

Szczepienia a leczenie biologiczne chorób reumatycznych

Vaccination and biological agents therapy for rheumatic diseases

Zbigniew Żuber¹, Lidia Rutkowska-Sak², Małgorzata Sobczyk¹, Dorota Turowska-Heydel¹

¹Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy im. św. Ludwika w Krakowie

²Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

Słowa kluczowe: autoimmunizacyjne zapalne choroby reumatyczne, leczenie biologiczne, szczepienie, rekomendacje EULAR.

Key words: autoimmune inflammatory rheumatic disease, biological therapy, vaccination, EULAR recommendations.

Streszczenie

W artykule omówiono ogólne zasady stosowania i rodzaje szczepień profilaktycznych u osób dorosłych i u dzieci. Dokonano przeglądu literatury na temat ryzyka infekcji u pacjentów z zapalnymi chorobami reumatycznymi oraz efektywności i bezpieczeństwa stosowanych u nich szczepień. Wykazano celowość stosowania szczepień u tych chorych, z uwagi na zwiększone ryzyko infekcji, zwłaszcza gdy są oni leczeni lekami biologicznymi. Przedstawiono opracowane w 2011 r. przez EULAR rekomendacje stosowania szczepień u osób dorosłych i u dzieci z chorobami reumatycznymi.

Summary

The article describes general principles of application and types of prophylactic vaccination in adults and children. The authors review the literature on the risk of infection in patients with inflammatory rheumatic diseases and efficacy and safety of vaccines used in them. The desirability of use of vaccination is shown in these patients, especially when they are treated with “biological” drugs, due to increased risk of infection in them. This paper presents recommendations for use of vaccination in adults and children with rheumatic diseases, presented by EULAR in 2011.

Rodzaje szczepionek stosowanych w praktyce

Szczepionka jest produktem biologicznym zawierającym substancje zdolne do indukcji określonych procesów immunologicznych, warunkujących powstanie odporności bez wywoływania działań toksycznych.

Szczepionki żywe zawierają atenuowane (o osłabionej zjadliwości) drobnoustroje:

- wirusowe – przeciwko odrze, śwince, różyczce, ospie prawdziwej i wietrznej, półpaścowi, żółtej gorączce, rotawirusom, grypie, *poliomyelitis*,
- bakteryjne – przeciwko gruźlicy (*Bacillus Calmette-Guérin* – BCG), durowi brzuszemu.

Szczepionki inaktywowane zawierają całe zabite drobnoustroje, ich fragmenty lub wybrane antygeny albo tylko toksyny produkowane przez bakterie:

- pełnokomórkowe – przeciwko wścieklicznie, wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i typu B (WZW A i B), krztuścowi, durowi brzuszemu, cholercze,
- frakcjonalne (toksoidy) – przeciwko błonicy, tężcowi,
- polisacharydowe:
 - zwykłe: przeciwko pneumokokom, meningokokom, durowi brzuszemu,
 - koniugowane: przeciwko *Haemophilus influenzae B*, pneumokokom, meningokokom.

Zgodnie ze stanowiskiem polskich autorów opartym na zaleceniach Amerykańskiego Komitetu Doradczego ds. Prak-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Zbigniew Żuber, Oddział Dzieci Starszych z Pododdziałem Neurologicznym, Reumatologicznym, Pulmonologicznym, Rehabilitacyjnym, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy im. św. Ludwika w Krakowie, ul. Strzelecka 2, 31-503 Kraków, tel. +48 12 619 86 30, e-mail: zbyszczkzuber@interia.pl

Praca wpłynęła: 29.03.2012 r.

tyki Szczepień, Komitetu Chorób Zakaźnych Amerykańskiej Akademii Pediatrii oraz Przewodnika po przeciwwskazaniach do szczepień [1] przeciwwskazaniami do szczepień są:

- przeciwwskazanie do wykonywania wszelkich szczepień ochronnych,
- reakcja anafilaktyczna na poprzednią dawkę szczepionki lub jakiegokolwiek jej składnik,
- przeciwwskazaniem do stosowania szczepionek żywych są:
 - głębokie zaburzenia odporności (wrodzone lub nabyte),
 - ostra choroba o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu, przebiegająca z gorączką lub bez gorączki – czasowe przeciwwskazanie,
 - zaostrzenie przewlekłego procesu chorobowego.

