

Arthritis & Rheumatology

Vol. 75, No. 2, February 2023, pp 171-177

DOI 10.1002/art.42318








© 2022 The Authors. *Arthritis & Rheumatology* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American College of Rheumatology.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial](#) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

BRIEF REPORT

A Multicenter, Prospective, Randomized, Parallel-Group Trial on the Effects of Temporary Methotrexate Discontinuation for One Week Versus Two Weeks on Seasonal Influenza Vaccination in Patients With Rheumatoid Arthritis

Jin Kyun Park,¹  Yun Jong Lee,²  Kichul Shin,³ Eun Ha Kang,⁴ You-Jung Ha,⁴  Jun Won Park,⁵  Min Jung Kim,³ Mi Hyeon Kim,⁵ Se Rim Choi,⁵ Youjin Jung,⁵ Ju Ho Lee,⁴ Ji In Jung,⁵ Ju Yeon Kim,⁵  Kevin L. Winthrop,⁶  and Eun Bong Lee⁷ 

2023/3/7 膠原病・リウマチ内科
岡 秀樹

◆ INFLUENZA VACCINATION

2019年 EULAR recommendationではMTXの休薬は推奨されていない

- 免疫抑制療薬投与中のAIIRD患者に，インフルエンザワクチン接種を強く勧める。
- RAでのMTXの一時的な中止は，季節性インフルエンザワクチン接種の免疫原性を改善することが示され，**接種前後2週間のMTX中止**が最も良い結果であった。
- しかし，インフルエンザワクチン接種の前後にMTXの中止は推奨されていない。

Recommendation	Infection rate	Efficacy	Immuno-genicity	Safety	SoR*	Level of agreement: average/ range (0-10), %≥8
1. Influenza vaccination should be strongly considered for the majority of patients with AIIRD.	2b	2b	2a	2b	B	9.4 7-10 93%

◆ INFLUENZA VACCINATION

Marcia A Friedman ¹, Jeffrey R Curtis ², Kevin L Winthrop ^{1,3}

- すべてのRA患者に年1回のインフルエンザワクチンの接種を推奨。
- RTX, MTX, ABTはインフルエンザワクチンの免疫原性を低下させる可能性がある。
- TNFi, JAKiは接種後の抗体は低い傾向にあるが, 影響はない。
- **接種後2週間のMTX休薬**は, 十分なワクチン反応を示す割合が高い。
- **MTX≤7.5mg**では継続群と差はない。
- BAFF高値はワクチン反応の低下のリスク因子。
- 低用量GCs(≤7.5mg)は, ワクチン反応に影響しない。

Table 1 Impact of disease-modifying antirheumatic drugs on vaccine immunogenicity

	Influenza	Pneumococcal	Herpes zoster	Hepatitis B	Human papilloma virus	Tetanus	SARS-CoV-2 (mRNA)
Methotrexate	↓ ^{14 22 24}	↓ ^{50 51}	OK (ZVL) ⁵²		OK ^{117 132 133}	↓ ¹²¹	↓ ^{82 84 85}
TNF inhibitors	OK ^{14 16 20 27 28}	OK ^{14 56}	OK (ZVL) ⁶⁴	↓ ¹⁰³⁻¹⁰⁵	OK ^{117 132}	OK ^{121 124*}	OK ^{84 85 88}
Rituximab	↓ ^{14-17 19-21 24 134}	↓ ^{14 18 45-47}				↓ ^{18 121}	↓ ⁸¹⁻⁸⁴
Abatacept	↓ ^{24 26}	↓ ^{45 46}				OK (SQ) ¹²² ↓(IV) ¹²³	↓ ⁸⁴
JAK inhibitor	OK ³⁰	↓ ³⁰				OK (tofacitinib) ¹²⁰ ↓(baricitinib) ⁵³	↓ ^{82 84}
IL-6R inhibitor	OK ³¹	OK ³¹				OK ¹²⁵	OK ⁸⁴
IL-12/IL-23 inhibitor	OK ³²	OK ⁵⁴		↓ ¹⁰⁵		OK ⁵⁴	OK ⁸²
IL-17 inhibitor	OK ³³⁻³⁵	OK ⁵⁵				OK ⁵⁵	OK ⁸⁴

2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases

Influenza vaccination

- 65歳以上, 18歳以上65歳未満のRMD患者で免疫抑制剤を服用している場合はインフルエンザワクチンの接種を推奨.
- 可能なら4価の高用量.
- 可能なら接種後2週間はMTX休薬.

Recommendations	Level of evidence†	PICO	Evidence table page numbers
Expanded indications for specific vaccines in patients with RMDs receiving immunosuppression			
Influenza vaccination			
For patients with RMD age ≥65 years and patients with RMD age >18 and <65 years who are taking immunosuppressive medication, giving high-dose or adjuvanted influenza vaccination is conditionally recommended over giving regular-dose influenza vaccination.	PICO 9. Very low (indirect evidence only)‡	PICO 9. In patients with RMD age ≥65 years, is high-dose influenza vaccine more effective than seasonal regular-dose influenza vaccine?	728
	PICO 10. Very low (indirect evidence only)‡	PICO 10. In patients with RMD age ≥65 years, is adjuvanted influenza vaccine more effective than seasonal regular-dose influenza vaccine?	728
	PICO 11. Moderate	PICO 11. In patients with RMD <65 years of age, is high-dose vaccine more effective than seasonal regular-dose influenza vaccine?	728-737
	PICO 12. Very low (indirect evidence only)‡	PICO 12. In patients with RMD <65 years of age, is adjuvanted influenza vaccine more effective than seasonal regular-dose influenza vaccine?	737
Whether to hold immunosuppressive medication at the time of non-live attenuated vaccination to maximize vaccine immunogenicity, although holding medications could be associated with disease flare			
For patients with RMD, <i>holding</i> methotrexate for 2 weeks after influenza vaccination is conditionally recommended, assuming disease activity allows.	PICO 3. Very low for most comparisons, moderate for a few	PICO 3. In patients with [RMD disease X], what is the effect of [drug Y/drug class] on immunization responses to [vaccine Z, vaccine type] in comparison with [general population, or drug Y]?	7-550
	PICO 15. TNFi: low; tocilizumab: very low; secukinumab: very low; tofacitinib: moderate; glucocorticoids: very low; abatacept: very low	PICO 15. In patients with RMD, does the immunogenicity or efficacy of influenza vaccine differ in patients taking drug Y as compared to those not taking drug Y at the time of vaccination?	754-898
	PICO 16. MTX: moderate; tofacitinib: low; other medications: indirect evidence only	PICO 16. Should patients with RMD taking drug Y hold their drug Y for a period of time prior to or after receiving (not live attenuated) vaccines?	898-927

