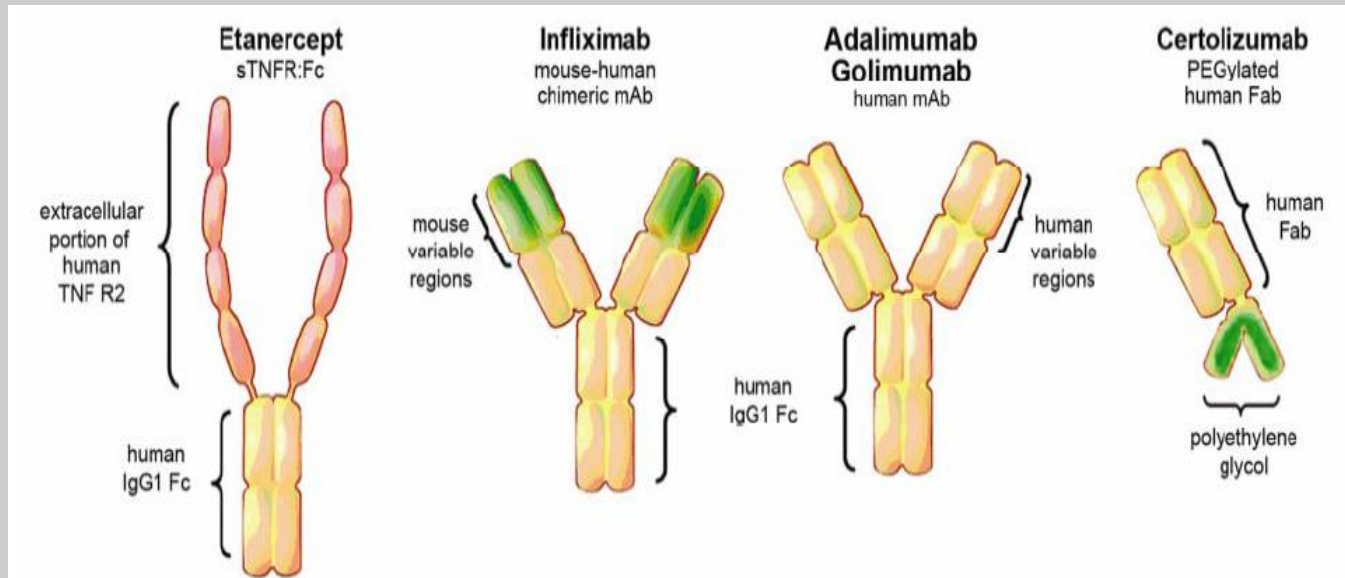


Biologická liečba a vakcinácia



MUDr. Ingrid Urbančíková PhD., MPH

**Centrum na očkovanie detí s kontraindikáciami
a reakciami po očkovaní DFN Košice**

X. Hradecké vakcinologické dni, 2.- 4. 10. 2014

Biologická liečba

Cielený zásah do etiopatogenetických procesov prebiehajúcich v organizme pomocou látok, ktoré pôsobia na regulačnú molekulu alebo jej receptor

- **Inhibítory TNF – α**
monoklonálne protilátky – infliximab, adalimumab, etanercept
- **Inhibítory IL – 1**
anakinra
- **Látky navodzujúce depléciu B – lymfocytov**
rituximab
- **Látky inhibujúce aktiváciu T – lymfocytov**
abatacept, fingolimod

Biologická liečba

Americká farmaceutická spoločnosť (FDA) v súlade s INN (International Nonproprietary Name programom WHO) :

- lieky označované:
 - **sufixom** -mab sú monoklonálne protilátky
(-omab: myšacie, -umab: humánne, -ximab: chimerické, -zu: humanizované),
 - **sufixom** -nib sú inhibítory (anib: inhibítory angiogenézy, tinib: tyrozinkinázové inhibítory),
 - **infixom** -tu (napr. *cetuximab*): *nádory*,
 - **infixom** -ci (napr. *bevacizumab*): *cirkulácia*,