Dotychczasowe obserwacje dotyczące efektywności szczepień w chorobach reumatycznych

Szczepienia są istotnym elementem ochrony przed wystąpieniem u pacjentów z chorobami reumatycznymi ciężkich infekcji, mogą stanowić także ochronę przed wystąpieniem poinfekcyjnego zaostrzenia choroby reumatycznej w czasie leczenia immunosupresyjnego. Jednocześnie, w związku ze szczepieniami i możliwością wystąpienia powikłań poszczepiennych, istotna jest dbałość o pełne bezpieczeństwo pacjenta z chorobą reumatyczną.

Poglądy na aktualny stan wiedzy o efektywności szczepień u tych chorych przedstawiają poniższe doniesienia.

Na podstawie przeglądu literatury autorzy belgijscy stwierdzają, że u pacjentów z chorobami autoimmunizacyjnymi, takimi jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) czy nieswoiste zapalenie jelit, istnieje większe ryzyko infekcji, wynikające zarówno z przebiegu choroby, jak i stosowanego leczenia immunomodulującego oraz immunosupresyjnego. Ponadto autorzy stwierdzają zaskakująco rzadkie wykonywanie szczepień u pacjentów z chorobami reumatycznymi, mimo że szczepienia są powszechnie uznawane za skuteczny sposób poprawy bezpieczeństwa tych pacjentów, szczególnie w erze leków biologicznych. Badania kliniczne jednoznacznie wskazują, że szczepienia w czasie leczenia z zastosowaniem blokerów czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor* – TNF) nie zwiększają klinicznych i laboratoryjnych parametrów aktywności choroby. Należy jednak zwrócić uwagę na strategię leczenia. Szczepionki żywe należy stosować przed planowanym leczeniem inhibitorami TNF. Szczepionki inaktywowane mogą być bezpiecznie stosowane u tych chorych nawet w czasie leczenia [2].

Potwierdzeniem tej strategii dotyczącej szczepień jest praca autorów włoskich – Salemi i wsp. [3]. Dwudziestu ośmiu chorych na RZS o stabilnym przebiegu, leczonych antagonistami TNF, zostało zaszczepionych trójwartościową szczepionką przeciwko grypie w czasie trzech kolejnych sezonów. Oznaczano poziom przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom grypy. Przeciwciała po zastosowanym szczepieniu osiągnęły poziom ochronny, nadal wykrywalny po 6 miesiącach od szczepienia (zarówno u pacjentów z RZS, jak i w grupie kontrolnej). U chorych na RZS nie wykazano istotnej różnicy w aktywności choroby i obecności przeciwciał ANA po szczepieniu, wykazano natomiast znaczny wzrost liczby limfocytów T regulatorowych po 30 dniach od szczepienia.

Ważnym doniesieniem jest praca autorów niemieckich, w której oceniono korzystny wpływ przypominającego szczepienia skojarzonego przeciwko odrze, śwince i różyczce (MMR) u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) leczonych metotreksatem (MTX) i etanerceptem [4]. Badanie przeprowadzono w celu zbadania obecności markerów rewakcynacji MMR u 15 pacjentów z MIZS (w wieku 6–17 lat) leczonych MTX w monoterapii lub w połączeniu z etanerceptem. Grupę kontrolną stanowiło 22 zdrowych dzieci. Oceniano stężenie interferonu γ (IFN- γ) wytwarzanego przez limfocyty T po stymulacji swoistej *in vitro* przeciw odrze, śwince i różyczce. W czasie 6 miesięcy przed i po rewakcynacji monitorowano stosowane leczenie, aktywność choroby oraz odczucia i reakcje pacjentów na poszczepienne działania niepożądane. Zastosowane dawki MTX i etanerceptu po szczepieniu MMR nie zaburzały funkcji odpornościowych limfocytów T zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Po rewakcynacji MMR w ciągu 6 miesięcy nie zaobserwowano wzrostu aktywności choroby i konieczności zmian w zakresie stosowanego leczenia. W obserwowanej grupie pacjentów nie odnotowano żadnych, nawet poronnych, objawów odry, świnki i różyczki ani jakichkolwiek wtórnych zakażeń. Przedmiotem opracowania Gelinck i wsp. [5] była ocena skuteczności odpowiedzi immunologicznej na szczepienia u pacjentów chorych na RZS leczonych inhibitorami TNF z MTX lub bez MTX. Oceniano wpływ leczenia immunosupresyjnego, w tym anty-TNF i MTX, na odpowiedź na szczepionki polisacharydowe przeciwko pneumokokom (PPS). W badaniu wzięto udział 52 pacjentów leczonych inhibitorami TNF, 41 pacjentów leczonych immunosupresyjnie bez anty-TNF oraz 18 osób zdrowych. Wszystkie osoby zaszczepiono 23-walentną szczepionką (PPS). Odsetek pacjentów leczonych jednocześnie MTX oraz inhibitorami TNF i wyłącznie MTX wyniósł odpowiednio 65% i 76%. Poziom przeciwciał przeciw czterem antygenom szczepionki (PPS 6B, 9V, 19F i 23F) badano przed szczepieniem i 4 tygodnie po szczepieniu. Stwierdzono, że stosowanie MTX było najsilniejszym predykatorem upośledzenia wyniku szcze-

