

I Simposio de Vacunación en el Ámbito Laboral
17 de junio 2016

**PROTECCIÓN INMUNE
FRENTE AL RIESGO BIOLÓGICO
EN TRABAJADORES
ESPECIALMENTE SENSIBLES**

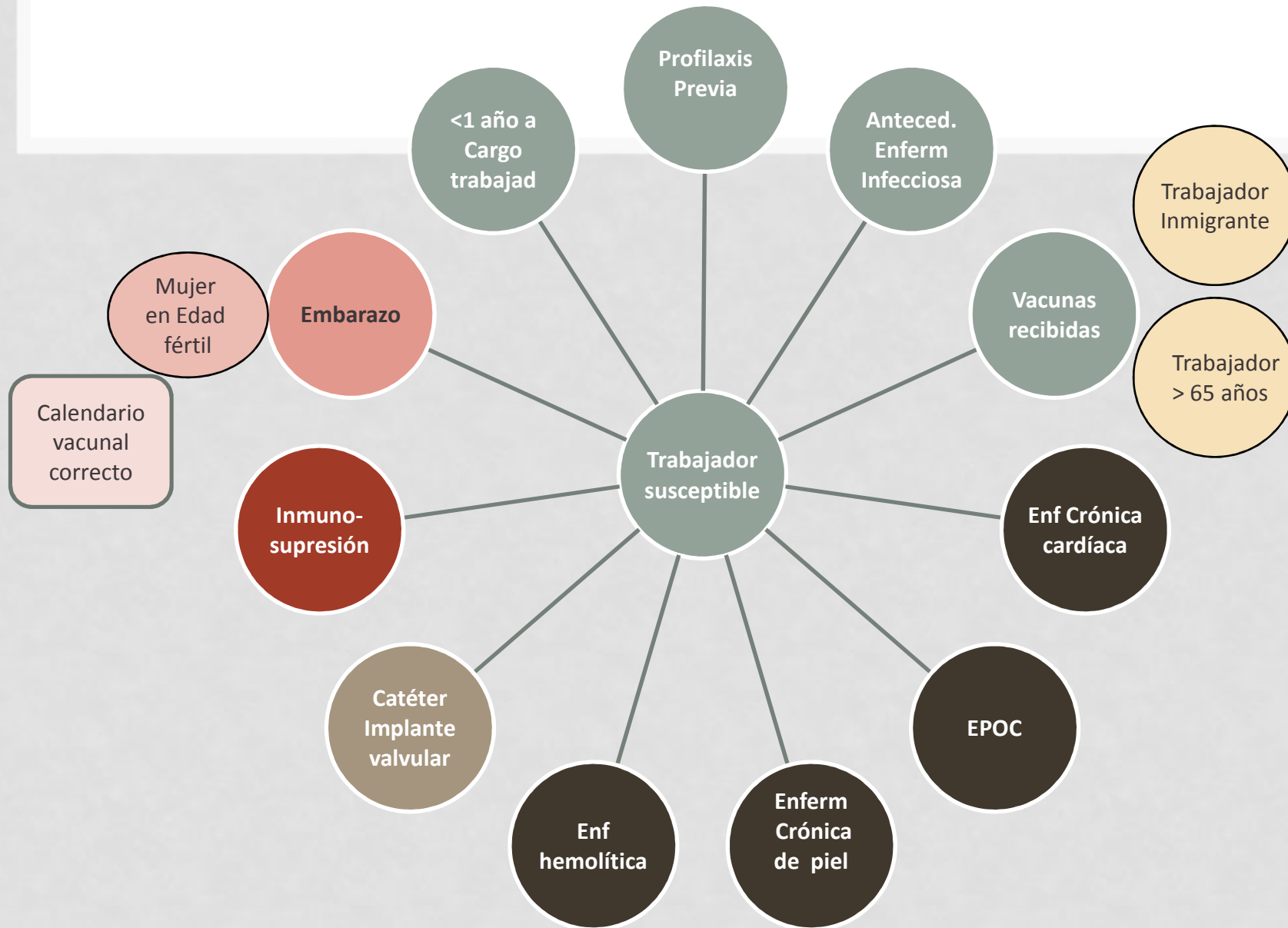
COVADONGA CASO PITA

OBJETIVO DE LA VACUNACIÓN EN EL ÁMBITO LABORAL

Conseguir el mayor nivel posible de protección frente a las enfermedades inmuno prevenibles, y con ello:

- Proteger a los trabajadores del riesgo de padecer enfermedades transmisibles en el entorno de trabajo y en los desplazamientos por trabajo
- Evitar que sean fuente de contagio para terceros
- Prevenir enfermedades en inmuno comprometidos o patologías crónicas
- Evitar enfermedades infecciosas que puedan evolucionar a la cronicidad
- Colaborar en el mantenimiento del calendario de vacunación para adultos, cuando la exposición a riesgos biológicos lo justifique

TRABAJADOR SUSCEPTIBLE AL RIESGO BIOLÓGICO



Protocolo Ministerial de Vigilancia Sanitaria Específica

INMUNOSUPRESIÓN COMO INDICACIÓN DE VACUNACIÓN

- Situaciones de **inmunodepresión: más frecuentes**, en últimos años, por el aumento de intervenciones terapéuticas como los trasplantes, la utilización de nuevos fármacos inmunomoduladores...
- Aumento significativo de personas que retornan al trabajo tras tratamientos intensivos para su proceso o con tratamientos inmunosupresores crónicos
- **Incidencia ó severidad** de algunas enfermedades prevenibles con vacunas es **mayor** en personas con inmunosupresión y la **Inmunoterapia precoz** una de las medidas de más **peso** para el futuro de estos pacientes
- **Vacunas** indicadas por **demostración de efectividad** o de riesgo aumentado de enfermedad si no se vacuna:
 - Gripe Inactivada, Vacuna Neumocócica, Meningocócica, Hemophilus I.

