



## Rekommendationer gällande vaccination vid MS

**Ansvariga för dokumentet:** Charlotta Dahle och Johanna Sjöwall (20200120)

### Bakgrund

Vid behandling av MS används läkemedel som kontinuerligt eller övergående hämmar immunsystemet. Dessa behandlingar medför ofta att förmågan att utveckla ett effektivt immunsvår minskar vid såväl infektion som vaccination. Därför ska patientens immunitet mot vissa infektiösa agens kontrolleras innan behandling med immunhämmande läkemedel påbörjas. Vaccination kan bli aktuell om adekvat immunitet saknas. Det tar minst 4 veckor innan ett optimalt antikroppssvar bildas och ett par månader att genomföra ett vaccinationsprogram. Detta är ett problem vid MS eftersom insättning/byte av behandling inte ska fördröjas vid inflammatorisk sjukdomsaktivitet. Överväganden får göras och beslut tas från fall till fall.

Vid behandling med interferon beta, glatiramer acetat och natalizumab uppnås i de flesta fall adekvata vaccinationssvar. Dessa läkemedel kan därför utgöra ett alternativ när vaccination behöver ges samtidigt som sjukdomsmodifierande behandling behöver initieras. Med natalizumab ska dock inte levande vaccin ges.

Vid behandling med övriga immunmodulerande MS-behandlingar kan vaccination med avdödade vaccin ges även om immunresponserna riskerar att bli otillräcklig eller utebli. Hittills har man inte kunnat säkerställa att något vaccin medför ökad risk att utveckla MS eller kan inducera skov vid etablerad MS. Rekommendationen är dock att vaccination bör genomföras när sjukdomen är välkontrollerad. Ålder och annan sjuklighet skall värderas vid såväl val av MS terapi som behovet och möjligheten att förbättra infektionsskyddet genom vaccination.

Immunitet kontrolleras genom analys av specifika antikroppar i blod (serologi). De flesta som är födda i Sverige efter 1982 har genomgått det allmänna vaccinationsprogrammet som barn och är därmed skyddade mot mässling-parotit-rubella (MPR), difteri, tetanus och polio. Sedan 1993 ingår även vaccin mot *Haemophilus influenzae* typ b som kan ge allvarliga invasiva infektioner (epiglottit, meningit, sepsis) hos barn och sedan 2009 vaccin mot pneumokocker. Vaccination mot varicella (VZV) ingår däremot inte. VZV är dock ett mycket smittsamt och vanligt förekommande virus, vilket medför att de flesta (>95% av den vuxna befolkningen) är immuna efter tidigare genomgången infektion (vattkoppor). De som saknar immunitet mot VZV skall vaccineras innan behandling med immunhämmande läkemedel påbörjas eftersom såväl primärinfektion som det levande vaccinet kan orsaka livshotande infektion när immunförsvaret är försvagat. Vaccination bör även övervägas vid avsaknad av immunitet mot MPR men risken att smittas av dessa virus är låg så länge som >95% av

populationen är immun (flockimmunitet). Det ökande vaccinationsmotståndet i befolkningen är dock ett allvarligt bekymmer eftersom det leder till sjukdomsutbrott med smittspridning som utgör ett hot mot immunsupprimerade individer. WHO estimerade 2017 att flockimmunitet för mässling fanns i 20 av 27 rapporterade länder. Vid avsaknad av immunitet för mässling bör man således vara vaksam vid såväl nationella utbrott som utlandsresor till länder där flockimmunitet mot mässling inte råder.

Trots adekvat svar på tidigare mässlingsvaccination kan man insjukna i en lindrigare form av sjukdomen när man utsätts för smitta och står på immunsuppressiv behandling. Det finns t.o.m. ett fall rapporterat från Schweiz och gäller en ung man som, trots vaccination i barndomen, avled i mässlingspneumoni efter kraftig immunsuppression pga lymfom (Jent et al. 2018).

Dessutom bör immunitet mot hepatit B, pneumokocker och i vissa fall även tuberkulos kontrolleras. Pneumokocker är en vanlig orsak till luftvägsinfektioner som kan bli allvarliga när immunsystemet är nedsatt och därför rekommenderas vaccination mot pneumokocker innan immunsupprimerande behandling påbörjas. Störst risk löper de som behandlas med långvarig anti-CD20 behandling som leder till kraftigt sänkt antal B-celler och låga IgG-nivåer.

### Utrikesfödda

Personer som är utrikesfödda erbjuds screening och vaccination vid immigration till Sverige och de flesta, men inte alla, har därför genomgått det svenska vaccinationsprogrammet (se ovan). Vid osäkerhet bör serologi för varicella, mässling, rubella, HIV, hepatit B och C kontrolleras samt Quantiferontest (vid misstanke om exponering för tuberkulos) utföras.

