

**Pacienti s revmatoidní artritidou
a imunosupresivy
– proč je v České republice tak málo
očkujeme?**

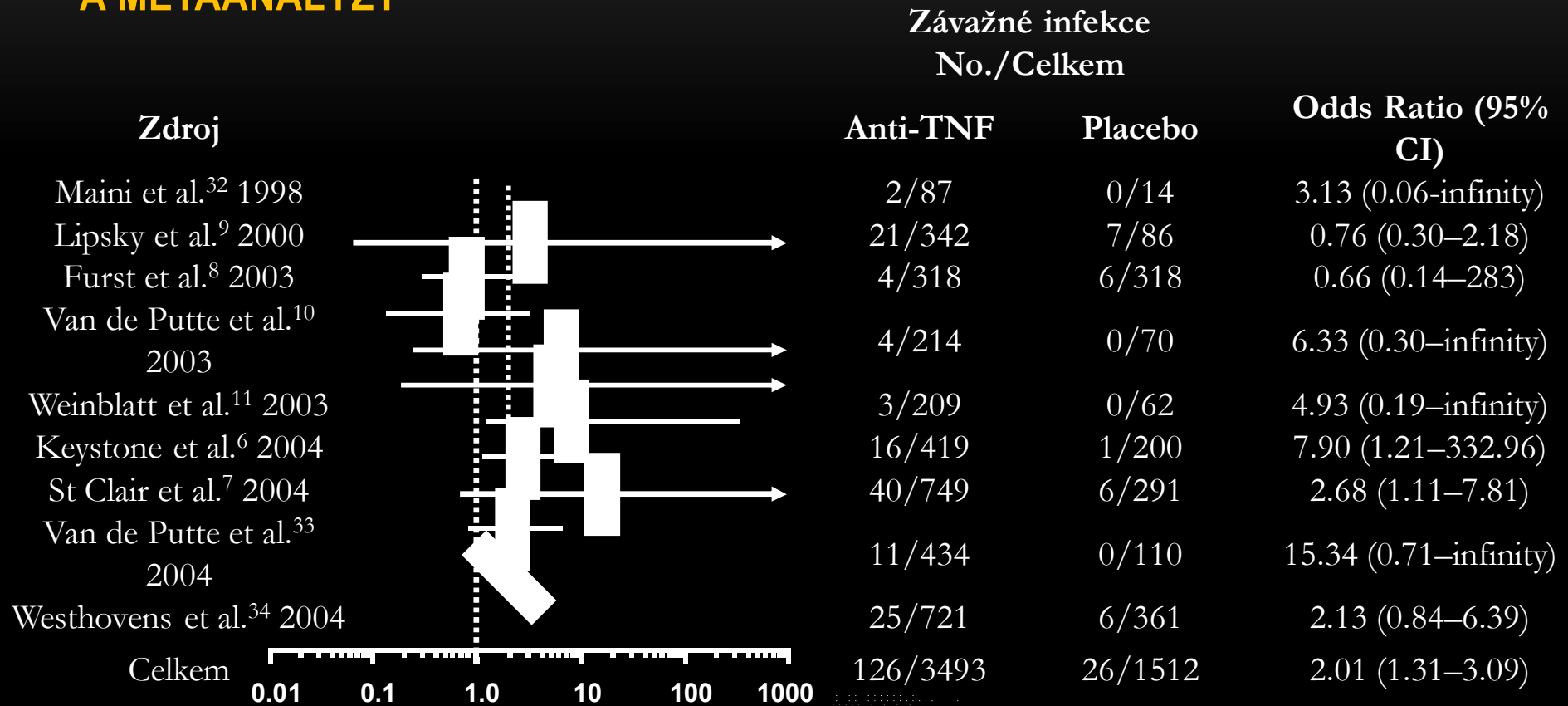
**Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.,
MUDr. Erik Moster, MUDr. Helena Ptáčková
RÚ Praha, Revmatologická ambulance Brno,
Revmatologická ambulance Karlovy Vary**

Hradec Králové 2013

ZVÝŠENÉ RIZIKO INFEKČÍ U PACIENTŮ SE ZÁNĚTLIVÝM AUTOIMUNITNÍM ONEMOCNĚNÍM

- Imunosupresivní účinek AIRD
- Vznik locus minoris resistencie vlivem AIRD
- Imunomodulační / imunosupresivní efekt léků
- *AIRD = RA, SpA, SLE a další systémová onemocnění*

ZÁVAŽNÉ INFEKCE ANTI TNF LÉKŮ JSOU ČASTĚJŠÍ VE SROVNÁNÍ S PLACEBEM: VÝSLEDKY SYSTEMATICKÉHO PŘEHLEDU A METAANALÝZY



Test na celkový efekt:
Mantel-Haenszel $\chi^2=9.1; P=0.002$

TNF znamená tumor nekrotizující faktor.

OBAVY REVMATOLOGŮ Z PŘEOČKOVÁNÍ

- nemůže očkování AIRD vyvolávat?
- může očkování AIRD zhoršovat?
- je očkování u AIRD při léčbě účinné?

Dále:

- očkování komplikuje?
- očkování zdržuje?
- očkování – co stojí?