CLASIFICACIÓN DE LAS INMUNODEFICIENCIAS

Según la Génesis

- Primarias
- Secundarias

Según el Déficit

- Celular
- Humoral

Según el Grado

- Alto
- Bajo

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS Y SECUNDARIAS

Immunodeficiencia	Origen	Característica principal	Ejemplos
Primaria	Generalmente heredadas	Ausencia o Deficiencia cuantitativa de componentes de inmunidad celular y/o humoral	Immunodeficiencias congénitas: A-gammaglobulinemia ligada al sexo Immunodeficiencia combinada severa Enf. granulomatosa crónica
Secundaria	Generalmente adquiridas	Pérdida o deficiencia cualitativa en componentes inmunes celulares o humorales consecuencia de enfermedad o su tratamiento	Infección VIH, Trasplante Tumores en tmtto inmunosupresor, Tmtto corticoideo, Acs. Monoclonales (especialmente inhibidores de factor de necrosis tumoral) Tmtto con radiación Asplenia Enferm Renal Crónica

INMUNOSUPRESIÓN DE ALTO Y BAJO GRADO

Tipo	
De alto grado	<ul style="list-style-type: none">- Quimioterapia para cáncer en curso- Dos meses siguientes a trasplante de órgano sólido- Infección por VIH con CD4 < 200 cels/mm³ (adultos)- Tmto. corticoideo diario con dosis >20 mg de prednisona o equivalente >14 días- Tmto. con ciertos moduladores biológicos inmunes (bloqueantes del factor de necrosis tumoral alpha, TNF-a o rituximab, adalimumab, infliximab, etanercept..)
De bajo grado	<ul style="list-style-type: none">- Tmto. con methotrexate <0.4mg/kg/semanal, azathioprina <3 mg/kg/día o 6-mercaptopurina <1.5 mg/kg/día- Infección por VIH asintomáticos con CD4 de 200-499 cel/mm³- Tmto. corticoideo de más baja dosis que la establecida en alto nivel, >14 días o régimen de corticoides en días alternos

VACUNACIÓN EN EL INMUNODEPRIMIDO

Plazos y Dosis

**Eficacia e
Inmunogenicidad**

**Seguridad de las
vacunas**

SEGURIDAD DE LAS VACUNAS EN EL INMUNODEPRIMIDO

- La vacunación de Inmunodeprimidos con **vacunas vivas** ha producido **complicaciones graves**. Riesgo aumentado de reacción adversa debido a una replicación incontrolada del agente biológico
- Las vacunas vivas, **como norma**, están **contraindicadas**:
 - Triple vírica
 - Varicela
 - Gripe atenuada
 - Zoster viva atenuada
 - Fiebre amarilla
 - Fiebre tifoidea oral
 - BCG
 - Rotavirus
- Las vacunas inactivadas pueden administrarse con seguridad en pacientes inmunodeprimidos

Bhalla P, Forrest GN, Gershon M et al. Disseminated, persistent and fatal infection due to the vaccine strain of varicella-zoster virus in an adult following stem cell transplantation. Clin Infect Dis. 2015 Apr 1; 60 (7): 1068-74

EFICACIA E INMUNOGENICIDAD DE LAS VACUNAS EN EL INMUNODEPRIMIDO

- La **magnitud y la persistencia** de la **respuesta inmune** a la vacunación pueden estar **reducidas** o incluso ausentes y las vacunas pueden ser **menos efectivas**
- **Vacunas** inactivadas que se administren **durante** el período de **inmunosupresión** **pueden necesitar repetición** cuando la función inmune ha mejorado
- En general **NO** es **necesaria** la **revacunación tras** la quimio o radioterapia, si hay vacunación previa a la terapia (la excepción son los receptores de HCT que han de ser revacunados)
- Determinación de **Acs. específicos**, para aquellos patógenos en que está disponible la técnica, antes, y sobre todo después del proceso de inmunización

ADMINISTRACIÓN DE LA VACUNA EN EL INMUNODEPRIMIDO

- En la mayoría de los casos, **dosis y vías de administración** son las **mismas** que para inmunocompetentes
- **Vacunas vivas** deben administrarse antes de las 4 semanas previas a la inmunosupresión y deben evitarse en las 2 semanas de inicio de la inmunosupresión. No debe reanudarse hasta al menos 3 meses después del tratamiento inmunosupresor
- **Vacunas inactivadas** deben administrarse al menos 15 días antes de comenzar el tratamiento inmunosupresor (pacientes vacunados desde 14 días antes o durante el mismo deben revacunarse al menos tres meses después de finalizar tratamiento y si la inmunidad se ha recuperado).

