



TC Sağlık Bakanlığı
Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL
FATİH SULTAN MEHMET
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Biyolojik ajan kullanan hastalarda bağışıklama

Doç. Dr. Derya Öztürk Engin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

06.10.2018

- SC, 48 yaşında, ev kadını
- 9 yıldır romatoid artrit (RA) nedeniyle takipli
- DM, hiperlipidemi ve hipotiroidi

Kullandığı ilaçlar

- Metotreksat 5 mg/hafta
- Hidroksiklorokin, indometazin
- 3 ay önce etanercept



Hastanın seroloji sonuçları

- HBs Ag: Negatif
- Anti-HBc IgG: Pozitif
- Anti-HBS: Negatif
- Anti-HCV : Negatif
- Anti-HIV: Negatif
- Anti-HAV IgG: Negatif

- Kabakulak IgG: Pozitif
- Kızamık IgG: Pozitif
- Kızamıkçık IgG: Pozitif
- Su çiçeği IgG: Pozitif

- Tetanoz aşısı 10 yıl önce yapılmış

Hidroksiklorokin

- Prostaglandin oluşumunu, nötrofil superoksit salınımını PMNL kemotaksis ve fagositozunu baskılar
- Monositlerden interlökin-1 salımını engeller



Hidroksiklorokin immunosupresif olarak kabul edilmez immun yanıtı etkilemez

Tanriover MD, et al. Eur J Rheumatol 2016;3(1):29-35

Metotreksat



- Folik asit antimetaboliti
- Dihidrofolat redüktaz enzimini, protein sentezini inhibe eder
- Lenfosit çoğalmasını inhibe ederek immünsüpresif etkinlik gösterir

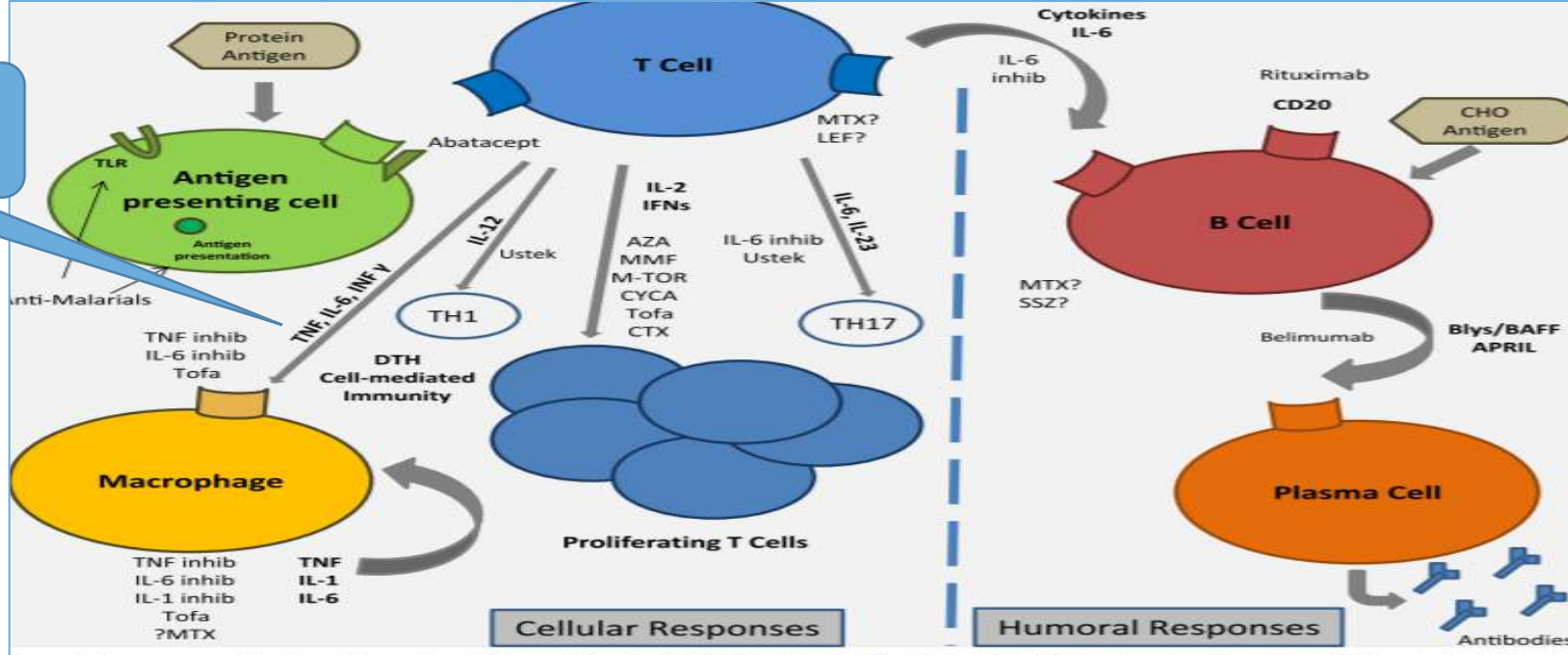
Metotreksat, <0.4 mg/kg/hafta ise düşük doz immunosüpresif

Tanrıover MD et al. Eur J Rheumatol 2016;3(1):29-35.

