



Očkování a imunosupresivní léčba

P. Kosina, Š. Rumlarová

Klinika infekčních nemocí

Centrum očkování a cestovní medicíny

Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice v Hradci Králové

Očkování při IS léčbě je stále opomíjeno, přestože ...

- retrospektivní studie potvrzují **vyšší incidenci infekčních onemocnění** u pacientů s AI chorobami (RIA -1,7násobné riziko)
- téměř třetina pacientů se SLE umírá na infekční komplikace
- míra rizika infekce zřetelně závisí na intenzitě podávané léčby (vyšší u systémových glukokortikoidů a cyklofosfamidu vs. DMARDs)
- je dokumentováno **zvýšené riziko infekčních komplikací u biologické léčby**, především u blokátorů TNF (vyšší než u jiných léčebných postupů – vč. MTX léčby)

Bijl M, Kallenberg CG, van Assen S. Vaccination of the immune-compromised patients with focus on patients with autoimmune-inflammatory diseases. Neth J Med [Internet]. 2011/02/18 ed. 2011;69(1):5–13.

Salliot C, Gossec L, Ruysen-Witrand A, Luc M, Duclos M, Guignard S, et al. Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. Rheumatology (Oxford) [Internet]. 2006/08/02 ed. 2007;46(2):327–34.

Jaká jsou fakta o IS léčbě?

- **JE doloženo** zvýšené riziko:
 - komplikovaného průběhu chřipky
 - pneumokokové pneumonie
 - těžkého průběhu herpes zoster
 - onemocnění TBC
 - HPV infekce



Je předpokládáno zvýšené riziko:

- komplikovaného průběhu VHA, břišního tyfu, žluté zimnice, cholery, japonské encefalitidy a onemocnění meningokokovou infekcí

Blumentals WA, Arreglado A, Napalkov P, Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study. BMC Musculoskelet Disord [Internet]. 2012/08/29 ed. 2012;13(1):158.

Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, et al. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. Arthritis Rheum [Internet]. 2007/12/01 ed. 2007;57(8):1431–8.

Nath R, Mant C, Luxton J, Hughes G, Raju KS, Shepherd P, et al. High risk of human papillomavirus type 16 infections and of development of cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus patients. Arthritis and rheumatism [Internet]. 2007 May 15 [cited 2012 Nov 8];57(4):619–25.

Wieten RW, Leenstra T, Goorhuis A, van Vugt M, Grobusch MP. Health risks of travelers with medical conditions--a retrospective analysis. Journal of travel medicine [Internet]. [cited 2012 Nov 8];19(2):104–10.



Imunosupresivní léky



- **„klasická” imunosupresiva**
alkylační látky (př. cyklofosfamid), antimetabolity (př. azathioprin, 6-merkaptopurin)
- **imunosupresiva podávaná po transplantaci**
(cyklosporin, takrolimus, sirolimus, mykofenolát mofetil, mitoxantron)
- **blokátory TNF**
(etanercept, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, infliximab)
- **další biologické léky**
(rituximab, abatacept, tocilizumab, ustekinumab, anakinra, leflunomid, interferony)

Očkování proti chřipce a pneumokokům

- má významně sníženou účinnost u pacientů léčených MTX resp. rituximab (specifická deplece pre- B a B lymfocytů) - odstup 6-8 měsíců (chřipka i pneumokoky)
- i abatacept (blokátor kostimulace T lymfocytů) významným způsobem snižuje humorální odpověď na vakcinaci - odstup 3 měsíce (chřipka i pneumokoky)
- je dokumentováno zlepšení imunitní odpovědi po 2. dávce vakcíny proti chřipce (není běžně v doporučeních)
- chybí dostatek dat na PCV13, zaznamenány reakce u PPSV23 (Behcetova choroba)

Gelinck LB, Teng YK, Rimmelzwaan GF, van den Bemt BJ, Kroon FP, van Laar JM. Poor serological responses upon influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2007/09/21 ed. 2007;66(10):1402–3

Ribeiro AC, Laurindo IM, Guedes LK, Saad CG, Moraes JC, Silva CA, et al. Abatacept severely reduces the immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research* [Internet]. 2012 Sep 4 [cited 2012 Dec 12]

Elkayam O, Ablin J, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against streptococcus pneumonia in patients with rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2007/04/07 ed. 2007;6(5):312–4

Hugle T, Bircher A, Walker UA. Streptococcal hypersensitivity reloaded: severe inflammatory syndrome in Behcet's disease following 23-valent polysaccharide *Streptococcus pneumoniae* vaccine. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2011/12/14 ed. 2012;51(4):761–2.