INDICACIONES DE VACUNACIÓN EN PATOLOGÍAS CON INMUNOSUPRESIÓN

CRITERIOS PARA LA VACUNACIÓN EN LAS PATOLOGÍAS CON INMUNOSUPRESIÓN

Base Científica:

- Consenso de sociedades científicas y Recomendaciones del CDC

Consideraciones:

- Valoración adicional de la seguridad y efectividad de la vacuna cuando se usan tratamientos nuevos y no hay información fehaciente de su efectividad y seguridad
- El grado de alteración de la función inmune debe ser determinado por el propio especialista del paciente, especialista en inmunología... en función del tipo de fármacos utilizados
- El médico del trabajo siempre se coordinará con el especialista clínico que corresponda para la indicación de la vacunación

Lorry G. Rubin, Myron J. Levin, Per Ljungman, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. CID 2014; 58 (1 February), 44-100
CDC. General recommendations on immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR 2011; 60 (Nº 2): 19-23

VACUNACIÓN EN LAS DISTINTAS PATOLOGÍAS CON INMUNOSUPRESIÓN

- Infección por VIH
- Pacientes con Cáncer
- Trasplante Progenitores Hematopoyéticos
- Trasplante de órgano sólido
- Asplenia anatómica o funcional
- Enfermedad Inflamatoria crónica con Medicación Inmunosupresora

INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

- **Mayor susceptibilidad a** determinadas infecciones: Mayor incidencia que población general : Neumococo, Influenza, Herpes Zoster
- Puede haber mayor riesgo de exposición a otros virus (Hep A y B)
- **Cifra de CD4** (<>200 cels/mm³): **mejor predictor de respuesta a las vacunas:**
 - Correlaciona con Inmunogenicidad y Seguridad
- Mayor frecuencia en la **disminución del título de Acs.** con mayor rapidez que los no infectados. Lleva en ocasiones a administración de dosis de recuerdo
- **Idealmente vacunar** cuando **carga viral** es **indetectable**

VACUNACIÓN EN INFECCIÓN POR VIH

	No Inmunosupresión o de bajo nivel <i>Infección asintomática, CD4 de 200-499 cels/mm³ en adultos</i>	Alto Nivel de Inmunosupresión <i>CD4 < 200 cels/mm³ en adultos</i>
Vacuna	Recomendación	Recomendación
Hepatitis A	Como usualmente	Como usualmente
Hepatitis B ^a	Recomendada	Recomendada
dTpa	Como usualmente	Como usualmente
dT	Como usualmente	Como usualmente
Virus del papiloma humano ^b	Como usualmente	Como usualmente
Gripe (inactivada)	Recomendada	Recomendada
Sarampion/Rubeola/Parotiditis	Como usualmente	Contraindicada
Varicela	Como usualmente	Contraindicada
Polio inactivada	Como usualmente	Como usualmente
Neumococo conjugada (VNC-13)	Recomendada	Recomendada
Neumococo polisacárida (VNP-23)	Recomendada	Recomendada
Meningocócica conjugada	Como usualmente	Como usualmente
Zoster (viva atenuada)	Contraindicada	Contraindicada

^a Debe considerarse alta dosis de vacuna de hepatitis B (40 µgr) . Acs al mes de finalizar

^b Siguiendo recomendaciones del ACIP del CDC, preferible la vacuna cuadrivalente a la bivalente por su actividad sobre las verrugas genitales.

PACIENTES CON CÁNCER

- En última década, quimioterapia y radioterapia contra cáncer se han intensificado considerablemente
- Pocos estudios sobre vacunación en tumores. La mayoría son en enfermedades hematológicas
- Evolución rápida y nuevos tratamientos en los últimos años (son representativos los estudios?)
- Neumococo es causa importante de infección en enfermedades hematológicas malignas.
- **Deseable** la **vacunación previa a quimioterapia**

VACUNACIÓN DE PACIENTES CON CÁNCER

	Antes o durante la quimioterapia	Comenzando >3 meses post-quimioterapia y >6 meses post Acs. Anti Células B
Vacuna	Recomendación	Recomendación
Hepatitis A ^a	Como usualmente	Como usualmente
Hepatitis B ^a	Recomendada previo cribado	Recomendada
dTpa ^a	Como usualmente	Recomendada en leucemia aguda linfoblástica o linfoma
Virus del papiloma humano ^a	Como usualmente	Como usualmente
Gripe (inactivada)	Recomendada^b	Recomendada^b
Sarampion/Rubeola/Parotiditis	Contraindicada ^c	Como usualmente si transcurridos > 3 meses
Varicela	Contraindicada ^c	Como usualmente si transcurridos > 3 meses ^d
Polio inactivada ^a	Como usualmente	Como usualmente
Neumococo conjugada (VNC-13)	Recomendada	Como usualmente
Neumococo polisacárida (VNP-23)	Recomendada	Como usualmente
Meningocócica conjugada ^a	Como usualmente	Como usualmente
Zoster (viva atenuada)	Contraindicada^c	Como usualmente si transcurridos >3 meses ^d

^aVacunas inactivadas pueden administrarse en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia de mantenimiento. Sin embargo, vacunas administradas durante la quimioterapia no deben considerarse dosis válidas. Preferible la administración de la vacuna inactivada dos o más semanas antes del inicio de la quimioterapia.

