

**Εμβολιασμοί ενηλίκων
υπό ανοσοτροποποιητικές
θεραπείες**

Δέσποινα Παπαδοπούλου
ΕΟΠΥΥ Περιστερίου, Αθήνα

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ - (ΕΠΕΜΥ)
Επιστημονικό Συμπόσιο
Πορταριά Πηλίου
19-21 Οκτωβρίου 2012

Χαμηλά ποσοστά εμβολιασμού ασθενών με P/M νόσους

	Ποσοστά εμβολιασμού ασθενών με P/M παθήσεις				
	influenza	pneumococcal	tetanus	diphtheria	polio
Ιρλανδία McCarthy ,2011	42%	19%			
Μ.Βρετανία Sowden 2007;Desai 2011	53%	28%-54%			
ΗΠΑ (ηλικία <65) Wolfe 2009	41-56%	23-37%			
ΗΠΑ (ηλικία >65) Wolfe 2009	70%	66%			
Ισπανία (ηλικία >65) Aguilar 2012	62%				
Γαλλία Marchand-Janssen , 2011			48%	29%	33%

► Χαμηλά ποσοστά εμβολιασμού:

Ενημέρωση για τον κίνδυνο λοίμωξης

Ενημέρωση για την πρόληψη της λοίμωξης

Ερωτήματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των εμβολίων

Ερωτήματα σχετικά με την ασφάλεια των εμβολίων

Εμβολιασμοί ενηλίκων υπό ανοσοτροποποιητικές θεραπείες

**Αυτοάνοσες/ Φλεγμονώδεις ρευματολογικές παθήσεις-
Ανοσοτροποποιητικές θεραπείες και λοιμώξεις**

Οι λοιμώξεις αποτελούν σημαντικό αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με P/M νοσήματα

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

ΣΕΛ

Αγγειίτιδες

Table 3. Causes of death in recent studies of RA (results are SMRs unless otherwise indicated).

Author and ref. no.	Year of publication	Infection*	CVD	Resp.	Cancer	GI
Inception cohorts						
Goodson ⁶	2002					
Seropositive IP – female		–	2.0	0.9	0.9	–
Seropositive IP – male		–	1.3	2.7	1.4	–
Goodson ¹⁴	2005					
Female		–	1.9	2.2	1.1	–
Male		–	1.4	1.8	1.4	–
Young ¹⁵	2006	6.8	1.5	1.9	1.1	0.9
Established cohorts						
Wolfe ^{32,33}	1994	6.2	1.0	0.9	0.3	1.5
Wallberg-Jonsson ²⁷	1997	4.2	1.5	2.2	1.2	3.4
Symmons ²²	1998					
Up to 18 years follow-up		11.1	2.4	3.9	1.6	6.5
Up to 27 years follow-up		14.9	2.2	3.6	1.7	5.0
Bjornadal ⁸	2002	4.8	1.9	2.8	1.0	3.5

Table 1: Infection as a Cause of Death in SLE Patients

Author	Years Covered	No. of Patients	No. of Deaths	Infection as Primary Cause of Death %	Autopsy Rate
Harvey et al, 1954 ⁸	1949-1954	138	38*	15 (39)	100%
Ginzler et al, 1978 ¹⁰	1966-1976	223	55	20 (36)	ND
Wallace et al, 1981 ¹⁷⁴	1950-1980	609	128	27 (21)	ND
Rosner et al, 1982 ⁴	1965-1978	1103	222	74 (33)	ND
Rubin et al, 1985 ⁵	1970-1983	417	51	14 (28)	53%
Hellman et al, 1987 ⁵	1969-1986	ND	44	13 (30)	75%
Pistiner et al, 1991 ²	1980-1989	464	26	5 (19)	ND
Janwityanuchit et al, 1993 ¹⁴⁶	1980-1989	537	77	23 (30)	ND
Nossent, 1993 ³	1980-1990	68	22	11 (50)	ND
Massardo et al, 1994 ¹	1970-1991	218	48	4†	ND

Cause of Death	First-Year Nonsurvivors (n = 60)	First-Year Survivors (n = 85)	p
Unknown	3/60 (5)	15/85 (18)	
Related to active vasculitis	33/57 ¹ (58)	26/70 ¹ (37)	<0.05
Acute vasculitis alone	19	13	
Vasculitis + infection	12	1	
Other	2	12	
Organ-specific involvement			
GI tract	16	1	
Liver	3	0	
Heart	4	8	
Lungs	1	3	
CNS	4	2	
Diffuse vasculitis	5	12	
Treatment side effect	15/57 ¹ (26)	5/70 ¹ (7)	<0.005
Infection	13	3	<0.005
Cytopenia + infection	2	0	
Infection site			
Lungs	6	1	
Septicemia	7	1	
CNS	2	0	
Other	0	3	
Other side effect	0	2	
Miscellaneous	9/57 ¹ (16)	39/70 ¹ (56)	<0.001
Cancer	1 (2)	17 (24)	<0.005
Bedridden	0	3	
Cardiac insufficiency	0	8	
Other	8	11	

Naz, S. M., & Symmons, D. P. M. (2007). Mortality in established rheumatoid arthritis. *Best practice & research. Clinical rheumatology*, 21(5), 871–83

Iliopoulos, A G., & Tsokos, G. C. (1996). Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 25(5), 318–36.

