

Actualización Vacunas en pacientes con EAS, EULAR 2019

Recommendation

2019 update of EULAR recommendations for
vaccination in adult patients with autoimmune
inflammatory rheumatic diseases

Victoria Furer ^{1,2} Christien Rondaan,^{3,4} Marloes W Heijstek,⁵
Nancy Agmon-Levin ^{2,6} Sander van Assen,⁷ Marc Bijl,⁸ Ferry C Breedveld,⁹
Raffaele D'Amelio,¹⁰ Maxime Dougados ¹¹ Meliha Crnkic Kapetanovic ¹²,
Jacob M van Laar ¹³ A de Thurah ¹⁴ Robert BM Landewé ^{15,16},
Anna Molto ¹¹ Ulf Müller-Ladner,¹⁷ Karen Schreiber,^{18,19} Leo Smolar,²⁰ Jim Walker,²¹
Klaus Warnatz,²² Nico M Wulffraat ²³ Ori Elkayam ^{1,2}

Dra Ana Belén Gómez
Posgrado Reumatología

Julio 2020

- Actualización previa —————> 2011
- Realizada considerando:
 - * incidencia/prevalencia
 - * eficacia, inmunogenicidad y seguridad de las vacunas
 - * efectos de los DIMARD en la respuesta a vacunas
 - * efectos de la vacunación en hogares de personas con EAS
- Consta de 6 principios generales y 9 recomendaciones

Vacunas

Para recordar

Inactivadas: Difteria, hepatitis A, hepatitis B, Haemophilus influenzae B, HPV, influenza, Neisseria meningitides, toa ferina, poliomieltis parenteral, estreptococo pneumoniae (polisacárido y conjugado), toxoide tetánico, fiebre tifoidea parenteral.

Viva atenuada: sarampión, paperas, poliomieltis oral, fiebre tifoidea oral, varicela zoster, fiebre amarilla

Principios generales

Table 1 Overarching principles for vaccination in adult patients with AIIRD

	Overarching principles	Level of Agreement (%)
1.	The vaccination status and indications for further vaccination in patients with AIIRD should be assessed yearly by the rheumatology team.	100%
2.	The individualised vaccination programme should be explained to the patient by the rheumatology team, providing a basis for shared decision-making, and be jointly implemented by the primary care physician, the rheumatology team and the patient.	94%
3.	Vaccination in patients with AIIRD should preferably be administered during quiescent disease.	94%
4.	Vaccines should preferably be administered prior to planned immunosuppression, in particular B cell depleting therapy.	100%
5.	Non-live vaccines can be administered to patients with AIIRD also while treated with systemic glucocorticoids and DMARDs.	100%
6.	Live-attenuated vaccines may be considered with caution in patients with AIIRD.	53%

AIIRD, autoimmune inflammatory rheumatic diseases; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs.

1. El equipo de reumatología debe evaluar anualmente el estado de vacunación y las indicaciones de vacunación adicional

- Enfatiza en la necesidad de una valoración anual del status de vacunación a cargo del reumatólogo

2. El programa de vacunación debe ser explicado al paciente por el equipo de reumatología, proporcionando una base para la toma de decisiones compartidas, e implementado conjuntamente por el médico de atención primaria, el reumatólogo y el paciente

- Concepto reciente.
- Ayuda en la toma de decisiones conjunta
- Aborda barreras en la inmunización, temores y preocupaciones de los pacientes hacia las vacunas.
- El reumatólogo **debe** informa al paciente sobre riesgo de infecciones e indicaciones para vacunas, educar sobre riesgo/beneficio de las vacunas y alentar a cumplir con el programa de vacunación apropiado.

3. La vacunación en pacientes con EAS debe administrarse durante la enfermedad quiescente

- La mayoría de los estudios son con paciente con la enfermedad inactiva, hay pocos estudios con vacunación en paciente con enf activa como para sacar conclusiones.
- Según opinión de expertos se deben administrar preferentemente durante la enfermedad inactiva, pero si el paciente tiene una enfermedad activa no debe descartarse y considerarse de forma individual.

