



XXII Jornada vacunes i profilaxi CAMFiC Cap a un calendari canviant

Actualització vacunació en immunosupressió: on estem i reptes

SUSANA OTERO ROMERO

Servei de Medicina Preventiva i Epidemiologia

Hospital Universitari Vall d'Hebron

Barcelona, 14 d'octubre 2024

Conflictos de interés

S. Otero-Romero ha recibido honorarios por conferencias y consultoría de Genzyme, Biogen-Idec, Novartis, Roche, Excemed y MSD; así como apoyo para la investigación de Novartis y GSK

1. ¿Los pacientes con tratamiento inmunosupresor deben vacunarse?
2. Aspectos claves para optimizar la inmunización en el contexto de inmunosupresión
3. Retos e importancia de la articulación entre hospital y atención primaria

1. **¿Los pacientes con tratamiento inmunosupresor deben vacunarse?**
2. Aspectos claves para optimizar la inmunización en el contexto de inmunosupresión
3. Retos e importancia de la articulación entre hospital y atención primaria

¿De qué pacientes estamos hablando?



Tratamiento
quimioterápico por
tumor



Receptores de
trasplanto órgano
solido



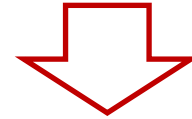
VIH



Medicación
inmunosupresora



Inmunodeficiencias
primarias

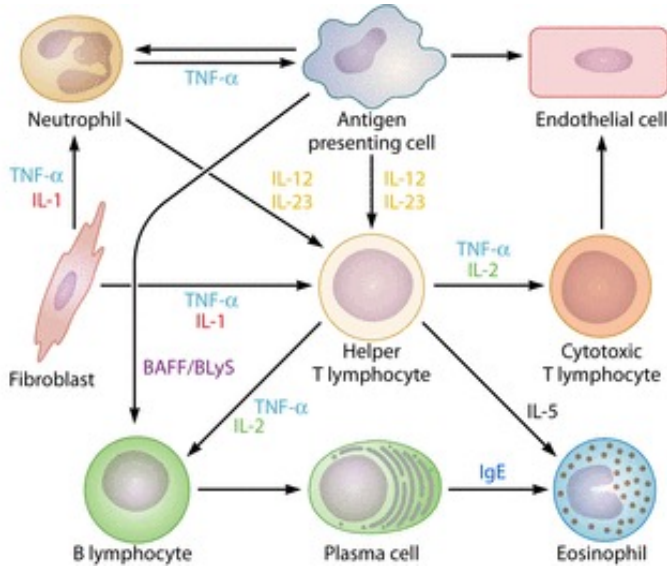


Pacientes con enfermedades
autoinmunes

Enf autoinmunes: terapias biológicas

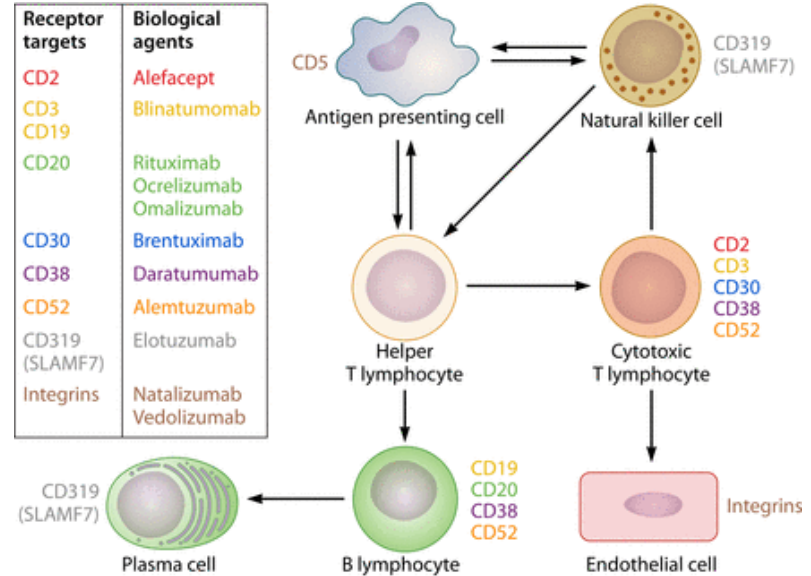
Cytokine-targeted agents

Cytokine targets	Biological agents
TNF- α	Infliximab Adalimumab Etanercept Golimumab Certolizumab
IL-1	Anakinra
IL-2	Basiliximab
IL-5	Mepolizumab Reslizumab
IL-12/23	Ustekinumab
BAFF/BLyS	Belimumab
IgE	Omalizumab



Cell receptor-targeted agents

Receptor targets	Biological agents
CD2	Alefacept
CD3	Blinatumomab
CD19	
CD20	Rituximab Ocrelizumab Omalizumab
CD30	Brentuximab
CD38	Daratumumab
CD52	Alemtuzumab
CD319 (SLAMF7)	Elotuzumab
Integrins	Natalizumab Vedolizumab



Vacunación: estrategia esencial de mitigación de riesgo

¿Los pacientes con enf autoinmunes deben vacunarse?