^bAdministrar vacuna de gripe inactivada anualmente a pacientes con tumores, excepto los que estén recibiendo Acs. anticéls B, tales como rituximab o alemtuzumab o quimioterapia intensiva como la de inducción o consolidación para la leucemia aguda. La vacuna de gripe inactivada puede administrarse transcurridos menos de tres meses de la quimioterapia, pero la tasa de respuesta puede ser baja.

^cEstas vacunas vivas no deben administrarse a menos que haya una indicación potente, el paciente no esté inmunodeprimido y haya un intervalo > 4 semanas antes de iniciar la quimioterapia.

^dAunque la triple vírica ha sido administrada a 3 meses de finalizar quimioterapia y ha sido segura, no se dispone de datos de seguridad inmunogenicidad y eficacia de las vacunas de varicela y zoster después de completar la quimioterapia

TRASPLANTE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)

- Implica ablación de médula ósea, y **pérdida de inmunidad frente a Ags.** a los que se ha estado expuesto de forma natural o artificial
- Grado de Inmunosupresión variable, menos severa en el TPH autólogo
- La recuperación completa de la respuesta inmune se produce aprox. a los **dos años**, si no hay EICH
- **Alto riesgo** de infecciones incluyendo las causadas por bacterias encapsuladas (neumococo, haemophilus) VZV. Mayor riesgo en el período de post trasplante inmediato
- Los receptores de TPH deben ser **revacunados rutinariamente después** del trasplante, independientemente de la fuente del mismo y deben recibir **PAUTAS COMPLETAS** de vacunación

VACUNACIÓN EN TRASPLANTE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

	Pre Trasplante	Post-trasplante
Vacuna	Recomendación	Recomendación / Tiempo mínimo postrasplante Número de dosis
Hepatitis A	Como usualmente	Recomendada 6 meses; 2 dosis
Hepatitis B	Recomendada previo cribado	Recomendada 6 meses; 3 dosis
TdódTpa	Como usualmente	Recomendada 1 dosis dTpa seguida de dos dosis de Td 6 meses
Virus del papiloma humano	Como usualmente	Como usualmente 6 meses; 3 dosis
Gripe (inactivada)	Recomendada	Recomendada 4-6 meses
Sarampion/Rubeola/Parotiditis	Como usualmente ^a	Contraindicada ^b
Varicela	Como usualmente ^a	Contraindicada ^b
Polio inactivada	Como usualmente	Recomendada 3 meses; 3 dosis
Neumococo conjugada (VNC-13)	Recomendada ^c	Recomendada 3-6 meses; 3 dosis
Neumococo polisacárida (VNP-23)	Recomendada ^c	Recomendada >12 meses si no enf injerto frente huésped, 1 dosis
Meningocócica conjugada	Como usualmente	Como usualmente 6 meses; 2 dosis
Hemofilus Influenza b	Como usualmente	Recomendada 3 meses; 3 dosis
Zoster- viva atenuada	Recomendada: edades 50-59 y Como usualmente en >60 ^{a d}	Contraindicada

^A Estas vacunas vivas no deben administrarse a menos que haya una indicación potente, y el paciente no esté inmunodeprimido y haya un intervalo > 4 semanas antes del trasplante.

^B Administrar solo si paciente seronegativo, el tiempo transcurrido después del trasplante es superior a 24 meses, no hay enfermedad del injerto frente al huésped y el paciente no está recibiendo medicación inmunosupresora. Deben administrarse dos dosis.

^c Si no previamente administrada.

^d Considerar si no hay inmunosupresión severa y el paciente es inmune a varicela y hay intervalo > 4 semanas antes del trasplante

TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

- Una vez realizado el trasplante la respuesta a las vacunas va a ser subóptima y puede que toda la vida
- Primeros 3-6 meses: mayor grado de inmunosupresión.
- Mayor riesgo de E.I. por Neumococo y complicaciones por varicela
- **Prioritaria** la **vacunación previa al trasplante** , precoz y completa (pautas aceleradas si necesario)

VACUNACIÓN ANTE TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

	Pre Trasplante	Post-trasplante: 2-6 meses después
Vacuna	Recomendación	Recomendación
Hepatitis A	Recomendada	Recomendada si no completada pre trasplante
Hepatitis B	Recomendada previo cribado	Recomendada si no completada pre trasplante
Td ó dTpa	Como usualmente	Como usualmente si no se completó pretrasplante
Virus del papiloma humano	Como usualmente	Como usualmente
Gripe (inactivada)	Recomendada	Recomendada^a
Sarampion/Rubeola/Parotiditis	Como usualmente ^b	Contraindicada
Varicela	Como usualmente ^b	Contraindicada^c
Polio inactivada	Como usualmente	Como usualmente
Neumococo conjugada (VNC-13)	Recomendada	Recomendada si no administrada pre trasplante
Neumococo polisacárida (VNP-23)	Recomendada	Recomendada
Meningocócica conjugada	Como usualmente	Como usualmente
Zoster- viva atenuada	Recomendada: edades 50-59 y Como usualmente en >60^d	Contraindicada

^A Vacuna gripe inactivada puede administrarse a trasplantados de órgano sólido con intensa inmunosupresión (ej período inmediato postrasplante) particularmente en situación de brote.

