

Dopad imunosupresívnej liečby na imunitný systém pacienta s roztrúsenou sklerózou

prof. MUDr. Mgr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, MHA, Dott.Ric., FAAAAI¹, prof. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD.²

¹Ústav klinickej imunológie a lekárskej genetiky JLF UK a UNM v Martine

²Neurologická klinika UPJŠ LF a UNLP Košice

Vysokoefektívne inovatívne imunoterapie roztrúsenej sklerózy významne zlepšujú dlhodobú prognózu pacientov s roztrúsenou sklerózou (RS). Táto imunointervenčná liečba DMT (Disease modifying therapy) zasahuje rôzne úrovne imunitných procesov a môže navodiť sekundárny imunodeficit, hlavne lymfopéniu, zmenou transportu lymfocytov, ich depléciou a narušením ich replikácie. Imunosupresívna liečba ochorenia môže viesť aj k hypogamaglobulinémii a zvýšenému riziku výskytu a zhoršenému priebehu infekcií, k reaktivácii latentných patogénov a k zhoršeniu asymptomatických chronických infekcií. V článku uvádzame prehľad najčastejších zmien imunitných reakcií pri imunosupresívnej liečbe roztrúsenej sklerózy, preventívne stratégie na minimalizáciu rizík infekcií predovšetkým očkovaním, ktoré je štandardnou súčasťou manažmentu pacientov s RS. V klinickej praxi je potrebné zvážiť kedy a ktoré vakcíny podať pacientovi vzhľadom na jeho liečbu základného ochorenia preparátmi skupiny DMT, ktoré môžu ovplyvniť reakcie na vakcínu.

Kľúčové slová: roztrúsená skleróza, imunitný systém, imunosupresívna liečba, lymfopénia, imunodeficit, vakcinácia.

The impact of immunosuppressive therapy on the immune system of a patient with multiple sclerosis

Highly effective innovative immunotherapies for multiple sclerosis (MS) significantly improve the long-term prognosis of patients with MS. This immunointerventional treatment - DMT (Disease modifying therapy) affects various levels of immune processes and can induce secondary immunodeficiency, mainly lymphopenia, by changing lymphocyte transport, their depletion and disruption of their replication. Immunosuppressive treatment of the disease can also lead to hypogammaglobulinemia and an increased risk of occurrence and worsening of the course of infections, to reactivation of latent pathogens and to worsening of asymptomatic chronic infections. In the article, we present an overview of the most common changes in immune responses during immunosuppressive treatment of multiple sclerosis, preventive strategies to minimize the risks of infections, especially by vaccination, which is a standard part of the managing patients with MS. In clinical practice, it is necessary to consider when and which vaccines to administer to the patient concerning his treatment of the underlying disease with preparations of the DMT group, which can affect vaccine reactions.

Key words: multiple sclerosis, immune system, immunosuppressive therapy, lymphopenia, immunodeficiency, vaccination.

V posledných rokoch došlo k významnému zlepšeniu v dlhodobej prognóze ľudí s roztrúsenou sklerózou (RS), hlavne v dôsled-

ku schválenia viacerých vysokoefektívnych inovatívnych imunoterapií s mechanizmami účinku, ktorý zahŕňa zmenu transportu lym-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(3):206-210

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.026>

Článok prijat redakci: 6. 12. 2024

Článok prijat k publikaci: 16. 3. 2025

prof. MUDr. Mgr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, MHA, Dott.Ric., FAAAAI

