

# **ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΡΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΥΠΟ ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ**

**Ομάδα Εργασίας της ΕΡΕ & ΕΠΕΡΕ**

**Κωνσταντίνος Θωμάς<sup>1</sup>, Δέσποινα Μαρίτση<sup>2</sup>, Δέσποινα Παπαδοπούλου<sup>3</sup>,  
Νικόλαος Σύψας<sup>4</sup>, Φλωρεντία Κανακούδη<sup>5</sup>, Δημήτριος Βασιλόπουλος<sup>1</sup>**

**<sup>1</sup>Κωνσταντίνος Θωμάς, Παθολόγος-Ακαδημαϊκός Υπότροφος,  
Μονάδα Κλινικής Ανοσολογίας-Ρευματολογίας, Β' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο  
Εργαστήριο, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Ιπποκράτειο ΓΝΑ**

**<sup>2</sup>Δέσποινα Μαρίτση, Παιδίατρος-Παιδορευματολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης  
Β' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ,**

**<sup>3</sup>Δέσποινα Παπαδοπούλου: Ρευματολόγος**

**<sup>4</sup>Νικόλαος Σύψας, Λοιμωξιολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογικής Φυσιολογίας-  
Λοιμωξιολογίας  
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας, Λαϊκό ΓΝΑ**

**<sup>5</sup>Φλωρεντία Κανακούδη: Παιδίατρος-Ρευματολόγος, Ομότιμη Καθηγήτρια Παιδιατρικής  
Ιατρική Σχολή ΑΠΘ**

**<sup>6</sup>Δημήτριος Βασιλόπουλος: Ρευματολόγος, Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας  
Μονάδα Κλινικής Ανοσολογίας-Ρευματολογίας, Β' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο  
Εργαστήριο, Ιπποκράτειο ΓΝΑ**

## ΣΥΝΟΨΗ ΤΩΝ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ

### Ενήλικες ασθενείς

#### **A. Ιός της γρίπης**

- Συστήνεται ο εμβολιασμός έναντι του ιού της γρίπης για όλους τους ασθενείς με ρευματικές παθήσεις με μία δόση αντιγριπικού εμβολίου ετησίως πριν την έναρξη της επιδημικής περιόδου.

#### **B. Πνευμονιόκοκκος**

- Συστήνεται ο εμβολιασμός έναντι του πνευμονιοκόκκου σε όλους τους ενήλικες ασθενείς με ρευματικές παθήσεις υπό ανοσοτροποποιητικές θεραπείες τόσο με το 13δύναμο συζευγμένο (PCV13) όσο και με το 23δύναμο πολυσακχαριδικό εμβόλιο (PPSV23).

#### **Γ. Έρπητας ζωστήρας (VZV)**

- Συστήνεται ο εμβολιασμός με μία εφάπαξ δόση εμβολίου έναντι του έρπητα ζωστήρα σε ασθενείς  $\geq 50$  ετών με ρευματικές παθήσεις
  - πριν τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής ή
  - κατά τη διάρκεια της ανοσοκατασταλτικής αγωγής εκτός από ασθενείς:
    - ✓ Υπό αγωγή με:
      - Κορτικοστεροειδή ( $\geq 20$  mg πρεδνιζόνης ημερησίως)
      - Βιολογικούς παράγοντες
    - ✓ Με οποιαδήποτε κλινική ή εργαστηριακή ένδειξη διαταραχής της κυτταρικής ανοσίας
- Σε ασθενείς που πρόκειται να αρχίσουν αγωγή με βιολογικούς παράγοντες, το εμβόλιο συνιστάται να χορηγείται τουλάχιστον 2-4 εβδομάδες πριν την έναρξη της αγωγής.
- Το εμβόλιο μπορεί να χορηγηθεί και σε ασθενείς με ιστορικό έρπητα ζωστήρα.

#### **Δ. Ιός της ηπατίτιδας Β (HBV)**

- Για ασθενείς που δεν έχουν εμβολιαστεί ή εκτεθεί στον HBV (anti-HBc -), συστήνεται ο εμβολιασμός έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β εάν συνυπάρχουν παράγοντες κινδύνου.

### Παιδιατρικοί ασθενείς

#### **A. Ιός της γρίπης**

- Συστήνεται ο ετήσιος εμβολιασμός έναντι του ιού της γρίπης σε παιδιατρικούς ασθενείς  $>6$  μηνών με ρευματικά νοσήματα, υπό ανοσοτροποποιητική αγωγή.
- Συστήνεται το αντιγριπικό εμβόλιο να χορηγείται πριν την έναρξη της επιδημικής περιόδου (Οκτώβριος).
- Σε ασθενείς 6 μηνών έως 8 ετών χωρίς ιστορικό αντιγριπικού εμβολιασμού ή που εμβολιάστηκαν με μία δόση τα προηγούμενα έτη, χορηγούνται δύο δόσεις εμβολίου (Οκτώβριος, Φεβρουάριος) και εν συνεχεία μια δόση ανά έτος (Οκτώβριος).

#### **B. Πνευμονιοκόκκος**

- Συστήνεται ο εμβολιασμός με PCV13 έναντι του πνευμονιοκόκκου για όλους τους παιδιατρικούς ασθενείς, σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών
- Συστήνεται ο εμβολιασμός με PPSV23 μετά την ηλικία των 2 ετών για ασθενείς με ρευματικές παθήσεις που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία και τουλάχιστον δύο μήνες μετά την τελευταία δόση PCV13.
- Συστήνεται μία επαναληπτική δόση PPSV23 τουλάχιστον 5 έτη μετά την πρώτη δόση.

#### **Γ. Μηνιγγιτιδόκοκκος/ Κοκκύτης-διφθερίτιδα-τέτανος/ Ιος της Ηπατίτιδας Β (HBV)/ Ιος των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV)**

- Συστήνεται ο εμβολιασμός σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών ανεξάρτητα από τη λήψη ανοσοτροποποιητικής αγωγής

#### **Δ. Ιος ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας (MMR)/ Ιος της ανεμευλογιάς (VZV)**

- Συστήνεται ο εμβολιασμός σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών εκτός από παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν:
  - υψηλές δόσεις συνθετικών DMARDs (MTX  $\geq 15$  mg/m<sup>2</sup>/ημ, κυκλοσπορίνη >2.5 mg/kg/ημ, σουλφασαλαζίνη >40 mg/kg/ημ or 2 g/ημ, AZA >3 mg/kg/ημ, κυκλοφωσφαμίδη από του στόματος >2.0 mg/kg/ημ, λεφλουνομίδη >0.5 mg/kg/ημ, ή 6-μερκαπτοπουρίνη >1.5 mg/kg/ημ.
  - υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών ( $\geq 2$  mg/kg ή  $\geq 20$  mg/ημ για  $\geq 2$  εβδομάδες).
  - βιολογικούς παράγοντες

#### **Ε. Φυματίωση (BCG)**

- Δεν συστήνεται η ανοσοποίηση με Βάκιλο Calmette-Guérain (BCG) σε ασθενείς υπό ανοσοτροποποιητική αγωγή

#### **Εμβολιασμός ταξιδιωτών**

- Σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις υπό ανοσοκατασταλτική αγωγή που πρόκειται να ταξιδέψουν σε περιοχές υψηλού κινδύνου για συγκεκριμένες λοιμώξεις που προλαμβάνονται με εμβολιασμό, ισχύουν οι γενικές συστάσεις εμβολιασμού ταξιδιωτών, με την εξαίρεση των ζώντων εξασθενημένων εμβολίων έναντι:
  - κίτρινου πυρετού
  - χολέρας
  - Ιαπωνικής Εγκεφαλίτιδας
  - τυφοειδούς πυρετού και
  - πολυομυελίτιδας
- Σε εξαιρετικές περιπτώσεις που απαιτείται η χορήγηση του εμβολίου έναντι του κίτρινου πυρετού απαιτείται η διακοπή της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας πριν τη χορήγηση του εμβολίου και η επανέναρξη της μετά τη χορήγηση του εμβολίου.

