

Očkovanie pacientov so sclerosis multiplex z pohľadu súčasných odporúčaní



prof. MUDr. Mgr. **Miloš Jeseňák**, PhD., MBA, Dott.ric., MHA, FAAAAI

Klinika detí a dorastu • Klinika pneumológie a ftizeológie • Oddelenie klinickej imunológie a alergológie JLF UK a UNM Martin
XIX. Hradecké vakcinologické dny 2024

Vyhlásenie o potenciálnom konflikte záujmov

Člen Advisory board	Novartis • Abbvie • Takeda • Merck Sharp & Dohme • Chiesi • Pfizer • ALK • Stallergen Greer • Kalvista • SOBI • Moderna • AstraZeneca
Medicínsky konzultant	Novartis • Abbvie • Takeda • Merck Sharp & Dohme • CSL Behring • SOBI • ALK • Imunoglukan • AstraZeneca
Spolupráca na výskumných úlohách	Novartis • Abbvie • Takeda • BioCryst • Imunoglukan
Iná spolupráca (prednáška, články)	Novartis • BerlinChemie Menarini • Abbvie • Takeda • MerckSharp & Dohme • ALK • Stallergenes Greer • Imunoglukan • CSL Behring • Pfizer • Chiesi • Worwag • Schwabe • IBSA Slovakia • Angelini • Zentiva • Sanofi

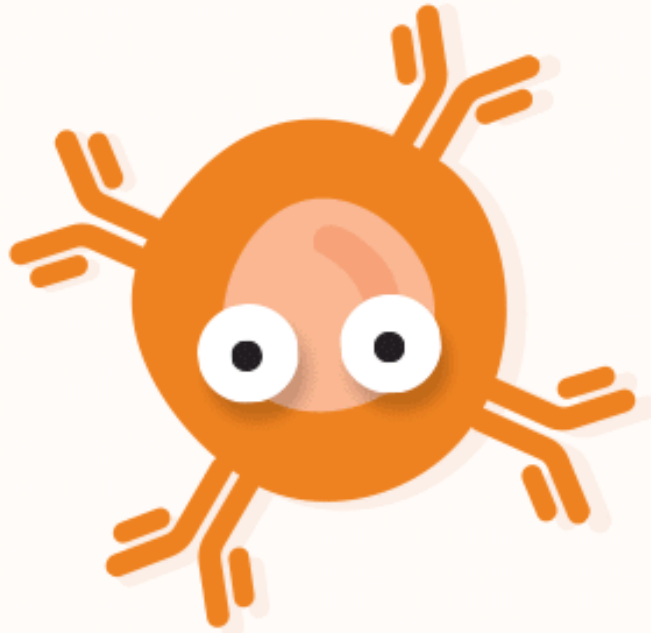
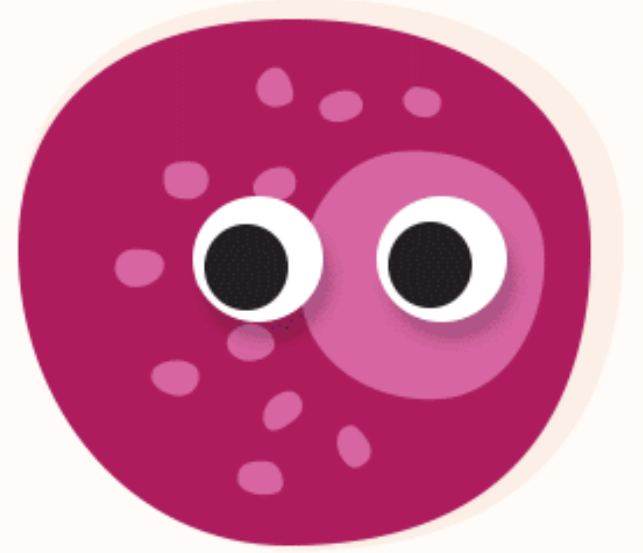
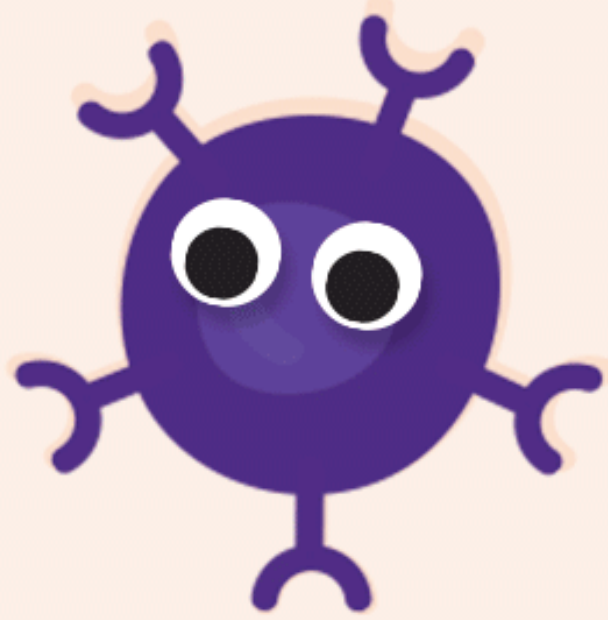
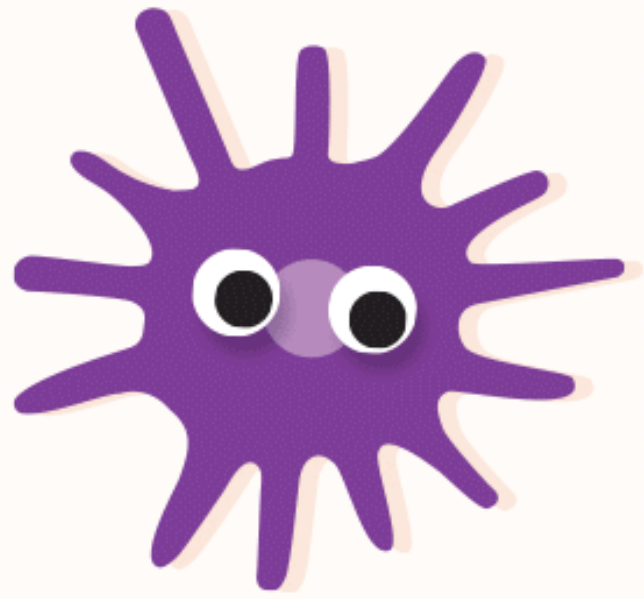
Príjem peňažného alebo nepeňažného plnenia v príslušnom kalendárnom roku

