

Vaccination, immunbrist

2019-09-04

Karlis Pauksens
Infektionskliniken Akademiska sjukhuset
Uppsala



Vaccination vid immunbrist?

- Diagnostik om immunbrist och indikation för Immunglobulinbehandling?
- Skydd mot olika infektioner

Vacciner	Skyddseffekt	Ge till immunbrist patienter?
Levande försvagat vaccin (efterliknar naturlig infektion)	Cellulär (cytotoxiska T celler) och humoral immunitet	Kontraindicerat vid allvarlig immundefekt (T ± B- cells defekt)
Icke viabla vacciner med antigen av proteinstruktur a) Avdödade hela organismer b) Subenhet av organism c) toxiner d) Rekombinant	Inducerar T-cells beroende antikroppssvar men mindre cytotoxiskt T-cells svar än levande vaccin	Ja, kan ges men: Skyddseffekten varierar beroende på immunsuppression eller immundefekt
Polysackarid vaccin	Minst immunogent Dåligt på att aktivera T-celler för antikroppsproduktion	Ja Sämre skyddseffekt hos immunsupprimerade, barn < 2 år äldre < 65 år

Levande vacciner

- Mässling-parotit-rubella MPR
- Vattkoppor Varilrix
- Bältros Zostavac
- Tuberculos BCG
- Gula febern Stamaril
- Oralt tyfoïdvaccin Vivotif
- Oralt polio vaccin (ej i Sverige) (OPV)!!
- Rotavirus vaccin Svår kronisk diarre vid SCID
- Nasalt influensa vaccin Flumist

Vacciner, (avdödat vaccin)

- Difteri/Tetanus
- Pertussis
- Polio inaktiverat polio vaccin (IPV)
- HiB
- Pneumokockvaccin
- Meningokockvaccin mot 4 serotyper (A,C,Y,W135)
- Meningokockvaccin mot serotyp B
- Influenza (avdödat)
- Hepatit A och B
- Tyfoid inaktiverat (Typhi-Vi) ej
- HPV vaccin (senaste mot 9 serotyper)

Pneumokockvacciner

Polysackaridvaccin

- Pneumovax

Konjugatvacciner

- Prevenar 13
- Synflorix

Kommande vaccin ?

- Prevenar 20
- 15 valent vaccin?

