

Received: 2014.03.26
Accepted: 2015.09.22
Published: 2015.12.31

Autoimmunizacyjne układowe choroby tkanki łącznej a szczepienia ochronne

Autoimmune connective tissue diseases and vaccination

Ewa Więsik-Szewczyk¹, Karina Jahnz-Różyk¹

¹Zakład Immunologii i Alergologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Streszczenie

Przyczyny chorób autoimmunizacyjnych są nieznane. Sugeruje się, że u osób predysponowanych genetycznie zakażenia, zwłaszcza wirusowe, mogą indukować choroby immunizacyjne. Wzrost częstości chorób autoimmunizacyjnych i jednocześnie upowszechnienie szczepień ochronnych rodzi wątpliwości czy zjawiska te nie są od siebie zależne. Jest to powodem żywej debaty dotyczącej bezpieczeństwa szczepień, prowadzonej nie tylko w literaturze fachowej, ale również w mediach publicznych. W związku z tym w codziennej praktyce lekarze różnych specjalności, w tym interniści, pediatrzy, immunolodzy i reumatolodzy spotykają się z pytaniami pacjentów dotyczącymi tego zagadnienia. Ważne, aby opinia lekarza była zgodna z zasadami medycyny opartej na faktach.

Celem pracy jest przedstawienie aktualnych informacji na temat związku między szczepieniami ochronnymi a chorobami autoimmunizacyjnymi, ze szczególnym uwzględnieniem układowych chorób tkanki łącznej. Przedstawiono opisane w piśmiennictwie przypadki chorób układowych, których wystąpienie wiązano ze szczepieniami oraz wyniki badań kliniczno-kontrolnych.

Na podstawie aktualnych danych nie ma jednoznacznych dowodów związku przyczynowego między szczepieniami a wystąpieniem chorób autoimmunizacyjnych. Dalsze badania pozwolą na wyjaśnienie tego zagadnienia i przyczynią się do zrozumienia podstaw patogenetycznych chorób autoimmunizacyjnych.

Słowa kluczowe:

autoimmunizacja • szczepienia • układowe choroby tkanki łącznej • toczeń rumieniowaty układowy • bezpieczeństwo • autoprzeciwiła • zakażenia

Summary

The idea that infectious agents can induce autoimmune diseases in genetically susceptible subjects has been a matter of discussion for years. Moreover, increased incidence of autoimmune diseases and introduction of prophylactic vaccinations from early childhood suggest that these two trends are linked. In the medical literature and even non-professional media, case reports or events temporally related to vaccination are reported. It raises the issue of vaccination safety. In everyday practice medical professionals, physicians, rheumatologists and other specialists will be asked their opinion of vaccination safety. The decision should be made according to evidence-based medicine and the current state of knowledge. The purpose of this paper is to discuss a potential mechanism which links infections, vaccinations and autoimmunity. We present an overview of published case reports, especially of systemic connective tissue diseases temporally related to vaccination and results from case-nested studies.

As yet, no conclusive evidence supports a causal relationship between vaccination and autoimmune diseases. It has to be determined whether the performed studies are sufficiently

sensitive to detect the link. The debate is ongoing, and new data may be required to explain the pathogenesis of autoimmunity.

We would like to underscore the need for prophylactic vaccination in patients with autoimmune rheumatic diseases and to break down the myth that the vaccines are contraindicated in this target group.

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1192436>

Word count: 2495

Tables: 3

Figures: 1

References: 59

Adres autorki: dr n. med. Ewa Więsik-Szewczyk, Zakład Immunologii i Alergologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44; email: ewa.w.szewczyk@gmail.com

Grupa chorób o podłożu autoimmunizacyjnym obejmuje ponad 70 jednostek. Choć pojedyncze jednostki są rzadkie, to choroby autoimmunizacyjne ogółem dotyczą 5% populacji krajów zachodnich, co 20 osoba cierpi na jedną z nich. Współistnienie dwóch tendencji: częstszego występowania chorób autoimmunizacyjnych i zwiększonej liczby szczepień, rodzi pytanie czy są one wzajemnie powiązane [58]?

MECHANIZMY INICJUJĄCE AUTOIMMUNIZACJĘ

Przyczyna chorób autoimmunizacyjnych nie jest znana. Wiadomo, że pewien poziom autoreaktywności jest fizjologiczny i niezbędny do prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego: kontakt z autoantygenu przyczynia się do dojrzewania limfocytów i do przetrwania na obwodzie dziewiczych limfocytów T i B.

Przez wiele lat uważano, że powstanie choroby z autoimmunizacji wynika z utraty zdolności układu odpornościowego do rozróżnienia między antygenem obcym a własnym. Wiadomo, że antygeny własne i obce nie różnią się strukturalnie, a decyzja o rozpoczęciu odpowiedzi immunologicznej zależy nie tylko od tego czy antygen jest własny czy obcy, ale od tego czy uznany jest za niebezpieczny. Wymaga to dodatkowego sygnału od komórki prezentującej antygen oraz specyficznego mikrośrodowiska, które tworzą cytokiny [59].

Wciąż poszukiwane są czynniki zewnątrzpochodne, które u osoby z predyspozycją genetyczną, inicjują nieprawidłową odpowiedź immunologiczną. Spośród czynników środowiskowych ważną rolę przypisuje się zakażeniom, a ponieważ w szczepionkach zawarte są drobnoustroje lub ich antygeny, podejrzewa się, że mogą one wpływać na układ immunologiczny w analogiczny sposób (ryc. 1).

Sugeruje się trzy mechanizmy, dzięki którym kontakt z drobnoustrojem może zainicjować kaskadę reakcji

immunologicznych, prowadzących do patologicznej autoimmunizacji ustroju: mimikra molekularna, aktywność poliklonalna oraz uwolnienie ukrytych antygenów [13].

