

Aşı Etkinliğini Etkileyen Faktörler

- Aşının tipi,
- İmmünespresif/immünmodulator tedavi,
- Hastalık aktivitesi,
- Diğer sağlıklı bireyler için geçerli olan yaş, kronik hastalıklar gibi faktörler...

Hastalık Modifiye Edici (Antiromatizmal) İlaçlar

Etki mekanizması	İlaç
Sentetik (oral küçük kimyasal moleküller)	
Konvansiyonel	Leflunomid
	Teriflunomid
	Metotreksat
	Sulfasalazin
	Hidroksiklorokin
	Siklofosfamid
	Azatiopirin
	Siklosporin
	Mikofenolat mofetil
Hedeflenmiş (Janus kinaz inhibitörleri)	Tofasitinib
	Barisitinib
(Fosfodiesteraz-4 inhibitörleri)	Apremilast
(Sfingozin-1 fosfat reseptör modülatörü)	Fingolimod

Etki mekanizması	İlaç
Biyolojik (parenteral proteinler)	
TNF-alfa inhibitörleri	Etanersept
	Adalimumab
	İnfliksimab
	Sertolizumab pegol
	Golimumab
IL-6 reseptör inhibitörleri	Tokilizumab
	Sarilumab
IL-1 antagonistleri	Anakinra
	Kanakinumab
T-hücre ko-stimulasyon blokajı	Abatasept
B-hücre deplesyonu	Rituksimab
	Belimumab
IL 12/23 inhibitörleri	Ustekinumab
Kompleman inhibitörü	Ekulizumab
Anti-integrin antikoru	Natalizumab
Anti-CD52 antikoru	Alemtuzumab
Anti-CD20 antikoru	Okrelizumab

Aşılama Kılavuzları

EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases

S van Assen,¹ N Agmon-Levin,² D Elkayam,^{3,4} R Cervera,⁵ M F Doran,⁶
M Dougados,⁷ P Emery,^{8,9} P Geborek,¹⁰ J P A Ioannidis,¹¹⁻¹⁴ D R W Jayne,¹⁵
C G M Kallenberg,¹⁶ U Müller-Ladner,¹⁷ Y Shoenfeld,^{2,4} L Stojanovich,¹⁸ G Valesini,¹⁹
N M Wulffraat,²⁰ M Bijl¹²



Recommendations for Vaccination in Adult Patients with Systemic Inflammatory Rheumatic Diseases from the Portuguese Society of Rheumatology

Condeiro F, Duarte AC, Ferreira JF, Gonçalves MJ^{1*}, Meirinhos T², Rocha TM³, Romão VC^{4*},
Sousa S, Guedes M⁵, Conde M⁶, Abreu C⁷, Aleixo MJ, Santos MJ^{8*}

ACTA REUMATOL PORT. 2018;41(1):12-130

2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host

Larry G. Rubin,¹ Myron J. Levin,² Per Ljungqvist,^{3,4} E. Graham Davies,⁵ Robin Avery,⁶ Marcie Tomblin,⁷ Athos Bousovas,⁸
Shivesha Dhanireddy,⁹ Lillian Song,¹⁰ Harry Karpman,¹¹ and Immaculata Kang¹²

¹Division of Pediatric Infectious Diseases, Steven and Alexandra Cohen Children's Medical Center of New York of the North Shore-LIJ Health System, New Hyde Park; ²Section of Pediatric Infectious Diseases, University of Colorado Denver, Anschutz Medical Campus, Aurora; ³Department of Hematology, Karolinska University Hospital; ⁴Division of Hematology, Department of Medicine, Huddinge, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ⁵Department of Hematology, Great Ormond Street Hospital & Institute of Child Health, London, United Kingdom; ⁶Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; ⁷Department of Blood and Marrow Transplant, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, University of South Florida, Tampa; ⁸Department of Gastroenterology and Hepatology, Children's Hospital Boston, Massachusetts; ⁹Department of Allergy and Infectious Diseases, University of Washington, Seattle; ¹⁰Division of Hematology-Oncology, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada; ¹¹Division of Pediatric Infectious Diseases, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia; ¹²Section of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