^B Administrar solo si paciente no inmune, no severamente inmunodeprimido y el tiempo disponible es >4 semanas antes del trasplante.

^C Algunos pacientes seleccionados seronegativos con trasplante renal o hepático han sido vacunados sin eventos adversos.

^d Administrar solo si el paciente no está severamente inmunodeprimido está inmune a varicela y >4 semanas antes del trasplante

ASPLENIA ANATÓMICA O FUNCIONAL

- Asplenia disminuye la fagocitosis de bacterias encapsuladas y aumenta el riesgo de infecciones
- Mayor riesgo de infección por : Bacterias Encapsuladas (Neumococo > Hemophilus Influenzae > Meningococo) y Gram negativos
- **NO contraindicación** a ninguna **vacunación**
- Las vacunas deben administrarse al menos 14 días antes de la esplenectomía. De no ser así, se vacunará tan pronto como el sujeto esté recuperado

VACUNACIÓN EN ASPLENIA ANATÓMICA O FUNCIONAL (ANEMIA DE CÉLS FALCIFORMES...)

Vacuna	Recomendación
Hepatitis A	Como usualmente
Hepatitis B	Como usualmente
Td ó dTpa	Como usualmente
Virus del papiloma humano	Como usualmente
Gripe (inactivada)	Recomendada
Sarampion/Rubeola/Parotiditis	Como usualmente
Varicela	Como usualmente
Polio inactivada	Como usualmente
Neumococo conjugada (VNC-13)	Recomendada
Neumococo polisacárida (VNP-23)	Recomendada
Meningocócica conjugada	Recomendada^a
Meningococo B	Recomendada (España. Dos dosis)^b
Hemofilus Influenza b	Recomendada^c
Zoster Viva (viva atenuada)	Como usualmente

^a D ebe administrarse una serie de dos dosis primariamente con dosis adicional cada cinco años, especialmente en las asplenias "médicas" (drepanocitosis, inmunosupresión...)

^b Indicada también en déficit de properdina o deficiencias de factores terminales del complemento.

^c Los adultos asplénicos que no fueron vacunados de niños deben recibir una dosis (ACIP, IDSA). No se considera necesario revacunar .

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS CON MEDICACIÓN INMUNOSUPRESORA

- Tratamientos **Inmunomoduladores** para **enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias crónicas**
- En general se asocian a **inmunosupresión de alto grado**
- Evidencia de que Acs. monoclonales, especialmente anti TNF (adalimumab, infliximab, etanercept) causan **reactivación de Infecc** Tuberculosa latente y Tb y predisponen **a infección oportunista**
- Seguridad y eficacia de **vacunas vivas** administradas simultáneamente con inmunomoduladores no conocidas. Aconsejable **evitarlas**
- Tiempo necesario desde fin de tratamiento y la vacunación no bien establecido:
 - 1 mes tras etanercept, 3 meses tras otros anti-TNF
 - Agentes depleccionantes de linfocitos como el alemtuzumab y rituximab pueden provocar inmunosupresión prolongada ...

VACUNACIÓN EN ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS CON MEDICACIÓN INMUNOSUPRESORA

	Planificación de Inmunosupresión	Inmunosupresión de bajo nivel	Inmunosupresión de alto nivel
Vacuna	Recomendación	Recomendación	Recomendación
Hepatitis A	Como usualmente	Como usualmente	Como usualmente
Hepatitis B	Recomendada previo cribado	Recomendada previo cribado	Recomendada previo cribado
TdódTpa	Como usualmente	Como usualmente	Como usualmente
Virus del papiloma humano	Como usualmente	Como usualmente	Como usualmente
Gripe (inactivada)	Recomendada	Recomendada	Recomendada
Sarampion/Rubeola/Parotiditis	Como usualmente ^a	Contraindicada	Contraindicada
Varicela	Como usualmente ^a	Contraindicada^b	Contraindicada
Polio inactivada	Como usualmente	Como usualmente	Como usualmente
Neumococo conjugada (VNC-13)	Recomendada	Recomendada	Recomendada
Neumococo polisacárida (VNP-23)	Recomendada	Recomendada	Recomendada
Meningocócica conjugada	Como usualmente ^c	Como usualmente	Como usualmente
Zoster- viva atenuada	Recomendada: edades 50-59^d y Como usualmente en >60	Recomendada: edades 50-59^d y Como usualmente en >60	Contraindicada

^A Administrar solo si paciente no inmune, no severamente inmunodeprimido y el tiempo hasta el inicio de la medicación inmunosupresora es > 4 semanas.

^B La vacuna de varicela puede considerarse en pacientes no inmunes que están recibiendo inmunosupresión mantenida de baja dosis, según recomendaciones del ACIP

^c Vacunación frente a Meningococo B en personas que van a recibir eculizumab

^D ACIP no la recomienda. Si IDSA

NUEVAS VACUNAS DE ESPECIAL INTERÉS EN INMUNODEPRIMIDOS

VACUNA FRENTE AL HERPES ZOSTER

HERPES ZOSTER EN INMUNODEPRIMIDOS

- La incidencia de zoster es significativamente más alta en personas inmunodeprimidas y la morbilidad es alta
- La vacuna actualmente disponible es una vacuna de virus vivos atenuados contraindicada en inmunodeprimidos y con una eficacia limitada en edades avanzadas

Oxman MN, Levin MJ, Johnson Gr et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults.

