

Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split

CIJEPLJENJE U KRONIČNIM AUTOIMUNIM I UPALNIM REUMATSKIM BOLESTIMA

VACCINATION IN CHRONIC AUTOIMMUNE AND INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

Daniela Marasović Krstulović ♦ Dušanka Martinović Kaliterna

Sažetak

Infekcije koje se mogu prevenirati cijepljenjem značajno se češće javljaju u bolesnika s kroničnim autoimunim i upalnim reumatskim bolestima u odnosu na opću populaciju. Većina je cjepiva imunogenična, učinkovita i sigurna u ovih bolesnika, čak i uz primjenu imunosuprimirajućih lijekova, izuzevši rituksimab. Živa atenuirana cjepiva ne treba primjenjivati u bolesnika koji se dugotrajno liječe imunosupresivnim lijekovima. Pojava neželjenih reakcija te autoimunih fenomena ne razli-

kuje se bitno između cijepljenih bolesnika s reumatskim bolestima i cijepljenih zdravih pojedinaca. Potrebna su iscrpnija istraživanja sigurnosti cjepiva i utjecaja novih imunomodulirajućih lijekova na učinkovitost cjepiva jer su dosadašnja uglavnom retrospektivna i provedena na malim uzorcima bolesnika. Preporuke o cijepljenju temeljene na dokazima koje je donijela Europska liga protiv reumatizma (EULAR-a) značajno će pomoći reumatolozima u odluci o cijepljenju svojih bolesnika.

Ključne riječi

cijepljenje, prevencija, reumatske bolesti, imunomodulirajući lijekovi

Summary

Vaccine preventable infections occur more often in patients with autoimmune and chronic rheumatic diseases when compared to the general population. Most vaccines are immunogenic, efficacious and safe in those patients, even with immunosuppressive treatment, excluding rituximab. Live attenuated vaccines should be avoided in patients receiving long-term immunosuppressive therapy. The occurrence of adverse events and autoimmune phenomena is almost the same in vaccinated patients with rheumatic diseases and in vaccinat-

ed healthy individuals. A deeper research is needed regarding safety of vaccination and the influence of new immunomodulating drugs on efficacy of vaccination since the studies that were undertaken so far are retrospective or performed on small cohorts of patients. Evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases developed by European League Against Rheumatism (EULAR) will help rheumatologists in making a decision about vaccinating their patients.

Keywords

vaccination, prevention, rheumatic diseases, immunomodulating drugs

Uvod

Bolesnici s kroničnim autoimunim i upalnim reumatskim bolestima, poput reumatoidnog artritisa (RA), sistemskog lupusa (SLE), psorijatičnog artritisa (PsA), ankilozantnog spondilitisa (AS) ili vaskulitisa, imaju barem dvostruko veći rizik od infekcija u odnosu na zdravu populaciju. U podlozi tog povišenog rizika je poremeće-

na imunološka reaktivnost zbog same bolesti te primjena imunosuprimirajućih lijekova u njenom liječenju (1). Cijepljenje predstavlja jedan od mogućih načina zaštite protiv većeg broja infektivnih bolesti. Među najbolje istraženim cjepivima u ovih bolesnika su cjepiva protiv gripe i pneumokoka koja su već dio smjernica za cije-

Daniela Marasović Krstulović

Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti ♦ Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split
e-mail: daniela.marasovic.krstulovic@st.t-com.hr

pljenje u zemljama srednje i zapadne Europe. Pojedine studije otkrile su blago smanjen imunološki odgovor na cjepiva u bolesnika koji su primali imunosupresivnu terapiju, ali titrovi protutijela nakon cijepljenja obično su

osiguravali zadovoljavajuću zaštitu u cijepljenih osoba (2). Više saznanja o sigurnosti i učinkovitosti cjepiva zasigurno bi pridonijela boljoj njihovoj implementaciji u protokole cijepljenja.

Rizik od infekcija u bolesnika s dugotrajnom imunosupresivnom terapijom

Uz konvencionalne lijekove koji mijenjaju tijek bolesti (DMARD) kao što su metotreksat (MTX), leflunomid (LEF), sulfasalazin (SZA), klorokin (HCQ) i azatioprin (AZA), ciklosporin (CsA), danas se primjenjuju i tzv. "biološki" lijekovi među koje se ubrajaju antagonisti tumorskog čimbenika α (antiTNF- α), monoklonska tijela na interleukin-6 (tocilizumab), inhibitori kostimulacijskih molekula (abatacept), monoklonska protutijela na CD-20 (rituksimab). Ovi lijekovi, osim što su nepobitno učinkoviti u liječenju osnovne bolesti, značajno umanjuju imunološki odgovor zbog čega udvostručuju rizik od ozbiljnih infekcija (1). U bolesnika s RA najčešće su infekcije zglobova, kostiju, kože mekih tkiva i dišnog sustava, dok su u drugih kroničnih autoimunih bolesti bez artritisa najčešće dišne i mokraćne infekcije (3). Rizik od infekcije razmjernan je stupnju imunosupresije bez obzira je li ona ostvarena konvencionalnim, "biološkim" lijekovima ili pak njihovim kombinacijama. Kako se danas u reumatologiji često rabe kombinacije DMARD-a,