Biologická liečba

- **Indikácie**

- IBD (m. Crohn, ulcerózna kolitída)
- reumatické choroby (reumatoidná artritída, juvenilná idiopatická artritída, psoriatická artritída,..)
- sclerosis multiplex
- kožné ochorenia (chronická generalizovaná psoriáza)
- onkologické ochorenia – *inhibítory niektorých enzýmov a receptorov rastových faktorov, induktory apoptózy*

Biologická liečba a imunitný systém

→ **sekundárny IDS (kombinovaný)**

Vedľajší efekt:

- 1) ↑ výskyt infekcií (DC, močových ciest, mäkkých tkanív)¹
- 2) exacerbácia latentnej infekcie M. tuberculosis
- 3) reaktivácia chronickej VHB (riziko u infekcie HCV, HIV)²
- 4) znížená protilátková a bunková odpoveď na inaktivované vakcíny (↓ imunogenita a účinnosť vakcíny)
- 5) po aplikácii živých atenuovaných vakcín je hypotetická možnosť neinhibovanej replikácie vakcinálnych vírusov (↑ riziko nežiaducich účinkov)

¹ Furst DE. The risk of Infection with Biologic Therapies for RA. Semin Arthritis Rheum, 2008, 29

² Li S et al. Clin Rheumatol 2009, 28: 787-790

Vakcíny so živými oslabenými mikroorganizmami

- **BCG**
- **MMR**
- **Vakcína proti VZV (Varivax a Zostavax)**
- **Rotavírusové vakcíny**
- **Žltá zimnica**
- **Týfus (orálne) – viac sa používa neživá vakcína**
- **Chrípka (nazálne) – u nás neregistrovaná**
- **Poliomyelitída (orálna vakcína)**

Všeobecné odporúčanie

Očkovanie živými atenuovanými vakcínami realizovať

- minimálne 2 týždne pred začiatkom liečby (4 týždne)
- počas liečby → **NIE**
- minimálne 3 - optimálne 6 mesiacov po prerušení liečby

„Bezpečnosť a efektivita podávania živých, atenuovaných vakcín nie je známa. Pokiaľ nie sú dostupné dostatočné informácie, vyhýbať sa podávaniu týchto vakcín počas imunosupresívnej liečby je rozumné, aj pokiaľ benefit vakcinácie prevyšuje hypotetické riziko vedľajšej reakcie po očkovaní“

Všeobecné odporúčania

Očkovanie inaktivovanými vakcínami

- V zásade je možné očkovať aj počas užívania biologickej liečby
 - znížená imunogenita a účinnosť
 - nedostatočná ochrana
- Zvážiť potrebu postexpozičnej profylaxie – pasívna imunizácia v indikovaných prípadoch
- Zvážiť vyšetrenie titra postvakcinačných protilátok, pokiaľ bol pacient očkovaný počas liečby

Všeobecné odporúčania

Monoklonálne anti - CD20 protilátky:

- odporúčané postexpozične (kontaminovaná rana) antitetanické sérum, pokiaľ pacient užíval liečbu posledných 6 mesiacov
- očkovanie proti chrípke a pneumokokom – vhodné pred začiatkom liečby

Údaje dostupné z SPC jednotlivých preparátov

- **Mabthera (Rituximab)**

- očkovanie 4 týždne pred začiatkom podávania
- počas deplécie B lymfocytov neočkovať živými vakcínami

Bezpečnosť imunizácie akoukoľvek očkovacou látkou, hlavne živými vírusovými očkovacími látkami, sa po liečbe MabTherou neskúmala. Schopnosť tvorby primárnej alebo anamnestickej humorálnej odpovede na akúkoľvek očkovaciu látku sa taktiež neskúmala.

Imunizácia

Neexistujú údaje o použití očkovacích látok u pacientov s depléciou B-buniek po liečbe MabTherou (pozri časť 5.1). Lekári majú zistiť, proti čomu bol pacient, u ktorého uvažujú nad liečbou MabTherou, očkovaný a postupovať podľa lokálneho/národného odporúčania pre očkovanie dospelých proti infekčnej chorobe. Očkovanie sa má ukončiť minimálne štyri týždne pred prvým podaním MabThery. Počas deplécie B-buniek sa neodporúča očkovať pacientov živými vakcínami.