Etanercept

Dolaşan veya hücreye bağlı TNF- α molekülünü bağlar
Bu sayede TNF reseptörüne bağlanmayı engeller

Etanercept



Etanercept kesildikten sonra en az 4 hafta daha immunosupresif

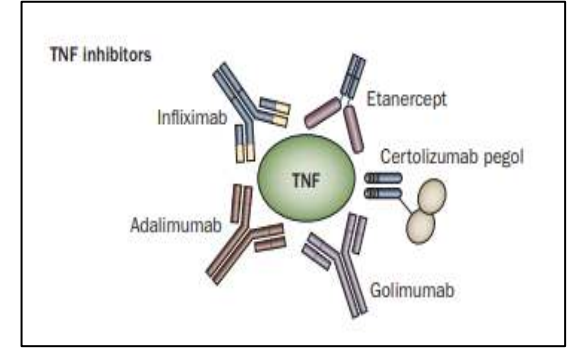
Tanriover MD et al. Eur J Rheumatol 2016;3(1):

Biyolojik Ajanlar

TNF inhibitörleri



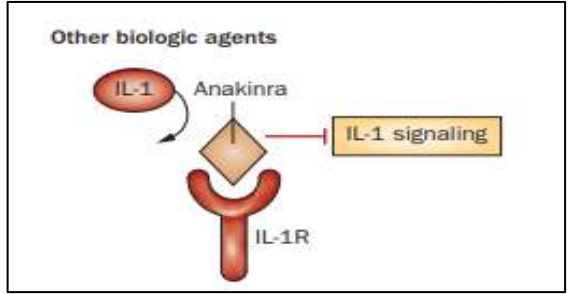
Etanercept
Infliximab
Adalimumab
Certolizumab
Golimumab



IL-1 inhibitörleri



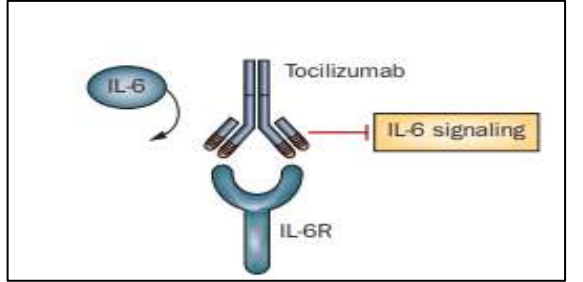
Anakinra
Canakinumab
Rilonacept



IL-6 inhibitörleri



Tocilizumab
Sarilumab



IL-17 inhibitörleri



Secukinumab
Ixekizumab

Biyolojik Ajanlar

IL-12/23



Ustekinumab
Guselkumab

CTLA4-IgG1



Abatacept

Adezyon molekül
hedefli

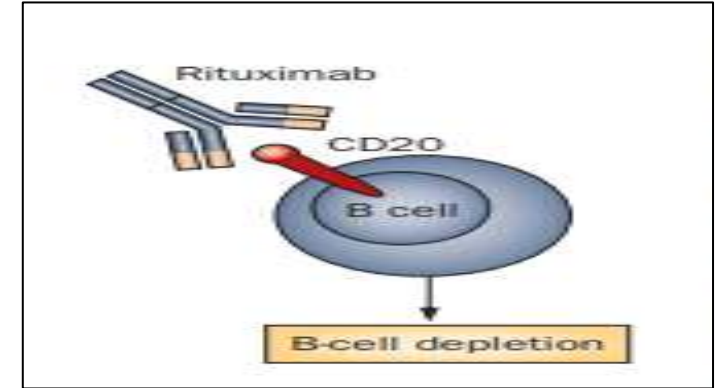
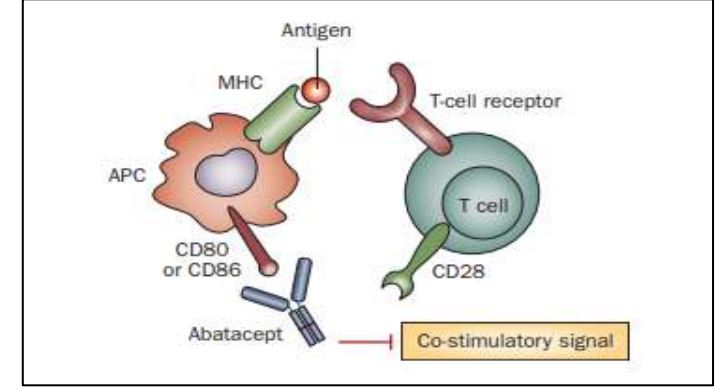