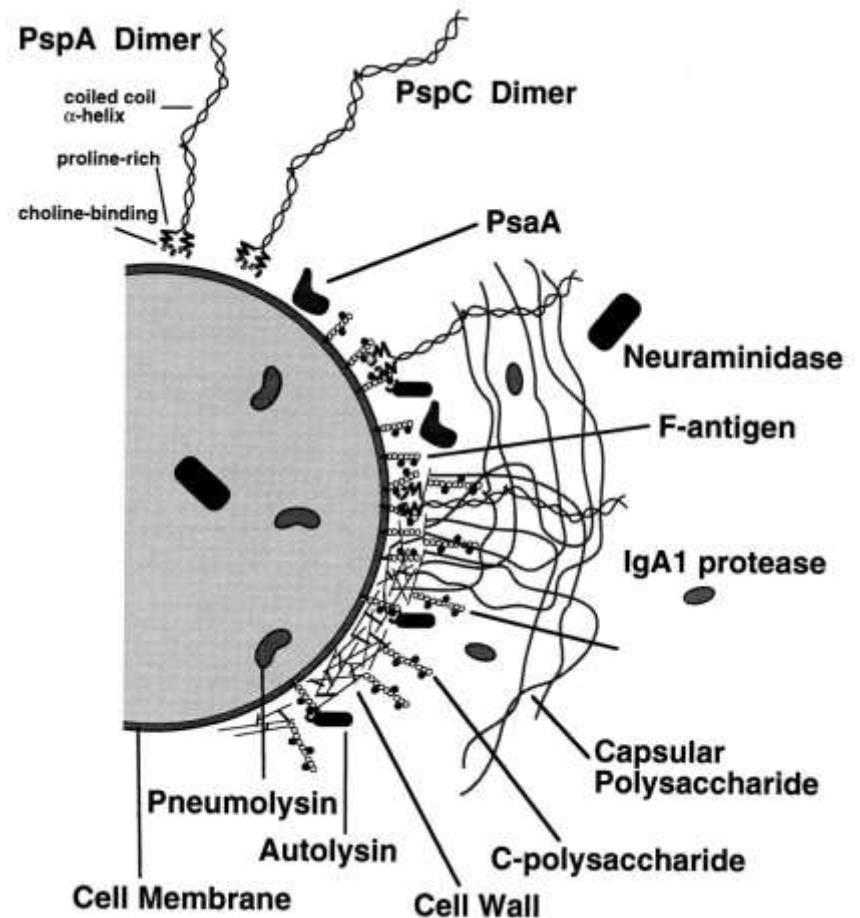
- 23 serotyper

- 13 serotyper
- 10 serotyper

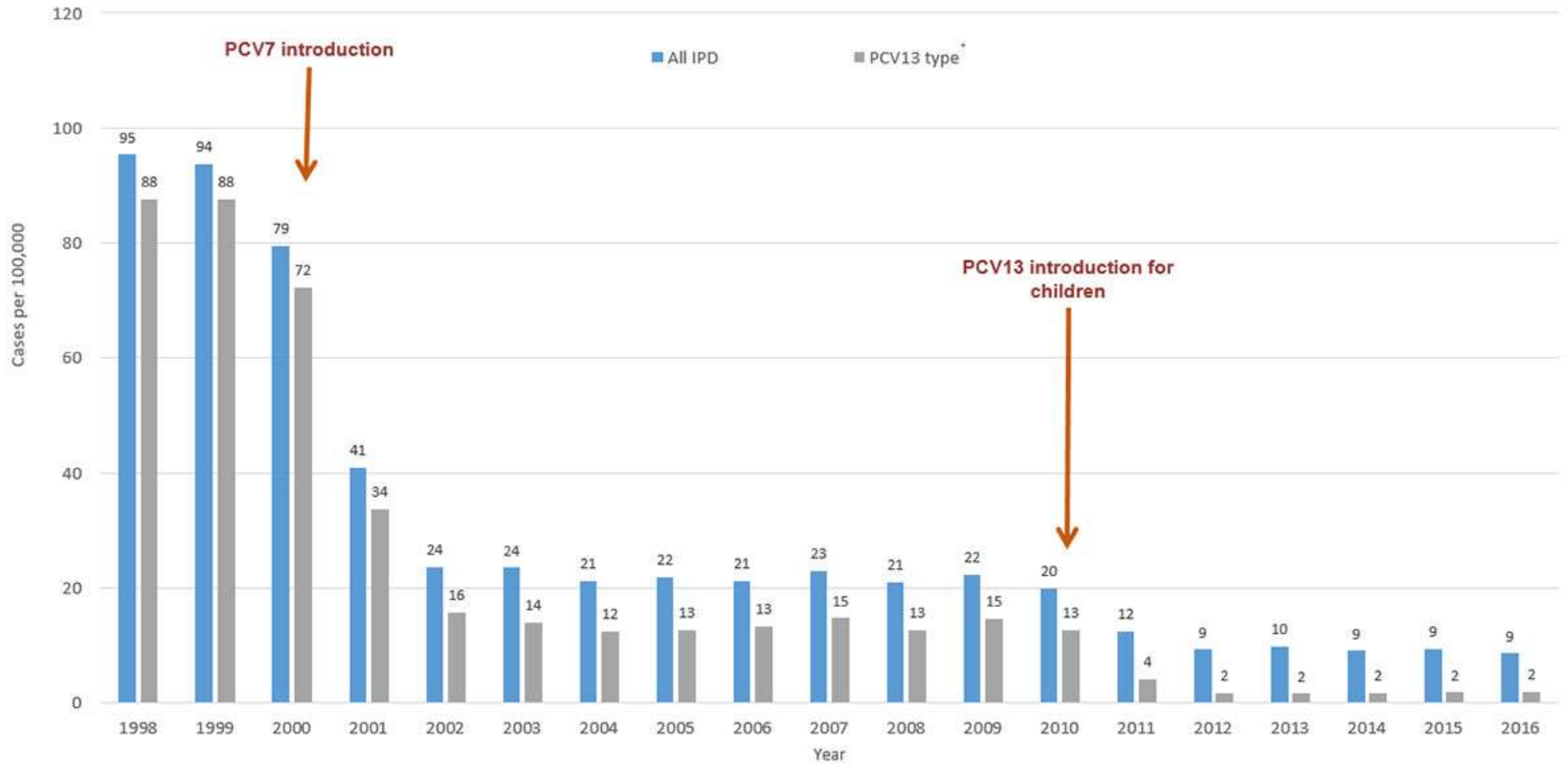
- 20 serotyper
- 15 serotyper

Pneumokocker

- *Streptococcus pneumoniae*
- >90 olika serotyper
- Bakterien har en kapsel som består av kolhydrater (polysackarider) och som är specifika för varje serotyp
- Polysackaridkapseln möjliggör invasiv sjukdom



Trends in invasive pneumococcal disease among children aged <5 years old, 1998–2016



*PCV13 serotype: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, and 23F

