

Urszula Kozera-Ptaszyńska<sup>1</sup>, Magdalena Strach<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Krakowskie Centrum Rehabilitacji i Ortopedii, Kraków

<sup>2</sup>Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

# Szczepienia u pacjentów z autoimmunologicznymi zapalnymi chorobami reumatycznymi

*Vaccination in autoimmune inflammatory rheumatic diseases patients*

## Abstract

Patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD) have a two to four times greater risk of infection than the general population. The increased infection risk can be attributed to both the immunosuppressive effect of AIIRD and the use of immunomodulatory treatment (biological and non-biological disease-modifying antirheumatic drugs; corticosteroids). The presented paper summarizes the results of international publications in the years 2000 and 2012 for safety and efficacy of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases.

Gerontol. Pol. 2013; 21, 1: 4–10

**Key words:** vaccinations, rheumatic diseases, adults, elderly, recommendations

## Wstęp

Pacjenci z autoimmunologicznymi zapalnymi chorobami reumatycznymi (AZCR) mają 2–4-krotnie zwiększone ryzyko infekcji w porównaniu z ogólną populacją. Zwiększona podatność na infekcje wiąże się z zaburzeniami układu odpornościowego, które towarzyszą chorobie podstawowej oraz oddziaływaniem immunomodulującym stosowanego leczenia [1, 2]. Zakażenia dróg oddechowych są najczęstszą przyczyną wizyt u lekarzy rodzinnych i hospitalizacji u pacjentów z zapalnymi chorobami reumatologicznymi. W okresie zwiększonej zapadalności na infekcje dróg oddechowych, głównie w okresie jesienno-zimowym, wirusy grypy mogą być odpowiedzialne za około 20% zakażeń [3], a pneumokoki (*Streptococcus*

*pneumoniae*) aż za 50% pozaszpitalnych zapaleń płuc powikłanych uogólnioną bakteriami [4].

Szczepionka to produkt pochodzenia biologicznego, zawierający antygeny zdolne do pobudzenia określonych funkcji układu odpornościowego (prolifracji limfocytów T i B, powstawania komórek pamięci, wytwarzania przeciwciał) warunkujących wywołanie trwałej odporności, pozbawiony poważnych działań niepożądanych. Wskazania do immunizacji czynnej w grupie osób dorosłych obejmują podanie szczepionek przeciwko: grypie, tężcowi oraz pneumokokom. Zalecenia dodatkowe obejmują szczepienie przeciwko mózgowemu porażeniu dziecięcemu, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (WZW typu B), wścieklicznie, meningokokom, durowi brzuszному, cholerozie i żółtej febrze [3].

Szczepienia ochronne zdecydowanie zmniejszają ryzyko infekcji, także u pacjentów z AZCR leczonych lekami immunomodulującymi [5]. Istnieją także pojedyncze doniesienia sugerujące, że mogą być czynnikiem inicjującym chorobę autoimmunologiczną [6–12].

Szczepienie przeciw grypie i pneumokokom w grupie chorych po 60. roku życia z reumatoidalnym

Adres do korespondencji:  
Lek. Urszula Kozera-Ptaszyńska  
Krakowskie Centrum Rehabilitacji i Ortopedii,  
Oddział Rehabilitacji  
al. Modrzewiowa 22  
30–224 Kraków  
e-mail: [uptaszynska@wp.pl](mailto:uptaszynska@wp.pl)

zapaleniem stawów jest aktualnie zalecane przez Niemieckie, Brytyjskie i Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne [2].

Poniższa praca stanowi przegląd literatury światowej z lat 2000–2012, w tym aktualnych wytycznych Europejskiej Ligi Przeciw Reumatyzmowi (EULAR, *European League Against Rheumatism*), poruszającej problem bezpieczeństwa i skuteczności immunoprofilaktyki czynnej u pacjentów z zapalnymi chorobami reumatycznymi [12].

### Zalecenia EULAR z 2011 roku

Zalecenia dotyczące szczepienia dorosłych pacjentów z AZCR zostały opracowane na podstawie przeglądu literatury z lat 1999–2009. W celu utworzenia 13 punktów zaleceń posłużono się metodą delficką głosowania i uzyskano wysoką zgodność opinii ekspertów. Wyznaczono zakres punktacji w ankietach dla ekspertów od 0 (całkowity brak zgody dla danej rekomendacji) do 10 (pełne poparcie dla danej rekomendacji) [13].