Efalizumab
Natalizumab
Alfacept

B hüce baskılayıcı



Rituxiumab
Belimumab



Safety of biologic therapy in rheumatoid arthritis

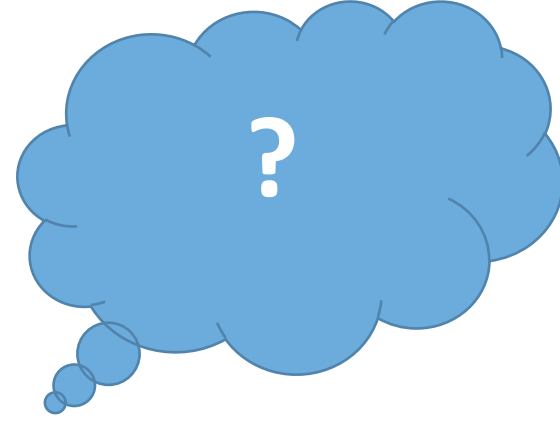
Aşı ile önlenebilen enfeksiyon riski yüksek

Table 1 | Serious infections in clinical trials of biologic therapies

Study (location)	Design	Disease	Agent	Number of patients	Risk ratio (95% CI)
Bongartz <i>et al.</i> ³ (international)	Meta-analysis	RA	Infliximab, adalimumab	5,014	OR=2.1 (1.31–3.1)
Salliot <i>et al.</i> ¹⁶ (international)	Meta-analysis	RA	Abatacept	1,960	OR=1.35 (0.78–2.32)
			Rituximab	745	OR=1.45 (0.56–3.73)
			Anakinra	2,062	OR=2.75 (0.90–8.35)
Hoshi <i>et al.</i> ²¹ (Japan)	Clinical trial, registry control	RA	Tocilizumab	601	Adjusted SIR=2.41 (1.68–3.34)
Singh <i>et al.</i> ⁴ (international)	Meta-analysis	All indications	All biologics	41,036	OR=1.19 (0.94–1.52)
			Adalimumab	7,018	OR=1.12 (0.73–1.70)
			Etanercept	7,334	OR=1.06 (0.74–1.51)
			Certolizumab pegol	1,929	OR=3.51 (1.59–7.79)
			Golimumab	2,895	OR=1.29 (0.71–2.35)
			Infliximab	6,242	OR=1.45 (0.99–2.13)
			Abatacept	3,543	OR=0.57 (0.30–1.08)
			Anakinra	3,821	OR=1.08 (0.47–2.50)
			Rituximab	4,485	OR=0.97 (0.64–1.48)
			Tocilizumab	3,769	OR=1.58 (0.85–2.94)

Abbreviations: RA, rheumatoid arthritis; SIR, standard incidence ratio.

Hangi aşıları yapalım?



2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis

	Killed vaccines			Recombinant vaccine	Live attenuated vaccine
	Pneumococcal ¹	Influenza (intramuscular)	Hepatitis B ²	Human Papilloma	Herpes Zoster ³
	While already taking therapy				
DMARD monotherapy	✓	✓	✓	✓	✓
Combination DMARDs	✓	✓	✓	✓	✓
TNFi biologics	✓	✓	✓ (PICO J.4, J.5) ⁶	✓	<i>Not recommended (PICO J.2, J.3)⁷</i>
Non-TNF biologics ⁴	✓	✓	✓ (PICO J.4, J.5) ⁶	✓	<i>Not recommended (PICO J.2, J.3)⁷</i>

Combination DMARDs : Metotreaksat+sulfasalazin; **Metotreaksat+hidroksiklorokin**; sulfalazin + hidroksiklorokin veya leflunamid kombinasyonu

TNFi biologics: Adalimumab, sertolizumab pegol, etanercept, golimumab, or infliximab