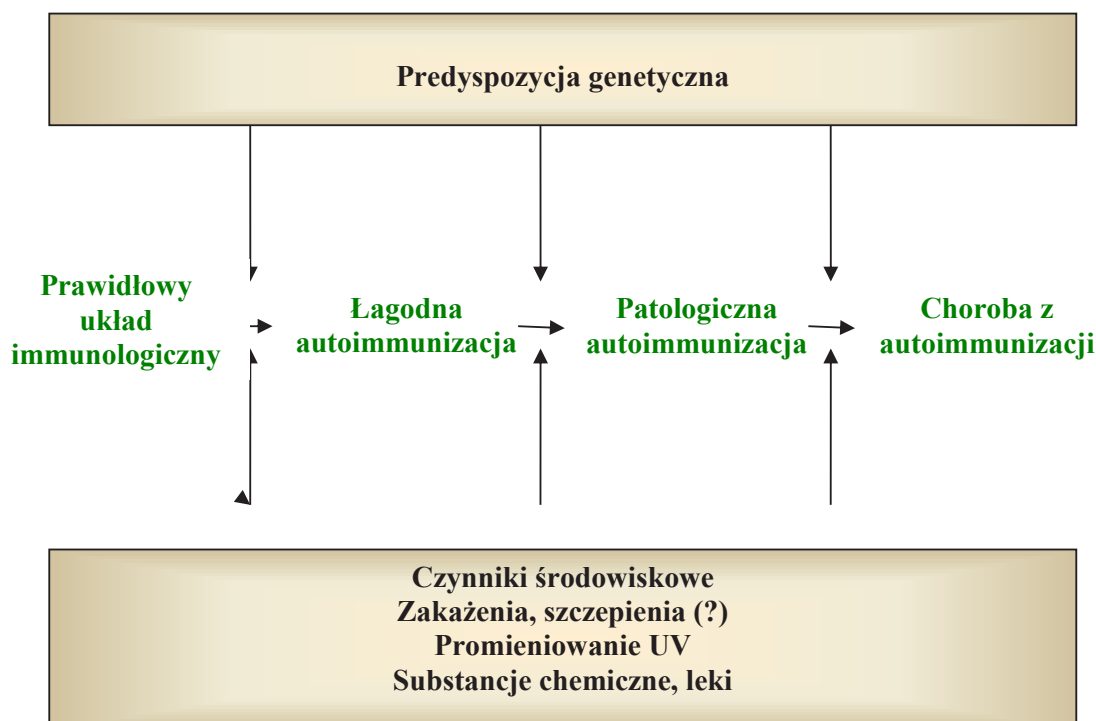
Mimikra molekularna

Teoria mimikry molekularnej opiera się na podobieństwie między epitopami bakterii lub wirusa a antygenami gospodarza. Podobieństwo determinant antygenowych sprawia, że podczas zakażenia, krzyżowo są pobudzane jednocześnie limfocyty autoreaktywne [37].

Dotychczas udział mimikry molekularnej opisano w pojedynczych chorobach autoimmunizacyjnych. Najbardziej znanym przykładem jest reakcja krzyżowa między białkiem P5 paciorkowca a miozyną w gorączce reumatycznej oraz antygenami *Klebsiella pneumoniae* a antygenem HLA B27 w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa. W reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) sugeruje się istnienie homologii między cząsteczkami pochodzenia bakteryjnego lub wirusowego (wirus Epsteina-Barr) a cząsteczkami HLA-DR. Zespół Guillaina-Barr w 1/3 przypadków jest poprzedzony zakażeniem *Campylobacter jejuni*, której lipopolisacharydy wykazują podobieństwo do gangliozydów osłonek mielinowych nerwów obwodowych [58].

Także osłonki wielu wirusów zawierają gangliozydy pochodzące z błony komórkowej gospodarza. Tym tłumaczy się wystąpienie polineuropatii podczas zakażeń wirusowych lub objawów neurologicznych po szczepieniach.

W cukrzycy typu 1 limfocyty T rozpoznają jednocześnie peptydy GAD oraz peptyd P2 wirusa Coxackie B4. W toczeniu rumieniowatym układowym (SLE - systemic lupus erythematosus) sugerowany jest udział wirusa Epsteina-



Ryc. 1. Etapy rozwoju choroby z autoimmunizacji

-Barr [26,40]. Wykazano homologię między fragmentem antygeny Sm, przeciwko któremu skierowane są swoiste dla SLE autooprzeciwiacza a fragmentem wirusa Epstein-Barr [49].

Aktywacja poliklonalna

Drugim zjawiskiem związanym z indukcją autoimmunizacji pod wpływem zakażeń jest poliklonalna aktywacja limfocytów. Hipotezy dotychczas nie udowodniono u ludzi, ale potwierdzono na modelu zwierzęcym. Przypuszcza się, że ma on znaczenie podczas powtarzających się, nawrotowych zakażeniach.

Uwolnienie ukrytych antygenów

Trzeci mechanizm, uwolnienie ukrytych antygenów jest związany z uszkodzeniem tkanek podczas zakażenia, zwłaszcza wirusowego. W autoantygenach występują tzw. epitopy (determinanty) o różnej immunogenności. W czasie rozpoznawania autoantygenów w grasicy tylko epitopy dominujące (silnie immunogenne) są prezentowane dojrzewającym limfocytom T. Limfocyty rozpoznające te autoantygeny ulegają następnie eliminacji (delecji klonalnej). Przeżywają i migrują z grasicy limfocyty T, które rozpoznają mniej immunogenne epitopy ukryte. Jeżeli w określonej tkance rozwija się zakażenie wirusowe, to w tym miejscu duże jest stężenie cytokin: TNF, IFN- α , IFN- γ . Pod ich wpływem zwiększa się ekspresja cząsteczek MHC oraz cząsteczek kostymulujących, a prezentacji ulegają dotychczas ukryte epitopy.

Przypuszcza się, że ten mechanizm odgrywa istotną rolę w patogenezie SLE [12].