1. Przed podaniem szczepionki warto sprawdzić dotychczasową historię szczepień pacjenta pod kątem rodzaju dotychczas wykonanych i/lub pominiętych szczepień, poważnych odczynów poszczepiennych czy epizodów zaostrzeń choroby reumatycznej, prawdopodobnie powiązanych ze szczepieniem (Delphi 9,5).
2. Czynne uodparnianie zaleca się w stabilnej fazie choroby reumatycznej (Delphi 8,88).
3. Należy unikać podawania żywych, atenuowanych szczepionek u pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu, z uwagi na potencjalne niebezpieczeństwo wywołania choroby infekcyjnej. Ważne jest oszacowanie, czy ryzyko szczepienia jest większe niż korzyść zapobiegania chorobom infekcyjnym poprzez podanie żywej szczepionki.  
Można rozważyć podanie niektórych szczepionek z tej grupy [przeciwko odrze, śwince, różyczce (MMR-II), ospie wietrznej] pacjentom:
  - leczonym glikokortykosteroidami (GKS) krócej niż 14 dni, małą lub średnią dawką, tj. poniżej 20 mg/dobę prednizonu;
  - leczonym kortykosteroidami miejscowo; leczonych Metotreksatem (Mtx) w dawce poniżej 0,4 mg/kg/tydzień;
  - leczonym azatiopryną w dawce poniżej 3mg/kg/dobę (Delphi 9,25).
4. Nie zaleca się odstawiania leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh) i przeciwciał przeciwko TNF $\alpha$  (anty-TNF $\alpha$ ) w czasie szczepienia.

LMPCh, jak i anty-TNF $\alpha$  czy glikokortykosteroidy nie wpływają na skuteczność szczepienia przeciw grypie, *Streptococcus pneumoniae*, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, tężcowi, *Haemophilus influenzae* typu b u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, toczeniem układowym i twardziną układową.

Azatiopryna zmniejsza odpowiedź serologiczną na szczepionkę przeciw grypie u chorych z toczeniem układowym, ale u większości pacjentów wytwarza się ochronne miano przeciwciał. Leczenie skojarzone Mtx i anty-TNF $\alpha$  zmniejsza odpowiedź serologiczną po szczepieniu przeciw pneumokokom u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Rituksimab, przeciwciało monoklonalne przeciw antygenowi CD20 (charakterystyczne dla limfocytów B), powodujące długotrwałą latencję limfocytów B, istotnie zaburza odpowiedź immunologiczną na szczepienia i z tego względu zaleca się podawanie szczepionek na miesiąc przed rozpoczęciem leczenia anty-CD20 i/lub 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki a 4 tygodnie przed kolejną (Delphi 9,13).

5. Inaktywowana szczepionka przeciw grypie oraz szczepionka przeciw pandemicznej grypie świńskiej są zalecane jako bezpieczne i skuteczne u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń układowy, układowe zapalenia naczyń, twardzinę układową, zwłaszcza po 65. roku życia, włączając leczonych LMPCh, infliksimabem, etanerceptem, adalimumabem (z wyjątkiem rituksymabu) (Delphi 9,00).
6. Szczepionka 23-walentna polisacharydowa przeciw pneumokokom indukuje adekwatną lub tylko nieznacznie obniżoną odpowiedź humoralną u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, toczeniem układowym, łuszczycowym zapaleniem stawów, spondyloartropatią seronegatywną, twardziną układową, również leczonych LMPCh. Metotreksat w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z anty-TNF $\alpha$ , a szczególnie z rituksimabem, obniża odpowiedź humoralną po podaniu powyższej szczepionki (Delphi 8,19).
7. Profilaktykę przeciw tężcową w przypadku zranienia zaleca się przeprowadzać zgodnie z zaleceniami dla populacji ogólnej. U pacjentów leczonych rituksimabem szczepionkę można podać przed rozpoczęciem leczenia biologicznego, natomiast w przypadku rozpoczętego już leczenia w ciągu ostatnich 24 tygodni zaleca się uodpornienie bierne bezpośrednio po zranieniu (Delphi 9,19).
8. W porównaniu z populacją ogólną pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów, toczeniem

układowym, układowym zapaleniem naczyń, zapaleniem mięśni i zapaleniem skórno-mięśniowym mają zwiększone ryzyko infekcji/reinfekcji wirusem ospy wietrznej (VZV, *Varicella zoster virus*), rozwoju półpaśca i powikłań (zwłaszcza po 60. rż.) w postaci neuralgii. Wśród leków częstość zachorowań najbardziej zwiększają glikokortykosteroidy, anty-TNF $\alpha$ , cyklofosfamid, azatiopryna, leflunomid. Szczepienie przeciw VZV zdecydowanie zmniejsza ryzyko zachorowania i rozwoju neuralgii u osób powyżej 60. roku życia [14], ale dotychczas nie przeprowadzono podobnego badania w grupie pacjentów z AZCR (Delphi 8,00).