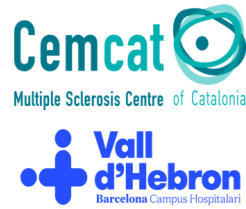
Beneficio



Riesgo

- Aumento del riesgo de infecciones (prevenibles por vacunación)
- Las infecciones producen:
 - Empeoramiento del curso de la enfermedad debido a las infecciones
 - Interrupciones de tratamiento de base

Riesgo de infecciones



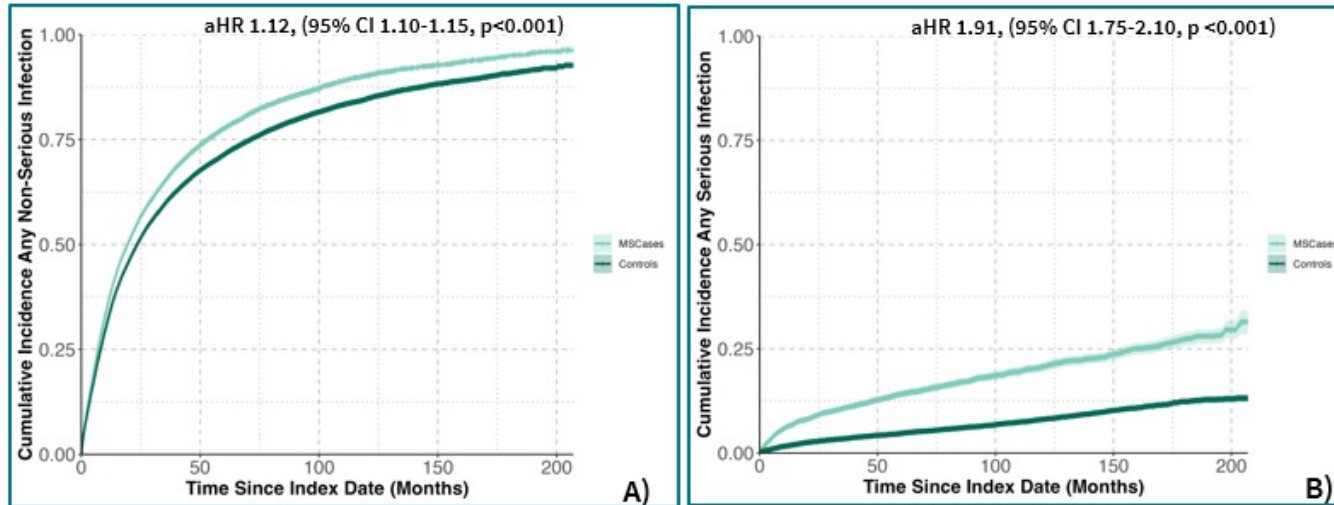
Modelling Infection Risk in Multiple Sclerosis: Early and Subsequent Events in a Catalan Population-Based Matched Cohort Study

C.Guio-Sánchez^{1,2}, S. Cárdenas-Robledo³, C.Tur⁴, P. Carbonell-Miralent¹, R. Carvajal¹, A. Cobo-Calvo¹, I. Ruiz-Camps¹, A. Albasanz-Puig¹, A. Falco-Rogot¹, D. Romero-Herrero⁵, J. Trejo⁶, B. Borrás⁷, J. Rio¹, J. Castilló¹, N. Mongay-Uchoa¹, A. Vidal-Jordana¹, G. Arrambide¹, V. Fernández¹, B. Rodríguez-Acevedo¹, A. Zabalza¹, L. Midaglia¹, L. Bollet¹, N. Bragó¹, A. Vilaseca¹, H. Ariño¹, A. Pappalà¹, I. Galán¹, M. Comabella¹, J. Sastre-Garriga¹, X. Montalbán^{1,7}, M. Tintoré^{1,7}, S. Otero-Romero^{1,8}

*Joint Senior Authors

Affiliations: 1. Neurology & Neuroimmunology Department, Multiple Sclerosis Centre of Catalonia (Cemcat), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, 2. Neurology Department, Multiple Sclerosis Centre, Hospital Universitario Nacional de Colombia, 3. Neurology Department, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, 4. Infectious Diseases Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, 5. Microbiology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, 6. Preventive Medicine and Epidemiology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, 7. Universitat de Vic-Universitat Central de Catalunya (UVIC-UCC), 8. Universitat de Vic-Universitat Central de Catalunya (UVIC-UCC).

Figure 2: Cumulative Incidence of A) Any Non-Serious and B) Serious Infection Events MS patients compared with controls



Population-based study

5.288 PWMS

15.864 controls

¿Los pacientes con enf autoinmunes deben vacunarse?

Beneficio



Riesgo

- Aumento del riesgo de infecciones (prevenibles por vacunación)

- Las infecciones producen:

Empeoramiento del curso de la enfermedad debido a las infecciones

Interrupciones de tratamiento de base

- Efectos adversos de las vacunas
- Falta de respuesta a las vacunas

¿Los pacientes con enf autoinmunes deben vacunarse?



Riesgos

- Efectos adversos de las vacunas: ¿pueden las vacunas desencadenar recaídas?
- ¿Son las vacunas menos inmunogénicas en pacientes con terapia inmunosupresora establecida?