milos.jesenak@uniba.sk

focytov, ich depléciu a narušenie replikácie lymfocytov. U pacientov môže na druhej strane táto terapia viesť k riziku reaktívácie latentných patogénov, zhoršeniu asymptomatických chronických infekcií, nákaze de novo infekciami a závažnejšiemu priebehu bežných infekcií. Hlavnou vlastnosťou imunity je udržiavať rovnováhu v organizme. Imunitný systém, ktorý pozostáva z orgánov, tkanív a imunitných buniek, je prepojený navzájom, ako aj s nervovými štruktúrami intenzívnou komunikáciou. Hlavnou úlohou imunity je ochrana pred autoimunitou, infekciami (pozorujeme istú individuálnu vnímavosť) a nádormi. V chorobných stavoch môže vzniknúť hyperreaktivita, ale i hypo-reaktivita imunitného systému. V etiopatogenéze roztrúsenej sklerózy majú dôležitú úlohu autoreaktívne T lymfocyty (CD8+ T lymfocyty) a CD4+ T lymfocyty, kým pri T regulačných lymfocytoch možno pozorovať ich pokles, zníženie funkcie, rezistenciu cieľových buniek alebo chýbanie koordinácie T a B lymfocytárnej odpovede, CD8+ T lymfocyty sa aktivujú pravdepodobne v krčných lymfatických uzlinách, rozpoznávajú autoantigény (MBP, PLP, MOG a iné), prestupujú do CNS, poškodzujú myelín, odhaľujú HLA-I a prispievajú k ďalšej aktivácii T lymfocytov. CD4+ T lymfocyty napomáhajú tvorbe protilátok, aktivácii B lymfocytov, pri dominancii TH1 buniek podporujú zvýšenú tvorbu INF- γ , prozápalovo pôsobia populácie TH17 v prostredí zvýšenej tvorby IL-6, IL-17, IL-21, IL-23 a iných mediátorov (Gharibi et al., 2020; Gudesblatt et al., 2016; Van Langelaar et al., 2019). B lymfocyty vstupujú do interakcie s T lymfocytmi, podieľajú sa na prozápalových procesoch pri RS prezentáciou autoantigénov T lymfocytom, CD20+ B lymfocyty tvorbou protilátok. B lymfocyty produkujú cytokíny, napr. TNF- α , a cez imunokomplexy aktivujú komplement klasickou cestou, podieľajú sa na tvorbe ektopických germinálnych centier (tzv. folikulom podobných štruktúr), cez cytokíny participujú na aktivácii makrofágov, zvyšujú expresiu chemokínov a adhezívnych molekúl (CXCL13, VLA-4 a iné) a podliehajú klonálnej expanzii s tvorbou oligoklonálnych pásov v likvore (Van Langelaar et al., 2019; Arneth, 2019; Gudesblatt et al., 2016; Hauser et al., 2017; Pikor et al., 2012).

Tab. 1. Imunointervenčná liečba pri roztrúsenej skleróze

Interferón-β Glatiramer acetát Teriflunomid Dimetylfumarát	redukcia indukcie a proliferácie autoreaktívnych T lymfocytov
Kladribín	selektívna deplécia imunocytov
Natalizumab (anti-α4 VLA4)	blokáda vstupu autoreaktívnych T lymfocytov do CNS
Modulátory S1P (sfingosin-1-fosfátového) receptoru Fingolimod Siponimod Ozanimod Ponesimod	retencia T a B lymfocytov v sekundárnych lymfatických tkanivách
Okrelizumab (anti-CD20) Ofatumumab (anti-CD20)	blokáda aktivácie autoreaktívnych T lymfocytov cez B lymfocyty
Alemtuzumab (anti-CD52)	redukcia počtu T lymfocytov na periférii

Imunointervenčná liečba (DMT, disease modifying therapy) pri RS zasahuje rôzne úrovne imunitných procesov (Tab. 1) a môže navodiť sekundárny imunodeficit, hlavne lymfopéniu (Bierhansl et al., 2022).

Lymfopénia ako dôsledok imunointervenčnej terapie RS liekmi skupiny DMT je relatívne častá a má variabilný vzťah k riziku infekcií (oportúnne, JCV PML – progresívna multifokálna leukoencefalopatia, herpetické). Pokles počtu lymfocytov v periférnej krvi je obvykle len jeden z faktorov efektu liečby. Stredne závažná až závažná lymfopénia môže byť limitáciou pre pokračovanie v DMT liečbe. Lymfopénia môže byť perzistujúca alebo tranzitná, mechanizmy vzniku a pretrvávania nie sú pri niektorých molekulách dostatočne objasnené. Lymfopénia ako pozitívny prediktor odpovede na liečbu nie je jednoznačne potvrdená, nakoľko výsledky štúdií sú variabilné. Lymfopénia nemusí reflektovať reálne počty lymfocytov v tele, nakoľko môže ísť o sekvestráciu lymfocytov do sekundárnych lymfatických tkanív (najmä pri S1P modulátoroch). Počty lymfocytov môžu byť modifikované aj inými faktormi, ako vek, fajčenie, stres, komorbidita, genetika či iné chronické ochorenia a podávaná liečba (Fischer et al., 2021; Garbo et al., 2021; Du Pasquier et al., 2014; Manouchehri et al., 2022). Výskyt lymfopénie u pacienta s RS si vyžaduje individuálny prístup, monitoring pri vybraných formách DMT, sledovanie výskytu infekcií (herpetické, oportúnne, bakteriálne, kvasinkové), preventívne opatrenia (antiinfekčná profylaxia, očkovanie, imunoglobulíny, imunomodulácia), prináša so sebou limitácie

pre očkovanie (obvykle kontraindikované živé vakcíny, možný pokles odpovede po neživých vakcínach). Pri definovaných kritériách lymfopénie sa odporúča vysadenie liečby (Tab. 2) (Fischer et al., 2021; Garbo et al., 2021; Du Pasquier et al., 2014; Fox et al., 2019; www.sukl.sk).