DOPORUČENÍ Č. 1

Stav očkování u pacienta by měl být vyhodnocen v průběhu bazálního vyhodnocení zánětlivého autoimunitního onemocnění

žádná evidence

síla doporučení D

Delfské hlasování 9,5

ANAMNÉZA PACIENTA PŘED ZAHÁJENÍM LÉČBY AIRD – NA KTERÁ OČKOVÁNÍ SE PTÁME?

- **Haemophilus influenzae b**
- **Hepatitis A**
- **Hepatitis B**
- **Lidský papillomavirus**
- **Chřipka**
- **Neisseria meningitidis**
- **Zarděnky (u žen ve fertilním věku)**
- **Streptococcus pneumoniae**
- **Tetanický toxoid**

DOPORUČENÍ Č. 2

Očkování u pacientů s AIRD by mělo být ideálně aplikováno během stabilního onemocnění

žádná evidence

síla doporučení D

Delfské hlasování 8,8

DOPORUČENÍ Č. 3

Živé, oslabené vakcíny by neměly být aplikovány u imunosuprimovaných pacientů s AIRD

stupeň evidence IV.

síla doporučení D

- Výjimkou mohou být spalničky, příušnice, zarděnky, neštovice a herpes zoster u pacienta s nízkým stupněm imunosuprese

Delfské hlasování 9,25

DOPORUČENÍ Č. 4

Očkování u pacientů s AIRD může být prováděno během léčby chorobu modifikujícími léky RA (tzv. DMARD) nebo TNF blokuujícími léky, ale mělo by být provedeno před zahájením depleční terapie B buněk

stupeň evidence IIa.

síla doporučení B

Delfské hlasování 9,13

DOPORUČENÍ Č. 5

Očkování inaktivovanou vakcínou proti chřipce je u nemocných s AIRD silně doporučováno

stupeň evidence Ib.-III.

síla doporučení B-C

Delfské hlasování 9,00

DOPORUČENÍ Č. 6

Použití pneumokokové vakcíny je silně doporučováno u nemocných s AIRD

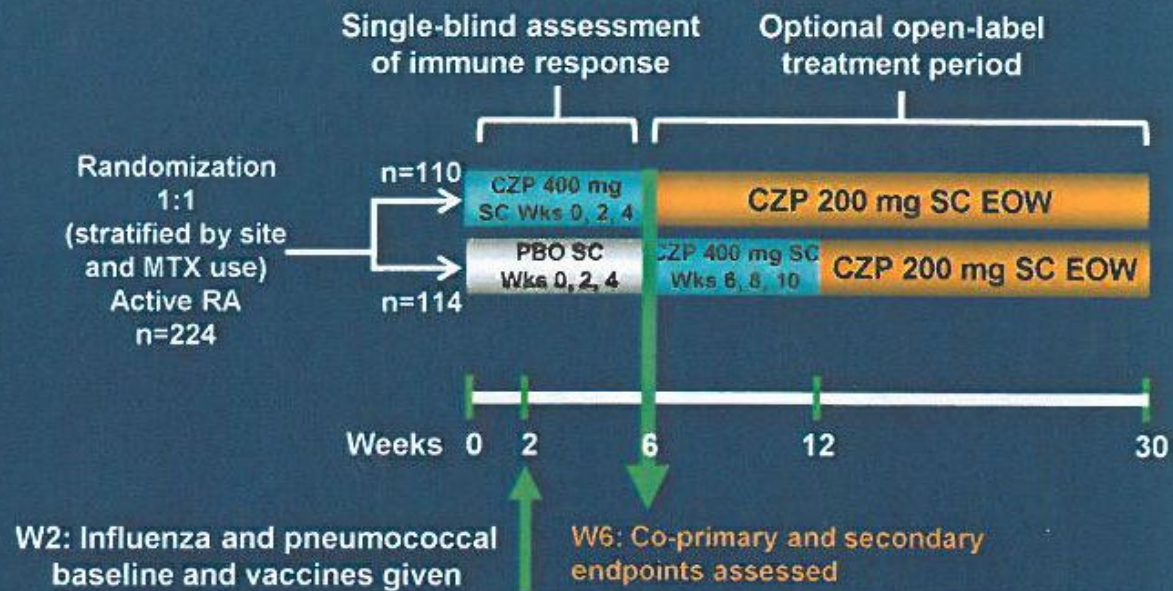
stupeň evidence Ib.-III.

síla doporučení B-C

Delfské hlasování 8,19

RA0017: Vaccine Trial Rationale and Design

- Objective:** A Phase 4, randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the immunogenicity of pneumococcal and influenza vaccines in adults with RA receiving CZP or PBO



- Co-Primary Endpoints:**

- Percentage of subjects achieving a ≥ 2 -fold titer increase in ≥ 3 of 6 pneumococcal antigens (6B, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F) at Week 6 in patients without protective antibody titers at baseline (per-protocol set)
- Percentage of subjects achieving a ≥ 4 -fold titer increase in ≥ 2 of 3 influenza antigens (A/H1N1 [nonpandemic], A/H3N2, and B) at Week 6 (per-protocol set)