Seguridad vacunal en enfermedades autoinmunes

Vaccine	Disease activity	RA	JIA	SLE	IBD
Hepatitis B	=	Clin, Lab (CCT) [74]	Clin (CCT) [101]	Clin, Lab (UCT) [75]	
Pneumococcal vaccine	=	Clin, Lab (CCT) [77]		Clin, Lab (CCT) [77] Clin, Lab (UCT) [102]	
Influenza	=	Clin, Lab (RCT) [103] Clin, Lab (CCT) [84, 86, 88, 93]		Clin, Lab (CCT) [86] Clin (UCT) [87]	Clin (CCT) [89]

Summary of literature data on the effect of vaccination on IMID disease activity. '=' indicates no significant effect. Non-live vaccines are well-tolerated in IMID patients and do not increase either clinical (Clin) or laboratory (Lab) markers of disease activity. Study design is recorded in parentheses: CCT: controlled clinical trial; UCT: uncontrolled clinical trial; RCT: randomized controlled trial.

Seguridad vacunal en enfermedades autoinmunes

Vacuna covid-19

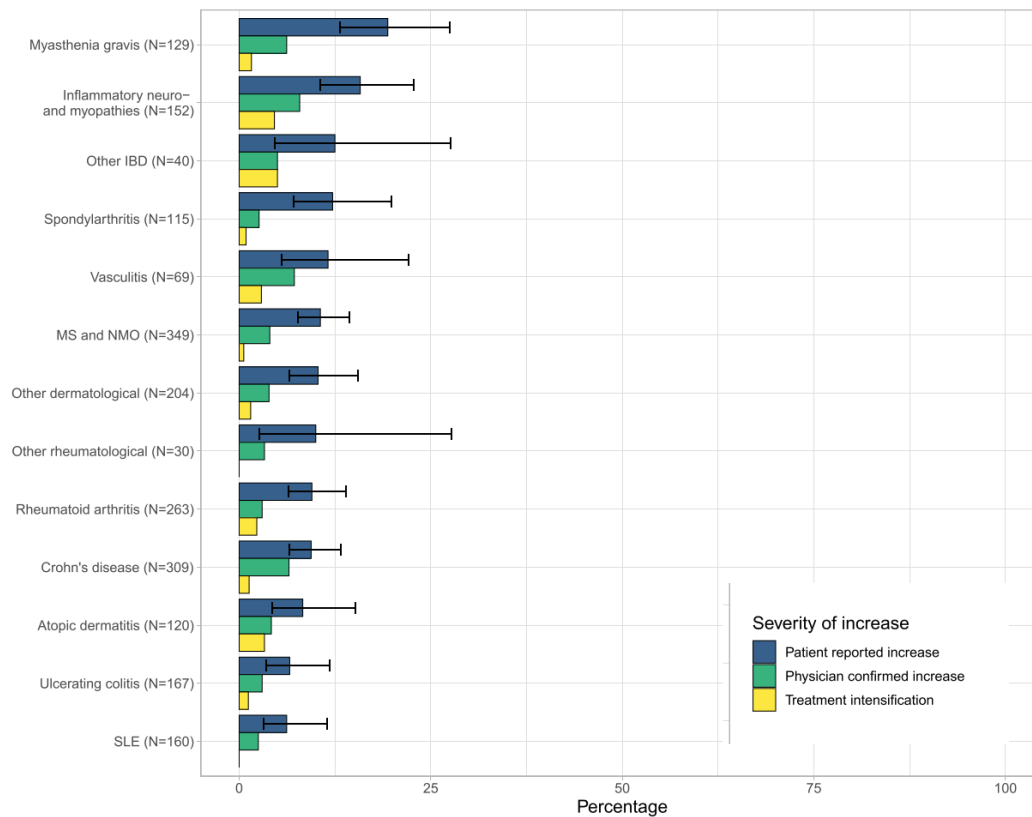
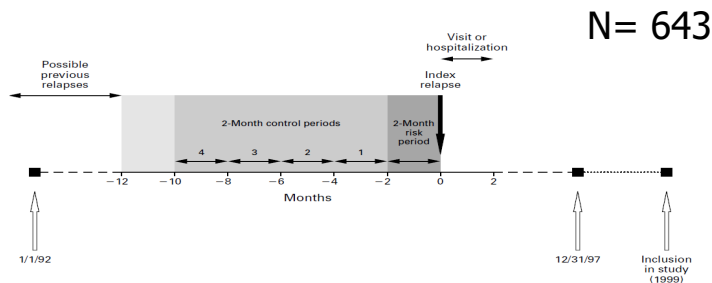


Fig. 2. Increased disease activity per IMID after primary immunization.

Seguridad vacunal en enfermedades autoinmunes

Case cross-over design



TYPE OF VACCINE	PERCENT EXPOSED		RELATIVE RISK (95 PERCENT CONFIDENCE INTERVAL)
	RISK PERIOD	CONTROL PERIODS	
Any vaccine	2.3	3.2	0.71 (0.40–1.26)
Tetanus alone	0.6	0.8	0.75 (0.23–2.46)
Combined tetanus	0.3	1.2	0.22 (0.05–0.99)
Hepatitis B	0.6	0.9	0.67 (0.20–2.17)
Influenza	0.8	0.7	1.08 (0.37–3.10)
Monovalent vaccines	2.0	2.3	0.92 (0.49–1.74)
Combined vaccines	0.3	1.1	0.26 (0.06–1.12)

Nationwide nested case-crossover study (2007-2017)

