

Vakcinace u pacientů s imunitně zprostředkovanými zánětlivými revmatickými onemocněními

Jiří Vencovský
Revmatologický ústav, Praha

26.11.2021, Praha

van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al.
EULAR recommendations for vaccination in adult patients with
autoimmune inflammatory rheumatic diseases.
Ann Rheum Dis 2011;70:414–22.

Nové přehledné články a doporučení

- Westra J, et al. Vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11(3):135-45.
- Friedman MA, Winthrop KL. Vaccines and Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: Practical Implications for the Rheumatologist. *Rheum Dis Clin North Am* 2017;43(1):1-13.
- Furer V, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):39-52.
- Furer V, et al. Incidence and prevalence of vaccine preventable infections in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD): a systemic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for vaccination in adult patients with AIIRD. *RMD Open* 2019;5(2):e001041.
- Rondaan C, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open* 2019;5(2):e001035.
- Friedman MA, Curtis JR, Winthrop KL. Impact of disease-modifying antirheumatic drugs on vaccine immunogenicity in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis* 2021;80(10):1255-1265.
- Furer V, et al. Point of view on the vaccination against COVID-19 in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *RMD Open* 2021;7(1):e001594. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001594. PMID: 33627440; PMCID: PMC7907831.

Vakcinace u imunitně zprostředkovaných zánětlivých revmatických onemocnění (IZZRO)

- Tito nemocní mají všeobecně zvýšené riziko infekčních komplikací
 - vlastní onemocnění
 - podávaná imunosupresivní léčba.
- Vakcinace umožní vybudovat solidní imunitní odpověď vůči danému patogenu a ochránit před infekcí.
- Očkovat před podáním imunosupresivního léku a vyčkat do doby vytvoření po-vakcinační imunity.
- Častá potřeba očkovat v průběhu terapie. Imunosupresivní léčba může bránit dostatečné odpovědi na očkovací látku.
- Vliv očkování na vlastní základní onemocnění a jeho možnou aktivaci
 - podání vakcíny často vyvolá celkovou nespecifickou aktivaci imunitního systému s následným oživením i mechanismů specifických
 - z těchto důvodů je lepší, když je očkování prováděno v době klidového stavu onemocnění.
- Neživé vakcíny je možné podávat i společně s glukokortikoidy, imunosupresivy, biologickými nebo cílenými syntetickými léky modifikujícími průběh choroby.
- Živé atenuované vakcíny jsou za takových okolností povětšinou kontraindikované, protože se může rozvinout infekce v terénu neschopném potlačit množení i oslabeného viru.
- Účinnost očkování se hodnotí
 - srovnáním frekvence onemocnění mezi skupinou očkovaných a neočkovaných
 - odhadem podle hladiny protilátek
 - kvantifikací buněčné imunity.

Obecné principy očkování u IZZRO

1. Každoročně vyhodnocovat stav očkování a indikace k dalšímu očkování.
2. Vysvětlit potřebu očkování, individualizovaný očkovací program, sdílené rozhodování - lékař primární péče, revmatolog a pacient.

Typy vakcín

Tabulka 1 Typy vakcín. Upraveno podle [1].

Neživé	Záškrt, hepatitida A, hepatitida B, Haemophilus influenzae b, lidský papilomavirus, chřipka, Neisseria meningitidis, černý kašel, parenterální poliomyelitida, Streptococcus pneumoniae (polysacharidový a konjugovaný), tetanový toxoid, klíšťová encefalitida, parenterální břišní tyfus, herpes zoster, covid-19
Živé atenuované	Spalničky, příušnice, orální poliomyelitida, orální břišní tyfus, varicella zoster, žlutá zimnice

Očkování proti **chřipce** se důrazně doporučuje většině pacientů s IZZRO

- Pacienti s IZZRO mají vyšší riziko nákazy chřipkou ve srovnání s běžnou populací, zejména >65 let.
- Sezónní *trivalentní vakcína proti chřipce* snižuje incidenci a bakteriální komplikace chřipky, hospitalizace a úmrtnost na chřipku/pneumonii.
- Očkování proti chřipce je imunogenní u pacientů s RA, SLE, AAV, SSc a PsA léčenými všemi DMARDs, s výjimkou rituximabu.
- Dočasné přerušení léčby MTX zlepšuje imunogenicitu očkování proti chřipce u pacientů s RA, přičemž nejlepší výsledky byly dosaženy tehdy, když byl MTX přerušen 2 týdny před a 2 týdny po očkování. V současné době se však nedoporučuje přerušit podávání MTX před očkováním proti chřipce nebo po něm. U JAK inhibitorů jsou známy výsledky klinického hodnocení s tofacitinibem, ve kterém neměl tento lék významný vliv jak na počet pacientů tvořících protilátky proti chřipce tak i na jejich hladinu.
- Většina studií zkoumajících imunogenicitu a bezpečnost *pandemické monovalentní chřipkové vakcíny* zjistila snížený efekt u pacientů s IZZRO (většinou RA a SLE) a na většinu imunosupresivních léků, ačkoli většinou vyvinuli ochranné protilátky, s výjimkou pacientů léčených rituximabem a abataceptem.
- Po očkování sezónní i pandemickou chřipkovou vakcínou byla aktivita onemocnění u většiny pacientů stabilní a vyskytly se pouze mírné nežádoucí účinky, srovnatelné se zdravými pacienty.