Táto prednáška nebola podporená žiadnou farmaceutickou spoločnosťou.

Účelom prednášky nie je reklama liekov.

Jej účelom je výlučne zdieľanie výsledkov klinických štúdií, výmena skúseností z klinickej praxe a podpora odbornej medicínskej diskusie.

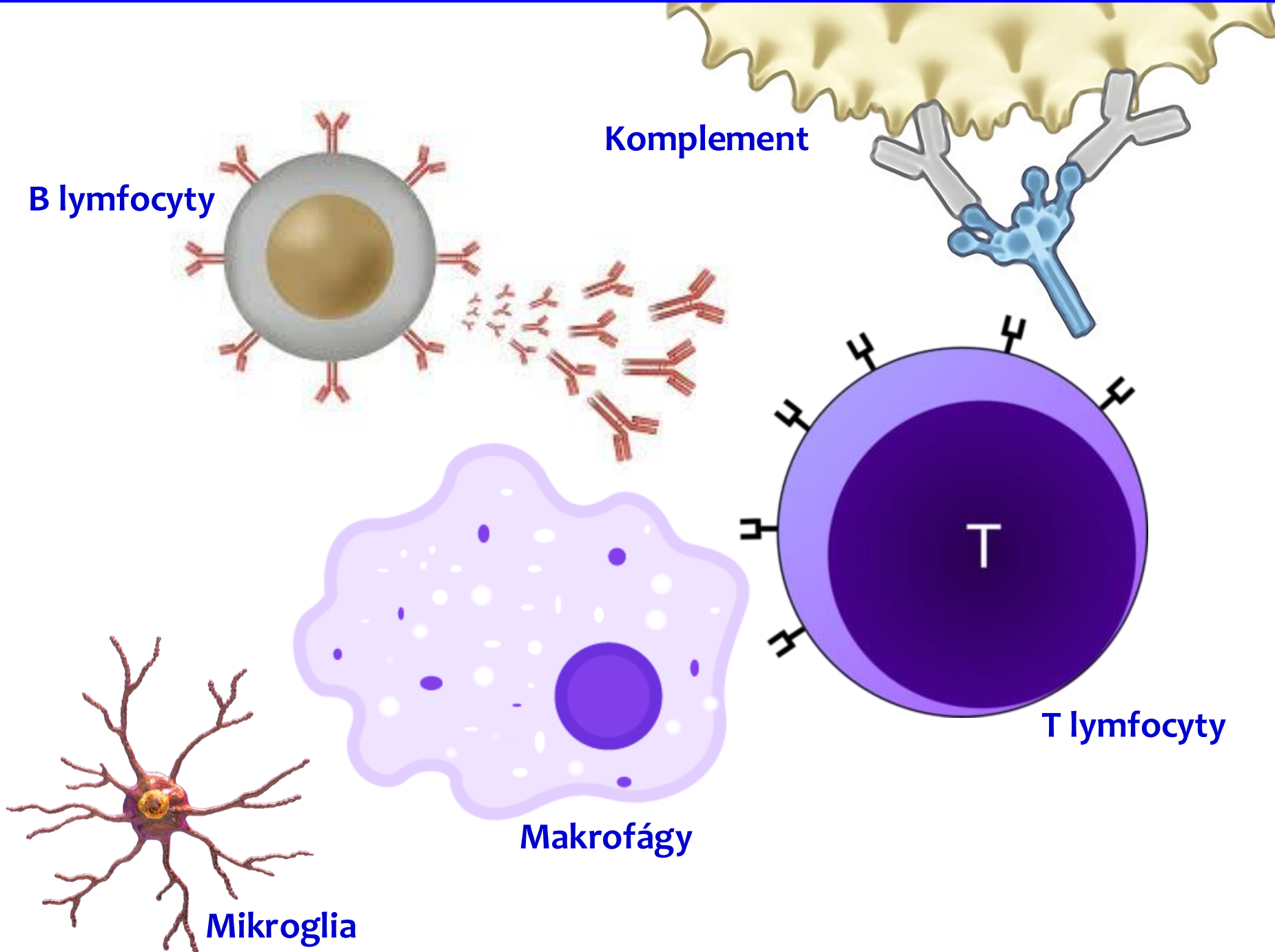
Imunita, imunitný systém & *sclerosis multiplex*



Imunitný systém

udržiava rovnováhu





Imunointervennčná liečba & SM

↓ počtu T-lymfocytov na periférii

Alemtuzumab (anti-CD52)

STOP indukcie a proliferácie autoreaktívnych T-lymfocytov

IFN- β
Glatiramér acetát
Teriflunomid
Dimetylfumarát

Selektívna deplécia imunocytov

Kladribín

Blokáda autoreaktívnych T-lymfocytov do CNS

Natalizumab (anti- α_4 VLA4)

Indukcia NK-buniek

Daclizumab (anti-CD25)

Retencia T a B-lymfocytov v sekundárnych lymf. tkanivách

Fingolimod
Siponimod

STOP aktivácie autoreaktívnych T-lymfocytov cez B-lymfocyty

Ocrelizumab (anti-CD20)
Ofatumumab (anti-CD20)

**Sekundárne imunodeficiencie,
lymfopénia
& *DMT liečba SM***

Lymfopénia

ako dôsledok DMT liečby SM

Lymfopénia je **relatívne častým dôsledkom** pri väčšine DMT

Význam pri **efekte liečby**

Stredná/závažná lymfopénia – **limitácia pre pokračovanie v TH**

Je to obvykle **len jeden z faktorov efektu liečby**

Iné modifikujúce faktory
(vek, fajčenie, stres, komorbidity, genetika a i.)