međusobno ili s glukokortikoidima, ili pak njihove kombinacije s "biološkim" lijekovima, imunosupresivni učinak se amplificira (4). Primjena antagonista TNF- α povezana je s povećanim rizikom od tuberkuloze i drugih infekcija vezanih uz poremećeni Th1 upalni odgovor te s povišenim mortalitetom u bolesnika s pneumokoknim infekcijama. Pojedina istraživanja sugeriraju da je terapijski inducirana limfopenija (<600 limfocita/ μ l) značajniji rizični čimbenik za infekciju od pojedine terapijske kombinacije lijekova. Ukupni broj CD4+ limfocita T u bolesnika koji primaju agresivnu imunosupresiju snižen je koliko i u bolesnika s uznapredovanom HIV infekcijom. Takvi su bolesnici na najvećem riziku od infekcija, ne samo oportunističkih nego i onih uobičajenih u općoj populaciji (5). Cjepiva koja su dostupna za neke od tih infekcija predstavljaju mogućnost za profilaksu. Ipak, imajući na umu jatrogeno oštećenje imunosti, niz je pitanja vezanih uz imunogeničnost cjepiva, učinkovitost i sigurnost standardnih cjepiva u ovih bolesnika.

Cjepivo protiv pneumokoka

Na tržištu su dostupne dvije vrste pneumokoknog cjepiva. Polisaharidno cjepivo (Pneumo 23) sadrži 23 najčešća pneumokokna antigena koji su odgovorni za oko 88% svih pneumokoknih infekcija. U Europi je cijepljenje preporučeno osobama u dobi >65 godina, bolesnika s asplenijom, osobama s kroničnim bolestima neovisno o dobi.

Heptavalentno konjugirano cjepivo protiv pneumokoka (Prevenar 7) sadržava polisaharidne antigene sedam najčešćih invazivnih sojeva, vezane za proteinski nosač, koji ih čini prepoznatljivim imunološkom sustavu djeteta mlađem od 2 godine. Koristi se za cijepljenje dojenčadi i male djece u dobi od 2 mjeseca do 2 godine i u prethodno necijepljene djece u dobi od 2 do 5 godina.

Imunogeničnost

Imunološki odgovor bolesnika s upalnim reumatskim i kroničnim autoimunim bolestima na polisaharidne antigene testiran je u nekoliko malih studija (6). Ukupni prosječni titar protutijela od jednog mjeseca do godine dana nakon cijepljenja bio je isti ili blago snižen u bolesnika koji su dobivali konvencionalne imunosupresive u odnosu na kontrolne ispitanike. Najiscrpnije istraživanje proveli su Elkayam i sur. u RA i SLE bolesnika, prema kojem su srednje vrijednosti post-vakcinacijskog titra protutijela bile slične u svih bolesnika, neovisno o primijenjenim lijekovima, ali je 33% RA bolesnika te 21% SLE bolesnika imalo nisku i vjerojatno nedovoljnu razinu zaštitnih protutijela (7). Utjecaj glukokortikoida u terapiji na imuno-

loški odgovor na cjepivo nije evaluiran u ovih bolesnika. Međutim, u studijama s bolesnicima s KOPB-om ili astmom glukokortikoidna terapija nije kompromitirala imunološki odgovor na polisaharidno cjepivo protiv pneumokoka (8). Utjecaj CsA na imunološki odgovor na antipneumokokno cjepivo, također nije istražen u ovih bolesnika. Saznanja proizašla iz studija u bolesnika koji su primali CsA nakon transplantacije srca upućuju da on nije umanjivao odgovor na cjepivo (9). Utjecaj anti-TNF- α na učinkovitost ovog cjepiva ispitan je u pet kontroliranih i jednoj randomiziranoj kontroliranoj studiji. U četiri studije anti-TNF nisu utjecali na post-vakcinacijski titar protutijela (10-13) dok dvije izvješćuju o sniženom titru zaštitnih protutijela u primatelja anti-TNF- α (14,15). Kombinacija anti-TNF/MTX značajno je snizila razinu zaštitnih protutijela u dvije studije s RA bolesnicima kao i monoterapija s MTX (12,13) te u jednoj studiji u bolesnika s PsA (16). Jedina studija provedena u 69 RA bolesnika na rituksimabu (RTX) koji su cijepljeni 28 tjedana po aplikaciji RTX, ukazala je na smanjenu imunogeničnost ovog cjepiva (17). Važno pitanje je i koliko se dugo zadržava zaštitni titar protutijela u serumu bolesnika koji primaju imunosupresivne lijekove te kada je potrebno docjepljivanje. McDonald i sur. su tijekom trogodišnjeg praćenja cijepljenih SLE bolesnika utvrdili nedovoljnu razinu protutijela u 8 od 19 praćenih ispitanika, ali je i sličan udio zdravih dobrovoljaca imao titar protutijela ispod zaštitne razine (18).