Většině pacientů s IZZRO by mělo být doporučeno očkování proti pneumokokům

- Riziko plicní infekce je u pacientů s IZZRO vysoké, např. u SLE 13x vyšší než běžná populace.
- 2 pneumokokové vakcíny: 13-valentní pneumokoková konjugovaná vakcína (PCV13, Prevenar) a 23-valentní pneumokoková polysacharidová vakcína (PPSV23, Pneumovax).
- Step-up PCV13 prime - - - PPSV23 (odstup 8 týdnů). Doporučuje CDC a Evropská společnost klinické mikrobiologie a infekčního lékařství pro malé děti a dospělé starší 65 let a pacienty s rizikem pneumokokového onemocnění.
- Imunogenicitu PCV13 byla hodnocena u malých skupin pacientů s RA a bylo zjištěno, že vyvolává odpovídající humorální odpověď, i když byla snížena při léčbě MTX, u SLE a vaskulitidy. Nekontrolovaná studie u nemocných léčených baricitinibem ukázala dobrou odpověď asi u 2/3 nemocných, což je srovnatelné s výsledky, kterých je dosaženo u neléčené populace. Tocilizumab neměl vliv na vakcinaci proti pneumokokům.
- Účinnost PPSV23
 - randomizovaná D-B s PPSV23 v prevenci pneumonie u RA neprokázala lepší účinnost vakcíny oproti placebu
 - retrospektivní studie dlouhodobé účinnosti PPSV23 u RA s MTX prokázala zvýšené relativní riziko vzniku pneumonie u neočkovaných pacientů (9,7x).
 - po vakcinaci vyvinulo uspokojivou odpověď 45% nemocných léčených tofacitinibem proti 68% na placebu. Přerušení tofacitinibu na 1 týden před a 1 týden po vakcinaci přineslo určité vylepšení odpovědi.
 - dlouhodobá imunogenicitu PPSV23 byla hodnocena ve dvou studiích u pacientů s RA léčených MTX a biologickými léčivy. Obě prokázaly dlouhodobé přetrvání protilátek, a to až 7 let.
- Obecně horší efekt při léčbě RTX a ABA.
- Nebyly bezpečnostní signály, kromě pacientů s periodickou horečkou spojenou s kryopyrinem (CAPS), u nichž se může vyvinout lokální a systémová reakce na PPSV23.

Pacienti s IZZRO by měli být očkováni **tetanovým toxoidem** v souladu s doporučeními pro běžnou populaci.

- Pacienti s RA a SLE vykazují uspokojivou odpověď po očkování pomocí tetanového toxoidu, srovnatelnou se zdravými lidmi.
- To platí i pro pacienty s RA na imunosupresivních léčích, včetně těch, kteří jsou léčeni pomocí rituximabu více než před 24 týdny.
- Léčba belimumabem neovlivňuje hladinu protilátek u SLE.
- V případě vysokého rizika u nemocných léčených rituximabem se při expozici tetanu doporučuje použít pasivní imunizaci.
- Nekonstantně byla popsána mírně snížená odpověď při léčbě baricitinibem, TNF inhibitory či abataceptem, ale hladiny dosažených protilátek jsou většinou dostatečné.
- Menší vliv imunosupresivní terapie než u jiných vakcín se přisuzuje možnému přetrvávání paměťových B lymfocytů z předchozích očkovaní.

U vysoce rizikových pacientů zvážit očkování proti herpes zoster

- Pacienti s IZZRO jsou vystaveni zvýšenému riziku HZ v porovnání s běžnou populací z důvodů základního onemocnění a z důvodů podávané léčby (JAKi, méně glukokortikoidy, TNFi).
- Živá oslabená vakcína proti HZ snížila riziko HZ o 51 % - 70 % u imunokompetentních jedinců ve věku 50 let a starších ve dvou randomizovaných zaslepených studiích.
- Zostavax již není v ČR k dispozici.
- Rekombinantní vakcína Shingrix je v Evropě licencována od března 2018.
- Vakcína je doporučena pro dospělé od 50 let včetně immunosuprimovaných osob.
- Podává se ve dvou intramuskulárních dávkách podávaných s odstupem 2 až 6 měsíců.
- Bezpečnost a účinnost vakcíny nebyly dosud u pacientů s řadou IZZRO dostatečně zkoumány.
- Problém s dostupností. Není hrazena.
- Zvýšené riziko dnavého záchvatu. Aktivace NLRP3 inflammasomu? Adjuvans??