9. Podatność na zakażenia podtypami onkogennymi wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV, *Human Papilloma Virus*) jest istotnie większa u kobiet z toczniem układowym. Nie ma badań oceniających skuteczność szczepionki przeciw HPV w tej grupie chorych. Zaleca się rozważenie szczepienia kobiet z toczniem przed 25. rokiem życia, mając na uwadze doniesienia o występowaniu incydentów zakrzepowo-zatorowych po tym szczepieniu (Delphi 8,44).
10. U pacjentów po usunięciu śledziony zaleca się postępowanie zgodne z wytycznymi określonymi dla tej grupy chorych, tj. szczepienia przeciwko: grypie, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus infl.* typu b, *Neisseria meningitidis* C (Delphi 9,50).
11. Szczepienie przeciw WZW typu A i B zaleca się przeprowadzać w grupie zwiększonego ryzyka zakażenia:
  - dla WZW typu A — podróżowanie do krajów endemicznego występowania choroby;
  - dla WZW typu B — narażenie związane z procedurami naruszenia ciągłości tkanek (Delphi 9,13).
12. U osób podróżujących do krajów tropikalnych zaleca się immunoprofilaktykę jak dla ogólnej populacji, za wyjątkiem szczepionek żywych atenuowanych (szczepionki przeciw gruźlicy — BCG, doustnej szczepionki przeciw *poliomyelitis*, doustnej szczepionki przeciw salmonellozie, szczepionki przeciw żółtej febrze) (Delphi 9,25).
13. Nie zaleca się szczepienia pacjentów z AZCR przeciw gruźlicy. Szczepionka BCG zawiera żywe, atenuowane prątki, stąd u pacjentów poddawanych immunosupresji może dochodzić do powstania niekorzystnych objawów regionalnych, a nawet ogólnych (*BCG-itis*). Nie udowodniono wystarczającej skuteczności szczepionki BCG u dorosłych z AZCR (Delphi 9,38).

### Ryzyko infekcji w grupach pacjentów z AZCR

Pacjenci z autoimmunologicznymi zapalnymi chorobami reumatycznymi mają zwiększone ryzyko infekcji w porównaniu z ogólną populacją, co przekłada się na zwiększoną śmiertelność w tej grupie chorych [1, 2]. W porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono większą zapadalność na infekcje dolnych dróg oddechowych i znaczną śmiertelność w przebiegu sepsy (45%) [15]. Ryzyko zwiększa długotrwałe leczenie kortykosteroidami, długi czas trwania choroby, starszy wiek, mniejszy wpływ ma leczenie Mtx i anty-TNF $\alpha$  [16].

Zapadalność na grypę jest istotnie większa u chorych z AZCR (409,33 przypadków/100 000 pacjentolat) w porównaniu z grupą kontrolną (306,12 przypadków/100 000 pacjentolat). Powikłania grypy w postaci zapalenia płuc czy epizodów sercowo-naczyniowych występują z podobną częstością u leczonych LMPCh i/lub anty-TNF $\alpha$ , co w grupie nieleczonych [16]. Wśród innych czynników zwiększających ryzyko infekcji w tej grupie chorych, poza chorobą podstawową i stosowanym leczeniem, są choroby współistniejące, jak choroby układu naczyniowego, cukrzyca, wiek powyżej 65. roku życia [15].

Pacjenci z toczniem układowym, szczególnie leczeni metyloprednizonem, cyklofosfamidem, rituksimabem, mają zwiększone ryzyko zapalenia płuc oraz inwazyjnej choroby pneumokokowej. Aktualnie nie ma danych na temat ryzyka infekcji pneumokokowej w innych AZCR [17–19].

