

Anbefalinger for vaccination af kandidater og recipienter til solid organ- og stamcelletransplantation

Februar 2018



Forfattergruppe

1. forfatter: Neval Ete Wareham, MD

2. forfatter: Christina Ekenberg, MD

MATCH styregruppe (i alfabetisk orden):

Allan Rasmussen, MD

Finn Gustafsson, DMSc, PhD

Henrik Sengeløv, DMSc, PhD

Jens D. Lundgren, Professor, DMSc

Martin Iversen, DMSc

Michael Perch, MD

Søren Schwartz Sørensen, Professor, DMSc

Tabel 1. Vaccinationsplan for kandidater eller recipienter til solid organtransplantation (SOT)¹.

Vaccine	Anbefalet før SOT	Anbefalet efter SOT	Patientgruppe	Doser	Vaccinationsplan med minimum interval i måneder	Monitorering af vaccinetitre	Evidens
Anbefales							
MFR ² (M-M-R Vaxpro)	Ja, minimum 4 uger før SOT	Nej	Sero-negative	2 doser	0, 1	Nej	BII-CIII
Hepatitis B ³ (Engerix-B)	Ja	Ja	Sero-negative	3	0, 1, 6	Ja	BII
HPV ⁴ (Gardasil ® 9)	Ja	Ja	Ikke tidligere vaccinerede unge ⁴	2 doser hvis <15 år 3 doser hvis ≥15 år	0, 5 0, 2, 6	Nej	CIII
Influenza (Influvac/Vaxigrip)	Ja	Ja	Alle SOT	Primær vaccination: 2 doser hvis <9 år 1 dosis hvis ≥9 år Herefter årlig revaccination med en dosis	Hvis 2 doser: 1 måneds interval	Nej	AI
Valgfrit							
Hepatitis A ⁵ (Havrix/Vaqta)	Ja	Valgfri	Sero-negative (anbefales kun til lever Tx og højrisiko patienter)	2	0, 6	Ja	CII
S. pneumoniae ⁶ (Prevenar 13 og Pneumovax)	Ja	Valgfri	Alle ⁷	1 dosis hvis tidligere PPV23 ⁸ 2 doser hvis ikke tidligere PPV23 ⁸	Se fodnote	Se fodnote	BI
Difteri-Tetanus Boostervaccine (diTeBooster)	Ja	Valgfri	Alle som er primært vaccinerede	Første booster-dosis gives 5 år efter primærvaccination, herefter 1 dosis hver 10. år		Nej	BII
Tetanus (Tetanusvaccine "SSI")	Ja	Valgfri	Ikke tidligere vaccinerede	3 doser	0, 1, 12	Nej	BII
Difteri (Difterivaccine "SSI")	Ja	Valgfri	Ikke tidligere vaccinerede	3 doser	0, 1, 12	Nej	BII
Poliovaccine (Poliovaccine "SSI")	Ja	Valgfri	Ikke tidligere vaccinerede	3 doser	0, 1, 12	Nej	BII
Pertussisvaccine (DiTeKiPol/Act-Hib)	Ja	Valgfrit	Ikke tidligere vaccinerede	3 doser	0, 1, 12	Nej	CIII

"SSI")							
Varicella Zoster ² (Varilrix)	Ja, minimum 4 uger før SOT	Nej	Sero-negative	2 doser	0, 1	Nej	CIII
Herpes Zoster ^{2,9} (Zostavax)	Ja, minimum 4 uger før SOT	Nej	Alle Tx kandidater >50 år	1 dosis		Nej	CIII
Haemophilus influenzae type b ¹⁰ (Act-Hib)	Ja	Valgfri	Ikke tidligere vaccinerede	3 doser hvis <1 år 1 dosis hvis 1-5 år	Hvis 3 doser: 0, 2, 8	Nej	BII
Meningokok- vaccine ¹¹ (Menveo/Nimenrix: Serogruppe A, C W135 og Y, og Bexsero/Trumenba: Serogruppe B)	Ja	Valgfri	Ikke tidligere vaccinerede >2 år	Se fodnote	Se fodnote	Se fodnote	CIII
Gul feber ^{2,*} (Stamaril)	Ja, minimum 4 uger før SOT	Nej	Risiko patienter ¹²	1 dosis		Nej	CIII

1. Disse guidelines er baseret dels på nationale og internationale anbefalinger på området. Derudover er hver enkelt vaccine diskuteret i MATCH styregruppen, og anbefalingen er endvidere baseret på transplantationsafdelingernes vanlige håndtering af disse situationer. De nævnte handelsnavne på vacciner er blot eksempler på de mest brugte vacciner og skal ikke opfattes som en udtømmende liste.