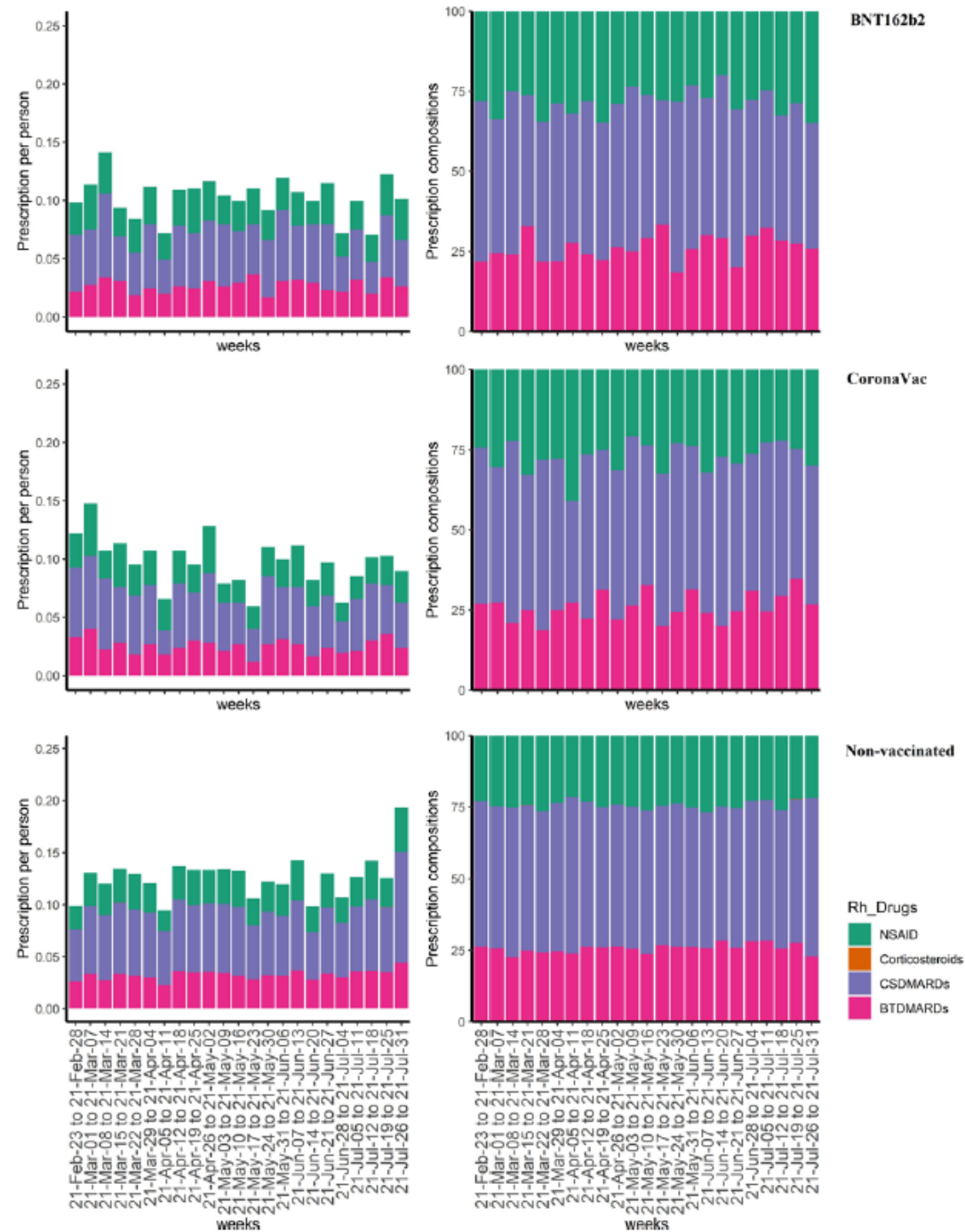
Vakcinace proti COVID-19

- Imunosuprimovaní nemocní s IZZRO onemocní snadněji a mohou mít závažnější průběh onemocnění COVID-19.
- Revmatická onemocnění nejsou kontraindikací očkování proti SARS-CoV-2.
- Metaanalýza – celkově je pravděpodobnost sérokonverze snížena. Horší u RA a vaskulitid.
 - > 90% TNFi, anti-integrin, anti-IL-17, anti-IL-6 a anti-IL-12/23
 - < 70% rituximab a abatacept
 - 70 - 90% GK, MTX, HCQ, JAKi, MMF, LEF. Kombinace TNFi+MTX(IS) 1,6x horší, než samostatné TNFi.
- Doporučení krátkodobě nepodávat MTX, JAKi 1 – 2 týdny po podání vakcíny, CFA podat 1 týden po vakcinaci, ne před vakcinací, a abatacept vynechat 1 týden před a 1 týden po vakcinaci. RTX – vakcinovat co nejdéle po podání; infuzi 2-4 týdny po vakcinaci.
- Studie OCTAVE: 100% odpověď vs. 60% u imunokompromitovaných nemocných. Na buňkách závislá odpověď byla normální u všech – argument pro vakcinaci i v případech významné imunosuprese.

Reakce po očkování proti SARS-CoV-2

- Různé diagnózy. GRA (2860 očkovaných)
 - Vzplanutí 4,6%.
 - Únava/somnolence (33%), bolesti hlavy (28%), teploty, zimnice (20%).
- RA (77 očkovaných)
 - Vzplanutí 7,8%. Trvání do 2 týdnů.
 - Konzistentní s frekvencí vzplanutí po vakcinaci H-Z (6,7%) či hepatitis B (2,2%)

Týdenní preskripce léků souvisejících s artritidou u RA po očkování proti Covid-19



Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel

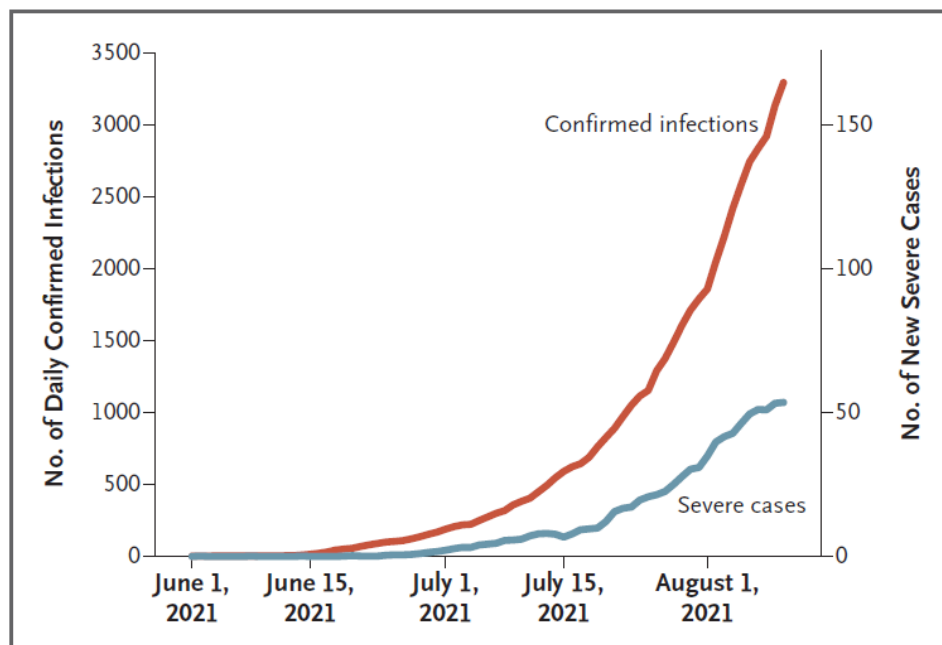
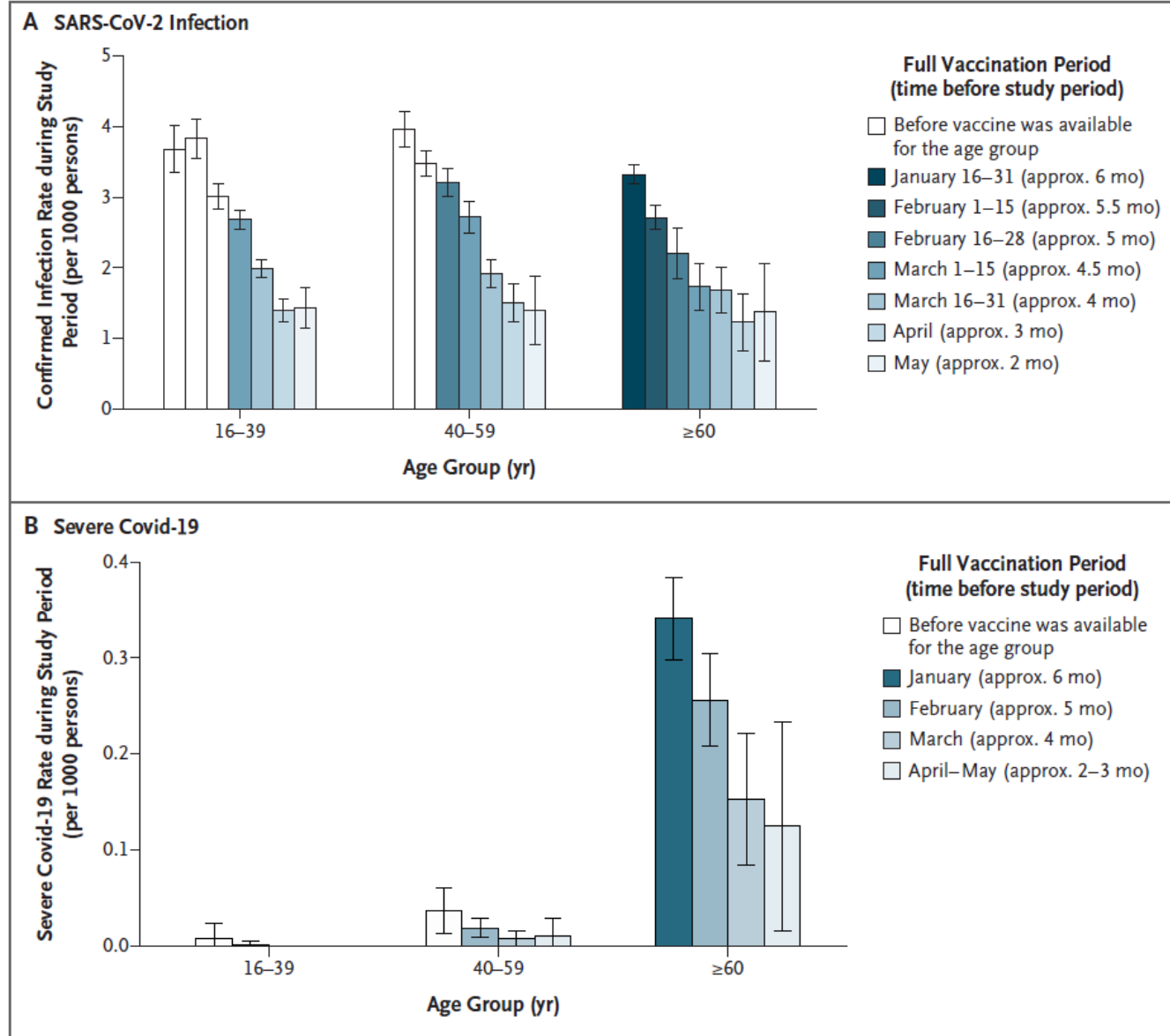


Figure 1. Daily Confirmed SARS-CoV-2 Infections and New Cases of Severe Covid-19 among Fully Vaccinated Persons in Israel, June through Early August 2021.

The graph shows increases in the numbers of daily severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infections and new cases of severe coronavirus disease 2019 (Covid-19), on different scales, during the delta variant wave among persons who had received two doses of vaccine.