## Εισαγωγή

Οι λοιμώξεις από ιούς και βακτήρια συνεχίζουν να αποτελούν συχνές αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας σε παιδιατρικούς ή ενήλικες ασθενείς με ρευματικές παθήσεις με ή χωρίς τη συγχρόνηση ανοσοτροποποιητικών θεραπειών. Ένα σημαντικό ποσοστό αυτών των λοιμώξεων και των επιπλοκών τους μπορεί να προληφθεί με την έγκαιρη χορήγηση εμβολίων.<sup>1</sup>

Η Ομάδα Εργασίας της Ελληνικής Ρευματολογικής Εταιρείας & Επαγγελματικής Ένωσης Ρευματολόγων Ελλάδος (Ε.Ρ.Ε. & ΕΠ.Ε.Ρ.Ε.) παρουσιάζει τις κατευθυντήριες οδηγίες εμβολιασμού παιδιατρικών και ενήλικων ασθενών με ρευματικές παθήσεις. Οι οδηγίες βασίσθηκαν στις πιο πρόσφατες Ελληνικές<sup>2,3</sup> και Διεθνείς<sup>4-6</sup> Οδηγίες ή Συστάσεις καθώς και στα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας.

Οι οδηγίες απεικονίζονται συνοπτικά στον Πίνακα 1Α (ενήλικες ασθενείς) και Β (παιδιατρικοί ασθενείς) και αναλύονται στο κείμενο που ακολουθεί.

### Ενήλικες ασθενείς

#### Ιός της γρίπης

##### Οδηγίες

- ***Συστήνεται ο εμβολιασμός έναντι του ιού της γρίπης για όλους τους ασθενείς με ρευματικές παθήσεις με μία δόση αντιγριπικού εμβολίου ετησίως πριν την έναρξη της επιδημικής περιόδου.***

Η λοίμωξη από τον ιό της γρίπης είναι από τις πλέον συχνές λοιμώξεις του αναπνευστικού στον γενικό πληθυσμό και συνοδεύεται από σημαντική θνησιμότητα και νοσηρότητα, ειδικά σε ομάδες υψηλού κινδύνου. Ο αντιγριπικός εμβολιασμός αποτελεί ένα από τα πιο ασφαλή και αποτελεσματικά προληπτικά μέτρα, καθώς έχει βρεθεί να προλαμβάνει έως και 60% των κρουσμάτων στους ενήλικες.<sup>7</sup> Οι ασθενείς με ρευματικά νοσήματα βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για λοιμώξεις του αναπνευστικού. Δεδομένα από μεγάλη ομάδα ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ, n~46.000) έδειξαν ότι η λοίμωξη από γρίπη και οι επιπλοκές αυτής ήταν αντίστοιχα 20% και 80% υψηλότερες σε σύγκριση με υγιή άτομα.<sup>8</sup> Η διαφορά ήταν εμφανέστερη σε ασθενείς ηλικίας 60-69 ετών. Σε άλλη μελέτη, 6% των ασθενών με ΡΑ ανέφεραν συμπτώματα γριπώδους συνδρομής κατά την επιδημική περίοδο.<sup>9</sup>

Παρότι η εμβολιαστική κάλυψη ρευματικών ασθενών έναντι της γρίπης έχει βρεθεί ανεπαρκής,<sup>10-12</sup> πρόσφατα δεδομένα έχουν δείξει σαφές όφελος σε αυτή την ομάδα ασθενών.<sup>12</sup> Στα πλαίσια μεγάλης μελέτης με ~15.000 ασθενείς με ΡΑ που έλαβαν adalimumab για σχεδόν 10 έτη, μελετήθηκε η επίπτωση των σχετιζόμενων με τη γρίπη ανεπιθύμητων συμβαμάτων σε μια υποομάδα 553 ασθενών.<sup>12</sup> Η επίπτωση των ανεπιθύμητων συμβαμάτων ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που εμβολιάστηκαν (5%) σε σχέση με τους μη εμβολιασθέντες (14%) για γρίπη.<sup>12</sup>

#### **Κορτικοστεροειδή**

Οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι η θεραπεία με χαμηλές δόσεις κορτικοστεροειδών (< 10 mg/ημέρα) δεν επηρεάζει την ανοσογονικότητα του αντιγριπικού εμβολίου σε ασθενείς με ΡΑ, σπονδυλοαρθρίτιδες (ΣΠΑ) ή κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA, βλ. πίνακα 2).<sup>13-23</sup> Αντίθετα, σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση ασθενών με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ) η θεραπεία με κορτικοστεροειδή επηρέασε αρνητικά την ανοσιακή απόκριση σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.<sup>24</sup>

#### **Συνθετικά DMARDs**

Τα δεδομένα των μελετών είναι αντικρουόμενα για ασθενείς που λαμβάνουν κλασικά συνθετικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (csDMARDs), καθώς κάποιες μελέτες αναφέρουν ελαττωμένη<sup>13-16,24-28</sup> και άλλες μη επηρεασμένη ανοσιακή απόκριση<sup>17-19,22,23,29-31</sup> στο αντιγριπικό εμβόλιο (βλ. Πίνακα 2). Μελέτη που περιελάμβανε 173 ασθενείς με διάφορα ρευματικά νοσήματα, οι ασθενείς χρειάστηκαν δύο δόσεις πανδημικού εμβολίου ώστε να επιτύχουν την ανοσιακή απόκριση που επετεύχθη από υγιείς μάρτυρες μετά από μία δόση. Η θεραπεία με csDMARDs και ανοσοκατασταλτικά είχε αρνητική επίδραση στην ανοσογονικότητα, κάτι που δεν βρέθηκε να ισχύει με τα ανθελονοσιακά, τα κορτικοστεροειδή ή τη σουλφασαλαζίνη.<sup>13</sup> Παρομοίως, ασθενείς με ΡΑ που λάμβαναν μεθοτρεξάτη (MTX) είχαν 49% χαμηλότερη πιθανότητα για να επιτύχουν οροπροστασία μετά τη χορήγηση του εμβολίου έναντι της πανδημικής γρίπης.<sup>14</sup> Σε τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 4 του certolizumab pegol (CZP), η λήψη MTX σχετίστηκε με ελαττωμένη ανοσογονικότητα τόσο στο σκέλος του CZP, όσο και σε αυτό του placebo (CZP: 70% vs 46%, placebo: 85% vs 51%).<sup>15</sup> Αρνητική επίδραση της MTX στην παραγωγή αντισωμάτων καθώς και στον αριθμό των ειδικών για τον ιο της γρίπης Β λεμφοκυττάρων έχει αναφερθεί και σε άλλη μελέτη.<sup>26</sup>

Όσο αφορά άλλα ρευματικά νοσήματα, πρόσφατη μετα-ανάλυση μελετών που περιελάμβαναν ασθενείς με ΣΕΛ έδειξε ελαττωμένη ανοσιακή απόκριση μετά αντιγριπικό εμβολιασμό σε όσους λάμβαναν αζαθειοπρίνη (AZA) ή ανοσοκατασταλτικά, αλλά όχι ανθελονοσιακά.<sup>24</sup> Σε άλλη μελέτη, όπου αξιολογήθηκε η κυτταρική ανοσιακή απόκριση ασθενών με ΣΕΛ μετά τον εμβολιασμό με το τριδύναμο εποχικό εμβόλιο, φάνηκε ότι η θεραπεία με AZA ή κορτικοστεροειδή συσχετίστηκε με χαμηλότερους αριθμούς ιντερφερόνης-γ (IFN-γ)+, CD4+ιντερλευκίνης-2 (IL-2)+ και CD4+TNF+ T λεμφοκυττάρων σε σχέση με μάρτυρες.<sup>32</sup> Η ενεργότητα της νόσου δεν φάνηκε να έχει κάποια επίδραση στην ανοσιακή απόκριση μετά από χορήγηση εμβολίου έναντι του πανδημικού στελέχους.<sup>33</sup>

Μεταξύ των διαφόρων ρευματικών νοσημάτων, οι Adler και συν. ανέφεραν ότι οι ασθενείς με συστηματικές αγγειίτιδες είχαν τα χαμηλότερα ποσοστά οροπροστασίας μετά από αντιγριπικό εμβολιασμό, σε σύγκριση με ασθενείς με ΣπΑ, νοσήματα του συνδετικού ιστού ή ΡΑ.<sup>16</sup> Ο ρόλος της θεραπείας στην ανοσογονικότητα του αντιγριπικού εμβολιασμού σε ασθενείς με ANCA-αγγειίτιδες (AAV) δεν έχει διασαφηνιστεί, καθώς κάποιες μελέτες συσχέτισαν τον αριθμό των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων με ελαττωμένη χυμική ανοσιακή απόκριση<sup>34</sup>, ενώ σε κάποιες άλλες δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της θεραπείας με AZA και του τίτλου των ειδικών αντισωμάτων.<sup>20</sup> Σε άλλη μελέτη, η κυτταρική ανοσιακή απάντηση, όπως αυτή εκτιμήθηκε με τον προσδιορισμό των ειδικών για τη γρίπη CD4 και CD8 T λεμφοκυττάρων, δεν βρέθηκε να διαφέρει μεταξύ ασθενών με GPA και υγιών μαρτύρων.<sup>21</sup>

Με βάση τα ανωτέρω, τα csDMARDs φαίνεται να μην έχουν αρνητική επίδραση ή, στην περίπτωση της MTX, να έχουν ήπια αρνητική δράση στην ανοσογονικότητα του αντιγριπικού εμβολίου.