### Rekonstitutionsbehandling

Rekonstitutionsbehandling medför att det immunologiska minnet försvagas och därför genomförs vaccinationer när immunsystemet har återhämtat sig efter behandlingen, se separat information för autolog stamcellstransplantation (ASCT), alemtuzumab respektive cladribin under ”Riktlinjer”. I de fall som vaccination behöver genomföras före behandlingsstart ska det ske minst 6 veckor innan så att ett optimalt immunsvaret kan utvecklas.

### Vaccination av familjemedlemmar till patienten

Om MS-patienten inte kan vaccineras är vaccination av individer i patientens nära omgivning värdefull för att minska smittorisken.

## **Vacciner**

Det finns fyra olika grupper av vacciner:

1. **Levande vacciner** (utgörs av försvagade sjukdomsalstrare)
  - a. mässling/påssjuka/röda hund (MPR)
  - b. VZV(vattkoppsvirus)/herpes zoster (bältros, reaktiverat virus)
  - c. gula febern

- d. tuberkulos (BCG)
- e. Rotavirus (oralt)
- f. tyfoid (oralt)

Levande vacciner är *kontraindicerade* till personer under pågående immunmodulerande/immunsuppressiv behandling eftersom vaccinet kan ge upphov till livshotande infektioner hos personer med nedsatt immunförsvar. Behandling med interferon-beta eller glatirameracetat är undantag från denna regel.

2. **Avdödade vacciner** består av hela inaktiverade sjukdomsalstrare (t.ex. poliovaccin).
3. **Komponentvaccin** består av spjälkade sjukdomsalstrare; ytproteiner eller ytsocker från sjukdomsalstrare (t.ex. pneumokockvaccin).
4. **Toxoidvaccin** (t.ex tetanusvaccin).

Det går bra att vaccinera med avdödade, komponent- eller toxoidvacciner under pågående immunmodulerande/immunsuppressiv behandling, men det förväntade immunsvaret kan bli otillräckligt och därmed inte ge tillräckligt skydd mot infektion.

## Riktlinjer

### 1. Inga restriktioner för vaccination gäller:

- vid behandling med interferon beta eller glatiramer acetat
- för personer som *tidigare inte* har behandlats med och som *inte heller har* pågående behandling med immunmodulerande och/eller immunsuppressiva läkemedel.

### 2. Efter avslutad behandling kan vaccination med levande vaccin ges efter wash-out-period, förutsatt att antalet B- och T-celler är normaliserat efter behandling med:

- dimetylfumarat
- fingolimod
- teriflunomid (elimination med kolestyramin eller aktivt kol skall föregå wash-out perioden)

### 3. Rekommendationer vid övriga behandlingar:

- **Natalizumab:** Normala svar efter vaccination med ett flertal inaktiverade (icke levande) vaccin har i de flesta rapporterade fall uppmätts under behandling med natalizumab. Det medför att patienten lämpligen kan ”vaccineras upp” under denna behandling. Levande vaccin är dock fortfarande kontraindicerade eftersom studier på detta saknas.
- **Anti-CD20-behandling:** Vaccinationssvaret kan förväntas utebli eller bli mycket svagt om vaccination ges när B-celler inte kan detekteras i blodet. Det finns studier som visar att något vaccinationssvar erhålls så snart B-celler kan påvisas, men det är

oklart vilket B-cellstal som behövs för att ett adekvat immunsvaret ska erhållas. Inom hematologi används tumregeln att antalet B-celler bör vara  $>20/\mu\text{l}$  och  $\text{CD4}^+$  T celler  $>200/\mu\text{l}$  innan vaccination ges. Vid behandling av reumatiska tillstånd med rituximab har studier visat att bättre immunsvaret erhålls när vaccination utförs minst 6 månader och helst  $>10$  månader efter föregående infusion. Stigande antikropps nivåer påvisades hos majoriteten av 35 patienter som fick influensavaccination 3 månader efter 600 mg ocrelizumab. De hade redan innan vaccinationen påvisbara nivåer av dessa antikroppar, d.v.s. antikropps svaret tolkas bero på aktivering av minnesceller. Däremot gav ”nya” vaccin ett mycket svagt eller uteblivet immunsvaret. Det innebär att ”nyvaccination” inte ger adekvat immunsvaret när B-celler inte kan detekteras i blod medan vaccination med ”recall-antigen” kan stärka ett redan befintligt svar.