- Key Secondary Endpoints at Week 6:**

- Percentage of patients in full analysis set (FAS) achieving a satisfactory humoral response to vaccination
- Percentage of patients achieving a satisfactory humoral response to vaccination stratified by MTX use at baseline (PPS only)

Satisfactory humoral response was defined as a ≥ 2 -fold titer increase in ≥ 3 of 6 pneumococcal antigens (6B, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F) and a ≥ 4 -fold increase ≥ 2 of 3 influenza antigens (H1N1 [nonpandemic], H3N2, and B), at week 6 (4 weeks post-vaccination)

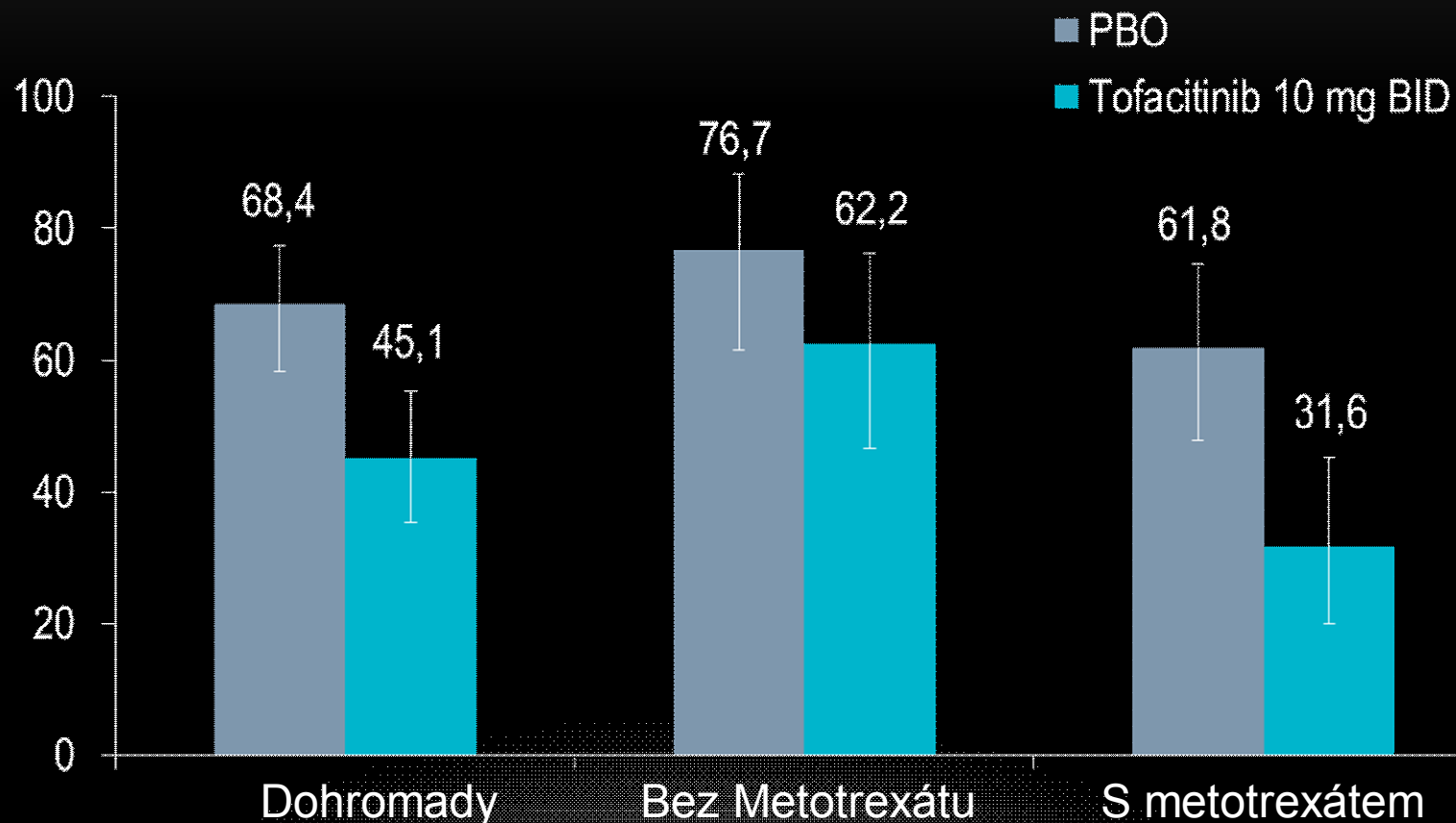
Per-Protocol Set (PPS) defined as patients without protective titers at baseline

Full Analysis Set (FAS) defined as all patients including those with previous protective antibody titers at baseline