## **Βιολογικοί παράγοντες**

### **Anti-TNF**

Οι περισσότερες μελέτες με αντι-TNF (παράγοντας νέκρωσης όγκου) παράγοντες δεν διαπίστωσαν ελαττωμένη ανοσογονικότητα,<sup>13,16,18,20,31,33-37</sup> μετά τη χορήγηση αντιγριπικού εμβολίου (βλ. πίνακα 2). Σε μικρότερο αριθμό μελετών, διαπιστώθηκε μειωμένη αντισωματική απάντηση.<sup>17,19,30</sup>

Οι França και συν. ανέφεραν ότι οι ασθενείς με ΣπΑ, αλλά όχι με ΡΑ, που λαμβάνουν anti-TNF παράγοντες, έχουν χαμηλότερη ανοσιακή απόκριση μετά από αντιγριπικό εμβολιασμό, σε σχέση με υγιείς μάρτυρες και ασθενείς που λαμβάνουν

csDMARDs.<sup>30</sup> Η αρνητική αυτή συσχέτιση αφορούσε μόνο τα μονοκλωνικά αντισώματα infliximab και adalimumab, αλλά όχι τον διαλυτό υποδοχέα etanercept. Σε άλλη μελέτη, οι ερευνητές ανέφεραν μείωση της τάξης του 30-65% στους μέσους τίτλους ειδικών αντισωμάτων και στα ειδικά B λεμφοκύτταρα έναντι της γρίπης σε ασθενείς με RA που λάμβαναν anti-TNF παράγοντες, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες ή ασθενείς με RA χωρίς θεραπεία.<sup>26</sup> Μελέτη που περιελάμβανε 64 ασθενείς υπό θεραπεία με anti-TNF για διάφορες ενδείξεις (RA ~80%), κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αναστολή του TNF είχε μεν ως αποτέλεσμα χαμηλότερους τίτλους αντισωμάτων, χωρίς όμως ελάττωση του ποσοστού των ασθενών που πέτυχαν οροπροστασία.<sup>18</sup>

Από την άλλη, όπως προαναφέρθηκε, οι περισσότερες μελέτες δεν έδειξαν αρνητική επίδραση της θεραπείας με anti-TNF στην ανοσογονικότητα του εμβολίου έναντι της εποχικής<sup>17,22</sup> ή πανδημικής γρίπης.<sup>13,16,37</sup> Σε τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης 4, η ανοσιακή απόκριση ήταν παρόμοια μεταξύ της ομάδας του adalimumab και της ομάδας του placebo (73% vs. 74%, αντίστοιχα).<sup>38</sup> Οι Karetanovic και συν. ανέφεραν υψηλότερα ποσοστά ανοσιακής απόκρισης μετά από χορήγηση πανδημικού αντιγριπικού εμβολίου σε ασθενείς με RA και ΣΠΑ που λάμβαναν anti-TNF, σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν MTX (53% vs. 42%).<sup>39</sup> Οι Milanetti και συν. μελέτησαν την ανοσογονικότητα του συζευγμένου πανδημικού και μη συζευγμένου εποχικού αντιγριπικού εμβολίου σε ασθενείς με RA που λάμβαναν anti-TNF παράγοντες, χωρίς να διαπιστώσουν διαφορά μεταξύ των ασθενών και υγιών μαρτύρων.<sup>40</sup> Ο ρόλος του χρόνου εμβολιασμού στην ανοσογονικότητα του αντιγριπικού εμβολίου αξιολογήθηκε από τους Elkayam και συν. σε ασθενείς με RA και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ) που λάμβαναν θεραπεία με infliximab.<sup>19</sup> Το ποσοστό των ασθενών που κρίθηκαν ανταποκριθέντες δεν διέφερε μεταξύ αυτών που εμβολιάστηκαν τη στιγμή της έγχυσης ή 3 εβδομάδες μετά από αυτή. Μόνο οι ασθενείς με RA που εμβολιάστηκαν 3 εβδομάδες μετά την έγχυση infliximab φάνηκαν να έχουν ελαττωμένη απόκριση σε 2 από τα 3 στελέχη του εμβολίου.<sup>19</sup> Σε παλαιότερη μελέτη, οι ερευνητές είχαν δείξει ότι οι ασθενείς με RA που λάμβαναν anti-TNF παράγοντες και είχαν μέτρια ενεργότητα νόσου, είχαν παραπλήσια ανοσιακή απόκριση με υγιείς μάρτυρες και στα τρία στελέχη γρίπης του εποχικού εμβολίου.<sup>41</sup> Επιπλέον, πρόσφατη μετα-ανάλυση 5 μελετών με ασθενείς με RA που λάμβαναν anti-TNF, κατέληξε στο ότι η συγκεκριμένη θεραπεία δεν είχε αρνητικό αντίκτυπο στην ανοσογονικότητα του αντιγριπικού εμβολιασμού.<sup>35</sup>

Συνολικά οι μελέτες αυτές δείχνουν ελάχιστη ή καμιά επίδραση των anti-TNF παραγόντων στην ανοσογονικότητα του αντιγριπικού εμβολίου.

### **Rituximab**

Μικρός αριθμός μελετών έχει δείξει παραπλήσια ανοσογονικότητα του αντιγριπικού εμβολίου σε ασθενείς με RA που λαμβάνουν rituximab (RTX) ή csDMARDs.<sup>23,42</sup> Σε μια τέτοια μελέτη, οι Oren και συν. αξιολόγησαν την χυμική ανοσιακή απόκριση μετά από χορήγηση τριδύναμου εποχικού εμβολίου και βρήκαν παρόμοια ανοσογονικότητα μεταξύ των δύο ομάδων για 2 από τα 3 στελέχη του εμβολίου.<sup>23</sup> Σε άλλη μελέτη από το Ισραήλ φάνηκε ότι οι ασθενείς με RA που λάμβαναν RTX είχαν παρόμοια ειδική κυτταρική απόκριση (ειδικά για τη γρίπη CD4 T λεμφοκύτταρα) μετά το εμβόλιο με ασθενείς που λάμβαναν csDMARDs, παρά τη σημαντικά ελαττωμένη παραγωγή ειδικών αντισωμάτων.<sup>42</sup>

Σε αντίθεση με τα παραπάνω οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ελαττωμένη ανοσογονικότητα του εμβολίου σε ασθενείς που λαμβάνουν RTX.<sup>16,23,39,43-45</sup> Σε μελέτη των Eisenberg και συν. μόνο το 17% των ασθενών που λάμβαναν RTX πέτυχαν τετραπλασιασμό του τίτλου των αντισωμάτων, με το αντίστοιχο ποσοστό να είναι 67% στους υγιείς μάρτυρες. Σε όλους τους μη-ανταποκριθέντες ασθενείς παρατηρήθηκε εξάλειψη των B λεμφοκυττάρων. Ερευνητές από την Ολλανδία επίσης διαπίστωσαν σημαντική ελάττωση

