Vakcináció időzítése IBD-ben

Nemes Éva

DEKK Gyermekgyógyászati Intézet, Debrecen

IBD és vakcináció: miért fontos kérdés?

- **Fertőzések iránti fogékonyság:**
- **Exogén**: immunmoduláns kezelés, patogének, endémiás területek
- **Endogén:** életkor, malnutríció, társbetegségek, sebészeti beavatkozások

- Az immunszuppresszív szerek kombinációja fokozza a fertőzések számát
- A fertőzések egy része **védőoltásokka**l megelőzhető
- az ajánlások ellenére az IBD betegek **jelentős része nem megfelelő módon immunizált**

A kérdés, amit fel kell tenni az IBD betegek vakcinációjával kapcsolatban nem az, hogy miért tesszük, hanem az, hogy miért nem!

Gyulladásos bélbetegség: első vizit

- **Immunizációs kórelőzmény – korábbi fertőzések**
- **Immun státusz**
- **Szerológiai vizsgálatok** (morbilli, rubeola, mumps, anti-HBs, HAV, varicella, tetanus, meningococcus)
- **Betegség aktivitása**
- **Prognosztikai faktorok** (életkor, tápláltság, steroid, hospitalizáció, sebészeti beavatkozás, EIM, betegség lokalizációja és kiterjedése)
- **Kezelési terv - oltási terv**

Di Palma JA, Farraye FA. Crohn's disease: the first visit. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2011;7(3):163-169.

A vakcináció hatékonysága változó és a hatásfokot befolyásoló faktorok ismeretlenek

- IBD betegek **nem egyforma mértékben** immunszupprimáltak
- Nincs **megfelelő módszer** az immunszuppresszió megbecsülésére
- Az IBD **aktivitása** hatással van a vakcinációs immunválaszra
- **Egyéb befolyásoló tényezők**: nem, életkor, testsúly, genetikai faktorok
- **Specifikus ellenanyag válasz** rutin ellenőrzésére nincs egységes ajánlás
- A tanulmányok többsége **immunogenitást** vizsgál, nincsenek megfelelő adatok a hatékonyságra
- Booster immunizáció (mikor, dózis?)

High-Level Immunosuppression
Treatment with glucocorticoids (prednisone >20 mg/day for ≥2 weeks and within 3 months of stopping therapy)
Treatment with effective doses of 6-mercaptopurine, azathioprine, or methotrexate compared with those with low-level immunosuppression (described below) or discontinuation within 3 months
Treatment with adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, infliximab, natalizumab, or vedolizumab, or recent discontinuation within 3 months
Low-Level Immunosuppression
Treatment with lower total daily doses of corticosteroids compared with those with high-level immunosuppression for more than 14 days
Patients receiving methotrexate (<0.4 mg/kg/week), azathioprine (<3.0 mg/kg/day), or mercaptopurine (<1.5 mg/kg/day)

Súlyos malnutríció!

Reich J, et al. Vaccinating Patients With Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology & Hepatology. 2016; 12(9):540-6.

Szerológiai vizsgálatok és vakcináció

Az inaktivált vakcinák immunszuppresszív kezelés alatt is biztonságosak, immunszupprimált beteg élő kórokozóval szabadon nem oltható!