Eftersom det tar 4-6 veckor för att utveckla ett optimalt immunsvaret måste det gå minst 4 veckor efter vaccination innan nästa anti-CD20-behandling ges. Levande vaccin ges inte förrän minst ett år efter senaste infusion och antalet B- och T-celler i blod ska då vara normaliserat (kontrolleras med flödescytometri).

- **Autolog stamcellstransplantation (ASCT):** antiviral och antibakteriell profylaxbehandling liksom vaccinationsprogram sköts via hematologen. Vaccinationsprogram för pneumokocker och ev hemophilus influenzae påbörjas efter 3 månader och övriga avdödade vacciner (difteri, tetanus och polio) 6 månader efter ASCT. Antalet B-celler bör vara  $>20/\mu\text{l}$  och  $\text{CD4}^+$  T celler  $>200/\mu\text{l}$  innan vaccination ges. Det bör gå  $>3$  månader efter transplantation innan influensavaccination ges och det bör sedan upprepas årligen inför influensasäsongen. Levande vaccin ges tidigast 2 år efter transplantation förutsatt att antalet T- och B-celler då är normalt. Diskutera med hematolog om ev vaccination före behandlingsstart är aktuell.
- **Alemtuzumab:** Avdödat vaccin kan ges men immunsvaret förväntas bli svagt innan antalet B- och T-celler har uppnått acceptabla nivåer. B-celler bör då vara  $>20/\mu\text{l}$  och  $\text{CD4}^+$  T celler  $>200/\mu\text{l}$  (kontrolleras med flödescytometri). Bibehållet immunologiskt minne har visats efter behandling alemtuzumab och adekvata vaccinationssvar vid vaccination  $>6$  månader efter avslutad behandlingskur. Studier gällande levande vaccin saknas men sannolikt inga hinder  $>2$  år efter sista infusion förutsatt att antalet B- och T-celler då är normalt. Om vaccination behöver genomföras före behandlingsstart ska det ske minst 6 veckor innan så att ett optimalt immunsvaret kan utvecklas.
- **Kladribin:** Avdödat vaccin kan ges under behandlingsåren men immunsvaret förväntas bli svagt innan antalet B- och T-celler har uppnått acceptabla nivåer. Vid vaccination bör antalet B-celler vara  $>20/\mu\text{l}$  och  $\text{CD4}^+$  T celler  $>200/\mu\text{l}$  (kontrolleras med flödescytometri). Det sker vanligen inom 3-9 månader efter varje avslutad behandlingskur. Därefter är fullgoda vaccinationssvar att förvänta framöver och efter 2 år kan även levande vaccin ges förutsatt att antalet B- och T-celler då är normalt. Om vaccination behöver genomföras före behandlingsstart ska det ske minst 6 veckor innan så att ett optimalt immunsvaret kan utvecklas.

#### 4. Inför start eller byte av sjukdomsmodifierande MS terapi skall basal immunologisk utredning och patientens vaccinationsbehov kartläggas

##### ➤ Basal immunologisk utredning

1. Blodstatus med diff

2. Lymfocytprofil T-, B-, och NK celler.

Eftersom den cellulära blod bilden påverkas av flera sjukdomsmodifierande MS läkemedel är det värdefullt att analysera antalet T- och B-celler i blod före behandling som utgångsvärde. Det kontrolleras med flödescytometri (analysens namn varierar mellan olika laboratorier: ex. lymfocytprofil, TBNK, basal lymfocytanalys, lymfocytfenotypning).

3. IgG, IgA, IgM

Diskutera med infektionsläkare om IgG-nivån ligger under nedre referensgränsen och komplettera med IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3). Låga IgG2 nivåer ökar risken för infektion med kapselförsedda bakteriella (haemofilus, pneumokocker). Isolerad IgA-brist (<0,07g/L) är den vanligaste immunbristen (prevalens 1/600) och kräver liksom isolerad IgM brist (<0,20g/L) ingen åtgärd.

#### 5. Kartläggning av vaccinationsbehov

➤ IgG-antikroppar mot VZV, mässling, rubella, TBE, hepatit B och C.

➤ Aktuell eller genomgången Hepatit B?

- Beställ analys av hepatit B surface-antikroppar (anti-HBs), hepatit B core-antikroppar (anti-HBc) och Hepatit B surface-antigen (HBsAg).
- Förekomst av anti-HBc ses efter genomgången infektion.
- Förekomst av HBsAg talar för aktuell infektion, komplettera då med HBV-DNA och diskutera fortsatt handläggning med infektionsläkare.
- Om patienten tidigare är vaccinerad påvisas endast anti-HBs (gräns för immunitet är  $\geq 10$  IU/L).
- Om negativ anti-HBs, anti-HBc och HBsAg bör patienten vaccineras.
- Vid positiv anti-HBc pos (tecken på genomgången infektion) men negativ HBsAg: beställs HBV-DNA och fortsatt handläggning diskuteras med infektionsläkare.