Pacjenci z AZCR mają także około 3-krotnie zwiększone ryzyko infekcji wirusem ospy wietrznej (VZV), a także jego reaktywacji i wystąpienia półpaśca. Dodatkowe czynniki ryzyka to starszy wiek, cukrzyca, przewlekłe choroby płuc, choroba nowotworowa [20].

Stosowanie glikokortykosteroidów, infliksimabu, adalimumabu, cyklofosfamidu, azatiopryny i leflunomidu oraz połączenie tych grup leków podnosi to ryzyko aż 24-krotnie [21].

Wśród pacjentów z toczniem układowym częstość infekcji VZV jest wysoka, szacunkowo u 32–47% pacjentów z toczniem układowym rozwijają się infekcje VZV, u około 11% z nich dochodzi do uogólnienia i rozsiewu infekcji. Następstwem jest neuralgia po-infekcyjna [22].

Podobnie jak w przypadku innych chorób leczenie sterydami, cyklofosfamidem, azatiopryną zwiększa to ryzyko, jest ono mniejsze przy stosowaniu mykofenolatu mofetilu [23–25].

Pacjenci z AZCR mają także zwiększone ryzyko infekcji/reaktywacji infekcji *Mycobacterium tuberculosis complex*. Wśród osób leczonych LMPCh ryzyko

to wzrasta 1,2–3,0-krotnie, zaś przy stosowaniu anty-TNF (szczególnie infliksimabu) ryzyko wzrasta 1,5–8,7-krotnie. Wszyscy pacjenci kwalifikowani do leczenia biologicznego rutynowo mają wykonywany skrining w celu wykluczenia aktywnej gruźlicy [26]. Nie stwierdzono natomiast zwiększonego ryzyka infekcji TBC przy stosowaniu entanerceptu oraz tocilizumabu, rituksimabu, anakinry [27, 28].

W porównaniu ze zdrową populacją pacjentki z toczniem układowym mają zwiększone ryzyko infekcji HPV (w tym z podtypem HPV-16) — wyjściowo wynosi ono ponad 13% i wzrasta wraz z czasem trwania choroby, do 25% w ciągu 3 lat. Czynniki ryzyka są identyczne jak w zdrowej populacji, dodatkowym czynnikiem ryzyka jest obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA, *anti-nuclear antibodies*) w mianie powyżej 320 [29].

### Szczepienia u pacjentów z AZCR

Szczepienia przeciwko powszechnie występującym drobnoustrojom, takim jak wirus grypy sezonowej, *Streptococcus pneumoniae*, VZV oraz HPV, są łatwo dostępną, bezpieczną, ale niestety zbyt rzadko stosowaną metodą prewencji.

Najwięcej wyników badań dotyczy pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Szczepienia ochronne u chorych z AZCR, szczególnie na toczeń układowy budzą kontrowersje, ponieważ z jednej strony wprowadzenie obcego/nowego antygeny może wywołać powstanie autoprzeciwciał i w konsekwencji doprowadzić do zaostrzenia choroby. Z drugiej strony, wskutek nieprawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego wynikającego z samej choroby i leczenia immunosupresyjnego zwiększa się podatność na choroby zakaźne. Zgodnie z zaleceniami *The British Society for Rheumatology* oraz *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) chorzy na toczeń układowy leczeni immunosupresyjnie powinni być szczepieni przeciw grypie [30]. Del Porto i wsp. potwierdzili bezpieczeństwo i skuteczność szczepienia przeciw grypie sezonowej u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów ( $n = 24$ ) i toczniem układowym ( $n = 10$ ) w fazie niskiej aktywności choroby. Nie zaobserwowali znamiennej statystycznie wzrostu produkcji autoprzeciwciał ani zaostrzenia choroby podstawowej. Odpowiedź immunologiczna na szczepionkę była porównywalna u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń układowy i zdrowych pacjentów [31].

Szczepionka przeciw grypie sezonowej jest u większości pacjentów z AZCR skuteczna, indukuje wystarczający wzrost miana przeciwciał (powyżej 1:40), natomiast leczenie rituksymabem i Mtx zdecydowanie zmniejsza odpowiedź serologiczną na immunizację [32–41].

Szczepionka 23-walentna polisacharydowa pneumokokowa jest zalecana u chorych na zapalne autoimmunologiczne choroby reumatyczne leczonych azatiopryną, Mtx, leflunomidem, cyklosporyną, cyklofosfamidem, lekami biologicznymi, GKS w dawce powyżej 20 mg prednizolonu dziennie [30].