Bourgarit, A., et al. (2005). Deaths Occurring During the First Year After Treatment Onset for Polyarteritis Nodosa, Microscopic Polyangiitis, and Churg-Strauss Syndrome. *Medicine*, 84(5), 323–330.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στις P/M παθήσεις είναι σημαντικός παράγοντας ανοσοκαταστολής

TABLE 1. Drugs with potentially immunosuppressive actions used in treatment of rheumatological disease, and their effects upon the immune system.

Drug	Severity and pattern of immunosuppression
Cyclophosphamide and other cytotoxic drugs	Severe, T- and B-cells
Azathioprine	Severe, mainly T-cells
Ciclosporin, tacrolimus, sirolimus	Severe, mainly T-cells
Mycophenolate mofetil	Severe, mainly T-cells
Leflunomide	Uncertain, probably severe, mainly T-cells
Methotrexate (at doses ≤ 25 mg/week)	Uncertain, probably moderate
Anti-TNF drugs	Highly selective: main risk is mycobacterial infection
Rituximab	Highly selective: likely to inhibit new antibody responses
Corticosteroids	Dose-dependent, but dose threshold for immunosuppression unclear: see Table 4
Sulfasalazine, intramuscular gold	No conventional immunosuppressive effect, but may cause impairment of antibody production in a small proportion of patients treated

Τα κορτικοστεροειδή προκαλούν δοσοεξαρτώμενη ανοσοκαταστολή

Κορτικοστεροειδή και ανοσοκαταστολή

- ▶ Τα κορτικοστεροειδή προκαλούν δοσοεξαρτώμενη ανοσοκαταστολή
- ▶ Ανοσοκατασταλτική δόση: >20 mg πρεδνιζόνης για >2 εβδομάδες
- ▶ Μέση ημερήσια δόση <10 mg ή αθροιστική δόση <500 mg δε θεωρείται ανοσοκατασταλτική

Snowden, N. (2007). Immunization of immunosuppressed patients with rheumatic diseases. *Topical Reviews*, June(12), 1–12.

Table 4. Univariable treatment predictors of pneumonia hospitalization*

Variable	Unadjusted			Adjusted†		
	Hazard ratio	P	95% CI	Hazard ratio	P	95% CI
Prednisone, all dosages	2.3	<0.001	1.9–2.7	1.7	<0.001	1.5–2.1
No prednisone	1.0			1.0		
Prednisone ≤5 mg/day	1.7	<0.001	1.4–2.1	1.4	<0.001	1.1–1.6
Prednisone >5–10 mg/day	2.9	<0.001	2.3–2.7	2.1	<0.001	1.7–2.7
Prednisone >10 mg/day	3.1	<0.001	2.2–4.3	2.3	<0.001	1.6–3.2

Ανοσοτροποποιητικά φάρμακα και λοιμώξεις

All infections requiring hospitalization (ICD 9 codes 001–139, 480–486)

Drug exposure ^b	Cases (<i>n</i> = 1970)	Controls (<i>n</i> = 19 700)	Crude	Adjusted ^a	
	Number exposed	Number exposed	RR	RR	(95% CI) ^c
Methotrexate	697	5937	1.29	1.10	(0.98–1.23)
Azathioprine	87	364	2.46	1.52	(1.18–1.97)
Cyclophosphamide	73	116	6.75	3.26	(2.28–4.67)
Anti-malarial agents ^d	542	5350	1.02	1.06	(0.94–1.19)
Anti-TNF agents ^e	5	24	2.14	1.93	(0.70–5.34)
All other DMARDs ^f	347	3403	1.03	0.92	(0.80–1.05)
Glucocorticoids	1344	8150	3.20	2.56	(2.29–2.85)

Bernatsky, S., et al (2007). Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 46(7), 1157–60.

Results	nbDMARD	All TNF	ETN	INF	ADA
Follow-up, pyrs	9259	36 230	15 874	9622	10 733
Number of SIs	296	1512	609	441	462
Rate/1000 pyrs (95% CI)	32 (28, 36)	42 (40, 44)	38 (35, 42)	46 (42, 50)	43 (39, 47)
Unadjusted HR	Ref.	1.5 (1.3, 1.7)	1.4 (1.2, 1.6)	1.6 (1.4, 1.9)	1.4 (1.2, 1.7)
adjHR ^a (95% CI)	Ref.	1.2 (1.1, 1.5)	1.2 (1.0, 1.4)	1.3 (1.1, 1.6)	1.3 (1.1, 1.5)
Follow-up, months					
0–6	Ref.	1.8 (1.2, 2.6)	1.8 (1.2, 2.7)	1.7 (1.1, 2.6)	1.8 (1.2, 2.7)
6–12	Ref.	1.4 (0.9, 2.0)	1.3 (0.8, 2.0)	1.4 (0.9, 2.2)	1.4 (0.9, 2.1)
12–24	Ref.	1.2 (0.8, 1.6)	1.1 (0.8, 1.5)	1.1 (0.7, 1.5)	1.3 (0.9, 1.8)
24–36	Ref.	0.9 (0.6, 1.3)	0.8 (0.6, 1.2)	1.2 (0.8, 1.8)	0.8 (0.6, 1.3)

Galloway, J. B., et al. (2011). Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology* 50(1), 124–31.

