

Očkování u revmatologických pacientů

Michal Tomčík

Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1.LF UK, Praha

XVIII. Hradecké vakcinologické dny

Hradec Králové, 7.10. 2023

Proč máme očkovat pacienty s AIIRD?

↑ riziko (výskyt / závažnost) infekcí:

- immunosupresivní efekt onemocnění
- imunomodulační terapie (GK, DMARDs)
- komorbidity

Infection type	Incidence/100 person-years (all events/person)		Rate ratio†
	RA	Non-RA	
Total	19.64	12.87	1.53
Bacteremia/septicemia	0.78	0.51	1.50
Septic arthritis	0.40	0.02	14.89
Osteomyelitis	0.17	0.01	10.63
Pneumonia	4.02	2.39	1.68
Lower respiratory tract	1.07	0.57	1.88
Urinary tract infections	8.72	7.49	1.16
Urosepsis/pyelonephritis	0.49	0.44	1.12
Skin/soft tissue	2.99	0.91	3.28
Gastroenteritis	0.13	0.09	1.46
Intra-abdominal	0.22	0.08	2.76
Other	0.38	0.19	1.99

Rizikové faktory infekce u RA:

- věk > 60
- závažná infekce v OA
- GK / anti-TNF; selhání > 5 DMARDs

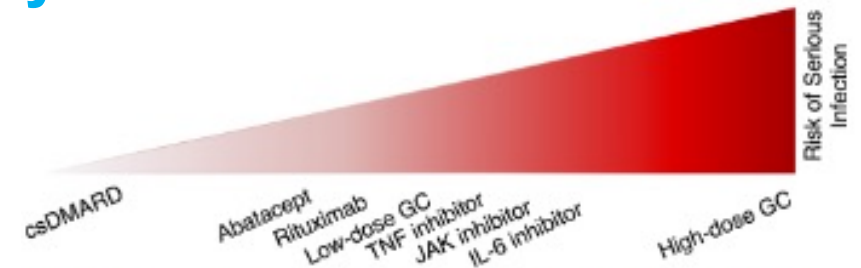


Figure 1 Serious infection risk by pharmacological class.

RABBIT risk score of infections

60 years of age or older? Yes No

HAQ-Score (0-3)

Severe infection (last 12 months) Yes No

COPD or other chronic lung disease Yes No

Chronic kidney disease Yes No

Number of previous treatments with non-biologic /biologic DMARDs < 5 >= 5

Treatment:

Glucocorticoids (average dose of prednisone equivalent /d): < 7.5mg 7.5 - 14mg >=15mg

TNF-inhibitor Abatacept Rituximab Tocilizumab Non-biologic DMARDs











The probability of a serious infection during the next 12 months is: 13.3 %.

EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases

S van Assen,¹ N Agmon-Levin,² O Elkayam,^{3,4} R Cervera,⁵ M F Doran,⁶ M Dougados,⁷ P Emery,^{8,9} P Geborek,¹⁰ J P A Ioannidis,¹¹⁻¹⁴ D R W Jayne,¹⁵ C G M Kallenberg,¹⁶ U Müller-Ladner,¹⁷ Y Shoenfeld,^{2,4} L Stojanovich,¹⁸ G Valesini,¹⁹ N M Wulffraat,²⁰ M Bijl¹²

Recommendation

2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases

Victoria Furer ^{1,2}, Christien Rondaan,^{3,4} Marloes W Heijstek,⁵ Nancy Agmon-Levin ^{2,6}, Sander van Assen,⁷ Marc Bijl,⁸ Ferry C Breedveld,⁹ Raffaele D'Amelio,¹⁰ Maxime Dougados ¹¹, Meliha Crnkic Kapetanovic ¹², Jacob M van Laar ¹³, A de Thurah ¹⁴, Robert BM Landewé ^{15,16}, Anna Molto ¹¹, Ulf Müller-Ladner,¹⁷ Karen Schreiber,^{18,19} Leo Smolar,²⁰ Jim Walker,²¹ Klaus Warnatz,²² Nico M Wulffraat ²³, Ori Elkayam ^{1,2}