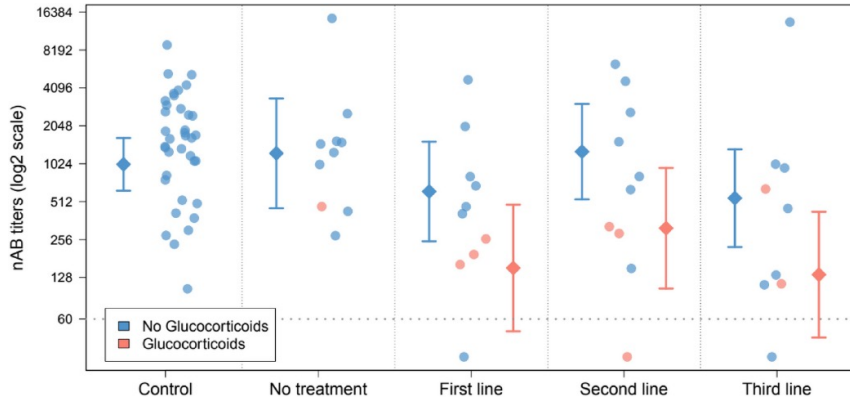
N = 106 523 patients → 54 036 MS-related hospitalizations

Table 2. Association of Multiple Sclerosis (MS) Flare-Ups Requiring Hospitalization and Vaccines Exposure According to Age and 60-Day Time Window

	Patients, No. (%)		Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI) ^a
	At-risk time windows	Control time windows		
All age groups	n = 31 712	n = 116 901	NA	NA
Any vaccine	731 (2.31)	2683 (2.30)	1.00 (0.93-1.09)	1.00 (0.92-1.09)
Any vaccine, females ^b	488 (2.22)	1810 (2.23)	1.00 (0.90-1.10)	1.00 (0.90-1.10)
Any vaccine, males ^c	243/9758 (2.49)	873/35 796 (2.44)	1.02 (0.88-1.18)	1.02 (0.88-1.18)
DTPPHi vaccine ^d	210 (0.66)	798 (0.68)	0.97 (0.83-1.13)	0.95 (0.82-1.11)
Influenza vaccine	431 (1.36)	1634 (1.40)	0.97 (0.87-1.08)	0.98 (0.88-1.09)
Pneumococcal vaccine	81 (0.26)	244 (0.21)	1.22 (0.96-1.56)	1.20 (0.94-1.55)