Komplet vaccination bør tilstræbes så tidligt som muligt forud for SOT, og afhængig af transplantationstype allerede når det overvejes at placere patienten på venteliste til transplantation. Hvis vaccination forud for transplantationen ikke er mulig, kan vaccination efter SOT foretages og kan foregå 3-6 mdr efter transplantationen eller når perioden med maksimal immunsuppression er overstået. Monitorering af vaccinetitre anbefales generelt ikke, da der ikke foreligger tilstrækkelig evidens for den kliniske konsekvens af dette – en undtagelse er hepatitis A og B (se fodnote herfor).

Beskyttelse efter primær vaccination kan hos SOT-recipienter være utilstrækkelig, hvorfor der i flere guidelines anbefales enten primær vaccination eller booster efter SOT. Dette er ikke i detaljer omtalt her. Ovenstående anbefalinger er generelle, og ved behov for individuel vurdering henvises der til vaccinationsklinikken på Rigshospitalet.

2. Levende svækket vaccine: bør anvendes senest 4 uger før og anbefales ikke efter transplantation.

3. Vaccineresponset er dårligt efter transplantationen og accelererede vaccinationsforløb kan have mindre immunogenicitet. For personer med nedsat immunforsvar, tilrådes det at teste hver 6-12 måned efter vaccination. Boostere administreres for at vedligeholde anti-HBs-antistofkoncentrationen lig med eller højere end det accepterede beskyttende niveau på 10 IE/l.

Det primære immuniseringsprogram for patienter med nedsat nyrefunktion og patienter i hæmodialyse er fire dobbeltdoser (2 x 20 µg) ved 0, 1, 2 og 6 måneder.

Immuniseringsprogrammet skal tilpasses for at sikre, at anti-HBs-antistofkoncentrationen holdes lig med eller over det accepterede beskyttende niveau på 10 IE/l.

4. Indgår i børnevaccinationsprogrammet for unge kvinder samt anbefales til unge mænd med interesse for andre mænd. Immunsupprimerede på vaccinationstidspunktet anbefales vaccineret efter et 3-dosis-program. Immunogenicitetsstudier i post-transplantationsfasen er endnu ikke undersøgt og er et område som bør undersøges nærmere.
 5. Kun kandidater eller recipienter til levertransplantation samt højrisiko patienter. Højrisiko patienter omfatter rejsende, patienter der bor i højrisikoområder eller patienter med risiko for smitte via erhverv eller livsstil.
 6. Vaccinen er placeret i kategorien 'valgfri' efter ønske fra MATCH styregruppen. Dette adskiller sig fra de officielle guidelines, hvor vaccinen generelt anbefales til transplanterede patienter. Prevenar13 (PCV13): 13-valent proteinkonjugeret vaccine, inducerer immunologisk hukommelse. Pneumovax (PPV23): 23-valent polysakkaridvaccine, inducerer ikke immunologisk hukommelse, ikke virksom til børn < 2 år.
 7. Levertransplanterede: Da der ikke er påvist sikker forskel i immunogeniciteten af de to vacciner hos levertransplanterede, anbefales blot en enkelt dosis med PPV23 efterfulgt af yderligere en dosis PPV23 3-5 år efter. Yderligere revaccination med PPV23 må jf. fodnote 8 bero på en individuel vurdering af hver enkelt patient baseret på antistofmålinger.
 8. Hvis ingen tidligere PPV23: 1 x PCV13 efterfulgt af 1 x PPV23 med minimum 8 uges interval. Hvis tidligere PPV23: 1xPCV13 minimum et år efter tidligere PPV23. Efter den primære vaccinationsserie kan revaccination med PPV23 overvejes. Dette gøres ved en individuel klinisk og serologisk vurdering af hver enkelt patient. Der foreligger endnu ingen tilstrækkelig evidens for evt. revaccination med PCV13.
 9. En ny, rekombinant zoster vaccine er under udvikling, og foreløbige undersøgelser har vist høj immunogenicitet. Vaccinen forventes at kunne gives til immunsupprimerede, men yderligere undersøgelser afventes. Den forventes først markedsført i Danmark i 2018-19 (mundtlig kommunikation).
 10. Vaccination mod Hib anbefales generelt patienter med øget risiko for invasiv Hib-infektion, herunder organtransplanterede. Hvad angår voksne SOT-recipienter er der ingen klar anbefaling for antal doser.
 11. Internationale guidelines anbefaler, at SOT recipienter tilbydes vaccination mod meningokok sygdom, herunder mod serotype A, C, W, Y samt B. Antal doser for det primære vaccinationsforløb afhænger af alder på recipient samt vaccinationstype. For begge vaccinetyper anbefales løbende booster. For A, C, W, Y anbefales dette hver 5. år, mens dette interval ikke er fastlagt for serogruppe B vaccinen.
 12. Højrisiko-patienter omfatter rejsende til endemiske områder, patienter der bor i højrisikoområder eller patienter med risiko for smitte via erhverv eller livsstil.
- *. Vaccination ifm. udlandsrejse: generelt anbefales det, at patienten henvises til rejsevaccinationsklinik mhp. individuel vurdering af risikofaktorer og vaccinationsbehov. Gul feber er medtaget i indeværende anbefalinger, da dette er en levende vaccine, som er kontraindiceret hos svært immunsupprimerede.