Učinkovitost

U literaturi nema dostupnih podataka o učinkovitosti antipneumokoknog cjepiva u bolesnika s kroničnim reumatskim i autoimunim bolestima. U drugim populacijama, međutim, ono je dokazalo svoju učinkovitost. U djece dobi do 5 godina, primjena ovog cjepiva značajno je smanjila stopu invazivnih pneumokoknih infekcija, naročito onih čije su seroskupine zastupljene u heptavalentnom konjugiranom cjepivu. Njegov značajan zaštitni efekt dokazan je i u osoba starije životne dobi (1).

Cjepivo protiv sezonske gripe

Godišnje cijepljenje protiv sezonske gripe preporučuje se diljem Europe osobama starijim od 60 godina, oboljelima od kroničnih bolesti te bolesnicima s oštećenim imunološkim odgovorom. Dvije retrospektivne studije ukazale su na povećan rizik od komplikacija u obolijevanja od gripe osoba starijih od 65 godina, osoba s kroničnim reumatskim i autoimunim bolestima, kroničnim bubrežnim zatajenjem, moždanim udarom i

Sigurnost

Istraživanja koja bi utvrdila aktivnost bolesti nakon cijepljenja protiv pneumokoka nisu provedena. Međutim nekontrolirane pre-post studije u RA ne ukazuju na pogoršanje osnovne bolesti (10,11,13,17). U manjim istraživanjima koja uspoređuju cijepljene i necijepljene SLE bolesnike, aktivnost bolesti po cijepljenju nije pokazivala značajnih promjena (19). Serije slučajeva s PsA također ne upućuju na promjenu aktivnosti bolesti u cijepljenih bolesnika (16).

demencijama. Relativni rizik prema starijima niskog rizika za hospitalizaciju radi upale pluća ili gripe iznosio je 1,56 (95% interval pouzdanosti (CI) 1,23-2,02), a za smrtnost 2,67 (CI 2,26-3,16). Podaci su dobiveni mjerenjima kroz šest sezona. Drugo je istraživanje otkrilo da je 4,5-7% necijepljenih osoba s reumatskim bolestima, vaskulitisom, moždanim udarom ili demencijom bilo hospitalizirano radi upale pluća, gripe ili smr-

Tablica 1. Sigurnost i imunogeničnost cjepiva protiv sezonske gripe u bolesnika s RA
Table 1. Safety and immunogenicity of seasonal flu vaccine in patients with RA

Autori	Tip studije	Ispitanici	Praćenje	Sigurnost	Imunogeničnost
Herron i sur.	kontrolirana	17 RA pac 32 ZK	16 tj.	6 relapsa	prilično slična
Chalmers i sur.	randomizirana kontrolirana	126 RA pac 64 ZK	4 tj.	bez razlike	slična
Kapetanovic i sur.	kontrolirana	50 RA anti-TNF+MTX 62 RA anti-TNF+DMARD 37 RA-MTX	-	-	smanjena kod RA-anti-TNF+MTX i anti-TNF
Cimmino i sur.	retrospektivna	30 RA pac	4 tj.	6 relapsa	nije naznačena
Fomin i sur.	kontrolirana	82 RA pac 30 ZK	6 tj.	bez većih relapsa	blago snižena
Del Porto i sur.	kontrolirana	10 RA pac 10 RA kontrola 10 ZK	24 tj.	2 kod RA pac 3 kod RA kontrola	prilično slična
Kaine i sur.	randomizirana adalimumab vs. placebo	99 RA pac 109 RA kontrola	4 tj.	bez razlike	prilično slična
Kubota i sur.	kontrolirana	27 RA-anti-TNF 36 RA kontrola 52 ZK	4-6 tj.	-	slična
Gelinck i sur.	kontrolirana	4 RA-RTX 19 RA-anti-TNF 20 ZK	4 tj.	-	smanjena kod RA-RTX
Oren i sur.	kontrolirana	14 RA-RTX 29 RA-DMARD 21 ZK	4 tj.	bez razlike	smanjena kod RA-RTX
Van Assen i sur.	kontrolirana	23 RA-RTX 20 RA kontrola 29 ZK	-	bez relapsa	smanjena kod RA-RTX