Table 3. Medication management at the time of non-live attenuated vaccine administration

	Influenza vaccination	Other non-live attenuated vaccinations
Methotrexate	Hold methotrexate for 2 weeks after vaccination*	Continue methotrexate
Rituximab	Continue rituximab†	Time vaccination for when the next rituximab dose is due, and then hold rituximab for at least 2 weeks after vaccination
Immunosuppressive medications other than methotrexate and rituximab	Continue immunosuppressive medication	Continue immunosuppressive medication

Effect of methotrexate discontinuation on efficacy of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial

Jin Kyun Park,¹ Min Ah Lee,¹ Eun Young Lee,¹ Yeong Wook Song,¹ Yunhee Choi,² Kevin L Winthrop,³ Eun Bong Lee¹

ワクチン前後のMTX休薬は, 抗体価上昇に関連する

[Ann Rheum Dis. 2017;76(9):1559-1565.]

a prospective single-centre randomised single-blind parallel-group intervention study

ソウル大学病院

6週以上MTX投与されているRA

疾患活動性が高い場合は除外.

1:1:1:1で無作為に4群へ割り付け(右図)

季節性3価インフルエンザワクチン(H1N1,H3N2,B-Yamagata)

前と後4週目に抗体価を測定, 16週後に活動性を評価

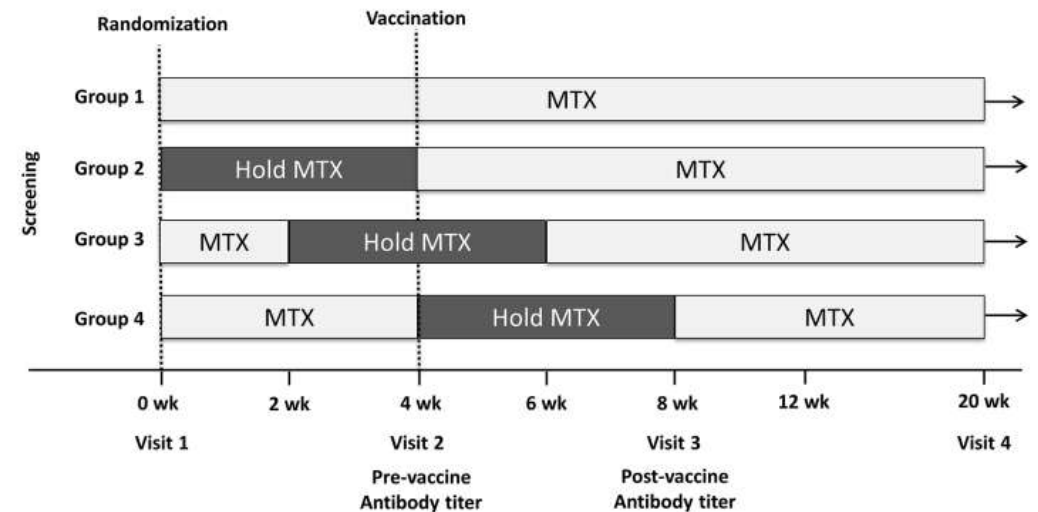
接種4週後までDMARDsの追加・変更は不可

Primary outcome: 4週目のベースから4倍以上の抗体価の割合

DAS28>1.2でflareと定義

Sample size n=584の所, n=277と不足.

Per protocolはn=199となった.