PODRZYMYWANIE AUTOIMMUNIZACJI

Rozprzestrzenianie się antygenów

Po zainicjowaniu odpowiedzi zapalnej, następny etap rozwoju choroby autoimmunizacyjnej polega na rozprzestrzenianiu się antygenów (epitope spreading). Rozpoczęte reakcje immunologiczne angażują nowe kłony limfocytów autoreaktywnych T i B. Reagują z epitopami odmiennymi niż początkowy, który staje się niemożliwy do identyfikacji. Wykazano, że włączenie nowego klonu limfocytów autoreaktywnych koreluje z zaostrzeniem SLE. Odzwierciedleniem rozprzestrzeniania się antygenów jest charakterystyczne dla SLE występowanie w różnym czasie odmiennych typów autooprzeciwiacza u poszczególnych chorych [13].

Działanie tylko czynnika inicjującego nie jest wystarczające do przełamania autotolerancji i wywołania choroby. Osłabieniu ulegają również mechanizmy, które wygaszają odpowiedź na zakażenie. Są to: wyczerpywanie antygeny, selektywne zużycie klonu limfocytów po stymulacji oraz śmierć komórki w wyniku aktywacji za pośrednictwem receptora Fas [59].

W nadzorze i ograniczeniu odpowiedzi na zakażenie biorą udział subpopulacje limfocytów regulatorowych (Treg): przede wszystkim CD4+CD25+CD62L, limfocyty

Th3, które wydzielają TGF- β oraz komórki Tr1, które wytwarzają IL-10 [58]. Przypuszcza się, że dysfunkcja limfocytów Treg występuje w przebiegu chorób autoimmunizacyjnych.

Wzmocnienie odpowiedzi immunologicznej

We współczesnej wakcynologii poszukuje się sposobów wzmocnienia odpowiedzi poszczepiennej, co można osiągnąć przez dodanie nieswoistego modulatora, czyli adiuwantu. Od kilkudziesięciu lat w szczepionkach jako adiuwanty stosowane są związki glinu (fosforan lub wodorotlenek), a obecnie syntetyczny związek lipidowy skwalan [29]. Badania ostatnich lat wskazują, iż znaczący wpływ na zwiększenie naturalnej zdolności antygeny do wywołania odpowiedzi immunologicznej mają ligandy receptorów Toll-podobnych [50].

Podczas zakażenia pierwsza linia obrony jest związana z odpowiedzią nieswoistą. Receptory Toll-podobne (TLR – Toll like receptors) są ogniwem, które łączy mechanizmy antygenoswoiste z odpowiedzią nieswoistą, czyli wrodzoną [2]. Rozpoznają najbardziej charakterystyczne struktury drobnoustrojów, określane jako wzorce molekularne związane z patogenami (PAMP – pathogen associated molecular patterns). Są to cząsteczki strategiczne dla przetrwania drobnoustrojów: formylowane peptydy bakterii, składniki ściany komórkowej bakterii (lipopolisacharyd, peptydoglikany), bakteryjne DNA zawierające niemetylowane sekwencje CpG RNA wirusów. Aktywacja TLR na: powierzchni komórek nabłonkowych dróg oddechowych, przewodu pokarmowego, makrofagach, komórkach tucznych, komórkach dendrytycznych, wywołuje najpierw nieswoistą odpowiedź zapalną, a następnie, za pośrednictwem komórek dendrytycznych, stymulację limfocytów T i odpowiedź swoistą [59]. Dotychczas opisano 11 typów TLR [51]. W szczepionce przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (wzw B), dopuszczonej do obrotu w niektórych krajach Unii Europejskiej, jako adiuwanty wykorzystano ligandy TLR4 [31]. Ponadto w trakcie badań 1-3 fazy, prowadzonych wśród osób zdrowych, w tym w wieku podeszłym, potwierdzono, że szczepionki przeciwko wzw B, zawierające jako adiuwant agonistów TLR 9 (niemetylowane CpG), były bezpieczne i skuteczne, również wśród osób z niewystarczającą odpowiedzią na standardową szczepionkę, zawierającą aluminium [17]. W trakcie badań są również szczepionki zawierające ligandy TLR 3, TLR 5 i TLR 7/8. Jednocześnie w patogenezie SLE sugeruje się udział TLR 9 oraz TLR 3, aktywatorem, których są odpowiednio niemetylowane CpG oraz dwuniciowe RNA wirusów [50].

Niedawno opisano zespół objawów wywołanych przez adiuwanty określony jako ASIA (autoimmune/infamatory syndrom induced by adjuvants). Obejmuje zespół objawów chorobowych po wszczepieniu implantów silikonowych, zespół objawów obserwowanych u uczestników wojny w Zatoce Perskiej (Gulf War syndrome), makrofagowe zapalenie powięzi oraz objawy autoim-

munizacyjne powiązane ze szczepieniami ochronnymi. Sugeruje się, że zjawiska autoimmunizacyjne po szczepieniach są związane bardziej ze stosowanym adiuwantem, niż określonym czynnikiem zakaźnym zawartym w szczepionce [42,46,47].

CHOROBY AUTOIMMUNIZACYJNE WYWOŁANE SZCZEPIENIEM

W literaturze medycznej są liczne doniesienia o przypuszczalnym związku chorób autoimmunizacyjnych i szczepień. Jednak relacja przyczynowo-skutkowa została udowodniona tylko w pojedynczych przypadkach.

W latach 1976/1977 zespół Guillaína-Barr wystąpił u szczepionych przeciwko grypie szczepionką, która zawierała serotyp A/New Jersey/8/76. Szacowane ryzyko wyniosło 1:100 tys. szczepionych i było największe w ciągu 5 tygodni od szczepienia (RR 7,60) [36]. Obecnie szczep ten nie jest używany do produkcji szczepionek, a ryzyko zespołu Guillaína-Barr ocenia się na 1 przypadek na 1000 000 000. Jest ono znacznie niższe niż ryzyko związane z zachorowaniem na grypę i jej powikłania [36].

