Szczepienia u dzieci leczonych immunosupresyjnie z powodu chorób przewodu pokarmowego

Dr hab. n. med. Piotr Albrecht

Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Plan wykładu

- Ryzyko zakażeń w NChZJ i jego przyczyny
- Jak zmniejszyć ryzyko zakażeń?
- Immunoprofilaktyka swoista
  - Bezpieczeństwo
  - Efektywność
  - Wpływ immunosupresji na odpowiedź odpornościową
- Podsumowanie

Ryzyko zakażeń w chorobach autoimmunizacyjnych

- RZS i inne schorzenia reumatyczne – 2 x
- Ryzyko zgonu z powodu infekcji – 6 x
- SLE – powikłania infekcyjne u 25-45%; 50% zgonów związanych z infekcjami
- Inne schorzenia autoimmunizacyjne (np. NChZJ) - podobnie

Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A et al. Rheumatology (Oxford). 2010 Oct;49(10):1815-27.

Przyczyny zwiększonego ryzyka

- Zaburzenia odporności związane z chorobą zasadniczą
- Immunosupresja terapeutyczna
  - W RZS stosowanie anty-TNF daje wzrost częstości infekcji z 3,4/100 patient-year do 10,5/100 patient-year[1]
- Braki w szczepieniach!

[1] Salliot C, Gossec L, Ruyssen-Witrand A et al. Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. Rheumatology 2007;46:327–34.

Immunomodulatory a ryzyko infekcji

- Ryzyko infekcji zwiększają
  - Kortykosteroidy
  - Tiopuryny (azatiopryna, 6MP)
  - Leflunomid (inhibitor syntezy puryn)
  - Metotreksat
  - Inhibitory kalcineuryny (np. cyklosporyna)
  - Leki biologiczne (infliksimab, adalimumab, certolizumab, entanercept, ustekinumab)

Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009)
European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease, ECCO, 2009

Glikokortykoidy a szczepionki żywe

- **Dyskwalifikuje**
  - **wg Green Book 2 mg/kg/dobę >1 tyg.**
  - **wg Red Book 2 mg/kg/dobę >2 tyg.**
- **Można szczepić**
  - **wg Green Book terapia <1 tyg.; wg Red Book <2 tyg.**
  - **terapia miejscowa**
  - **substytucja w niewydolności kory nadnerczy**
  - **długo, małe dawki (<2mg/kg/dobę lub <20mg/dobę >10kg - podczas**
  - **duże dawki (≥2mg/kg/dobę lub ≥20mg/dobę >10kg), terapia naprzemienna co drugi dzień lub stała >14 dni - 1mies. po**
  - **<14 dni – zaraz po lub 2 tyg. po**

Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A et al. Rheumatology (Oxford). 2010 Oct;49(10):1815-27.
Red Book Plus 2009

Jak zmniejszyć ryzyko zakażenia?

- Poprawa stanu ogólnego i odżywienia
- Wyważone stosowanie immunosupresji
- Profilaktyka antybiotykowa
  - Pneumocystoza
  - Nagła splenektomia
- Immunoprofilaktyka swoista

Zasadnicze pytania

- Czy szczepienia są bezpieczne?
- Czy są skuteczne?
- Czy i jak immunosupresja obniża poszczepienną odpowiedź odpornościową?

Bezpieczeństwo szczepień

Niebezpieczeństwo aktywacji choroby autoimmunizacyjnej?

- Raczej bardzo niewielkie
- Nasze badania w NZJ – grypa i WZWA - bez zaostrzeń

Department of Health. Immunisation against infectious disease: the Green Book. www.dh.gov.uk/en/Policyandguidance/Healthandsocialcaretopics/Greebook/DH_4097254
European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease, ECCO, 2009

Kto z NChZJ ma upośledzoną odporność?