Očkování proti hepatitidě B

- pouze 2/3 pacientů s revmatoidní artritidou (mající různé modality léčby) dosahují seroprotektivní hladiny
- Výrazné ovlivnění blokátory TNF (blokáda T-dependentní humorální odpovědi)
- obecně doporučeno u AI onemocnění **kontrola anti HBs za 4-6 týdnů a event. booster dávka**
- není dostatek dat k adjuvované vakcíně proti VHB (Fendrix)

Očkování proti herpes zoster

- Publikovány retrospektivní analýzy pacientů s RA, psoriázou, spondylitidou **v léčbě** (MTX, anti TNF, kortikosteroidy, DMARDs)
= není zvýšený výskyt HZ po vakcinaci
 - dvouleté sledování = protektivní efekt vs. neočkovaní pacienti
- **možno očkovat i při nízko- a středně dávkované IS léčbě** vybraných modalit

Zhang J, Xie F, Delzell E, Chen L, Winthrop KL, Lewis JD, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. JAMA : the journal of the American Medical Association [Internet]. 2012 Jul 4 [cited 2012 Nov 12];308(1):43–9.

Prevention of Herpes Zoster Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [Internet]. [cited 2012 Nov 12].

Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5705a1.htm>

Očkování atenuovanými vakcínami u pacientů s IS léčbou - **kortikosteroidy**

- **Bez omezení** : substituční léčba fyziologickými dávkami, léčba lokální (na kůži), inhalační, intraartikulární
- Léčba zvýšenými dávkami steroidů (více než 2mg/kg/den prednisonu po dobu 2 týdnů nebo denní dávka vyšší než 20 mg po dobu delší než 14 dní)
 - **neočkujeme živými vakcínami**, nutný odklad minimálně o 1 měsíc



Očkování atenuovanými vakcínami u pacientů s IS léčbou - metotrexat, azathioprin,

- **nízkodávkové resp. střednědávkové** (MTX do 0,4mg/kg/týden, AZTP 3mg/kg/den, 6-MP do 1.5mg/kg/den
 - možno očkovat proti HZ
 - v případě MTX je možno při stabilním onemocnění v indikovaných případech podat vakcinaci MMR, YF, Va (publikovány práce o dobré toleranci...) u **dávky nižší než 15mg/M₂/týden**
 - obdobně CYsP 2,5mg/kg/den, AZTP 1 mg/kg/den, leflunomide 0,25-0,5mg/kg/den
- **dávky nad tyto hodnoty = odstup minimálně 3 měsíců (Leflunomid – 24 měsíců)**

Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. Clin Infect Dis 2014

www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/content/handbook-home

Pileggi GS, de Souza CBS, Ferriani VPL. Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids. Arthritis care & research [Internet]. 2010 Jul [cited 2012 Nov 11];62(7):1034–9.

Mota LM, Oliveira AC, Lima RA, Santos-Neto LL, Tauil PL. [Vaccination against yellow fever among patients on immunosuppressors with diagnoses of rheumatic diseases]. Rev Soc Bras Med Trop [Internet]. 2009/03/17 ed. 2009;42(1):23–7.

MW Heijstek, L M Ott de Bruin, M Bijl, R Borrow, F van der Klis, i Koné-Paut, A Fasth, K Minden, A Ravelli, M Abinun, G S Pileggi, M Borte, N M Wulffraat EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases Ann Rheum Dis doi:10.1136/ard.2011.150193



Očkování atenuovanými vakcínami u pacientů s IS léčbou - **biologické léky, ostatní...**

- **biologické léky - minimální odstup 3 měsíce (většina)**
 - výjimky:
 - Rituximab – 12 měsíců
 - Anakinra – v indikovaných případech možno s minimálním odstupem 1 měsíce očkovat MMR event. varicelu (krátký biologický poločas)
- **sulfasalazin, hydroxychlorochin**
 - není omezení v podání živých vakcín

Heijstek MW, Gorter S, Vries LD De, Smits GP, Gageldonk PG Van, Berbers GAM, et al. Effects of the Live Attenuated Measles-Mumps-Rubella Booster Vaccination With Juvenile Idiopathic Arthritis. JAMA. 2013 Jun 19;309(23):2449-56.

Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. Clin Infect Dis 2014



Shrnutí



- Většina publikovaných dat podporuje stanovisko, že vakcinace:
 - nedekompenzuje AI onemocnění laboratorně ani klinicky

Pozn.: práce uvádějící zhoršení AI onemocnění po vakcinaci jsou ojedinělé

1) aplikace atenuovaných vakcín:

- má specifická rizika
- je optimální **4-6 týdnů před zahájením IS léčby**
- pro většinu IS medikace **není přesně stanoven „odstupový interval“** (závisí na biologickém poločase léků a způsobu ovlivnění T a B lymfocytů)
- min. 3-5násobek biologického poločasu

2) aplikace neživých vakcín

- je bezpečná
- je optimální **min. 2 týdny před zahájením IS léčby**, jinak má různě sníženou účinnost