Tablo 8. Romatolojik hastalığı olan erişkinlerde aşılanma şeması

Aşı	18-64 yaş	65 ≥ yaş
İnfluenza	Yılda 1 doz aşı	
Pnömonokok ^{1,2}	1-2 doz aşı	1-2 doz aşı
Tetanoz, difteri (Td) ³	Her 10 yılda bir rapel doz aşı	
Hepatit B	3 doz aşı (0,1,6. aylar) (biyolojik ajan veya orta-yüksek doz kortikosteroid alan yüksek riskli hastalarda seroloji durumuna göre yüksek doz aşı 0,1,2 ve 6. aylarda çift doz- uygulanabilir)	
Hepatit A	2 doz aşı (0,6. aylar)	

Suçiçeği/Herpes zoster ³

50-60 yaş üzeri önerilir,
Yüksek doz immunosupresif tedavi alanlarda yapılmaz

**Kızamık, kızamıkçık,
kabakulak (KKK)** ³

İmmunosupresifler bireylerde önerilmez

**Meningokok (kuadrivalan
konjuge meningokok
aşısı)** ^{2,3}

Riskli hasta grubundaki hastalara önerilir

***Haemophilus influenzae* tip
B** ^{2,4}

**Human
papillomavirüs
(HPV)** ⁵

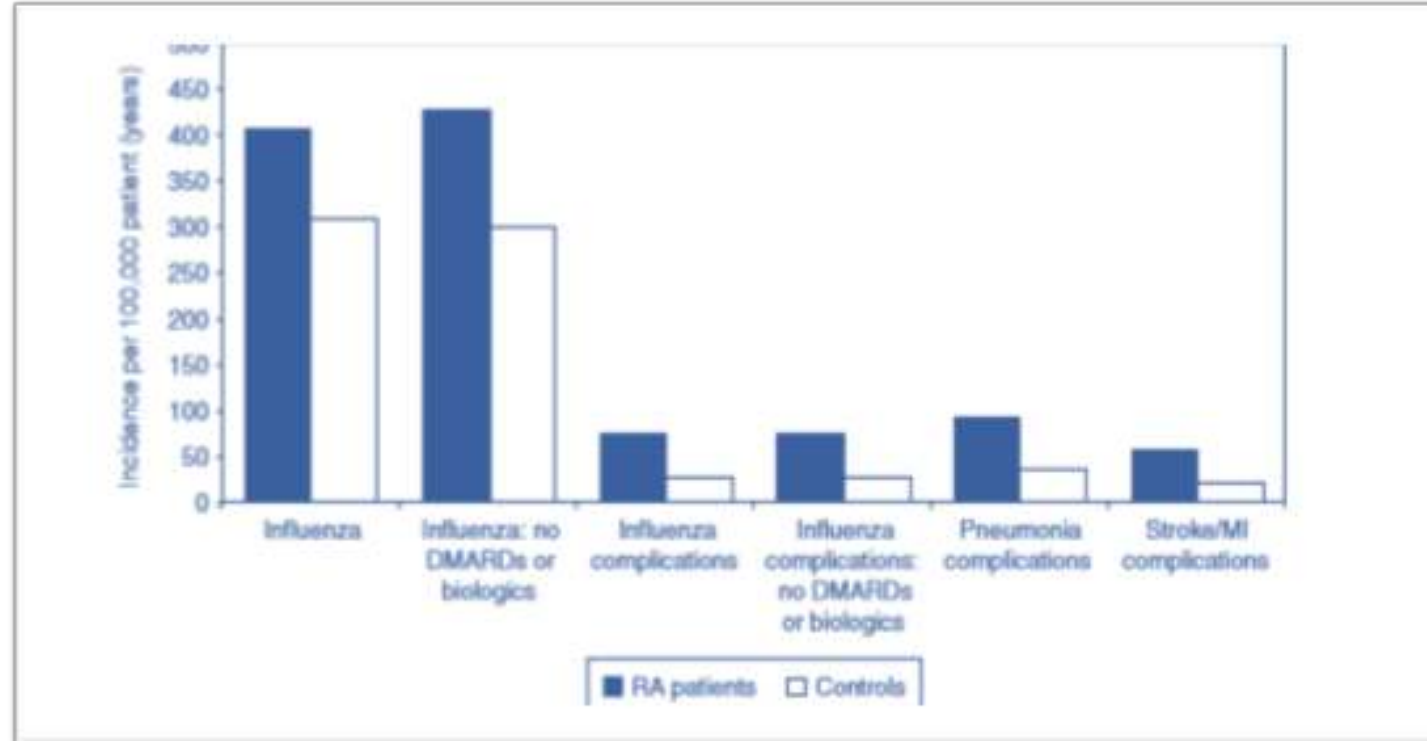
26 yaşına kadar önerilir

- RA hastalarında **influenza, pnömokok, tetanoz, hepatit A, hepatit B** aşıları
güvenilir