Základní otázky:

- Jaká je incidence/prevalence infekcí, kterým lze předejít vakcinací u AIIRD?
- Jaká je účinnost, imunogenicita a bezpečnost dostupných vakcín u AIIRD?
- Jsou vakcíny účinné a imunogenní u AIIRD léčených imunosupresí/DMARDs?
- Jaký je vliv očkování členů domácnosti pacienta s AIIRD?
- **AIIRD:** RA/JIA, AOSD, SLE, SjS, APS, SSc, MCTD, IIM, PsA, SpA, PMR, vaskulitidy, RP, FUO, FMF

Effect of immunosuppressive agents on vaccine immunogenicity

	Methotrexate	TNF-alpha inhibitors	Anti-CD20 antibodies (eg, rituximab)
Pneumococcal vaccine	Decrease	Minimal effect	Substantial decrease
Seasonal influenza vaccine	Probable decrease	Minimal effect	Substantial decrease
Hepatitis B virus vaccine	Unknown	Decrease	Unknown

CTLA-4 inhibitors (eg, abatacept)	Janus kinase inhibitors (eg, tofacitinib)	Anti-IL-6 antibodies (eg, tocilizumab)
Decrease	Decrease	Minimal effect
Decrease	Minimal effect	Minimal effect
Unknown	Unknown	Unknown

1. van Assen, ARD 2011 ; 2. Furer, Ann Rheum Dis 2020; 3. Subeshinghe, J Rheumatol 2018; 4. Friedman, Curr Opin Rheumatol 2016 ;

Nadřazené principy (míra souhlasu v %)

1. U AIIRD **každoročně** zhodnotit stav aplikovaných a **indikaci** plánovaných vakcín **revmatologem** (100 %) (exD1)
2. **Revmatolog má vysvětlit** pacientovi individuální očkovací plán (je podkladem pro **sdílené rozhodování**, má být **uskutečněn PL / revmatologem / pacientem**) (94 %)
3. U AIIRD **očkovat ve stabilní fázi** nemoci (94 %) (exD2)
4. Optimálně **očkovat před zahájením IS terapie** (hlavně B-depleční th) (100 %) (exD4)
5. **Neživé vakcíny** lze aplikovat u AIIRD i **v průběhu léčby GK/DMARDs** (100 %) (exD4)
6. U AIIRD lze **opatrně zvážit** aplikaci **živých atenuovaných vakcín** (53 %) (exD3-vyhnut se)

Dotázat se na:

- *Haemophilus influenzae B*
- VHA, VHB
- HPV
- Chřipka
- *Neisseria meningitidis*

- Zarděnky (u žen ve fertilním věku)
- *Streptococcus pneumoniae*
- Tetanus
- Nežádoucí účinky (relaps AIIRD) po vakcinaci

Proočkovanost u AIIRD: DE

Tetanus

56%

Chřipka

53%

Pneumokok

33%

CZ

57%

19%

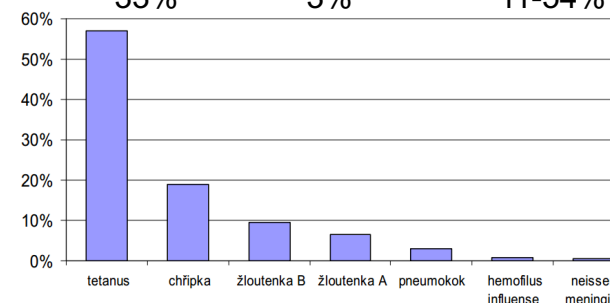
3%

svět

N/A

28-69%

11-54%



exDoporučení č.3 (evidence IV, síla D, Delphi 9,3)

Živé atenuované vakcíny by se neměly aplikovat u imunosuprimovaných pacientů s AIIRD