της ανοσιακής απόκρισης σε ασθενείς που λάμβαναν RTX σε σύγκριση με όσους λάμβαναν MTX ή με υγιείς μάρτυρες.<sup>41</sup> Ορομετατροπή επιτεύχθηκε σε 3/23 (13%) ασθενείς που λάμβαναν RTX, και με τους 3 να έχουν εμβολιαστεί τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία έγχυση RTX. Οροπροστατευτικοί τίτλοι αντισωμάτων επιτεύχθηκαν σε 6/23 (26%) ασθενείς, με τους περισσότερους από αυτούς (5/6) να έχουν εμβολιαστεί τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία δόση RTX.<sup>41</sup> Παρά τον μικρό αριθμό ασθενών στην ομάδα του RTX (n=8), οι Adler και συν. ανέφεραν ότι ασθενείς που λάμβαναν τη συγκεκριμένη αγωγή πέτυχαν τα χαμηλότερα ποσοστά ορομετατροπής και οροπροστασίας (25%) ανάμεσα σε διάφορα cs- και βιολογικά (b-)-DMARDs.<sup>16</sup> Παρόμοια ευρήματα έχουν δημοσιευτεί και από άλλους ερευνητές.<sup>39,46</sup>

Ορισμένοι ερευνητές έχουν μελετήσει την ανοσογονικότητα του εμβολίου έναντι της γρίπης σε σχέση με το χρόνο χορήγησης του RTX. Οι Arad και συν. ανέφεραν υψηλότερους τίτλους αντισωμάτων στην ομάδα των ασθενών που εμβολιάστηκαν  $\geq 5$  μήνες μετά την τελευταία έγχυση, σε σχέση με αυτούς που εμβολιάστηκαν νωρίτερα.<sup>42</sup> Σε άλλη μελέτη, οι ασθενείς που εμβολιάστηκαν  $< 3$  μήνες μετά την έγχυση RTX είχαν 10 φορές χαμηλότερους τίτλους αντισωμάτων σε σχέση με αυτούς που εμβολιάστηκαν  $> 6$  μήνες μετά.<sup>13</sup> Μερική αποκατάσταση της ανοσιακής απόκρισης με την πάροδο του χρόνου αναφέρθηκε και από άλλη ομάδα, με τους ασθενείς που εμβολιάστηκαν 6-10 μήνες μετά τη χορήγηση RTX να επιτυγχάνουν υψηλότερους τίτλους ειδικών IgG αντισωμάτων σε σύγκριση με αυτούς που εμβολιάστηκαν 1-2 μήνες μετά.<sup>46</sup> Σε μια μικρότερη μελέτη, οι επαναλαμβανόμενοι κύκλοι RTX ή η προηγηθείσα θεραπεία με anti-TNF παράγοντες δεν επηρέασε περαιτέρω την ανοσιακή απόκριση. Οι ασθενείς που εμβολιάστηκαν ακόμη και μία εβδομάδα προ της έναρξης RTX πέτυχαν υψηλότερους τίτλους αντισωμάτων σε σχέση με αυτούς που εμβολιάστηκαν 6 μήνες μετά.<sup>47</sup>

Συνοψίζοντας και παρά την ανομοιογένεια στην ανοσιακή απόκριση που προκύπτει από την χρονική απόσταση μεταξύ εμβολιασμού και χορήγησης RTX, προκύπτει ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν RTX παρουσιάζουν ελαττωμένη ανοσιακή απόκριση στον αντιγριπικό εμβολιασμό και επομένως, αν αυτό είναι εφικτό, προτείνεται να εμβολιάζονται 1 μήνα πριν ή 6 μήνες μετά τη χορήγηση RTX.

### **Abatacept**

Τα δεδομένα σχετικά με το ρόλο του abatacept (ABA) είναι περιορισμένα. Σε πρόσφατη μελέτη από τους Alten και συν. που περιέλαβε 191 ασθενείς με RA υπό ABA, 82% των συμμετεχόντων πέτυχε προστατευτικούς τίτλους αντισωμάτων σε  $\geq 2$  στελέχη του τριδύναμου εμβολίου.<sup>48</sup> Στην υποομάδα των ασθενών με μη προστατευτικούς τίτλους τη στιγμή του εμβολιασμού, 61% παρουσίασε τετραπλασιασμό και προστατευτικούς τίτλους σε  $\geq 2$  στελέχη. Η θεραπεία με MTX ή κορτικοστεροειδή δεν επηρέασε την ανοσιακή απόκριση. Από την άλλη, οι ασθενείς  $< 55$  ετών είχαν 2.4-3 φορές υψηλότερη πιθανότητα να επιτύχουν επαρκή ανοσιακή απόκριση. Βασικό μειονέκτημα της εν λόγω μελέτης αποτελεί η έλλειψη ομάδας ελέγχου.<sup>48</sup>

Σε μελέτη από τη Βραζιλία, οι ασθενείς με RA που λάμβαναν ABA είχαν χαμηλότερα ποσοστά οροπροστασίας, ορομετατροπής και αύξησης του τίτλου των αντισωμάτων σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν MTX ή με υγιείς μάρτυρες.<sup>37</sup> Η διάρκεια της θεραπείας και το χρονικό διάστημα από την τελευταία έγχυση ABA δεν επηρέασαν την ανοσογονικότητα. Τέλος, σε ομάδα 20 ασθενών που λάμβαναν ABA και εμβολιάστηκαν έναντι του πανδημικού στελέχους, οροπροστασία και ορομετατροπή επιτεύχθηκε στο 45% και 35% αντίστοιχα. Τα αντίστοιχα ποσοστά σε ασθενείς που λάμβαναν anti-TNF ήταν 91% και 83%, ενώ σε αυτούς που λάμβαναν MTX ήταν 50% και για τα δύο καταληκτικά σημεία. Μόνο οι ασθενείς υπό θεραπεία με RTX είχαν χειρότερη ανοσιακή απόκριση (25%).<sup>16</sup>

Από τα μέχρι στιγμής δεδομένα, φαίνεται ότι η θεραπεία με ABA επηρεάζει αρνητικά την ανοσογονικότητα του αντιγριπικού εμβολίου.

#### **Tocilizumab**

Μόνο 2 μελέτες έχουν εκτιμήσει το ρόλο του tocilizumab (TCZ) στην ανοσογονικότητα του αντιγριπικού εμβολίου. Οι Mori και συν. ανέφεραν υψηλότερους τίτλους αντισωμάτων και επίπεδα οροπροστασίας μετά από εμβολιασμό σε ασθενείς με RA υπό TCZ, σε σύγκριση με όσους λάμβαναν MTX, συνδυασμό MTX/TCZ ή δεν λάμβαναν καμία ανοσοτροποποιητική θεραπεία.<sup>31</sup> Παρομοίως, οι Tsuru και συν. δεν διαπίστωσαν διαφορές στην ανοσιακή απόκριση μεταξύ ασθενών που λάμβαναν TCZ και όσων ελάμβαναν MTX ή MTX + anti-TNF.<sup>28</sup>

Τα περιορισμένα αυτά δεδομένα δείχνουν μια άθικτη ανοσιακή απάντηση στο αντιγριπικό εμβόλιο σε ασθενείς υπό TCZ.

#### **Belimumab**

Δεδομένα από την τυχαιοποιημένη μελέτη BLISS-76 έδειξαν ότι οι ασθενείς με ΣΕΛ που εμβολιάστηκαν προ της έναρξης θεραπείας με belimumab, διατήρησαν τους τίτλους των ειδικών αντισωμάτων 52 εβδομάδες μετά την έναρξη θεραπείας.<sup>49</sup> Σε ασθενείς που εμβολιάστηκαν ενώ ήδη λάμβαναν θεραπεία, οι ασθενείς του σκέλους του belimumab είχαν χαμηλότερους τίτλους αντισωμάτων σε σχέση με το σκέλος του placebo.<sup>49</sup>

#### **Secukinumab**

Η ιντερλευκίνη-17 (IL-17) έχει φανεί να διαδραματίζει καίριο ρόλο στη διαφοροποίηση των Β λεμφοκυττάρων σε πλασματοκύτταρα και στην ακόλουθη κάθαρση του ιού της γρίπης από το πνευμονικό παρέγχυμα.<sup>50</sup> Τα μόνα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με το ρόλο της αναστολής της IL-17 στην ανοσογονικότητα του αντιγριπικού εμβολίου έχουν προκύψει από μελέτη 50 υγιών εθελοντών που έλαβαν άπαξ μία δόση secukinumab 150 mg και ακολούθως αντιγριπικό εμβόλιο.<sup>51</sup> Τετραπλασιασμός του τίτλου των αντισωμάτων έναντι της γρίπης 2 εβδομάδες μετά τη χορήγηση του εμβολίου επιτεύχθηκε στο 80% των συμμετεχόντων, είτε αυτοί έλαβαν secukinumab είτε placebo.<sup>51</sup>