1. VZV szerológia —negatív→ Varicella elleni védőoltás —3-4 hét→ Immunmodulátor/anti-TNF

2. HBV szerológia
- **-** → Védőoltás —2 hét→ Immunmodulátor/anti-TNF
- **+** → Nukleotid/Nukleozid analóg

3. Influenza → védőoltás évenként

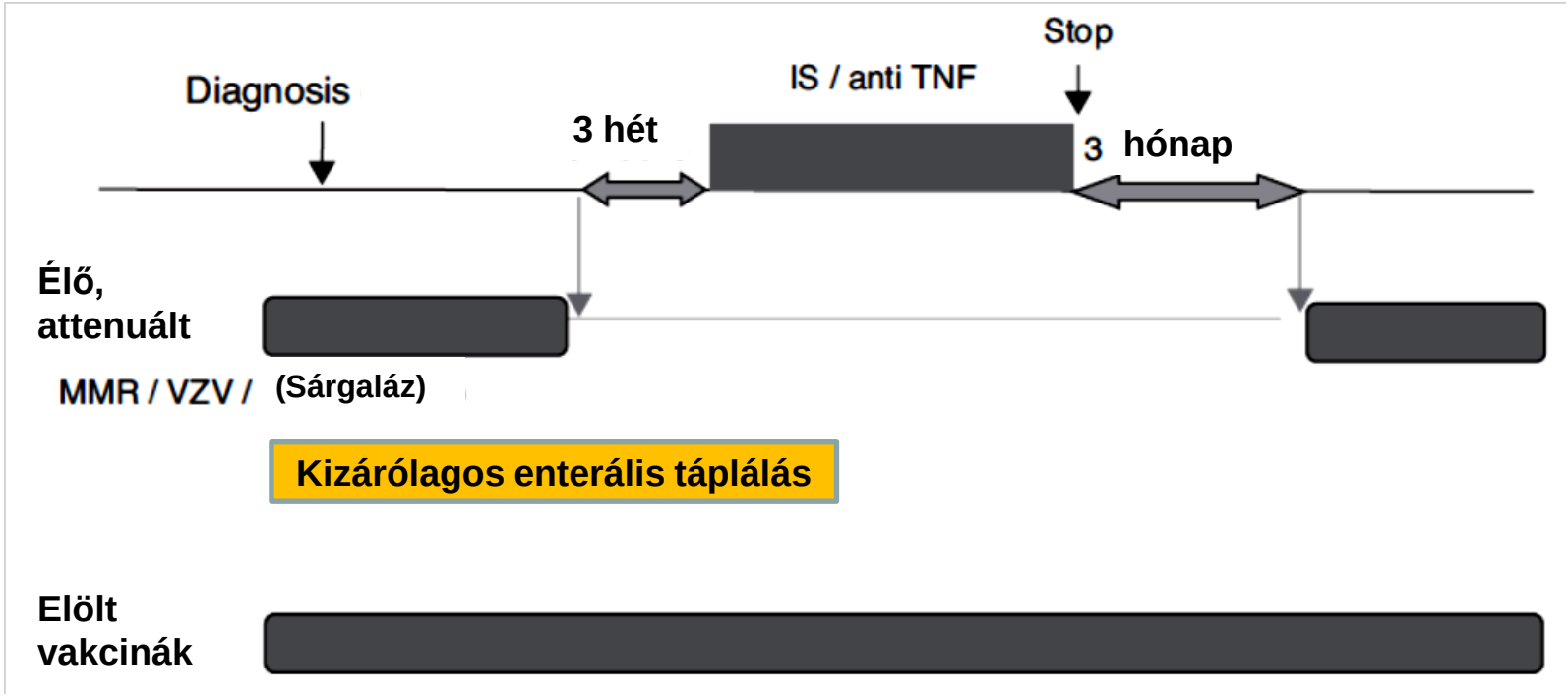
4. Pneumococcus → védőoltás 3-5 évenként