Tabel 2. Vaccinationsplan for voksne HSCT patienter efter transplantationen.

Vaccine	Anbefales før HSCT ¹	Anbefales efter HSCT ²	Patientgruppe	Doser	Tidspunkt efter transplantationen	Vaccinationsplan med minimum interval i måneder	Evidens
Anbefales							
Difteri-Tetanus Boostervaccine (diTeBooster)	Ja	Valgfri	Alle som er primært vaccinerede	Første booster-dosis gives 5 år efter primærvaccination, herefter 1 dosis hver 10. år		Nej	BII
Difteri (Difterivaccine "SSI")	Nej	Ja	Alle	3 doser	9 mdr	0, 3, 6	BII
Tetanus (Tetanusvaccine "SSI")	Nej	Ja	Alle	3 doser	9 mdr	0, 3, 6	BII
Poliovaccine (Poliovaccine "SSI")	Nej	Ja	Alle	3 doser	9 mdr	0, 3, 6	BII
Pertussisvaccine (DiTeKiPol/Act-Hib "SSI")	Nej	Ja	Alle	3 doser	9 mdr	0, 3, 6	BII
Haemophilus influenzae type b (Act-Hib)	Nej	Ja	Alle	3 doser	9 mdr	0, 3, 6	BII
Influenza (Influvac/Vaxigrip)	Ja	Ja	Alle	Primær vaccination: 2 doser hvis <9 år 1 dosis hvis ≥9 år Herefter årlig revaccination med en dosis	Hvis 2 doser: 1 måneds interval		AII
MFR ³ (M-M-R Vaxpro)	Nej	Ja, minimum 2 år efter HSCT	Alle	2 doser	24 mdr	0, 1	BII-CIII
S. pneumoniae ⁴ (Prevenar 13 (PCV13) Pneumovax (PPV23))	Nej	Ja	Alle	4 doser	6 mdr	0, 2, 4, 12 ⁵	BI
Valgfri⁶							
Hepatitis B (Engerix-B)	Nej	Valgfri	Risikopatienter ⁷	3 doser	6-12 mdr	0, 1, 6	BII
Hepatitis A (Havrix/Vaqta)	Nej	Valgfri	Risikopatienter ⁷	2 doser	6-12 mdr	0, 6	CIII

HPV ⁷ (Gardasil [®] 9)	Nej	Valgfri	Ikke tidligere vaccinerede unge	2 doser hvis <15 år 3 doser hvis ≥15 år	6-12 mdr	0, 5 0, 2, 6	CIII
Gul feber ^{3, *} (Stamaril)	Nej	Ja, minimum 2 år efter HSCT	Risikopatienter ⁸	1 dosis			CIII

- Disse guidelines er baseret dels på nationale og internationale anbefalinger på området. Derudover er hver enkelt vaccine diskuteret i MATCH styregruppen og anbefalingen endvidere baseret på transplantationsafdelingernes vanlige håndtering af disse situationer. De nævnte handelsnavne på vacciner er blot eksempler på de mest brugte vacciner og skal ikke opfattes som en udtømmende liste. Ovenstående anbefalinger er generelle, og ved behov for individuel vurdering henvises der til vaccinationsklinikken på Rigshospitalet. Vaccination forud for transplantationen anbefales generelt ikke hos HSCT patienter, der undergår cytotoxisk behandling forud for transplantationen. En undtagelse er influenzavaccine.
- Vaccination hos HSCT recipienter efter transplantationen skal generelt udføres i henhold til fuldt vaccinationsprogram, da disse patienter bør anses som ikke-tidligere vaccinerede.
- Levende svækkede vacciner anbefales tidligst 2 år efter HSCT forudsat at patienten ikke har kronisk GvH og har været uden immunsuppressiv behandling i minimum 1 år.
- Prevenar13 (PCV13): 13-valent proteinkonjugeret vaccine, inducerer immunologisk hukommelse. Pneumovax (PPV23): 23-valent polysakkaridvaccine, inducerer ikke immunologisk hukommelse, ikke virksom til børn < 2 år.
- 1 x PCV13 3-6 måneder efter transplantation. Efterfølgende 2 x PCV13 med 2 måneders mellemrum. Slutteligt 1 x PPV23 12 måneder efter transplantation (til voksne og børn > 2 år). Til patienter med GVHD anbefales en 4. dosis PCV13 før PPV23 grundet dårligt PPV23 vaccinationsrespons. Efter den primære vaccinationsserie kan revaccination med PPV23 overvejes. Dette gøres ved en individuel klinisk og serologisk vurdering af hver enkelt patient. Der foreligger endnu ingen tilstrækkelig evidens for evt. revaccination med PCV13.
- En ny, rekombinant zoster vaccine er under udvikling, og foreløbige undersøgelser har vist høj immunogenicitet. Vaccinen forventes at kunne gives til immunsupprimerede, men yderligere undersøgelser afventes. Den forventes først markedsført i Danmark i 2018-19 (mundtlig kommunikation).
- Indgår i børnevaccinationsprogrammet for unge kvinder samt anbefales til unge mænd med interesse for andre mænd. Immunsupprimerede på vaccinationstidspunktet anbefales vaccineret efter et 3-dosis-program. Immunogenicitetsstudier i post-transplantationsfasen er endnu ikke undersøgt og er et område som bør undersøges nærmere.
- Højrisiko patienter omfatter rejsende til endemiske områder, patienter der bor i højrisikoområder eller patienter med risiko for smitte via erhverv eller livsstil.