- Chory który przyjmuje:
  - Prednizon (lub odpowiednik) - 20 mg/dobę lub 2 mg/kg/dobę u dzieci <10kg przez 2 tyg. lub dłużej oraz 3 mies. po
  - Skuteczną dawkę AZA lub 6-MP oraz 3 mies. po
  - Metotreksat oraz 3 mies. po
  - Infliksimab (adalimumab) oraz 3 mies. po
- Chory w znacznym stopniu niedożywiony

Ryzyko zachorowania po szczepionkach żywych

- Zależne od szczepionki
- Od rodzaju immunosupresji
- W większości sytuacji małe, choć szczepionki żywe nie są zalecane

Department of Health. Immunisation against infectious disease: the Green Book. www.dh.gov.uk/en/Policyandguidance/Healthandsocialcaretopics/Greebook/DH_4097254
European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease, ECCO, 2009

Kiedy można bezpiecznie podawać szczepionki żywe?

- Gdy chory nie brał immunosupresyjnych dawek steroidów przez ostatni 1 mies. (siła zalecenia D)

lub

- nie był leczony immunosupresyjnie przez ostatnie 3 mies. (siła zalecenia D)

Salliot C, Gossec L, Ruyssen-Witrand A et al. Rheumatology 2007;46:327–34.
Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Br Med J 1999;318:593–6.

Skuteczność w NChZJ

Skuteczność - grypa

- Fomin i wsp. (2006) [1] u dorosłych z NChZJ wykazali, podobnie jak Mamula i wsp. (2007) [2] oraz my u dzieci (2010) [3]
  - gorszą odpowiedź w stosunku do antygenu B (słabiej immunogenny)

[1] Fomin I, Caspi D, Levy V et al. O. Ann Rheum Dis. 2006 Feb;65(2):191-4.
[2] Mamula P, Markowitz JE, Piccoli DA et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(7):851-6.
[3] Romanowska M, Banaszkiewicz A, Nowak I, Radzikowski A, Brydak LB. Med Sci Monit. 2010;16(9):CR433-9.

Skuteczność - grypa

- 30 NChZJ i 34 kontrola (podjednostkowa)
- Po 4 i 12 mies.
  - Znamienny wzrost miana przeciwciał dla obydwu antygenów A (NChZJ)
  - Nieznamienny wzrost dla B (NChZJ)
  - Znamienny wzrost dla wszystkich trzech antygenów w grupie kontrolnej

- Zadowalająca immunogenność szczepienia grypowego u chorych z NChZJ leczonych immunomodulacyjnie

Romanowska M, Banaszkiewicz A, Nowak I, Radzikowski A, Brydak LB. Immunization against influenza during the 2005/2006 epidemic season and the humoral response in children with diagnosed inflammatory bowel disease (IBD). Med Sci Monit. 2010 Aug 7;16(9):CR433-9.

Skuteczność - grypa

- Kapetanovic i wsp. (2007) wykazali u chorych z RZS, że:
  - po metotreksacie odpowiedź jest słabsza niż w grupie kontrolnej
  - odpowiedź po inhibitorach TNF-α jest gorsza niż po metotreksacie

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(4):608-611.

A(H1N1)v a NChZJ

- Andrisani i wsp. (2011) zanalizowali odpowiedź odpornościową i bezpieczeństwo
- 26 z WZJG i 36 z ch. L-C. leczonych infliksimabem , niekiedy steroidami i innymi lekami immunosupresyjnymi
- Bezpieczna
- Odpowiedź gorsza niż w gr. kontrolnej
- Miana wystarczające

Andrisani G, Frasca D, Armuzzi A i wsp. Response to the 2009 vaccine for influenza A/H1N1 in patients with inflammatory bowel disease on TNF-alfa therapy. JCC, 2011, 5, S78-S79.

Błonica i tężec a NChZJ

- Brogan i wsp. (1987) i Stevens i wsp. (1985) – niedostateczna odpowiedź na toksoid tężcowy u chorych z NChZJ

- Nielsen i wsp. (2001) – 10 chorych z ch. L-C. – prawidłowa odpowiedź na szczepienie

Nielsen HJ i wsp. Scand. J. Gastroenterol. 2001, 36, 265-269
Brogan MD i wsp. J Clin Lab Immunol. 1987, 24, 69-74
Stevens R i wsp. Gastroenterology. 1985, 88, 1860-1866.