5. HPV → védőoltás

6. Meningococcus → rizikótól függően

7. Hepatitis A → rizikótól függően

Védőoltások időzítése

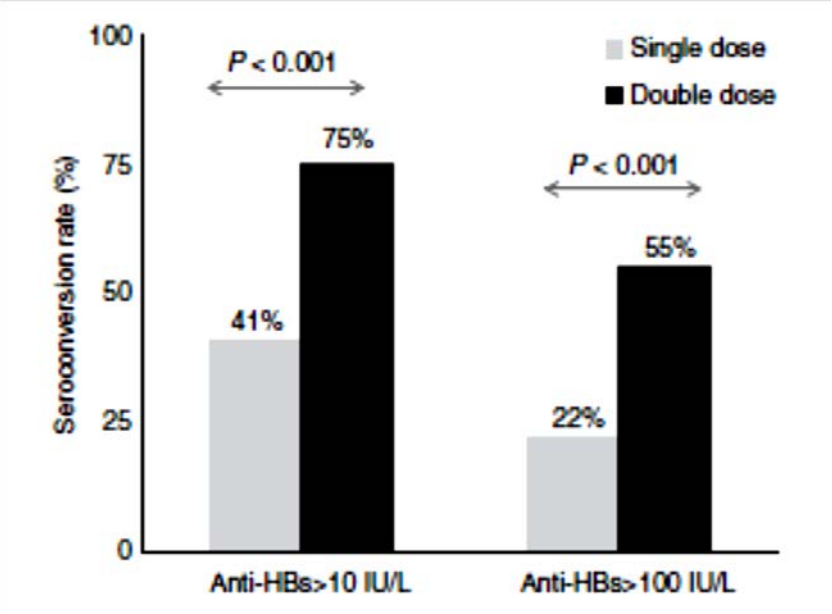


Veereman-Wauters G, et al. Risk of Infection and Prevention in Pediatric Patients With IBD: ESPGHAN IBD Porto Group Commentary. JPGN 2012;54: 830–837.

Hepatitis B elleni immunizáció

- **HBV vakcinára** adott immunválasz **alacsony IBD** betegekben
  (immunszupprimált betegekben az anti-HBs ellenanyag titer
  ajánlott szintje **≥ 100 IU/ml**)
- Vida és mtsai: szeroprotektív anti-HBs titer **36%**
- Melmed és mtsai: **33%**
- Altunöz és mtsai: **53%**

- **Anti-HBs titer kinetikája**: évente a betegek 18%-a elveszíti a protektív titert, ennek a valószínűsége 3x nagyobb anti-TNF kezelés mellett (Gisbert JP, et al. Inflamm Bowel Dis. 2013 Mar;19:554-8)



- Standard antigén dózis **kétszeresére emelése** (0., 1. és 2. hónap) fokozhatja a hatékonyságot: 75% vs. 41% ($p < 0.001$). (Gisbert JP, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2012 Jun;35:1379-85)

Hepatitis A és B elleni immunizáció

- **47 IBD** (UC:25; CD:14; IC:8) beteg és **50 egészséges** gyermek
- Fogékonyak részesültek szabályszerű vakcinációban
- Szerológiai vizsgálat 1 hónappal az alapimmunizálás, ill. a booster oltás után, majd évenként
- A **hepatitis A** vakcina nagyfokban **immunogén IBD-ben** (utazás!)
- **Hepatitis B** vakcináció után **alacsonyabb** a szerokonverzio, mint a kontrollokban
- **Nem volt szignifikáns csökkenés** az ellenanyag koncentrációban az után követés során

TABLE 2. Rate of responses to vaccinations in each group

	Patient group, n = 47	Control group, n = 50	*P*
Response to hepatitis A vaccination (%)	23/23 (100)	35/35 (100)	1.00
Response to hepatitis B primary vaccination (%)	33/47 (70.2)	45/50 (90)	0.02
Overall response to hepatitis B vaccination after single booster dose (%)	40/47 (85)	48/50 (96)	0.08
Response to hepatitis B vaccination in primary nonresponders after a single booster dose (%)	7/14 (50)	3/5 (60)	0.67

Urganci N, et al. Immunogenecity of Hepatitis A and B Vaccination in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. JPGN 2013;56: 412–415)

Influenza elleni vakcináció

- **Cél**: Influenza vakcinációs státusz prospektív felmérése gyermekkori IBD-ben Lengyelországban
- **2-18 év** közötti gyermekek
- **Kérdőíves felmérés:**

1. életkor, nem, diagnózis felállítása, kezelés
2. potenciális érvek a vakcináció mellett és ellen

- Kontrollhoz viszonyítva az influenza elleni átoltottság **alacsonyabb** volt **IBD-ben**
- Nem volt szignifikáns különbség a CD és UC betegek között
- Nem figyeltek meg összefüggést az oltási arány és az **IBD kezelés** vagy az **IBD aktivitás** között.

Oltási lefedettség:

		Season 2012/13		
Group	*N*	Vaccinated	Non-vaccinated	%
Control	142	26	116	18·31 95% CI (12·3; 25·7)
CD*	126	9	117	7·14 95% CI (3·3; 13·1)
UC	116	10	106	8·62 95% CI (4·2; 15·3)
IBD	242	19	223	7·85 95% CI (4·8; 12·0)
Control – IBD	10·46% 95% CI (3·3%; 17·9%) *P* = 0·0013			

Banaszkiewicz A, et al. Influenza vaccination coverage in children with inflammatory bowel disease. Influenza and Other Respiratory Viruses 2014; 8(4), 431–435.