➤ Beställ analysen "Specifik antikroppspanel" som utförs på Karolinska och innefattar IgG-antikroppar mot pneumokocker, (haemophilus), difteri, tetanus. Information finns på: [www.karolinska.se/KUL/lab/specifik\\_antikroppspanel](http://www.karolinska.se/KUL/lab/specifik_antikroppspanel). Även vid Klinisk immunologi, Universitetssjukhuset i Lund analyseras specifika antikroppar enligt ovan. Vaccination mot pneumokocker bör ges oavsett antikroppsnivå eftersom det finns ett stort antal (>90) varianter (serotyper) av dessa bakterier. Diskutera vaccinationsprogram med infektionsläkare vid låga nivåer av övriga specifika antikroppar.

➤ Riskgrupp för tbc: Quantiferon test (IGRA, interferon gamma releasing assay).

#### 6. Vaccination

- Saknas immunitet (IgG) mot VZV ska vaccination genomföras.
- Överväg även vaccination om immunitet saknas gällande: Hepatit B, mässling, rubella, humant papilloma virus (HPV), TBE.
- Vaccination mot pneumokocker är önskvärd oavsett om acceptabla IgG-nivåer mot pneumokocker påvisas serologiskt. Detta för att stärka och bredda svaret (>90 pneumokockstammar finns).
- Tetanusbooster om tidigare 3 doser och >10 år har förflutit sedan den senaste vaccinationen eller om tidigare 4 doser och >20 år har förflutit sedan den senaste vaccinationen.
- Årlig influensavaccination rekommenderas.

## 7. Terapeutiska överväganden

- När behovet av vaccination är starkt samtidigt som insättande av effektiv sjukdomsmodifierande behandling inte kan fördröjas är behandling med natalizumab ett alternativ under vaccinationsperioden. Gäller dock inte om levande vaccin behöver ges! I så fall är inteferon-beta och glatirameracetat ett alternativ, responsen verkar något bättre under interferon-beta-behandling än glatirameracetat. Sex veckor efter avslutad vaccination kan sedan byte till valfri sjukdomsmodifierande behandling göras. Vid behandling med interferoner eller glatirameracetat kan även levande vaccin ges.
- Ur vaccinationssynpunkt är immunorekonstitutionsterapi (kladribin, AHSCT, alemtuzumab) på sikt en fördel eftersom kompletterande vaccinationer kan göras efter genomförd terapi när patienten åter har blivit immunkompetent. Om vaccination ska utföras innan behandlingsstart, ska det ske minst 6 veckor innan så att ett adekvat vaccinationssvar hinner bildas.

## Vanliga frågor

### ➤ **Bör MS-patienter vaccineras mot influensa?**

Ja, årlig influensavaccination rekommenderas starkt till alla eftersom influensa kan leda till förvärrade symtom och pseudoskov. Även om immunsvaret blir svagt under pågående immunmodulerande behandling kan det ge ett visst skydd.

### ➤ **Bör MS-patienter vaccineras mot TBE?**

Ja, TBE-vaccin är inaktiverat (icke levande) och rekommenderas till alla som vistas i områden där TBE-virus förekommer. Beroende på ålder innebär TBE-vaccination grundimmunisering med 3 eller 4 vaccinationer under första året och därefter påfyllning efter 3 eller 5 år. Eftersom mild TBE förekommer och patienten således kan ha haft infektionen utan att veta om det är det klokt att kontrollera TBE-serologi så att inte vaccinationer görs i onödan.

### ➤ **Bör MS-patienter vaccineras mot pneumokocker?**

Pneumokockvaccin Prevenar 13 (konjugerat) och 2-3 månader senare Pneumovax 23 (polysackaridvaccin) bör rekommenderas till alla personer med MS och ges innan immunmodulerande behandling påbörjas. Blodprov för bestämning av antikroppar mot pneumokocker tas helst både före (utgångsvärde) och 2 månader efter slutförd vaccination för utvärdering av vaccinationssvaret. Eftersom det finns många olika serotyper av pneumokocker (n>90) bör dock immunsvaret stärkas/breddas med dessa vaccinationer även om utgångsvärdet av de pneumokockspecifika antikropparna ligger normalt.