Vaccination vid splenektomi

- Vaccination ska vara avslutad 14 dar **före planerad splenektomi**
- Vid traumatisk splenektomi påbörjas vaccination 14 dar postoperativt
- **Vaccination mot Pneumokocker viktigast**, påbörjas med:
- 1 dos Prevenar13 och 2 månader senare ges 1dos Pneumovax (23 serotyper)
- Efter 5 år ges 1 booster dos med Pneumovax
- Om ytterligare boosterdos ska ges: oklart idag

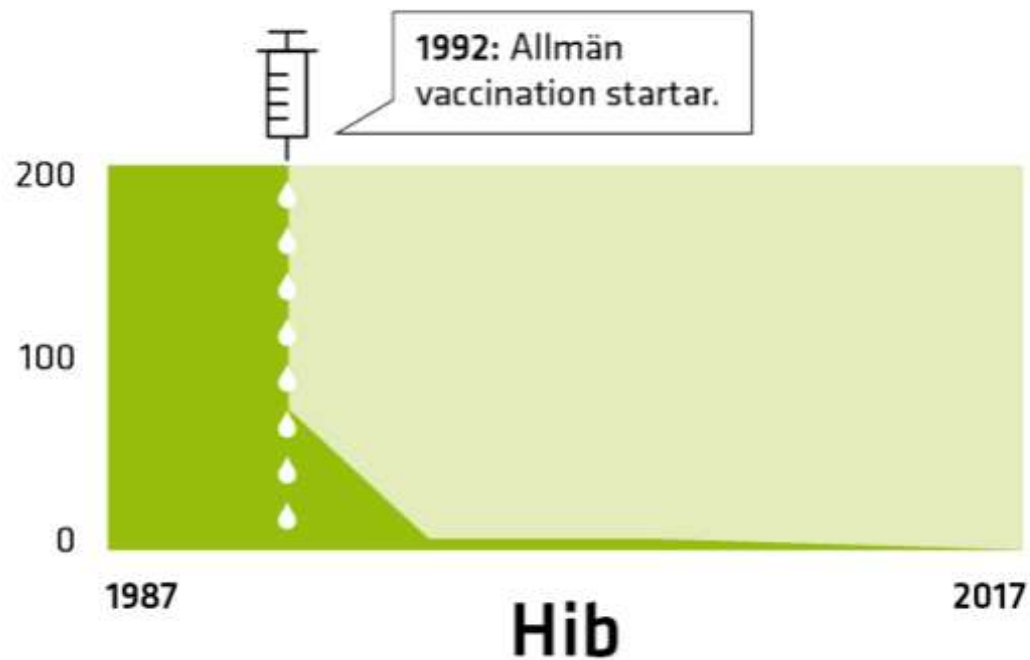
Vaccination vid splenektomi- meningokocker