A döntést befolyásoló indokok

Érvek a vakcináció mellett:

- Félelem a fertőzés szövődményeitől (89%)
- Bizalom az oltás hatékonyságában (95%)
- Kezelőorvos ajánlotta (79%)

Ellenérvek:

- Félelem az oltási szövődményektől (55%)
- Kétséges a vakcina hatékonysága (44%)
- Kezelőorvos nem ajánlotta (34%)
- Anyagi okok (9%)

Magyarázat az alacsony átoltottságra:

- **a vakcina térítés köteles**
- **a kötelező és ajánlott oltás közötti különbség: ami ajánlott, kevésbé fontos**
- **kezelőorvos hozzáállása**

Banaszkiewicz A, et al. Influenza vaccination coverage in children with inflammatory bowel disease. Influenza and Other Respiratory Viruses 2014; 8(4), 431–435.

Influenza elleni vakcináció

- Az inaktivált influenza elleni vakcina **biztonságosan** alkalmazható IBD betegekben
- Az immunválasz **típus specifikus**
- Az immunválasz hatékonysága függ a kezeléstől – **anti-TNF** kezelés befolyásolta leginkább

year	Study design	Intervention	Outcome(s) measured	Result
Mamula et al (15) 2007	Prospective cohort study with 51 IBD patients and 29 controls	Administration of influenza vaccine	Primary: HI before and 4 weeks after vaccination. Seroprotection was HI ≥1:40 at 4 weeks. Secondary: Safety and clinical disease activity (measured by CDAI or LCAI)	IBD patients had lower seroconversion to 1 of 3 strains. Patients on both infliximab and immunomodulators were less likely to convert 2 of 3 strains than healthy controls. Vaccine was safe and well tolerated
Lu et al (21) 2009	Prospective cohort study with 137 IBD patients and 76 controls	Administration of influenza vaccine	Seroprotection (defined as HI ≥1:40 to each influenza strain measured 3 to 9 weeks postvaccination), absolute antibody titres and adverse events	Most IBD patients attained seroprotection regardless of immunosuppressive therapy (especially to A strains). Patients on anti-TNF therapy were less likely to be protected against the B strain. Vaccine was safe and well tolerated
Gelinck et al (22) 2008	Prospective cohort study with 112 patients on anti-TNF therapy (including 22 with IBD) and 18 controls	Administration of influenza vaccine	HI before and 4 weeks after vaccination, seroprotection defined as HI ≥1:40	No significant difference in proportion of individuals attaining a protective titre (HI ≥1:40) but absolute titre levels lower in patients on anti-TNF therapy. Vaccine was safe and well tolerated

CDAI Crohn's Disease Activity Index; HI Hemagglutinin inhibition titre; LCAI Lichtiger Colitis Activity Index; TNF Tumour necrosis factor

N Narula, DLR Yamamura, JK Marshall. Should my patient with inflammatory bowel disease on munosuppressive therapy be vaccinated against influenza virus? Can J Gastroenterol 2010;24(2):121-125.

Pneumococcus védőoltásra adott immunválasz IBD-ben

- 64 **felnőtt beteg**: 45 **inaktív IBD** beteg (UC, CD), 19 egészséges kontroll
- 3 csoport (A, B, C): **PPSV23**
- Típus-specifikus ellenanyagválasz (ELISA)
- A csoport (**anti-TNF**): **45%**
- B csoport (**5-ASA**): **80%**
- C csoport (**kontroll**): **84%**
- A csoportok közötti különbség **szerotípus specifikus** volt
- Immunszuppresszív **kezelés előtt** ajánlott oltani