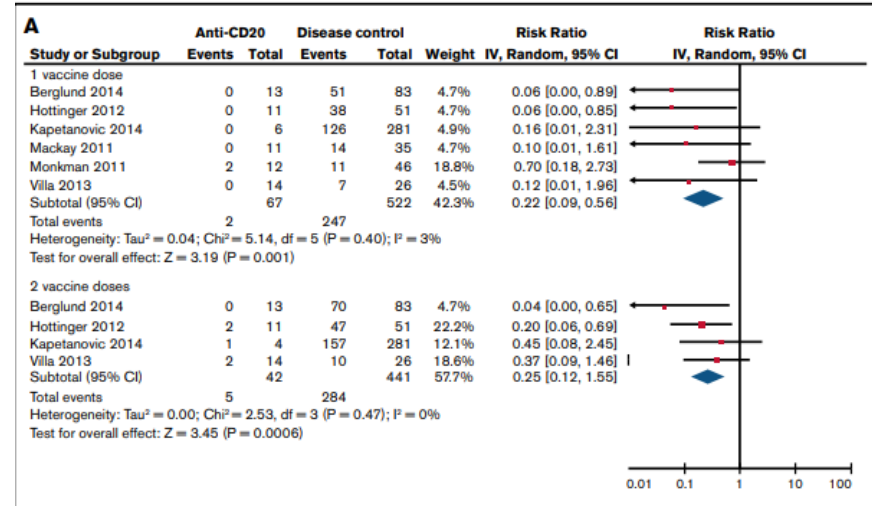
Inmunogenicidad e inmunosupresión

Vacuna COVID-19 y LES



Garcia-Cirera S. Sci Rep. 2022

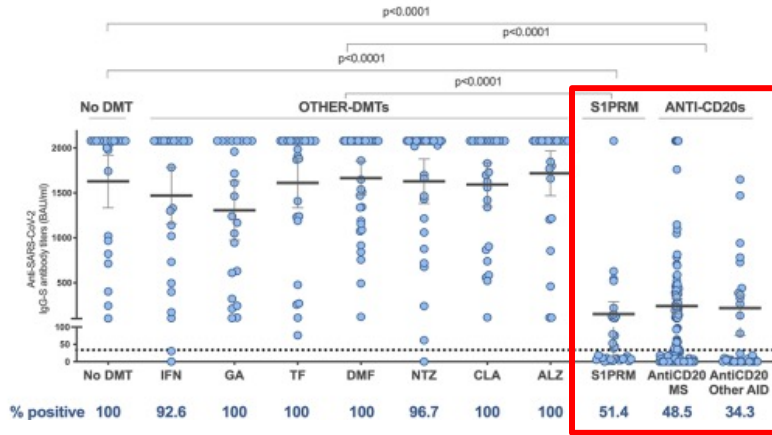
Vacuna antigripal y anti-CD20



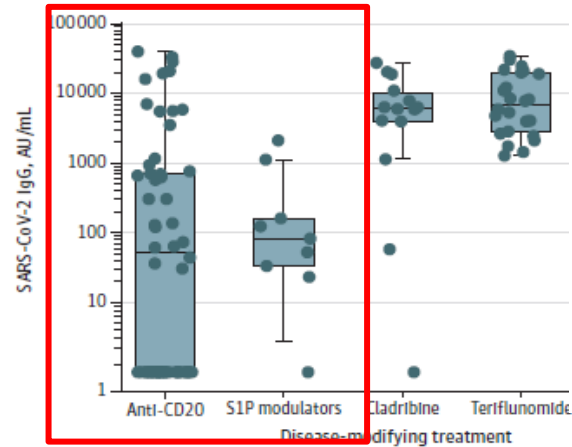
Vijenthira A. Blood Adv. 2021

Inmunogenicidad e inmunosupresión

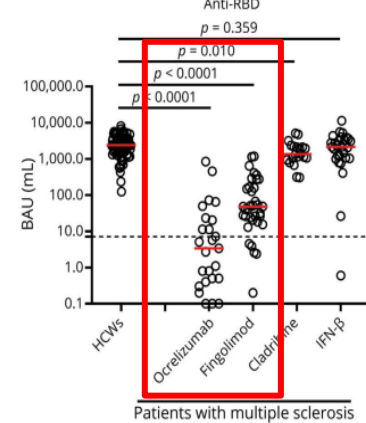
SARS-Cov-2 IgG antibody titers after COVID-19 vaccination, by DMT



A SARS-CoV-2 IgG titers at t1 in patients with MS under treatment with different disease-modifying treatments



A. Antibody response



¿Deben vacunarse los pacientes candidatos a IS?



Riesgos

- Efectos adversos de las vacunas: ¿pueden las vacunas desencadenar recaídas? ✓
- ¿Son las vacunas menos inmunogénicas en pacientes con terapia inmunosupresora establecida? !

1. ¿Los pacientes con tratamiento inmunosupresor deben vacunarse?
2. **Aspectos claves para optimizar la inmunización en el contexto de inmunosupresión**
3. Retos e importancia de la articulación entre hospital y atención primaria

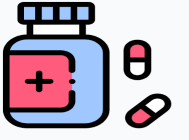
Aspectos claves para optimizar la inmunización en el contexto de inmunosupresión

1. Conocer las vacunas recomendadas
2. Tener en cuenta los tiempos de vacunación

Aspectos claves para optimizar la inmunización en el contexto de inmunosupresión

- 1. Conocer las vacunas recomendadas**
- 2. Tener en cuenta los tiempos de vacunación**

Principios generales



Documentar la situación clínica del paciente y las terapias (actuales, pasadas y futuras)



Establecer las necesidades de vacunación:

- Inmunidad natural y antecedentes vacunales.
- Pruebas serológicas pre-vacunas: varicela, sarampión, rubeola, hepatitis B, hepatitis A.

Vacunas recomendadas



1. Calendario vacunal sistemàtic (poblaci3n pediàtrica / adulta)

Calendari de vacunacions sistemàtiques 2023



	Diftèria Tètanus Tosferina	Poliomielitis	Malaltia per <i>Haemophilus influenzae</i> b	Hepatitis B	Malaltia per meningococ	Hepatitis A	Xarapli3 Rubeola Parodtitis	Infecci3 pel virus del papil·loma humà	Varicel·la	Grip	Malaltia per pneumococ	Herpes z3ster
2 mesos		Hexavalent			Contra el meningococ B						Contra el pneumococ conjugada	
4 mesos		Hexavalent			Contra el meningococ C conjugada	Contra el meningococ B					Contra el pneumococ conjugada	
11 mesos		Hexavalent									Contra el pneumococ conjugada	
12 mesos					Contra el meningococ conjugada tetravalent (ACWY)	Contra el meningococ B	Triple v3rica			Contra la grip cada any (de 6 a 59 mesos)		
15 mesos						Contra l'hepatitis A			Contra la varicel·la			
3 anys							Triple v3rica		Contra la varicel·la			
6 anys		DTPa-PI ¹				Contra l'hepatitis A						
11-12 anys					Contra el meningococ conjugada tetravalent (ACWY) ²	Contra l'hepatitis A ³		Contra el virus del papil·loma humà ⁴	Contra la varicel·la ³			
14 anys	Td											
Embarassades		dTpa ⁵								Contra la grip		
40 anys	Td											
A partir de 60 anys										Contra la grip cada any	Contra el pneumococ conjugada ⁶	Contra l'herpes z3ster
65 anys	Td											
80 anys												Contra l'herpes z3ster

Vacunas recomendadas



2. **Vacunación antigripal y COVID-19** estacional, según recomendaciones vigentes en pacientes de alto riesgo

Campanya de vacunació de la tardor 2024-2025: recomanacions de vacunació contra la grip i la COVID-19

Agost de 2024

Vacunas recomendadas



3. Vacunación antineumocócica

Recomanacions de la vacunació sistemàtica antipneumocòccica conjugada 20-valent a Catalunya

Recomanacions de la vacunació sistemàtica antipneumocòccica conjugada 20-valent a Catalunya

Programa de vacunacions de Catalunya

17 de maig de 2023

Persones amb immunosupressió	Edat actual	
	18 a 64 anys	65 anys o més
Antecedents de vacunació		
Sense antecedents de vacunació	1 sola dosi de Pn20	1 sola dosi de Pn20
Vacunat Pn13+Pn23 (pauta seqüencial) més dosi de reforç Pn23 (Pn13+Pn23+Pn23)	NO vacunar Pn20 (Als 65 anys s'haurà d'administrar una Pn20, respectant l'interval amb la darrera dosi)	No vacunar, es considera correctament vacunat si finalització de la pauta completa als 65 anys o més. En el cas de persones que van finalitzar la pauta abans dels 65 anys, completar la vacunació amb Pn20 a partir dels 65 anys
En cas de pauta incompleta independent de l'edat (no està vacunat amb totes les dosis recomanades Pn13+Pn23+Pn23)	Completar la pauta amb una única dosi de Pn20, respectant l'interval amb la dosi anterior	

Vacunas recomendadas



4. **Vacuna contra el virus del papiloma humano** (en caso de IS por TOS, hasta los 45 años)

5. **Vacuna inactivada contra el herpes zóster** en pacientes ≥ 18 años
 - Pacientes candidatas a o que han recibido un TOS. Preferiblemente antes. Retrasar el inicio de la vacunación hasta 4-8 meses después de la intervención.