Kivitz et al. ACR 2011: Poster 1248

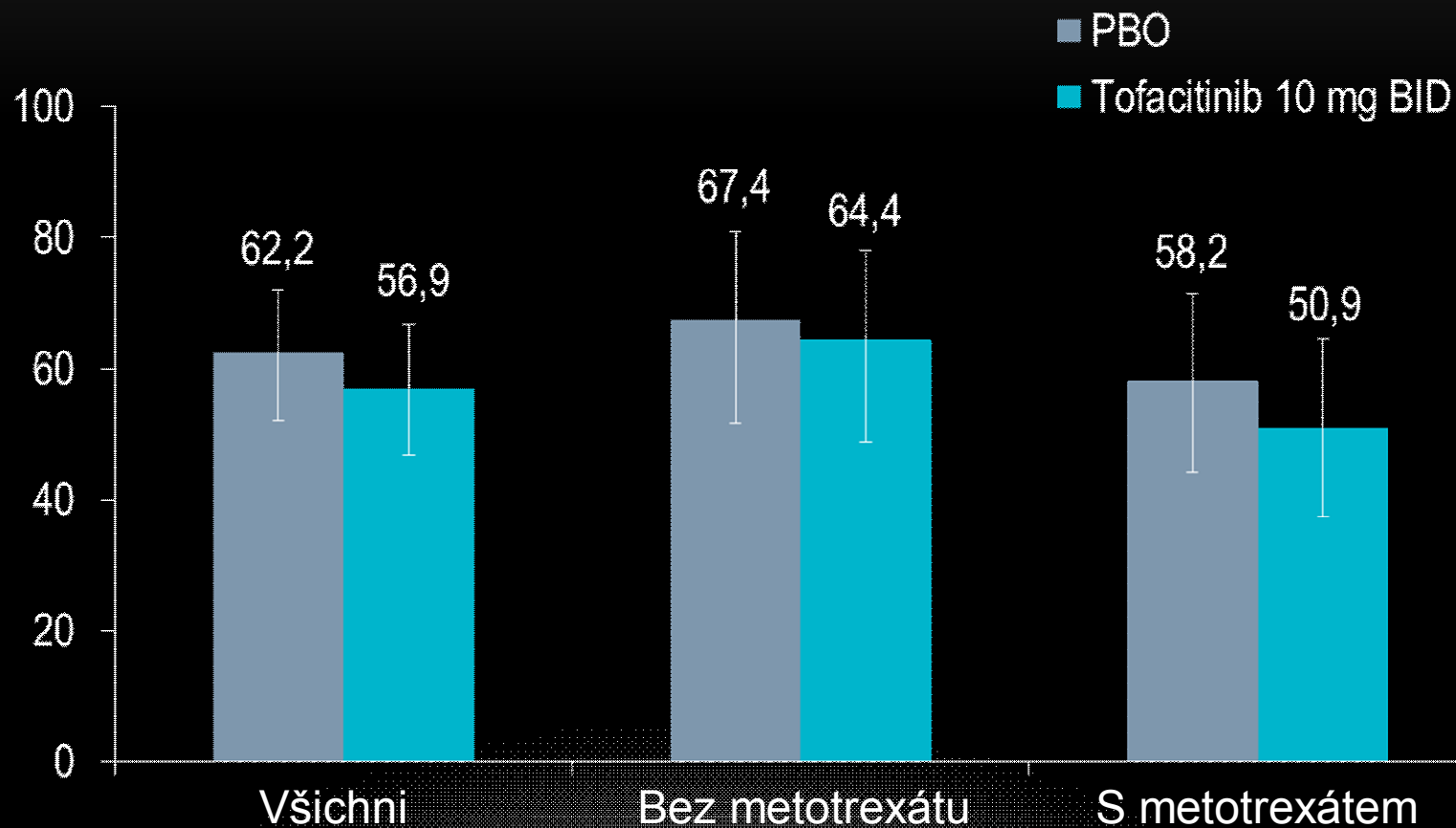
PRIMÁRNÍ CÍL: % USPOKOJIVÁ HUMORÁLNÍ ODPOVĚĎ