	Etanercept	Infliximab
Adverse events, total	2.31 (1.4–3.9)	3.01 (1.8–5.1)
Moderate/severe adverse events	1.96 (1.1–3.6)	2.93 (1.6–5.3)
Serious adverse events, total	2.16 (0.9–5.4)	2.13 (0.8–5.5)

Εμβολιασμοί ενηλίκων υπό ανοσοτροποποιητικές θεραπείες

Συστάσεις εμβολιασμού

Σε ασθενείς με P/M παθήσεις υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για λοιμώξεις που προλαμβάνονται με εμβολιασμό

Vaccination	Live vaccine	Severity of infection in IMID
Routine vaccinations		
Tetanus	No	=
Diphtheria	No	=
Pertussis	No	=
Poliomyelitis	No/Yes	=
MMR	Yes	↑ (measles)
Vaccination in selected groups		
Pneumococcal disease	No	↑ (↑ mortality)
Influenza	No	↑ (↑ mortality)
Others		
Human papilloma virus	No	↑ (↑ morbidity)
Varicella/zoster	Yes	↑ (↑ mortality)
Hepatitis B	No	↑ (↑ morbidity)
Travel-related vaccines		
Hepatitis A	No	=
Typhoid fever	Yes/no	Unknown
Yellow fever	Yes	Unknown
Japanese encephalitis	No	=
Meningococcal meningitis	No	Unknown
Tick-born encephalitis	No	Unknown
Rage	No	=
TBC/BCG	Yes	↑
Cholera	Yes/no	Unknown

Ιστορικό εμβολιασμού κατά τον αρχικό έλεγχο των ασθενών

Η ανοσία από προηγθέντα εμβολιασμό/ φυσική νόσηση πρέπει να διερευνάται κατά τον αρχικό έλεγχο των ασθενών και να γίνεται catch- up εμβολιασμός σύμφωνα με το πρόγραμμα εμβολιασμού που ισχύει για το γενικό πληθυσμό

Box 2 Vaccinations to be checked during the initial investigation (by history taking)

Haemophilus influenzae b

Hepatitis A

Hepatitis B

Human papillomavirus

Influenza

Neisseria meningitides

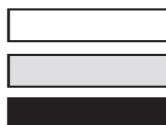
Rubella (for women of childbearing age)

Streptococcus pneumoniae

Tetanus toxoid

Πρόγραμμα εμβολιασμού ενηλίκων γενικού πληθυσμού

Εμβόλιο Ηλικία	/	19-26 ετών	27-49 ετών	50-59 ετών	60-64 ετών	≥ 65 ετών
Γρίπης ¹					1 δόση ετησίως	
Τετάνου, Διφθερίτιδας, Κοκκύτη (Td,TdaP) ²		Αντικατάσταση μιας δόσης Td με TdaP (ή TdaP-IPV αν δεν υπάρχει) και στη συνέχεια 1 δόση Td ανά 10ετία				1 δόση Td ανά 10ετία
Ιλαράς, παρωτίτιδας, ερυθράς (MMR) ³		2 δόσεις				
Ανεμευλογιάς ⁴		2 δόσεις				
Ιού Ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) ⁵		3 δόσεις για γυναίκες				
Πνευμονιοκόκκου (PCV13) ⁶					1 δόση PCV13	
Πνευμονιοκόκκου (PPSV) ⁶		1 ή 2 δόσεις				
Μηνιγγιτιδοκόκκου (MnCV4) ⁷		1 ή περισσότερες δόσεις				
Ηπατίτιδας Α ⁸		2 δόσεις				
Ηπατίτιδας Β ⁹		3 δόσεις				
Έρπητα Ζωστήρα ¹⁰					1 δόση	
Γρίπης ¹		1 δόση ετησίως				



Δεν συστήνονται

Συστήνονται για όλα τα άτομα με την ανάλογη ηλικία, που δεν έχουν ένδειξη ανοσίας, δηλαδή, προηγμένα εμβολιασμό ή προηγούμενη φυσική νόσηση.