 - Personas que reciben tratamiento con fármacos anti-Jak u otros tratamientos con medicamentos inmunosupresores según evaluación médica, preferiblemente antes del inicio del tratamiento.

Vacunas recomendadas



5. Vacuna frente a VHB:

- Pacientes en programas de trasplante de órganos sólidos
- Pacientes diagnosticados con una enfermedad inflamatoria intestinal
- Pacientes que reciben tratamiento con inmunosupresores
- Pacientes con condiciones de riesgo para la adquisición o agravamiento de hepatitis B

Aspectos claves para optimizar la inmunización en el contexto de inmunosupresión

1. Conocer las vacunas recomendadas
- 2. Tener en cuenta los tiempos de vacunación**

Claves de vacunación: tiempos



¿Cuándo vacunar?

Idealmente **durante las fases tempranas** y estables de la enfermedad, antes del inicio del tto IS.

En caso de **recaída**, retrasar hasta la resolución clínica o la estabilización

En caso de **tto IS**, ajustar el calendario para:

- **garantizar la seguridad** en el caso de las vacunas atenuadas
- **optimizar las respuestas vacunales** en el caso de las vacunas inactivadas

Claves de vacunación: tiempos

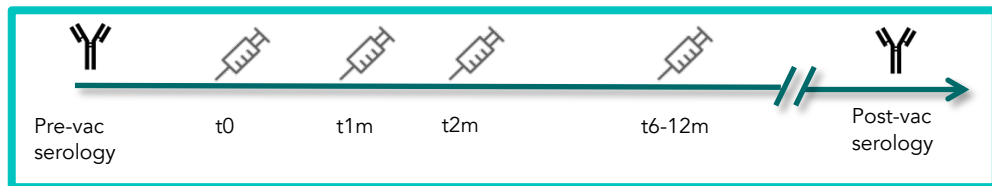


Antes del tratamiento inmunosupresor

- Vacunas inactivadas: en cualquier momento / idealmente **2-3 semanas**
- Vacunas vivas atenuadas: al menos **4 semanas**



Respuesta inmune a la vacuna VHB en pacientes que inician terapias anti-CD20

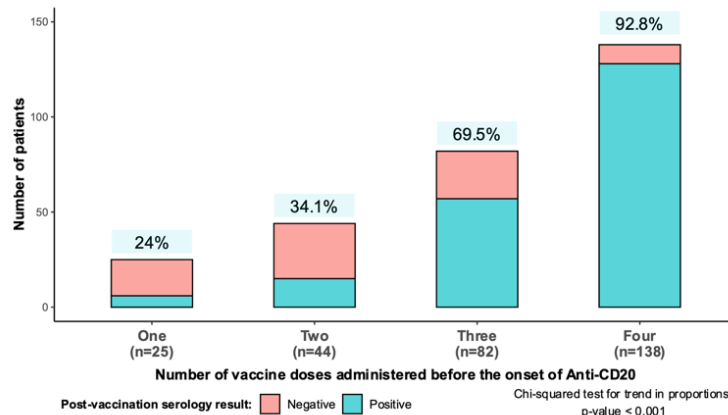


323 pacientes con EM → **169** cambiaron a Anti-CD20 durante la pauta de vacunación

El número de dosis administradas antes del inicio del tratamiento importa

Periodo de inclusión: Sept 2015 - Apr 2022

Seguimiento: hasta Mayo 2023



Claves de vacunación: vacunas vivas



Estudio retrospectivo observacional en 66 pacientes con EM vacunados con VAR y/o TV

Original Research Paper

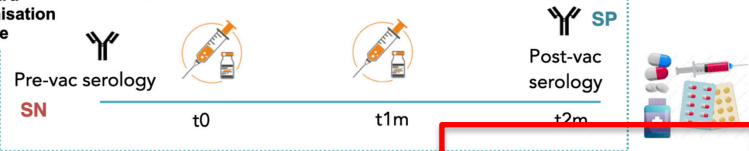


A single-dose strategy for immunization with live attenuated vaccines is an effective option before treatment initiation in multiple sclerosis patients

René Carvajal^{1,2}, Carmen Tur³, Xavier Martínez-Gómez⁴, Luca Bollo⁵, Juliana Esperalba⁶, Marta Rodríguez⁷, Agustín Pappolla⁸, Alvaro Cobo-Calvo⁹, Pere Carbonell¹⁰, Blanca Borrás-Bemejo¹¹, Jordi Rio¹², Joaquín Castillo¹³, Nathane Braga¹⁴, Neus Mongay-Ochoa¹⁵, José Ángel Rodrigo-Pendás¹⁶, Ángela Vidal-Jordana¹⁷, Georgina Arrambide¹⁸, Bregán Rodríguez-Acevedo¹⁹, Ana Zabalza²⁰, Luciana Midaglia²¹, Ingrid Galán²², Manuel Comabella²³, Jaume Sastre-Garriga²⁴, Xavier Montalban²⁵, Mar Tintoré^{26,7}, and Susana Otero-Romero^{27,*}