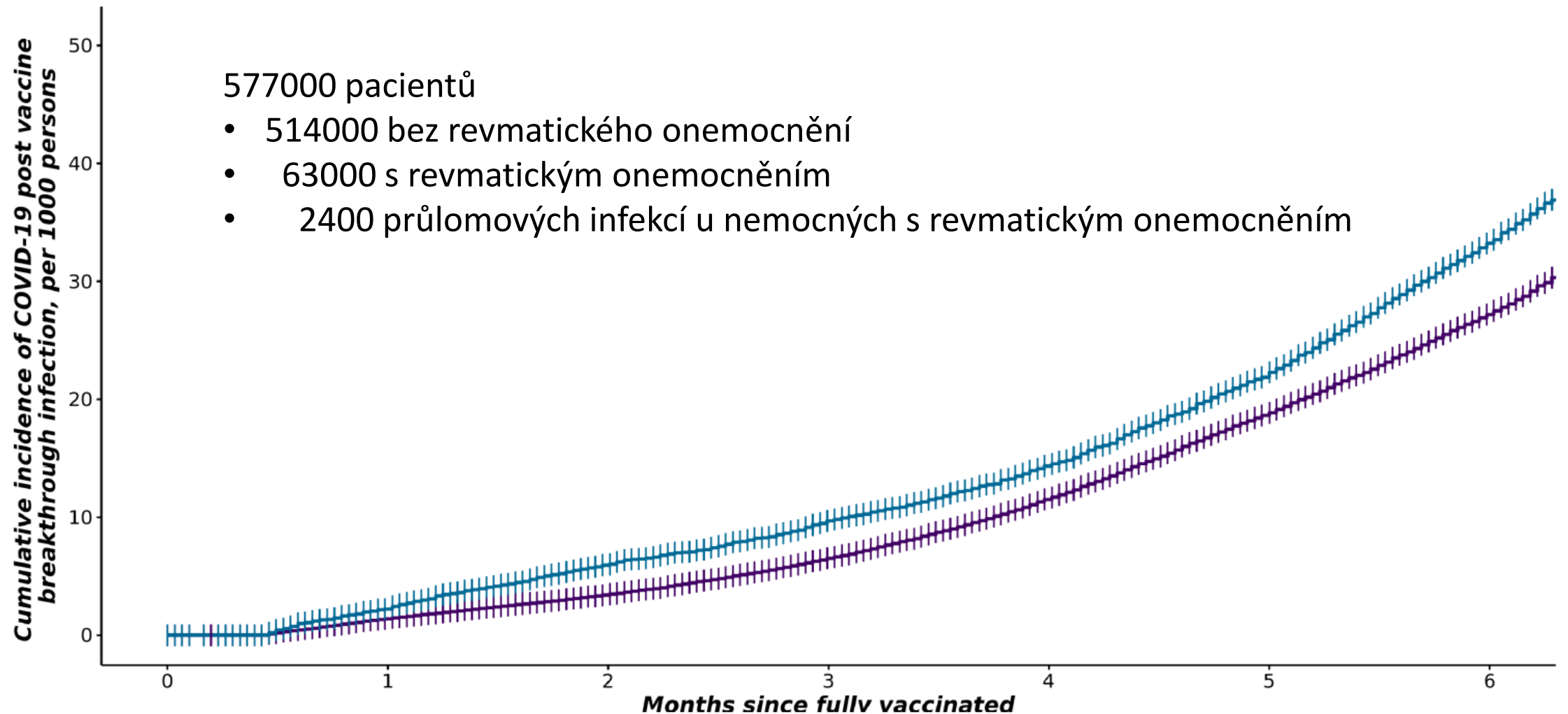


Průlomové infekce a posilovací dávka

- 340 COVID-19 u iRMD
 - 16 (4,7%) průlomová infekce (15 symptomatických)
 - 6 hospitalizací
 - RTX (5), GK (5), MMF (4), MTX (3)
 - 2 úmrtí (RTX, IPF)
- GRA: 34 analyzovaných
 - 10 plně vakcinovaných, 24 jen částečně
 - 28 uzdravených,
 - 3 s následky
 - 3 zemřeli (>70, GK, MMF, RTX)
 - Medikace asociovaná s průlomovou infekcí GK (32%), MTX (26%), TNFi (26%)
- 18 nemocných
 - 10 bez protilátek, 6 nízké hladiny (medián <0,4 a IQR <0.4–222 U/mL)
 - 89% po posilovací vakcíně zvýšilo odpověď 2500 (885–2500 U/mL))
 - 2 negativní (RTX, MMF)