G1:69, MTX継続群

G2:68, ワクチン前4w休薬

G3:71, ワクチン前後2w休薬

G4:69, ワクチン後4w休薬

ワクチン前後のMTX休薬は、抗体価上昇に関連する

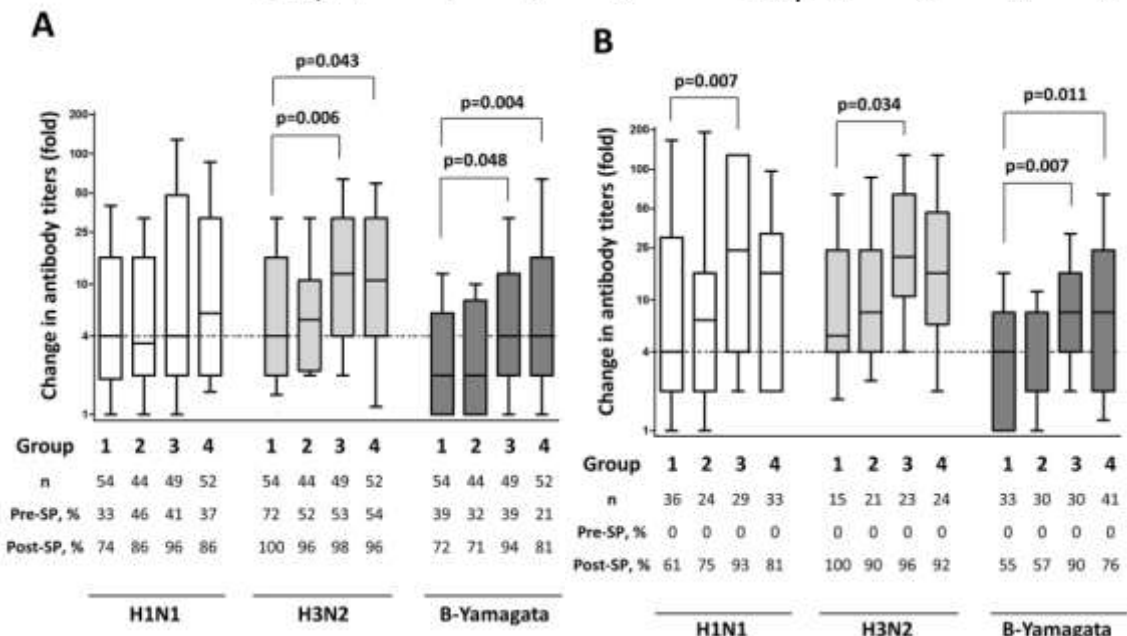
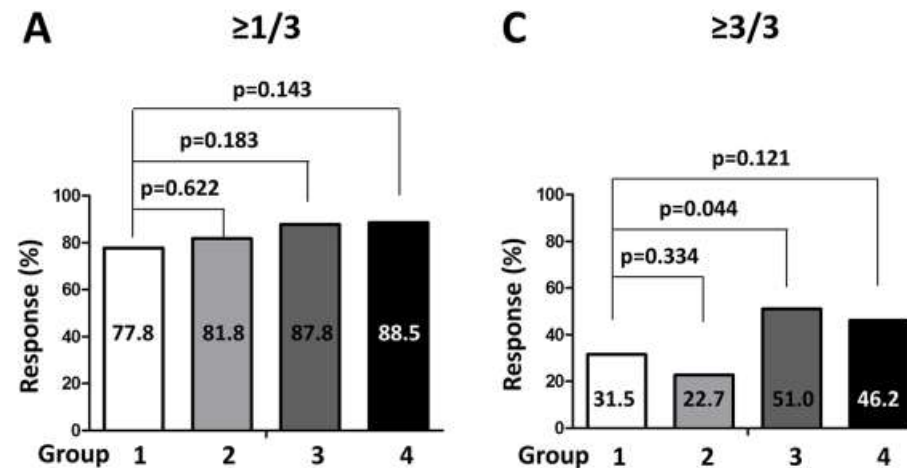
[Ann Rheum Dis. 2017;76(9):1559-1565.]

Group 3(前後2w休薬)は、Group 1(継続)より3抗原で良好な抗体価を認めた(p=0.044). 1抗原では有意差なし.

G1と比較して,G3群とG4群(後4w休薬)はH3N2抗原およびB-Yamagata抗原に対する抗体価は有意に高かったが、H1N1抗原に対する抗体価は高くない.

どの群もYamagataと比較してH1N1とH3N2の抗体価は高い傾向にあり、特にH3N2に関しては95%でseroprotectionを獲得. 1:40以下の患者群では、G3とG4はG1よりH1N1,B-Yamagataで多くのseroprotectionを獲得.

G2群(前4w休薬, 15名: 34.1%)とG3群(前後2w休薬, 19名: 38.8%)ではflareが多く見られる傾向があり、G1群(継続)とG4群(後2w休薬)ではflareが少なかった(13名: 24.1%, 11名: 21.2%, p=0.224)





EXTENDED REPORT
 Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial
 Jih Kyun Park,¹ Yun Jong Lee,² Kichul Shin,³ You-lung Ha,² Eun Young Lee,¹ Yeong Wook Song,¹ Yunhee Choi,³ Kevin L. Winthrop,⁴ Eun Bong Lee¹

接種後2週間の休薬はflareは増えるが、十分なワクチン反応を得る

[Ann Rheum Dis. 2018;77(6):898-904.]

接種後の2週間のMTX休薬は、4週間の休薬と同等の効果があり、かつflareのリスクを最小限に抑えることができると仮定し、検証した研究

a prospective multicentre randomised investigator-blind parallel-group intervention study

19歳以上, 6週間以上同一用量のMTXを投与しているRA.