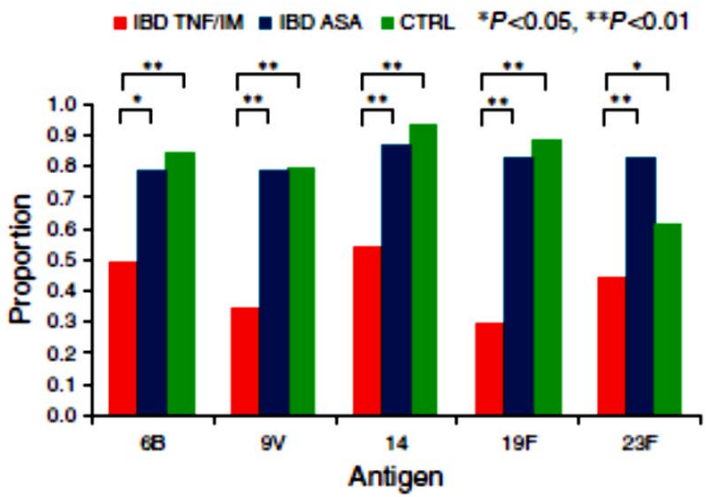
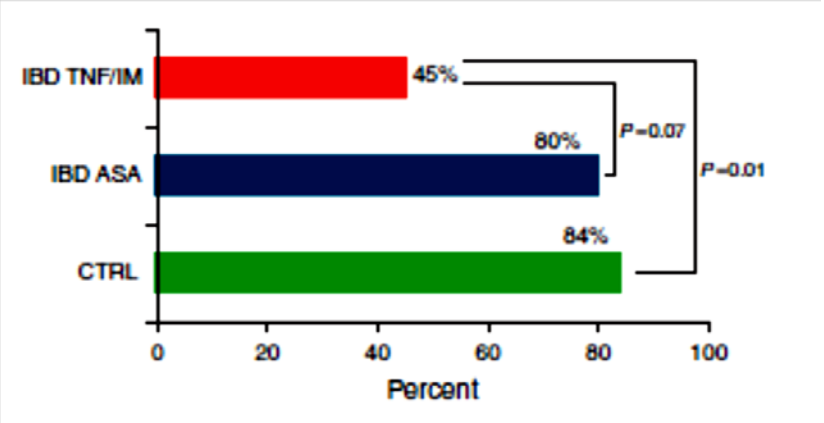


Figure 3. Proportion of subjects achieving a post-vaccination geometric mean titer (GMT) ≥ 1 μg/100 ml by serotype and study group.



Melmed GY, et al: Immunosuppression impairs response to pneumococcal polysaccharide vaccination in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol, 2010;105(1):148-54.

Crohn betegek pneumococcus vakcinációra adott immun válasza

- Multicentrikus, prospektív tanulmány Koreában (felnőttek)
- **PPSV23** (n=197, inaktív:172)
- Anti-pneumococcus IgG 4 héttel az oltás után
- Hatékonyság **67.5%** (133/197)
- anti-TNF kezelés: **50.0%**
- Kombinált immunmoduláns kezelés: **58.0%**
- Non-responder állapotot leginkább a női nem és az anti-TNF kezelés befolyásolta
- Biztonságos és jól tolerálható a védőoltás