RA pac - cijepljeni bolesnici s reumatoidnim artritisom RA kontrole - necijepljeni bolesnici s reumatoidnim artritisom
RA-anti-TNF - bolesnici s reumatoidnim artritisom liječeni s anti-TNF RA-RTX - bolesnici s reumatoidnim artritisom liječeni rituksimabom
ZK - zdrave kontrole

Tablica 2. Sigurnost i imunogeničnost cjepiva protiv sezonske gripe u bolesnika s SLE-om (33)
Table 2. Safety and immunogenicity of seasonal flu vaccine in patients with SLE (33)

Autori	Tip studije	Ispitanici	Praćenje	Sigurnost	Imunogeničnost
Williams i sur.	randomizirana placebo-kontrolirana dvostruko-slijepa	19 SLE pac. 21 SLE kontrole 36 ZK	20 tj.	1 relaps u svakoj skupini	smanjena
Brodman i sur.	kontrolirana	46 SLE pac 58 ZK	8 tj.	bez većih relapsa	slična
Louie i sur.	kontrolirana	11 SLE pac 8 ZK	12 tj.	1 difuzni proliferativni GN	slična
Ristow i sur.	kontrolirana	29 SLE pac 29 ZK	8 tj.	1 fokalni GN	prilično slična
Herron i sur.	kontrolirana	20 SLE pac 32 ZK	16 tj.	1 veći relaps	slična
Turner-Stokes i sur.	retrospektivna kontrolirana in vitro	28 SLE pac 35 ZK	-	-	smanjena
Abu-Shakra i sur.	kontrolirana	24 SLE pac 24 SLE kontrole	12 tj.	smanjen srednji SLEDAI kod SLE pac i SLE kontrola	smanjena smanjena uz AZA
Mercado i sur.	kontrolirana	18 SLE pac 18 ZK	8 tj.	snižen srednji Mex-SLEDAI	smanjena
Holvast i sur.	kontrolirana	56 SLE pac 18 ZK	4 tj.	bez porasta SLEDAI-a	smanjena smanjena uz AZA
Del Porto i sur.	kontrolirana	14 SLE pac 14 SLE kontrole 10 ZK	24 tj.	2 kod SLE pac 1 kod SLE kontrola bez porasta SLEDAI-a	prilično slična
Wiesik-Szewczyk	kontrolirana	67 SLE pac 47 ZK	-	-	smanjena smanjena uz HCQ

SLE pac - cijepljeni SLE bolesnici SLE kontrole - necijepljeni SLE bolesnici ZK - zdrave kontrole
GN - glomerulonefritis SLEDAI - SLE disease activity index AZA - azatioprin HCQ - hidroksiklorokin

ti u usporedbi sa 0,8% necijepljenih zdravih kontrolnih ispitanika (20).

Nizom studija istraživani su različiti aspekti ovog cjepiva u bolesnika s kroničnim autoimunim i upalnim reumatskim bolestima koji se liječe nekim od DMARD-a, "biološkim" lijekovima te njihovom kombinacijom. Sva istraživanja su provedena s inaktiviranim influenza-cjepivima, dok atenuirano intranazalno cjepivo do sada nije ispitivano. Ori i sur. izvijestili su o jedinom istraživanju provedenom s virusom pandemijske gripe H1N1 u ovih bolesnika (21).

Imunogeničnost

Većina studija kojima je ispitivana imunogeničnost ovog cjepiva u RA ukazala je na sličan odgovor u RA bolesnika i zdravih kontrola (≥ 40 u testu inhibicije hemaglutinacije) (tablica 1). Ni DMARD, ni anti-TNF- α nisu značajno umanjivali humoralni odgovor u RA bolesnika (22-29). Samo dva izvješća ukazuju na nešto slabiji imuni odgovor u liječenih anti-TNF- α (24,26), dok RTX značajno narušava odgovor na cjepivo (30-32). U prvih 8 tjedana po aplikaciji RTX uopće nije bilo humoralnog odgovora, a parcijalni odgovor na cjepivo postignut je 6-10 mjeseci nakon primjene RTX (32). Odgovor na H1N1 cjepivo bio je zadovoljavajući u RA, SLE, PsA i AS bolesnika (21).