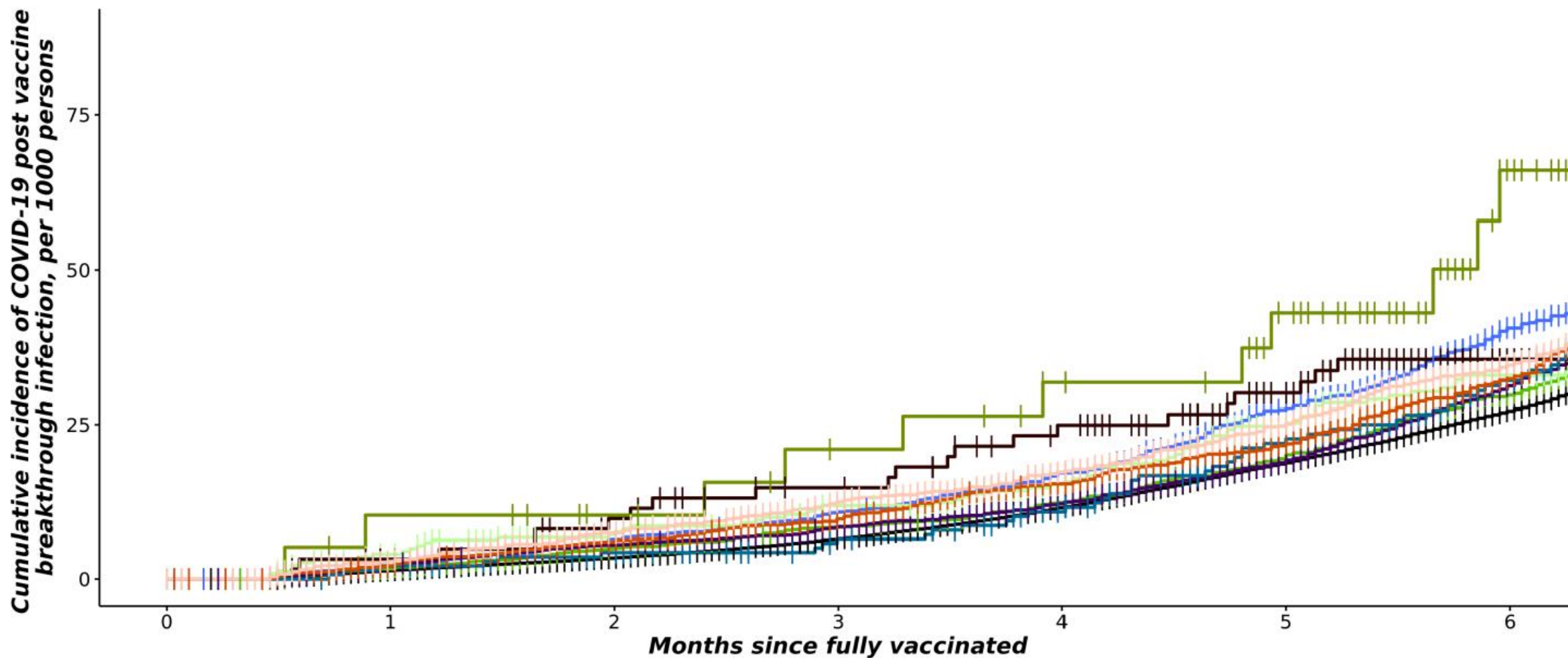
Results: K-M graphs

Strata + No Rheumatic Disease + Rheumatic Disease



Results: K-M graphs

- Strata
- Non Rheumatic
 - Rheumatoid Arthritis
 - Spondyloarthritis
 - Gout
 - Systemic Lupus Erythematosus
 - Systemic Sclerosis
 - Poly/dermatomyositis
 - Polymyalgia Rheumatica
 - Vasculitis
 - Multiple Rheumatic Diseases

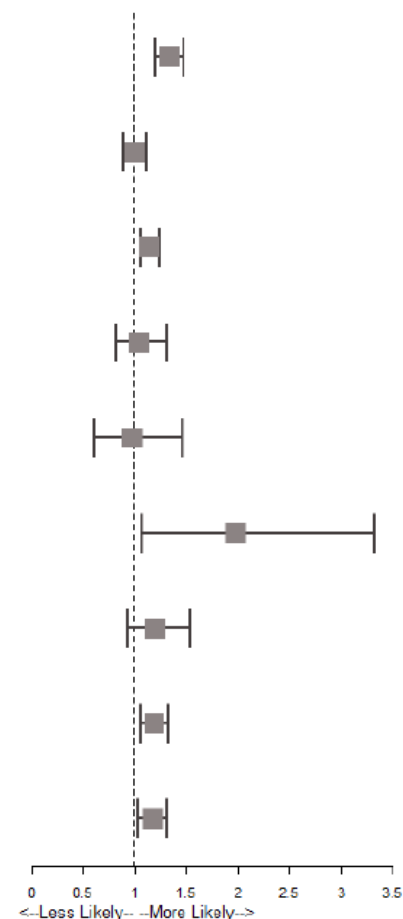


Results: Multivariable-adjusted*: Disease

Rheumatic Disease Category **Adjusted Odds Ratio (95% CI)** **p value**

People without ISC (reference)

Rheumatoid Arthritis	1.33 (1.20, 1.48)	<0.001
Spondyloarthritis	1.00 (0.90, 1.12)	>0.9
Gout	1.14 (1.05, 1.24)	0.001
Lupus Erythematosus	1.04 (0.82, 1.31)	0.700
Systemic Sclerosis	0.97 (0.61, 1.46)	0.900
Polymyositis	1.97 (1.07, 3.33)	0.018
Polymyalgia Rheumatica	1.20 (0.93, 1.53)	0.140
Vasculitis	1.19 (1.05, 1.33)	0.004
Multiple Rheumatic Diseases	1.17 (1.03, 1.31)	0.011



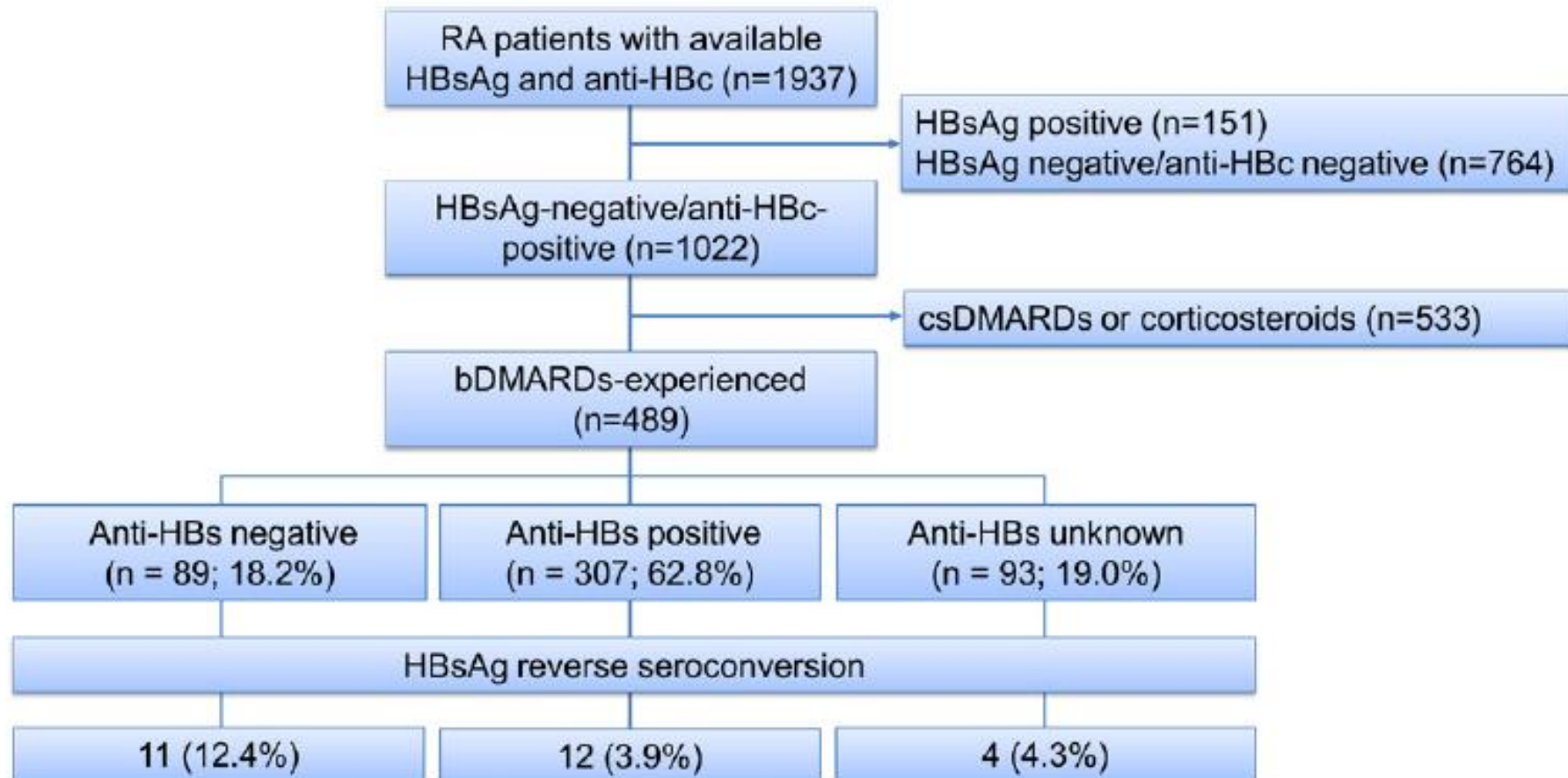
*Model 3: age, sex, race/ethnicity, study sites, number of non-RD comorbid conditions, and Census region