N Engl J Med 2005; 352: 2271-84

VACUNA FRENTE A HERPES ZOSTER (VACUNA COMERCIALIZADA DE VIRUS VIVOS ATENUADO)

- Respuesta inmune debilitada frente a la vacuna VHZ de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en tmtto inmunosupresor en comparación con los no inmunodeprimidos, sin eventos adversos graves. Ensayo clínico prospectivo (n= 39)
 - *Wasan SK, Zullow S, Berg A. Herpes Zoster Vaccine Response in Inflammatory Bowel Disease Patients on low-dose immunosuppression. Inflamm Bowel Dis. 2016 Apr 6.*
- Aumento discreto de riesgo de herpes zoster en 42 días siguientes a la vacuna en pacientes con tmtto. inmunosupresor en curso, comparado con los tratados previamente (n= 14.554)
 - *Cheetham TC, Marcy SM, Tseng HF et al. Risk of herpes zoster and disseminated varicella zoster in patients taking immunosuppressant drugs at the time of zoster vaccination. Mayo Clin Proc. 2015Jun 4*
- La administración de la vacuna de herpes zoster viva atenuada a adultos infectados por VIH y recuento de CD4>200 cel/ul es segura e inmunógena, sin casos de infección por la cepa vacunal (n= 295)
 - *Shafran SD. Live attenuated herpes zoster vaccine for HIV-infected adults. HIV Med. 2016 Apr; 17 (4): 305-10*
- Buena tolerancia e inmunogenicidad de vacuna VHZ en adultos > 60 años en tmtto. crónico o de mantenimiento con esteroides (DED 5-20 mgr de prednisona de 2 semanas antes a 6 semanas después de la vacunación. Estudio aleatorizado controlado por placebo
 - *Russell AF, Parrino J, Fisher CL et al. Safety, tolerability and immunogenicity of zoster vaccine in subjects on chronic/maintenance corticosteroids. Vaccine. 2015 May 8*

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults

Himal Lal, M.D., Anthony L. Cunningham, M.B., B.S., M.D., Olivier Godeaux, M.D., Roman Chlibek, M.D., Ph.D., Javier Diez-Domingo, M.D., Ph.D., Shinn-Jang Hwang, M.D., Myron J. Levin, M.D., Janet E. McElhaney, M.D., Airi Poder, M.D., Joan Puig-Barberà, M.D., M.P.H., Ph.D., Timo Vesikari, M.D., Ph.D., Daisuke Watanabe, M.D., Ph.D., Lily Weckx, M.D., Ph.D., Toufik Zahaf, Ph.D., and Thomas C. Heineman, M.D., Ph.D., for the ZOE-50 Study Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

In previous phase 1–2 clinical trials involving older adults, a subunit vaccine containing varicella–zoster virus glycoprotein E and the AS01_g adjuvant system (called HZ/su) had a clinically acceptable safety profile and elicited a robust immune response.

METHODS

We conducted a randomized, placebo-controlled, phase 3 study in 18 countries to evaluate the efficacy and safety of HZ/su in older adults (≥50 years of age), stratified according to age group (50 to 59, 60 to 69, and ≥70 years). Participants received two intramuscular doses of the vaccine or placebo 2 months apart. The primary objective was to assess the efficacy of the vaccine, as compared with placebo, in reducing the risk of herpes zoster in older adults.

RESULTS

A total of 15,411 participants who could be evaluated received either the vaccine (7698 participants) or placebo (7713 participants). During a mean follow-up of 3.2 years, herpes zoster was confirmed in 6 participants in the vaccine group and in 210 participants in the placebo group (incidence rate, 0.3 vs. 9.1 per 1000 person-years) in the modified vaccinated cohort. Overall vaccine efficacy against herpes zoster was 97.2% (95% confidence interval [CI], 93.7 to 99.0; P<0.001). Vaccine efficacy was between 96.6% and 97.9% for all age groups. Solicited reports of injection-site and systemic reactions within 7 days after vaccination were more frequent in the vaccine group. There were solicited or unsolicited reports of grade 3 symptoms in 17.0% of vaccine recipients and 3.2% of placebo recipients. The proportions of participants who had serious adverse events or potential immune-mediated diseases or who died were similar in the two groups.

CONCLUSIONS

The HZ/su vaccine significantly reduced the risk of herpes zoster in adults who were 50 years of age or older. Vaccine efficacy in adults who were 70 years of age or older was similar to that in the other two age groups. (Funded by GlaxoSmithKline Biologicals; ZOE-50 ClinicalTrials.gov number, NCT01165177.)

The authors' affiliations are listed in Appendix. Address reprint requests to Dr. Heineman at Global Clinical Research and Development, GSK Vaccines, Renaissance Blvd., King of Prussia 19406, or at thomas.heineman@gsk.com.