Možný pozitívny prediktor odpovede
(variabilné výsledky štúdií)

Variabilný vzťah k riziku infekcií
(oportúnne, JCV – PML, herpetické)

Perzistujúca alebo tranzientná
(nejasné mechanizmy)

Nemusí reflektovať reálne počty lymfocytov v tele
(sekvestrácia do sekund. lymf. tkanív)

Lymfopénia

ako dôsledok DMT liečby SM

Potrebný **monitoring** pri
vybraných formách DMT

Monitoring infekcií
(herpetické, oportúnne,
bakteriálne)

**Definované kritériá pre
vysadenie liečby**
(fingolimod, DMF, kladribín)

Preventívne opatrenia
(antiinfekčná profylaxia, očkovanie,
imunoglobulíny, imunomodulácia)

Limitácie pre očkovanie
(KI pre živé vakcíny, možný pokles
odpovede po neživých vakcínach)

**Vysokoindividuálny
prístup**

Lymfopénia ako dôsledok DMT liečby SM

Dimetylfumarát

~ 30% pokles, následne stab., pokles najmä T lymf., menej B lymf., aj po vysadení liečby môže perzistovať lymfopénia, obvykle ale cca 4-tt. rekonštitúcia; aditívny efekt veku

< 500 bb./ μ l – 6 mesiacov → STOP liečby

Kladribín

Dlhodobá lymfopénia (deplécia B lymf., $\downarrow\downarrow$ CD4, \downarrow CD8) – obvykle korekcia do 9 mesiacov; podmienky liečby (v 2. roku - > 800 bb./ μ l)

< 500 bb./ μ l → monitoring
< 200 bb./ μ l → antivirotická profylaxia

Fingolimod

Redistribúcia leukocytov, rýchly 70-80% pokles v priebehu 4-6 hod. po prvej dávke; perzistuje počas liečby; rekonštitúcia cca 1-2 mesiace po vysadení

< 200 bb./ μ l → STOP liečby

Teriflunomid

Len zriedkavo lymfopénia aj neutropénia – cca 15% pokles – obvykle reverzibilná počas liečby

Glatiramer acetát

Bez výraznejších zmien v počte leukocytov/lymfocytov; mierny pokles B lymfocytov

Interferóny

20 – 30% pokles v počte lymfocytov, obvykle prechodný efekt; efekt v priebehu 1 mesiaca; výraznejší efekt na pamäťové B lymf. ale pokles aj CD4 a CD8

Lymfopénia ako dôsledok DMT liečby SM

Okrelizumab Ofatumumab

Rýchla deplécia CD20⁺ B lymfocytov s periférnej krvi v priebehu 14 dní liečby; mierny pokles aj T lymfocytov a celkových lymfocytov
Rekonštitúcia B lymfocytov do periférnej krvi – cca 72 týždňov (27 – 175 týždňov)
Riziko hypogamaglobulinémie
Pre imunológov zaujímavá skupina pacientov bez návratu B lymf. do periférie (primárny IDS?)