Inny przykład to idiopatyczna małopłytkowość po szczepieniu przeciwko odrze-świnie-różyczce (MMR, measles-mumps-rubella). Objawowa małopłytkowość występuje u 1 na 30 tys. szczepionych dzieci. Jednocześnie prawdopodobieństwo wystąpienia tego powikłania podczas zachorowania wynosi 1:3000 podczas różyczki i 1:6000 podczas świnki [58].

W latach 1991-1997 podczas popularyzacji szczepień przeciwko wzw B we Francji zgłoszono 35 przypadków zespołów demielinizacyjnych, które wystąpiły 8 tygodni po szczepieniu. W ciągu 3 lat obserwacji stwierdzenie rozsiane potwierdzono u połowy pacjentów. Jednak przeprowadzone duże badania obserwacyjne we Francji i USA wykluczyły bezpośredni związek zdarzeń i potwierdziły bezpieczeństwo szczepionki [4,10].

Badania epidemiologiczne nie potwierdziły również związku między szczepieniami ochronnymi a zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu 1 [16,32].

UKŁADOWE CHOROBY TKANKI ŁĄCZNEJ A SZCZEPIENIA PROFILAKTYCZNE

Opisy przypadków

Pierwsze doniesienie o wystąpieniu SLE po szczepieniu przedstawił prawdopodobnie Fox w 1943 r. [19]. Autorzy opisali przypadek 17-letniej dziewczynki, u której objawy SLE wystąpiły po tygodniu od szczepienia przeciwko tężcowi. Po 4 miesiącach dziewczynka zmarła, a badanie autopsyjne potwierdziło zapalenie błon surowiczych, kłębuszkowe zapalenie nerek oraz zapalenie wsierdzia Libmana-Sacksa.

W 1948 r. Ayvasian i Badger opisali 3 studentki pielęgniarstwa z objawami SLE po immunizacji przeciwko

Tabela 1. Opublikowane przypadki układowych zapalnych chorób tkanki łącznej, które wystąpiły po szczepieniach profilaktycznych

Choroba	Szczepionka	Liczba przypadków	Czas ¹	Piśmiennictwo
Toczeń rumieniowaty układowy	Tężec	1 (K)	7 dni	[19]
	Dur/paradur	3 (K)	Brak danych	[5]
	Wzw B	12(K) 2(M)	7-56 dni	[1,24,39,51]
	Wąglik	1 (K)	12 dni	[43]
	Kilka szczepionek HPV (szczepionka 4-walentna)	4 (2K/2M) 6	7-21 dni 5-21 dni	[43] [20]
Reumatoidalne zapalenie stawów	Tężec	13	3-6 tyg.	[30,48]
	Wzw B	12	1-21 dni	[23,44,53]
Zapalenie skórno-mięśniowe	Ospa wietrzna	1 (M)	14 dni	[9]
	B.C.G.	2 (M)	2-6 tyg.	[18,33]
	Błonica	2 (1K/1M)	1 dzień-6 tyg.	[18]
	Błonica-tężec-krztusiec	1 (M)	10 dni	[18]
Zapalenie naczyń	Hib	1 (K)	21 dni	[41]
	Grypa	5 (3M/2K)	8-21 dni	[38,41,55]
	Krztusiec	1 (M)	7 dni	[8]
	Wzw B	1 (M)	8 tyg.	[14]

¹ Czas od szczepienia do wystąpienia objawów

Hib – *Haemophilus influenzae*, wzw B – wirusowe zapalenie wątroby typu B
M- męczyzna, K- kobieta

durowi, paradurowi i podaniu toksyny paciorkowca. Przebieg choroby był gwałtowny a rozpoznanie potwierdzono podczas autopsji [5].

Z nowszych doniesień, Tudela i Guiserix opisali dwa niezależne przypadki toczniowego zapalenia nerek po 2 tygodniach od podania pierwszej dawki rekombinowanej szczepionki przeciwko wzw B [24,51].

W 1999 r. Older i wsp. przedstawili serię pięciu przypadków SLE indukowanego różnymi typami szczepionek [43]. W dwóch przypadkach była to hiperimmunizacja kilkoma szczepionkami (tabela 1). Wszyscy opisani chorzy wymagali przewlekłego leczenia glikokortykosteroidami (gks), hydroksychlorochiną lub cytostatykiem.

Maillefert i wsp. opisali dwa przypadki ujawnienia SLE po szczepieniu przeciwko wzw B. U opisanych kobiet objawy sugerujące układową chorobę tkanki łącznej, u jednej nadwrażliwość na światło, u drugiej objaw Raynauda, były stwierdzane już przed szczepieniem [39]. W 2009 r. Agmon-Levin i wsp. opisali na podstawie oceny dokumentacji medycznej 10 przypadków SLE związanych ze szczepieniem przeciwko wzw B, wnioskując, że przebieg kliniczny tej postaci podobny był do obrazu SLE indukowanego lekami [1].

W ostatnim czasie pojawiają się doniesienia o wystąpieniu SLE po szczepieniu przeciwko wirusowi HPV. Wśród opisanych 6 przypadków zwraca uwagę obciążający

wywiad rodzinny dotyczący chorób autoimmunizacyjnych. Autorzy sugerują, znaczenie predyspozycji genetycznej oraz zalecają szczególne monitorowanie w tej grupie [20].

Inne układowe choroby tkanki łącznej również zostały opisane po immunizacji: reumatoidalne zapalenie stawów [23,30,44,48,54], zapalenie skórno-mięśniowe [9,18,33,41], zapalenie naczyń [8,14,38,55] (tabela 1).

