

# Aşı Etkinliğini Etkileyen Faktörler

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

# Hastalık Modifiye Edici (Antiromatizmal) İlaçlar

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

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

# Aşılama Kılavuzları

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

S van Assen,<sup>1</sup> N Agmon-Levin,<sup>2</sup> D Elkayam,<sup>3,4</sup> R Cervera,<sup>5</sup> M F Doran,<sup>6</sup>  
M Dougados,<sup>7</sup> P Emery,<sup>8,9</sup> P Geborek,<sup>10</sup> J P A Ioannidis,<sup>11-14</sup> D R W Jayne,<sup>15</sup>  
C G M Kallenberg,<sup>16</sup> U Müller-Ladner,<sup>17</sup> Y Shoenfeld,<sup>2,4</sup> L Stojanovich,<sup>18</sup> G Valesini,<sup>19</sup>  
N M Wulffraat,<sup>20</sup> M Bijl<sup>12</sup>



## 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<sup>1\*</sup>, Meirinhos T<sup>2</sup>, Rocha TM<sup>3</sup>, Romão VC<sup>4\*</sup>,  
Sousa S, Guedes M<sup>5</sup>, Conde M<sup>6</sup>, Abreu C<sup>7</sup>, Aleixo MJ, Santos MJ<sup>8\*</sup>

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

## 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host

Larry G. Rubin,<sup>1</sup> Myron J. Levin,<sup>2</sup> Per Ljungqvist,<sup>3,4</sup> E. Graham Davies,<sup>5</sup> Robin Avery,<sup>6</sup> Marcie Tomblin,<sup>7</sup> Athos Bousovas,<sup>8</sup>  
Shivesha Dhanireddy,<sup>9</sup> Lillian Song,<sup>10</sup> Harry Karpman,<sup>11</sup> and Imoo Kang<sup>12</sup>

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

# 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

**Bu sunum, yukarıda yer alan 'yüksek dereceli immünsupresyon' durumlarını dışarıda bırakarak hazırlanmıştır. Bu durumlar için aşılama farklı ilkeler geçerlidir, her özel durum için referans kaynaklara bakılması önerilmektedir.**

# 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  $\geq 4$  hafta önce yapılmalıdır

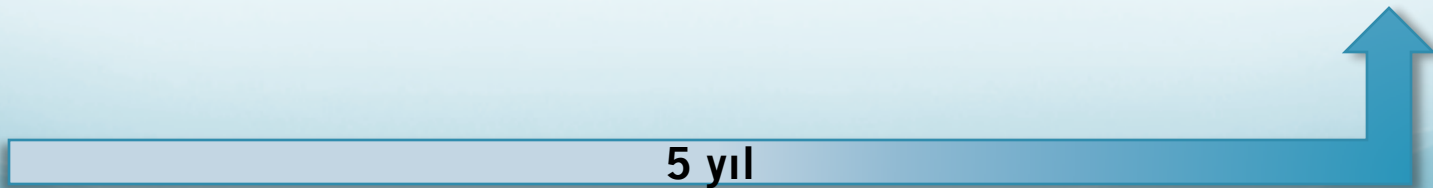
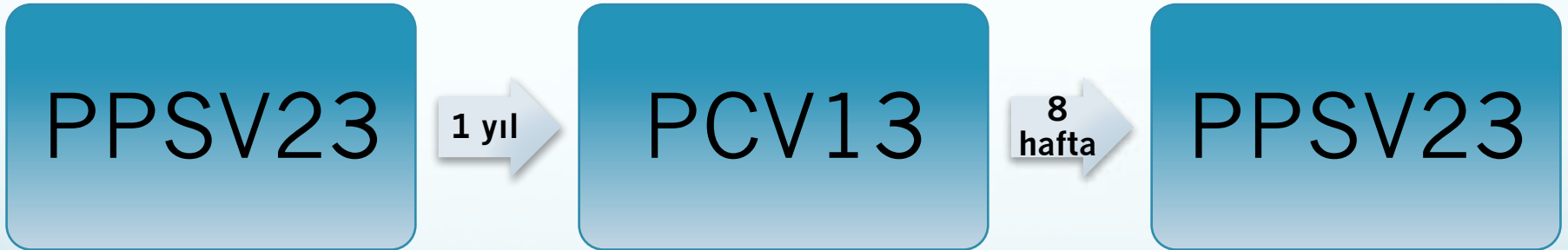
# Genel öneriler

- 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 geliıirse immünsuprese kişi ile temas edilmemeli

# Pnömonokok aşısı (65 yaş altı hastalar için)





# 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	
	$\geq 20$ mg/gün $\geq 14$ gün	Bolus	Metotreksat $\geq 0.4$ 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 **infliksımab** 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
<b>Rheumatic diseases</b>	<b>14,427</b>
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	
<b>Dermatological diseases</b>	<b>3827</b>
Psoriasis	3785
Atopic dermatitis	44
<b>Inflammatory bowel diseases</b>	<b>2852</b>
Multiple sclerosis	27
<b>Other IMIDs</b>	<b>158</b>

- 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 suçüçeği 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***