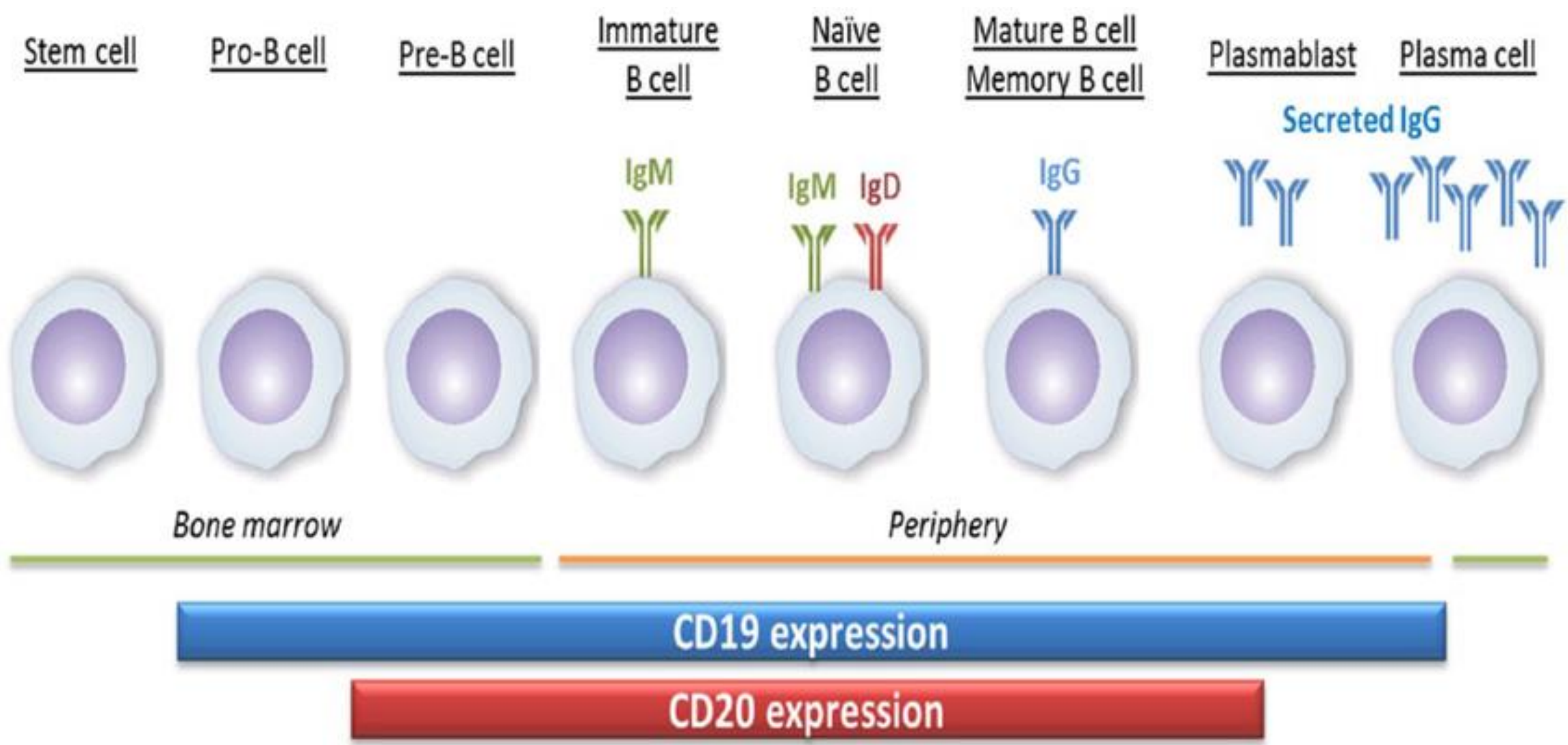
Natalizumab

Vzostup leukocytov aj lymfocytov v periférnej krvi;
Intratekálna redukcia CD4 lymfocytov

Alemtuzumab

Takmer kompletná deplécia lymfocytov v periférnej krvi v priebehu cca 7 dní od podania
Riziko hypogamaglobulinémie
Rekonštitúcia B lymfocytov v priebehu cca 6 mesiacov
Rekonštitúcia T lymfocytov pomalšia – CD4 T lymf. 1 – 2 roky, CD8 T lymf. 2 – 3 mesiace

B-deplečná liečba & *sclerosis multiplex*



Hypogamaglobulinémia

ako dôsledok DMT liečby SM

Hypogamaglobulinémia
ako dôsledok DMT liečby
(najmä anti-CD20 a CD52)

Hypogamaglobulinémia aj
pri iných formách DMT
(ale zriedkavejšie)

Vyšetrenie pred začatím
DMT
(IgG, IgA, IgM)

Faktor pri rozhodovaní sa
o forme DMT

Monitoring počas liečby
- podľa infekcií
(raz za 3 – 6 mes.)