pienia. Podawanie inhibitorów TNF razem z MTX powodowało dodatkowe działanie immunosupresyjne i prowadziło do najniższych wskaźników odpowiedzi u pacjentów stosujących kombinację tych dwóch leków. Choroba podstawowa, inne stosowane leki immunosupresyjne, np. prednizon, oraz rodzaj stosowanego blokera TNF nie wpływały na wynik szczepienia. Na podstawie przeprowadzonego badania można wnioskować, że u chorych na RZS leczenie skojarzone MTX i inhibitorem TNF przynosi istotne osłabienie odpowiedzi immunologicznej po zastosowaniu pneumokokowej szczepionki polisacharydowej, w porównaniu z pacjentami leczonymi wyłącznie MTX lub tylko inhibitorem TNF albo innymi lekami immunosupresyjnymi.

Konieczność szczepienia chorych w czasie terapii inhibitorami TNF należy rozważać indywidualnie. Ewentualne szczepienie po zakończeniu leczenia inhibitorami TNF należy rozpocząć po upływie co najmniej miesiąca od ostatniego podania leku (infliksymb jest wykrywany w krążeniu jeszcze ok. 70 dni od podania, etanercept tylko do 5 dni) [6].

Czy należy poddawać szczepieniu osoby z chorobami reumatycznymi?

Długoterminowe badania kliniczne i badania obserwacyjne wskazują, że wprowadzenie do leczenia RZS anakinry, abataceptu, rytuksymabu i blokerów TNF wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakażeń u tych chorych w porównaniu z okresem, kiedy stosowano konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh). Najczęstsza lokalizacja zakażeń to drogi oddechowe (w tym zapalenie płuc i gruźlica), skóra, tkanki miękkie i układ moczowy. Ryzyko wystąpienia gruźlicy jest istotnie większe u pacjentów leczonych biologicznymi LMPCh, głównie inhibitorami TNF (największe podczas leczenia infliksymbem, najmniejsze – etanerceptem) w porównaniu z chorymi leczonymi tradycyjnymi LMPCh. Do tej pory nie ma doniesień o zwiększonej zachorowalności na zakażenia oportunistyczne i gruźlicę w czasie terapii abataceptem i rytuksymbem. Leczenie inhibitorami TNF nie zwiększa ryzyka reaktywacji przewlekłych infekcji wirusowych [7].

W ostatnich latach nastąpiła istotna zmiana w spojrzeniu na możliwość zastosowania szczepień ochronnych w profilaktyce powikłań infekcyjnych w czasie leczenia pacjentów z chorobami reumatycznymi [8]. Z uwagi jednak na brak szeroko zakrojonych badań dotyczących tych szczepień konieczna jest duża ostrożność w ich stosowaniu. Wyrazem takiego podejścia jest stanowisko Niemieckiego Towarzystwa Reumatologów Dziecięcych w zakresie leczenia i standaryzacji opieki u dzieci i młodzieży z MIZS. Problematyka szczepień była jednym z punktów, w którym nie osiągnięto konsensusu [9].

