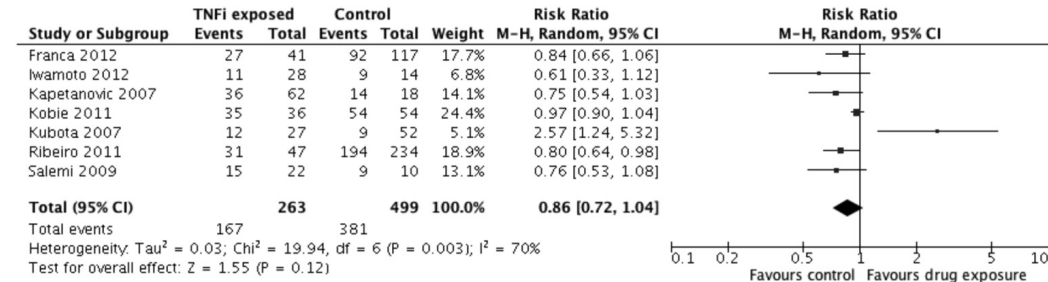
OK indicates no significant/meaningful effect on vaccine immunogenicity (may include reduction in absolute postvaccination titres if rates of protective titres are unchanged.) ↓ reduces vaccine immunogenicity. ↓↓ significantly reduces vaccine immunogenicity. For OK, ↓ and ↓↓ if no control group is available, data are compared with expected vaccine responses in the general population. Empty cells indicate lack of data.

IL, interleukin; JAK, Janus kinase; RZV, recombinant zoster vaccine; SQ, subcutaneous; TNF, tumour necrosis factor; ZVL, zoster vaccine live.

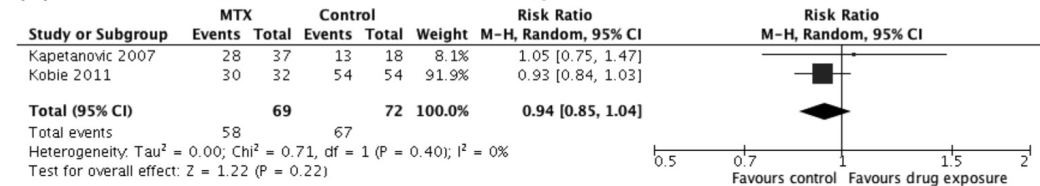
(A) Treatment with MTX and H1N1 strain responses (including pandemic and seasonal H1N1 pooled)



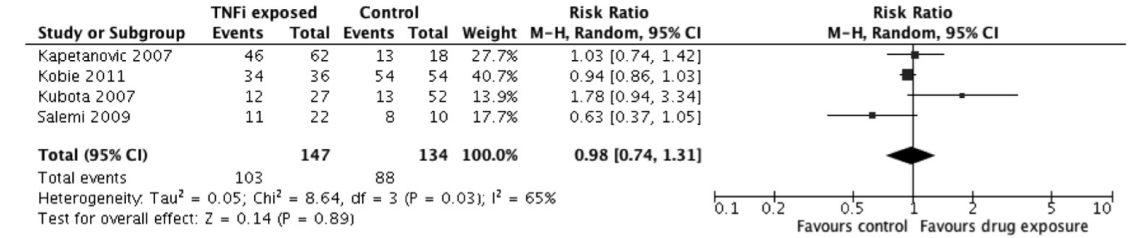
(B) Treatment with TNFi and H1N1 strain responses (including pandemic and seasonal H1N1 pooled)



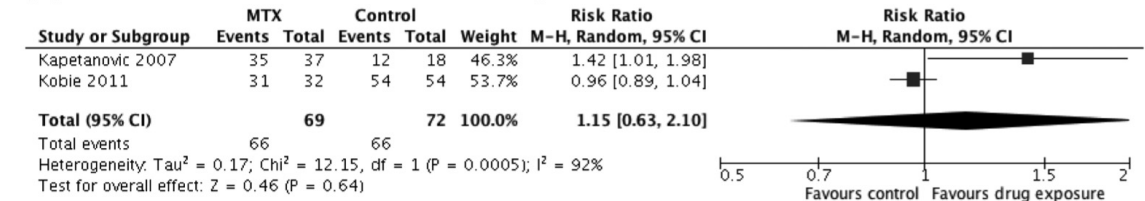
(C) Treatment with MTX and H3N2 strain responses



(A) Treatment with TNFi and H3N2 strain responses



(B) Treatment with MTX and B strain responses



(C) Treatment with TNFi and B strain responses

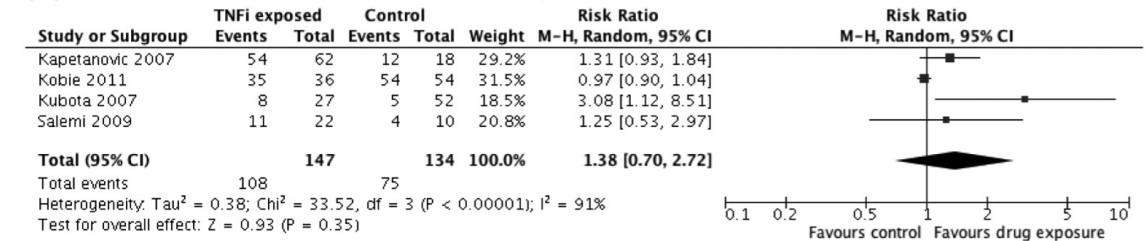


Figure 2. Forest plots for the risk ratios of response rates for influenza vaccine serotypes between patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumor necrosis factor drugs or MTX, and HC. HC: healthy controls; M-H: Mantel-Haenszel test; MTX: methotrexate; TNFi: tumor necrosis factor inhibitor.