- 2 doser med Menveo eller Nimenrix mot 4 serotyper(A, C, W135, Y) med 2 månaders mellanrum
- Efter 5 år ges en 1 booster dos
- 2 doser med Bexsero eller Trumemba mot serotyp B ges med 2 månaders mellanrum
- Efter 5 år ges 1 boosterdos

Vaccination mot HiB vid splenektomi

- Om patienten är grundvaccinerad mot HiB och inte har någon annan immunosuppression så behövs ingen vaccination.
- Om oklart om immunitet, ge en 1 dos mot H influenzae B (ActHiB).
- Ingen ytterligare boosterdos rekommenderas idag

Antalet rapporterade fall av invasiv Hib-infektion bland barn < 5 år i Sverige 1987–2017



Vaccinationsutredning vid immunbrist

- Tag serologi mot tidigare vaccinationer/sjukdomar
 - a) tetanus, difteri, HIB
 - b) pneumokocker
 - c) morbilli, varicella
- Vaccinera och mät antikroppssvar efter ca 4 veckor
 - a) tetanus, difteri, (HIB) (T-cells beroende)
 - b) Pneumovax (T-cells oberoende)
 - c) neoantigen?
TBE, hepatit B, A eller rabies vaccin

Vacciner vid utredning av immunbrist

Vaccin	T-cell independent or dependent	Comments
Diphtheria/Tetanus	dependent	
HIB conjugated	dependent	
Pneumovax (23 serotypes)	Independent	Serologi?
Influenta	dependent	Serologi?
TBE	dependent	Neoantigen?
Rabies vaccine	dependent	Neoantigen?
Typhi-vi	Independent	Neoantigen? Serologi saknas
Hepatit B	dependent	Neoantigen?
Hepatit A	dependent	Neoantigen?
Meningokock	Dependent	Serologi?

Pneumokockserologi idag i Sverige

- 1) Mäter totala mängden pneumokockantikroppar (IgG). Om $<110\text{mg/L}$ efter vaccination talar för dåligt PPV23 svar
(Stockholm)
- 2) Mäter 3 serospecifika antikroppar (serotyp 6,19, 23) i Lund
IgG serospecifik antikroppar $> 1\text{mg/L}$ talar för skydd

Ev senare i höst möjlighet mäta 21 serospecifika antikroppar

1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F,
20, 22F, 23F och 33F (multiplex-metod) (Lund)

Pneumokockserologi, Stockholm

Labnummer 11659263QC

Analys	Resultat	Enhet	Ref.område	Tidigare resultat
Spec sub ak utvidgad				
S-Difteri-ak (IgG)	0,098	IE/mL	0,01-3,0	
S-Tetanus-ak (IgG)	1,7	IE/mL	0,05-40	
S-Tetanus-ak (IgG1)	12	mg/L	0,7-260	
S-Haemophilus-ak (IgG)	>9	mg/L	0,09-20	
S-Pneumokock-ak (IgG2)	42	mg/L	4,7-90	
S-Pneumokock-ak (IgG)	133	mg/L	10-190	

Rapportansvarig
MARTA CHRISTENSSON

HiB och pneumokockserologi, Lund

Provdatum	2011-12-28
Ankomstdatum	2011-12-29
Undersökning	Infektionsserologi
Anamnes	<p style="text-align: right;">LUND '11-12-29 0852</p> <p>Diagnos, fråga</p> <p><i>Pneumokock antikroppar</i></p> <p><i>Transplanterad 1998</i></p> <p><i>KWI</i></p>
Resultat 11IBS002868	<ol style="list-style-type: none"> 1. H. influenzae typ b antikroppar: 49 mg/L 2. Pneumokock typ 19 antikroppar: 11 mg/L 3. Pneumokock typ 23 antikroppar: 0.61 mg/L 4. Pneumokock typ 6 antikroppar: 0.41 mg/L
Kommentar	För H. influenzae och pneumokocker gäller som tumregel att IgG-antikroppar över 1 mg/L betraktas som skyddande. Lägre nivåer kan också vara skyddande, men var gränsen går är osäkert
Samtycke	Provet får sparas och användas för vård och behandling och därmed förenlig verksamhet. Information om aktuellt samtycke kan inhämtas från det Regionala Biobanksregistret.