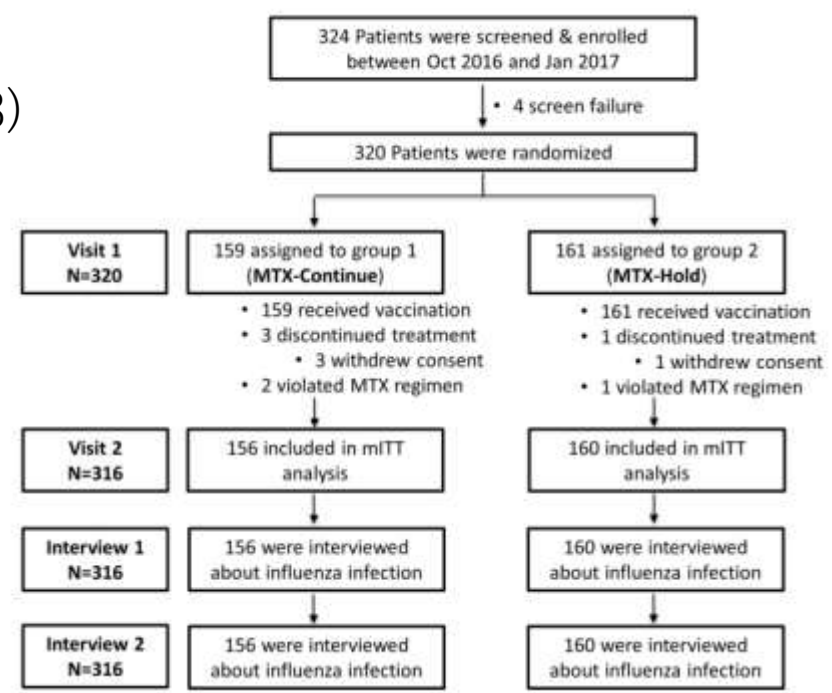
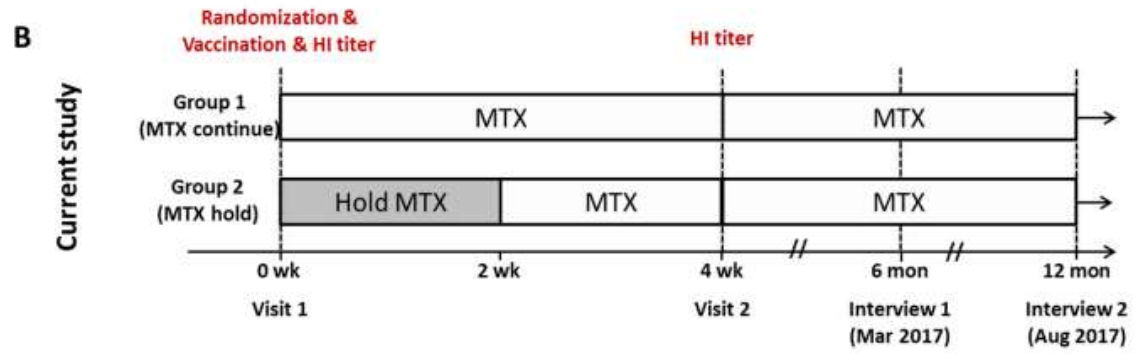
Group 1(継続)

Group 2(後2w休薬)

4価インフルエンザワクチン(H1N1,H3N2, B-Yamagata,B/Brisbane/60/2008)

Primary endpoint: 後4w後のHI抗体価4倍以上の十分なワクチン反応.

FlareはDAS28が1.2以上増加することと定義



接種後2週間の休薬はflareは増えるが、十分なワクチン反応を得る

[Ann Rheum Dis. 2018;77(6):898-904.]

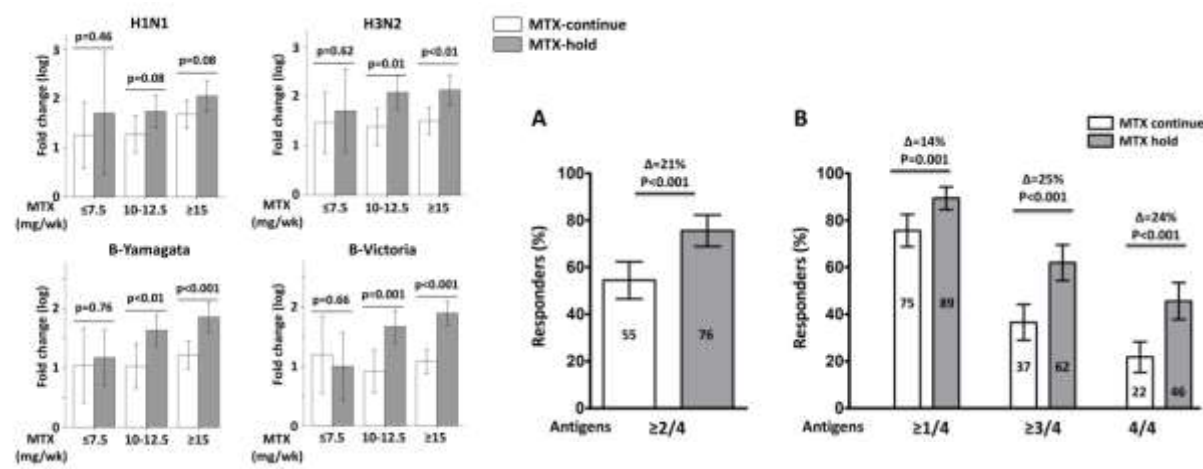
MTX中止群は、MTX継続群と比較して \geq Ag 2/4で十分なワクチン反応を得た割合が多い (75.5% vs 54.5%, $p < 0.001$; difference 21.0%, 95% CI 10.6% to 31.7%).

抗原別でもMTX休薬群で良好なワクチン反応を得た。
 MTX用量別では、 ≥ 7.5 mg/週でワクチン反応に差がある。

1年後までの追跡期間中に、MTX休薬群160例中1例 (0.6%), MTX継続群3例(1.9%)がインフルエンザ様症状を発症していた。

<Safety>

- 疾患活動性は、MTX継続群, MTX休薬群ともに平均DAS28はベースから0.1だけ上昇 (0.0 ± 0.7 vs 0.1 ± 0.8 , $p = 0.365$)
- ワクチン接種後4週間の間に、MTX継続群156例中8例(5.1%), MTX休薬群160例中17例 (10.6%)がflareを経験($p = 0.07$)