Συστήνονται για άτομα που καθυστέρησαν να εμβολιαστούν ή που ανήκουν σε ομάδες αυξημένου κινδύνου π.χ. λόγω υγείας, επαγγέλματος, τρόπου ζωής ή άλλης ένδειξης. (βλ. Ομάδες Αυξημένου Κινδύνου και Πίνακα 5 με τις επεξηγήσεις)

Πότε εμβολιάζουμε

- ▶ Ιδανικά, πριν την έναρξη ανοσοτροποποιητικής αγωγής καλύτερη ανοσολογική απάντηση δυνατότητα χορήγησης εμβολίων από ζώντες ιούς/ μικροοργανισμούς
- ▶ Αποφυγή:
 - σε περιόδους έντονης ανοσοκατασταλτικής αγωγής
 - σε περιόδους μεγάλης ενεργότητας της νόσου
- ▶ Πριν τη χορήγηση αγωγής που επάγει την αυξημένη απόπτωση και το θάνατο των **B-κυττάρων**

Συστάσεις EULAR για ασθενείς υπό ανοσοτροποποιητική αγωγή

Table 2 Recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases with level of evidence, strength of recommendations and results of Delphi voting per recommendation

Recommendation	Category of evidence			Strength of recommendation	Mean (SD) level of agreement by Delphi voting (VAS)
	Increased incidence of VP infection	Efficacy of vaccination	Harms of vaccination		
The vaccination status should be assessed in the initial investigation of patients with AIIRD	–			D	9.50 (0.97)
Vaccination in patients with AIIRD should ideally be administered during stable disease	–			D	8.88 (1.26)
Live attenuated vaccines should be avoided whenever possible in immunosuppressed patients with AIIRD	IV			D	9.25 (1.13)
Vaccination in patients with AIIRD can be administered during the use of DMARDs and TNF α blocking agents, but should ideally be administered before starting B cell-depleting biological therapy	II			B	9.13 (1.02)
Influenza vaccination should be strongly considered for patients with AIIRD	III	Ib	Ib	B–C	9.00 (1.10)
23-valent polysaccharide pneumococcal vaccination should be strongly considered for patients with AIIRD	III	Ib	Ib	B–C	8.19 (1.38)
Patients with AIIRD should receive tetanus toxoid vaccination in accordance with recommendations for the general population. In case of major and/or contaminated wounds in patients who received rituximab within the last 24 weeks, passive immunisation with tetanus immunoglobulin should be administered	–	II	II	B–D	9.19 (1.11)
Herpes zoster vaccination may be considered in patients with AIIRD	III	–	IV	C–D	8.00 (1.59)
HPV vaccination should be considered in selected patients with AIIRD	III	–	–	C–D	8.44 (1.41)
In hyposplenic/asplenic patients with AIIRD, influenza, pneumococcal, <i>Haemophilus influenzae</i> b and meningococcal C vaccinations are recommended	IV			D	9.50 (0.82)
Hepatitis A and/or B vaccination is only recommended in patients with AIIRD at risk	–	II*	III*	D	9.13 (0.89)
Patients with AIIRD who plan to travel are recommended to receive their vaccinations according to general rules, except for live attenuated vaccines which should be avoided whenever possible in immunosuppressed patients with AIIRD	–			D	9.25 (1.24)
BCG vaccination is not recommended in patients with AIIRD	III	–	–	D	9.38 (1.09)

*For hepatitis B only

AIIRD, autoimmune inflammatory disease; BCG, Bacillus Calmette-Guérin; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; HPV, human papillomavirus; TNF, tumour necrosis factor; VAS, visual analogue scale; VP, vaccine-preventable.

Συστάσεις ACR για ασθενείς με ΡΑ υπό ανοσοτροποποιητική αγωγή

Table 5. 2012 American College of Rheumatology recommendations update regarding the use of vaccines in patients with RA starting or currently receiving DMARDs or biologic agents*

	Killed vaccines			Recombinant vaccine	Live attenuated vaccine
	Pneumococcal†	Influenza (intramuscular)	Hepatitis B‡	Human papillomavirus	Herpes zoster
Before initiating therapy					
DMARD monotherapy	✓	✓	✓	✓	✓
Combination DMARDs§	✓	✓	✓	✓	✓
Anti-TNF biologics¶	✓	✓	✓	✓	✓
Non-TNF biologics#	✓	✓	✓	✓	✓
While already taking therapy					
DMARD monotherapy	✓	✓	✓	✓	✓
Combination DMARDs	✓	✓	✓	✓	✓
Anti-TNF biologics¶	✓	✓	✓	✓	Not recommended**
Non-TNF biologics#	✓	✓	✓	✓	Not recommended**

* Evidence level was C for all of the vaccination recommendations. For definitions and key terms, please refer to Table 2. DMARDs = disease-modifying antirheumatic drugs; ✓ = recommend vaccination when indicated (based on age and risk); anti-TNF = anti-tumor necrosis factor.

† The Centers for Disease Control and Prevention also recommends a one-time pneumococcal revaccination after 5 years for persons with chronic conditions such as rheumatoid arthritis (RA). For persons ages ≥65 years, one-time revaccination is recommended if they were vaccinated ≥5 years previously and were age <65 years at the time of the primary vaccination.