- **Hastalık aktivitesini artırmaz**

İnfluenza aşısı


- 46 000 romatoid artrit hastasında yapılan çalışma
- İnfluenza daha sık ve influenzanın komplikasyonları daha fazla





ORIGINAL ARTICLE

Clinical effectiveness of influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis

Chun-Ming CHEN,¹ Hsuan-Ju CHEN,^{2,3} Wei-shan CHEN,^{2,3} Che-Chen LIN,⁴
Chih-Cheng HSU^{5,6} and Yueh-Han HSU^{7,8,9} 

- RA'lı 7496 hastada yapılan çalışma
- İnfluenza aşısı yapılan hastalarda daha düşük morbidite ve mortalite



Juvenil RA'lı 90 hasta

- 2009/10 H1N1 pandemisi sırasında
- Hastaların %59 metotraksat, %24 etanercept kullanmış
- Aşılama sonrası 4 haftalık izlemde hastalık aktivitesinde değişiklik YOK

2018-2019'da influenza aşı suşunun içeriği

Trivalan aşı

- A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like virus
- A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 A(H3N2)-like virus
- B/Colorado/06/2017-like (Victoria lineage) virus

Kuadrivalan aşı

- B/Phuket/3073/2013-like (Yamagata lineage) virus



Clinical and epidemiological research
Extended report

Immunogenicity and safety of the 2009 non-adjuvanted influenza A/H1N1 vaccine in a large cohort of autoimmune rheumatic diseases

- ❖ 1668 otoimmün romatizmal hastası ve 234 sağlıklı kontrol
- ❖ Aşının koruyuculuk oranı ve ortalama aşı titresi kontrol grubuna göre daha düşük
- ❖ Suboptimal yanıt için booster doz uygulaması gerekebilir ?

Pnömonok aşısı

- Otoimmün inflamatuvar romatizmal hastalığı olanlarda pnömonok enfeksiyonu riskinde artış
- Anti-TNF kullanan hastalarda şiddetli pnömoni, nekrotizan fasiit ve fatal septisemi olguları bildirilmiş

Kapetanovic MC et al. Rheumatology (Oxford).2006 Jan;45(1):106-11.
van Assen S et al. Autoimmun Rev 2011;10:341–52
Naveau C, et al. Lupus. 2005;14:903–6.



PATIENT INFORMATION ON **ETANERCEPT**

(Brand name: Enbrel)
(Biosimilar name: Brenzys)

Vaccines

- If you are on etanercept it is recommended you should not be immunised with 'live' vaccines such as MMR (measles, mumps and rubella), OPV (oral polio virus), BCG (Bacillus Calmette-Guerin) or yellow fever. Talk with your rheumatologist before receiving any vaccines.
- Pneumovax and the combined yearly seasonal flu /swine flu vaccinations are safe and recommended to reduce your risk of those infections.

Pnömonokok aşısı

Table 1. Medical conditions or other indications for administration of PCV13 and PPSV23 for adults

Medical indication	Underlying medical condition	PCV13 for ≥ 19 years	PPSV23* for 19 through 64 years		PCV13 at ≥ 65 years	PPSV23 at ≥ 65 years
		Recommended	Recommended	Revaccination	Recommended	Recommended
Immunocompromised persons	Chronic renal failure	✓	✓ ≥ 8 weeks after PCV13	✓ ≥ 5 years after first dose PPSV23	✓ If no previous PCV13 vaccination	✓ ≥ 8 weeks after PCV13 ≥ 5 years after any PPSV23 at < 65 years
	Congenital or acquired immunodeficiencies [†]					
	Generalized malignancy					
	HIV infection					
	Hodgkin disease					
	Iatrogenic immunosuppression [‡]					
	Leukemia					
	Lymphoma					
	Multiple myeloma					
	Nephrotic syndrome					

REVIEWS

Vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases

- Anti-TNF tedavi tek başına pnömokok aşısının etkinliğini azaltmaz
- Buna rağmen metotreksat ile TNF inhibitör kombinasyonu pnömokok aşısının tipinden bağımsız olarak aşı yanıtını azaltır

Tetanoz aşısı

TABLE 1. Recommended pertussis, diphtheria, and tetanus vaccination schedule – Advisory Committee on Immunization Practices, 2017