Tabel 3. Anbefalinger om vaccination af tætte kontakter og personer i sundhedssektoren.

Vaccine	Indikation	Doser
Influenza	Alle	Årligt
MFR	Alle ikke komplet vaccinerede	2 doser (>4 ugers interval)

Kilder:

1. Danzinger-Isakov L, Kumar D. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant* 2009 Dec;9 Suppl 4:S258-S262.
2. Berger C. Recommendations for immunization of solid organ transplant (SOT) candidates and recipients. February 2014.
3. Eckerle I, Rosenberger KD, Zwahlen M, Junghanss T. Serologic vaccination response after solid organ transplantation: a systematic review. *PLoS One* 2013;8(2):e56974.
4. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR, Young J-AH, Boeckh MJ, Boeckh MA: Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009, 15:1143–238.
5. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM, Storek J, Small T: Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2009, 44:521–6.
6. Pneumokokvaccination uden for børnevaccinationsprogrammet i Danmark. Statens Serum Institut's forslag til brug af pneumokokvaccination uden for børnevaccinationsprogrammet. 2014.
7. EPI-NYT. Uge 51b – 2012. Pneumokokvaccination af personer med øget risiko for invasiv pneumokoksygdom.
8. Center for Disease Control and Prevention: Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012, 61.
9. Center for Disease Control and Prevention: Intervals between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015, 64.
10. Kumar D, Chen MH, Wong G, Cobos I, Welsh B, Siegal D, Humar A: A randomized, double-blind, placebo- controlled trial to evaluate the prime-boost strategy for pneumococcal vaccination in adult liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2008, 47:885–92.
11. Rodriguez-Moreno A, Sanchez-Fructuoso AI, Calvo N, Ridao N, Conesa J, Marques M, et al. Varicella infection in adult renal allograft recipients: experience at one center. *Transplant Proc* 2006 Oct;38(8):2416-8.
12. Kumar D, Michaels MG, Morris MI, Green M, Avery RK, Liu C, et al. Outcomes from pandemic influenza A H1N1 infection in recipients of solid-organ transplants: a multicentre cohort study.

- Lancet Infect Dis 2010 Aug;10(8):521-6.
13. Gunther M, Stark K, Neuhaus R, Reinke P, Schroder K, Bienzle U. Rapid decline of antibodies after hepatitis A immunization in liver and renal transplant recipients. Transplantation 2001 Feb 15;71(3):477-9.
 14. Posfay-Barbe KM, Pittet LF, Sottas C, Grillet S, Wildhaber BE, Rodriguez M, et al. Varicella-zoster immunization in pediatric liver transplant recipients: safe and immunogenic. Am J Transplant 2012 Nov;12(11):2974-85.
 15. Wong G, Howard K, Webster A, Chapman JR, Craig JC. The health and economic impact of cervical cancer screening and human papillomavirus vaccination in kidney transplant recipients. Transplantation 2009 Apr 15;87(7):1078-91.
 16. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. N Engl J Med 2015;372:2087-2096.
 17. Cohen J. A new vaccine to prevent herpes zoster. NEJM 2015; 372:2149-2150.
 18. Telefonisk kontakt til GSK 02.02.2016.
 19. Carpenter PA, Englund JA. How I vaccinate blood and marrow transplant recipients. Blood 2016; 127:2824-2832.
 20. Center for Disease Control and Prevention: Prevention and Control of Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013, 62.