Drs. Chlibek, Diez-Domingo, Hwang, McElhaney, Poder, Puig-Barberà, Kari, Watanabe, Weckx, and Zahaf contributed equally to this article.

*A complete list of investigators for the Zoster Efficacy Study in Adults 50 or Older (ZOE-50) is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article was published on April 20, 2015, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1501184
Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society

EDITORIAL



A New Vaccine to Prevent Herpes Zoster

Jeffrey I. Cohen, M.D.

Among persons who live until the age of 85 years, herpes zoster will develop in approximately half, with an incidence that seems to be increasing. Although the disease may be mild in healthy young adults, persons over the age of 50 years and those who are immunocompromised are more likely to have complications that include herpes zoster ophthalmicus and postherpetic neuralgia.

The live attenuated herpes zoster vaccine that is licensed in the United States reduces the incidence of herpes zoster by 70% among persons between the ages of 50 and 59 years, by 64% among those between the ages of 60 and 69 years, and by 38% among those 70 years of age or older.^{1,2} The vaccine also reduces the incidence of postherpetic neuralgia by 66% among persons between the ages of 60 and 69 years and by 67% among those 70 years of age or older. The only frequent side effects have been injection-site reactions.

Lal et al.³ now report in the *Journal* the results of a phase 3 trial of a herpes zoster subunit vaccine consisting of a single varicella–zoster virus (VZV) glycoprotein in an AS01_g adjuvant system (called HZ/su vaccine). This vaccine, which was tested in study participants who were not immunocompromised and were 50 years of age or older, had a remarkable 97.2% efficacy in preventing herpes zoster. Unlike the live attenuated vaccine, the HZ/su vaccine had an efficacy that did not diminish with increasing age. The efficacy was 96.6% among participants between the ages of 50 and 59 years, 97.4% among those between the ages of 60 and 69 years, and 97.9% among those 70 years of age or older. The HZ/su vaccine is administered in two doses, whereas the live attenuated vaccine is given in a single dose.

The HZ/su vaccine was adjuvanted with AS01_g, which is currently not a licensed adjuvant. This adjuvant consists of monophosphoryl lipid A and QS21, a saponin compound, formulated with liposomes. The adjuvant activates antigen-specific CD4+ T cells and antibody.⁴ Cell-mediated immunity, especially production of CD4+ T cells that target VZV, is associated with protection from herpes zoster,⁵ whereas antibody protects against varicella.⁶ AS01_g has been used in trials of vaccines against malaria, hepatitis B, human immunodeficiency virus (HIV), and tuberculosis.⁴

In the current study, the rate of solicited systemic adverse reactions was 2.2 times as high in the vaccine group as in the placebo group (66% vs. 30%),³ whereas in a study of the live attenuated vaccine, the rates of systemic adverse events were similar (25% in vaccine recipients vs. 24% in controls).⁴ A total of 17.0% of the recipients of the HZ/su vaccine reported grade 3 symptoms that prevented normal activities, as compared with 3.2% in the placebo group. Although many of these symptoms were related to injection-site reactions, grade 3 systemic reactions occurred in 11.4% of the vaccine recipients and 2.4% of the placebo recipients and lasted a median of 1 day. However, the rates of serious adverse reactions and potential immune-mediated diseases (a theoretical concern associated with the use of adjuvants) were similar in the two groups. Since autoimmune diseases are more common among the elderly, it will be important to follow patients receiving this adjuvanted vaccine.

Aside from the apparent increase in efficacy over the live attenuated vaccine, what might be the advantages of the HZ/su vaccine? A trial is under way to compare these two vaccines for efficacy and safety (ClinicalTrials.gov number,

VACUNA INACTIVADA FRENTE A HERPES ZOSTER

- Estudio randomizado, controlado con placebo, fase 3, desarrollado en 18 países
 - Evaluando eficacia y seguridad de una vacuna de subunidades conteniendo la glicoproteína E y el adyuvante AS01b en adultos de 50 o más años estratificados por grupos de edad
 - 15.411 participantes. Seguimiento promedio de 3.2 años
 - Eficacia global: 97,2% (95% CI 93,7 a 99, $p < 0.001$) y similar en todos los grupos de edad
- Actualmente en curso estudios en pacientes inmunodeprimidos (TOS, TPH, Insuficiencia renal) y de seguimiento a largo plazo

VACUNACIÓN EN EMBARAZADAS

REQUISITOS DE LA VACUNACIÓN EN EL EMBARAZO

Que el beneficio de la vacunación sobrepase los riesgos potenciales que puedan derivarse de ella cuando:

La probabilidad de exposición a la enfermedad es elevada

La enfermedad supone un riesgo añadido para la madre o el feto

Es improbable que la vacuna cause daño

VACUNACIÓN EN EL EMBARAZO

- Las **recomendaciones** de vacunación en embarazadas **se basan** en:
 - Conocimientos científicos teóricos
 - Datos descriptivos de mujeres que fueron vacunadas de manera inadvertida durante el embarazo
 - Datos de mujeres embarazadas expuestas durante epidemias
- No se pueden realizar ensayos clínicos con vacunas durante el embarazo
- **No** existe **evidencia de riesgo** para el feto por la vacunación de la embarazada con **vacunas inactivadas** víricas, bacterianas o sus toxoides.
- Las **vacunas vivas** poseen un riesgo teórico para el feto y **como norma** están **contraindicadas** durante el embarazo