Údaje dostupné z SPC jednotlivých preparátov

- **Enbrel (Etanercept)**

- počas liečby sa neodporúča podávať „živé vakcíny“...

Očkovanie

Živé očkovacie látky by sa nemali podávať súčasne s Enbrelom. Informácie o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov liečených Enbrelom nie sú k dispozícii. Ak je to možné, odporúča sa, aby boli pacienti s juvenilnou idiopatickou artritídou ešte pred začatím liečby Enbrelom imunizovaní v súlade s aktuálnymi odbornými smernicami o imunizácii. V dvojito slepej, placebom kontrolovanej, randomizovanej štúdií s dospelými pacientmi so psoriatickou artritídou dostávalo tiež 184 pacientov multivalentnú pneumokokovú polysacharidovú vakcínu v 4 týždni. V tejto štúdií väčšina pacientov so psoriatickou artritídou dostávajúcich Enbrel bola schopná zvýšenej, efektívnej B-bunkovej imunitnej odpovede na pneumokokovú polysacharidovú vakcínu ale titre v agregáte boli o niečo nižšie a u niekoľkých pacientov sa titre zvýšili dvakrát v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali Enbrel. Klinický význam nie je známy.

Všeobecné odporúčania

Počas anti TNF- α liečby:

- odporúčané každoročné očkovanie proti chrípke
- očkovanie proti pneumokokovým inváznym ochoreniam
- Humorálna odpoveď na pneumokokovú vakcináciu u pacientov užívajúcich inhibítory TNF- α je dobrá, titre protilátok môžu byť nižšie
- Humorálna odpoveď na chrípkové vakcíny u pacientov užívajúcich anti TNF- α preparáty je dobrá, o niečo nižšia ako u zdravých jedincov

Údaje dostupné z SPC jednotlivých preparátov

- **Remicade (Infliximab)**

- počas liečby sa neodporúča očkovať „živými vakcínami“
- u detí absolvovať všetky povinné očkovania pred začiatkom biologickej liečby

Očkovania

Údaje o odpovedi na očkovanie živými vakcínami alebo o sekundárom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov, ktorí dostávajú liečbu anti-TNF, nie sú dostupné. Odporúča sa, aby sa živé vakcíny súčasne nepodávali.

Ak je to možné, odporúča sa, aby boli u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou načas vykonané všetky očkovania v súlade s platnými nariadeniami týkajúcimi sa očkovaní, a to ešte pred zahájením liečby Remicadom.