Pneumokoková vakcína PPV23



PRIMÁRNÍ CÍL: % USPOKOJIVÁ HUMORÁLNÍ ODPOVĚĎ

Vakcína proti chřipce



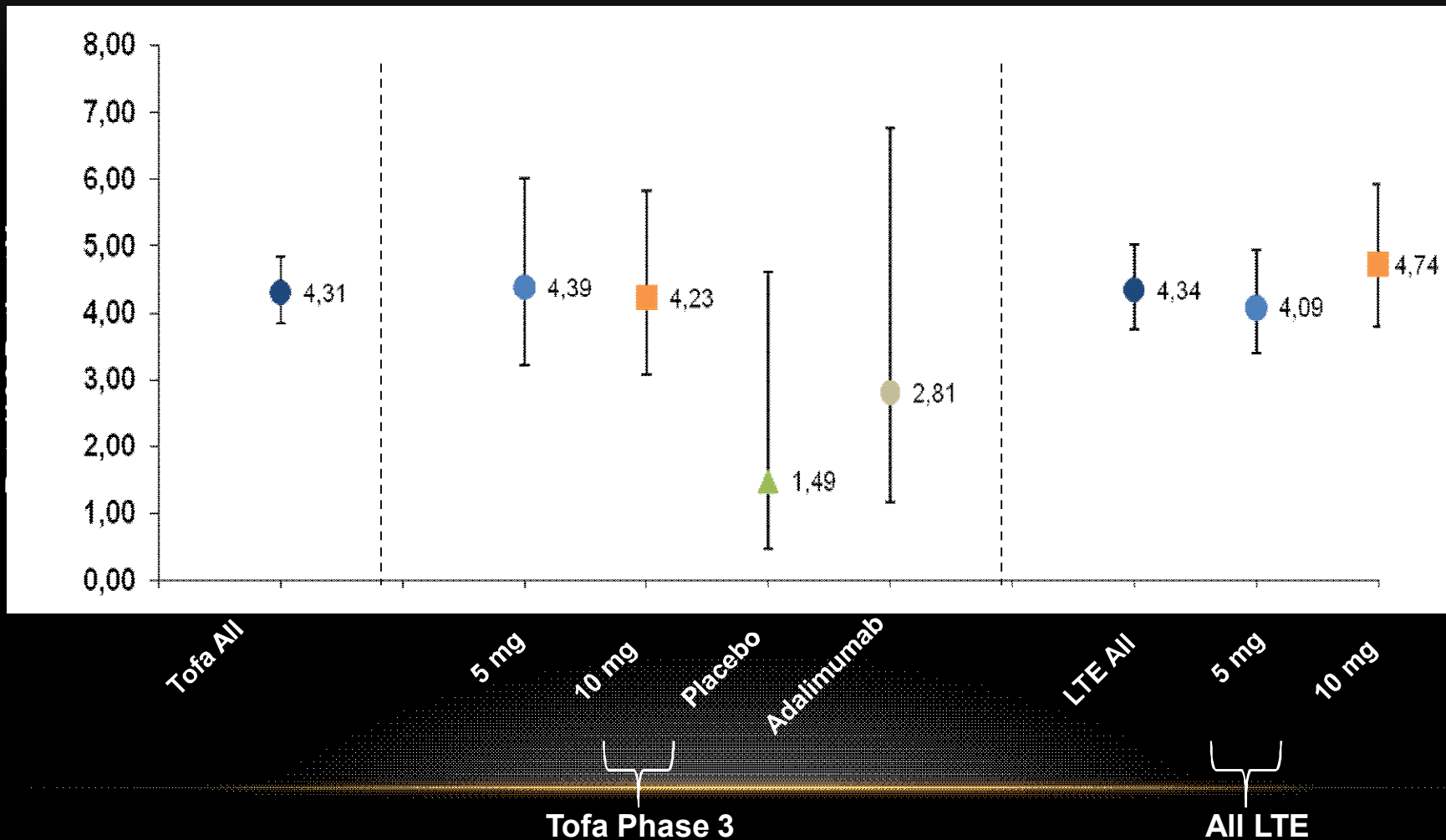
DOPORUČENÍ Č. 7

Pacienti s AIIRD mají být očkováni tetanickým toxoidem, podle doporučení pro běžnou populaci. V případě velkého nebo kontaminovaného poranění během 24 týdnů po poslední sérii rituximabu by mělo být provedeno pasivní očkování tetanickými imunoglobuliny.

DOPORUČENÍ Č. 8

Očkování proti herpes zoster může být zvaženo u pacientů s autoimunitním zánětlivým onemocněním.

HERPES ZOSTER – VŠECHNY INFEKCE (SAE + NONSAE) VŠECHNY SKUPINY BEZ ROZDÍLU DÁVKOVÁNÍ



Data as of 29SEP2011

„AKČNÍ PLÁN“ V USA

- Doporučení k vakcinaci HZ pacientů, kteří mají podstoupit imunosupresivní terapii
- Pro probíhající a budoucí studie s CP-690,550:
 - Naplánovaná adjudikace závažných oportunních infekcí zahrnující:
 - HZ a multifokální/disseminované HZ
 - Post herpetická neuralgie
 - Herpes zoster ophthalmicus
 - Cílený sběr dat zahrnující sběr dat z anamnézy a předchozím očkování proti HZ

DOPORUČENÍ Č. 9

Očkování proti lidskému papilomaviru by mělo být zvaženo u vybraných pacientů s AIRD.

DOPORUČENÍ Č. 10

U hyposplenických / asplenických pacientů s AIRD je doporučováno očkování proti pneumokoku, Haemophilus influenzae b a meningokoku c.

DOPORUČENÍ Č. 11

Očkování proti hepatitidě A nebo B je pouze doporučováno u pacientů s AIIRD s rizikem

stupeň evidence II.-III.

síla doporučení B-D

Delfské hlasování 9,13

DOPORUČENÍ Č. 12

Pacienti s AIRD, kteří plánují cestovat, by měli být očkováni podle pravidel pro všeobecnou populaci s výjimkou živých oslabených vakcín, které by zásadně neměly být aplikovány této skupině pacientů, kde je možné u imunosuprimovaných pacientů s AIRD

stupeň evidence žádný

síla doporučení D

Delfské hlasování 9,25

DOPORUČENÍ Č. 13

BCG očkování není doporučeno u pacientů s AIRD.