Rekomendacje EULAR dotyczące szczepień w chorobach reumatycznych o podłożu autoimmunizacyjnym u osób dorosłych

Rekomendacje przygotowano na podstawie systematycznego przeglądu literatury i doniesień z kongresów *European League Against Rheumatism* (EULAR) i *American College of Rheumatology* (ACR) oraz opinii ekspertów z 11 krajów europejskich. Dokonano zestawienia 27 jednostek chorobowych spośród AIIRD, 17 leków immunosupresyjnych oraz 29 rodzajów szczepień. Podstawowym założeniem pracy członków grupy zadaniowej było wstępne opracowanie 8 kluczowych pytań dotyczących szczepień u pacjentów z AIIRD, natomiast wynikiem pracy było sformułowanie 13 rekomendacji w tej dziedzinie. Uzyskano przy tym bardzo wysoki poziom zgodności [10].

Kluczowe pytania:

- a. Czy u pacjentów z AIIRD istnieje zwiększone ryzyko tych infekcji, dla których są dostępne szczepienia, szczególnie u chorych w aktywnej fazie choroby, z zastosowaniem leczenia immunomodulującego?
- b. Czy szczepienia zmniejszają ryzyko infekcji u pacjentów z AIIRD, szczególnie u osób z aktywnym przebiegiem choroby poddanych leczeniu immunomodulującemu?
- c. Czy szczepienia powodują istotne problemy (powikłania) u pacjentów z AIIRD, szczególnie u osób z aktywnym przebiegiem choroby poddanych leczeniu immunomodulującemu?
- d. Czy skuteczność szczepienia zależy od terminu szczepienia w zależności od aktywności choroby i przyjmowania leków immunomodulujących u pacjentów z AIIRD?
- e. Czy wystąpienie istotnych powikłań poszczepiennych zależy od terminu szczepienia w zależności od aktywności choroby i zastosowanego leczenia immunomodulacyjnego u pacjentów z AIIRD?
- f. Czy doszczepianie zwiększa skuteczność podstawowego szczepienia u pacjentów z AIIRD?
- g. Czy doszczepianie zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań poszczepiennych u pacjentów z AIIRD?
- h. Czy szczepienia u pacjentów z AIIRD są ekonomicznie uzasadnione?

Rekomendacje:

1. Szczepienia powinny być uwzględnione w strategii opieki nad pacjentem z AIIRD.
2. Szczepienia u pacjentów z AIIRD powinny być realizowane w czasie stabilizacji choroby.
3. Należy unikać podawania żywych (atenuowanych) szczepionek w czasie leczenia immunosupresyjnego.
4. Szczepienia u pacjentów z AIIRD mogą być wykonywane w czasie stosowania klasycznych LMPCh i inhibitorów TNF, natomiast powinny być wykonane przed rozpo-

częciem terapii biologicznej z efektem deplecji limfocytów B.

5. Szczepienie przeciwko grypie (inaktywowane szczepionki) powinno być zalecane dla pacjentów z AIIRD.
6. Szczepienie 23-walentną polisacharydową szczepionką pneumokokową (23-PPV) powinno być zalecane dla pacjentów z AIIRD.
7. Pacjenci z AIIRD powinni być szczepieni przeciwko tężcowi zgodnie z zaleceniami populacyjnymi. W przypadku rozległych i/lub zanieczyszczonych ran u pacjentów, którzy byli leczeni rytuksymabem w czasie ostatnich 24 tygodni, powinna być zastosowana bierna immunizacja w postaci podania swoistej immunoglobuliny tężcowej.
8. Szczepienie przeciwko ospie wietrznej (półpaścowi) powinno być zalecane dla pacjentów z AIIRD.
9. Szczepienie przeciwko brodawczakowi (HPV) powinno być zalecane w wybranej grupie pacjentów (młodych kobiet) z AIIRD.
10. W przypadkach hiposplenizmu/asplenizmu (po splenektomii) u pacjentów z AIIRD zalecane są szczepienia przeciwko grypie, pneumokokom, meningokokom oraz *Haemophilus influenzae* typu B (HIB).
11. Szczepienia przeciwko WZW A i/lub B są rekomendowane dla pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka.
12. Pacjenci z AIIRD, którzy planują egzotyczną podróż, powinni być zaszczepieni wg zasad ogólnych, z wyjątkiem szczepionek żywych (atenuowanych).
13. Szczepienie BCG nie jest zalecane dla pacjentów z AIIRD.