Objavljene studije o influenza-vakcinaciji u SLE rezimirane su u radu Contija i sur. te nedavno od van Assena i sur. (33,19). Od ukupno 11 studija kojima su analizirana svojstva influenza-cjepiva u SLE bolesnika u 6 je utvrđen umjereno snižen imuni odgovor, a u 5 je imunogeničnost bila slična kao u zdravih kontrola (tablica 2). Imunosuprimirajući lijekovi nisu bitno umanjivali odgovor na cjepivo. Prediktori slabijeg imunog odgovora na cjepivo su dob ≥ 50 godina, liječenje prednizonom u dnevnoj dozi > 10 mg, liječenje AZA te u jednoj studiji HCQ. MTX nije pokazao negativan učinak na razinu zaštitnih protutijela nakon cijepljenja.

Učinkovitost

Samo jedna studija izvješćuje o smanjenoj pojavnosti gripe nakon cijepljenja bolesnika sa SLE i RA te posebno o manjem pobolu od pneumonitisa i bronhitisa u cijepljenih bolesnika (34). Veća istraživanja provedena u bolesnika nakon transplantacije koštane srži procjenjuju učinkovitost ovog cjepiva od oko 80% u redukciji broja oboljelih od gripe u odnosu na necijepljene bolesnike. U nizu meta-analiza evaluirana je učinkovitost influenza-cjepiva u starijoj populaciji. Desetogodišnje longitudinalno praćenje koje je uključio

valo 713,872 osoba-sezona utvrdilo je visoko značajnu redukciju smrtnosti od 48% te broja hospitalizacija

od 27% tijekom opservacijskog perioda u osoba cijepljenih protiv gripe (1).

Cjepivo protiv hepatitisa B (HBV)

Cijepljenje protiv hepatitisa B dio je standardnog protokola cijepljenja u većini europskih zemalja. O osobitostima ovog cjepiva objavljena je jedna kontrolirana studija u RA bolesnika i SLE bolesnika, jedna u SpA, te jedna u bolesnika s Behçetovom bolešću. U većine bolesnika, neovisno o bolesti koja je u podlozi, postignuta je dobra imunizacija, ali zbog premalog uzorka ispitanika ne može se donijeti jasne zaključke o učinkovitosti. Ipak, primjena anti-TNF- α ozbiljno je umanjivala imuni odgovor u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom (19). Oko dvije trećine bolesnika u studiji s RA imalo je dobar imunološki odgovor na cjepivo s razinom protutijela protiv HBsAg od 10IU/l nakon sedam mjeseci. Loš odgovor povezuje se sa starijom životnom dobi i većim stupnjem na ljestvici boli (35).

Imunost prema virusu hepatitisa B posebno je važna za osobe u kojih se započinje s imunosupresivnim li-

ječenjem. Prilikom liječenja malignih bolesti ili tijekom dugotrajne imunosupresije može doći do fulminantne reaktivacije latentnog virusa kroničnog hepatitisa B što u takvim stanjima predstavlja životno ugrožavajuću komplikaciju (1).

S primjenom cjepiva protiv HBV povezuje se niz kontroverznih nuspojava poput RA, demijelinizacijskih bolesti poput multiple skleroze, sindroma kroničnog umora, trombocitopenije, a od nedavno limfoblastične leukemije (36). Pregledom literature nijedna od ovih povezanosti do sada nije jasno potvrđena. Nasuprot tome, smatra se da je rizik od cijepljenja protiv HBV samo teoretski u usporedbi s jasnom koristi u prevenciji ciroze i karcinoma jetre, a cjepivo protiv HBV ima izvrstan sigurnosni profil u usporedbi s drugim cjepivima.

Cjepivo protiv varicella-zoster virusa

Cjepivo protiv varicella-zoster virusa preporuča se starijim bolesnicima koji imaju povišen rizik obolijevanja od herpes zoster (HZ) radi prevencije postherpetične neuralgije. U SLE bolesnika HZ predstavlja gotovo uobičajenu infektivnu komplikaciju vezanu za imunosupresivno liječenje. RA predstavlja neovisni čimbenik rizika za HZ (RR 1,65-1,91 u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima), a dodatnom riziku pridonose primjena glukokortikoida (RR 1,41-2,52), primjena anti-TNF- α , posebno infliksimaba i adalimumaba (RR 1,38-2,44) te kombinacija anti-TNF- α i glukokortikoida (RR 2,44). Konvencionalni DMARD također povećavaju rizik za HZ; LEF za 1,4 put, AZA za 2,1 put, dok ciklofosfamid učestvostručuje

rizik od HZ (37). Etanercept i MTX, prema dosadašnjim saznanjima, ne povećavaju rizik od HZ (38). Primjena živog atenuiranog cjepiva za sada se ne preporuča u imunosuprimiranih bolesnika. Rizik primjene živih cjepiva čini se da najviše ovisi o stupnju imunodeficijencije. Tako je, na primjer, cjepivo protiv HZ pokazalo dobru imunogeničnost, učinkovitost i sigurnost u prevenciji epizoda HZ u djece inficirane HIV-om te u bolesnika nakon transplantacije bubrega i koštane srži. U cijepljenih bolesnika pronađen je značajan porast specifičnih T limfocita i značajno manji broj klinički evidentnih epizoda HZ tijekom jednogodišnjeg praćenja nakon transplantacije u usporedbi s necijepljenim bolesnicima (1).