Údaje dostupné z SPC jednotlivých preparátov

- **Humira (Adalimumab)**

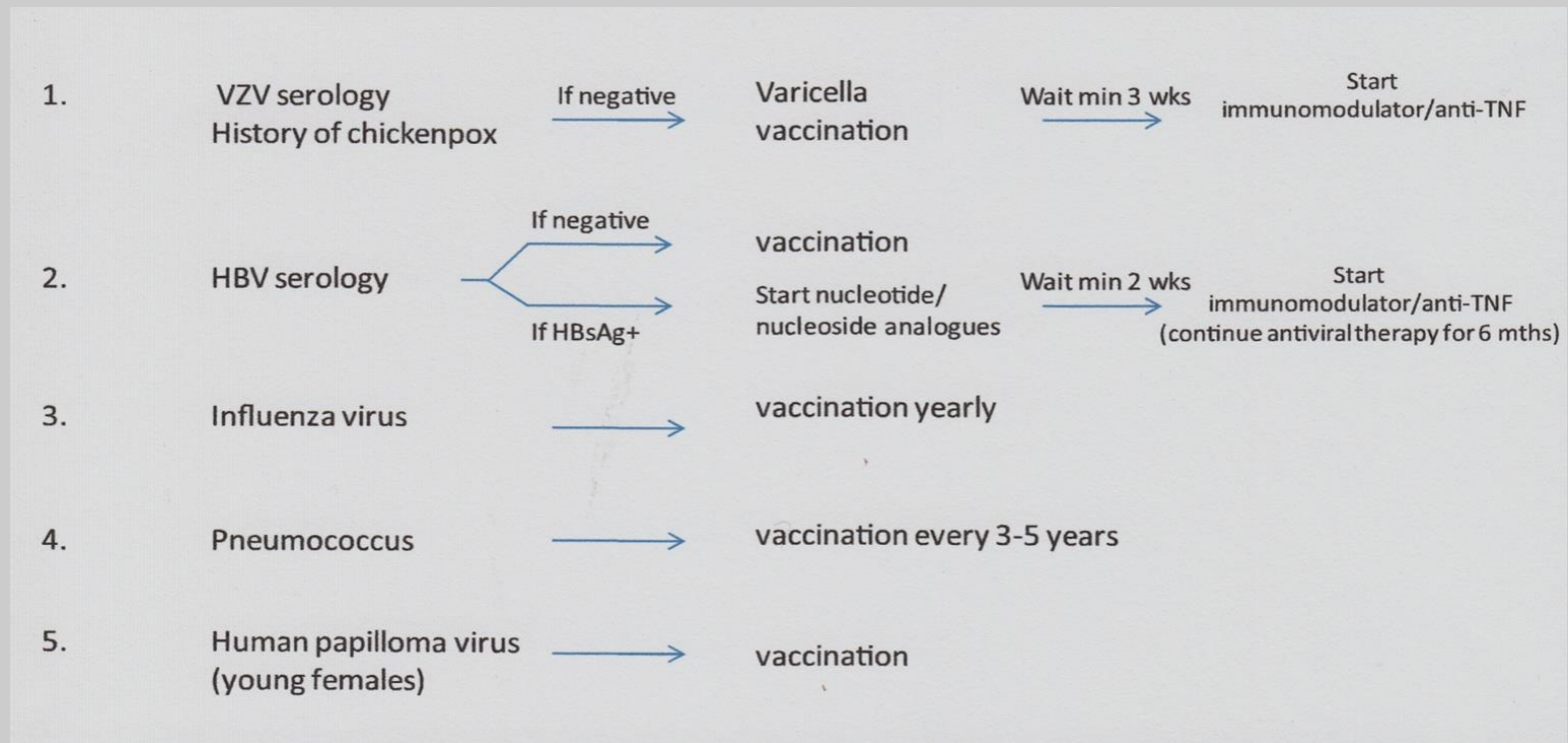
pacientov je možné očkovať s výnimkou živých vakcín, pred začatím liečby

Očkovanie

Podobné protilátkové odpovede po očkovaní štandardnou 23-zložkovou pneumokokovou vakcínou a trojzložkovou chrípkovou vakcínou sa pozorovali v štúdiu u 226 dospelých jedincov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom alebo placebo. Nie sú dostupné žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov, ktorým sa podáva Humira. Pacientov, užívajúcich Humiru, je možné súčasne očkovať, s výnimkou živých vakcín.

Odporúča sa, aby sa, pokiaľ sa dá, aktualizovali všetky imunizácie pacientov s polyartrikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou v súlade so súčasnými smernicami pre imunizáciu ešte pred začatím liečby Humirou.

Odporúčanie u pacientov s IBD



Optimalizácia vakcinácie u pacientov s biologickou liečbou

- 1) podľa možnosti uskutočniť vakcináciu pred začatím biologickej liečby
- 2) v prípade prevažujúceho rizika prerušit' liečbu a vakcinovať
- 3) u pacientov s liečbou, ktorá znižuje efekt vakcinácie, možno imunizáciu potencovať :
(pridať posilňujúce dávky, prípadne použiť vyššie dávky, pasívna imunoprofylaxia)
- 4) aj keď odpoveď na vakcináciu môže byť nižšia u pacientov s niektorou imunomodulačnou liečbou, zvyčajne je dostatočná, aby zabezpečila určitú ochranu

Hlavne sa vyhnúť „nihilizmu“