‡ If hepatitis risk factors are present (e.g., intravenous drug abuse, multiple sex partners in the previous 6 months, health care personnel).

§ DMARDs include hydroxychloroquine, leflunomide, methotrexate, minocycline, and sulfasalazine (listed alphabetically) and combination DMARD therapy included double (most methotrexate based, with few exceptions) or triple therapy (hydroxychloroquine + methotrexate + sulfasalazine).

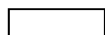
¶ Anti-TNF biologics include adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, and infliximab (listed alphabetically).

Non-TNF biologics include abatacept, rituximab, and tocilizumab (listed alphabetically).

** According to the RAND/UCLA Appropriateness Method, panel members judged it as “not appropriate” and therefore it qualifies as “not recommended” (median score on appropriateness scale was 1).

Εμβόλια που μπορεί να χορηγηθούν σε ενήλικες, με βάση ιατρικές ή άλλες ενδείξεις

Εμβόλιο	Κύηση	Ανοσοκατα-στολή (εκτός HIV)	HIV λοίμωξη CD4 λεμφοκύτταρα		Διαβήτης, Καρδιακή νόσος, Χρ. Πνευμονοπάθεια, Χρ. Αλκοολισμός, Χρ. Καπνιστές	Ασπληνία, Ανεπάρκεια συμπληρώματος Ανεπάρκεια IgG2	Χρόνια ηπατική ή νόσος	Νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, Αιμοδιάλυση	Ιατρο-νοσηλευτικό προσωπικό	Μετα-νάστες	
			<200 κύτ/μλ	>200 κύτ/μλ							
Γρίπης ¹			1 δόση ετησίως (TIV)								
Τετάνου, Διφθερίτιδας, Κοκκύτη (Td/TdaP) ²	Td	Αντικατάσταση 1 δόσης Td με TdaP (ή TdaP-IPV αν δεν υπάρχει) και επαναληπτικά 1 δόση Td ανά 10ετία									
Παράς,παρωτίτιδας, ερυθράς ³		Αντενδείκνυται		2 δόσεις							
Ανεμευλογιάς ⁴		Αντενδείκνυται		2 δόσεις							
Ανθρωπίνων θηλωμάτων HPV (για > 26 ετών, συνιστώμενο) ⁵			3 δόσεις μέχρι την ηλικία των 26 ετών								
Πνευμονιοκόκκου (PPSV για 19-49ετ και PCV13 > 50ετ) ⁶			PPSV 1-2 δόσεις / PCV13 1 δόση								
Μηνιγγιτιδοκόκκου (MnCV4) ⁷			2 δόσεις			2 δόσεις					
Ηπατίτιδας Α (HepA) ⁸								2 δόσεις			
Ηπατίτιδας Β (HepB) ⁹			3 δόσεις				3 δόσεις				
Ζωστήρα ¹⁰		Αντενδείκνυται		1 δόση							
Αιμοφίλου ινφλουέντσας τύπου b (Hib) ¹¹			1 δόση				1 δόση				



Δεν συστήνονται



Συστήνονται για όλα τα άτομα με την ανάλογη ηλικία που δεν έχουν ένδειξη ανοσίας (δηλαδή, προηγμένα εμβολιασμό ή προηγούμενη φυσική νόσηση) και εμπίπτουν στις κατηγορίες του πίνακα 5. Προκειμένου για τους μετανάστες, θεωρείται ότι είναι άγνωστη η κατάσταση ανοσίας τους και εμβολιάζονται σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα του πίνακα 5.

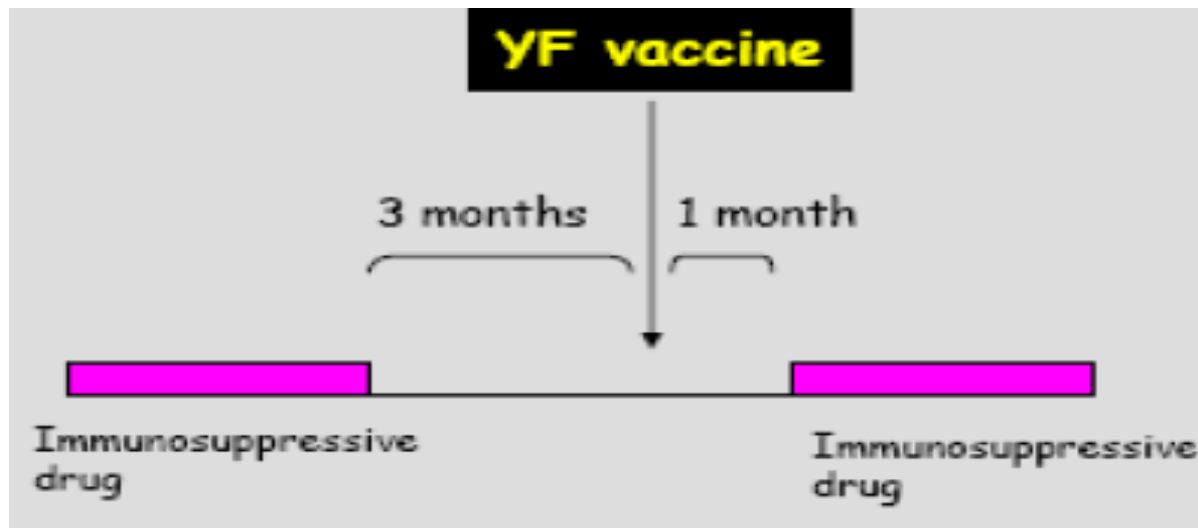
Ο εμβολιασμός με ζώντες εξασθενημένους ιούς ή μικρόβια αντενδείκνυται σε ασθενείς υπό ανοσοκατασταλτική αγωγή