Rekomendacje EULAR dotyczące szczepień w chorobach reumatycznych o podłożu autoimmunizacyjnymi w wieku rozwojowym

Analogicznie do powyższych rekomendacji dotyczących szczepień u pacjentów dorosłych, zostały przygotowane rekomendacje dotyczące szczepień u pacjentów w wieku rozwojowym chorych na choroby reumatyczne – *EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases* [11].

Założenia i metodyka pracy zespołu zadaniowego dla opracowania tych rekomendacji były takie same, jak dla opracowania u chorych dorosłych. Osiągnięto bardzo wysoki poziom zgodności (91,7%).

Opracowano 15 rekomendacji w trzech grupach tematycznych.

Leczenie immunosupresyjne:

1. Szczepionki inactywowane (zabite) mogą być stosowane u dzieci z chorobami reumatycznymi leczonych glikokortykosteroidami (GKS), LMPCh i/lub inhibitorami TNF (przy zgodności wskazań z krajowym programem szczepień).
2. W celu zapewnienia odpowiedniej odpowiedzi immunologicznej zaleca się oznaczenie stężenia specyficznych przeciwciał po wykonaniu wszelkich szczepień u dzieci z chorobami reumatycznymi otrzymujących duże dawki GKS* oraz w czasie stosowania rytuksymabu. Pomiar stężenia specyficznych przeciwciał można rozważyć u chorych leczonych inhibitorami TNF.
3. U dzieci z chorobami reumatycznymi, u których są wskazania do szczepień przeciwko grypie i pneumokokom, szczepienia te powinny być wykonane w odpowiednim czasie przed leczeniem rytuksymabem.
4. Dzieci z chorobami reumatycznymi powinny być szczepione przeciwko tężcowi (TT) zgodnie z krajowymi zaleceniami populacyjnymi. W przypadku rozległych, zanieczyszczonych ran powinna być zastosowana bierna immunizacja w postaci podania swoistej immunoglobuliny tężcowej. U pacjentów, którzy byli leczeni rytuksymabem w ciągu ostatnich 6 miesięcy, odpowiedź na szczepienia TT może być osłabiona.
5. W celu zapewnienia odpowiedniej odpowiedzi immunologicznej zaleca się określić stężenia swoistych przeciwciał dla specyficznych szczepów pneumokoków po szczepieniu PPV-23 u dzieci z chorobami reumatycznymi leczonych MTX w momencie szczepienia

Szczepionki żywe:

6. Na podstawie dostępnych danych zaleca się wstrzymanie podawania szczepionek żywych u dzieci leczonych dużymi dawkami LMPCh**, dużymi dawkami GKS* lub lekami biologicznymi. Szczepienie jednak należy rozważyć w każdym przypadku indywidualnie, oceniając ryzyko zakażenia w porównaniu z hipotetycznym ryzykiem powikłań i korzyści po zastosowanym szczepieniu.
7. U dzieci z chorobami reumatycznymi zalecane jest postępowanie zgodne z właściwym dla danego kraju programem szczepień szczepionkami żywymi, z wyjątkiem pacjentów leczonych dużymi dawkami LMPCh**, dużymi dawkami GKS* lub lekami biologicznymi. U pacjentów

*Duże dawki GKS: ≥ 2 mg/kg m.c. lub ≥ 20 mg/dobę przez ≥ 2 tygodnie.

**Duże dawki LMPCh: pulsyz GKS i.v., cyklosporyna $> 2,5$ mg/kg m.c. na dobę, sulfasalazyna > 40 mg/kg m.c. na dobę lub > 2 g/dobę.

leczonych MTX w dawce $< 15 \text{ mg/m}^2$ p.c. na tydzień i przyjmujących małe dawki GKS należy rozważyć efekt boosterowy (obniżenie miana przeciwciał po szczepieniu, wymagające doszczepienia) po szczepieniach przeciwko ospie wietrznej (VZV), odrze, śwince i różyczce (MMR) oraz po szczepionce przeciwko żółtej febrze.