WZW B a NChZJ

- Chaparro i wsp. (2011) zanalizowali szybkość ↓ stężenia przeciwciał anty-HBs
- Leczeni samymi tiopurynami, samym infliksimabem i obydwoma lekami na raz
- 2/3 chorych traci ochronne miana przeciwciał po roku od szczepienia i ryzyko to jest aż trzykrotnie większe u chorych leczonych infliksimabem
- Podwójna dawka i schemat 0, 1, 2 mies. poprawia odpowiedź

Chaparro M, Rodrigues-Nogueiras A, Villagrasa J, Gisbert JP: Kinetics of the Anti-HBs titers after vaccination against hepatitis B virus (HBV) in patients with inflammatory bowel disease (IBD). JCC 2011; 5: S108-S109.

Skuteczność - pneumokoki

- Melmed i wsp. (2006) oraz Fiorino i wsp. (2011) u dorosłych z ch. L-C wykazali gorszą odpowiedź na PCV23 u chorych leczonych przeciwciałami anty-TNF-α i immunomodulatorami

Melmed GY i wsp. Am J Gastroenterol. 2006;101(8):1834-1840.
Melmed GY i wsp. Am J Gastroenterol. 2010;105(1):148-54.
Fiorino G i wsp. JCC, 2011, 5, S97

Skuteczność – WZWA

- Własne (2010), wieloośrodkowe, badanie immunogenności WZWA u dzieci z NChZJ (66 chorych i 68 kontrola)
- Taka sama odpowiedź (97% v 100%) po 2-giej dawce
- Gorsza po 1-szej dawce (39% v 64% p<0,00001)
- W każdym punkcie badania średnie geometryczne mian były niższe w grupie NChZJ niż w kontroli
- Nie było istotnych działań niepożądanych

Radzikowski A, Banaszkiewicz A, Łazowska-Przeorek I i wsp. Immunogenecity of hepatitis A vaccine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. Inflammatory Bowel Disese. 2010 ; DOI: 10.1002/ibd.21465

A jak wyglądają szczepienia w rzeczywistości?

- Amerykańskie badanie ankietowe
  - 45% tężec w ciągu ostatnich 10 lat
  - 28% przeciwko WZW B
  - 9% przeciwko pneumokokom
  - 28% corocznie przeciwko grypie

Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA, i wsp. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses. Am J Gastroenterol 2006;101:1834-40.

A jak wyglądają szczepienia w rzeczywistości?

- Kanadyjskie badanie ankietowe
  - 4% gastroenterologów pytało o szczepienia
  - 5% chorych było pytanych o szczepienia
  - U 0,6% zebrano szczegółowy wywiad
  - 23% lekarzy i 47% chorych nie wiedziało, że nie należy stosować żywych szczepionek w immunosupresji
  - 22% odmówiło w przeszłości zaszczepienia się

Yeung JH, Goodman KJ, Fedorak RN. Inadequate knowledge of immunization guidelines: a missed opportunity for preventing infection in immunocompromised IBD patients.Inflamm Bowel Dis. 2012;18(1):34-40.

O jakich szczepieniach pamiętać w NChZJ i nie tylko?

- Tężec, błonica
- Koklusz
- Meningokoki typu C
- Pneumokoki – szczepionki skoniugowane
- Ospa wietrzna
- WZW B
- WZW A
- HPV
- Grypa

W immunosupresji

- Szczepionki zabite są bezpieczne
- W zdecydowanej większości skuteczne
- Najefektywniejsze są szczepienia wdrażane przed włączeniem immunosupresji
- Szczepić nie zapominjąc o dawkach przypominających

W immunosupresji

- Szczepienia szczepionkami żywymi budzą kontrowersje (ogólnie raczej nie)
- Szczepić ospę wietrzną 3-4 tyg. przed włączeniem immunosupresji
- Szczepić kontakty domowe (MMR, ospa wietrzna, rotawirus) czyli stosować strategię kokona

Dziękuję za uwagę