Genel öneriler

- Tanı konar konmaz **aşılar gözden geçirilmeli** ve her kontrol aşıları tamamlamak için bir fırsat olmalıdır
- Hasta ile fayda ve riskler paylaşılarak ve hastanın tedavi sürecini yöneten **sorumlu hekim ile birlikte** aşı kararlarının verilmesi gerekir
- **Canlı aşılardan** mümkün olduğunca kaçınılmalıdır, ancak her hasta kendi riskleri (yaş, hastalık, ilaç dozu, vb..) çerçevesinde değerlendirilmelidir; immunosupresyondan ≥ 4 hafta önce yapılmalıdır

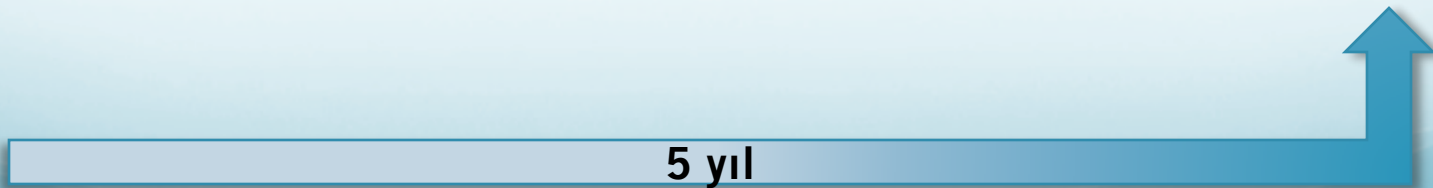
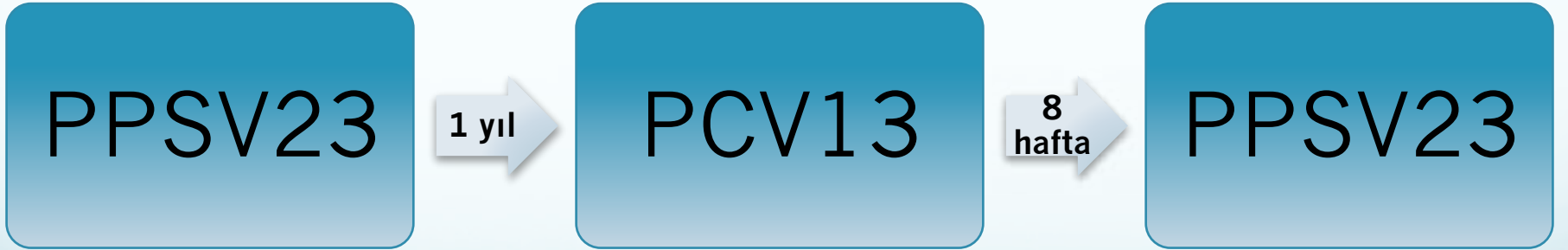
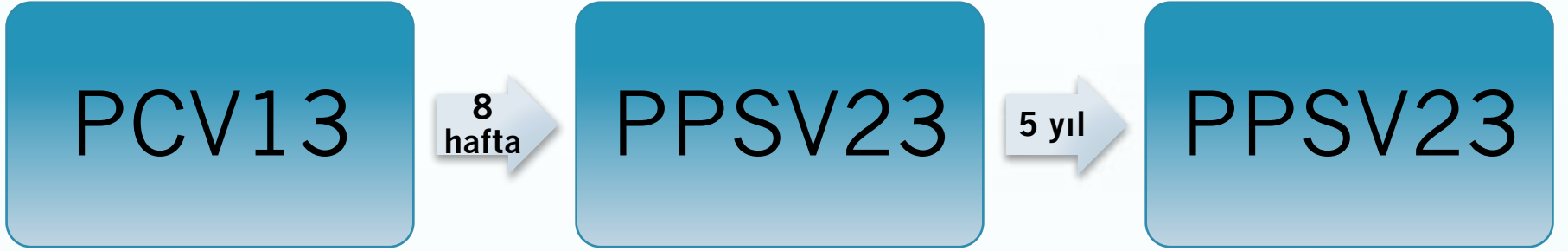
Genel öneriler