8. Zalecane jest wstrzymanie szczepienia BCG w czasie wystąpienia objawów choroby Kawasaki.
9. Zaleca się, aby zebrać staranny wywiad na temat infekcji i szczepień dotyczących ospy wietrznej u wszystkich dzieci z chorobami reumatycznymi, szczególnie u tych, u których przewidywane jest stosowanie dużych dawek leków immunosupresyjnych*** lub leczenie biologiczne. W przypadku negatywnego wywiadu co do zakażenia ospą wietrzną lub szczepień przeciwko ospie wietrznej, szczepienie takie należy rozważyć najlepiej przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego.

Szczepionki inaktywowane (zabite):

10. Szczepienie przeciwko tężcowi (TT) powinno być podawane pacjentom z młodzieńczym toczeniem układowym i MIZS zgodnie z krajowym programem szczepień.
11. U dzieci z chorobami reumatycznymi szczepienia przeciwko WZW B, tężcowi, błonicy, krztuścowi, *Haemophilus influenzae* typu B (HIB), pneumokokom i meningokokom zalecane są zgodnie z krajowym programem szczepień.
12. U dzieci z chorobami reumatycznymi szczepienia przeciwko WZW A, polio, japońskiemu zapaleniu mózgu, durowi brzuszemu, wścieklicznie, cholercze, kleszczowemu zapaleniu mózgu zalecane są zgodnie z krajowym programem szczepień.
13. U dzieci z chorobami reumatycznymi zalecane jest coroczne szczepienie przeciwko grypie.
14. W przypadku szczepień przeciwko HIB, pneumokokom i meningokokom, które nie są zawarte w krajowym programie szczepień, szczepienia te są zalecane u pacjentów z asplenią. Szczepienia te należy także rozważyć u chorych, u których planowane jest stosowanie dużych dawek leków immunosupresyjnych*** lub leków biologicznych (przed rozpoczęciem takiego leczenia).
15. U dziewcząt z chorobami reumatycznymi szczepienia przeciwko wirusom brodawczaka ludzkiego (HPV) zalecane są zgodnie z krajowym programem szczepień. Biorąc pod uwagę większe ryzyko zakażenia na HPV u kobiet chorych na toczeń rumieniowaty układowy, należy poinformować pacjentki o możliwości szczepienia

w okresie dojrzewania. Lekarz powinien jednak być wyczulony na potencjalne ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych po tym szczepieniu.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Czajka H, Wysocki J. Szczepienia w profilaktyce chorób zakaźnych. *Vademecum Help-Med* 2010; 6-43.
2. Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1815-1827.
3. Salemi S, Picchianti-Diamanti A. Influenza vaccine administration in rheumatoid arthritis patients under treatment with TNF alpha blockers: safety and immunogenicity. *Clin Immunol* 2010; 134: 113-120.
4. Borte S, Liebert UG, Borte M. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 144-148.
5. Gelinck LB, van der Bijl AE, Visser LG, et al. Synergistic immunosuppressive effect of anti-TNF combined with methotrexate on antibody response to the 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2008; 26: 3528-3533.
6. Pazdur J. Analiza i perspektywy monoterapii blokerami TNF w reumatoidalnym zapaleniu stawów. *Reumatologia* 2003; 41: 393-399.
7. Furst DE. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 327-346.
8. Silva CA, Terreri MT, Aikawa NE. Vaccination practice in children with rheumatic disease. *Rev Bras Reumatol* 2010; 50: 351-361.
9. Dueckers G, Guellac N, Arbogast M. Evidence and Consensus Based Treatment Guidelines 2010 for Juvenile Idiopathic Arthritis by the German Society of Paediatric Rheumatology. *Klin Padiatr* 2011; 223: 386-394.
10. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 414-422.
11. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1704-1712.

***Duże dawki leków immunosupresyjnych: azatiopryna $> 3 \text{ mg/kg m.c. na dobę}$, cyklofosfamid p.o. $> 2 \text{ mg/kg m.c. na dobę}$, leflunomid $> 0,5 \text{ mg/kg m.c. na dobę}$, 6-merkaptopuryna $> 1,5 \text{ mg/kg m.c. na dobę}$.