Vaccine	Age group/Indication	Recommended schedule
DTaP*	2 mos–6 yrs	Primary (3 doses) • 1 dose at age 4–6 yrs
	7–10 yrs [‡]	Not routinely recommended; refer to “Persons with incomplete or unknown vaccine history”
Tdap [†]	11–18 yrs	11–12 yrs, 1 dose 13–18 yrs, 1 dose if not vaccinated previously with Tdap
	≥19 yrs	1 dose if not vaccinated previously with Tdap
	Pregnant women [¶]	1 dose each pregnancy; preferred at 27–36 wks' gestation
Td [†]		Booster • 1 dose every 10 yrs

- Aşılı bireylerde bir doz Tdap
- 10 yılda bir rapel

- SLE ve RA hastalarında tetanoz aşısına yanıt, sağlıklı kontroller ile benzer

Kashef S et al. Iran J Immunol. 2008 Sep;5(3):181-4.
Westra, J. et al. Nat. Rev. Rheumatol. 2015; 1: 135–145

	Steroid	MTX	Diğer DMARDs	RTX	Abatacet	Tocilizumab
RA	İyi	Azalır	Azalır/İyi	MTX azaltmış, RTX yanıtı değiştirmemiş	Azalır	TCZ+MTX immun yanıtı azaltmaz

RA = Rheumatoid arthritis; MTX = Methotrexate; Diğer DMARDs (azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine, gold, hydroxychloroquine, leflunomide, mycophenolate mofetil, sulfasalazine, tacrolimus).

Bühler S, et al. Swiss Med Wkly 2015;145:w14159

Hepatit A enfeksiyonu

Hepatitis A-associated macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis: report of 2 cases.

❖ Hepatit A enfeksiyonunun makrofaj aktivasyon sendromuna neden olabilmektedir

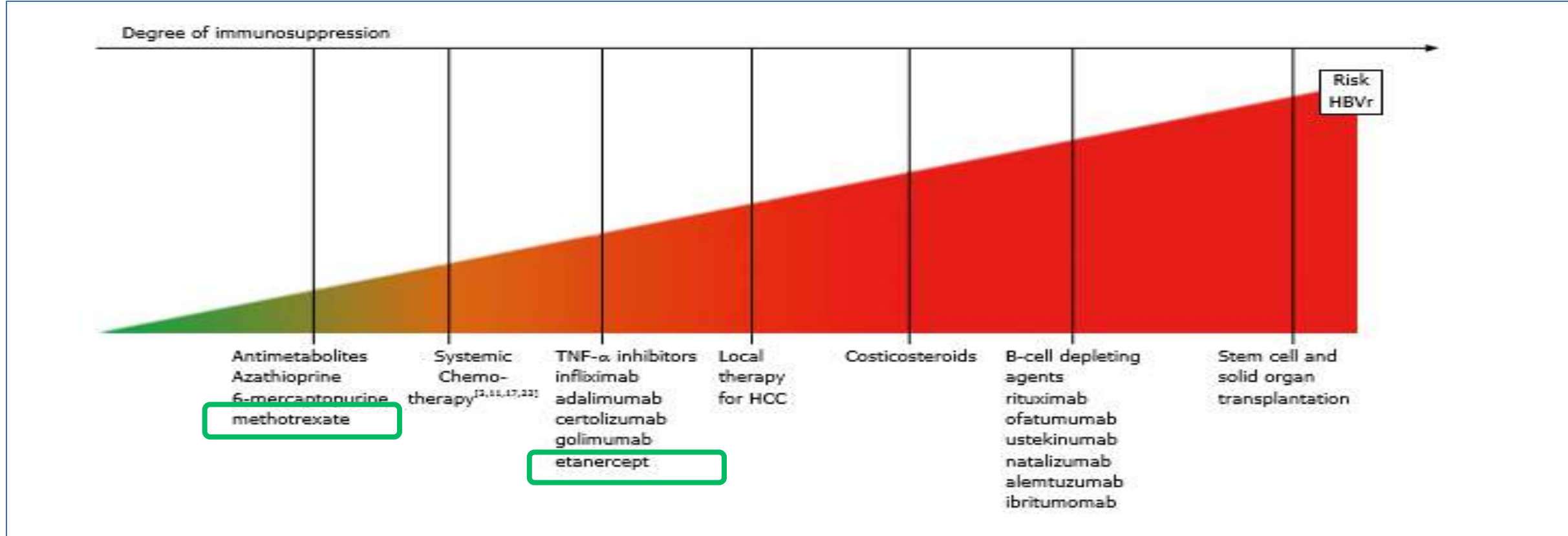
Rosso RA et al. J Rheumatol 2008;35(1):166-8