4. Las vacunas deben administrarse preferiblemente antes de la inmunosupresión planificada, en particular la terapia de reducción de células B

- Administración temprana, aunque no debe retrasar tto inmunosupresor
- RTX tiene un efecto supresor sobre la respuesta humoral a la vacunación contra la influenza y el neumococo en paciente con AR, espondiloartropatías y LES. Otras bDMARD puede tener una respuesta variable llegando a respuesta serológica aceptable.
- Si se inicia terapia se debe administrar: al menos 6 meses después de la administración del fármaco y 4 semanas antes de la siguiente dosis. De no poder cumplir lo previo y tener necesidad de vacunar recordar que la respuesta serológica puede ser subóptima.

5. Las vacunas a virus muerto se pueden administrar a paciente con EAS durante el uso de GC y DMARD

- Estudios de los últimos años respaldan la administración de vacunas contra la influenza, neumococo, tétanos, VHB, VHA y HPV en paciente bajo terapia inmunosupresora.
- En la mayoría de los estudios se logró una inmunoprotección adecuada, sin señales de seguridad importantes. Contra: corto período de seguimiento.

6. Las vacunas vivas atenuadas pueden considerarse con precaución en pacientes con EAS

- Revisión 2011 evitar siempre que sea posible en paciente inmunodeprimidos.
- Nueva recomendación “más permisiva”
- Período preferible para las vacunas a vivas atenuadas es de 4 semanas previas al inicio del tratamiento.
- Puede existir una excepción con el sarampión, las paperas, la rubéola y el herpes zóster.

Definición terapia inmunosupresora:

GC durante un período mayor o igual a 2 semanas en dosis equivalentes a prednisona de 20 mg/día o 2mg/kg/día, dosis menores inmunosupresión de “bajo grado” o bajo terapia con bDMARD o sDMARD.

- Estudios de observación en población pediátrica concluyen seroprotección persistente a largo plazo para sarampión en paciente con AIJ. El uso de MTX o GC no influyó en la concentración de anticuerpos específicos ni en tasas de seroprotección.
- Estudio Alemán reportó una respuesta humoral protectora después de 6 meses de revacunación contra sarampión en pacientes con AIJ, ttdo con bajas dosis de MTX o en asociación con etanercept, que en seguridad, no se observó aumento de actividad de la enfermedad, brote de sarampión o infecciones graves.
- Estudio de Países Bajos confirmó inmunogenicidad y seguridad apropiadas del refuerzo de rubéola que se le proporcionó a niños con AIJ bajo terapia con MTX y en un pequeño número con bDMARD

□ Herpes zóster: dos estudios de seguridad demostraron que no hay aumento de la incidencia de herpes zóster durante los primeros 42 días de administrada la vacuna. Se administró de manera segura la vacuna a atenuada en vivo a un pequeño grupo de pacientes con LES (seguimiento durante 12 semanas). En algunos países esta disponible una vacuna inactivada

Resumen: EVITAR VACUNACIÓN A VIRUS ATENUADO DURANTE INMUNOSUPRESIÓN. CON POSIBLE EXCEPCIÓN DEL USO CAUTELOSO DE BOOSTER PARA RUBÉOLA Y HZ EN SITUACIONES ESPECIALES

Recomendaciones

Table 2 Recommendations for vaccination in adult patients with AIIRD with level of evidence for the incidence/prevalence of VPI, efficacy, immunogenicity and safety of vaccines, strength of recommendations (SoR) and level of agreement for each recommendation