Cjepivo protiv ospica, rubeole i zaušnjaka (Mo-Ru-Pa)

Cijepljenje protiv ospica, rubeole i zaušnjaka preporuča se djeci u dobi >1 godine života. Obzirom da cjepivo sadrži žive atenuirane viruse, za njega vrijede ista ograničenja kao i za cjepivo protiv varicella-zoster virusa te je i ono zabranjeno u imunokompromitiranih osoba.

U retrospektivnoj studiji s 314 djece s juvenilnim idiopatskim artritisom nisu nađene razlike u nuspojavama ili promjene u aktivnosti bolesti između cijepljene

i necijepljene djece liječene metotreksatom (39). Slični sigurnosni rezultati dobiveni su iz studija u djece s DiGeorgeovim sindromom, HIV infekcijom te djecom s transplantiranom koštanom srži ili drugim organom koja su cijepljena ovim cjepivom. Zaštitni titar protutijela postignut je u 70-90% cijepljene djece. U HIV-pozitivne djece s težim stupnjem imunodeficijencije zabilježeni su slučajevi ospica, zaušnjaka te rubeole nakon cijepljenja (40).

Cijepljenje toksoidom tetanusa

Dvije kontrolirane prospektivne studije čiji su rezultati sabrani od van Assena i sur. svjedoče o učinkovitosti ovog cjepiva u RA bolesnika (19). Primjena DMARD-a i glukokortikoida nije umanjivala imunogeničnost. Zanimljivo je da ni RTX nije djelovao na imunogeničnost, ako je cijepljenje provedeno poslije 24 tjedna od aplikacije

RTX (17). U većini studija s SLE bolesnicima postignuti su slični odgovori na cjepivo toksoidom tetanusa kao u zdravih kontrola, dok je imuni odgovor bio umanjen u tek jednoj manjoj studiji. Glukokortikoidi i DMARD nisu utjecali na imunogeničnost, kao ni u RA bolesnika, niti je aktivnost bolesti mijenjala odgovor na cjepivo.

Sigurnost cjepiva u bolesnika s kroničnim autoimunim i upalnim reumatskim bolestima

Brojni prikazi slučajeva upućuju na cijepljenje kao okidač koji može potaknuti ili pogoršati autoimunu ili upalnu reumatsku bolest. Na to ukazuje vremenska povezanost između cijepljenja i pojave bolesti. Prou-

palni citokini otpušteni tijekom imunološkog odgovora na antigene u cjepivu te molekularna mimikrija smatraju se odgovornim za pokretanje autoimunog procesa. Među autoimunim očitovanjima nakon cijepljenja

Tablica 3. EULAR-ove preporuke za cijepljenje odraslih osoba s autoimunim upalnim reumatskim bolestima (AIIRD = autoimmune inflammatory rheumatic diseases) s razinom dokaza, snagom preporuke i stupnjem suglasnosti s preporukom *Ann Rheum Dis* 2011;70:414-422.

Table 3. EULAR recommendations for vaccination of adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD = autoimmune inflammatory rheumatic diseases) with the level of proof, strength of recommendation, and degree of concurrence with the recommendation *Ann Rheum Dis* 2011;70:414-422.