EVIDENCE O ÚČINNOSTI OČKOVÁNÍ

- Prednison, DMARDs, a anti TNF inhibitory mají pravděpodobně minimální vliv na vznik imunologické odpovědi na očkování proti chřipce
- MTX a abatacept pravděpodobně snižují odpověď na pneumokokovou vakcínu, zatímco TNF inhibitory mají malý vliv
- Závěry se studie SIERRA a studie van Assena vedou k doporučení:
 - Pacienti léčení rituximabem mohou být účinně a bezpečně očkováni
 - Kdykoliv je možné vakcína by měla být aplikována 4 týdny před první infuzí rituximabu ve snaze, aby se maximalizovala odpověď
 - Imunizační odpověď je částečně obnovena 6-10 měsíců po aplikaci rituximabu

PROJEKT – STAV OČKOVÁNÍ V ČR PŘI LÉČBĚ RA

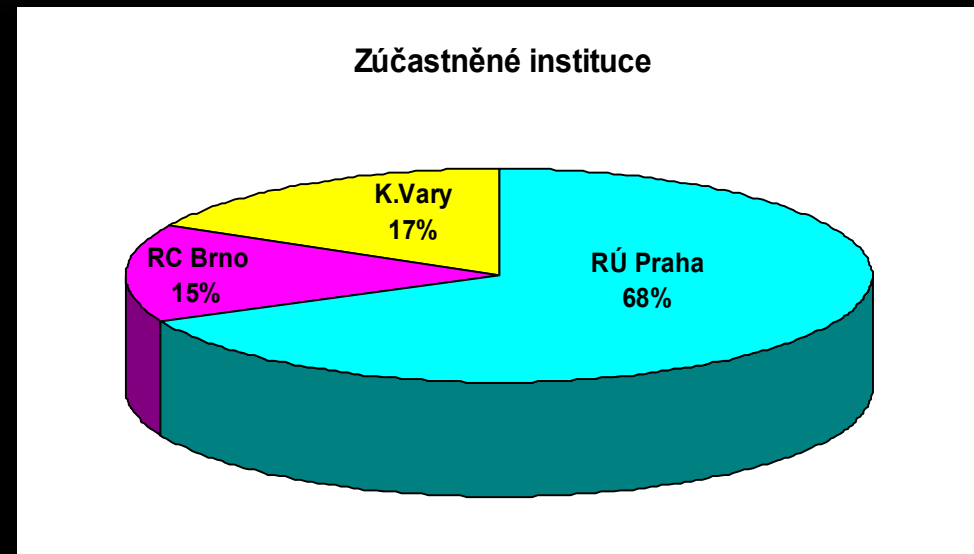
- **Cíl:** Zjistit v pilotním projektu stav očkování u nemocných s RA léčených DMARDs a biologickými léky
- **Metody:** Jednorázová, dotazníková akce ve 3 zařízeních (1 centrum biologické léčby, 2 revmatologické ambulance bez biologické léčby)
- **Statistika:** Deskriptivní popis

DEMOGRAFICKÁ CHARAKTERISTIKA PACIENTŮ (N=340)

- Věk (roky) 51,32 ± 14,4
- Pohlaví muži/ženy 33,6 %; 66,4 % (98/192)
- Trvání nemoci (roky) 13,0 ± 9,4
- Diagnóza RA 220 (65 %)
AS 77 (22,7 %)
PsA 39 (11,5 %)
SLE 3 (0,9 %)