Introduction

- 季節性インフルエンザを含むワクチン接種は、感染リスクが高まっている関節リウマチ(RA)患者に強く推奨されている。
- MTXは、肺炎球菌ワクチンや季節性フルエンザワクチンに対するワクチン反応を低下させる。
- 我々は以前、MTX使用中のRA患者で、2週間MTXを中止すると、疾患活動性レベルを有意に増加させることなく免疫原性が有意に増加すること、一方、4週間中止するとflare のリスクにつながることを示した。
- MTXを1週間中止した場合に、2週間中止した場合と同程度にインフルエンザワクチンの有効性が向上するかどうかは明らかではない。
- RA患者における季節性インフルエンザワクチンに対するMTXの1週間中止と2週間中止の効果を、randomized, controlled, noninferiority trialで検討した。

Method

<Study design>

- MTX投与されているRA患者に, 4価のインフルエンザワクチン接種後1週間と2週間のMTX中止により満足なワクチン反応に差が生じるかどうかを検討した研究.
- multicenter, prospective, randomized, investigator-blinded, parallel-group noninferiority intervention trial
- ワクチン接種前日, 4週間後, 16週間後に抗体価を測定

<Participants>

- 年齢19歳以上で、同量のMTXを6週間以上投与されたRA患者
- ワクチン接種時に38°Cを超える急性感染症, ギランバレー症候群, 脱髄症候群の既往を有する患者, 二次性シェーグレン病を除く他のリウマチ性疾患を有する患者などを除外

Method

<Patient randomization and masking>

1週間休薬群と2週間休薬群を1:1に割り付け.

患者の主治医や抗体価測定する研究者は盲検化され, 患者はしていない.

<Intervention>

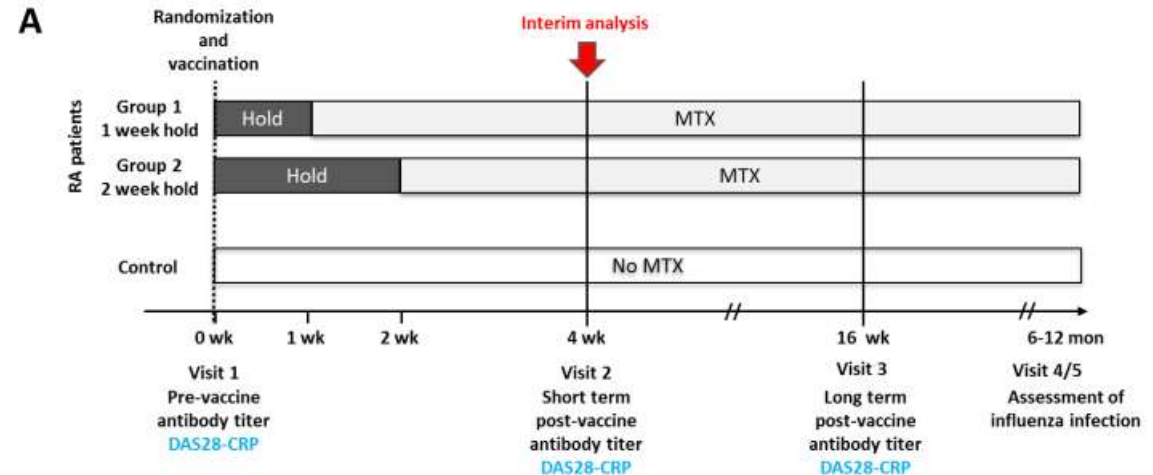
4価: H1N1, H3N2, B/Washington/02/2019, B-Yamagata

接種後に1w休薬と2週間休薬が行われ, その後は前回と同量のMTXを開始.

抗体採取までにDMARDsの追加や変更は認めない.

<Detection of influenza antibodies>

0, 4w, 16wに抗体を採取した.



Method

<Outcomes>

Primary outcome: 接種4週後にインフルエンザ抗原に対する満足なワクチン反応を示した割合とした。
接種後4週目のHIA抗体価がベースライン比で4倍以上上昇することを満足なワクチン反応と定義した。

Secondary outcome: seroconversionの割合(≥ 1 antigens, ≥ 3 antigens, or 4 antigens)

the frequency of seroprotection (defined as HIA titers of $\geq 1:40$)

接種後0週と4週にDAS28-CRPを測定。

DAS28が1.2以上(ベースラインのDAS28が3.2以上の場合は0.6以上)増加した場合をflareと定義

Method

<Statistical analysis>

- modified intent-to-treat population：ワクチンを接種し, 4週間後のHIA抗体価が測定可能な全患者
- 先行研究を参考に, サンプルサイズを算出するためにワクチン効果に差がある場合の非劣性マージンを-20%と設定.
- 片側 α 値 0.025, 検出力80%, 脱落率20%と仮定すると, 1群92例(合計184例)が必要.
- 連続変数の比較には, t検定または Mann Whitney U 検定を使用.
- 満足なワクチン反応の頻度およびRA flaresの頻度については, カイ二乗検定または Fisher's exact 検定を使用.
- P値が0.05未満を統計的に有意