Cca 11 % pacientov (~ 1/3)
(rituximab > okrelizumab >
ofatumumab)

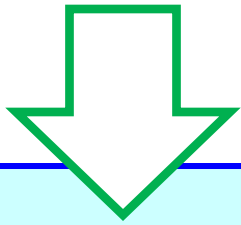
Možnosť aj perzistujúcej
hypogamaglobulinémie po
ukončení liečby

Najmä ↓ IgG a IgM
(+ efekt vyššieho veku a
hypogamaglobulinémie pred DMT)

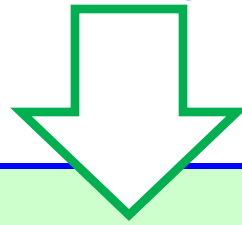
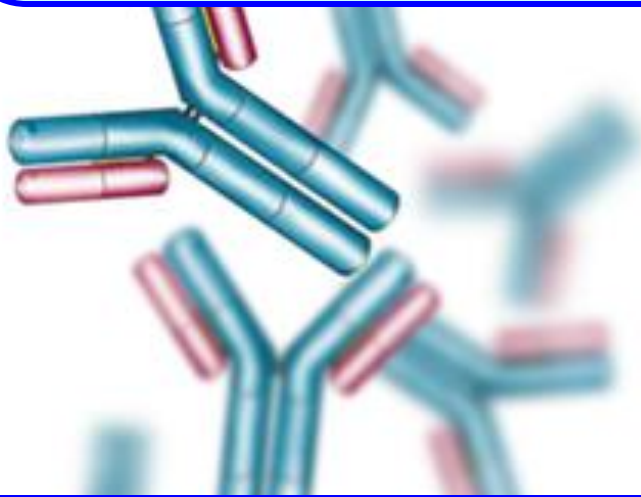
↑ riziko infekcií
(najmä respiračné a závažné)

Sekundárne imunodeficiencie

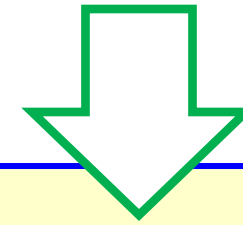
Prevenencia infekčných komplikácií



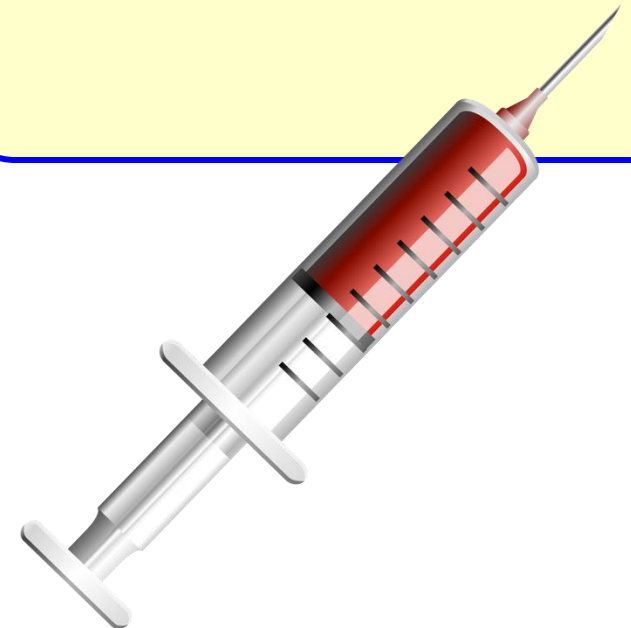
**Substitúcia
imunoglobulínov**



**Antiinfekčná
profylaxia**



Očkovanie



Očkovanie pacientov *so sclerosis multiplex*

Chronické choroby & infekcie

základné fakty

Infekcie = štandardná „súčasť“ klinického obrazu mnohých chronických ochorení

Dôsledok samotného ochorenia (pridružená porucha imunity) ako aj podávanej liečby (imunosupresíva, kortikoidy)