Individuální zvážení u nízké úrovně imunosuprese:

- Spalničky, příušnice, zarděnky, varicella, HZ, (TBC (BCG), po. IPV, žlutá zimnice)
- GK < 14 dnů, prednison < 10mg/d, lok./i.a. GK, alternující th GK (nízké dávky)
- SAS, HQ, MTX < 0,4 mg/kg/t, AZA < 3 mg/kg/d

Doporučení přerušení u vysoké úrovně imunosuprese:

Treatment-free intervals required before and after immunization in patients on glucocorticoid or DMARD therapy, according to French and international recommendations.

Vaccine	Treatment	Glucocorticoid therapy		DMARDs			
		Oral ≥ 10 mg/d ≥ 2 weeks	Bolus	Methotrexate	Leflunomide	Hydroxy-chloroquine	Sulfasalazine
Live attenuated vaccines	Discontinuation	1 month	3 months	0 ^a to 3 months	3 to 6 months ^b	No treatment-free interval	
	Resumption	2 to 4 weeks	2 to 4 weeks	2 to 4 weeks	2 to 4 weeks		
Inactivated vaccines	No treatment-free interval						

Vaccine	Biotherapy	TNF α antagonists					Abatacept	Tocilizumab	Ustekinumab	Anti-IL-1		Rituximab	Belimumab
		Etanercept	Adalimumab	Golimumab	Certolizumab	Infliximab				Anakinra	Canakinumab		
Live attenuated vaccines	Stop	2 to 12 weeks	10 to 12 weeks	8 to 12 weeks	10 to 12 weeks	6 to 12 weeks	10 to 12 weeks	10 to 12 weeks	12 to 15 ^a weeks	2 days to 3 months	3 months	6 months	3 months
	Re-start	3 weeks	3 weeks	3 weeks	3 weeks	3 weeks	3 weeks	3 weeks	2 weeks ^a	3 weeks	3 weeks	1 month	1 month
Inactivated vaccines	Stop	No treatment interruption											
	Re-start												

^a Issued by the French public health authority and the Inflammatory Rheumatism Group (CRI) of the French Society for Rheumatology (and based on drug half-life values)

^b Immunization can be performed within 6 months after rituximab but, in this situation, the risk of a blunted vaccine response is high.

exDoporučení č.4 (evidence IIa, síla B-C, Delphi 9,1)

Vakcinace neživými vakcinami u AIIRD může být během léčby csDMARDs nebo anti-TNF, měla by být před zahájením B-ly depleční terapie

Table 1. Impact of RA therapy on vaccine immunogenicity and indications for vaccination

	MTX	TNF inhibitors	Rituximab	Abatacept	Tofacitinib	Tocilizumab	Indications
Influenza	±	OK	↓↓	↓ ^b	OK	OK	All patients regardless of immunosuppression, ideally before biologics or MTX, yearly
Pneumococcus ^a	↓	OK	↓↓	↓	↓	OK	All patients regardless of immunosuppression, ideally before biologics or MTX
Hepatitis B	?	↓	?	?	?	?	All at-risk patients regardless of immunosuppression
Human papilloma virus	?	?	?	?	?	?	All patients age ≤26, regardless of immunosuppression

Doporučení č.1 (incidence 2b, účinnost 2b, imunogenicita 2a, bezpečnost 2b, síla B, souhlas 9,4)

Očkování proti chřipce by mělo být důrazně zváženo u většiny pacientů s AIIRD (exD5-všech)

Incidence: ↑ u AIIRD

Účinnost: účinná sezónní trivalentní vs. snížená monovalentní

Imunogenicita: Srovnatelná u RA vs. non-RA (titry Abs mohou být snižené, ale jsou dostatečné)

- Dostatečná u TNFi, ABA (kromě monovalentní), TOFA
- Vysazení MTX -2 a +2 týdny zvyšuje imunogenicitu (není však doporučeno)
- Snížená u RTX (aplikace vakcíny po min. 6 měsících, RTX po min. 4 týdnech)