Result

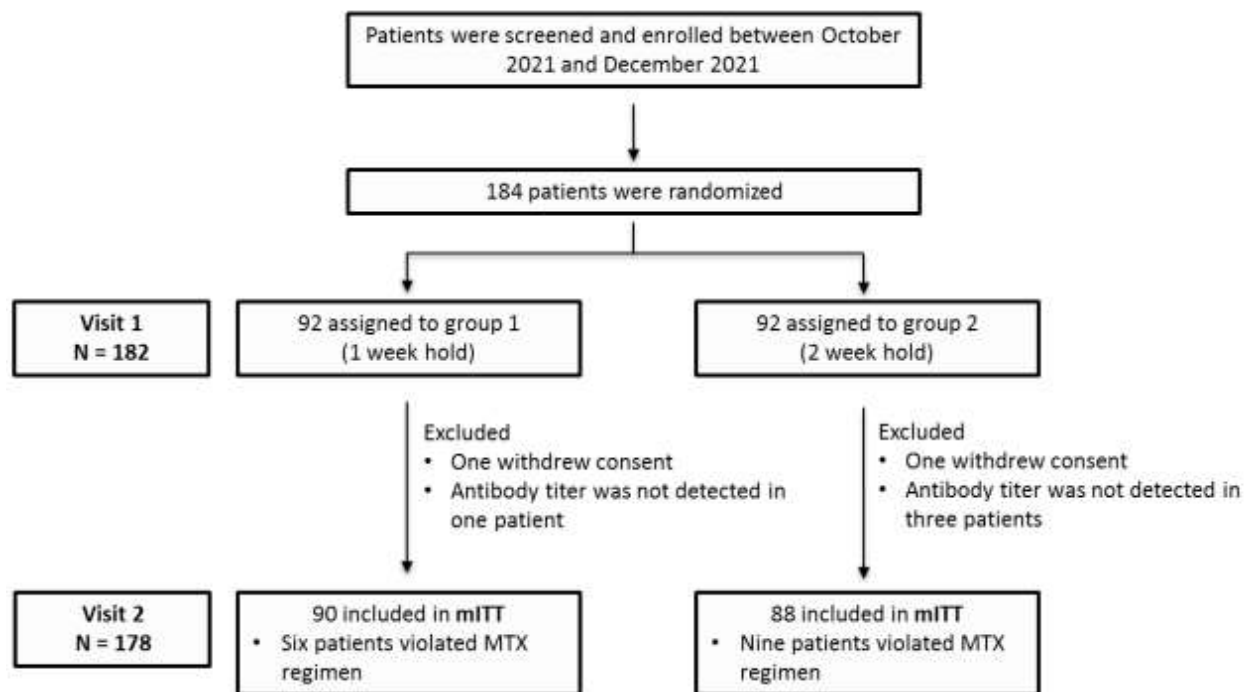


Table 1. Baseline characteristics of the modified intent-to-treat population*

	1-week MTX hold group (n = 90)	2-week MTX hold group (n = 88)	Healthy control group (n = 62)
Female	80 (88.9)	73 (83.0)	50 (80.6)
Age, mean ± SD years	57.9 ± 12.5	58.7 ± 10.8	54.1 ± 13.3
Duration of RA, mean ± SD years	11.1 ± 8.1	9.9 ± 6.9	-
Body mass index, mean ± SD kg/m ²	23.2 ± 3.6	23.2 ± 3.6	24.6 ± 4.0
Diabetes mellitus	5 (5.6)	7 (8.0)	8 (12.9)
Hypertension	33 (36.7)	21 (23.9)	15 (24.2)
Smoking, ever smoked	16 (17.8)	13 (14.8)	14 (22.6)
RF positivity	71/90 (78.9)	64/88 (72.7)	-
Anti-CCP positivity	73/88 (83.0)	61/84 (72.6)	-
DAS28-CRP score, mean ± SD	2.2 ± 1.1	2.3 ± 1.0	-
Treatment			
GC	39 (43.3)	42 (47.7)	-
GC dose, mean ± SD mg/day	3.9 ± 1.8	4.3 ± 1.9	-
MTX	90 (100)	88 (100)	-
MTX dose, mean ± SD mg/week	12.6 ± 3.4	12.9 ± 3.3	-
Sulfasalazine	5 (5.6)	7 (8.0)	-
Hydroxychloroquine	23 (25.6)	25 (28.4)	-
Leflunomide	17 (18.9)	18 (20.5)	-
Tacrolimus	1 (1.1)	3 (3.4)	-
Biologic DMARDs			
TNF inhibitor	12 (13.3)	4 (4.5)	-
Abatacept	3 (3.3)	1 (1.1)	-
Tocilizumab	1 (1.1)	4 (4.5)	-
Rituximab	0	1 (1.1)	-
JAK inhibitor	3 (3.3)	5 (5.7)	-

Healthy control 62名

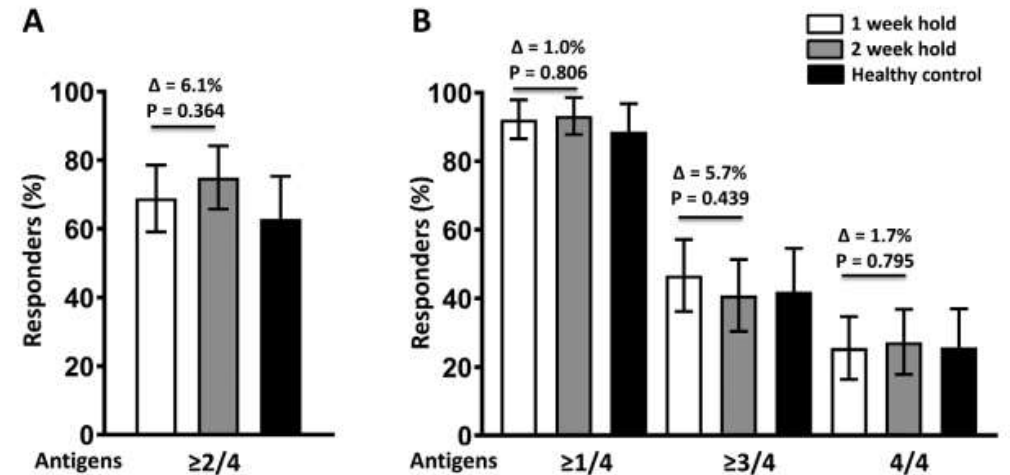
Result

Effects of MTX discontinuation on vaccine response

- 1週間休薬群と2週間休薬群では, 同程度の患者が満足なワクチン反応を示した (68.9% vs 75.0%; P=0.364; difference 6.1% [95% CI -7.1~19.3])
- 抗原別でも, ≥ 1 Ag(92.2% versus 93.2%, p=0.806), ≥ 2 Ag(p=0.364), ≥ 3 Ag(46.7% versus 40.9%, p=0.439), 4 Ag(25.6% versus 27.3%,p=0.795)と有意差を認めなかった.
- Per protocol解析でも差はなかった.