Podsumowując, co najmniej 80 opisów przypadków chorób wywołanych szczepieniem dotyczy układowych chorób tkanki łącznej. Nie można jeszcze określić czy jest to przypadkowa koincydencja. Zależność czasowa między ujawnieniem objawów choroby a szczepieniami, sugeruje bezpośredni związek przyczynowy. Brak jednak danych, aby wiązać wystąpienie określonej choroby układowej ze szczególnym szczepieniem, rodzajem szczepionki (żywa, zabita lub toksyna) czy jednoczesnym podaniem kilku szczepionek (hiperimmunizacja).

Analizy baz danych i wyniki badań epidemiologicznych

W 2002 r. Gaier i wsp. po przeprowadzeniu analizy danych bazy VAERS (Vaccine Adverse Events Reporting System) stwierdzili częstsze zapalenia stawów u osób dorosłych po szczepieniu przeciwko wzw B w porównaniu z grupą kontrolną dorosłych szczepionych przeciwko tężcowi [21]. Na podstawie analizy tej samej bazy danych w kolejnym doniesieniu autorzy zgłosili 465 przypadków

nawrotu lub nasilenia objawów ze strony układu ruchu po podaniu dawki przypominającej szczepienia przeciwko wzv B. Interpretując powyższe wyniki, należy pamiętać, że przedstawione niepożądane działania stanowią niewielki odsetek w porównaniu do całkowitej liczby podanych dawek szczepionki [22,45].

W innych badaniach nie stwierdzono związku między chorobami reumatycznymi a szczepieniami profilaktycznymi. Prowadzona przez 6 lat obserwacja dzieci szczepionych po urodzeniu rekombinowaną szczepionką przeciwko wzv B wykazała, że w grupie badanej, w porównaniu z grupą kontrolną dzieci nieszczepionych, częstość występowania chorób autoimmunizacyjnych oraz autoprzeciwciał, w tym nieswoistych narządowo przeciwciał przeciwjądrowych (ppj), przeciwko dsDNA, przeciwmitochondrialnych, przeciwko LKM (liver/kidney/microsomal), przeciwko mięśniom gładkim, ani przeciwko rybosomom nie różniła się statystycznie [6].

W epidemiologicznym badaniu kliniczno-kontrolnym, przeprowadzonym w grupie 265 chorych na SLE również nie stwierdzono, aby szczepienie przeciwko wzv B prowadzone przed zachorowaniem, zwiększało prawdopodobieństwo rozwoju SLE [11].

W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w Mayo Clinic nie stwierdzono częstszego występowania RZS u osób szczepionych przeciwko grypie [35].

W 2010 r. Bengtsson i wsp. opublikowali dane epidemiologiczne oceniające związek między szczepieniami profilaktycznymi dorosłych a wystąpieniem RZS [7]. Analizą objęto 1998 chorych na RZS w wieku 18-70 lat, których porównano z 2252 przypadkowo wybranymi osobami zdrowymi dobranymi pod względem wieku, płci i miejsca zamieszkania. Porównano tych, których w ciągu ostatnich 5 lat przed zachorowaniem zostali poddani szczepieniom profilaktycznym z tymi, którzy nie byli szczepieni. Szczepienie profilaktyczne nie wpłynęło na ryzyko wystąpienie RZS ogółem (OR 1,0, 95% CI 0,9-1,0) ani w analizowanych podgrupach: RZS z obecnością przeciwciał antycytrulinowych [aCCP (+); OR 1,0, 95% CI 0,8-1,1] ani w grupie seronegatywnej [aCCP (-); OR 1,0, CI 0,8-1,2]. Ponadto szczepienie nie zwiększyło ryzyka wystąpienie RZS w grupie predysponowanej genetycznie do jego rozwoju, z obecnością alleli HLA-DRB1, ani w grupie palaczy, narażonej środowiskowo na wystąpienie RZS. Nie stwierdzono również korelacji między poszczególnymi rodzajami szczepionek, w tym przeciwko grypie, tężcowi, krztuścowi, odkleszczowemu zapaleniu mózgu, wzv A i B, polio oraz pneumokokom, a rozwojem RZS.

Niedawno zarejestrowano szczepionki przeciwko HPV i HBV zawierające nowe rodzaje adiuwantu AS04, złożonego z 3-0-dosacyl-4'-monofosforylu lipidu A i soli aluminium. Analiza łączona badań klinicznych dotyczących powyższych szczepionek, a także odrębna analiza dla szczepienia HPV objęły odpowiednio 68 512 i 39 160

pacjentów. Objawy związane z autoimmunizacją wystąpiły u 0,5% badanych, a ich częstość nie różniła się między grupą kontrolną a badaną, co nie potwierdziło obaw o zwiększone ryzyko immunizacji związane z nowym typem adiuwantu [15,55].

Nie istnieją jednoznaczne kryteria, które pozwoliłyby stwierdzić, kiedy przyczyną choroby autoimmunizacyjnej było szczepienie. Każdy przypadek powinien być analizowany indywidualnie. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) opracowała następujące wskazówki, które pozwalają przypuszczać czy zależność jest prawdopodobna [3]:

Zgodność (consistency) i moc (strength) – zdarzenie powinno być to samo przy podaniu tego samego szczepienia u różnych grup, przez różnych badaczy.

Specyficzność - związek powinien być unikalny dla określonej szczepionki i choroby.

Zależność czasowa – udokumentowana relacja czasowa między szczepieniem a wystąpieniem lub zaostrzeniem istniejącej choroby autoimmunizacyjnej. Podanie szczepionki powinno wyprzedzać najwcześniejsze objawy choroby.

ZALECENIA

Europejskie Towarzystwo Reumatologiczne [27,52] aby uporządkować dostępną wiedzę i pomóc lekarzom praktykom opublikowało rekomendacje dotyczące szczepień ochronnych u dzieci i dorosłych z autoimmunizacyjnymi chorobami zapalnymi.