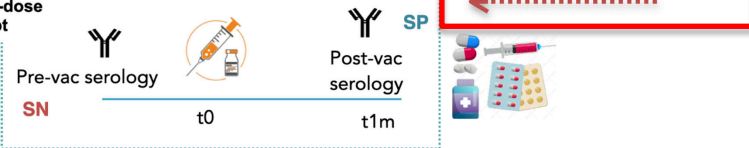
N = 36

Standard immunisation scheme

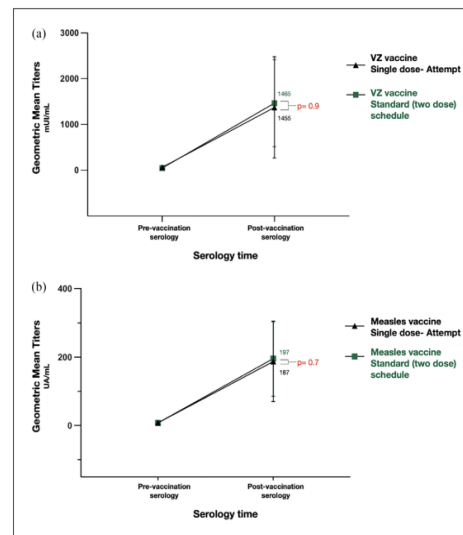


N = 60

Single-dose attempt



Dosis única → Tasa de seroprotección **66.7%**
(IC95% 53.3-78.3)



Claves de vacunación: tiempos



Durante el tratamiento inmunosupresor

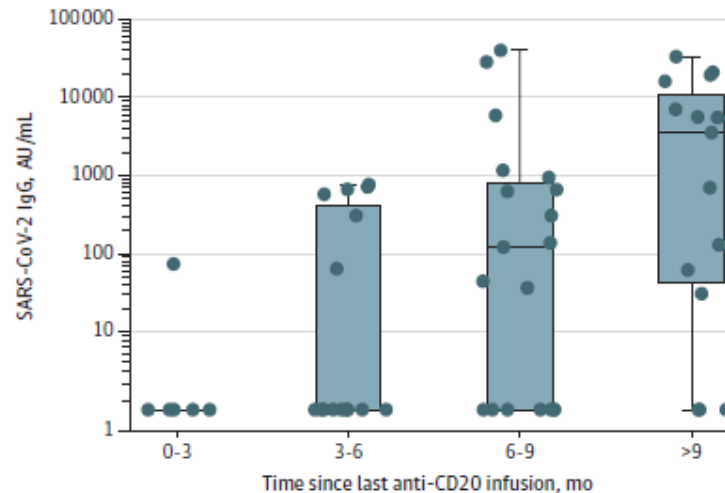
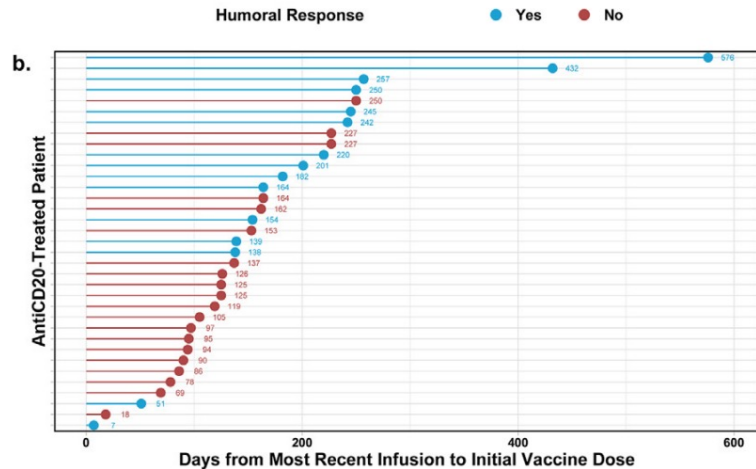
- Vacunas atenuadas: vacunar en **periodos ventana** de mayor respuesta (si es posible)
- Vacunas atenuadas: contraindicadas

Periodo ventana: momento de recuperación immune en el que hay mayores probabilidades de respuesta vacunal

Claves de vacunación: tiempos



Respuesta a la vacuna COVID-19 en función del tiempo desde última infusión Anti-CD20



Claves de vacunación: tiempos



Cuando se suspende el tratamiento inmunosupresor

- Vacunas inactivadas: En cualquier momento / preferiblemente después del restablecimiento de la inmunidad
- Las vacunas vivas atenuadas sólo deben administrarse **tras un intervalo de seguridad** que garantice el restablecimiento inmunitario

Claves de vacunació: interval de seguretat



TAULA 6.