Vacunas recomendadas en el embarazo

Gripe (inactivada)	Recomendada
Tdpa	Recomendada (De 27 a 36 sem)

Seguridad de la Vacunación Tdpa en la embarazada:

- Datos del seguimiento del CDC apoyan la seguridad de la vacunación durante el embarazo
 - *Moro PL, McNeil MM, Sukumaran L, Broder KR. The CDC's public health response to monitoring Tdap safety in pregnant women in the United States. Hum Vaccin Immunother. 2015 Sep 17: 1-8*
- No riesgo de eventos adversos o resultados adversos del nacimiento en embarazadas vacunadas, con antecedente de vacunación previa 2 años antes o entre 2-5 años, comparado con las que fueron vacunadas hace más de 5 años. Estudio de cohortes retrospectivo (n= 29.155)
 - *Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO et al. Association of Tdap Vaccination with acute events and adverse birth outcomes among pregnant women with prior tetanus-containing immunizations. JAMA. 2015 Oct 20; 314 (15): 1581-7*
- No eventos adversos nuevos o inesperados en embarazadas vacunadas en 3º trimestre (n=392). Revisión clínica de los informes al VAERS
 - *Moro PL, Cragan J, Tepper N et al. Enhanced surveillance of Tdap vaccines in pregnancy in the VAERS, 2011-2015. Vaccine 2016 Mar 21*
- Reactogenicidad local de Tdpa algo mayor que gripe y algo mayor en mujeres que habían recibido dosis previa, apoyando seguridad materno fetal (n= 5.155)
 - *Regan AK, Tracey LE, Blyth CC et al. A prospective cohort study assessing the reactogenicity of pertussis and influenza vaccines administered during pregnancy. Vaccine 2016. Mar 30*
- Administración concomitante de Tdpa y Gripe no conlleva aumento de eventos adversos ni incidencia en prematuridad o bajo peso, comparado con la administración secuencial. Estudio de cohortes retrospectivo (n= 36.844)
 - *Sukumaran L1, MCarthy NL, Kharbanda EO, et al. Safety of Tdap and Influenza Vaccinations in pregnancy. Obstet Gynecol. 2015. Oct 5.*

Seguridad de la Vacunación antigripal en la embarazada:

- Revisión sistemática de la literatura: Estudios observacionales y clínicos. La vacunación materna frente a gripe no se asocia a riesgo mayor de muerte fetal, aborto espontáneo o malformaciones congénitas.
 - *McMillan M, Poritt K, Kralik D. Influenza Vaccination during pregnancy: A systematic review of fetal death, spontaneous abortion, and congenital malformation safety outcomes. Vaccine 2015 mar7*

Vacunas que pueden utilizarse en el embarazo (recomendaciones en situaciones especiales)

Td	Debe usarse si existe indicación (no vacunada o parcialmente vacunada: completar la serie)
Hepatitis A	Recomendada si existe indicación (viaje...)
Hepatitis B	Recomendada en ciertas circunstancias (post-exposición)
Polio inactivada	Puede usarse si necesario
Rabia	Puede usarse si existe indicación (profilaxis post-exposición..)
MPSV4	Puede usarse si existe indicación
MCV4 (Men ACWY)	Puede usarse si existe indicación
VNP-23	Solo si riesgo elevado de enfermedad invasiva Datos insuficiencias para recomendación específica
VNC-13	Datos insuficiencias para recomendación específica
Fiebre Tifoidea	Si riesgo alto y con vacuna inactivada Datos insuficiencias para recomendación específica
Encefalitis Japonesa	Si riesgo alto de transmisión y con vacuna inactivada (Datos insuficientes para recomendación específica)

Vacunas NO recomendadas en embarazo

Virus del papiloma humano	Diferirla hasta post-parto aunque haya dosis previas La administración inadvertida no ha ocasionado efectos adversos, pero existen pocos datos de seguridad*
Fiebre Amarilla	Podría usarse si el beneficio excede el riesgo

** Las Tasas de abortos espontáneo y defectos mayores de nacimiento no fueron superiores a las tasas observadas en la población general, en mujeres vacunadas con una vacuna tetravalente frente al VPH, durante un embarazo inadvertido, o un mes antes. Registro voluntario de exposición prenatal (n= 1752)*

Goss MA, Lievano F, Buchanan KM. Vaccine. 2015 Apr 10

Vacunas Contraindicadas en el embarazo

Sarampión Rubeola y Parotiditis	Contraindicada
Varicela	Contraindicada
BCG	Contraindicada

ACABANDO YA

- Limitaciones en la vacunación de los inmunodeprimidos relacionadas con la seguridad y eficacia de las vacunas
- Importancia de la vacunación antes de la inmunosupresión
- El médico del trabajo debe conocer las indicaciones vacunales generales del inmunocomprometido y las específicas laborales siendo proactivo y colaborando con el especialista correspondiente en su vacunación
- Deseable que se incremente la investigación en seguridad y eficacia de las vacunas en inmunocomprometidos y la síntesis de vacunas inactivadas
- Deseable continuar avanzando en protocolos de inmunización en los distintos tipos y grados de inmunosupresión