Immunoprofilaktyka inwazyjnej choroby pneumokokowej 23-walentną szczepionką polisacharydową oraz 7-walentną skoniugowaną wydaje się skuteczna u pacjentów z chorobami reumatycznymi (reumatoidalnym zapaleniem stawów i spondyloartropatią seronegatywną), niezależnie od rodzaju leczenia biologicznego — słabszą odpowiedź obserwowano jedynie u leczonych Mtx, nie zanotowano poważnych powikłań poszczepiennych [42–46]. Brak jest danych na temat szczepionki 13-walentnej obecnie zalecanej, od niedawna zarejestrowanej do immunizacji czynnej pacjentów dorosłych po 50. roku życia.

Nie przedstawiono dotychczas badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo szczepionek przeciw VZV i HPV u pacjentów z zapalnymi chorobami reumatycznymi, zalecenia opierają się na opiniach ekspertów [13].

Bezpieczeństwo szczepienia osób z zapalnymi chorobami narządu ruchu pozostaje kwestią sporną. Pojawiły się w literaturze doniesienia o związku czasowym pomiędzy czynną immunizacją i rozwojem chorób autoimmunologicznych. Opisano przypadek wystąpienia zespołu Sjögrena w koincydencji czasowej ze szczepieniem przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B [6], 4 przypadki zapalenia naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA, *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*), u uprzednio zdrowych osób, które były szczepione przeciw grypie [12].

Po podaniu szczepionki przeciw sezonowej grypie opisano przypadek wystąpienia zespołu Stilla, który rozwinął się następnego dnia po immunizacji [8]; zdiagnozowano także reumatoidalne zapalenie stawów trzy tygodnie po drugiej dawce szczepionki przeciw tężcowi [10].

Doniesienia opisują również przypadek 46-letniego mężczyzny (z pozytywnym wywiadem rodzinnym w kierunku chorób autoimmunologicznych), który otrzymał szczepienie (3 dawki) przeciw wścieklicznie oraz jedną dawkę szczepionki przeciw tężcowi jako profilaktykę po pogryzieniu przez psa. Kilka dni po wypadku pojawiły się kliniczne cechy symetrycznego zapalenia stawów rąk, rozpoznano reumatoidalne zapalenie stawów zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR, *American College of Rheumatology*) z 2010 roku [9].

Jednak obserwacje na dużych grupach pacjentów nie potwierdzają istotnie statystycznego związku między szczepieniami i rozwojem zapalnych chorób reumatycznych. Retrospektywny przegląd miliona dorosłych w wieku 15–59 lat, szczepionych przeciw grypie i wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, nie wykazał związku między wystąpieniem reumatoidalnego zapalenia stawów a szczepieniem przeciw WZW typu B, natomiast analiza szczepionych przeciw grypie dała niejednoznaczne wyniki, wymagające przeprowadzenia prospektywnego badania kohortowego [7]. W jednym badaniu obserwowano u pacjentów z rozpoznaną autoimmunologiczną chorobą reumatyczną przejściowy wzrost produkcji przeciwciał przeciwjądrowych i przeciwciał antykardiolipinowych, porównywalny z tym u osób zdrowych [11], w innym nie zanotowano istotnego statystycznie wzrostu miana przeciwciał przeciwjądrowych u 103 pacjentów z toczniem układowym po podaniu szczepionki przeciw grypie [39].

Odsetek pacjentów z zapalnymi chorobami reumatycznymi (największa grupa to chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów), szczepionych przeciw grypie i pneumokokom, jest aktualnie niższy niż zalecają wytyczne ACR, Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego czy CDC i wynosi około 56% dla szczepionki przeciw grypie oraz 54% dla szczepionki pneumokokowej [1, 3, 47–49].

Najczęściej szczepienia przeciw grypie sezonowej i pneumokokom proponowane są przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej osobom w wieku powyżej 65 lat, obciążonym innymi schorzeniami oprócz choroby reumatycznej [1, 47].

W 2010 roku w Irlandii przeprowadzono badanie ankietowe na temat szczepień. Oszacowano odsetek pacjentów z chorobami reumatycznymi zaszczepionych przeciw grypie i pneumokokom oraz czynniki wpływające na taki stan rzeczy. W grupie 110 pacjentów z AZCR 34% otrzymało szczepionkę przeciw grypie, a 11% przeciw pneumokokom (w tym przeważnie osoby obciążone innymi czynnikami ryzyka inwazyjnej choroby pneumokokowej). Najczęstszą przyczyną tak niskiego stopnia wyszczepienia był brak propozycji szczepienia ze strony lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, a kolejną — niedostateczny poziom wiedzy u pacjentów na temat korzyści związanych z prewencją zakażeń [47].