Live Vaccines	Inactivated Vaccines
Mumps Measles Rubella (MMR)	Tetanus diphtheria/acellular pertussis (Td/Tdap)
Varicella Zoster vaccine (VZV)	Hepatitis A Vaccine (HAV)
Live attenuated influenza vaccine (LAIV)	Hepatitis B Vaccine (HBV)
Herpes Zoster Vaccine (HZV)	Human Papilloma Virus (HPV)
Yellow fever	Influenza A/B/H1N1 (TIV)
Oral typhoid	Meningococcal vaccine (MCV)
Bacille Calmette-Guérin (BCG)	Pneumococcal vaccine (PCV)
Rotavirus (RV)	Inactivated polio vaccine (IPV)
Adenovirus type 4, 7 , oral	Rabies Vaccine
Smallpox (Vaccinia)	Typhoid polysaccharide vaccine

Source: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM093833>

Εμβολιασμός με ζώντες μικροοργανισμούς πριν την έναρξη/ μετά τη διακοπή ανοσοτροποποιητικής αγωγής

- ▶ 2-4 εβδομάδες πριν την έναρξη ανοσοτροποποιητικής αγωγής
- ▶ 1-3 μήνες μετά τη διακοπή των στεροειδών
- ▶ 3-6 μήνες μετά τη διακοπή των DMARDs



Ο εμβολιασμός με ζώντες μικροοργανισμούς αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές δόσεις στεροειδών

Μπορεί να γίνει εμβολιασμός εφ' όσον τα στεροειδή χορηγούνται:

- ▶ Δόση <10-20 mg
- ▶ Διάρκεια <1-2 εβδομάδες
- ▶ Τοπικά (έγχυση ενδοαρθρικά ή στα μαλακά μόρια, δερματική επάλειψη)
- ▶ Μακροχρόνια χορήγηση μικρών δόσεων

Εμβόλιο ΗΖV μπορεί να γίνει σε επιλεγμένους ασθενείς

ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices)

κριτήρια επιλογής ασθενών με ανοσοκαταστολή που
μπορούν να εμβολιαστούν

- ▶ > 60 ετών
- ▶ 14 μέρες πριν την έναρξη ανοσοκατασταλτικής αγωγής
- ▶ 3 μήνες μετά τη διακοπή ανοσοτροποποιητικής αγωγής
- ▶ 1 μήνα μετά τη διακοπή των στεροειδών
- ▶ MTX<0.4 mg/kg, AZA<3 mg/kg, στεροειδή <20 mg για <14 μέρες δε θεωρούνται ανοσοκατασταλτικές δόσεις

Συστάσεις για εμβολιασμό πριν από ταξίδια

Εμβόλιο	Σύσταση
Yellow fever	X
Oral polio	X
Live typhoid	X
BCG	X
Hepatitis A	✓
Cholera	✓
Rabies	✓
Japanese encephalitis	✓
Meningococcal(ACW135Y)	✓
Typhoid Vi polysaccharide	✓

Τα άτομα του περιβάλλοντος ασθενών με ανοσοκαταστολή πρέπει να εμβολιάζονται

Συστήνεται να αποφεύγονται στα άτομα που συμβιούν:

- ▶ Oral polio
- ▶ Εμβόλιο ευλογιάς
- ▶ Ρινικό εμβόλιο influenza
- ▶ VZV
- ▶ Rota virus