Bezpečnost: srovnatelná s běžnou populací

Frekvence: 1x ročně

Způsob podání: i.m. (bez ohledu na DMARDs (intranazální = živá je kontraindikovaná); pacienti > 65 let by měli dostat vysokou dávku (trivalentní))

Doporučení č.2 (incidence 2b, účinnost 4, imunogenicita 2a, bezpečnost 4, síla C, souhlas 8,7)

Očkování pneumokokovou vakcínou by mělo být důrazně zváženo u většiny pacientů s AIIRD (exD6-všech)

Incidence: ↑ u AIIRD (u SLE až 13x vs běžná populace)

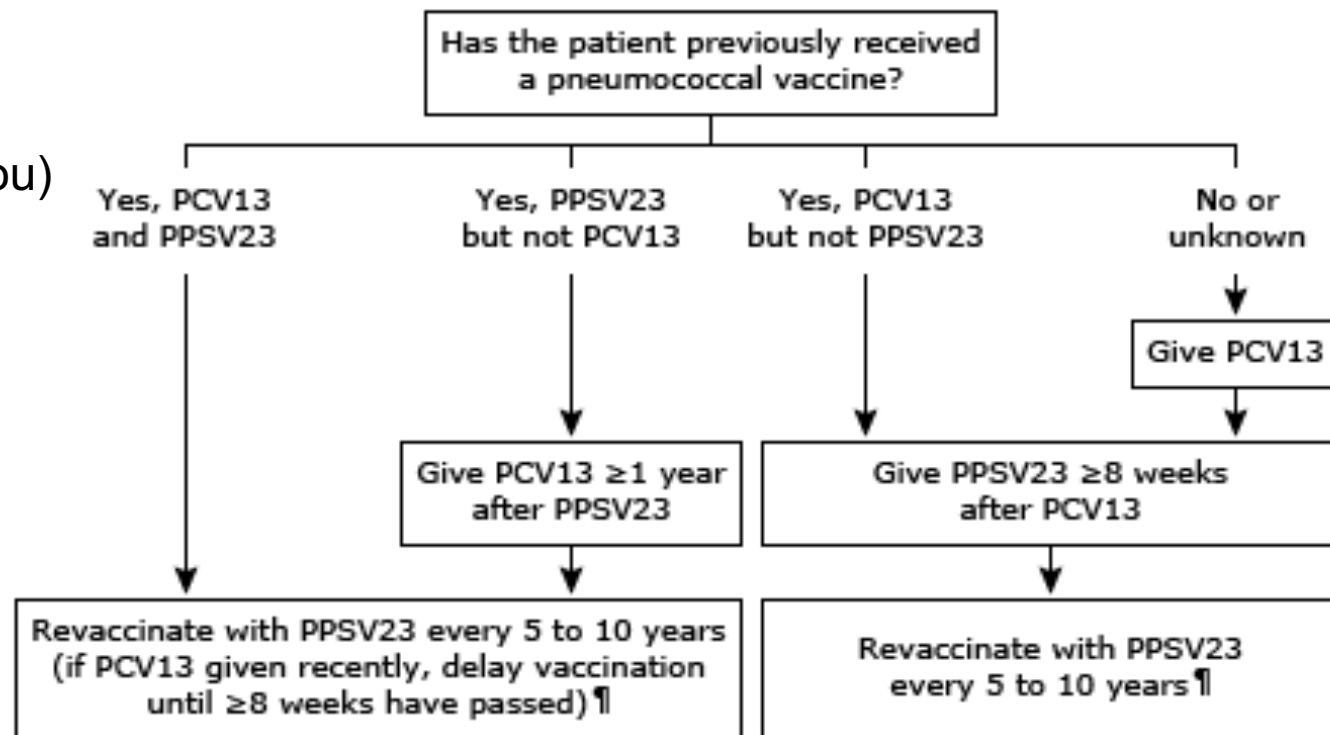
Účinnost: RCT u RA bez ↑ účinnosti vs. PBO