### ➤ **Bör MS-patienter vaccineras mot Haemophilus influenzae?**

ACT-HIB är det enda vaccin mot Haemophilus influenzae som finns och skyddar mot typ b som kan ge allvarliga infektioner (meningit, septisemi, cellulit, artrit, epiglottit, pneumoni och osteomyelit) hos barn och skyddar alltså inte mot andra typer av Haemophilus influenzae. Vaccinet ingår sedan 1993 i det allmänna vaccinationsprogrammet för barn och ges även efter stamcellstransplantation.

### ➤ **Vad gäller för vaccination mot HPV (humant papillomvirus)?**

HPV-vaccin är rekombinant (icke-infektiösa viruslika partiklar) och rekommenderas till alla enligt allmänna vaccinationsprogrammet.

➤ **Vad gäller vid vaccination inför utlandsresor?**

Personer med MS bör, i god tid, *helst 2 månader före planerad resa*, kontakta närmaste vaccinationsmottagning för att få rekommendationer angående vaccination. Alla vacciner som rekommenderas, förutom levande vaccin (se ovan under rubrik "Levande vacciner"), kan erhållas. Utfärda ett intyg (färdigt kort finns på Infektions- och vaccinationsmottagningar) som anger att patienten av medicinska skäl inte ska vaccineras mot Gula febern om resan är till ett land som kräver denna vaccination. I annat fall riskerar patienten tvångsvaccinering vid inresa till landet. Det kan även gälla vid mellanlandning! Följ också gärna hur det går med flockimmunitet mot mässling, då detta varierar mycket över åren och en klar ökning av fall ses 2019 (<https://www.ecdc.europa.eu/en/measles> ).

➤ **Kan vaccination utlösa skov?**

Det har inte kunnat beläggas i större studier att de vanliga icke-levande vaccinerna utlöser MS-skov. En mindre studie visade dock ökad risk för skov vid vaccination mot Gula-febern (Farez MF, Correale J. Arch Neurol. 2011 Oct; 68(10):1267-71). I allmänhet anses det vara riskfritt att vaccinera med icke-levande vaccin, men samtliga vacciner är inte studerade.

➤ **Kan vaccination ges under skov?**

Rekommendationen är att vaccinera när MS-sjukdomen är välkontrollerad d.v.s. inte inom närmsta 6 veckorna efter skov eller när inflammatorisk aktivitet (kontrastladdande lesioner) påvisas vid magnetkameraundersökning.

➤ **Behövs uppehåll med läkemedelsbehandlingen vid vaccination?**

I normalfallet kan vaccin, som inte är levande, ges under pågående immunmodulerande behandling, men vaccinationssvaret kan förväntas bli svagt eller utebli och därmed inte ge tillräckligt skydd mot infektion.

[\\* Se checklista immunitet/vaccinationer inför start/byte av MS-behandling](#)

[\\* Se checklista inför vaccination under pågående MS-behandling](#)



## Referenser

1. Farez M F et al. Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis. *Neurology*. 2019 Sep 24;93(13):584-594.
2. Williamson E, Chahin C and Berger JR. Vaccines in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* (2016) 16:36.
3. Fredriksen JL and Topsøe Mailan M. Vaccines and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2017; 136(Suppl. 201):49-51.
4. Rubin LG. et al. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014 Feb;58(3):309-18.
5. Vågberg M, Kumlin U and Svenningsson A. Humoral immune response to influenza vaccine in natalizumab-treated MS-patients. *Neurol res*. 2012; 34(7):730-733.
6. Papp KA, Haraoui B, Kumar D et al., Vaccination guidelines for patients with immune-mediated disorders on immunosuppressive therapies. *J Cutaneous Med and Surgery* 2019; 23(1):50-74.
7. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travelers-with-additional-considerations/immunocompromised-travelers>
8. [https://svenskeumatologi.se/wp-content/uploads/2019/03/lacc88kemedelssacc88kerhet\\_vaccination-vid-reumatisk-sjukdom-finalt-2019.pdf](https://svenskeumatologi.se/wp-content/uploads/2019/03/lacc88kemedelssacc88kerhet_vaccination-vid-reumatisk-sjukdom-finalt-2019.pdf)
9. Carpenter PA and Englund JA. How I vaccinate blood and marrow transplant recipients. *Blood*. 2016 Jun 9;127(23):2824-32.
10. Farez MF, Correale J. Yellow fever vaccination and increased relapse rate in travelers with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2011 Oct; 68(10):1267-71.
11. Jent P et al. Fatal Measles Virus Infection After Rituximab-Containing Chemotherapy in a Previously Vaccinated Patient. *Open Forum Infect Dis*. 2018 Nov 1;5(11):ofy244