#### **Tofacitinib**

Η ανοσογονικότητα του εμβολίου έναντι της γρίπης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τον αναστολέα της JAK κινάσης tofacitinib, έχει εκτιμηθεί στα πλαίσια μιας καλά σχεδιασμένης τυχαιοποιημένης μελέτης.<sup>25</sup> Οι ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία με tofacitinib είχαν παρόμοια ποσοστά «ικανοποιητικής» ανοσιακής απόκρισης με την ομάδα placebo (57% vs 62%). Ο συνδυασμός tofacitinib και MTX συσχετίστηκε με ελαττωμένα ποσοστά οροπροστασίας (65%) σε σχέση με την ομάδα της μονοθεραπείας με MTX (93%) ή tofacitinib (91%). Η προσωρινή διακοπή του tofacitinib δεν συνδυάστηκε με καλύτερη ανοσιακή απόκριση.<sup>25</sup>

Συνολικά τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι οι υψηλές δόσεις κορτικοειδών, η χορήγηση MTX, RTX και ABA σχετίζονται με μειωμένη ανοσογονικότητα του αντιγριπικού εμβολίου ενώ η χορήγηση αντι-TNF, TCZ και tofacitinib δεν φαίνεται να έχει μια αρνητικά επίδραση (πίνακας 2).

### **Πνευμονιόκοκκος**

#### **Οδηγίες**

- ***Συστήνεται ο εμβολιασμός έναντι του πνευμονιοκόκκου σε όλους τους ενήλικες ασθενείς με ρευματικές παθήσεις υπό ανοσοτροποποιητικές θεραπείες τόσο με το 13δύναμο συζευγμένο (PCV13) όσο και με το 23δύναμο πολυσακχαριδικό εμβόλιο (PPSV23, βλ. σχήμα 1 και Παράρτημα 1).***



Οι ασθενείς με ρευματικές παθήσεις βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού που συνοδεύονται από αυξημένη θνητότητα.<sup>52-54</sup> Ο πνευμονιόκοκκος αποτελεί το συχνότερο συχνό αίτιο λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού,<sup>55,56</sup> ενώ η διηθητική πνευμονιοκοκκική νόσος (μικροβιαμία, λοιμώξεις ΚΝΣ) έχει εξαιρετικά δυσμενή πρόγνωση. Ο εμβολιασμός έναντι του πνευμονιοκόκκου έχει αποδειχτεί ότι προστατεύει από τις πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις τόσο το γενικό πληθυσμό<sup>4,57</sup> όσο και ασθενείς με ρευματικές παθήσεις όπως η ΡΑ.<sup>58</sup>

Τα διαθέσιμα εμβόλια είναι δύο τύπων: το πολυσακχαριδικό και το συζευγμένο. Το πολυσακχαριδικό 23δύναμο εμβόλιο (PPSV23) επάγει την παραγωγή ειδικών αντισωμάτων έναντι του πνευμονιοκόκκου από τα Β λεμφοκύτταρα (χωρίς τη βοήθεια των Τ λεμφοκυττάρων) ενώ αντίθετα, το συζευγμένο 13δύναμο εμβόλιο (PCV13) αφενός επάγει την παραγωγή ειδικών αντισωμάτων με τη βοήθεια CD4+ Τ λεμφοκυττάρων και αφετέρου επάγει την παραγωγή ειδικών κυττάρων μνήμης που προσφέρουν μακροχρόνια προστασία.<sup>59</sup>

Τα πνευμονιοκοκκικά εμβόλια έχουν αποδειχτεί να είναι σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις, καθώς δεν επηρεάζουν την ενεργότητα της υποκείμενης νόσου.<sup>60-62</sup> Σε πρόσφατη μελέτη φάνηκε ότι το PCV13 μειώνει την επίπτωση της διηθητικής πνευμονιοκοκκικής νόσου καθώς και της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας σε υγιείς ενήλικες άνω των 65 ετών.<sup>63</sup> Η αλληλουχία των πνευμονιοκοκκικών εμβολίων έχει διαμορφωθεί έτσι ώστε να επιτυγχάνεται η καλύτερη δυνατή ανοσογονικότητα.<sup>64</sup> Για τους ασθενείς με ρευματικά νοσήματα, η προχωρημένη ηλικία και η διάρκεια νόσου επηρεάζουν αρνητικά την αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού. Ειδικά για τους ασθενείς με ΡΑ ή ΣΕΛ, φαίνεται ότι οι τίτλοι των ειδικών αντισωμάτων μετά τον εμβολιασμό ελαττώνονται ταχύτερα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.<sup>65,66</sup>

Όσο αφορά την ανοσογονικότητα των διαθέσιμων πνευμονιοκοκκικών εμβολίων σε συνάρτηση με τη χορηγούμενη ανοσοτροποποιητική αγωγή, τα μέχρι στιγμής δεδομένα έχουν ως εξής:

#### **Κορτικοστεροειδή**

Η παράλληλη χορήγηση κορτικοστεροειδών στις συνήθεις δόσεις που χρησιμοποιούνται στη ΡΑ (< 10 mg πρεδνιζολόνης ημερησίως) δεν επηρεάζει την ανοσιακή απόκριση μετά από εμβολιασμό έναντι του πνευμονιοκόκκου.<sup>67</sup> Αντίθετα, σε ασθενείς με συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα και ειδικά σε αυτούς με συστηματική αγγειίτιδα, η χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόσεις  $\geq 10$  mg πρεδνιζολόνης ημερησίως συσχετίστηκε τόσο με αποτυχία στην ανοσιακή απόκριση μετά από εμβολιασμό με PPSV, όσο και σε ταχύτερη ελάττωση του τίτλου των ειδικών αντισωμάτων στους 12 μήνες μετά τον εμβολιασμό.<sup>60</sup>

Συνοψίζοντας, η χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόσεις < 10 mg πρεδνιζολόνης ημερησίως δεν σχετίζεται με ελαττωμένη ανοσιακή απόκριση μετά πνευμονιοκοκκικό εμβολιασμό. Αντίθετα, μεγαλύτερες δόσεις επηρεάζουν αρνητικά την ανοσιακή απόκριση.

#### **Κλασσικά συνθετικά DMARDs**

Σε ασθενείς με ΡΑ υπό αγωγή με csDMARDs και συγκεκριμένα με MTX, η αντισωματική απάντηση βρέθηκε να είναι κατά 64% ελαττωμένη τόσο μετά από εμβολιασμό με πολυσακχαριδικά όσο και συζευγμένα εμβόλια.<sup>67,68</sup> Σε μελέτη ασθενών με ΡΑ που υπβλήθηκαν σε εμβολιασμό με PPSV23, μόνο 20-25% ανταποκρίθηκε σε  $\geq 6$  ορότυπους από τους 12 που ελέγχθηκαν.<sup>69</sup> Άλλη μελέτη που έλεγξε την απάντηση μετά εμβολιασμό με PPSV23 έδειξε ότι 33% των ασθενών με ΡΑ και 20% των ασθενών με ΣΕΛ που λάμβαναν csDMARDs απάντησαν σε  $\leq 1$  από τους 7 ορότυπους που εξετάστηκαν.<sup>61</sup> Η δόση της MTX δεν έχει συσχετιστεί με την αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού. Τέλος, όσο αφορά τους ενήλικες ασθενείς με ΣΕΛ, πρόσφατη μελέτη εξέτασε την ανοσογονικότητα του PPSV23 τόσο σε ασθενείς που λάμβαναν ανοσοκατασταλτική-ανοσοτροποποιητική αγωγή (μυκοφαινολικό-MMF, κυκλοφωσφαμίδη-CYC, AZA), όσο και σε ασθενείς που δεν λάμβαναν

τέτοιου είδους θεραπείες. Και οι δύο ομάδες λάμβαναν κορτικοστεροειδή σε δόσεις  $\leq 5$  mg ημερησίως. Με βάση το κριτήριο της ορομετατροπής, ανταπόκριση παρατηρήθηκε στο 36% και 42% στις ομάδες των ανοσοκατασταλμένων και μη-ανοσοκατασταλμένων ασθενών αντίστοιχα, ενώ με βάση το κριτήριο του τετραπλασιασμού του τίτλου τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 25% και 34,6%, χωρίς οι διαφορές αυτές να είναι στατιστικά σημαντικές.<sup>70</sup>

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η MTX σχετίζεται με ελαττωμένη ανοσιακή απόκριση μετά τη χορήγηση πνευμονιοκοκκικού εμβολίου (μη σχετιζόμενη με τη χορηγούμενη δόση).