Slutsvar utskrivet: 20111230,
 Diagnostikansvarig: Bo Cederholm

Godkänt av: Delawar Sarwary, Leg. BMA
 Signerat av: Bo Cederholm, Leg. läk

Pneumokockserologi-serospecifika antikroppar

1) Skyddande nivå för serospecifika antikroppar?

>0,35 – **1,0 -1,3** –1,6- 2,0 mg/L

- För beräkning ha minst 7 serotyper för analys
- Normalt svar (6-65år): Uppnå skyddande nivå mot $\geq 70\%$ av testade serotyper och **4 faldigt (minst ett 2 faldigt)** antikroppssvar
- Barn (2-6 år): 50% av serotyperna
- Om hög pre-vaccinationsnivå >4,4-10,3mg/L uppnår man oftast inte en 4-faldigt antikroppssvar

Vaccination- levande vacciner

GES EJ TILL PATIENTER MED

- XLA/CVID
- T-cells defekter, eller gravt nedsatt immunförsvar

KAN GES TILL PATIENTER MED

- IgA-brist
- IgG-subklassbrist

Till patienter med CGD (kronisk granulomatös sjukdom)

- Ge ej BCG
- Ge ej oralt tyfoid vaccin (Vivotif)

Inga rapporterade fall, (Salmonella kan dock orsaka svår infektion)

- Övriga levande vacciner kan ges

Vaccination – icke levande vaccin

Kan ges till immunbristpatienter om ingen annan kontraindikation föreligger mot t.ex. någon ingående komponent (allergi)

- IgA brist
- IgG subklass brist
- Infektionskänslig utan påvisad immunbrist

Tveksamt/ingen effekt vid

- XLA
- CVID (IgG < (1,5)-2-3g/L)

om man inte har kvar en viss egen antikroppsproduktion

Cellmedierat svar av vaccination har diskuterats

Immunglobulinsubstitution och skyddande antikroppar

- Skydd uppnås mot:
- Tetanus, Difter, Polio, Pertussis
- Mässling, rubella, parotit
- Varicella
- Pneumokocker, OBS! 90 olika serotyper
- Meningokocker , ej serotyp C i vissa studier

- Vaccination behövs ej mot dessa agens

Vaccination/profylax -hepatit A

- Vid utlandsresa och behov av skydd mot hepatit A
- Den som står regelbundet på Ig- behandling får skydd mot hepatit A.
- Behöver inte ta specifikt Immunglobulin mot hepatit A (Beriglobin)

Vaccination med levande vaccin vid Immunglobulinbehandling

- Ig-behandling hämmar effekten av MPR och varicella vaccination (interfererande antikroppar)
- Sätt ut Ig-behandlingen i minst 3 månader innan.
- Vid vaccination mot Gula febern behöver man inte sätta ut Ig-behandlingen (Bull WHO).
 - T.ex. IgG subklassbrist
- Ges ej till CVID/ XLA
- OBS! kontrollera andra kontraindikationer för vaccination

Vaccination vid Ig-substitution till CVID och mb Bruton patienter?

- Influensa, TBE : Ej tillräckligt med skyddande antikroppar vid Ig- substitution
- Vissa har kvar en viss egen antikroppsproduktion
- Får man ett cellmedierat försvar vid vaccination och skydd/lindrigare sjukdom?
- Omdiskuterat

Influensavaccination vid CVID?

- Vid ny influensa A stam som orsakar epidemi i samhället: Inga skyddande antikroppar i Ig-produkterna
- Vaccination: skyddande antikropps nivå uppnås oftast inte
- Möjligt T-cellssvar? Motstridiga resultat
(Små studier: IFN- γ , TNF- α , IL-2 produktion av T-celler vid vaccination)
- Indikation för Influensavaccination?
 - Ev visst skydd mot bakteriella komplikationer
- (Influensa ej svårare sjukdom vid antikroppsbrist)
- Rekommendationer om influensavaccinationer skiljer sig mellan olika länder