Εμβολιασμοί ενηλίκων υπό ανοσοτροποποιητικές θεραπείες

**Μελέτες Ασφάλειας και Αποτελεσματικότητας σε
ρευματολογικούς ασθενείς**

Influenza vaccination					
Author	Year	Study design	No. cases	Efficacy	Influence of IS on efficacy
Chalmers [109]	1994	RCT	64 RA-PV 22 RA not-PV 40 RA-IS 64 HC	No difference	No
Kaine [116]	2007	RCT	99 RA-ADA 109 RA	No difference	No
Denman [111]	1970	Controlled	20 RA 39 RA-DC 20 HC	No difference	No
Kaplan [110]	2008	Controlled	20 RA-anti-TNF+MTX 20 RA-anti-TNF, compared to RA-MTX	Reduced in RA-anti-TNF+MTX and RA-anti-TNF, compared to RA-MTX	Reduced on TNF + MTX and anti-TNF, compared to RA-MTX
Kubota [117]	2008	Controlled	20 RA-RTX 20 RA	No difference	Increased on anti-TNF
Oren [118]	2008	Controlled	20 RA-RTX 20 RA	Reduced in RA-RTX	Reduced on RTX
Nii [119]	2008	Controlled	20 RA-RTX 20 RA	No difference	No
van Assen [120]	2010	Controlled	36 RA-DC 52 HC 23 RA-RTX 20 RA-DC 29 HC	Reduced in RA-RTX	Reduced on RTX
Fomin [113]	2006	Controlled	82 RA 20 HC	No difference	No
Gelinck [114]	2008	Controlled	64 anti-TNF* 49 non-anti-TNF**	No difference	No
Herron [115]	1979	Controlled	20 SLE	No difference	No
Turner [121]	2008	Controlled	20 SLE-vacc 20 SLE-D 20 RA-vacc 31 RA	No difference	No
Stojanovich [108]	2008	Controlled	20 SLE-vacc 20 SLE-D 20 RA-vacc 31 RA	No difference	No
Del Porto [110]	2006	Controlled	14 SLE 10 SLE-DC 10 RA 10 RA-DC	No difference	No
Elkayam [112]	2009	Controlled	20 RA-anti-TNF 23 RA-DC 18 SpA-anti-TNF 17 HC	No difference	No
Williamson [122]	2008	Controlled	20 RA-anti-TNF 20 RA-DC 18 SpA-anti-TNF 17 HC	Reduced in SLE	Not on steroids
Ristow [123]	2008	Controlled	20 RA-anti-TNF 20 RA-DC 18 SpA-anti-TNF 17 HC	No difference	Not on steroids/IS
Brodman [124]	2008	Controlled	20 RA-anti-TNF 20 RA-DC 18 SpA-anti-TNF 17 HC	No difference	Not on HCQ, AZA, PRED
Louie [125]	2008	Controlled	20 RA-anti-TNF 20 RA-DC 18 SpA-anti-TNF 17 HC	No difference	NA
Pons [126]	2008	Controlled	20 RA-anti-TNF 20 RA-DC 18 SpA-anti-TNF 17 HC	No difference	NA
Abu-Shawe [127]	2008	Controlled	20 RA-anti-TNF 20 RA-DC 18 SpA-anti-TNF 17 HC	Reduced in SLE	Reduced on AZA
Mercader [128]	2008	Controlled	20 RA-anti-TNF 20 RA-DC 18 SpA-anti-TNF 17 HC	Reduced in SLE	No
Holvast [129]	2008	Controlled	20 RA-anti-TNF 20 RA-DC 18 SpA-anti-TNF 17 HC	Reduced in SLE	Reduced on AZA
Wiesik [130]	2008	Controlled	20 RA-anti-TNF 20 RA-DC 18 SpA-anti-TNF 17 HC	Reduced in SLE	Reduced on HCQ
Holvast [131]	2008	Controlled	20 RA-anti-TNF 20 RA-DC 18 SpA-anti-TNF 17 HC	No difference	No
Zycinska [134]	2007	Controlled	23 WG-DC 49 HC 35 WG 28 WG-DC 35 HC	No difference	No

Οι ασθενείς με RA είχαν παρόμοια ανοσολογική απάντηση με το γενικό πληθυσμό

Οι ασθενείς με ΣΕΛ έχουν παρόμοια ή ελαττωμένη ανοσολογική απόκριση. Στις περισσότερες μελέτες τα φάρμακα δεν επηρέασαν την ανοσολογική απόκριση

Το RTX μειώνει σημαντικά την παραγωγή αντισωμάτων

Οι αντι-TNF ελαττώνουν ασθενώς την ανοσολογική απόκριση χωρίς όμως να επηρεάζουν σημαντικά τον αριθμό των ασθενών που επιτυγχάνουν προστατευτικούς τίτλους αντισωμάτων