B-deplečná liečba a roztrúsená skleróza

Liečba s depléciou B lymfocytov môže mať viacero následkov v imunitnom systéme, hlavne hypogamaglobulinémiu, ktorá sprevádza terapie zamerané na bunky so znakom CD20 a CD52. Zriedkavejšie sa vyskytuje hypogamaglobulinémia aj pri iných formách DMT. Nízke koncentrácie IgG v krvi môžu byť významným faktorom pri rozhodovaní pri výbere DMT, preto je vyšetrenie koncentrácie základných izotypov imunoglobulínov (IgG, IgA, IgM) dôležité pred začatím liečby a pri vybraných molekulách aj monitoring počas liečby. Koncentrácie imunoglobulínov je potrebné monitorovať aj počas liečby raz za 3 až 6 mesiacov spolu s výskytom infekcií. Hypogamaglobulinémia sa prejaví asi u 11 % až 30 % pacientov liečených B-deplečnou terapiou, najvýraznejšia je pri rituximabe, menej výrazná pri okrelizumabe a najmenej pri ofatumumabe. Týka sa hlavne koncentrácií IgG a IgM, určitým kofaktorom môže byť aj efekt vyššieho veku a hypogamaglobulinémia pred liečbou DMT. U niektorých pacientov sa opisuje perzistujúca hypogamaglobulinémia aj po ukončení liečby. Najvyšším rizikom sú časté infekcie, najmä respiračné, a závažný priebeh infekcií (Elgenidy et al., 2024; Alvarez et al., 2023; www.sukl.sk).

Tab. 2. Lymfopénia ako dôsledok DMT liečby roztrúsenej sklerózy

Glatiramer acetát	bez výraznejších zmien v počte leukocytov/lymfocytov; mierny pokles B lymfocytov	
Interferóny	20 – 30 % pokles v počte lymfocytov, obvykle prechodný efekt - efekt v priebehu 1 mesiaca - výraznejší efekt na pamäťové B lymfocyty, ale pokles aj CD4 a CD8	
Teriflunomid	len zriedkavo lymfopénia aj neutropénia – cca 15 % pokles, obvykle reverzibilná počas liečby	
Dimetylfumarát	~ 30 % pokles, následne stabilizácia - pokles najmä T lymfocytov, menej B lymfocytov - aj po vysadení liečby môže perzistovať lymfopénia, obvykle ale cca 4-týždňová rekonštitúcia; aditívny efekt veku	< 500 buniek/μl – 6 mesiacov → stop liečby
Kladribín	- dlhodobá lymfopénia (deplécia B lymfocytov, ↓↓ CD4, ↓ CD8) - obvykle korekcia do 9 mesiacov - podmienky liečby (v 2. roku > 800 buniek/μl)	< 500 buniek/μl → monitoring < 200 buniek/μl → antivirotická profylaxia
Modulátory S1P receptora	- redistribúcia leukocytov a rýchly pokles v priebehu 4 – 6 hodín po 1. dávke (70 – 80 %) - perzistuje počas liečby - rekonštitúcia 1–2 mesiace po vysadení - rekonštitúcia v priebehu 3 mesiacov po vysadení - rekonštitúcia 1 týždeň po vysadení - rekonštitúcia v priebehu 10 dní po vysadení	< 200 buniek/μl → stop liečby
Fingolimod Ozanimod Ponesimod Siponimod		
Okrelizumab Ofatumumab	- rýchla deplécia CD20+ B lymfocytov v periférnej krvi v priebehu 14 dní liečby - mierny pokles aj T lymfocytov a celkových lymfocytov - rekonštitúcia B lymfocytov do periférnej krvi cca 72 týždňov (27 – 175 týždňov) - riziko hypogamaglobulinémie	
Natalizumab	- vzostup leukocytov aj lymfocytov v periférnej krvi - intratekálna redukcia CD4 lymfocytov	
Alemtuzumab	- takmer kompletná deplécia lymfocytov v periférnej krvi v priebehu cca 7 dní od podania - riziko hypogamaglobulinémie - rekonštitúcia B lymfocytov v priebehu cca 6 mesiacov - rekonštitúcia T lymfocytov pomalšia: CD4 T lymfocyty 1 – 2 roky, CD8 T lymfocyty 2 – 3 mesiace	