- Aşının güvenliği ile ilgili bir çelişkiye düşülmemesi ve yeterli immün yanıt oluşabilmesi için, **inaktif aşıların** hastalık aktivitesinin en düşük olduğu dönemde ya da immünsupresifler başlanmadan (2-4 hafta) ya da düşük dozda verilirken yapılması tavsiye edilir
- **Seyahat** edecek hastaların 6 ay öncesinden bu planlarını söylemeleri aşılama için yeterli zaman kalması için önemlidir

Genel öneriler

- Hastanın yakınlarının ve sağlık personelinin aşılınması, immünsuprese hastanın korunması için iyi bir yöntemdir. Ancak, oral polio, rotavirüs, suçiçeği/zona gibi canlı aşılar da dikkatli olunmalıdır
 - **Oral polio**, inaktif polio ile değiştirilmeli
 - **Rotavirüs** aşısı sonrası, immünsuprese kişi 4 hafta süreyle bez değiştirmemeli
 - **Suçiçeği/zona** sonrası deride veziküller gelişirse immünsuprese kişi ile temas edilmemeli

Pnömonokok aşısı



Canlı Aşılar

Canlı aşılar immüsupresif tedavi alan hastalarda kontrendikedir



Herpes zoster ve KKK aşısı **düşük doz immüsupresyon** alan hastalarda kullanılabilir ama biyolojik ajanlarda genel olarak kontrendike kabul edilmektedir



Biyolojik ajanların yarı ömürleri göz önüne alınarak güvenli dönemde yapılabilir

Düşük Doz İmmünsupresif Tedavide Güvenli Canlı Aşılar HZ/VAR, KKK

- Düşük doz kortikosteroid (kısa ya da uzun süreli ya da alterne gün, 20 mg/gün prednizon veya eşdeğerinden az)
- Adrenal yetmezlikte glukokortikoid replasman tedavisi
- Topikal veya eklem/bursa/tendon içi steroid enjeksiyonu
- Düşük doz metotreksat (<0.4 mg/kg/hafta ve <20 mg/hafta)
- Sulfasalazin
- Hidroksiklorokin

Düşük Doz İmmünsupresif Tedavide Güvenli Canlı Aşılar HZ/VAR

- Düşük doz azotiyopirin (3 mg/kg/gün)
- Düşük doz 6-merkaptopürin (<1.5 mg/kg/gün)

Yüksek Doz GK veya sentetik DMARD Öncesi ve Sonrası Canlı Aşılar için Güvenli Dönem

Terapi	Glukokortikoid tedavi		DMARDlar	
	≥ 20 mg/gün ≥ 14 gün	Bolus	Metotreksat ≥ 0.4 mg/kg/hafta	Leflunomid
Durdur	1 ay	3 ay	3 ay	6 ay-2 yıl
Tekrar başla	1 ay	1 ay	1 ay	1 ay

Biyolojik Ajanların Öncesi ve Sonrası Canlı Aşılar için Güvenli Dönem

Terapi	TNF alfa antagonistleri						IL-1 antagonistleri					
	Etanersept	Adalimumab	Golimumab	Certolizumab	İnfliksımab	Abatasept	Tokilizumab	Ustekinumab	Anakinra	Kanakinumab	Ritüksımab	Belimumab
Durdur	2-12 hafta	10-12 hafta	8-12 hafta	10-12 hafta	6-12 hafta	10-12 hafta	10-12 hafta	12-15 hafta	2 gün-3 ay	3 ay	6 ay	3 ay
Tekrar başla	3 hafta	3 hafta	3 hafta	3 hafta	3 hafta	3 hafta	3 hafta	2 hafta	3 hafta	3 hafta	1 ay	1 ay