W przypadku chorego z układową chorobą autoimmunizacyjną powinno się już w chwili rozpoznania ocenić jego status immunologiczny dotyczący szczepień (tabela 2) oraz zanalizować stosowane przewlekłe leczenie. Rekomenduje się coroczne szczepienie przeciwko grypie oraz szczepienia przeciwko pneumokokom. U osób z grupy ryzyka należy rozważyć szczepienie przeciwko HPV oraz wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. Szczególnie ważne jest, aby pamiętać o szczepieniach profilaktycznych przed wdrożeniem leczenia biologicznego oraz w okresie remisji choroby lub jej niewielkiej aktywności. U chorych leczonych immunosupresyjnie przeciwwskazane jest stosowanie żywych szczepionek. W indywidualnych przypadkach dopuszczalne jest szczepienie MMR oraz varicella-zoster, pod warunkiem, że nie jest stosowane agresywne leczenie immunosupresyjne. Dopuszczalne dawki leków to leczenie gks krótsze niż 14 dni, niskie i średnie dawki gks stosowane przewlekłe (poniżej 20 mg/24 h w przeliczeniu na prednizon), metotrekstat w dawce < 0,4 mg/kg m.c./tydzień oraz azatiopryna w dawce do 3 mg/kg m.c. na dobę. Retrospektywna analiza ryzyka zakażenia półpaścem po szczepieniu profilaktycznym, w krótkoterminowej obserwacji chorych leczonych immunosupresyjnie, nawet lekami biologicznymi, nie potwierdziła zagrożeń, ale dane dotyczące bez-

Tabela 2. Elementy oceny wstępnej chorego z autoimmunizacyjną chorobą układową w aspekcie szczepień profilaktycznych

1. Status szczepień profilaktycznych na podstawie wywiadu
<i>Hemophilus influenzae</i> typu B
Zapalenie wątroby typu A
Zapalenie wątroby typu B
Ludzki wirus brodawczaka (HPV)
Grypa
Meningokoki
Różyczka (kobiety w wieku rozrodczym)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Tęžec
2. Czy pacjent przyjmuje leki immunosupresyjne w dawkach, które są przeciwwskazaniem do szczepień szczepionkami żywymi?
3. Czy planowane jest leczenie biologiczne?
Jaka jest kontrola aktywności choroby podstawowej?
Czy u pacjenta współistnieją choroby/stany stanowiące niezależne wskazanie do szczepień profilaktycznych?

Tabela 3. Rekomendowane szczepienie u pacjentów z zapalnymi chorobami reumatycznymi

Szczepienie	Zalecenia	Kategoria dowodów	Siła zaleceń
Przeciwno grypie	Co roku	Ib	B-C
Przeciwno <i>Streptococcus pneumoniae</i> (szczepionka 23-walentna)	zalecana, szczególnie chorzy po splenektomii lub upośledzeniem jej funkcji	Ib	B-C D
Tężcowi	zgodnie z zaleceniami populacyjnymi, w przypadku rozległej lub zanieczyszczonej rany; u osób, które otrzymały rituximab w czasie 24 poprzedzających tygodni konieczne podanie surowicy przeciwtężcovej	II	B-D
Odra świnka, różyczka, ospa wietrzna/ półpasiec	indywidualna ocena ryzyka i korzyści, może być rozważone	Bd	D
Inne szczepionki żywe	nierekomendowane	Bd	D
Ludzki wirus brodawczaka (HPV)	rozważone w grupach ryzyka	Bd	C-D
Meningokokom	chorzy z asplenią	Bd	D
<i>Haemophilus influenzae</i> typu B	chorzy z asplenią	Bd	D
Zapalenie wątroby typu A	grupa ryzyka	Bd	D
Zapalenie wątroby typu B	grupa ryzyka	II-III	D
BCG	nierekomendowane	Bd	D

pieczeństwa tego szczepienia choć obiecujące są wciąż niewystarczające [25,59]. Zalecenia dotyczące szczepień profilaktycznych pacjentów dorosłych z autoimmunizacyjnymi chorobami reumatycznymi przedstawiono w tabeli 3.

PODSUMOWANIE

Obawa przed wywołaniem choroby autoimmunizacyjnej lub jej zaostrzeniem nie powinna być podstawą do zaniechania szczepień profilaktycznych. Korzyści, które z nich odnosimy, szczególnie w grupach ryzyka, znacznie przewyższają zagrożenia związane z przebyciem naturalnego zakażenia. Wdrożenie szczepień profilaktycznych jest również korzystne farmakoekonomicznie [28,34].

Ponadto działania profilaktyczne, takie jak szczepienie przeciwno wzv B znacząco zmniejszyło zapadalność na klasyczne guzkowe zapalenie tętnic. Doniesienia innych autorów jak i doświadczenia własne wskazują na dobrą tolerancję i bezpieczeństwo szczepień profilaktycznych przeciwno grypie w grupie chorych na SLE [56,57].

Wdrażanie szczepień profilaktycznych u chorych z chorobami reumatycznymi, szczególnie przed rozpoczęciem agresywnego leczenia modyfikującego przebieg choroby jest zalecane zarówno w populacji dzieci jak i dorosłych. Ważna jest jednak kontynuacja badań i ocena wpływu szczepień na funkcję układu immunologicznego, gdyż niewątpliwie może się przyczynić do zrozumienia patogenyzy chorób autoimmunizacyjnych.