Preporuke	Razina dokaza					Stupanj suglasnosti (VAS) ¹
	Incidenca infekcija koje se može prevenirati cijepljenjem	Učinkovitost cjepiva	Štetnost cjepiva	Snaga preporuke		
1. Status procijepljenosti potrebno je utvrditi prilikom početne evaluacije bolesnika s AIIRD	-			D	9,50 (0,97)	
2. Cijepljenje bolesnika s AIIRD treba provoditi za vrijeme stabilne faze bolesti	-			D	8,88 (1,26)	
3. Živa atenuirana cjepiva treba izbjegavati kad god je to moguće u imunosuprimiranih bolesnika s AIIRD	IV			D	9,25 (1,13)	
4. Cijepljenje bolesnika s AIIRD može se provoditi za vrijeme primjene DMARDa i inhibitora TNF- α , ali bi ga idealno trebalo primijeniti prije započinjanja B-deplecijske biološke terapije	II			B	9,13 (1,02)	
5. Inaktivirano cjepivo protiv gripe svakako se preporuča u bolesnika s AIIRD	III	Ib	Ib	B-C	9,00 (1,10)	
6. 23-valentno polisaharidno anti-pneumokokno cjepivo preporuča se za bolesnike s AIIRD	III	Ib	Ib	B-C	8,19 (1,38)	
7. Bolesnici s AIIRD trebaju se cijepiti toksoidom tetanusa u skladu sa smjernicama za opću populaciju; u slučaju većih i/ili kontaminiranih rana, bolesnici koji su primili rituximab unatrag 24 tj., trebaju primiti pasivnu imunizaciju tetanus-imunoglobulinom	-	II	II	B-D	9,19 (1,11)	
8. Herpes zoster cjepivo dolazi u obzir u bolesnika s AIIRD	III	-	IV	C-D	8,00 (1,59)	
9. Cijepljenje protiv humanog papilloma virusa (HPV) treba razmotriti u selekcioniranih bolesnika s AIIRD	III	-	-	C-D	8,44 (1,41)	
10. Asplenične bolesnika s AIIRD preporuča se cijepiti protiv influence, pneumokoka, hemofilusa influence tipa b i meningokoka	IV			D	9,50 (0,82)	
11. Hepatitis A i/ili B cjepivo preporuča se samo u bolesnika s AIIRD s povišenim rizikom	-	II ²	III ²	D	9,13 (0,89)	
12. Bolesnicima s AIIRD koji planiraju putovanje preporuča se cijepljenje prema važećim pravilima za određenu zemlju, isključujući živa atenuirana cjepiva koja treba izbjegavati kad god je moguće u imunosuprimiranih bolesnika s AIIRD	-			D	9,25 (1,24)	
13. BCG cjepivo se ne preporuča bolesnicima s AIIRD	III	-	-	D	9,38 (1,09)	

¹suglasnost s preporukom izglasana metodom Delphi na VAS 0-10, srednja vrijednost i standardna devijacija ²vrijedi samo za hepatitis B

BCG - Bacillus Calmette-Guérin DMARD - disease-modifying antirheumatic drug

HPV - humani papillomavirus TNF - tumorski čimbenik nekroze

spominju se: artritis, vaskulitis, encefalitis, neuropatija, multipla skleroza u hepatitis B cjeviva; akutni ili kronični reaktivni artritis u cjeviva protiv ospica, rebeole i zaušnjaka; Guillain-Barre sindrom u influenza-cjeviva; niz neuroloških poremećaja u cjeviva protiv varicelle. Te su povezanosti, ipak, uočene u vrlo malog broja cijepljenih osoba (36).

Pregledom literature još je uvijek dvojben a povezanost cjeviva protiv HBV s povišenim rizikom obolijevanja od demijelinizacijskih poremećaja središnjeg živčanog sustava. Kontrolirane prospektivne studije za procjenu sigurnosti cjeviva provedene u bolesnika s autoimunim i upalnim reumatskim bolestima nisu utvrdile egzacerbaciju ili pogoršanje osnovne bolesti ili pojavu novog autoimunog poremećaja. Ipak, ograničen broj ispitanika u ovim studijama ne

dopušta zaključke o potpunoj sigurnosti ispitivanih cjeviva (41)

Dvojbe kliničara, te nepostojanje jasnog stava oko cijepljenja u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima, potakli su EULAR (Europsku ligu protiv reumatizma) da donese preporuke za cijepljenje ovih bolesnika. Ekspertna skupina sastavljena od stručnjaka raznih profila (8 reumatologa, 4 klinička imunologa, 1 reumatolog/imunolog, 1 epidemiolog, 1 infektolog, 1 pedijatar-reumatolog, 1 neurolog) iz 11 zemalja nakon pretraživanja baze podataka Medline (1966-2009) te sažetaka na EULAR-ovim kongresima te kongresima American College of Rheumatology (ACR) 2007. i 2008., donijela je početkom 2011. godine 13 preporuka. Svaka od preporuka ima razinu dokaza I-IV, snagu preporuke A-D i Delphi stupanj suglasnosti (VAS) 0-10 (tablica 3) (42).