Imunogenicita:

- Nesnížena GK, anti-TNF, TCZ
- Snížena MTX, TOFA, ABA, RTX (vakc. před léčbou)

Bezpečnost: Nedostatek dat – snad bezpečná
!CAPS (závažné lok. i syst. reakce po PSV23)

Způsob podání: 2-krokový postup
PCV13-PPSV23 (po min. 8 týdnech)



Doporučení č.3 (incidence -, účinnost -, imunogenicita 2b, bezpečnost 4, síla B,D, souhlas 9,5)

Vakcinace tetanickým toxoidem má být u AIIRD podle doporučení pro běžnou populaci

Při velkém (kontaminovaném) poranění v průběhu 24 týdnů od podání RTX by měla být provedena pasivní imunizace tetanickými imunoglobuliny (exD7)

Incidence, účinnost: chybí studie

Imunogenicita: humorální odpověď koreluje s mírou prevence

- Srovnatelná u RA, SLE s běžnou populací
- Nesnížena MTX, RTX (po 24 týdnech), BEL

Bezpečnost:

- Nedostatek dat – snad bezpečná

Frekvence:

- Booster po 10-15 letech, od 60 let po 10 letech

Doporučení č.4 (incidence -/2b, účinnost -, imunogenicita 2b, bezpečnost 4, síla B,C, souhlas 9,6)

Očkovat proti HAV a HBV je doporučeno jen u pacientů s AIIRD s rizikem (exD11)

V speciálních případech je indikovaná pasivní imunizace

Incidence: ↑ riziko reaktivace HBV u AIIRD s anti-TNF (data pro HAV u AIIRD chybí)

Účinnost: data chybí pro HAV/HBV vakcíny (titry protilátek korelují s mírou protekce)

Imunogenicita: 1 dávka HAV nestačí u AIIRD na IS; ↓ u HBV u AIIRD na TNFi

Bezpečnost: Riziko relapsu RA není zvýšeno vakcinací proti HBV

Doporučení: Očkovat proti VHA/VHB u AIIRD s rizikem infekce (cesta do endemické oblasti, profesní riziko, infikovaný kontakt)

Frekvence: HBV: měsíc 0, 1, 6;

- Anti-HBs (4-8t po poslední dávce) < 10 IU/l, potřebná 4. dávka
- Expozice u neočkovaného: pasivní Ig i.m.
- **HAV:** měsíc 0, 6; Ig i.m. bez serokonverze

Doporučení č.5 (incidence 2b, účinnost 2b, imunogenicita 2b, bezpečnost 4, síla B, souhlas 9,1)

U AIIRD se zvýšeným rizikem by mělo být zváženo očkování proti herpes zoster (exD8)

Incidence: ↑ riziko rozvoje HZ u AIIRD (nejvyšší u IZM a SLE)

- ↑ riziko rozvoje HZ po GK, TNFi, CYC, AZA, LEF, RTX, JAKi

Účinnost: u AIIRDS bez ohledu na th (včetně bDMARDs) na 2-5 let

Imunogenicita: +14 týdnů FU i u aktivních RA na MTX, 2-3 týdny před TOFA

Bezpečnost: bezpečná i u bDMARDs (živá atenuovaná i neživá rekombinantní)

Doporučení: Živá atenuovaná: (u nejisté expozice vhodná sérologie VZV)

- U pacientů s AIIRD > 50 let při mírné úrovni imunosuprese (prednison < 20mg/d, SAS, HQ, LEF, MTX < 0,4mg/kg/t, AZA < 3mg/kg/d)
- Min. 4t před iniciací/ po zastavení b/tsDMARD
- Min. 6m po RTX (návrat k RTX po min. 4t)

Neživá rekombinantní:

- U AIIRD > 50 let, včetně IS, 2 dávky (2-6 měs.)