PIŚMIENICTWO

- [1] Agmon-Levin N., Zafrir Y., Paz Z., Shilton T., Zadman-Goddard G., Shoenfeld Y.: Ten cases of systemic lupus erythematosus related to hepatitis B vaccine. *Lupus*, 2009; 18: 1192-1197
- [2] Anders H.J., Zecher D., Pawar R.D., Patole P.: Molecular mechanisms of autoimmunity triggered by microbial infection. *Arthritis Res. Ther.*, 2005; 7: 215-224
- [3] Anon.: Causality assessment of adverse events following immunization. *Wkly. Epidemiol. Rec.*, 2001; 76: 85-89
- [4] Ascherio A., Zhang S.M., Hernán M.A., Olek M.J., Coplan P.M., Brodovicz K., Walker A.M.: Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 344: 327-332
- [5] Ayvazian L.F., Badger T.L.: Disseminated lupus erythematosus occurring among student nurses. *N. Engl. J. Med.*, 1948; 239: 565-570
- [6] Belloni C., Avanzini M.A., De Silvestri A., Martinetti M., Pasi A., Coslovich E., Autelli M., Masanti M.L., Cuccia M., Tinelli C., Rondini G., Lorini R.: No evidence of autoimmunity in 6-year-old children immunized at birth with recombinant hepatitis B vaccine. *Pediatrics*, 2002; 110: 1-4
- [7] Bengtsson C., Kapetanovic M.C., Kallberg H., Sverdrup B., Nordmark B., Klareskog L., Alfredsson L., EIRA Study Group.: Common vaccinations among adults do not increase the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010; 69: 1831-1833
- [8] Bishop W.B., Carlton R.F., Sanders L.L.: Diffuse vasculitis and death after hyperimmunization with pertussis vaccine. *N. Engl. J. Med.*, 1966; 274: 616-619
- [9] Bitnum S., Daeschner C.W.Jr., Travis L.B., Dodge W.F., Hopps H.C.: Dermatomyositis. *J. Pediatr.*, 1964; 64: 101-131
- [10] Confavreux C., Suissa S., Saddinger P., Bourdès V., Vukusic S., Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group: Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 344: 319-326
- [11] Cooper G.S., Dooley M.A., Treadwell E.L., St Clair E.W., Gilkeson G.S.: Risk factors for development of systemic lupus erythematosus: allergies, infections, and family history. *J. Clin. Epidemiol.*, 2002; 55: 982-989
- [12] Crow M.K., Kirou K.: Interferon alpha in systemic lupus erythematosus. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2004; 16: 541-547
- [13] Davidson A., Diamond B.: Autoimmune diseases. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 345: 340-350
- [14] De Carvalho J.F., Pereira R.M., Shoenfeld Y.: Systemic polyarthritis nodosa following hepatitis B vaccination. *Eur. J. Int. Med.*, 2008; 19: 575-578
- [15] Descamps D., Hardt K., Spiessens B., Izurieta P., Verstraeten T., Breuer T., Dubin G.: Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. *Hum. Vaccin*, 2009; 5: 332-340
- [16] DeStefano F., Mullooly J.P., Okoro C.A., Chen R.T., Marcy S.M., Ward J.I., Vadheim C.M., Black S.B., Shinefield H.R., Davis R.L., Bohlke K., Vaccine Safety Datalink Team: Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. *Paediatrics*, 2001; 108, E112
- [17] Dupont J., Altclas J., Lepetic A., Lombardo M., Vázquez V., Salgueira C., Seigelchifer M., Arndt N., Antunez E., von Eschen K., Janowicz Z.: A controlled clinical trial comparing the safety and immunogenicity of a new adjuvanted hepatitis B vaccine with standard hepatitis B vaccine. *Vaccine*, 2006; 24: 7161-7174
- [18] Ehrengut W.: Dermatomyositis and vaccination. *Lancet*, 1978; 1: 1040-1041
- [19] Fox R.A.: Disseminated lupus erythematosus: an allergic disease? *Arch. Pathol.*, 1943; 36: 311-315
- [20] Gatto M., Agmon-Levin N., Soriano A., Manna R., Maoz-Segal R., Kivity S., Doria A., Shoenfeld Y.: Human papilloma virus vaccine and systemic lupus erythematosus. *Clin. Rheumatol.*, 2013; 32: 1301-1307
- [21] Geier D.A., Geier M.R.: A one year follow up of chronic arthritis following rubella and hepatitis B vaccination based upon analysis of the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) database. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2002; 20, 767-771
- [22] Geier M.R., Geier D.A.: A case series of adverse events, positive re-challenge of symptoms, and events in identical twins following hepatitis B vaccination: analysis of Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) database and literature review. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2004; 22: 749-755
- [23] Gross K., Combe C., Kruger K., Schattenkirchner M.: Arthritis after hepatitis B vaccination: Report of three cases. *Scan. J. Rheumatol.*, 1995; 24: 50-52
- [24] Guiserix J.: Systemic lupus erythematosus following hepatitis B vaccine. *Nephron*, 1996; 74: 441
- [25] Guthridge J.M., Cogman A., Merrill J.T., Macwana S., Bean K.M., Powe T., Roberts V., James J.A., Chakravarty E.F.: Herpes zoster vaccination in SLE: a pilot study of immunogenicity. *J. Rheumatol.*, 2013; 40: 1875-1880
- [26] Harley J.B., Harley I.T., Guthridge J.M., James J.A.: The curiously suspicious: a role for Epstein-Barr virus in lupus. *Lupus*, 2006; 15: 768-777
- [27] Heijstek M.W., de Bruin L.M.O., Bijl M., Borrow R., van der Klis F., Kone-Paut I., Fasth A., Minden K., Ravelli A., Abinun M., Pileggi G.S., Borte M., Wulffraat N.M.: EULAR recommendations for vaccination in pediatric patients with rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011; 70: 1704-1712
- [28] Jahnz-Rozyk K.: Pharmaco-economics of anti-influenza vaccinations. *Pol. Merkur. Lekarski*, 2003; 14: 679-681
- [29] Jarzab A., Skowicki M., Witkowska D.: Szczepionki pojednostkowe - antygeny, nośniki, metody koniugacji i rola adiuwantów. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2013; 67: 1128-1143
- [30] Jawad A.S.M., Scott D.G.: Immunisation triggering rheumatoid arthritis? *Ann. Rheum. Dis.*, 1989; 48: 174
- [31] Kanzler H., Barrat F.J., Hessel E.M., Coffman R.L.: Therapeutic targeting of innate immunity with Toll-like receptor agonists and antagonists. *Nat. Med.*, 2007; 13: 552-559
- [32] Karvonen M., Cepaitis Z., Tuomilehto J.: Association between type 1 diabetes and *Haemophilus influenzae* type b vaccination: birth control study. *Br. Med. J.*, 1999; 318: 1169-1172
- [33] Kass E., Straume S., Munthe E.: Dermatomyositis after B.C.G vaccination. *Lancet*, 1978, 1: 772
- [34] Kovács G., Kaló Z., Jahnz-Rozyk K., Kyncl J., Csohan A., Pistol A., Leleka M., Kipshakbaev R., Durand L., Macabeo B.: Medical and economic burden of influenza in the elderly population in central and eastern European countries. *Hum. Vaccin Immunother.*, 2014; 10: 428-440
- [35] Kurland L.T., Molgaard C.A., Kurland E.M., Erdtmann F.J., Stebbing G.E.: Lack of association of swine flu vaccine and rheumatoid arthritis. *Mayo Clin. Proc.*, 1984; 59: 816-821
- [36] Lasky T., Terracciano G.J., Magder L., Koski C.L., Ballesteros M., Nash D., Clark S., Haber P., Stolley P.D., Schonberger L.B., Chen R.T.: The Guillain-Barré syndrome and the 1993-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N. Engl. J. Med.*, 1998; 339: 1797-1802
- [37] Lis J., Jarzab A., Witkowska D.: Rola mimikry molekularnej