TBE vid CVID och Ig-substitution

- **Ej skyddande nivåer i Ig-produkter!**
- Patient som vill vaccinera sig och har kvar viss egen Ig-production;
- 3-doser vid grundvaccination
- Informera! sannolikt fås inte tillräckligt skydd vid vaccination
- Skyddande kläder!
- Snabbvaccination, dag 0, 7, 21
- Ges till RA, MS patienter före behandling med Mabthera
- Dödsfall hos pat med nedsatt immunförsvar (B-cellsdefekter)



HPV-vaccination, immunbrist

- Flertal immunbrister har ökad känslighet för infektioner med papillomavirus som WHIM, WAS, AT, Hyper-IgM, CVID mm
- Vaccinationsstudier vid hematologisk och organ transplantation har visat gott antikroppssvar och även patienter med WHIM.

- Ge HPV vaccin till immunbristpatienter
Enstaka patienter kan ha nytta

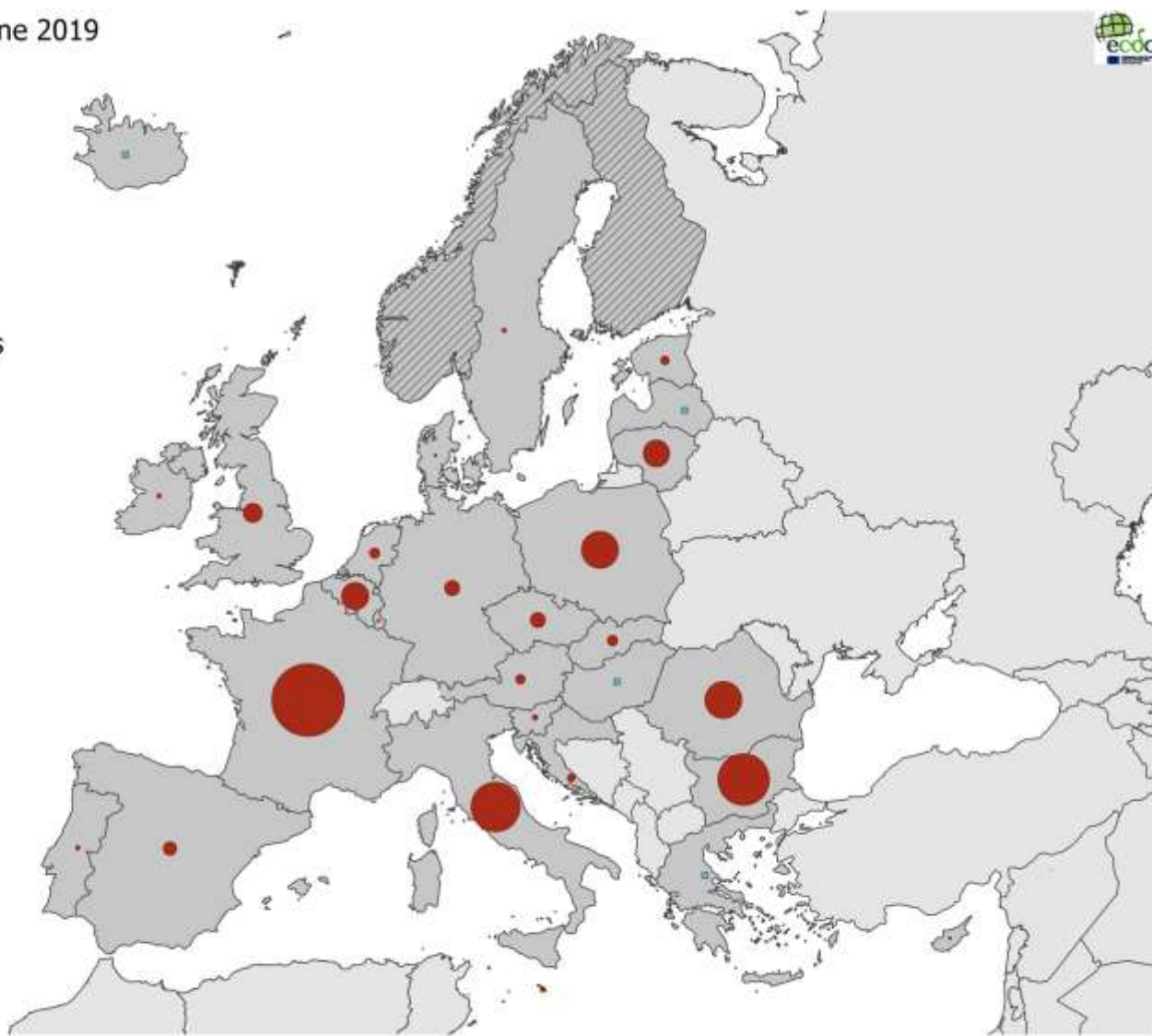


Number of measles cases, June 2019

- 0
- 1
- 10
- 100

- No data
- EU/EEA Member States
- Other countries

- Luxembourg
- Malta



Measles

- Om vaccination är kontraindicerat och risk för mässling t.ex. vid utlandsresa där epidemi pågår