Biyolojik Ajanların Öncesi ve Sonrası İnaktif Aşılar için Güvenli Dönem

Terapi	TNF alfa antagonistleri									IL-1 antagonistleri		
	Etanersept	Adalimumab	Golimumab	Certolizumab	İnfliksımab	Abatasept	Tokilizumab	Ustekinumab	Anakinra	Kanakinumab	Ritüksımab	Belimumab
Durdur	İlaca ara vermek gerekmez										6 ay*	6 ay*
Tekrar başla	İlaca ara vermek gerekmez										1 ay	1 ay

*6 aydan önce aşı uygulanabilir, ancak aşı etkinliği düşer

Aşı Etkinliği

- Metotreksat, **TNF inhibitörleri**, **rituksimab** ve **abataseptin** influenza ve pnömokok aşı yanıtını azalttığı gösterilmiştir.
- **Tokilizumab** ve **tofasitinib** ile yapılan çalışmalarda aşı yanıtında bozulma izlenmemiştir.
- **Belimumab** ve **ustekinumab** alan hastalarda ise pnömokokal aşı yanıtında bozulma izlenmemiştir.

Eisenberg RA et al, J Clin Immunol, 2013
Kaine JL et al, J Rheumatol, 2007
Fomin I et al, Ann Rheum Dis, 2006
Hügler T, et al, 2012, Rheumatology (Oxford)

Özel Durumlar

- **Ekulizumab** alacak olan hastalarda meningokokal hastalık riski belirgin şekilde artmıştır.
 - **MenACWY ve MenB** aşıları yapılmalıdır
- **Behçet hastalığında**, streptokok duyarlılığına bağlı olduğu düşünülen, **PPSV23** aşısı sonrası ciddi inflamatuvar sendrom geliştiği bildirilmiştir.
 - PCV13??

Özel Durumlar

- AntiTNF-alfa antikorları plasentadan geçer.
 - Bu nedenle gebeliği sırasında **inflksimab** ve **adalimumab** kullanan annelerin bebeklerine yapılacak olan **BCG** aşısının en az 6 ay ötelenmesi önerilmektedir.
- Bebeğe, annede **biyolojik DMARD** kullanımı ya da renal transplanta bağlı yüksek düzey immunsupresyon öngörülüyorsa, **rotavirüs aşısı** 4-6 aydan sonra yapılmalıdır

Canlı Aşılarla İlgili Veriler

Table 1

Number of patients with immune-mediated inflammatory diseases in 40 included studies (n = 20,556) who received a live vaccination

Disease type	n
Rheumatic diseases	14,427
Rheumatoid arthritis	12,120
Psoriatic arthritis	458
Juvenile idiopathic arthritis	313
Spondylarthritis	176
Systemic lupus erythematosus	
Osteoarthritis	
Polymyalgia rheumatica	
Systemic sclerosis	
Juvenile dermatomyositis	
RA/SLE overlap	
Kawasaki disease	
Unspecific rheumatic diseases	
Dermatological diseases	3827
Psoriasis	3785
Atopic dermatitis	44
Inflammatory bowel diseases	2852
Multiple sclerosis	27
Other IMIDs	158

- Aşı ilişkili yan etki:
- Lokal ya da sistemik yan etki %1.0
- Aşı suşu ilişkili enfeksiyon %0.06

Canlı Aşılarla İlgili Veriler

- Biyolojik ajan kullanırken hatalı olarak aşılanan 633 hastanın;
 - 6 haftalık izlemde hiç birinde suçiçeği ya da zona gelişmemiştir
 - Uzun dönemde zona riskinde %40 azalma izlenmiştir

Zhang J, et al. JAMA 2012; 308: 43-9.