w etiologii schorzeń o charakterze autoimmunizacyjnym. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2012; 66: 745-791

[38] Mader R., Narendran A., Lewtas J., Bykerk V., Goodman R.C., Dickson J.R., Keystone E.C.: Systemic vasculitis following influenza vaccination: report of 3 cases and literature review. *J. Rheumatol.*, 1993; 20: 1429-1431

[39] Maillefert J.F., Sibilia J., Toussirot E., Vignon E., Eschard J.P., Loricie B., Juvin R., Parchin-Geneste N., Piroth C., Wendling D., Kuntz J.L., Tavernier C., Gaudin P.: Rheumatic disorders developed after hepatitis B vaccination. *Rheumatology*, 1999; 38: 978-983

[40] McClain M.T., Heinlen L.D., Dennis G.J., Roebuck J., Harley J.B., James J.A.: Early events in lupus humoral autoimmunity suggest initiation through molecular mimicry. *Nat. Med.*, 2005; 11: 85-89

[41] Mukerji B.: Myositis and vasculitis following vaccinations. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002; ABO199

[42] Muniz Caldas C.A., Freire de Carvalho J.: The role of environmental factors in the pathogenesis of non-organ-specific autoimmune diseases. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2012; 26: 5-11

[43] Older S.A., Battafarano D.F., Enzenauer R.J., Krieg A.M.: Can immunization precipitate connective tissue disease? Report of 5 cases of systemic lupus erythematosus and review of the literature. *Semin. Arthritis Rheum.*, 1999; 29: 131-139

[44] Pope J.E., Stevens A., Howson W., Bell D.A.: The development of rheumatoid arthritis after recombinant hepatitis B vaccination. *J. Rheumatol.*, 1998; 25: 1687-1693

[45] Schattner A.: Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. *Vaccine*, 2005; 23: 3876-3886

[46] Shoenfeld Y., Agmon-Levin N.: 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J. Autoimmun.*, 2011; 36: 4-8

[47] Shoenfeld Y., Maślinska M.: Autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants - ASIA. *Reumatologia*, 2013; 51: 101-107

[48] Symmons D.P., Chakravarty K.: Can immunisation trigger rheumatoid arthritis? *Ann. Rheum. Dis.*, 1993; 52: 843-844

[49] Toussirot E., Roudier J.: Epstein-Barr virus in autoimmune diseases. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2008; 22: 883-896

[50] Tse K., Horner A.A.: Update on toll-like receptor directed therapies for human disease. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007; 66, Suppl. 3: iii77-iii80

[51] Tudela P., Marti S., Bonal J.: Systemic lupus erythematosus and vaccination against hepatitis B. *Nephron*, 1992; 62: 236

[52] van Assen S., Agmon-Levin N., Elkayam O., Cervera R., Doran M.F., Dougados M., Emery P., Geborek P., Ioannidis J.P.A., Jayne D.R., Kallenberg C.G., Müller-Ladner U., Shoenfeld Y., Stojanovich L., Valesini G., Wulffraat N.M., Bijl M.: EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011; 70: 414-422

[53] Vautier G., Carty J.E.: Acute sero-positive rheumatoid arthritis occurring after hepatitis vaccination. *Br. J. Rheumatol.*, 1994; 33: 991

[54] Verstraeten T., Descamps D., David M.P., Zahaf T., Hardt K., Izurieta P., Dubin G., Breuer T.: Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. *Vaccine*, 2008; 26: 6630-6638

[55] Wharton C.F., Pietroni R.: Polyarteritis after influenza vaccination. *Br. Med. J.*, 1974; 2: 331-332

[56] Więsik-Szewczyk E., Łącki J.K., Chwalińska-Sadowska H.: Should we vaccinate patients with systemic lupus? *Pol. Merkur. Lekarski*, 2007; 23: 395-398

[57] Więsik-Szewczyk E., Romanowska M., Mielnik P., Chwalińska-Sadowska H., Brydak L.B., Olesińska M., Ząbek J.: Anti-influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients: an analysis of specific humoral response and vaccination safety. *Clin. Rheumatol.*, 2010; 29: 605-613

[58] Wraith D.C., Goldman M., Lambert P.H.: Vaccination and autoimmune diseases: what is the evidence? *Lancet*, 2003; 362: 1659-1666

[59] Zhang J., Delzell E., Xie F., Baddley J.W., Spettell C., McMahan R.M., Fernandes J., Chen L., Winthrop K., Curtis J.: The use, safety, and effectiveness of herpes zoster vaccination in individuals with inflammatory and autoimmune diseases: a longitudinal observational study. *Arthritis Res. Ther.*, 2011; 13: R174

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.