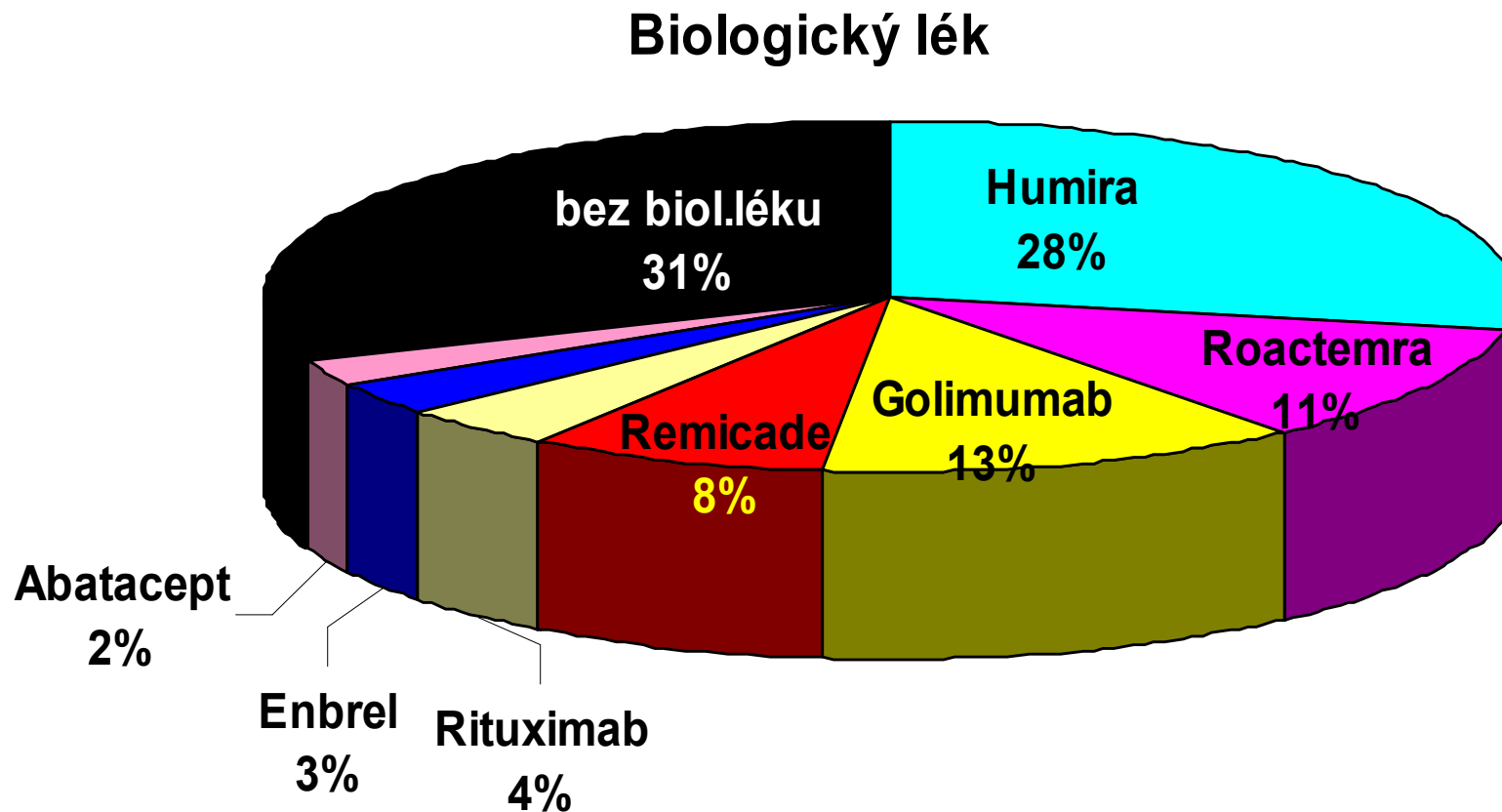
DEMOGRAFICKÉ ÚDAJE

Instituce		
RÚ Praha	231	67,94%
RC Brno	50	14,71%
K. Vary	58	17,06%



Průzkumu se zúčastnily 3 instituce – Revmatologický ústav Praha (výzk. sestry + lékaři RÚ) 231, Revmatologické centrum Brno (Dr. Moster) 50 a privát. ordinace Karlovy Vary (Dr. Ptáčková) 58.

SOUČASNÁ LÉČBA RA U PACIENTŮ V DOTAZNÍKU



BYL JSTE OČKOVÁN PŘED ZAHÁJENÍM LÉČBY VAŠEHO REVMATICKÉHO ONEMOCNĚNÍ?

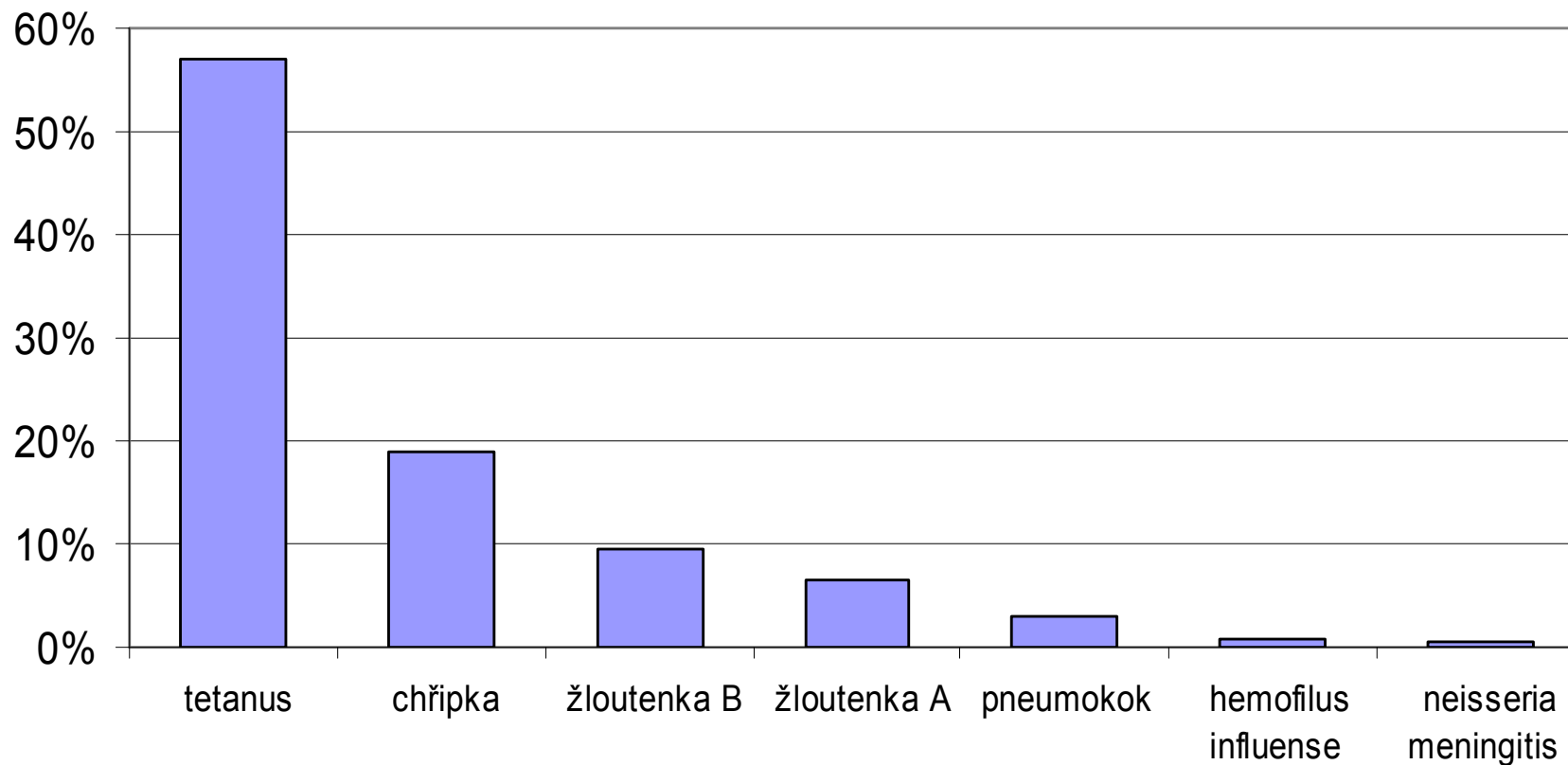
- Tetanus (194) 57,06 %
- Chřipka (64) 18,82 %
- Žloutenka B (32) 9,41 %
- Žloutenka A (22) 6,47 %
- Pneumokok (10) 2,94 %
- Haemophilus influenzae (3) 0,88 %
- Neisseria meningitis (2) 0,59 %