Sekundárne imunodeficiencie a infekčné komplikácie pri liečbe roztrúsenej sklerózy

Imunodeficiencia je definovaná ako štruktúrna alebo funkčná porucha v jednej alebo viacerých častiach imunitného systému, ktorá môže byť prechodná alebo trvalá (Tuano et al., 2021). Sekundárne imunodeficiencie (SID) predstavujú heterogénnu skupinu získaných ochorení imunitného systému vyvolanú externými faktormi a sú častejšie ako primárne imunodeficiencie. Typicky sa prejavujú širokým spektrom infekčných aj neinfekčných komplikácií a častým nálezom je pokles koncentrácie IgG pod 4 g/l. Dominuje zvýšená náchylnosť na infekcie, komplikácie a následky infekcií. Klinické príznaky, liečba, ako aj prognóza SID závisia od jej závažnosti a etiológie (Chinen et al., 2010; Patel et al., 2019). V prevencii infekčných komplikácií pri SID sa odporúča substitúcia imunoglobulínov, antiinfekčná profylaxia a očkovanie. Substitúciu imunoglobulínov je potrebné zvažovať u časti pacientov so SID a neohrozoť ich infekčnými komplikáciami, nakoľko zlepšuje/zmierňuje imunitný defekt a znižuje počet, ako aj závažnosť infekčných komplikácií. Boli publikované rôzne odporúčania ohľadom iniciácie a indikácie substitúcie

imunoglobulínov pri rôznych SID (najviac dát je pre CLL – chronická lymfocytová leukémia, MM – mnohopočetný myelóm a po HSCT – transplantácii krvotvorných buniek), monitoringu a následne ukončenia substitúcie (Casulo et al., 2013; de Souza et al., 2018; Jolles et al., 2021; Gunther, 2013). Rozhodujúce kritériá substitúcie Ig sú hodnota IgG < 4 g/l (norma: 4 – 6 g/l), nedostatočná postvakcinačná odpoveď (obvykle hodnotená na základe odpovede na 23-valentnú polysacharidovú pneumokokovú vakcínu – potrebný minimálne dvojnásobný vzostup protitílátok s odstupom 2 – 4 týždne od očkovania v porovnaní s koncentráciou pred realizáciou očkovania), nedostatočný efekt profylaxie antibiotikami, rekurentné bakteriálne infekcie, viac ako tri infekcie s antibiotickou liečbou za rok, závažné infekcie, druh základného ochorenia, typ liečby, napr. B-deplečná terapia a HSCT (Perez et al., 2017; Anderson et al., 2007; Oscier et al., 2012; Tomblyn et al., 2009; Jolles et al., 2021; Gunther 2013).

Imunomodulačná liečba

Rozvoj a závažnosť sekundárnej imunodeficiencie sa hodnotí laboratórnymi vyšetreniami, ako krvný obraz a diferenciálny leukogram, koncentrácia imunoglobulínov, prietoková cytomet-

ria a absolútne počty krviniek, aktivačné znaky a pod. Izolovaný laboratórny nález poklesu niektorých parametrov, napr. v bunkovej imunite, nie je automaticky dôkazom poruchy imunity a nevyžaduje pri absencii klinických ťažkostí liečbu či imunointervenciu. Imunomodulačná liečba s cieľom upraviť imunodeficit navodený liečbou DMT pri roztrúsenej skleróze zahŕňa lieky tzv. prvej línie, ktoré predstavujú prírodné prípravky (napr. betaglukány), podávané v monoterapii, alebo syntetické imunomodulátory, napr. metizoprinol či azoximér bromid. Väčšina imunomodulancií nemá zásadné stimulujúce účinky. Neexistujú jasné odporúčania a pravidlá ich preskripcie či dáta v zmysle medicíny založenej na dôkazoch. Dôležitý je individualizovaný prístup so zohľadnením charakteru ťažkostí pacienta či infekcií. Antiinfekčná profylaxia predstavuje podávanie antibiotík (napr. trimetoprim/sulfametoxazol, azitromycín), antivirotik (acyklovir, valacyklovir, famcyclovir), podávajú sa vitamíny v adekvátnej dávke (vitamín D, C, lyzín, zinok a pod.), prístupuje sa k očkovaniu ako spôsobu prevencie infekcií. Je dôležité uviesť si, že od imunomodulačnej liečby nemožno mať „prehnané“ očakávania, ale v individuálnych prípadoch môže pomôcť a zmierniť klinické ťažkosti.