- Ge immunglobulin som profylax:
0,2-(0,4) ml/kg kroppsvikt, a) 16% Ig i.m. (max 15ml)
b) eller sc
- Tidigt efter stamcellstransplantation (1-2 år)
- Immunsuppressiv behandling och seronegativ för mässling
- Mabthera behandling

Measles vaccination

- Immunbrist utan Ig-behandling
- Vid lindrigare T- och B-cells defekt (Ataxia telangiectasia och Di Georgios syndrom).

(HIV kriterier)

- Vaccination om:
- CD4+ cells $> 200/\mu\text{l}$ (>500)
- CD8+ cells $>200/\mu\text{l}$
- och
- CD4+ cells $>25\%/\mu\text{l}$ (15%)
eller normalt mitogen svar



Vaccination vid ökad infektionskänslighet- Patient som inte får immunglobuliner

- 1) Pneumokockvaccination: ge 1 dos Prevenar 13

- 1) 8 veckor senare ges Pneumovax (pneumokock polysackaridvaccin 23 serotyper)

- 3) Influensavaccination, kan skydda mot sekundär bakteriell pneumoni (pneumokocker)

- 4) H. Influenzae typ B, (ActHib), 1 dos om ej tidigare vaccinerad
(ej verksamt mot okapslade H.Influenta)