### **Βιολογικοί παράγοντες**

#### **Anti-TNF**

Σε ασθενείς με PA υπό αγωγή με anti-TNF ως μονοθεραπεία, η ανοσιακή απάντηση μετά από PPSV και PCV δεν φαίνεται να επηρεάζεται. Σε ασθενείς που ήδη λάμβαναν MTX, η θεραπεία με infliximab ή etanercept δεν επιδείνωσε περαιτέρω την ανοσιακή απάντηση μετά εμβολιασμό με PPSV23.<sup>67,69</sup> Αντίθετα σε άλλη μελέτη, ο συνδυασμός MTX και anti-TNF φάνηκε να δρα συνεργικά στην ανοσιακή απόκριση μετά εμβολιασμό με PPSV23, ενώ οι ασθενείς σε μονοθεραπεία με anti-TNF παρουσίασαν την ίδια απόκριση με τους υγιείς μάρτυρες<sup>71</sup> ενώ η ανοσιακή απάντηση δεν φάνηκε να διαφέρει μεταξύ των δύο τύπων εμβολίων σε ασθενείς που λάμβαναν anti-TNF παράγοντες.<sup>68</sup>

Σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, η θεραπεία με etanercept, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με MTX, δεν φάνηκε να επηρεάζει την ανοσιακή απάντηση μετά εμβολιασμό με PPSV23, ενώ αντίθετα ασθενείς που λάμβαναν MTX είχαν διπλάσιο και όσοι ήταν  $\geq 47$  ετών 50% μεγαλύτερο κίνδυνο για μη απόκριση.<sup>72</sup> Η αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού με PCV7, εκτιμήθηκε και σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα.<sup>73</sup> Συγκρίθηκαν ασθενείς υπο αγωγή με συνδυασμό anti-TNF και csDMARDs με ασθενείς που λάμβαναν μόνο csDMARDs. Προστατευτικοί τίτλοι αντισωμάτων διαπιστώθηκαν σε άνω του 85% των ασθενών ανεξαρτήτως θεραπείας.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η θεραπεία με anti-TNF βιολογικούς παράγοντες δεν επηρεάζει την ανοσιακή απόκριση στον πνευμονιοκοκκικό εμβολιασμό.

#### **Rituximab**

Σε ασθενείς με PA υπό αγωγή με RTX, τα επίπεδα των ειδικών IgG αντισωμάτων μετά από εμβολιασμό με PPSV φάνηκαν να επηρεάζονται, με το φαινόμενο να είναι εντονότερο στους ασθενείς που εμβολιάστηκαν 6 μήνες μετά σε σύγκριση με αυτούς που εμβολιάστηκαν 6 ημέρες πριν τη χορήγηση RTX.<sup>47</sup> Οι επαναλαμβανόμενοι κύκλοι θεραπείας και η προηγηθείσα θεραπεία με anti-TNF παράγοντες δε φάνηκε να επηρεάζει περαιτέρω την ανοσιακή απάντηση μετά τον εμβολιασμό. Παρόμοια ευρήματα προέκυψαν και από άλλη μελέτη, όπου οι ασθενείς υπό θεραπεία με RTX έδειξαν τη χειρότερη ανοσιακή απόκριση μετά εμβολιασμό με PCV σε σχέση με υγιείς μάρτυρες και ασθενείς που λάμβαναν MTX.<sup>74</sup> Οι ασθενείς ελέγχθηκαν για θετική απόκριση σε δύο ορότυπους μετά από χορήγηση 7δύναμου συζευγμένου εμβολίου. Σε κανέναν ασθενή από όσους λάμβαναν συνδυασμό MTX και RTX δεν διαπιστώθηκε θετική απόκριση, ενώ στους ασθενείς σε μονοθεραπεία με RTX το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 10%. Δεν διαπιστώθηκε διαφορά μεταξύ αυτών που εμβολιάστηκαν  $\leq 180$  ημέρες και αυτών που εμβολιάστηκαν  $>180$  ημέρες μετά τη χορήγηση RTX. Άλλη μελέτη συνέκρινε την ανοσιακές αποκρίσεις σε διάφορα αντιγόνα, μεταξύ των οποίων και το εμβόλιο PPSV, ασθενών με PA που λάμβαναν συνδυασμό RTX και MTX έναντι ασθενών σε μονοθεραπεία με MTX. Βρέθηκε ότι το 57% της ομάδας που λάμβανε συνδυασμό παρουσίασε διπλασιασμό του τίτλου των ειδικών IgG αντισωμάτων σε τουλάχιστον έναν ορότυπο του εμβολίου, με το αντίστοιχο ποσοστό να είναι 82% σε ασθενείς που λάμβαναν μόνο MTX.<sup>75</sup>

Με βάση τα ανωτέρω, καθώς και από παρόμοιες μελέτες σε ασθενείς με αιματολογικά νοσήματα<sup>76</sup>, φαίνεται ότι η θεραπεία με RTX, και πολύ περισσότερο η συνδυασμένη θεραπεία με MTX, επηρεάζει σημαντικά την ανοσιακή απόκριση μετά από

πνευμονιοκοκκικό εμβολιασμό. Ως εκ τούτου συνιστάται οι εμβολιασμοί να γίνονται τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την έναρξη θεραπείας με RTX.<sup>77,78</sup>

#### **Abatacept**

Όσο αφορά τη θεραπεία με ABA, μελέτη σε υγιή άτομα με μέση ηλικία 34 έτη, που έλαβαν μία δόση φαρμάκου έδειξε ότι η ανοσιακή απάντηση μετά εμβολιασμό με PPSV23 ελαττώθηκε κατά 22-69% στους ασθενείς που το εμβόλιο χορηγήθηκε 2 ή 8 εβδομάδες μετά τη χορήγηση ABA.<sup>79</sup> Άλλοι ερευνητές συνέκριναν την ανοσιακή απόκριση μετά από εμβολιασμό με PPSV23 σε ασθενείς με RA που λάμβαναν MTX, ABA ή το συνδυασμό τους (ABA+MTX) και μάρτυρες.<sup>80</sup> Ο τίτλος των ειδικών αντισωμάτων μετά τον εμβολιασμό αυξήθηκε κατά 140%, 70%, 40% και 20% στην ομάδα των μαρτύρων, της MTX, του ABA και του συνδυασμού ABA + MTX, αντίστοιχα. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε μελέτη σύγκρισης με TCZ.<sup>74</sup>

Συνοψίζοντας, η θεραπεία με ABA φαίνεται να μειώνει την ανοσιακή απόκριση μετά τη χορήγηση πνευμονιοκοκκικού εμβολίου.

#### **Tocilizumab**

Δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των πνευμονιοκοκκικών εμβολίων σε ασθενείς που λαμβάνουν TCZ έχουν προκύψει από την τυχαίοποιημένη μελέτη VISARA, στην οποία συγκρίθηκαν ασθενείς που λάμβαναν MTX+TCZ με αυτούς που λάμβαναν MTX. Μικρότερο ποσοστό ασθενών που λάμβαναν συνδυασμό απάντησε στη χορήγηση PPSV23, χωρίς αυτή η διαφορά όμως να είναι στατιστικά σημαντική.<sup>81</sup> Άλλη μελέτη με τον ίδιο τύπο εμβολίου κατέληξε σε παρόμοια συμπεράσματα, με τους ασθενείς υπό μονοθεραπεία με TCZ να επιτυγχάνουν καλύτερη ανοσιακή απόκριση σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν MTX ή συνδυασμό TCZ+MTX.<sup>36</sup> Όταν συγκρίθηκε η ανοσιακή απόκριση μετά από εμβολιασμό με PCV7, βρέθηκε ότι οι ασθενείς που λάμβαναν TCZ είχαν 50% ποσοστό απόκρισης, όπως και η ομάδα ελέγχου (ασθενείς με ΣΠΑ υπό αγωγή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα-ΜΣΑΦ/αναλγητικά), σημαντικά υψηλότερο σε σύγκριση με τις ομάδες που λάμβαναν RTX, ABA ή MTX (10%, 17% και 20%). Ασθενείς με μεγαλύτερη διάρκεια και υψηλότερη ενεργότητα νόσου είχαν υψηλότερο κίνδυνο μη απόκρισης.