Očkovanie pacientov s roztrúsenou sklerózou

Očkovanie predstavuje preventívny postup vedúci k navodeniu špecifickej imunitnej ochrany proti infekčnému agensu s čo najdlhším trvaním. Podľa typu mikroorganizmu a charakteru antigénu sa vakcíny rozdeľujú na živé (atenuované, oslabené, replikujúce sa) a neživé (inaktivované, nereplikujúce sa). Základné charakteristiky živých a inaktivovaných vakcín sú uvedené v tabuľke 3.

Očkovanie u chronicky chorého pacienta si vyžaduje vysoko individuálny prístup so zvážením pomeru rizika a benefitu, vyhodnotením charakteru ochorenia a aplikovanej liečby, pridružených ochorení a imunostatusu pacienta, a to najmä pred živými vakcínami (Jeseňák et al., 2019). Pacienti by mali byť očkovaní počas stabilizovanej fázy ochorenia, mimo relapsu a krátko po ňom, nutné je sledovanie pacienta, zohľadnenie rizika infekcií pri danom ochorení a tiež poučenie pacienta o možných nežiaducich účinkoch vakcín.

Očkovanie u pacientov s RS sa vykonáva ako súčasť manažmentu ochorenia a v prípade vybraných ochorení je indikované pred niektorými liekmi DMT. RS má riziko zhoršenia priebehu choroby po prekonaní niektorých infekcií a DMT liečba vedie k vzniku imunodeficiencie, ktorá podporuje častejší výskyt aj závažnejší priebeh infekcií (Ghaderi et al., 2019; Williamson et al., 2016). U pacientov s RS je nutné dodržiavať pravidlá v rámci národného imunizačného programu (NIP) danej krajiny, eventuálne kontraindikácie (napr. aplikácia živých vakcín počas DMT), a tiež doplnenie odporúčaných vakcín pre RS (napr. varicela, chrípka a iné.). V roku 2023 boli v Európe prijaté nové odporúčania vakcinácie a stratégie imunizácie u pacientov s RS, ide o konsenzus európskych odborníkov založený na súčasných poznatkoch a najlepších dostupných dôkazoch (Otero-Romero et al., 2023).

Neživé (inaktivované) vakcíny nie sú kontraindikované u pacientov s RS. Pri anti-CD20 liečbe by sa mali podať najneskôr 2 týždne pred začatím liečby. Nemajú sa podávať počas relapsu a krátko po ňom, vhodný je odstup 4 – 6 týždňov. Ako súčasť NIP sa realizuje preočkovanie proti diftérii a tetanu, pričom je vhodné spojiť ho aj s preočkovaním proti pertussis. Pri anti-CD20 liečbe sa odporúča pasívna imunoprofylaxia – antitetanické sérum, ak bola aplikovaná liečba

Tab. 3. Základné charakteristiky živých a inaktivovaných vakcín

	Živé (atenuované)	Inaktivované
Imunitná odpoveď	protilátková aj bunková	dominantne protilátková
Počet dávok	obvykle jedna postačuje (event. catch-up dávky)	potreba viacerých dávok
Adjuvans	nie	obvykle potrebný
Aplikácia	prednostne s. c., ale aj i. m., i. d. (prípadne p. o. alebo intranazálne)	i. m., i. d. alebo s. c.
Prenos z človeka na človeka	možný	nie je možný
Aplikácia u gravidných žien	nie, kontraindikované	zvyčajne áno (niektoré dokonca odporúčané – napr. vakcína proti chrípke a pertussis)
Riziko pre IDS	áno, možné komplikácie pri závažných IDS	nie
Inaktivácia protilátkami	možná	nie
Inaktivácia protilátkami	BCG vakcína, vakcína proti rotavírusom, žltej zimnici, varicely, MMR vakcína	vakcína proti hepatitíde A, B, pneumokokom, HPV hexavalentná vakcína (DTaP-IPV-VHB-IPV)

s. c. – subkutánne; i. m. – intramuskulárne; i. d. – intradermálne; IDS – sekundárna imunodeficiencia; BCG – *Bacillus Calmette-Guérin*, proti tuberkulóze; DTaP – diftéria (záškrt), tetanus a pertussis (čierny kašeľ); IPV – *Haemophilus influenzae* typu b, detská obrna (poliomyelitída), MMR – morbilli (osýpky), mumps (prúšnice), rubeola (ružienka); VHB – žltáčka typu B (hepatitída B); HPV – ľudské papilomavírusy