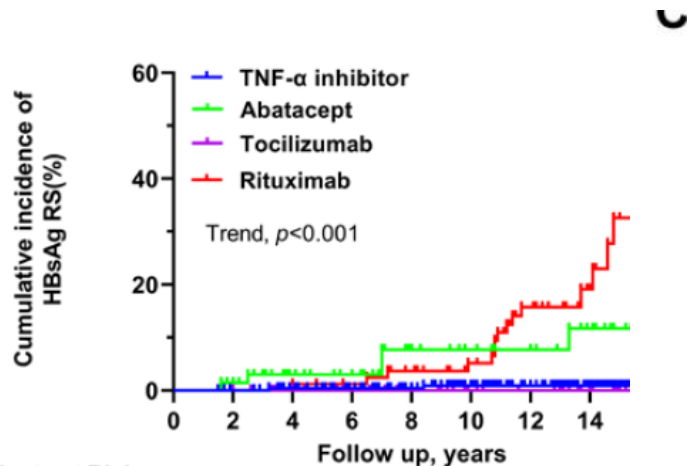
Rizikovým pacientům s IZZRO by měly být podávány vakcíny proti **hepatitidě A** a **hepatitidě B**.

- Očkovat by se měli rizikovní pacienti.
- Existuje silná korelace mezi protilátkami proti **hepatitidě A** a séroprotekcí proti infekci.
- Na rozdíl od silné imunogenicity v případě zdravých jedinců se nezdá, že by jediná dávka vakcíny proti HAV u imunosuprimovaných nemocných poskytovala dostatečnou ochranu. Doporučuje se proto druhé očkování proti HAV po 6 měsících a stanovení protilátek.
- Imunogenicitu snižuje zejména metotrexát, podávání samostatného TNF inhibitoru bylo významně příznivější z hlediska efektu vakcinace.
- Koncentrace protilátek proti **hepatitidě B** jsou považovány za dobře korelující s ochranou.
- Imunogenicitu vakcíny proti HBV je popisována většinou jako dobrá, ale může být redukována ve spojení s léčbou TNF inhibitory, především s těmi na bázi protilátek a s inhibitory IL12/IL23. Doporučuje se proto zkontrolovat efektivitu vakcinace změřením hladiny protilátek.
- Vzplanutí infekce – hlavně RTX a ABA

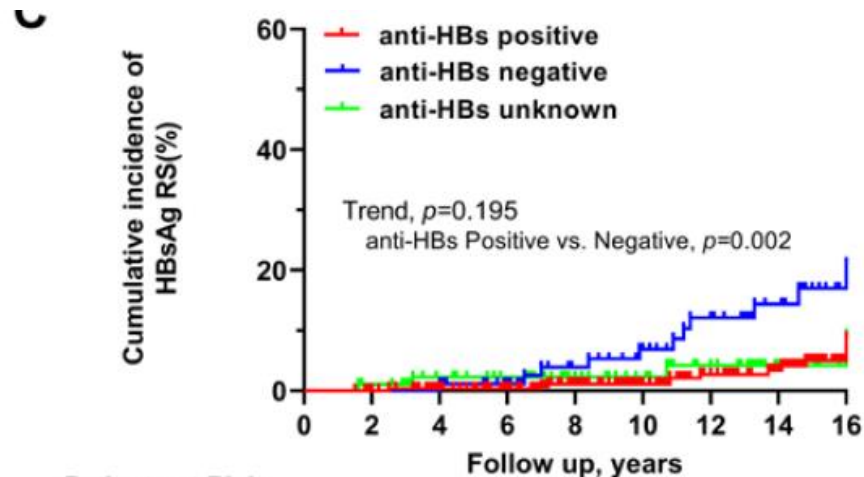
Hepatitida B a léčba biologickými léky

Skrínink: HBsAg, anti-HBc, anti-HBs. Vyšší riziko reaktivace u rituximabu.
Anti-HBc+: prodělaná infekce. Znovuobjevení HBsAg – aktivní infekce.