Doporučení č.6 (incidence -, účinnost -, imunogenicita 2b, bezpečnost 4, síla D, souhlas 9,2)

U AIIRD bychom se měli obecně vyhnout očkování proti žluté zimnici (exD12)

Incidence: ↑ Afrika, Jižní Amerika

Imunogenicita, bezpečnost: Živá atenuovaná

- Omezená data:
 - **Booster:** 17 RA na bDMARDs, 31 AIIRD i na bDMARDs, bez AE, dobrá imunogenicita
 - **První dávka:** 34 AIIRD na GK 7mg/d, častější střední-závažné reakce, imunogenicita dobrá

Doporučení:

- Při IS th ↑ riziko indukce žluté zimnice (viscerotropní nemoc)
- Před cestováním pozastavit IS th (min. na měsíc před i po vakcinaci)
- Zvážit serologii u pacientů s předchozí expozicí

Doporučení č.7 (incidence 2b, účinnost -, imunogenicita 2b, bezpečnost 4, síla C, souhlas 9,5)

Pacientům s AIIRD, zejména se SLE, by měla být aplikována vakcinace proti HPV podle doporučení pro běžnou populaci (exD9)

Incidence:

- ↑ riziko rozvoje HPV infekce u SLE
- ↑ riziko onkogenních genotypů u SLE

Účinnost: chybí data

Imunogenicita:

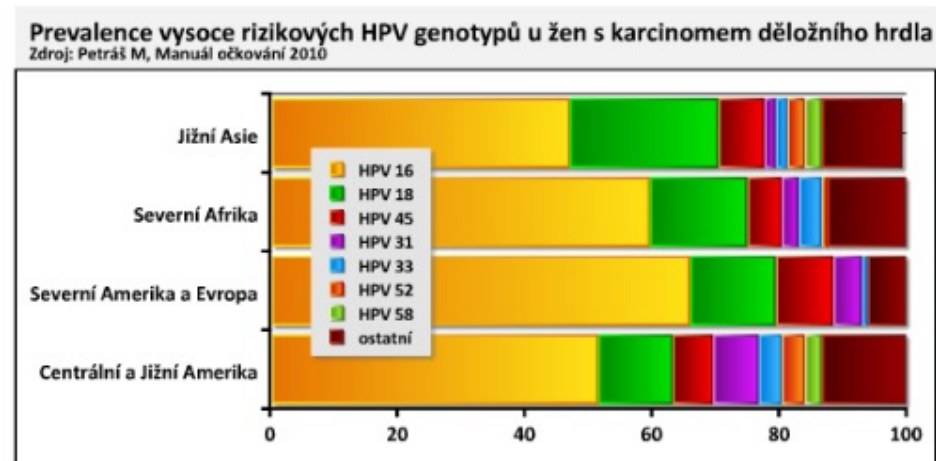
- Nesnížena u JIA, SLE, IBD na TNFi

Bezpečnost:

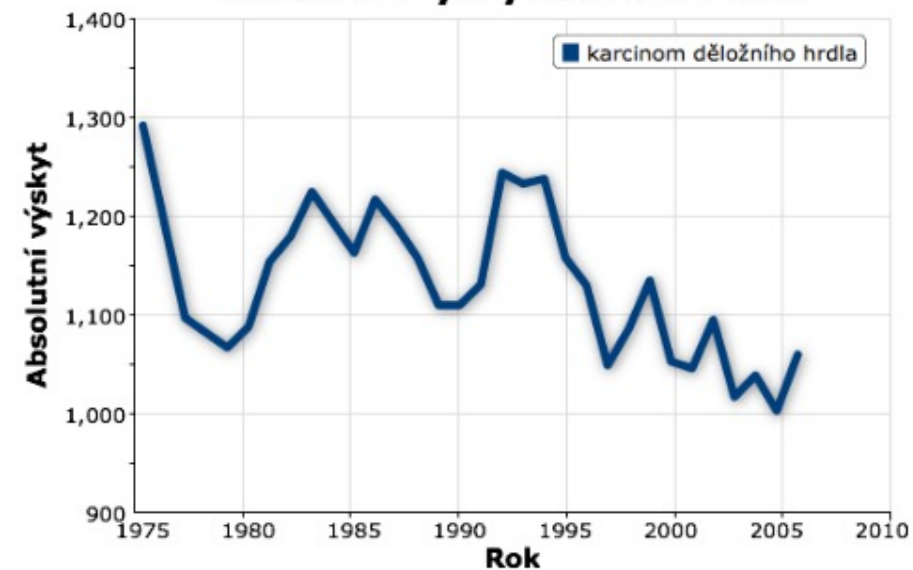
- u SLE srovnatelná s BP
- bez signálu indukce nového AI onemocnění / relapsu SLE