İmmunosüpresif ilaçların hepatit A aşısının immünojenitesi üzerine etkileri

	Steroid	MTX	Diğer DMARDs	MTX+ TNF	TNF
RA	%72 aşı yanıtı (Doz sayısı bilinmiyor)	İlk dozdan sonra % 62, 2. dozdan sonra %98 aşı yanıtı.	İlk doz % 67 ve 2.dozda %100 yanıt	İlk dozdan sonra %15 yanıt (10 mIU/ml üzerinde)	İlk dozdan sonra %46, 2. dozdan sonra %79 yanıt

RA = Rheumatoid arthritis; MTX = Methotrexate ;Diğer DMARDs: azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine, gold, hydroxychloroquine, leflunomide, mycophenolate mofetil, sulfasalazine, tacrolimus.

Hepatit B aşısı

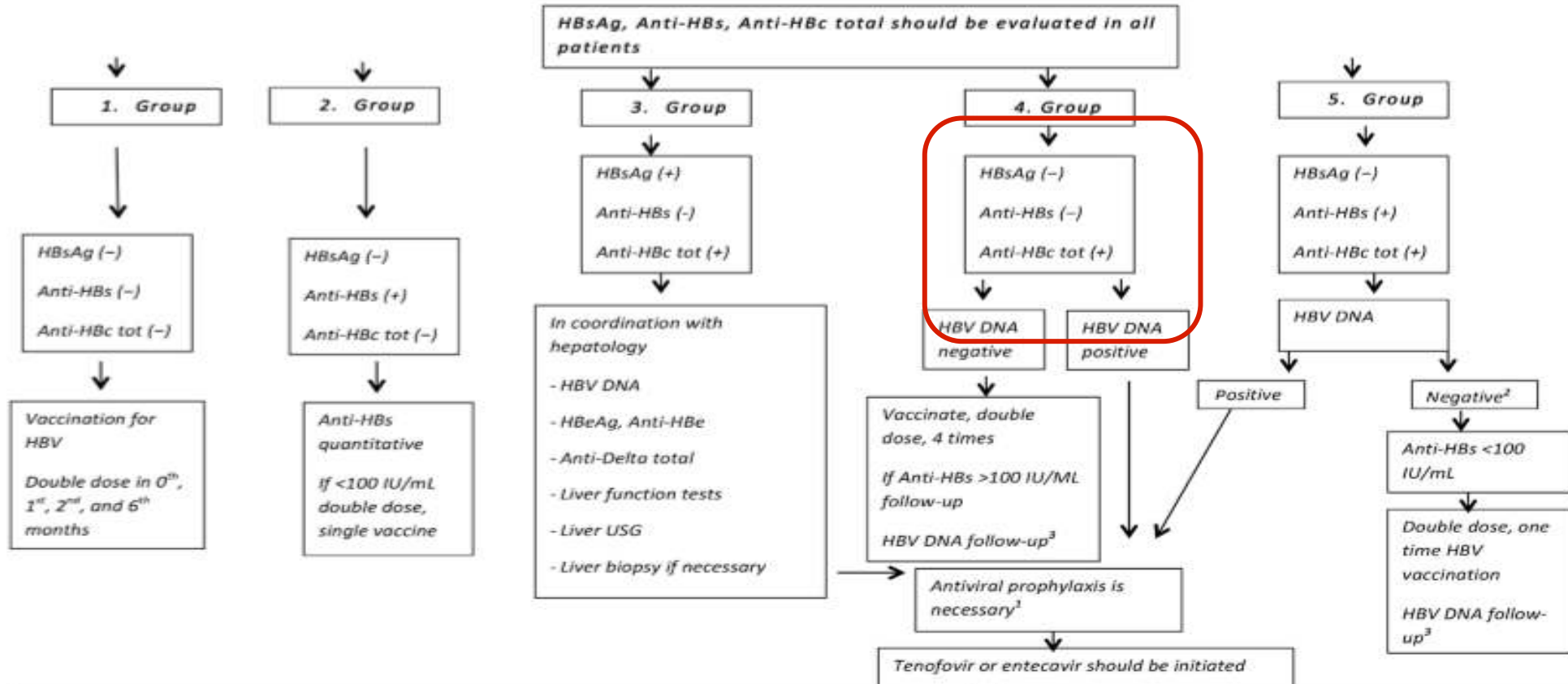


Hepatit B virüsü immunosupresif tedavi altında alevlenebilir

Table 3 | Recommended screening before initiation of biologic therapy

Screen	Agents and recommendations				
	TNF inhibitors	Anakinra	Abatacept	Rituximab	Tocilizumab
Complete Blood Count with differential	–	Recommended	–	–	Recommended
Congestive heart failure	Recommended	–	–	–	–
Diverticulitis	–	–	–	–	Recommended
Immunoglobulin levels	–	–	–	Recommended	–
Liver function tests	–	–	–	–	Recommended
Tuberculosis	Recommended	–	Recommended	–	Recommended
Viral hepatitis	Recommended	–	–	Recommended	Recommended
Lung disease	–	Recommended	–	–	–
Neurodegenerative conditions	Recommended	–	–	–	Recommended