Herpes Zoster Aşısı

- Immünsuprese hastalarda yüksek risk:
 - Özellikle **janus kinaz inhibitörü** alan hastalar herpes zoster reaktivasyonu açısından yüksek risklidirler.
- EULAR, düşük doz immünsupresyon alan hastalarda HZ aşısının yapılabileceğini belirtmektedir
- ACR, 2015 yılından itibaren 50 yaşın üzerindeki RA hastalarına tedaviye başlamadan önce HZ aşısı yapılmasını önermiştir

Herpes Zoster Aşısı

- Canlı aşı? Rekombinan aşı?
- Rekombinan zoster aşısı Ekim 2017’de FDA onayı almıştır
 - 50 yaş üzerindeki immünkompetan insanlarda 2-6 ay arayla iki doz halinde kullanılması önerilmiştir

Yeni Kılavuz

SP0158 (2018)

Update of eular recommendations for vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases

O. Elkayam, on behalf of Eular task force

Rheumatology, Tel Aviv Medical Center, Tel Aviv, Israel

Objectives: A European League Against Rheumatism (EULAR) Task Force was established to update the recommendations for vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD) published in 2011.

Methods: Following the latest version of the EULAR Standardised Operating Procedures (SOP), three systematic literature reviews were conducted to present the new evidence published between 2009–2017 regarding the prevalence of vaccine preventable diseases among patients with AIIRD, the efficacy and safety of vaccines recommended for adults, and the effect of disease modifying drugs on the response to vaccines. After the presentation of the new evidence to the Task Force, overarching principles and recommendations were formulated. Evidence was graded in categories I–IV, the strength of recommendations was graded in categories A–D, and Delphi voting was applied to determine the level of agreement between the experts of the Task Force.

Teşekkür ederim

Yüksek Dereceli İmmünsupresyon

- Kombine primer immün yetmezlik
- Kemoterapi
- Solid organ nakli sonrasında 2 ay
- HIV'li hastada CD4 T-lenfosit sayısı $<200/\text{mm}^3$
- Hematolojik kök hücre tedavisi sonrası immün supresyon

Güvenlik Verisi

Güvenlik

- Otoimmün hastalık aktivasyonu
 - Vaka raporları veya serileri şeklinde
 - Temporal ilişki var gözükse de klinik tablonun ortaya çıkışı bir kaç gün ile 5 ay arası değişmekte
 - Var olan otoimmün hastalıkta aşılamanın alevlenmelerine yol açıp açmadığıyla ilgili olarak ise bir çok kesitsel ve prospektif kohort mevcuttur ve bu çalışmalarda aşuların güvenliği ortaya konmuştur.

Güvenlik

- 2009/10 H1N1 pandemisi, AS03-H1N1 aşısı
- Juvenile idiopatik artrit nedeniyle izlemde olan 90 hasta.
 - %59'u MTX, %24'ü etanersept alıyor.
- Aşı sonrasındaki 4 hafta boyunca ortanca 1 olan hastalık aktivitesinde değişiklik olmamış,
- %4.4 alevlenme hızı, %4.8/ay alevlenme hızı nedeniyle hastalığın doğal seyri olarak kabul edilmiş.

Güvenlik

- Demyelinizan hastalıklar - Multiple skleroz
- Her ne kadar bazı çalışmalar aşılama ile MS relapsları arasında ilişki gösterse de, 653 MS relapsını inceleyen bir Avrupa veritabanında önceki 2 ay içerisinde aşılanma oranını relapslar için %2.3 olarak, kontrol dönemleri için %2.8-4.0 arasında bulunmuştur.
- İnfeksiyonun relapse yol açma riski aşının riskinden çok daha fazladır (%33'e karşı %5).

Güvenlik

- Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome)
 - Kuadrivalan HPV aşısı ile artrit, vaskülit, SLE riskinde artış --≥ neden-sonuç ilişkisi?
- Vaka-kontrol çalışmalarında SLE hastalarında hastalık aktivitesinde artış olmadığı

Watad A, et al, 2017, Lupus
Grimaldi-Bensouda L, et al, 2014, J Intern Med
Gatto M et al, 2013, Clin Rheumatol
Soldevilla HF, et al, 2012, Lupus
Mok CC, et al, 2013, Ann Rheum Dis