Tab. 4. Odporúčanie na podávanie živých vakcín vo vzťahu k DMT liečbe u pacientov s RS

Liek	Bezpečnostný interval	
Glatiramer acetát	žiadny	žiadny
Interferóny-β	žiadny	žiadny
Modulátory S1P receptorov Fingolimod Ozanimod Ponesimod Siponimod	4 týždne pred	3 mesiace po
Teriflunomid	4 týždne pred	6 mesiacov po
Alemtuzumab	6 týždňov pred	6 mesiacov po
Dimetylfumarát	6 týždňov pred	3 mesiace po
Natalizumab	6 týždňov pred	3 mesiace po
Kladribín	4 – 6 týždňov pred	30 – 60 týždňov po (v závislosti od návratu lymfocytov do normálnych hodnôt)
Okrelizumab (a iné anti-CD20 ⁺ B-deplečné terapie)	4 týždne pred (LAV)	6 – 12 mesiacov po (v závislosti od návratu B lymfocytov do periférnej krvi)
Kortikoidy	4 týždne pred (LAV)	1 – 3 mesiace po

6 mesiacov pred poranením. Každoročné očkovanie proti chrípke sa spája pri preparátoch ako interferóny a glatiramer acetát s dobrou imunogenitou, ostatné preparáty môžu viesť k slabšej imunogenite, je preto na zváženie podanie dvoch dávok vakcíny. Vhodné je preočkovanie proti pertussis a na zváženie je očkovanie proti HPV (ľudským papilomavírusom), KME (kliešťovej meningoencefalitíde) a pneumokokom (20-valentná konjugovaná vakcína). Očkovanie proti herpes zoster vyžaduje zváženie pomeru rizika a benefitu, ak ide o pacienta s kortikoterapiou, u osôb po prekonaní varicely a osôb nad 50 rokov. Aktuálne ale táto vakcína nie je v Slovenskej republike dostupná.

Živé (atenuované) vakcíny sú počas liečby DMT až na ojedinelé výnimky kontraindikova-

né, možno ich podať po ukončení DMT liečby s určitým odstupom. Ak je vakcinácia potrebná, mala by byť 4 – 6 týždňov pred začatím DMT, očkovanie počas nej je možné iba pri očakávaní jednoznačného benefitu oproti riziku vakcíny a je na rozhodnutí neurológa. Očkovanie proti varicely (optimálne sú dve dávky s odstupom 4 týždňov) má byť u neimúnnych osôb tiež pred začatím DMT (optimálne ukončenie očkovania 4 týždne pred začatím DMT). Medzi živé vakcíny patria i cestovateľské vakcíny (napr. proti žltej zimnici, japonskej encefalitíde). V súčasnosti väčšina odborných usmernení neodporúča pacientov s RS očkovať vakcínou proti žltej zimnici, hoci nedávne analýzy nepreukázali zvýšené riziko relapsu ochorenia po tomto očkovaní (Papeix et al., 2021). Ak pacient s RS cestuje do endemic-

kej oblasti, je nevyhnutné zvážiť pomer rizika a benefitu a pristupovať v tejto otázke vysoko individuálne. V tabuľke 4 je uvedená schéma odporúčaných postupov pri očkovaní živými vakcínami vo vzťahu k DMT liečbe u pacientov s RS (Ghaderi et al., 2019; Williamson et al., 2016; Lebrun et al., 2019; Zrzavy et al., 2019; Rapisarda et al., 2021; Lapucci et al., 2023; Jakimovski et al., 2020; Metzke et al., 2018; Jeseňák et al., 2019; Williamson, 2016; Oreja-Guevara et al., 2014; Otero-Romero et al., 2023; www.sukl.sk).