Pneumococcal vaccination					
Author	Year	Study design	No. cases	Efficacy	Influence of IS on efficacy
Kaine [116]	2007	RCT	99 RA-ADA 109 RA	No difference	No
Elkayam [141]	2004	Controlled	11 RA-anti-TNF 5 AS-anti-TNF 17 RA-DC	No difference	Reduced in anti-TNF
Kapetanovic [138]	2006	Controlled	50 RA-MTX/anti-TNF 62 RA-anti-TNF 37 RA-MTX 47 HC	No difference in RA-anti-TNF Reduced in RA-MTX	Reduced on MTX and MTX/anti-TNF
Visvanathan [137]	2007	Controlled	20 RA-anti-TNF 36 RA-MTX/anti-TNF 14 RA-MTX	Reduced in RA-anti-TNF	No
Gelinck [136]	2008	Controlled	52 RA/Crohn-anti-TNF 41 RA/Crohn-DC	No difference	Reduced on MTX and MTX/anti-TNF
Bingham [139]	2010	Controlled	69 RA-RTX 34 RA-DC	Reduced in RA-RTX	Reduced on RTX
Elkayam [140]	2002	Controlled	24 SLE	Reduced in SLE and RA	No
Η μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με anti-TNF παράγοντες μπορεί να ελαττώσει την ανοσολογική απόκριση					
			17 HC	No difference	NA
			18 SLE	No difference	NA
			8 SLE-DC	Reduced	NA
			18 HC	Reduced in SLE - Crohn disease	NA
Croft [142]	1984	Controlled	18 SLE 8 SLE-DC 18 HC	No difference	NA
Οι ασθενείς με ΣΕΛ έχουν παρόμοια ή ελαττωμένη ανοσολογική απόκριση. Στις περισσότερες μελέτες τα φάρμακα δεν επηρέασαν την ανοσολογική απόκριση					
			18 SSc	No difference	Reduced on MTX
Mercado [150]	2009	Uncontrolled	18 SSc	Good response in 83%	No
Στις περισσότερες μελέτες οι anti-TNF παράγοντες δεν επηρέασαν την ανοσολογική απόκριση					
			18 SSc	No difference	Reduced on MTX
			18 SSc	Good response in 83%	No
Το RTX μειώνει σημαντικά την παραγωγή αντισωμάτων μετά από εμβολιασμό					
			18 SSc	No difference	Reduced on MTX
			18 SSc	Good response in 83%	No
van Assen et al. (2011). Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. <i>Autoimmunity reviews</i>, 10(6), 341–52.					

Ο εμβολιασμός δεν αυξάνει την ενεργότητα της νόσου

Vaccine	Disease activity	RA	JIA	SLE	IBD
Hepatitis B	=	Clin, Lab (CCT) [74]	Clin (CCT) [101]	Clin, Lab (UCT) [75]	
Pneumococcal vaccine	=	Clin, Lab (CCT) [77]		Clin, Lab (CCT) [77] Clin, Lab (UCT) [102]	
Influenza	=	Clin, Lab (RCT) [103] Clin, Lab (CCT) [84, 86, 88, 93]		Clin, Lab (CCT) [86] Clin (UCT) [87]	Clin (CCT) [89]

Συμπεράσματα

- ▶ Δυνητική ανοσοκαταστολή υπάρχει σε όλους τους ασθενείς με αυτοάνοση φλεγμονώδη νόσο
- ▶ Τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα/ Στεροειδή είναι σημαντικός παράγοντας ανοσοκαταστολής
- ▶ Ο εμβολιασμός με αδρανοποιημένους μικροοργανισμούς/απενεργοποιημένα ατοξικά παράγωγα είναι ασφαλής
- ▶ Ο εμβολιασμός με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς υπό θεραπεία
- ▶ Ιδανικά catch-up εμβολιασμός πριν την έναρξη αγωγής
- ▶ Ετήσιος εμβολιασμός για influenza
- ▶ Εμβολιασμός για πνευμονιόκοκκο

Εμβολιασμοί ενηλίκων υπό ανοσοτροποποιητικές θεραπείες

‘Οι ασθενείς με APN έχουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών απο λοιμώξεις που δυνητικά προλαμβάνονται με εμβολιασμό και συνεπώς το όφελος από την εφαρμογή ενός κατάλληλου εμβολιαστικού πρωτοκόλλου στην καθημερινή κλινική πρακτική είναι πιθανώς μεγαλύτερο απ’ ό,τι στο γενικό πληθυσμό’

Επιλεγμένη Βιβλιογραφία

- ▶ Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων (Αθήνα 21/12/2011, static.diavgeia.gov.gr/doc/B4Λ5OΞ7M-ΛN8)
- ▶ **Reviews:**
 - Rahier, J.-F., Moutschen, M., Van Gompel, A., Van Ranst, M., Louis, E., Segaeert, S., Masson, P., et al. (2010). Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology* (Oxford, England), 49(10), 1815–27. doi:10.1093/rheumatology/keq183
 - Glück, T., & Müller-Ladner, U. (2008). Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 46(9), 1459–65. doi:10.1086/587063
 - van Assen et al. (2011). Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmunity reviews*, 10(6), 341–52.
- ▶ **Guidelines:**
 - EULAR: van Assen, S., Elkayam, O., Agmon-Levin, N., Cervera, R., Doran, M. F., Dougados, M., Emery, P., et al. (2011). Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmunity reviews*, 10(6), 341–52. doi:10.1016/j.autrev.2010.12.003
 - ACR: Singh, J. a, Furst, D. E., Bharat, A., Curtis, J. R., Kavanaugh, A. F., Kremer, J. M., Moreland, L. W., et al. (2012). 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*, 64(5), 625–39. doi:10.1002/acr.21641
- ▶ **Other**
 - Dao K., Cush J. . (2012). A Vaccination Primer for Rheumatologists. *Drug Safety Quarterly* an online publication of the ACR Drug Safety Committee 4(1), 2–5.

Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας