

Sú obavy z vakcinácie u pacientov so sclerosis multiplex opodstatnené?

MUDr. Iveta Lisá, PhD.

II. neurologická klinika LF UK a UNB, Nemocnica akademika L. Déreera, Bratislava

Infekcie môžu u pacientov so sclerosis multiplex zhoršovať klinický stav. Vakcinácia môže mať preventívny účinok, ale súčasne sa môže stať spúšťačom nového ataku ochorenia. Doteraz neboli zjednotené názory na použitie vakcinácie pri tomto ochorení. Predkladaný prehľad podáva aktuálny pohľad na túto problematiku.

Kľúčové slová: sclerosis multiplex, vakcinácia, bezpečnosť, účinnosť, indikácie.

Is concern about vaccination in patients with multiple sclerosis reasonable?

Infections can in patients with multiplex sclerosis cause impairment of their clinical status. Vaccination can have preventive effect, but at the same time it can become a trigger of a new attack of the disease. Up till now there has not been unified opinion about vaccination in this disease. The article presents a current view on this issue.

Key words: multiple sclerosis, vaccination, safety, efficacy, indications

Sclerosis multiplex (SM) je autoimunitne podmienené, zápalovo degeneratívne ochorenie centrálneho nervového systému (CNS) postihujúce prevažne mladých ľudí v produktívnom veku, s maximom výskytu medzi 20. a 40. rokom. Vysoký výskyt ochorenia je hlavne v krajinách mierneho pásma, čo sa dáva do súvisu s viacerými faktormi, ako napríklad s nižšou expozíciou slnečnému žiareniu a z toho rezultujúcou nižšou hladinou vitamínu D, a so zložením potravy s nižším obsahom nenasýtených mastných kyselín omega-3 a ďalšími. Patologicko-anatomicky je charakterizované jednak tvorbou plakov demyelinizácie v bielej hmote CNS, ale i degeneratívnymi zmenami postihujúcimi sivú hmotu, čo vedie od začiatku ochorenia k urýchlenej atrofizácii mozgu aj miechy v porovnaní s normálnym procesom starnutia. Z toho rezultuje veľmi pestrá klinická symptomatológia s postihnutím zraku, motoriky, citlivosti, mozočkovou a kmeňovou symptomatológiou, s poruchami okulomotoriky, postoja a chôdze, s kolísaním nálad, ale i predčasným rozvojom kognitívneho

deficitu. Diagnostika sa opiera okrem klinického obrazu a priebehu ochorenia (relaps-remitujúci, sekundárne alebo primárne progresívny a progresívny s relapsmi) o výsledky pomocných vyšetrení (vyšetrenie mozgu a miechy magnetickou rezonanciou MRI, vyšetrenie evokovaných potenciálov a cerebrospinálneho likvoru).

Pacienti so SM, ako aj ostatní pacienti s autoimunitne podmienenými ochoreniami majú často pri imunologickom vyšetrení potvrdený dysbalans v celulárnej alebo humorálnej zložke imunity, ktorá zohráva rozhodujúcu úlohu v obrane proti vírusovým i bakteriálnym infekciám. Buď v dôsledku toho, ale aj vplyvom imunosupresívnej liečby ich ochorenia, môžu byť zvýšene ohrození infekciou. Pritom každé infekčné ochorenie ohrozuje pacienta so SM možnosťou zhoršenia existujúcej alebo vznikom novej klinickej neurologickej symptomatológie. Preto je nanajvýš aktuálnou otázkou vakcinácie pacientov so sclerosis multiplex.

Na druhej strane, nielen infekcia, ale i vakcinácia živými atenuovanými vakcínami môže

mechanizmom molekulárnej mimikry a ďalšími v poslednom období identifikovanými patomechanizmami prispieť k indukcii autoimunitných ochorení alebo zhoršeniu ich priebehu.

Záujem o túto problematiku vzrástol najmä v deväťdesiatych rokoch minulého storočia, keď boli opísané viaceré prípady demyelinizácie CNS v nadväznosti na realizáciu extenzívneho vakcinačného programu proti hepatitíde B vo Francúzsku (1, 2, 3). Tieto pozorovania iniciovali viaceré štúdie analyzujúce jednak bezpečnosť, a na druhej strane účinnosť vakcinácie u pacientov so sclerosis multiplex a inými získanými demyelinizačnými ochoreniami CNS (ADS CNS). Väčšina štúdií sledovala riziko vzniku SM po vakcinácii proti hepatitíde B vzhľadom na potenciálny mechanizmus molekulárneho mimikry tejto vakcíny proti myelín bázickému proteínu, ktorý je kľúčovým imunodominantným epitopom v experimentálnych modeloch SM. Výsledky väčšiny štúdií (prehľad možno nájsť v práci autorov Confavreux Ch, et al., 2001; Cahill JFX, et al., 2010) (4, 5) síce nepotvrdili vplyv vaci-

nácie, ale jedna z nich (6) vykazovala malé riziko vzniku SM v nadväznosti na vakcináciu v dospelom a druhá (7) i v detskom veku. U niektorých mladých žien bol opísaný fulminantný vznik demyelinizácie CNS 2 až 4 týždne po vakcinácii proti humánnemu papiloma vírusu HPV (8, 9, 10).

Confavreaux et al. v 2001 roku publikovali výsledky rozsiahlej retrospektívnej štúdie analyzujúcej vplyv vakcinácie na priebeh ochorenia sclerosis multiplex u 643 klinicky stabilizovaných pacientov z Európskej databázy sclerosis multiplex, ktorí v posledných 12 mesiacoch nemali atak ochorenia a v tomto období boli očkovaní proti tetanu, hepatitíde B a chrípke. Hodnotili vplyv vakcinácie na výskyt atakov, pričom sa zamerali na rizikové obdobie dva mesiace po vakcinácii. Ich štúdia (VACCIMUS) nepotvrdila zvýšené riziko atakov, respektíve aktiváciu ochorenia po uvedených vakcináciách (4). Tieto kontroverzné výsledky štúdií iniciovali rozsiahlu štúdiu retrospektívne hodnotiacu pacientov z elektronickej databázy v USA s akvizovanými demyelinizačnými ochoreniami CNS – ADS CNS (SM, akútnou demyelinizačnou encefalomyelitídou – ADEM, optickou neuritídou – ON a transversálnou myelitídou – TM) v rozpätí medzi 1. 1. 2008 až 31. 12. 2011 (11). Ku každému z pacientov priradili 5 kontrolných vekom, pohlavím a socioekonomickým statusom párovaných zdravých jedincov. Získali údaje o všetkých vakcináciách aplikovaných u probandov v priebehu 3 rokov proti hepatitíde B, humánnemu papiloma vírusu (HPV), chrípke, tetanu, pertussis, diftérii, varicella-zoster a u detí proti osýpkam, parotitíde, rubeole, polio a varicelle. Hodnotili vplyv vakcinácie sumárne pre všetky vakcíny, ako i jednotlivé typy vakcín, a to samostatne pre vekové kategórie do a nad 50 rokov veku. Asociáciu medzi vakcináciou HPV a CNS ADS hodnotili u mladých žien 9 – 26-ročných. Výsledky tejto rozsiahlej štúdie hodnotiacej celkovo 780 pacientov s CNS ADS nepotvrdili asociáciu CNS ADS v spojitosti s vakcináciou v rozpätí 42 dní až 1 rok po vakcinácii proti hepatitíde B, ani vznik nových prípadov SM, alebo klinicky izolovaného syndrómu (CIS – prvý klinický atak ochorenia SM) jeden až tri

roky po vakcinácii. Po HPV vakcinácii pozorovali štatisticky nesignifikančný trend k zvýšenému riziku SM v priebehu prvých 3 mesiacov po vakcinácii. Aj sumárne po vakcinácii bolo do 30 dní po vakcinácii akoukoľvek vakcínou zvýšené riziko CNS ADS u probandov mladších ako 50 rokov. Vo vekovej skupine nad 50 rokov táto asociácia nebola opísaná.

Z 24 mladších pacientov, u ktorých sa objavili symptómy CNS ADS do 30 dní po vakcinácii 11 mali SM. Z nich 1 pacientka mala tri ďalšie rizikové faktory (pozitívnu rodinnú anamnézu na SM, komorbiditu ulceróznu kolitídu a rádiologicky izolovaný syndróm – t. j. MRI nález demyelinizačných ložísk bez klinickej neurologickej symptomatológie v predchorobí). U 9 pacientov sa po vakcinácii do 30 dní manifestovala optická neuritída, u 3 transversálna myelitída a u 1 dieťaťa ADEM. Najčastejšie použité vakcíny u týchto 24 pacientov boli proti chrípke (14krát) a tetanu, pertussis a diftérii (8krát).

Táto štúdia nepotvrdila dlhodobú asociáciu medzi vakcináciou a SM alebo inými CNS ADS. U mladších pacientov bolo zvýšené riziko vývoja CNS ADS v prvých 30 dňoch po vakcinácii, čo predpokladá, že vakcíny niekedy môžu byť potenciálnymi akceleratorami preexistujúcej autoimunity. Tu môžu pôsobiť ako proinflatórnny kofaktor a urýchliť manifestáciu dovtedy latentného ochorenia (11). Zároveň autori konštatujú, že výsledky štúdie nevedli ku zmene platných odporúčaní týkajúcich sa očkovania pacientov so SM. MS Society webside: <http://www.nationalmssociety.org/living-with-multiple-sclerosis/healthy-living/vaccinations/index.aspx/>. Na základe nich sa považuje očkovanie pacientov so SM neživými vakcínami (proti vírusom chrípky injekčnou vakcínou podkožne alebo intramuskulárne, tetanu a hepatitíde B) za bezpečné. Proti HPV, TBC a rabies sú inaktívované vakcíny hodnotené len ako pravdepodobne bezpečné pri SM, rovnako ako aj atenuované vakcíny proti varicelle, morbilám, mumpsu a rubeole. Avšak, atenuované živé vakcíny sú kontraindikované u pacientov na imunosupresívnej liečbe. Použitie živých

vakcín proti žltej horúčke a nazálne aplikovanej vakcíny proti chrípke sa u pacientov s SM neodporúča (12). Pacienti by nemali byť očkovaní počas ataku ochorenia, keďže vedľajšie účinky vakcíny môžu zhoršiť priebeh ataku a na druhej strane, liečba ataku kortikoidmi môže znížiť účinnosť vakcíny. Odporúča sa aplikovať vakcínu až 1 mesiac od poslednej dávky kortikoidov. Pacient by mal byť počas vakcinácie bez akýchkoľvek prejavov infekcie. Očkovanie proti varicelle sa pripúšťa len u séronegatívnych pacientov so SM pred plánovanou akceleráciou liečby SM na fingolimod alebo alemtuzumab, a to 6 týždňov pred nasadením liečby. Očkovať sa odporúča pacientov zvýšene exponovaných infekcii (často navštevujúcich zdravotnícke zariadenia, s ochoreniami dýchacích ciest vrátane astmy, so zníženou mobilitou pripútaných na invalidný vozík alebo lôžko, s chronickými internými komorbiditami), DM, kardiovaskulárnymi ochoreniami, renálnymi ochoreniami. Imunomodulačná liečba interferónmi beta a glatiramer acetátom nemá imunosupresívny účinok, preto je vakcinácia v priebehu tejto liečby bezpečná. Zároveň účinnosť vakcín proti chrípke pri liečbe interferónmi beta bola porovnateľná s účinnosťou u zdravých jedincov. Pri liečbe glatiramer acetátom efektívnosť vakcinácie bola nižšia než pri placebe a pri liečbe fingolimodom klesla účinnosť vakcíny po 3 až 6 týždňoch po vakcinácii (12). Podávanie monoklonálnej protilátky natalizumab vyžaduje pred vakcináciou informáciu o aktuálnom stave pacienta a v prípade potreby sa odporúča vakcinácia po 3 týždňoch po poslednej infúzii. Po podaní liečby alemtuzumabom a počas liečby teriflunomidom sa vakcinácia neodporúča.

Záverom možno povedať, že priebeh ochorenia sclerosis multiplex, ako i efekt v súčasnosti používaných liekov je veľmi interindividuálne variabilný, a preto pri zvažovanej vakcinácii by táto mala byť realizovaná v úzkej súčinnosti obvodného lekára s ošetrovujúcim neurológom z centra pre liečbu SM so zreteľom na aktuálny klinický a imunologický status konkrétneho pacienta a zvážením benefitu a rizík plánovanej vakcinácie.

LITERATÚRA

- Gout O, Théodorou I, Liblau R, Lyon-Caen O. Central nervous system demyelination after recombinant hepatitis B vaccination: report of 25 cases. *Neurology*. 1997;48(Suppl: A424 abstract).
- Levy-Bruhl D, Rebiere I, Desenclos JC, Drucker J. Compari-

- son entre les risques de premières atteintes démyélinisantes centrales aiguës et le bénéfices de la vaccination contre l'hépatite B. *Bull Epidemiol Hebd*. 1999; 9: 33–35.
- Touze E, Gout O, Verdier-Taillefer MH, Lyon-Caen O, Al-pérowitch A. Première épisode de démyélinisation du système nerveux central et vaccination contre l'hépati-

- tide B: étude cas-témoins pilote. *Rev Neurol (Paris)*. 2000; 156: 242–246.
- Confavreaux Ch, Suissa S, Saddinger P, Bourdes V, Vukusic S. For the Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group: Vaccinations and the risk of relapse in multiple

MEZIOBOROVÉ PŘEHLEDY

SÚ OBAVY Z VAKINÁCIE U PACIENTOV SO SCLEROSIS MULTIPLEX OPODSTATNENÉ?

sclerosis. *The New England Journal of medicine*. 2001; 344(5): 319–326.

5. Cahill JFX, Izzo A, Garg N. Immunization in Patients with Multiple Sclerosis. *Neurol. Bull.* 2010; 2: 17–21.

6. Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology*. 2004; 63(5): 838–842.

7. Mikaeloff Y, Caridade G, Suissa S, Tardieu M. Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in

childhood. *Neurology*. 2009; 7(10): 873–880

8. Sutton I, Lahoria R, Tan I, Clouston P, Barnett M. CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. *Mult Scler*. 2009; 15(1): 116–119.

9. Wildemann B, Jarius S, Hartmann M, Regula JU, Hametner C. Acute disseminated encephalomyelitis following vaccination against human papilloma virus. *Neurology*. 2009; 72(24): 2132–2133.

10. DiMario FJ Jr, Hajjar M, Ciesielski T. A 16-year-old girl with

bilateral visual loss and left hemiparesis following an immunization against human papilloma virus. *J Child Neurol*. 2010; 25(3): 321–327

11. Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY, Brara SM, Jacobsen S, Beaver BE, Sy LS, Chao Ch, Hechter R, Tseng HF. Vaccines and the Risk of Multiple Sclerosis and Other Central Nervous System Demyelinating Diseases. *JAMA Neurol*. 2014; 71(12): 1506–1513.

12. Williamson EML, Chabin S, Berger JR. Vaccines in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016; 16: 36.