Recommendation	Infection rate	Efficacy	Immuno-genicity	Safety	SoR*	Level of agreement: average/ range (0–10), %≥8
1. Influenza vaccination should be strongly considered for the majority of patients with AIIRD.	2b	2b	2a	2b	B	9.4 7–10 93%
2. Pneumococcal vaccination should be strongly considered for the majority of patients with AIIRD.	2b	4	2a	4	C	8.7 6–10 93%
3. Patients with AIIRD should receive toxoid tetanus vaccination in accordance with recommendations for the general population. Passive immunisation should be considered for patients treated with B cell depleting therapy.	NA	NA	2b	4	B D	9.5 8–10 100%
4. Hepatitis A and hepatitis B vaccination should be administrated to patients with AIIRD at risk. In specific situations booster or passive immunisation is indicated.	HAV – NA HBV 2b	NA	2b	4	B C	9.6 8–10 100%
5. Herpes zoster vaccination may be considered in high-risk patients with AIIRD.	2b	2b	2b	4	B	9.1 7–10 93%
6. Vaccination against yellow fever should be generally avoided in patients with AIIRD.	NA	NA	2b	4	D	9.2 6–10 85.7%
7. Patients with AIIRD, in particular patients with SLE, should receive vaccinations against HPV in accordance with recommendations for the general population.	2b	NA	2b	4	C	9.5 8–10 100%
8. Immunocompetent household members of patients with AIIRD should be encouraged to receive vaccines according to national guidelines with the exception of the oral polio vaccines.	NA	NA	NA	NA	D	9.1 7–10 93%
9. Live-attenuated vaccines should be avoided during the first 6 months of life in newborns of mothers treated with biologics during the second half of pregnancy.	NA	NA	NA	NA	D	9.5 8–10 100%

*The strength of recommendation was primarily based on the efficacy data. If no efficacy data were available, immunogenicity was used as a major outcome. When immunogenicity outcomes did not directly correlate with protection, the strength of recommendation was downgraded. Few recommendations were primarily based on safety (especially live-attenuated vaccines) and here, the safety outcomes determined the strength of the recommendation.

AIIRD, autoimmune inflammatory rheumatic diseases; HAV, hepatitis A virus; HBV, hepatitis B virus; HPV, human papilloma virus; NA, non-available; SLE, systemic lupus erythematosus.

Respecto a actualización previa
Se eliminaron 3 recomendaciones previas y se formularon dos nuevas.
Basadas en recomendaciones de expertos

1. La vacunación contra la influenza debe considerarse seriamente para la mayoría de los pacientes con EAS

- Esencialmente similar a recomendación previa solo que no se recomienda para todo si no que para la mayoría de los pacientes.
- Se puede ajustar a pauta nacional

2. La vacunación antineumocócica debe considerarse seriamente para la mayoría de los pacientes con EASR

- Se modificó respecto a la previa a la mayoría de pacientes con enfermedades autoinflamatorias sistémicas reumáticas.
- Dos vacunas disponibles
 - 1- Polisacárida neumocócica 23 Valente (PPSV23)
 - 2- Conjugada neumocócica 13 Valente (PCV13)

La sociedad europea de microbiología clínica y enfermedades infecciosas recomienda la vacunación combinada para niños, mayores de 65 años y en personas con riesgo aumentado de enfermedad neumocócica, recomendación basada en opiniones de expertos.

Table 3 Schedule of administration of pneumococcal vaccine in AIIRD patients under immunosuppressive therapy based on the CDC recommendations

History of prior vaccination	Schedule for administration of PCV13 and PPSV23
None or unknown	Administer PCV13 followed in 8 weeks by PPSV23 #1. Administer PPSV23 #2 at least 5 years after PPSV23 #1.
One dose PPSV23; zero or unknown PCV13	Administer PCV13 at least 1 year after PPSV23 #1. Administer PPSV23 #2 at least 5 years after PPSV23 #1 and at least 8 weeks after PCV13.
Zero or unknown PPSV23; one dose PCV13	Administer PPSV23 #1 at least 8 weeks after PCV13. Administer PPSV23 #2 at least 5 years after PPSV23 #1.
One dose PPSV23; one dose PCV13	Administer PPSV23 #2 at least 5 years after PPSV23 #1 and at least 8 weeks after PCV13.
Two doses PPSV23; 0 or unknown PCV13	Administer PCV13 at least 1 year after PPSV23 #2.

Reference:<http://www.immunize.org/catg.d/p3075.pdf>

AIIRD, autoimmune inflammatory rheumatic diseases; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; PCV13, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; PPSV23, 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine.

3. Los pacientes con EAS deben recibir la vacuna contra el tétanos de acuerdo con las recomendaciones para la población general. Se debe considerar inmunización pasiva para pacientes tratados con inhibidores cel B.