Infekcie ako príčina zhoršenia chronického ochorenia (+ priame aj nepriame náklady)

Cielený skríning infekcií ako aj ich razantná liečba

OČKOVANIE = nevyhnutná súčasť manažmentu chronických ochorení a prevencie infekcií
↔ *paradoxne mnohokrát nesprávne kontraindikované*
OČKOVANIE V ŠPECIÁLNYCH SITUÁCIÁCH

Očkovanie

pacientov s SM

Počas stabilizovanej
fázy ochorenia

Nie počas relapsu
alebo krátko po ňom
(odstup 4 – 6 tt.)

Brat' do úvahy
aplikovanú liečbu

Odsledovanie a
monitoring pacienta

Komunikovať
riziko infekcií pri SM

Poučiť pacienta o
možných NÚ

Očkovanie

& sclerosis multiplex

Očkovanie
vo vzťahu k
vzniku a
zhoršeniu
priebehu SM

Očkovanie ako
súčasť
manažmentu
SM

Očkovanie
pred
indikáciou
niektorých
foriem DMT

Očkovanie po
transplantácii
krvotvorných
buniek

SM a riziko jej zhoršenia po
prekonaní niektorých infekcií

DMT liečba SM vo vzťahu k rozvoju
imunodeficiencie

DMT liečba SM vo vzťahu k zvýšeniu
rizika vybraných infekcií

DMT liečba SM vo vzťahu k
očkovaniu

Očkovanie

& vznik sclerosis multiplex

TABLE D-5 Continued

Chapter	Vaccine	Condition	Evidence	Quality	Conclusion
10	DT, cont				Inadequate
4	MMR				Inadequate
8	Hep				Inadequate
6	Infl				Inadequate
8	Hep				Inadequate
10	DT, cont				Inadequate
8	Hep				Inadequate
10	DT, cont				Inadequate
7	Hepatitis A	Multiple Sclerosis	Insufficient	Lacking	Inadequate
9	HPV	Multiple Sclerosis	Insufficient	Lacking	Inadequate

V súčasnosti **neexistujú dôkazy**, že by očkovanie viedlo **k vzniku SM**

Očkovanie **nevedie k exacerbácii SM** a zhoršeniu jej priebehu

Prirodzené prekonanie danej infekcie (napr. chrípky) je spojené s rizikom **exacerbácie SM**

Zdroj: Institute of Medicine. Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality. Washington DC: 2012

Ghaderi S. et al. Eur J Epidemiol 2019 • Williamson EML. et al. Curr Neurol Neurosci Rep 2016 • Farez MF. et al. Neurology 2019

Mailand MT. et al. J Neurol 2017 • Sestilli C. et al. Hum Vaccine Immunother 2019 • Hapfelmeier A. et al. Neurology 2019

ECTRIMS/EAN consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: Improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs

Susana Otero-Romero*, **Christine Lebrun-Frénay*** , **Saúl Reyes**, **Maria Pia Amato** , **Magda Campins**, **Mauricio Farez**, **Massimo Filippi** , **Yael Hacoheh**, **Bernhard Hemmer** , **Rosa Juuti**, **Melinda Magyari** , **Celia Oreja-Guevara** , **Aksel Siva** , **Sandra Vukusic***  and **Mar Tintoré*** 

Multiple Sclerosis Journal

2023, Vol. 29(8) 904–925

DOI: 10.1177/

13524585231168043

© The Author(s), 2023.



Article reuse guidelines:
[sagepub.com/journals-
permissions](https://sagepub.com/journals-permissions)

Očkovanie

& *sclerosis multiplex*

Potrebné
dodržiavať
pravidlá v
rámci NIP
danej krajiny

Dodržiavať
eventuálne KI
(napr. aplikácia živých
vakcín počas DMT)

Doplnenie
odporúčaných
vakcín pre SM
(napr. varicela,
chrípka a i.)