healthy controls群

≥ 1 Ag 88.7% (95% CI 80.6, 96.8)
 ≥ 2 Ag 62.9% (95% CI 50.5, 75.3)
 ≥ 3 Ag 41.9% (95% CI 29.3, 54.6)
4 Ag 25.8%(95% CI 14.6, 37.0)



Result

Effects of MTX discontinuation on vaccine response

それぞれの抗原別に1週間休薬群
と2週間休薬群を比較しても, 同等
であった.

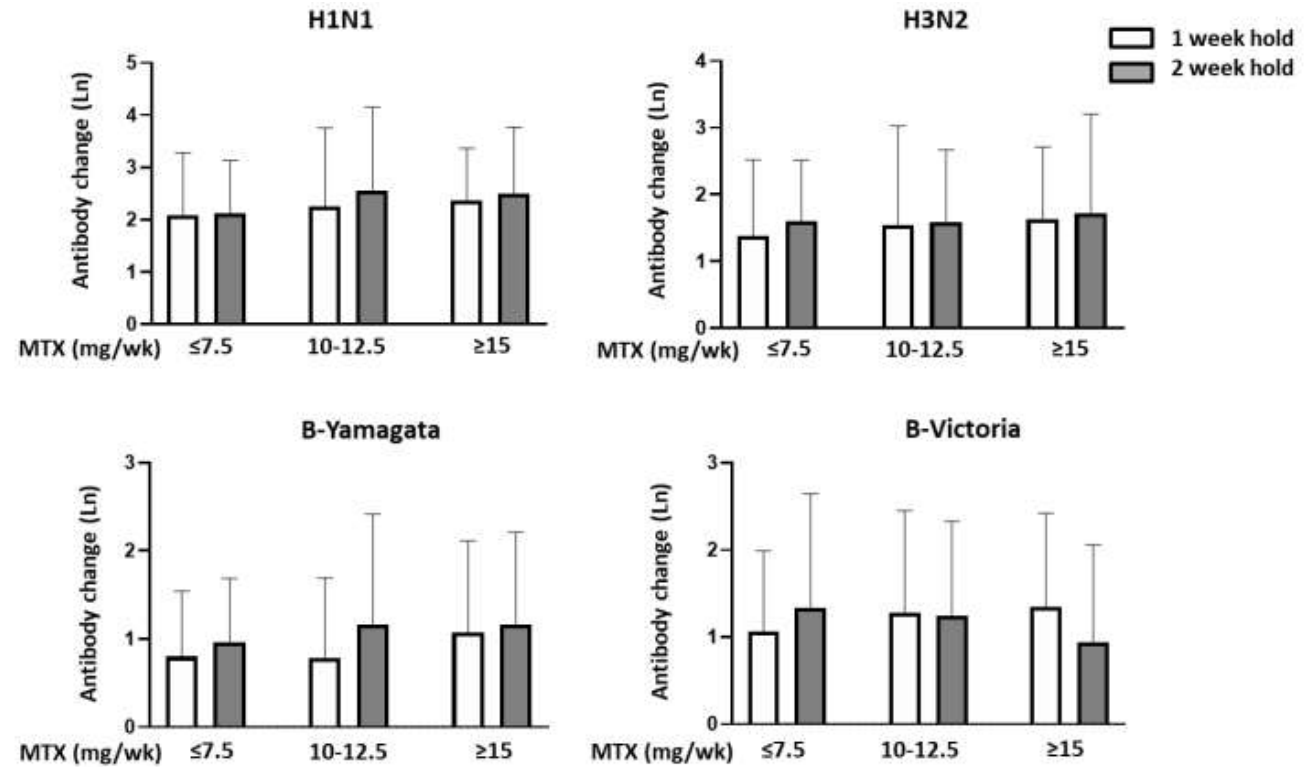
Table 2. Immunogenicity of influenza vaccination, showing antibody titers, fold changes in antibody titers, vaccine response, and SP rates before and after vaccination according to individual strains in the vaccine*