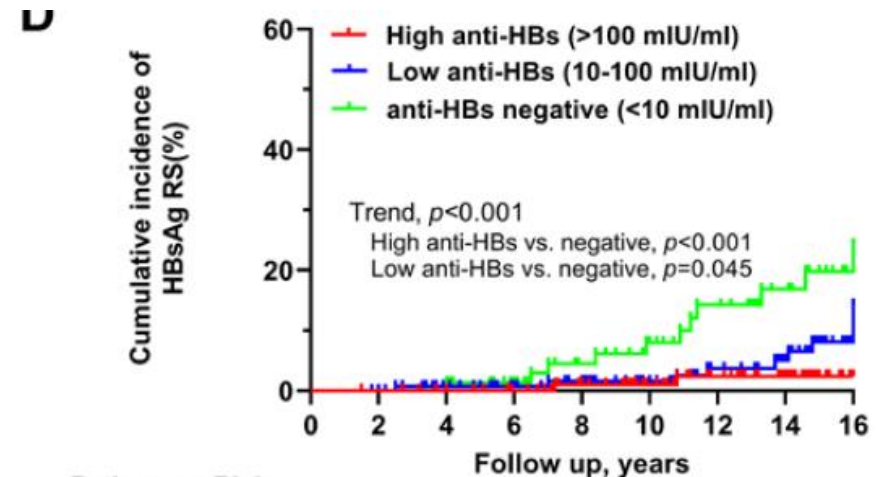




Patients at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16
TNF- α inhibitor	255	251	242	228	206	178	139	110	
Abatacept	69	67	57	50	35	30	26	21	
Tocilizumab	81	81	76	69	61	50	46	39	
Rituximab	84	84	83	81	77	68	51	22	



Patients at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16
anti-HBs positive	307	303	287	268	245	210	187	128	78
anti-HBs negative	89	89	86	77	68	59	49	38	20
anti-HBs unknown	93	91	84	78	65	55	43	27	19



Patients at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16
High anti-HBs	118	118	111	106	94	79	64	48	26
Low anti-HBs	144	143	134	123	114	99	86	65	45
anti-HBs negative	77	77	74	67	58	50	41	32	18

- Incidence zpětné sérokonverze HBsAg je nejvyšší po rituximabu, pak po abataceptu, TNFi a tocilizumabu (17,7, 9,4, 0,99 a 0,0/1000 paciento-roků)
- Rituximab, abatacept a negativita anti-HBs jsou nezávislými rizikovými faktory HBsAg RS (HR 88, 61, 5,1, vše $< 0,001$). Riziko je inverzní hladině anti-HBs. Jak RTX, tak ABA snižují anti-HBs a u pacientů s nízkým titrem či negativitou na abataceptu je riziko vzplanutí 35 – 63%.

Pacienti s IZZRO, zejména pacienti se SLE, by měli dostávat očkování proti HPV v souladu s doporučeními pro obecnou populaci

- Převážná část důkazů o epidemiologii HPV u pacientů s IZZRO vychází ze studií u pacientek s HPV u SLE. Tato populace je vystavena zvláště vysokému riziku genitální infekce HPV, včetně vysoce rizikových sérotypů pro cervikální dysplazii.
- Imunogenicitu HPV vakcíny je podobná u pacientů se SLE a u kontrol, bez významných bezpečnostních signálů u pacientů se SLE.
- Byly hlášeny případy týkající se výskytu autoimunitních onemocnění po očkování proti HPV.
- Nicméně, populační studie prokázaly, že současná kvadrivalentní HPV vakcína není spojena se zvýšeným výskytem nově vzniklých autoimunitních onemocnění u dívek a žen s již existujícím autoimunitní chorobou.

Vakcinace proti žluté zimnici

- Stamaril – vakcína proti žluté zimnici. Živá, oslabená.
 - Hemoragická horečka přenášená komáry v tropech. Mortalita 20%.
 - SPC kontraindikace: Imunosuprese vrozená či idiopatická, nebo imunosuprese v důsledku léčby systémovými steroidy (v dávce vyšší, než je standardní dávka při lokálním použití nebo inhalaci), radioterapií nebo cytotoxickými přípravky.
 - Yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease (YEL-AVD) (vyšší riziko nad 60 let věku)
 - Brazilská práce: 70 očkovaných pacientů RA, SLE, SpA, SSC. MTX, GK, SAS, LEF, CFA(3) a biologika(9). 22,5% mírné nežádoucí účinky. Mezi biologiky 1 mírný NÚ. NÚ nejsou častější proti imunokompetentním.

U pacientů s IZZRO cestujících do endemických zemí, je vhodné přerušit imunosupresivní léčbu.

Vakcinace proti žluté zimnici je možná až po uplynutí intervalu od podání imunosupresivní medikace.

TABLE 1 | Minimum period of time recommended between withdrawal of therapy and 17DD-YF vaccination for patients with AID, according to Brazilian recommendations ^a.

Drug	Interval between withdrawal and vaccination
Prednisone > 20 mg/day or pulse methylprednisolone	≥ 1 month
Hydroxychloroquine, sulfasalazine, acitretin, methotrexate ≤ 20 mg/week, leflunomide 20 mg/day	Consider vaccination without interval
Methotrexate > 20 mg/week	≥ 1 month
Azathioprine, mycophenolate, cyclosporine, tacrolimus, cyclophosphamide	≥ 3 months
Tofacitinib	≥ 2 weeks
Anti-cytokines and co-stimulation inhibitor	4–5 half-lives ^b
B-lymphocyte depletors	6–12 months

^aThe medical criteria to conduct the drug elimination protocol before vaccination are indicated (13).

^bBased on pharmacological half-life, except B-lymphocyte depletors.

Novorozenci matek léčených biologickými léky v druhé polovině těhotenství by se neměli očkovat živými atenuovanými vakcínami během prvních 6 měsíců života.

- IgG aktivně přechází přes placentu zejména během třetího trimestru (s výjimkou CZP) a MP jsou detekovatelné u novorozenců matek léčených biologiky až do 6. měsíce po porodu.
- Podle EULARu mohou být plody vystavené biologickým léčivům pouze do týdne 22 očkovány podle standardních protokolů, včetně živých vakcín.

Periodická potřeba úprav doporučení k očkování

- Rozšiřují se znalosti o vakcinaci
- Nové vakcíny
- Agresivnější imunosuprese (strategie, léky)
- Suboptimální použití vakcín
- COVID-19
- Obavy ohledně účinnosti, imunogenicity a bezpečnosti
- Očkování není integrální součástí doporučení k léčbě