VÝSLEDKY DOTAZNÍKU

Otázka	Odpověď ANO	Odpověď NE
Byl jste dotazován na očkování revmatologem před zahájením léčby?	42 %	56 %
Bylo Vám nabídnuto očkování?	28,5 %	70 %
Byl jste očkovan v průběhu léčby revmatického onemocnění?	35 %	64,4 %
Odmítl byste nabídku očkování?	33,2 %	65,6 %
Jste si ochoten některé očkování hradit?	52,1 %	46,2 %

OČKOVÁNÍ PACIENTŮ PŘED ZAHÁJENÍM LÉČBY RA

Pacienti byli před revm. ošetř. očkováni



Pavelka K, et al. předloženo k publikaci 2012

NÁVRH NÁRODNÍHO PROGRAMU OČKOVÁNÍ PROTI PNEUMOKOKŮM (PROF. PRYMULA)

- 3000 úmrtí na plicní infekce pneumokoka
- Stárnutí populace (imunosenescence)
- Rizika (diabetes 6x, chronická plicní onemocnění 10x, nádory 10x, hematologické malignity 52x)
- Návrh na arbitrární hranici přechodu z polysacharidové vakcíny na konjugovanou do 60 let
- Návrh na úhradu pojišťoven
- Interdisciplinární komise
- schválené stanovisko ČRS

DOPORUČENÍ PRO OČKOVÁNÍ PRO OSOBY S IMUNOSUPRESÍ (ČESKÁ VAKCINOLOGICKÁ SPOLEČNOST 12/2012)

- PCV (Prevenar) 13 + PPV 23 (Pneumo)
- Pneumo 23 – 0,5 ml i.m. (nebo s.c.), přeočkování po 5 letech
- Prevenar 13 – 1 dávka i.m., údaje o přeočkování zatím nedostupné
- PCV 13 jako první v pořadí
- Možno kombinovat s očkováním proti chřipce, ale na jiné místo v těle

ACR DOPORUČENÍ PRO OČKOVÁNÍ PACIENTŮ S RA NA BIOLOGICKÉ LÉČBĚ

Aplikovaný lék	Pneumococcus ^a	Chřipka ^b	Hepatitis B ^c	Vyhňte se živým vakcínám
Hydroxychlorochin		✓		
Leflunomid	✓	✓	✓	
MTX	✓	✓	✓	
Minocyklin		✓		
Sulfasalazin	✓	✓		
Všechny biol. léky	✓	✓	✓	✓

DOPORUČENÍ ČRS PRO OČKOVÁNÍ

- Pravidelná vakcinace proti chřipce a proti pneumokokům je možná a účinná i v průběhu anti-TNF terapie. Je možné rutinně zvážit vakcinaci proti **pneumokokům, chřipce a hepatidě B** u pacienta před zahájením neutralizace TNF, jak např. doporučuje Americká kolej revmatologů. O Přeočkování proti tetanu nejsou žádné informace, nicméně dá se předpokládat podobný efekt a přístup.
- **Vakcinace živými vakcínami je kontraindikována.** Pokud je nutná, je možné podat nejméně 3 týdny (ale raději 4 týdny) před zahájením biologické léčby, nebo po alespoň 3 měsících od ukončení imunosupresivní léčby, či po 5 poločasech příslušného léku, případně až po 6 měsících od ukončení infliximabu či jiné anti-TNF.

ZÁVĚR

- Frekvence očkování před započítím biologické léčby (především chřipce a pneumokoku) je v ČR extrémně nízká.
- EULAR, ACR a ČRS doporučují pacienty před započítím biologické léčby očkovat.
- Nutné zlepšit informovanost revmatologů a praktických lékařů.
- Nutná spolupráce s dalšími odborníky (vakcinology).
- Nutné legislativní kroky k získání úhrady očkování u pacientů před biologickou léčbou.