Recommendations for HBV screening and prophylaxis in the patients to be administered with biological DMARDs such as TNF inhibitor, rituximab, tocilizumab, abatacept, target oriented DMARD, or >7.5 mg/day of prednisolone



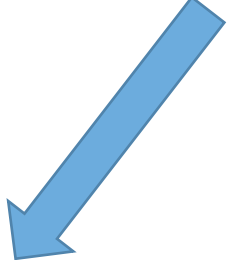
¹Treatment period is up to HBsAg becomes negative in the patients with chronic B hepatitis (liver disease), and antiviral treatment should continue 6–12 months after immunosuppressive and/or biological treatment is completed in the patients not having liver disease (12 months in rituximab and ofatumumab treatments)

²if RTX is to be administered, antiviral prophylaxis should be given even if HBV DNA (-)

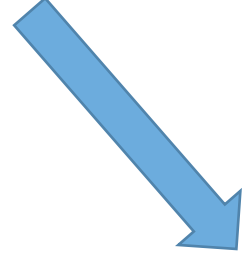
³HBV DNA is repeated once in 1–6 months (3 months on average)



İzole Anti-HBc IgG pozitifliği



HBV- DNA (+)



HBV- DNA (-)

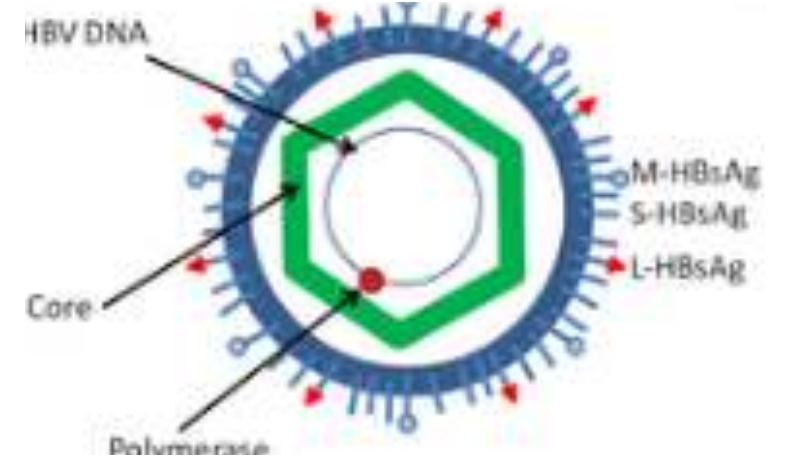


Anti-viral profilaksi
3 ayda bir HBV-DNA takibi



0-1-2-6. aylarda çift doz aşı
Anti-HBs>100

- Hastadan HBV DNA testi istendi
- HBV DNA negatif
- 0-1-2-6. aylarda çift doz aşı planlandı



❖ Steroid, metotreksat veya hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç kullananlar RA'lı hastalarda hepatit B'ye antikor yanıtı %68

Elkayam O et al. Ann Rheum Dis. 2002 Jul;61(7):623-5.

Hastanın aşılamasını nasıl yapıldı ?

İnaktif influenza aşısı

Pnömonokok konjuge aşı

8 hafta

Polisakkarit (PPSV23)

5 yıl

Polisakkarit (PPSV23)

Hepatit B çift doz

1 ay

Hepatit B çift doz

1 ay

Hepatit B çift doz

4 ay

Hepatit B çift doz

Hepatit A aşısı

6 ay

Hepatit A aşısı

Tetanoz aşısı

- Aşılama ideal olarak tedavi başlamadan önce yapılmalı
- Her doktor vizitinin aşılama için bir fırsat olduğu bilinmeli
- Kullandığı ilaçların yaptığı immunosupresif etkiye göre aşılama takvimi belirlenmeli
- Hastayı takip eden doktor ile görüşüp, en az immunosupresif olduğu dönemde aşılama yapılmalı
- Aşının neden gerekli olduğu konusunda hasta bilgilendirilmeli