Intervals recomanats entre vacunació i tractament amb immunosupressors

Tipus d'immunosupressor	Tipus de vacuna	Moment de la vacunació respecte al tractament		
		Abans de l'inici	Durant el tractament ^a	Finalitzat el tractament
Corticoides a dosis immunosupressores ^b	Atenuada	4 setmanes	Contraindicades	4 setmanes (3 mesos en cas d'embolada)
	Inactivada	2 setmanes	No hi ha contraindicació ^c	Cap interval ^c
Altres immunosupressors ^d	Atenuada	4 setmanes	Contraindicades	3 mesos com a mínim ^d
	Inactivada	2 setmanes	No hi ha contraindicació ^c	Cap interval ^c

Claves de vacunación: intervalo de seguridad



Agente biológico		Vacunas atenuadas		Vacunas inactivadas	
		Desde la interrupción del tratamiento a la vacunación	Desde la vacunación al reinicio del tratamiento	Desde la interrupción del tratamiento a la vacunación	Desde la vacunación al reinicio del tratamiento
Antagonistas TNF α	Etanercept	4 a 12 semanas	4 semanas	No es necesaria interrupción (la vacunación no está contraindicada, pero puede no ser eficaz)	No hay intervalo mínimo en el que esté contraindicada la vacunación, pero puede no ser eficaz
	Adalimumab	12 semanas	4 semanas		
	Golimumab	12 semanas	4 semanas		
	Certolizumab	12 semanas	4 semanas		
	Infliximab	12 semanas	4 semanas		
Inhibe unión CD28 a CD80/CD86	Abatacept	12 semanas	4 semanas		
Bloquea receptores IL6	Tocilizumab	12 semanas	4 semanas		
Anti-IL12/23	Ustekinumab	15 semanas	4 semanas		
Anti-IL-1	Anakinra	12 semanas	4 semanas		
	Canakinumab	12 semanas	4 semanas		
Anti-CD20	Rituximab	12 meses	4 semanas	6 meses ^a	4 semanas
Anti-BLyS	Belimumab	12 semanas	4 semanas	4 semanas ^a	4 semanas
Anti-CD52	Alemtuzumab	12 meses	6 semanas	6 meses	4 semanas

1. Los pacientes con tratamiento inmunosupresor deben vacunarse?
2. Claves para garantizar una correcta vacunación en el contexto de inmunosupresión
3. **Articulación entre hospital y atención primaria para la vacunación de pacientes con tratamiento inmunosupresor**

Requerimientos para un correcto abordaje

Establecimiento de **protocolos** de forma conjunta con los equipos a cargo de los pacientes

Circuitos de derivación (urgente vs ordinario)

Comunicación entre servicios para planes terapéuticos

Sesiones de actualización sobre nuevos tratamientos, cambios en las estrategias terapéuticas...



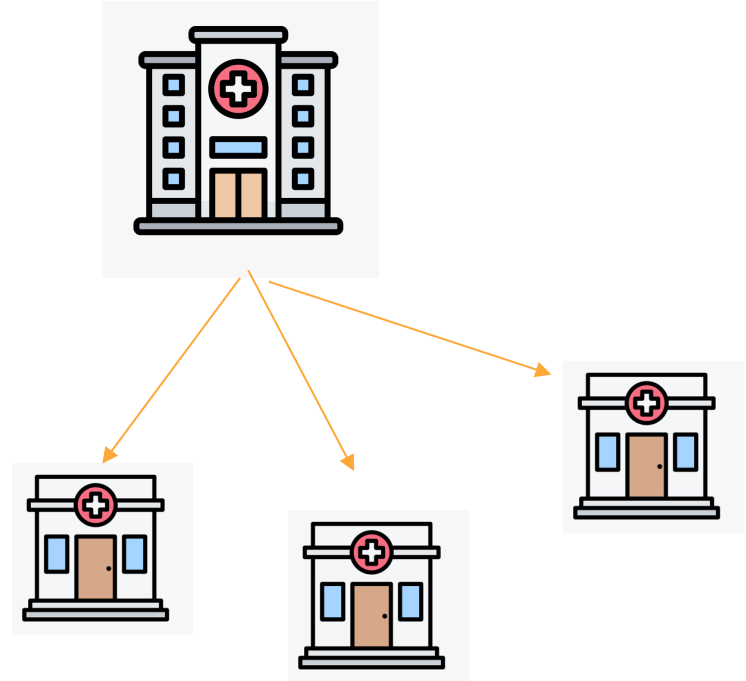
Plan de actualización vacunal



Requerimientos para un correcto abordaje

Plan de actualización vacunal

1. Vacunas + tiempos
2. Serologías postvacunales
3. Revacunación y dosis de refuerzo
4. Vacunas estacionales



Mensajes finales

- La vacunación en pacientes candidatos a tratamiento inmunosupresor está recomendada como **principal estrategia de mitigación de riesgos infecciosos**
- Debemos considerar las vacunas propias de **calendario sistemático y otras con indicación específica** en inmunosupresión
- Si el tratamiento IS ya se ha iniciado, las vacunas **atenuadas están contraindicadas**. Las **inactivadas son seguras pero su inmunogenicidad puede estar comprometida**
- Es fundamental ajustar los **momentos de vacunación para garantizar la seguridad y optimizar la respuesta vacunal** → Completar pauta de vacunación antes de inicio de inmunosupresión siempre que sea posible.
- La **articulación entre atención centros hospitalarios y centros de atención primaria** es esencial para poder completar de manera eficiente el plan de vacunación



CAMFiC
societat catalana de medicina
familiar i comunitària

**XXII Jornada vacunes i profilaxi CAMFiC.
Cap a un calendari canviant**



Moltes gràcies