Vaccination vid rituximab (Mabthera) behandling

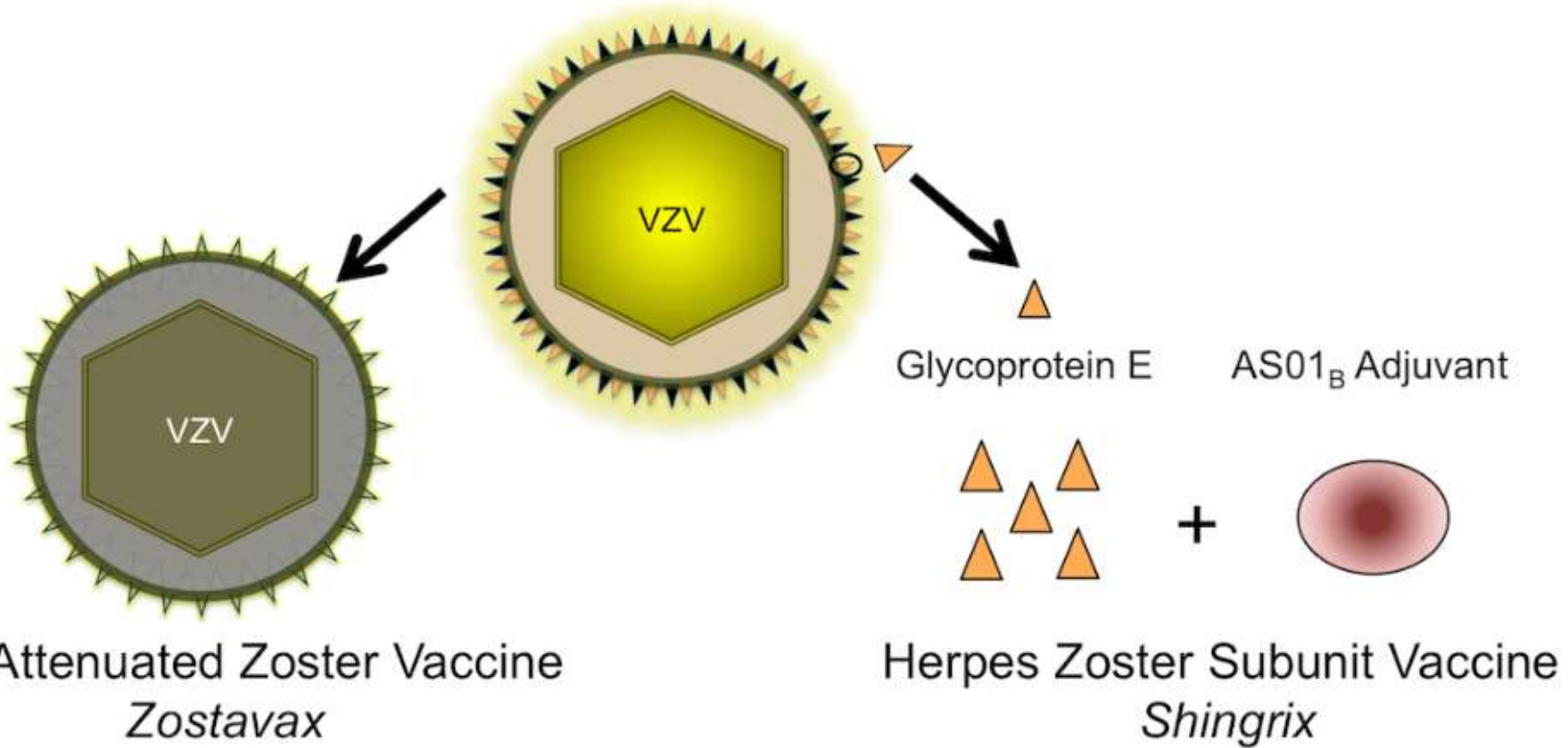
- Om möjlig, slutför vaccination 14 -21 dar före behandling påbörjas vid t.ex. RA, SLE mm
- Använd snabbvaccinationsschema om tidsbrist
- För TBE, Hepatit B t.ex. dag 0,7, 21

- Efter avslutad behandling vänta minst 6-9 månader, helst längre om möjligt
- Om serologi finns mät antikroppssvar före och efter vaccination

Varicella-Zoster-Vaccin

- Zostavac – levande vaccin med VZV
kontraindicerat vid allvarligt nedsatt
immunförsvar (högre antal viruspartiklar
än vanligt varicellavaccin (Varilrix))
- Shingrix – rekombinant subenhetsvaccin
med adjuvans

Varicella-Zoster Virus



Live Attenuated Zoster Vaccine
Zostavax

Herpes Zoster Subunit Vaccine
Shingrix

Shingrix > Zostavax

Table. Efficacy Estimates for Shingrix and Zostavax

	Ages 60 to 69 Years	Ages 70 to 79 Years	Older Than 80 Years
Shingrix	97%	91%	91%
Zostavax	64%	41%	18%
Source: CDC			

Herpes-zoster vaccin-autolog HSCT, Shingrix

K Sullivan

- Vaccination 50-70 dagar efter autolog HSCT med 2 doser (1)-2 månaders intervall
- Shingrix vs placebo
- Ca 900 i vardera grupp
- Bra cellmedierat och antikroppssvar i Shingrix gruppen

Shingrix vs placebo

	Shingrix N=922	Placebo N=924	vaccineffekt
Herpes-zoster	49	135	68%
Post-herpetisk neuralgi	1	9	81%

Shingrix

- >50 år
- 2 doser med 2-6 månader mellan vaccinationerna
- Ca 96% effekt att förhindra zoster hos f.ö. friska individer.
- Samma skyddseffekt hos dem >70 år –(80-90 år)

- Rekommenderas av FDA i första hand
- Kan vaccineras även om man fått Zostavac tidigare.

- Hittills inga allvarliga biverkningar
- Guillaume-Barre?