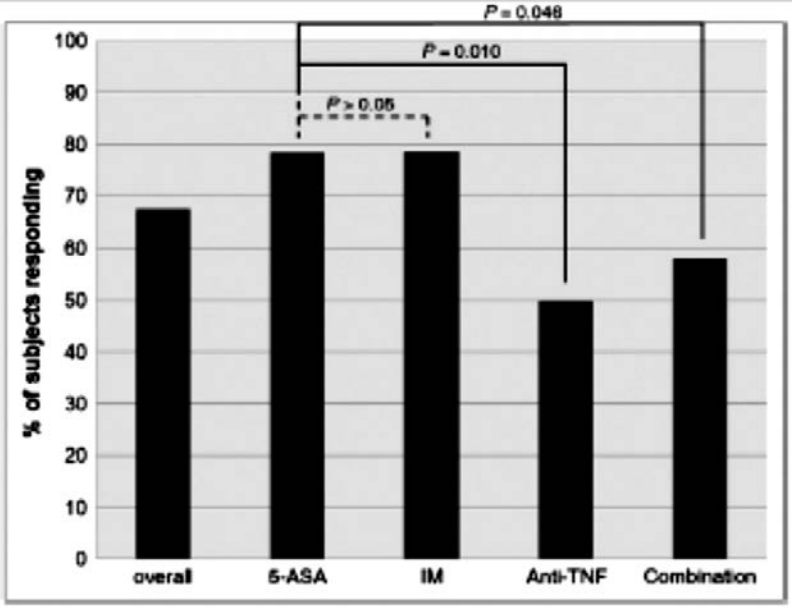


Figure 2 Serological response rate to the vaccine, defined as the percentage of subjects achieving a twofold increase in IgG titer (n = 197). 5-ASA, 5-aminosalicylate; IM, immunomodulator; anti-TNF, anti-tumor necrosis factor. Combination indicated anti-TNF agent plus IM.

Lee CK, et al. Patients with Crohn's disease on anti-tumor necrosis factor therapy are at significant risk of inadequate response to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. J Crohn's Colitis. 2014;8(5):384-91.

HPV elleni védőoltás

- **Kevésbé tanulmányozott terület**
- **Koreai tanulmány:** a betegek **11,3%-**a részesült HPV elleni immunizációban
- **37 immunszuppresszív** kezelést kapó IBD beteg részesült HPV elleni oltásban: az eredmények **nem különböztek szignifikánsan** az egészséges kontrolloktól és nem volt klinikailag jelentős oltási reakció (Jacobson DL, et al. Inflamm Bowel Dis. 2013 Apr 4.)

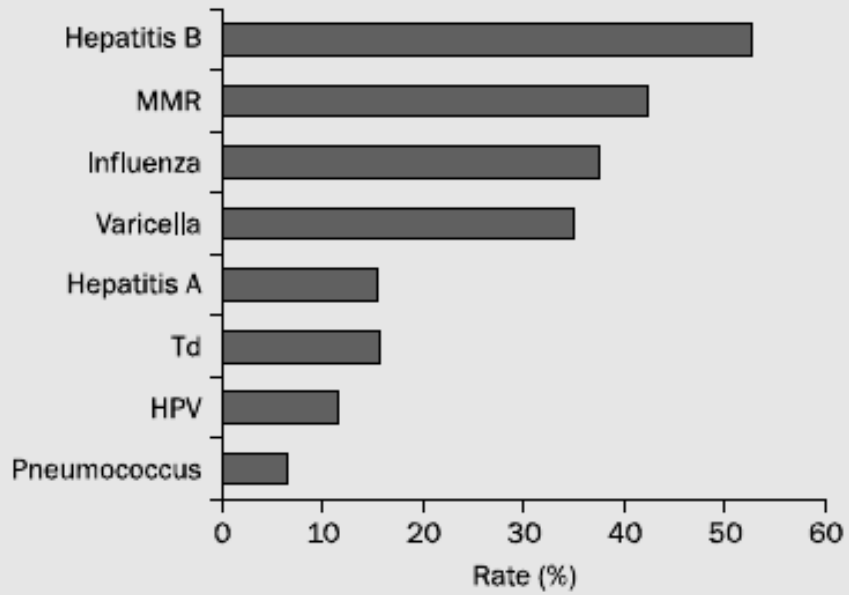
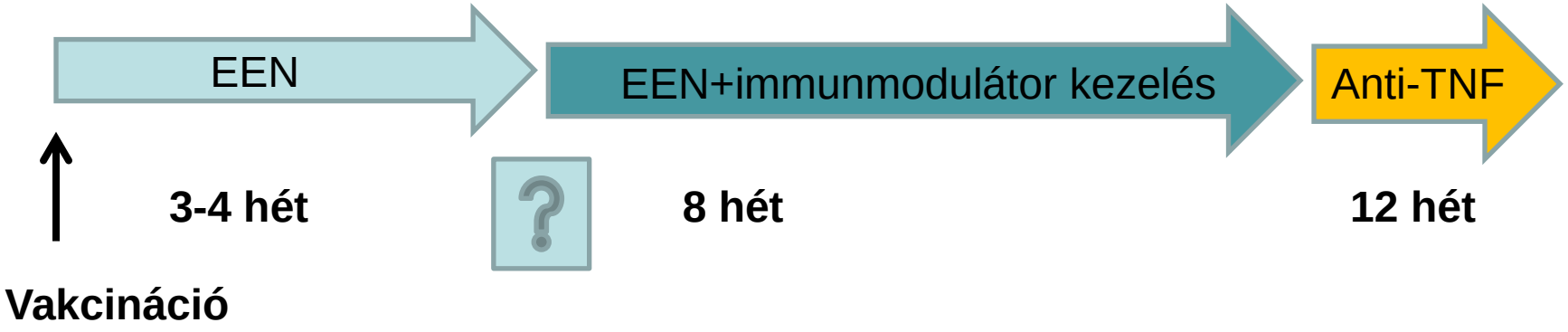