Doporučení:

- Očkovat AIIRD - hlavně SLE v riziku
- jako v běžné populaci – do 25 let



Absolutní výskyt od roku 1975



Doporučení č.8 (incidence -, účinnost -, imunogenicita -, bezpečnost -, síla D, souhlas 9,1)

Imunokompetentní členové domácnosti pacientů s AIIRD by měli být povzbuzeni, aby se nechali očkovat podle národních doporučení s výjimkou p.o. vakcíny proti poliomyelitidě

Doporučení:

- Imunokompetentní členové domácnosti mohou dostat inaktivované vakcíny i živé atenuované (MMR, rotavirus, varicella, HZV)
- U **p.o. polio** vakcíny je ↑ riziko přenosu a paralytické poliomyelitidy na pacienta s AIIRD s IS th (preferuje se inaktivovaná)
- AIIRD na vysoké IS th by neměli mít kontakt s plínkami dětí očkovaných proti **rotavirům** do 4 týdnů
- Vyhnout se kontaktu s osobou s rozvojem **kožních lézí po vakcinaci proti varicella, HZV**

Doporučení č.9 (incidence -, účinnost -, imunogenicita -, bezpečnost -, síla D, souhlas 9,5)

Měli bychom se vyhnout aplikaci živých atenuovaných vakcín v průběhu prvních 6 měsíců života novorozenců matek, které byly léčeny bDMARDs v druhé polovině gravidity

Incidence:

- TNFi IgG (kromě CZP) prochází placentou v 3.trimestru, jsou detekovatelné u novorozenců až do 6.měs.
- Fatální případ diseminované TBC u novorozence matky na IFX po vakcinaci BCG
- Data pro živé vakcíny u matek na CZP nejsou k dispozici

Doporučení:

- Děti matek na bDMARDs do 22. týdne mohou být očkovány živými vakcínami dle standardního protokolu
- Děti matek na bDMARDs po 22. týdnu mohou být očkovány živými vakcínami až po 6. měsíci života (vhodné zvážit serologii před vakcinací)

Riziko těžkého průběhu s následkem úmrtí v souvislosti s COVID-19 u AIIRD

Věk (65-75 let; OR 3,0 a ≥75 let; OR 6,2)
 Střední až vysoká aktivita on. (OR 1,9)
 Prednison >10 mg/den (OR 1,7)
 Rituximab (OR 4,0)

Imunosupresivní léčiva (OR 2,2)
 Sulfasalazin (OR 3,6)
 Mužské pohlaví (OR 1,5)
 Kardiovaskulární onemocnění (OR 1,9)
 Plicní onemocnění (OR 1,7)

Doporučení pro AIIRD (ACR)

- Vakcinace proti Covid-19
- Jakákoliv mRNA vakcína
- U mnohodávkových vakcín vhodné pokračovat stejnou při 2.-3. dávce
- U AIIRD očkováných 3 dávkami, pokud lze očekávat nedostatečnou imunogenicitu, lze přidat 2 další dávky
- Očkovat bez ohledu na prodělání Covid-19
- Není potřebné rutinně stanovovat protilátky proti Covid-19
- U AIIRD s vysokým rizikem je doporučena preexpoziční profylaxe, postexpoziční profylaxe (asymptomat.) a léčba (symptomat.) anti-Covid-19 mAbs
- Očkovat AIIRD co nejrychleji bez ohledu na aktivitu/závažnost onem.
- Očkovat členy domácnosti pacienta s AIIRD