LITERATÚRA

- Alvarez E, Longbrake EE, Rammohan KW, et al. Secondary hypogammaglobulinemia in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy: Pathogenesis, risk of infection, and disease management. *Mult Scler Relat Disord.* 2023;179:2105917. doi: 10.1016/j.msard.2024.105917.
- Andreson D, Ali K, Blanchette V, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. *Transfus Med Rev.* 2007;21(2 Suppl 1):S9-S56 doi: 10.1016/j.tmr.2007.01.001.
- Arneth BM. Impact of B cells to the pathophysiology of multiple sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2019;25;16(1):128. doi:10.1186/s12974-019-1517-1.
- Bierhansl L, Hartung HP, Aktas O, et al. Thinking outside the box: non-canonical targets in multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21:578-600. doi:10.1038/s41573-022-00477-5.
- Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD, et al. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013;13(2):106-11. doi: 10.1016/j.clml.2012.11.011.
- De Souza KJ, Ferro RS, Prestes-Carneiro LE, et al. Infectious diseases and immunological markers associated with patients with non-Hodgkin lymphoma treated with rituximab. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2018;40(1):13-17. doi: 10.1080/08923973.2017.1392562.
- Du Pasquier RA, Pinschewer DD, Merkleret D, et al. Immunological mechanism of action and clinical profile of disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2014;28(6):535-58. doi:10.1007/s40263-014-0160-8.
- Elgenidy A, Abdelhalim NN, Al-Mahdi Al-Kurdi M, et al. Hypogammaglobulinemia and infections in patients with multiple sclerosis treated with anti-CD20 treatments: a systematic review and meta-analysis of 19,139 multiple sclerosis patients. *Front Neurol.* 2024;18:151380654. doi:10.3389/fneur.2024.1380654. eCollection 2024.
- Fischer S, Proschmann U, Akgün K, et al. Lymphocyte counts and multiple sclerosis therapeutics: between mechanisms of action and treatment-limiting side effects cells. *Cells.* 2021;15(10):3177. doi: 0.3390/cells10113177.
- Fox EJ, Buckle GJ, Singer B, et al. Lymphopenia and DMTs for relapsing forms of MS: Considerations for the treating neurologist. *Neurol Clin Pract.* 2019;9(1):53-63. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000567.
- Garbo R, Lorenzini S, Del Negro I, et al. Lower lymphocyte counts and older age are associated with reduced multiple sclerosis disease activity during dimethyl fumarate treatment. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;49:102781. doi: 0.1016/j.msard.2021.102781.
- Gharibi T, Babaloo Z, Hosseini A, et al. The role of B cells in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Immunology.* 2020;160(4):325-335. doi:10.1111/imm.13198.
- Ghaderi S, Berg-Hansen P, Bakken IJ, et al. Hospitalization following influenza infection and pandemic vaccination in

Pri zvažovaní možnosti očkovania živými atenuovanými vakcínami je potrebné zhodnotiť parametre celulárnej imunity. U dospelých by mali byť počty CD4+ T lymfocytov $\geq 500/\mu\text{l}$ (miernejšie kritériá udávajú $\geq 200/\mu\text{l}$) a počty CD8+ T lymfocytov $\geq 200/\mu\text{l}$ (McFarland, 1999; Papp et al., 2018; Perez et al., 2003; Principi et al., 2014).

Záver

U pacientov s RS môže viesť imunosupresívna liečba ochorenia k lymfopénii, hypoga-

multiple sclerosis patients: a nationwide population-based registry study from Norway. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(4):355-362. doi:10.1007/s10654-019-00595-2.

- Gudesblatt M, Gerber O, Vaillancourt PD, et al. Quasi-normal cerebrospinal fluid in patients with acquired immunodeficiency syndrome and cryptococcal meningitis. *Rev Neurol (Paris).* 1987;143(4):290-3.
- Gunther G and Dreger B. Post-marketing observational study on 5% intravenous immunoglobulin therapy in patients with secondary immunodeficiency and recurrent serious bacterial infections *Microbiol Immunol.* 2013;57(7):527-35. doi:10.1111/1348-0421.12060.
- Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;19;376(3):221-234. doi:10.1056/NEJMoa1601277.
- Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S195-203. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.040.
- Jakimovski D, Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, et al. Infections, vaccines and autoimmunity: a multiple sclerosis perspective. *Vaccines (Basel).* 2020;28(8):150. doi: 10.3390/vaccines8010050.
- Jeseňák M, Urbančíková I, et al. Očkovanie v špeciálnych situáciách. Praha: Mladá Fronta 2019. 478 ss.
- Jolles S, Michallet M, Agostini C, et al. Treating secondary antibody deficiency in patients with haematological malignancy: European expert consensus. *Eur J Haematol.* 2021;106(4):439-449. doi:10.1111/ejh.13580.
- Lapucci C, Boccia VD, Sirito T, et al. Safety of anti-varicella zoster virus vaccination in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab: A case series. *Mult Scler.* 2023;29(11-12):1514-1517. doi:10.1177/13524585231204121.
- Lebrun Ch, Vukusic S. Immunization and multiple sclerosis: Recommendations from the French multiple sclerosis society. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;31:173-188. doi: 10.1016/j.msard.2019.04.004.
- Metzke Ch, Winkelmann A, Loebermann M, et al. Immunogenicity and predictors of response to a single dose trivalent seasonal influenza vaccine in multiple sclerosis patients receiving disease-modifying therapies. *CNS Neurosci Ther.* 2019;25(2):245-254. doi: 10.1111/cns.13034.
- Oscier D, Dearden C, Eren E, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2012;159(5):541-64. doi:10.1111/bjh.12067.
- Oreja-Guevara C, Wiendl H, Kieseier BC, et al. NeuroNet Study Group. Specific aspects of modern life for people with multiple sclerosis: considerations for the practitioner. *Ther Adv Neurol Disord.* 2014;7(2):137-49. doi:10.1177/1756285613501575.
- Otero-Romero S, Lebrun-Fréney Ch, Reyes S, et al.ECTRIMS/EAN consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: improving immunization strategies in