Neživé (inaktivované) vakcíny & sclerosis multiplex

**Nie sú KI pre SM
pacientov**

(pri anti-CD20 liečbe 2 tt. pred
začatím)

**Nie počas relapsu
a krátko po ňom**
(cca 4 – 6 týždňov)

**V rámci NIP:
diftéria + tetanus**

**Pri anti-CD20 liečbe:
pasívna
imunoprolaxia**

(anti-tetanické sérum, ak bola
aplikovaná liečba 6 mes. pred
poranením)

**Každoročné
očkovanie proti
chrípke**

(interferóny a glatirameracetát –
dobrá imunogenita, ostatné
preparáty slabšia imunogenita – na
zváženie podanie 2 dávok)

**Vhodné preočkovanie
proti pertussis, a
na závaženie očkovanie
proti HPV, KME a
pneumokokom**

Živé (atenuované) vakcíny & sclerosis multiplex

**Očkovanie 4 – 6 tt.
pred začatím DMT**

(očkovanie počas nej len za jednoznačného benefitu oproti riziku – v rukách centier)

**Počas DMT sú
tieto vakcíny KI**

**Možno po
ukončení DMT s
istým odstupom**

**Očkovanie proti
varicеле* pred
začatím DMT**

(pred začiatkom liečby u neimúnnych osôb)

**Očkovanie proti
herpes zosteru**

(pri kortikoterapii, u ôsob po prekonaní varicely, od 50. roku života, zváženie benefit/riziko)

**Cestovateľské
vakcíny**

(žltá zimnica, japonská encefalitída)

* optimálne 2 dávky s odstupom 4 tt.

Živé (atenuované) vakcíny & DMT

Prípravok/liek	Podanie živej vakcíny	
Fingolimod	4 týždne pred	2 mesiace po
Teriflunomid	4 týždne pred	6 mesiacov po
Alemtuzumab	6 týždňov pred	6 mesiacov po
Dimethyl fumarát	6 týždňov pred	3 mesiace po
Natalizumab	6 týždňov pred	3 mesiace po
Okrelizumab (+ ostatná anti-CD20 liečba)	4 týždne pred (LAV) 2 týždne pred (IV)	6 - 12 mesiacov po (v závislosti od návratu B-lymfocytov do periférnej krvi)
Kortikoidy (> 2 mg/kg/D alebo 20 mg prednizónu viac ako 2 tt.)	4 týždne pred (LAV) 2 týždne pred (IV)	1 – 3 mesiace po

Primoinfekcia VZV

Pacienti s imunosupresiou

Chemoprophylaxia:

Acyklovir (20 mg/kg/dávku 4x denne – max. 3200 mg/deň)

Valacyklovir (20 mg/kg/dávku 3x denne – max. 3000 mg/deň)

Začať na 7. – 10. deň po expozícii a pokračovať 7 dní u jedincov bez imunity voči VZV

Pasívna imunoprophylaxia:

Varitect[®] (špecifický imunoglobulín proti VZV) **NEDOSTUPNÝ**

IVIG (400 mg/kg/deň – jedna dávka do 10. dňa od expozície)

Cocoon stratégia

očkovanie blízkych osôb do

3 – 5 dní (ideálne do 3 dní)

(ak je to možné) u kontaktných pacientov,
2 dávky s odstupom minimálne 28 dní)

Očkovanie & sclerosis multiplex

Pár slov na záver...

Očkovanie =
súčasť
manažmentu SM
pacientov

Neživé vakcíny
vo všeobecnosti
bez obmedzení
(nie počas relapsu a
krátko po ňom)

Živé vakcíny 4 –
6 tt. pred
začatím DMT
(najmä varicela)

Živé vakcíny sú
KI počas DMT
(po jej ukončení
možno za istých
okolností podať)

Vakcíny nie sú
spojené s
rozvojom SM a
jej relapsov

Jasné pravidlá,
odporúčania
odborných
spoločností