Acetaminofen, NSA	Přerušete podávání léčby na 24h , pokud to umožní aktivita onemocnění
csDMARD (MTX, SAS, LEF) tsDMARDs (JAKi) Imunosupresivní csDMARDs (AZA, CPA p.o., MMF, inhibitory kalcineurinu)	Přerušete podávání léčby na 1-2 týdny po každé dávce vakcíny, pokud to umožní aktivita onemocnění.
Cyklofosfamid i.v.	Načasujte podání tak, aby k němu došlo přibližně 1 týden po každé dávce vakcíny, pokud je to možné.
Hydroxychlorochin; IVIG	Žádné úpravy terapie ani načasování očkování nejsou nutné.
Cytokinové inhibitory (TNF, IL-6R, IL-1, IL-17, IL-12/23, IL-23)	Úprava terapie ani načasování očkování nejsou pravděpodobně nutné. *
Abatacept s.c. Belimumab s.c.	Přerušete podávání léčby na 1-2 týdny po každé dávce vakcíny, pokud to umožní aktivita onemocnění.
Abatacept i.v.	Načasujte očkování tak, aby proběhlo 1 týden před další dávkou i.v. abataceptu.
Rituximab (další CD20 depleční th)	Načasujte podání tak, aby bylo očkování zahájeno přibližně 2-4 týdny před dalším plánovaným cyklem rituximabu; ideálně tedy 5-6 měsíců po podání rituximabu, pokud to umožní aktivita onemocnění.

1. <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/COVID-19-Vaccine-Clinical-Guidance-Rheumatic-Diseases-Summary.pdf>

2. Landewé et al. Ann Rheum Dis 2022 3. Senolt et al. Ces Revmatol 2022

Závěr

- Riziko infekce u pacientů s AIIRD je zvýšené
- Frekvence vakcinace v ČR (zejména proti chřipce a pneumokoku) u AIIRD před zahájením imunosupresivní léčby je výrazně nižší než světový průměr
- Očkovat v období stabilní fáze onemocnění, ideálně před zahájením imunosupresivní léčby
- Inaktivované vakcíny jsou u AIIRD na DMARDs bezpečné a účinné
- Živé atenuované vakcíny u AIIRD na IS terapii lze opatrně zvážit individuálně
- Potřeba zlepšit informovanost revmatologů, praktických lékařů

Děkuji za pozornost!

Doporučení, která vypadla v 2019 proti 2011

Doporučení č.10 (evidence IV, síla D, Delphi 9,5)

U hyposplenických / asplenických pacientů s AIIRD očkovat proti chřipce, pneumokokům, meningokokům, HiB

Doporučení č.12 (evidence -, síla D, Delphi 9,3)

Očkovat pacienty s AIIRD, kteří plánují cestovat, je doporučeno podle obecných pravidel. Výjimku tvoří živé atenuované vakcíny, které nemají být aplikovány pacientům s AIIRD.

Individuální zvážení před cestou:

- břišní tyfus (polysacharid)
- poliomyelitis (inaktivovaná)
- meningokok (kvadruvalentní konjugovaná)
- rabies (inaktivovaná)
- Japonská encefalitida (inaktivovaná)
- cholera (inaktivovaná)

Živé atenuované vakcíny jsou kontra-indikované u AIIRD na imunosupresi:

- p.o. břišní tyfus
- p.o. poliomyelitis
- BCG
- žlutá zimnice

Doporučení č.13 (evidence III, síla C-D, Delphi 9,4)

Očkovat pacienty s AIIRD vakcínou BCG není doporučeno