maglobulinémii a zvýšenému riziku výskytu a zhoršenému priebehu infekcií. Neurológ v spolupráci s imunológom využíva postupy preventívnych stratégií na minimalizáciu rizík infekcií predovšetkým očkovaním. Očkovanie je štandardnou súčasťou manažmentu pacientov s RS. V klinickej praxi je potrebné zvážiť, kedy a ktoré vakcíny podať pacientovi vzhľadom na jeho liečbu základného ochorenia preparátmi skupiny DMT, ktoré môžu ovplyvniť reakcie na vakcínu.

the era of highly active immunotherapeutic drugs. *Multiple Sclerosis Journal.* 2023;29(8):904-925.

- Papeix C, Mazoyer J, Maillart E, et al. Multiple sclerosis: Is there a risk of worsening after yellow fever vaccination? *Mult Scler.* 2021 Dec;27(14):2280-2283. doi: 10.1177/13524585211006372. Epub 2021 Apr 19.
- Papp KA, Haraoui B, Kumar D, et al. Vaccination guidelines for patients with immune-mediated disorders on immunosuppressive therapies. *J Cutan Med Surg.* 2019;23(1):50-74. doi: 10.1177/1203475418811335.
- Patel SY, Carbone J, Jolles S. The expanding field of secondary antibody deficiency: causes, diagnosis, and management. *Front Immunol.* 2019;10:33. doi: 10.3389/fimmu.2019.00033. eCollection 2019.
- Perez E, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3S):S1-46. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.023.
- Perez E, Bokszczanin A, McDonald-McGinn D, et al. Safety of live viral vaccines in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/ velocardiofacial syndrome). *Pediatrics.* 2003;112(4):e325. doi:10.1542/peds.112.4.e325.
- Pikot N, Gommerman JL. B cells in MS: Why, where and how? *Mult Scler Relat Dis.* 2012;1(3):123-30. doi:10.1016/j.msard.2012.03.006.
- Principi N, Esposito S. Vaccine use in primary immunodeficiency disorders. *Vaccine.* 2014;32(30):3725-31. doi:10.1016/j.vaccine.2014.05.022.
- Rapisarda L, Valentino P, Barone S, et al. Varicella zoster immunity loss in multiple sclerosis patient treated with ocrelizumab. *Clin Immunol.* 2021;223:108554. doi: 10.1016/j.clim.2020.108554.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku Gilenya, Tecfidera, Lemtrada, Aubagio, Tysabri, Ocrevus, Kesimpta. Dostupné na: www.sukl.sk.
- Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Preface. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(8):453-455. doi:10.1038/bmt.2009.254.
- Tuano KS, Seth N, Chinen J. Secondary immunodeficiencies: An overview. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;127(6):617-626. doi:10.1016/j.ana.2021.08.413.
- Van Langelaar J, Rijvers L, Janssen M, et al. Induction of brain-infiltrating T-bet-expressing B cells in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2019;86(2):264-278. doi:10.1002/ana.25508.
- Williamson EML, Chahin S, Berger JR. Vaccines in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16(4):36. doi:10.1007/s11910-016-0637-6.
- Zrzavy T, Kollaritsch H, Rommer PS. Vaccination in Multiple Sclerosis: Friend or Foe? *Front Immunol.* 2019;10:1883. doi:10.3389/fimmu.2019.01883. eCollection 2019.