Hur göra för att optimera vaccineffekten (ej levande

vaccin) - enl American college of rheumatology, deras extrapolerade data

Substans	Åtgärd
Rituximab	Helst start före RTX, idealt > 6mån efter senaste dos och 4 veckor före nästa
Metotrexat	Överväg att pausa MTX 2 veckor efter vaccination
Prednisolon <20mg/dag	Ingen justering
Cyclofosfamid	Cyclofosfamide åtminstone 1 vecka efter vaccin
TNF, IL-6R, IL-1, IL-17, IL-12/23, IL-23, oral calcineurin inhibitors, belimumab, azathioprine, sulfasalazine, leflunomide, hydroxychloroquine, apremilast	Ingen justering
Abatacept	Pausa en vecka före och en vecka efter vaccination
Mycofenolate, JAK-inhibitorer	Överväg att pausa åtminstone 1-2 veckor efter vaccination

Övergripande principer för vaccination

- **Svensk syn att pågående behandling immunmodulerande behandling ej ska ändras (Svensk Reumatologisk Förening 2024)**
- Helst vaccin om möjligt i stabil sjukdomsfas
- Helst före start av immunmodulerande behandling
- Dock anpassa RTX enligt föregående
- Levande vaccin ska undvikas (MPR, VZV, zoster, gula feber, BCG, rotavirus oralt, tyfoid oralt) under pågående behandling
- Levande vaccin även bör undvikas till barn i familj om modern ammar eller om modern fått behandling med TFNI under andra halvan av graviditet

Rekommenderade vacciner att ge

Vaccin	
Influensa	Årlig vaccination
SARS-CoV2	Vaccination och påfyllnadsdoser
Pneumokocker	PCV20 en dos följt av PPV23. Booster enl schema vid tidigare vaccination PCV13 och PPV23.
Stelkramp/difteri	En påfyllnadsdos mot difteri och stelkramp rekommenderas vart 20:e år efter grundvaccination
MPR	Anamnes och/eller serologi. Bör vara avslutad minst (4)-6 veckor innan behandling. Boosterdos eller grundimmunisering med 2 doser.
Vattkoppor	Om saknar immunitet (serologi) i god tid innan behandling. 2 doser. Bör vara avslutad minst 4 veckor innan behandling.
Herpes zoster	Shingrix, rekombinantvaccin, ej levande. Bör övervägas att ges. 2 doser med 1-2 mån intervall. Kan gynnas av kortare intervall vid pågående immunsuppression.
Hepatit B	Bör alltid övervägas beroende på risk. Före standardschema. Efter påbörjad behandling dubbeldos 0, 1, 2 och 6 mån. Revacc vid titer < 10 E/L. Kontroll vart annat år. Ev att man ger Hepatit A+B vaccin.
HPV	I synnerhet SLE. Bör övervägas både kvinnor och män upp till åtminstone 26 enligt gällande rekommendation.

Vaccination av MS-patienter

- Vaccination bör generellt ske i stabil/välkontrollerad sjukdomsfas dvs senare än 6 veckor efter skov.
- Generellt anses det riskfritt att vaccinera med avdödade vacciner map MS-skov (Farez *et al* J Arch Neurol 2011)
- Inga restriktioner avseende samtliga vacciner gäller vid
 - glatiramacetat och interferon beta
 - för pat utan pågående eller tidigare immunmodulerande läkemedel
- Levande vacciner kontraindicerat under behandling. Kan ges efter avslutad behandling med wash-out period och helt normaliserade B-och T-celler vid stabil sjukdom.

Effekter av läkemedel vid MS och vaccinsvar

Substans	Vaccinsvar	Levande vaccin	Tidpunkt levande vaccin (normala T och B-celler)
Interferon-beta	Ok	Inget hinder	
Glatirameracetat	OK	Inget hinder	
Teriflunomid	Dåligt	Nej	6 månader, individuellt
Dimetylfumarat	Dåligt	Nej	2-6 månader, individuellt
Fingolimod	Dåligt	Nej	2 månader, individuellt
Kladribin	Dåligt vid B-celler <20/μL och T-celler är <200/ μL.	Inte under de 2 första behandlingsåren. Kan ges när antalet B-celler och T-celler normaliserats	1-2 år, individuellt
Rituximab, ocrelizumab	Bristfällig bildning av ak, kan finnas T-cellssvar.	Nej	1-2 år, individuell variation beroende på rekonstitution av B-celler och ak-bildning
Natalizumab	Oftast normalt	Nej	Minst 2 månader
Alemtuzumab	Dåligt påverkar både T och B-celler långvarigt	Nej	Minst 2 år

Rekommenderade vacciner att ge

Vaccin	
Influensa	Årlig vaccination
Pneumokocker	Enligt nya FOHM rek PCV20 en dos. Booster enl schema vid tidigare vaccination PCV13 och PPV23.
Stelkramp/difteri	En påfyllnadsdos mot difteri och stelkramp rekommenderas vart 20:e år efter grundvaccination
Vattkoppor	Om saknar immunitet (serologi) i god tid innan behandling. 2 doser. Bör vara avslutad minst 4 veckor innan behandling.
Herpes zoster	Shingrix, rekombinantvaccin, ej levande. Bör övervägas att ges. 2 doser med 1-2 mån intervall. Kan gynnas av kortare intervall vid pågående immunsuppression.
HPV, MPR, Hepatit B	Överväg. Anamnes och/eller serologi. Bör vara avslutad minst (4)-6 veckor innan behandling. Boosterdos eller grundimmunisering med 2 doser.