Pacjenci leczeni biologicznie, zwłaszcza po 60. roku życia są szczepieni częściej niż pacjenci otrzymujący klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby. Współ-

istnienie chorób przewlekłych układu sercowo-naczyniowego i wyższy wiek pacjentów mają istotny wpływ na decyzje co do szczepienia niż obecność samej zapalnej choroby reumatycznej.

Być może jedną z przyczyn jest brak dostatecznie przejrzystych międzynarodowych rekomendacji uwzględniających pacjentów z chorobami reumatycznymi jako grupę leczoną immunosupresyjnie i przez to bardziej narażoną na powikłania infekcyjne [3, 14].

W 2012 roku ukazała się praca autorów irlandzkich przedstawiająca poziom wiedzy i praktyczne podejście reumatologów do szczepienia przeciw grypie i pneumokokom w Irlandii. Około 80% lekarzy posiadało odpowiednią wiedzę na temat korzyści prewencji infekcji, ale 50% spośród nich nie rekomendowało szczepienia swoim pacjentom. Pomimo iż 90% specjalistów zgadzało się z opinią, że profesjonaliści opieki zdrowotnej ponoszą odpowiedzialność za szerzenie wiedzy u pacjentów, 34% nie prowadziło skriningu dotychczasowych szczepień swoich pacjentów przed włączeniem leczenia anty-TNF i odpowiednio 42% klasycznych LMPCh. Większość reumatologów zgadzała się z opinią, iż odpowiedzialność za status szczepienia pacjentów spoczywa na lekarzu podstawowej opieki podstawowej [1].

### Podsumowanie

Pacjenci z zapalnymi chorobami reumatycznymi w związku z samą istotą choroby autoimmunologicznej oraz leczeniem immunosupresyjnym pozostają w grupie ryzyka zwiększonej zapadalności na choroby infekcyjne, często o cięższym niż w ogólnej populacji i nietypowym przebiegu.

Szczepienia są najprostszą i najtańszą metodą zapobiegania i rozprzestrzeniania się chorób zakaźnych. Na podstawie przeglądu piśmiennictwa można zalecić jako bezpieczne i skuteczne szczepionki inaktywowane, zwłaszcza przeciw grypie sezonowej i inwazyjnej chorobie pneumokokowej.

Polski program szczepień zaleca podanie powyższych szczepionek osobom w wieku powyżej 65. roku życia, obciążonych przewlekłymi chorobami układu sercowo-naczyniowego i/lub oddechowego, ale nie zajmuje stanowiska odnośnie osób z autoimmunologicznymi chorobami zapalnymi.

Opracowanie polskich zaleceń dostępnych dla lekarzy specjalistów oraz lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej wydaje się potrzebne w celu ograniczenia infekcji i ich powikłań u pacjentów z chorobami reumatycznymi i tym samym poprawy jakości ich życia.

### Streszczenie

Pacjenci z autoimmunologicznymi zapalnymi chorobami reumatycznymi (AZCR) mają 2–4-krotnie zwiększone ryzyko infekcji w porównaniu z ogólną populacją. Zwiększona podatność na infekcje tej grupy związana jest z zaburzeniami systemu odpornościowego, które towarzyszą chorobie podstawowej oraz oddziaływaniem immunomodulującym leczenia (leki modyfikujące przebieg choroby niebiologiczne i biologiczne, glikokortykosteroidy). Niniejsza praca stanowi przegląd literatury światowej z lat 2000–2012, poruszającej problem bezpieczeństwa i skuteczności immunoprofilaktyki czynnej u dorosłych pacjentów z zapalnymi chorobami reumatycznymi.