Fig. 1. Vaccination rates in regular order among inflammatory bowel disease patients in Korea. The rates of vaccinated patients were 52.6% for hepatitis B virus, 42.2% for measles-mumps-rubella (MMR), 37.5% for influenza, 34.9% for varicella, 15.6% for hepatitis A virus, 15.6% for tetanus-diphtheria (Td), 11.3% for human papilloma virus (HPV) and 6.3% for pneumococcus.

Hwan Sic Yun, et al. Factors Associated with Vaccination among Inflammatory Bowel Disease Patients in Korea. Korean J Gastroenterol Vol. 61 No. 4, 203-208

Élő, attenuált oltóanyaggal végzett immunizáció időzítése

- Immunitás dokumentálása
- Varicella: 2 dózisú immunizáció
- 1. dózis megadása
- **EEN**, 5-ASA, antimikróbás kezelés elkezdhető
- Budesonid – eddig nem vizsgálták
- Alacsony szintű immunszuppresszió: methotrexate < 0.4 mg/kg/hét, azathioprine < 3 mg/kg/nap, 6-MP < 1.5 mg/kg/nap (ACIP, IDSA)



Varicella vakcináció gyermekkori IBD-ben

TABLE 1. Patients' immune and clinical response to varicella vaccination

Patient	Primary vs booster varicella vaccine received	Age at primary vaccination, y	Age at booster vaccination, y	Medications at time of varicella vaccination	Baseline IgG varicella titer (IV)	Follow-up IgG varicella titer (IV)*	Adverse reaction
1	Primary	6	—	Olsalazine, 6-MP	None obtained	4.11	None
2	Booster	1	5	6-MP	0.37 after primary dose	1.39	None
3	Booster	6	14	6-MP, mesalamine, ciprofloxacin	None obtained	0.90	None
4	Booster	In early childhood	10	To start 6-MP 1 day after vaccination	None obtained	1.42	None
5	Booster	4	12	Infliximab, mesalamine	None obtained	2.41	None
6	Booster	5	14	Infliximab, 6-MP	0.88 after primary dose	4.64	None

IV = index value; 6-MP = 6-mercaptopurine.
*A value of ≤0.89 IV indicates negative immunity, and ≥1.10 IV indicates positive immunity.

- A vakcinációt **jól tolerálták** a betegek és egy kivétellel kialakult a protektív immunitás
- **Számos kérdés megválaszolatlan**
- **Egységes ajánlás szükséges**

Lu Y, Bousvaros A. Varicella vaccination in children with inflammatory bowel disease receiving immunosuppressive therapy. JPGN 2010 May;50(5):562-5.