	1-week MTX hold group (n = 90)	2-week MTX hold group (n = 88)	Healthy control group† (n = 62)	P‡
H1N1				
Prevaccination titer, GMT (95% CI)	16.8 (13.9–20.2)	15.9 (12.9–19.7)	15.6 (12–20.5)	0.592
Postvaccination titer, GMT (95% CI)	165 (129.1–210.9)	185.8 (146.6–235.6)	154.7 (117.5–203.7)	0.389
Fold increase, GMT (95% CI)	9.8 (7.6–12.7)	11.7 (8.8–15.5)	9.9 (7.1–13.7)	0.247
Satisfactory vaccine response	78 (86.7)	73 (83.0)	51 (82.3)	0.490
Prevaccination SP	28 (31.1)	25 (28.4)	17 (27.4)	0.693
Postvaccination SP	83 (92.2)	84 (95.5)	58 (93.5)	0.371
H3N2				
Prevaccination titer, GMT (95% CI)	29 (23.8–35.2)	24.4 (20.1–29.5)	23.4 (18.2–30.2)	0.276
Postvaccination titer, GMT (95% CI)	138.2 (109.3–174.8)	128.3 (102.2–161.1)	75.7 (57.9–98.8)	0.396
Fold increase, GMT (95% CI)	4.8 (3.7–6.2)	5.3 (4–6.9)	3.2 (2.4–4.4)	0.712
Satisfactory vaccine response	53 (58.9)	56 (63.6)	31 (50.0)	0.452
Prevaccination SP	47 (52.2)	41 (46.6)	28 (45.2)	0.452
Postvaccination SP	83 (92.2)	85 (96.6)	53 (85.5)	0.330
B/Yamagata lineage				
Prevaccination titer, GMT (95% CI)	34 (28.2–41.1)	24.6 (19.4–31.1)	12 (9.5–15.1)	0.025
Postvaccination titer, GMT (95% CI)	86.4 (71.5–104.4)	76.3 (60.7–96)	33.8 (26.4–43.3)	0.526
Fold increase, GMT (95% CI)	2.5 (2.1–3.1)	3.1 (2.5–3.9)	2.8 (2.2–3.6)	0.132
Satisfactory vaccine response	32 (35.6)	38 (43.2)	28 (45.2)	0.298
Prevaccination SP	53 (58.9)	41 (46.6)	27 (43.5)	0.100
Postvaccination SP	84 (93.3)	74 (84.1)	50 (80.6)	0.051
B/Victoria lineage				
Prevaccination titer, GMT (95% CI)	17.1 (14.4–20.4)	16.4 (13.7–19.7)	27.1 (20.6–35.5)	0.537
Postvaccination titer, GMT (95% CI)	61.6 (49.7–76.3)	57.5 (45.8–72)	69.2 (53.5–89.5)	0.888
Fold increase, GMT (95% CI)	3.6 (2.9–4.5)	3.5 (2.7–4.5)	2.6 (2–3.2)	0.680
Satisfactory vaccine response	47 (52.2)	41 (46.6)	26 (41.9)	0.452
Prevaccination SP	27 (30.0)	21 (23.9)	14 (22.6)	0.356
Postvaccination SP	71 (78.9)	68 (77.3)	40 (64.5)	0.794

Result

Effects of MTX discontinuation on vaccine response

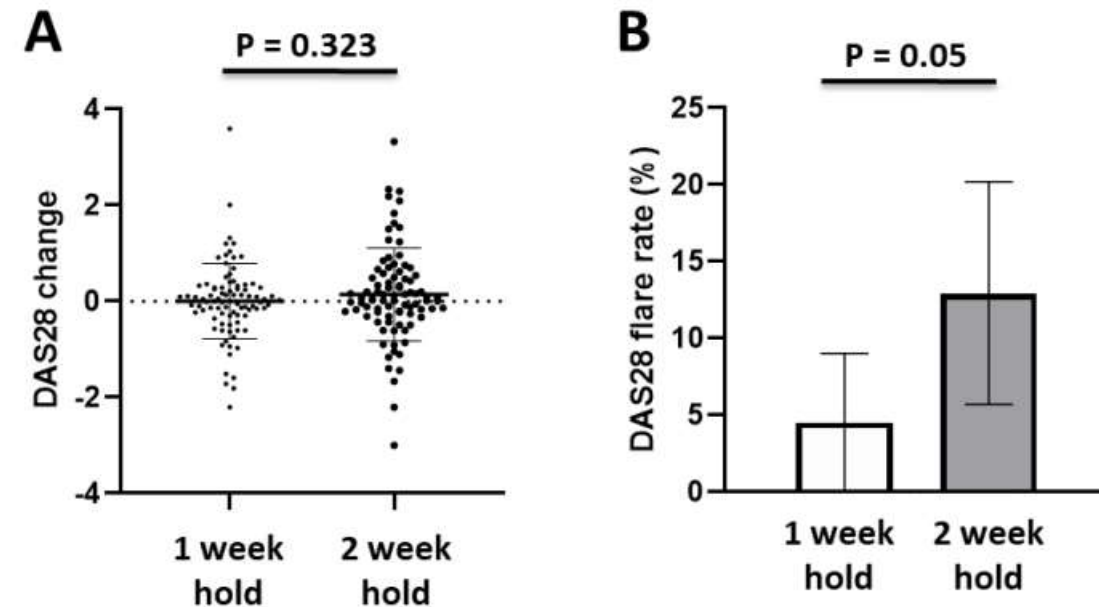
MTX投与量の差($\leq 7.5\text{mg}$, $10\text{-}12.5\text{mg}$, $\geq 15\text{mg}$)で抗体価に差はなかった。



Result

Disease activity

- DAS28-CRPの変化は、2週間休薬群では1週間休薬群より0.1のみ高い(1週間休薬群 0.0 ± 0.7 vs 2週間休薬群 0.1 ± 0.8 ; $P=0.365$).
- 1週間休薬群では4.5%, 2週間休薬群では12.9%の患者がワクチン接種後4週間でRAのflareを経験した($P=0.05$).



Discussion

- MTX投与中のRA患者で、ワクチン接種後1週間のMTX投与休薬は、2週間のMTX投与休薬と比較して、ワクチンに対する十分な反応に関して非劣性であった。
- 各抗原でも同様のseroprotectionを獲得。
- 健常者と同様の抗体獲得率から、MTX1-2週間の休薬で同等の免疫状態に戻る可能性が示唆された。
- 先行研究ではワクチン接種後にMTX継続群のflare率は5.8%であり、本研究では1週間休薬のflare率は4.5%であった。

Discussion

◆Limitation

- 比較対象に接種後のMTX継続群を入れていない.
- 活動性が高いRA.
- MTX 25mg/週の高用量.
- MTXの休薬による長期的なワクチン抗体の推移.