*Gerontol. Pol. 2013; 21, 1: 4–10*

**Słowa kluczowe:** szczepienia, choroby reumatyczne, osoby dorosłe, osoby starsze, zalecenia

### Piśmiennictwo

1. Doe S., Pathare S., Kelly CA. i wsp. Uptake of influenza vaccination in patients on immunosuppressant agents for rheumatological diseases: a follow-up audit of the influence of secondary care. *Rheumatology* 2007; 46: 715–716.
2. McCarthy E.M., Azeez M.A., Fitzpatrick F.M., Donnelly S. Knowledge, Attitudes, and Clinical Practice of Rheumatologists in Vaccination of the At-Risk Rheumatology Patient Population. *J. Clin. Rheumatol.* 2012; 18: 237–241.
3. Thompson W.W., Shay D.K., Weintraub E. i wsp. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289: 179–186.
4. Lim W.S., Macfarlane J.T., Boswell T.C. i wsp. Study of community acquired pneumonia aetiology in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 2001; 56: 296–301.
5. Smolewska E. Znaczenie infekcji w chorobach autoimmunologicznych, *Reumatologia* 2009; 47: 332–338.
6. Toussiroit E., Lohse A., Wendling D., Mouglin C. Sjögren's syndrome occurring after hepatitis B vaccination. *Arthritis and Rheumatism* 2000; 43: 2139–2140.
7. Ray P., Black S., Shinefield H. i wsp. Risk of rheumatoid arthritis following vaccination with tetanus, influenza and hepatitis B vaccines among persons 15–59 years of age. *Vaccine* 2011; 28: 6592–6597.
8. Yoshioka K., Fujimoto S., Oba H. i wsp. Onset of adult-onset Still's disease following influenza vaccination. *Mod. Rheumatol.* 2011; 21: 432–435.
9. Sharma A., Agarwal D., Kapoor S. i wsp. Vaccination as a triggering agent for the development of rheumatoid arthritis. *International J. Rheum. Dis.* 2011; 14: e8–e9.
10. Jawad A.S., Scott D.G. Immunisation triggering rheumatoid arthritis? *Ann. Rheum. Dis.* 1989; 48: 174.
11. Perdan-Pirkmajer K., Thallinger G.G., Snoj N. i wsp. Autoimmune response following influenza vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic disease. *Lupus* 2012; 21: 175–183.
12. Birck R., Kaelsch I., Schnuelle P. i wsp. ANCA-associated vasculitis following influenza vaccination: causal association or mere coincidence? *J. Clin. Rheumatol.* 2009; 15: 289–291.
13. van Assen S., Agmon-Levin N., Elkayam O. i wsp. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann. Reum. Dis.* 2011; 70: 414–422.
14. Feuchtenberger M., Kleinert S., Schwab S. Vaccination survey in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Rheumatol. Int.* 2012; 32: 1533–1539.
15. Housden M.M., Bell G., Heycock C.R. i wsp. How to reduce morbidity and mortality from chest infections in rheumatoid arthritis. *Clin. Med.* 2010; 10: 326–329.
16. Blumentals W.A., Arreglado A., Napalkov P. i wsp. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza — related complications: a retrospective cohort study. *BMC Muscul. Dis.* 2012; 13: 158–169.
17. Yee A.M., Ng S.C., Sobel R.E. i wsp. Fc gammaRIIA polymorphism as a risk factor for invasive pneumococcal infections in systemic lupus erythematosus. *Art. Rheum.* 1997; 40: 1180–1182.
18. Klippel J.H., Karsh J., Stahl N.L., Decker J.L., Steinberg A.D., Schiffman G.A. controlled study of pneumococcal polysaccharide vaccine in systemic lupus erythematosus. *Art. Rheum.* 1979; 22: 1321–1325.
19. Naveau C., Houssiau F.A. Pneumococcal sepsis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; 14: 903–906.
20. Smitten A.L., Choi H.K., Hochberg M.C. i wsp. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Art. Rheum.* 2007; 57: 1431–1438.
21. Wolfe F., Michaud K., Chakravarty E.F. Rates and predictors of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and non-inflammatory musculoskeletal disorders. *Rheumatology* 2006; 45: 1370–1375.
22. Oxman M.N., Levin M.J., Johnson G.R. i wsp. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *NEJM* 2005; 352: 2271–2284.
23. Kahl L.E. Herpes zoster infections in systemic lupus erythematosus: risk factors and outcome. *J. Rheumatol.* 1994; 21: 84–86.
24. Kang T.Y., Lee H.S., Kim T.H., Jun J.B., Yoo D.H. Clinical and genetic risk factors of herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.* 2005; 25: 97–102.
25. Manzi S., Kuller L.H., Kutzer J. i wsp. Herpes zoster in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 1995; 22: 1254–1258.
26. Gomez-Reino J.J., Carmona L., Valverde V.R., Mola E.M., Montero M.D. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Art. Rheum.* 2003; 48: 2122–2127.
27. Dixon W.G., Hyrich K.L., Watson K.D., Lunt M., BSRBR consortium, Symmons DPM. Specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the BSR Biologic Register (BSRBR). *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67: 178.
28. Mak A., Tan J.Y., Su H.C., Ho R.C. Mycophenolate mofetil confers survival benefit and is safer than cyclophosphamide in the treatment of proliferative lupus nephritis: a comprehensive meta-analysis of 445 patients in 8 controlled trials. *ACR* 2008, abstract 1066.
29. Tam L., Chan P.S., Ho S. i wsp. Natural history of cervical human papillomavirus infection among women with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 128.
30. Więsik-Szewczyk E., Łącki J.K., Chwalińska-Sadowska H. Czy powinniśmy szczepić chorych na toczeń rumieniowaty układowy? *Pol. Merk. Lek.* 2007; 137: 395–398.
31. Del Porto F., Laganà B., Biselli R. i wsp. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Safety and immunogenicity. *Vaccine* 2006; 24: 3217–3223.
32. Elkayam O., Bashkin A., Mandelboim M. i wsp. The Effect of Infliximab and Timing of Vaccination on the Humoral Response to Influenza Vaccination in Patients with Rheumatoid Arthritis