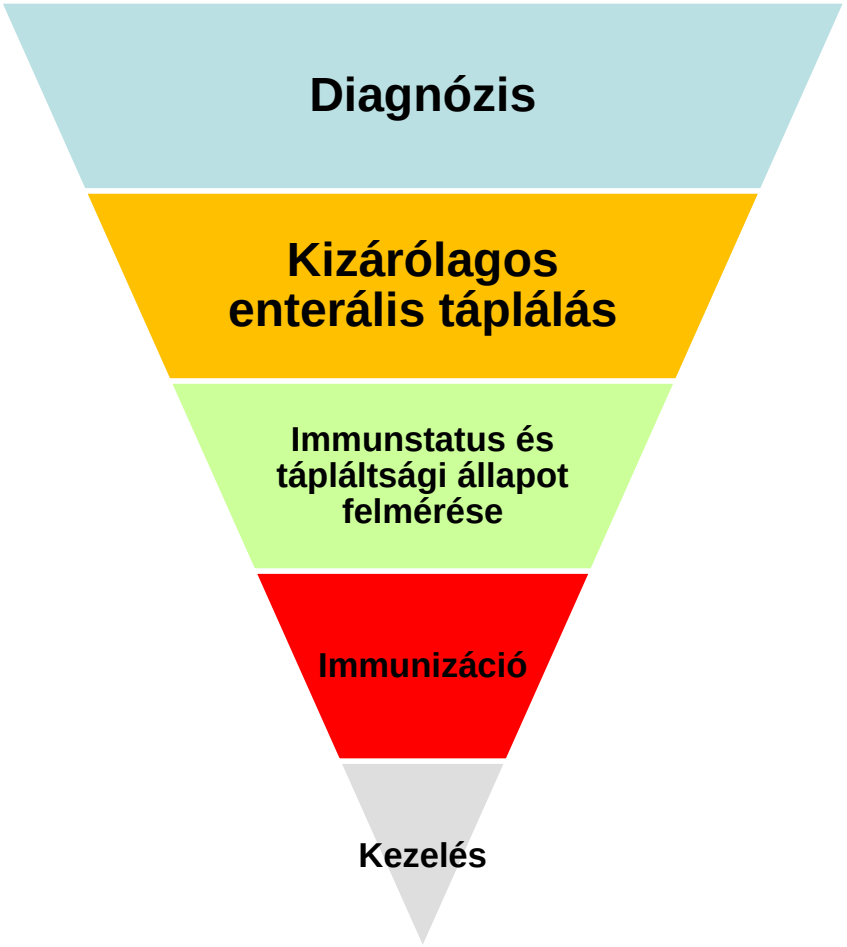
Gasztroenterológusok szerepe

- **American College of Gastroenterology** tagjait kérdezték elektronikus kérdőív formájában (19 kérdés)
- **108** választ értékeltek
- **52%** rögzítette minden betegénél az immunizációs statust
- **64%** válaszolta, hogy ez a háziorvos feladata, beleértve a védőoltások megadását is
- A gasztroenterológusok **77%-**a ajánlott inaktivált, míg **25%-**a élő kórokozót tartalmazó védőoltást immunszupprimált betegeinek
- Feltehetőleg a hiányos ismeret miatt vélik a gasztroenterológusok, hogy az immunizáció a háziorvos feladata
- Javaslat: immunizációval kapcsolatos továbbképzés

Wasan SK, et al. Vaccinating the inflammatory bowel disease patient: Deficiencies in gastroenterologists knowledge. Inflamm Bowel Dis. 2011 Apr

Hiányos immunizáció leggyakoribb okai

- Immunszuppresszió
- Aktív betegség
- Relapsus miatti aggodalom
- Félelem az oltási szövődményektől
- Javaslat hiánya
- Szülői visszautasítás
- Veszélyérzet hiánya
- Ismeretek hiánya
- Felelősség kérdése



Összefoglalás

- IBD-s beteg **immunizációs statusát** már az első vizit során rögzíteni kell.
- A legtöbb védőoltás IBD-ben is **biztonsággal alkalmazható** és **nem súlyosbítja** az alapbetegség lefolyását.
- Immunszuppresszív **kezelés megkezdése előtt** ajánlott oltani. A **kizárólagos enterális táplálás** „ablak” periódusa megfelelő lehetőséget biztosít az immunizációra.
- Az immunválaszt lehetőség szerint egyénenként kell értékelni, ami segít eldönteni a booster dózis szükségességét.
- Az IBD-ben szenvedő betegek védőoltásait az **ajánlásoknak** megfelelően, **egyénre szabottan** kell megtervezni.

Köszönöm a figyelmet!

24. ORSZÁGOS VÉDŐOLTÁSI TOVÁBBKÉPZŐ TANFOLYAM

2018. április 19-21.

BUDAPEST, AQUAWORLD HOTEL

European Immunization Week

23–29 April 2018

Az immunizálás mint egyéni jog és megosztott felelősség.