- Se recomienda sigan esquema de vacunación para la población general
- Puede ocurrir que bajo tratamiento con inhibidores células B, la eficacia disminuya, por lo que en caso de una exposición de alto riesgo se recomienda administración de inmunoglobulinas antitetánicas.

4. Las vacunas con VHA y VHB deben administrarse a pacientes con EAS en riesgo; en situaciones específicas, está indicada la inmunización de refuerzo o pasiva

- Se recomienda que pacientes con EASR en riesgo de contraer VHA sean vacunados de no estarlo previamente.
- Pacientes en riesgo VHA: seronegativos para VHA que viajan o residen en países endémicos.
- En pacientes con AR o bajo uso de inmunosupresores una dosis no genera inmunogenicidad suficiente por lo que se recomienda repetir 6 meses después de la primera dosis y determinar títulos de anticuerpos.
- Si la situación previa no es posible, saber que el paciente con una sola dosis NO está protegido, considerar inmunización pasiva previo a viaje.

- VHB: vacunación solo para pacientes de riesgo.
- Riesgo: seronegativos que viajan o residen en países endémicos, y pacientes con mayor riesgo de exposición (ej personal de salud, contacto domestico o con parejas sexuales de personas con VHB conocida, usuarios de drogas iv).

5. La vacuna contra el HZ puede considerarse en pacientes de alto riesgo con EASR

- Sin modificación respecto a la previa.
- Se debe administrar 4 semanas antes del inicio de bDMARD y sDMARD pero no durante el tratamiento.
- En pacientes con exposición incierta puede considerarse el estado serológico previo a la inmunización.

6. En general, se debe evitar la vacunación contra la fiebre amarilla en pacientes con EAS

- Recomendación reciente
- Una dosis única genera inmunidad sostenida
- Se recomienda para personas que viajan o viven en zona endémica.
- Pacientes inmunodeprimidos deben evitarla debido al riesgo de inducir la infección.
- Se discutió la opción de evaluar la inmunidad contra la fiebre amarilla midiendo la serología (IgM e IgG para fiebre amarilla) antes de la vacunación planificada.
- Si el paciente va a viajar se puede considerar suspender la terapia inmunosupresora para permitir vacunación segura o medir la serología en pacientes previamente expuestos.

7. Los pacientes con EAS, en particular los pacientes con LES, deben recibir vacunas contra HPV de acuerdo con las recomendaciones para la población general.

- Antes era para pacientes “seleccionados”
- Se modificó a “en particular a pacientes con LES” + según pauta para población general
- Las pacientes lúpicas tiene alto riesgo de infección por HPV
- Aun no se disponen de datos de eficacia en pacientes con EASR
- Estudios de población demostraron que la vacuna cuadrivalente no se asocia a mayor desarrollo de EAS

8. Se debe alentar a los miembros del hogar inmunocompetentes de pacientes con EASR a recibir vacunas de acuerdo con las pautas nacionales con la excepción de la vacuna oral contra la poliomielitis

- Nueva recomendación, sigue guías de Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América.
- Los inmunocompetentes que viven en el mismo hogar que un inmunodeprimido deben recibir vacunas inactivadas y atenuadas según pautas poblacionales.
- La vacuna de poliomielitis oral debe evitarse por riesgo de transmisión a otros miembros del hogar.
- Pacientes inmunodeprimidos deben evitar manipular pañales de bebés vacunados contra rotavirus por al menos 4 semanas después de la administración.
- Evitar contacto con pacientes que desarrollan lesiones cutáneas después de la vacunación para VVZ

9. Las vacunas vivas atenuadas deben evitarse durante los primeros 6 meses de vida en recién nacidos de madres tratadas con bDMARD durante la segunda mitad del embarazo.

- Excepto el certrolizumab el resto del anti-TNF cruzan la placenta, y pueden ser detectado en el recién nacido hasta los 6 meses.
- Los niños expuestos antes de las 22 semanas de gestación son los únicos que pueden recibir vacunas de acuerdo a protocolos estándar.
- Los expuestos a fines del segundo y tercer semestre pueden seguir esquema de vacunación habitual EXCEPTUANDO las vacunas vivas.