- and Ankylosing Spondylitis. *Semin. Art. Rheum.* 2010; 39: 442–447.
33. Adler S., Krivine A., Weix J. i wsp. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease — a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology* 2012; 51: 695–700.
34. Miraglia J.L., Abdala E., Hoff P.M. Immunogenicity and Rectogenicity of 2009 Influenza A (H1N1) Inactivated Monovalent Non-Adjuvanted Vaccine in Elderly and Immunocompromised Patients. *PLoS ONE* 6: e27214.
35. Kobie J.J., Zheng B., Bryk P. Decreased influenza-specific B cell responses in rheumatoid arthritis patients treated with anti-tumor necrosis factor. *Arthritis Research and Therapy* 2011; 13: 209–224.
36. Mori S., Ueki Y., Hirakata N. i wsp. Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71: 2006–2010.
37. Rehnberg M., Brisslert M., Amu S. i wsp. Vaccination response to protein and carbohydrate antigens in patients with rheumatoid arthritis after rituximab treatment. *Arthritis Research and Therapy* 2010, 12: 111–120.
38. Ribeiro A.C., Laurindo I.M., Guedes L.K. i wsp. Abatacept and reduced immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2013; 65: 476–480.
39. Urowitz M.B., Anton A., Ibanez D. i wsp. Autoantibody response to adjuvant and nonadjuvant H1N1 vaccination in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2011; 63: 1517–1520.
40. Arad U., Tzadok S., Amir S. i wsp. The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Vaccine* 2011; 29: 1643–1648.
41. van Assen S., Holvast A., Benne C.A. i wsp. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 75–81.
42. Elkayam O., Caspi D., Reitblatt T. i wsp. 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: 283–288.
43. Kapetanovic M.C., Roseman C., Jönsson G. i wsp. Antibody Response Is Reduced Following Vaccination With 7-Valent Conjugate Pneumococcal Vaccine in Adult Methotrexate — Treated Patients With Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 3723–3732.
44. Coulson E., Saravanan V., Hamilton J. i wsp. Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70: 1289–1291.
45. Kaine J.L., Kivitz A.J., Birbara C. i wsp. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J. Rheumatol.* 2007; 34: 272–279.
46. Kapetanovic M.C., Saxne T., Sjöholm A i wsp. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006; 45 :106–111.
47. Haroon M., Adee F., Eltahir A. i wsp. The uptake of influenza and pneumococcal vaccination among immunocompromised patients attending rheumatology outpatient clinics. *Joint Bone Spine* 2011; 78: 374–377.
48. Desai S.P., Turchin A., Szent-Gyorgyi L.E. Routinely measuring and reporting pneumococcal vaccination among immunosuppressed rheumatology outpatients: the first step in improving quality. *Rheumatology* 2011; 50: 366–372.
49. McCarthy E.M., de Barra E., Bergin C. i wsp. Influenza and pneumococcal vaccination and varicella status in inflammatory arthritis patients. *Ir. Med. J.* 2011; 104: 208–211.