Literatura

1. Glück T, Müller-Ladner U. Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis* 2008;46:1459-65.
2. Ravikumar R, Anolik J, Looney RJ. Vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9:407-15.
3. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002;46:2287-93.
4. Curtis JR, Patkar N, Xie A. i sur. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor α antagonists. *Arthritis Rheum* 2007;56:1125-33.
5. Glück T, Kieffmann B, Grohmann M, Falk W, Straub RH, Schölmerich J. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. *J Rheumatol* 2005;32:1473-80.
6. Elkayam O, Ablin J, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against streptococcus pneumonia in patients with rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2007;6:312-4.
7. Elkayam O, Paran D, Caspi D. i sur. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis* 2002;34:147-53.
8. De Roux, Schmidt N, Rose M, Zielen S, Pletz M, Lode H. Immunogenicity of the pneumococcal polysaccharide vaccine in COPD patients: the effect of systemic steroids. *Respir Med* 2004;98:1187-94.
9. Dengler TJ, Strnad N, Bühring I. i sur. Differential immune response to influenza and pneumococcal vaccination in immunosuppressed patients. *Transplantation* 1998;66:1340-7.
10. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol* 2007;34:272-9.
11. Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, Charboneau D, Rubins JB. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:283-8.
12. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jönsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF-blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45:106-11.
13. Gelinck LB, van der Bijl AE, Visser LG. i sur. Synergistic immunosuppressive effect of anti-TNF combined with methotrexate on antibody responses to the 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2008;25:3528-33.
14. Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, Levison AI, Wagner CL. Response to the pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol* 2007;34:952-7.
15. Franco Salinas G, de Rycke L, Cantaert T, Remans P, van der Burg M, Barendregt B. i sur. TNF blockade impairs T cell dependent antibody responses. *Ann Rheum Dis* 2009;68:238.
16. Mease PJ, Ritchlin CT, Martin RW. i sur. Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2004;31:1356-61.
17. Bingham III CO, Looney RJ, Deodhar A. i sur. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: Results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2009;28;62:64-74.
18. McDonald E, Jarrett MP, Schiffman G, Grayzel AI. Persistence of pneumococcal antibodies after im-

munization in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1984;11:306-8.

19. van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, Cervera R, Doran MF, Dougados M. i sur. 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. *Autoimmun Rev* 2010;10:341-52.

20. Nichol KL, Wuorenma J, von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Med* 1998;158:1769-76.

21. Ori E, Sharon A, Ella M, Mitchell S, Itamar G, Jonathan W. i sur. The efficacy and safety of vaccination against pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus among patients with heumatic diseases. *Arthritis Care Res* 2011 Mar 18. doi: 10.1002/acr.20465.

22. Herron A, Dettleff G, Hixon B. i sur. Influenza vaccination in patients with rheumatic diseases. Safety and efficacy. *JAMA* 1979;242:53-6.

23. Chalmers A, Scheifele D, Patterson C, Williams D, Weber J, Shuckett R. i sur. Immunization of patients with rheumatoid arthritis against influenza: a study of vaccine safety and immunogenicity. *J Rheumatol* 1994;21:1203-6.

24. Kapetanovic MC, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:608-11.

25. Cimmino MA, Serio B, Accardo S. Influenza vaccination in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1802-3.

26. Fomin I, Caspi D, Levy V. i sur. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis* 2006;65:191-4.

27. Del Porto F, Lagana B, Biselli R. i sur. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Safety and immunogenicity. *Vaccine* 2006;24:3217-23.

28. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol* 2007;34:272-9.

29. Kubota T, Nii T, Nanki T. i sur. Anti-tumor necrosis factor therapy does not diminish the immune response to influenza vaccine in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007;17:531-3.

30. Gelinck LB, van der Bijl AE, Beyer WE. i sur. The effect of anti-tumor necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis* 2008;67:713-6.

31. Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, Paran D, Ablin J, Litinsky I. i sur. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:937-41.

32. van Assen S, Holvast A, Benne CA. i sur. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum* 2009;62:75-81.

33. Conti F, Rezai S, Valesini G. Vaccination and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2008;8: 124-8.

34. Stojanovich L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA). *Clin Dev Immunol* 2006;13: 373-5.

35. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:623-5.

36. Orbach H, Agmon-Levin N, Zandman-Goddard G. Vaccines and autoimmune diseases of the adult. *Discov Med* 2010;9:90-7.

37. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC. i sur. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 2007;57:1431-8.

38. Salliot C, van der Heide D. Long term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis; a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1100-4.

39. Heijstek MW, Pileggi GC, Zonneveld-Huijssoon E. i sur. Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1384-7.

40. Aupibul L, Puthanakit T, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Response to measles, mumps, and rubella revaccination in HIV-infected children with immune recovery after highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2007;45:637-42.

41. Salemi S, D'Amelio R. Are anti-infectious vaccinations safe and effective in patients with autoimmunity? *Int Rev Immunol* 2010;29:270-314.

42. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M. i sur. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70:414-22.