Συμπερασματικά, η θεραπεία με TCZ δεν φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά την ανοσιακή απόκριση μετά πνευμονιοκοκκικό εμβολιασμό.

#### **Belimumab**

Δεδομένα από τη μελέτη BLISS-76 έδειξαν ότι η θεραπεία με belimumab δεν επηρέασε την ικανότητα των ασθενών να διατηρούν τους τίτλους των αντισωμάτων έναντι του πνευμονιοκόκκου, του τετάνου και της γρίπης σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν placebo.<sup>49</sup>

Κατά συνέπεια από τα λίγα διαθέσιμα δεδομένα, η θεραπεία με belimumab δεν φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά την απάντηση μετά τη χορήγηση πνευμονιοκοκκικών εμβολίων.

### **Έρπητας ζωστήρας (VZV)**

#### **Οδηγίες**

- **Συστήνεται ο εμβολιασμός με μία εφάπαξ δόση εμβολίου έναντι του έρπητα ζωστήρα σε ασθενείς ≥ 50 ετών με ρευματικές παθήσεις**
  - πριν τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής ή
  - κατά τη διάρκεια της ανοσοκατασταλτικής αγωγής εκτός από ασθενείς:
    - ✓ Υπό αγωγή με:
      - Κορτικοστεροειδή (≥20 mg πρεδνιζόνης ημερησίως)
      - Βιολογικούς παράγοντες
    - ✓ Με οποιαδήποτε κλινική ή εργαστηριακή ένδειξη διαταραχής της κυτταρικής ανοσίας

- Σε ασθενείς που πρόκειται να αρχίσουν αγωγή με βιολογικούς παράγοντες, το εμβόλιο συνιστάται να χορηγείται τουλάχιστον 2-4 εβδομάδες πριν την έναρξη της αγωγής.
- Το εμβόλιο μπορεί να χορηγηθεί και σε ασθενείς με ιστορικό έρπητα ζωστήρα.

Ο έρπητας ζωστήρας είναι ένα συχνό νόσημα, η ετήσια επίπτωση του οποίου στις ΗΠΑ υπολογίζεται σε 1% σε άτομα  $\geq 60$  ετών.<sup>82</sup> Οφείλεται στην αναζωπύρωση του ιού της ανεμευλογιάς (VZV), ο οποίος μετά την πρωτολοίμωξη παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση στα αισθητικά γάγγλια των περιφερικών νεύρων. Η νόσος χαρακτηρίζεται από νευροπαθητικό (ριζιτικό) άλγος και ετερόπλευρο φυσαλιδώδες εξάνθημα στην κατανομή ενός ή περισσότερων δερμοτομιών, που αντστοιχούν στα προσβεβλημένα αισθητικά γάγγλια. Η λοίμωξη μπορεί να συνοδεύεται από μια σειρά πρώιμων και αψώτερων επιπλοκών, με τη σημαντικότερη από αυτές να είναι η μεθερπητική νευραλγία (νευροπαθητικό άλγος στην κατανομή του ζωστήρα που εμμένει για τουλάχιστον 90 ημέρες μετά την εμφάνιση του εξανθήματος).<sup>83</sup> Η σημασία της ειδικής κυτταρικής ανοσίας στην αναζωπύρωση του VZV είναι ισχυρά τεκμηριωμένη.<sup>84</sup>

Το εμβόλιο έναντι του έρπητα ζωστήρα κυκλοφόρησε στην Ελλάδα τον Οκτώβριο του 2014. Πρόκειται για ένα ζων εξασθενημένο εμβόλιο του στελέχους Oka και η συγκέντρωση του ιού είναι 14 φορές υψηλότερη από το αντίστοιχο για την ανεμευλογιά. Το εμβόλιο ελαττώνει τον κίνδυνο εκδήλωσης έρπητα ζωστήρα κατά 51% και τον κίνδυνο εμφάνισης μεθερπητικής νευραλγίας κατά 67% σε άτομα ηλικίας  $\geq 60$  ετών, με τα αντίστοιχα ποσοστά να είναι 21% και 35%, 7 και 10 έτη αντίστοιχα μετά τον εμβολιασμό.<sup>85,86</sup> Μελέτες έχουν δείξει την θετική επίδραση του εμβολιασμού στην κυτταρική ανοσία έναντι του VZV, καθώς φαίνεται ότι αυξάνεται τόσο το ποσοστό των ειδικών CD4+ T λεμφοκυττάρων, όσο και ο αριθμός των πρωτεϊνικών επιτόπων που αναγνωρίζονται από αυτά.<sup>87,88</sup>

Οι ασθενείς με ρευματικές παθήσεις βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση έρπητα ζωστήρα. Σε ασθενείς με ΣΕΛ ή GPA, ειδικά όταν λαμβάνουν κυκλοφωσφαμίδη, ο κίνδυνος αυτός αυξάνει έως και 20 φορές.<sup>89</sup> Ανάλογη υψηλή επίπτωση (1.8/100 ασθενείς-έτη) περιγράφηκε πρόσφατα και σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα.<sup>90</sup> Όσο αφορά την PA, ο έρπητας ζωστήρας είναι η συχνότερη ευκαιριακή λοίμωξη και ο κίνδυνος είναι περίπου 2 φορές υψηλότερος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.<sup>91</sup> Ως παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση έρπητα ζωστήρα σε ασθενείς με PA έχουν περιγραφεί η ηλικία, τα κορτικοστεροειδή, τα cs- και b-DMARDs, η βαρύτητα της νόσου (παρουσία διαβρώσεων, προσβολή μεγάλων αρθρώσεων, ιστορικό αρθροπλαστικών), οι κακοήθειες, η χρόνια πνευμονοπάθεια, η χρόνια νεφρική νόσος και η ηπατική νόσος.<sup>92-95</sup>

Ειδικά για τους βιολογικούς παράγοντες, ο κίνδυνος φαίνεται να είναι περίπου ίδιος ανεξάρτητα από το μηχανισμό δράσης τους, αν και η επίπτωση της νόσου διαφέρει μεταξύ των μελετών από 0.7-2.4 περιπτώσεις/100 ασθενείς-έτη.<sup>95,96</sup> Σε ασθενείς υπό θεραπεία με anti-TNF παράγοντες ο κίνδυνος είναι υψηλότερος κυρίως το πρώτο έτος μετά την έναρξη της θεραπείας. Η εφαρμογή του εμβολίου σε ασθενείς με φλεγμονώδεις ή αυτοάνοσες παθήσεις παραμένει ακόμη σε χαμηλά επίπεδα και ασθενείς με συννοσηρότητες ή πρόσφατη νοσηλεία είναι λιγότερο πιθανό να λάβουν το εμβόλιο.<sup>97</sup>

Τα μέχρι τώρα δεδομένα δείχνουν παρόμοια αποτελεσματικότητα του εμβολίου σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις που λαμβάνουν αγωγή με μη βιολογικούς ή ακόμη και βιολογικούς παράγοντες σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Συγκεκριμένα, σε μεγάλη αναδρομική μελέτη που περιελάμβανε 463.541 ασθενείς με PA, ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, ΑΣ ή ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IFNE) μειώθηκε ο κίνδυνος για εμφάνιση έρπητα ζωστήρα ~40% στα 2 έτη.<sup>98</sup> Σε άλλη μελέτη με ασθενείς που λάμβαναν κορτικοστεροειδή (<20 mg πρεδνιζολόνης ημερησίως), βρέθηκε ότι το εμβόλιο ήταν ασφαλές και καλά ανεκτό.<sup>99</sup> Μικρή πιλοτική μελέτη σε ασθενείς με ΣΕΛ ηλικίας  $\geq 50$  ετών με

χαμηλή ενεργότητα νόσου (SLEDAI  $\leq 4$ , που δεν λάμβαναν μείζονα ανοσοκατασταλτική αγωγή, MMF, CYC ή πρεδνιζολόνη  $>10$  mg/ημέρα) το εμβόλιο έδειξε ικανοποιητική ανοσογονικότητα.<sup>100</sup>

Όσο αφορά τους ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες σε πρόσφατη μελέτη 633 ασθενών που ελάμβαναν βιολογικούς παράγοντες (anti-TNFs=551, abatacept/rituximab=82) το εμβόλιο βρέθηκε να είναι εξίσου αποτελεσματικό ενώ δεν παρατηρήθηκε κανένα επεισόδιο έρπητα ζωστήρα για χρονικό διάστημα 42 ημερών μετά τον εμβολιασμό.<sup>98</sup>

Οι περισσότερες κατευθυντήριες συστάσεις,<sup>4</sup> συμπεριλαμβανομένων και αυτών του ΚΕΕΛΠΝΟ, συστήνουν το εμβόλιο να χορηγείται σε άτομα ηλικίας  $\geq 60$  ετών ενώ πρόσφατα το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας (ACR) προτείνει τη χορήγηση του εμβολίου σε ασθενείς με RA  $\geq 50$  ετών.<sup>101</sup> Δεν προτείνεται η επιβεβαίωση έκθεσης στον ιό της ανεμευλογιάς (VZV) με ορολογικές δοκιμασίες (αντισώματα έναντι του VZV) πριν τη χορήγηση του εμβολίου.

Μέχρι στιγμής, το εμβόλιο αντεδεικνύεται σε ανοσοκατασταλμένα άτομα, μεταξύ των οποίων και σε αυτά που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή σε δόση  $\geq 20$  mg πρεδνιζόνης, μεθοτρεξάτη σε δόση  $>0.4$  mg/kg/εβδομάδα, αζαθειοπρίνη  $>3$  mg/kg/ημέρα ή βιολογικούς παράγοντες.<sup>102</sup> Σε ασθενείς που πρόκειται να λάβουν αγωγή με βιολογικούς παράγοντες, το εμβόλιο συνιστάται να χορηγείται τουλάχιστον 2-4 εβδομάδες πριν την έναρξη της αγωγής ή τουλάχιστον ένα μήνα μετά τη διακοπή αυτής.<sup>101</sup>

Αξίζει να σημειωθεί ότι αν και στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος αναφέρεται ότι το εμβόλιο δεν πρέπει να συγχρηγείται με το 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο, ισχυρά δεδομένα που να υποστηρίζουν αυτή τη στρατηγική δεν είναι διαθέσιμα. Αντίθετα, μελέτη παρατήρησης έδειξε ότι η σύγχρονη χορήγηση των δύο εμβολίων δεν επηρέασε την προστασία έναντι του έρπητα ζωστήρα.<sup>103</sup> Ως εκ τούτου, το CDC προτείνει τη σύγχρονη χορήγηση των εμβολίων σε άτομα στα οποία υπάρχει η σχετική ένδειξη.<sup>104</sup> Τέλος, οι δοκιμασίες για τη διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης (TST, Interferon- $\gamma$  Releasing Assays-IGRAs) συνιστάται να γίνονται τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά τη χορήγηση του εμβολίου, λόγω του θεωρητικού κινδύνου πρόκλησης ανέργιας από τα ζώντα εξασθενημένα εμβόλια.

### **Ιος της ηπατίτιδας Β (HBV)**

#### **Οδηγίες**

- **Για ασθενείς που δεν έχουν εμβολιαστεί ή εκτεθεί στον HBV (anti-HBc -), συστήνεται ο εμβολιασμός έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β εάν συνυπάρχουν παράγοντες κινδύνου.**

Μια σειρά από δεδομένα έχουν αναδείξει τον κίνδυνο και τη σοβαρότητα της αναζωπύρωσης της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Ο κίνδυνος αφορά κυρίως ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη (HBsAg+) και σπανιότερα αυτούς με παρελθούσα HBV λοίμωξη (HBsAg-/anti-HBc+).<sup>105</sup> Ο εμβολιασμός έναντι του HBV αποτελεί το αποτελεσματικότερο μέτρο πρόληψης οξείας ή χρόνιας λοίμωξης μετά από έκθεση στον ιό. Το συνιστώμενο εμβολιαστικό σχήμα φαίνεται στο Παράρτημα 1.

Το ανασυνδυασμένο εμβόλιο έναντι του HBV παρουσιάζει εξαιρετική αποτελεσματικότητα σε υγιείς ενήλικες  $\leq 40$  ετών με  $>90\%$  των εμβολιασθέντων να επιτυγχάνουν προστατευτικά επίπεδα anti-HBs αντισωμάτων ( $>10$  mIU/mL) μετά την τρίτη δόση του εμβολίου, με το ποσοστό αυτό να μειώνεται στο 75% σε άτομα ηλικίας 60 ετών.<sup>106</sup> Πέραν της ηλικίας, άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν αρνητικά την ανοσιακή απόκριση στο εμβόλιο είναι το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η γενετική προδιάθεση και η

ανοσοκαταστολή.<sup>107,108</sup> Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα του εμβολίου έναντι του HBV σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα είναι περιορισμένα.

#### **Κορτικοστεροειδή – κλασσικά συνθετικά DMARDs**

Σε μελέτη που περιελάμβανε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) υπό αγωγή με κορτικοστεροειδή (μέση δόση 7.5 mg/ημέρα) και csDMARDs (csDMARDs: 77% MTX, 9% AZA) φάνηκε ότι προστατευτικός τίτλος αντισωμάτων (>10 mIU/mL) επιτεύχθηκε στο 68%.<sup>109</sup> Σε ασθενείς με ΣΕΛ, βρέθηκε ότι προστατευτικός τίτλος αντισωμάτων μετά τον εμβολιασμό επιτεύχθηκε στο 80-93% των ασθενών έναντι 100% στους υγιείς μάρτυρες, ενώ η θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή AZA δεν επηρέασε την ανοσιακή απόκριση.<sup>110,111</sup> Στις ανωτέρω μελέτες, ο εμβολιασμός δεν συσχετίστηκε με έξαρση της νόσου ή ανάγκη για τροποποίηση της αγωγής.<sup>109,111</sup> Αντίθετα σε μελέτη ασθενών με ΙΦΝΕ που εμβολιάστηκαν υπό θεραπεία με AZA, το ποσοστό των ασθενών που ανέπτυξε προστατευτικά αντισώματα ήταν μικρότερο (55%).<sup>112</sup>

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η θεραπεία με χαμηλές δόσεις κορτικοστεροειδών (< 10 mg/ημέρα) δεν επηρεάζει σημαντικά την ανοσιακή απόκριση μετά από εμβολιασμό έναντι του HBV ενώ η χορήγηση csDMARDs πιθανόν να την ελαττώνει.

#### **Βιολογικοί παράγοντες**

Τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα του εμβολίου σε ασθενείς που λαμβάνουν bDMARDs είναι περιορισμένα. Σε μελέτη ασθενών με ΑΣ, η θεραπεία με αντι-TNF επηρέασε αρνητικά την παραγωγή ειδικών anti-HBs αντισωμάτων μέσω καταστολής της αντίδρασης των βλαστικών κέντρων που φυσιολογικά παρατηρείται μετά από T-εξαρτώμενα εμβόλια.<sup>113</sup> Παρομοίως σε ασθενείς με ΙΦΝΕ τα ποσοστά ανταπόκρισης κυμάνθηκαν από 14-46%.<sup>112,114</sup> Πολύ λίγα δεδομένα υπάρχουν σχετικά με την αποτελεσματικότητα του εμβολίου σε ασθενείς υπό θεραπεία με non-anti-TNF βιολογικούς παράγοντες (ABA, TCZ, RTX).

Σε ασθενείς που έχουν ήδη εμβολιασθεί (anti-HBs+) ή έχουν αναπτύξει φυσική ανοσία (anti-HBc+/anti-HBs+) έναντι του HBV, ο τίτλος των anti-HBs αντισωμάτων παρουσιάζει μικρή μείωση (~10%), τόσο σε ασθενείς υπό αγωγή MTX ή βιολογικούς παράγοντες (anti-TNFs, RTX, ABA, TCZ).<sup>115-117</sup> Η κλινική σημασία αυτής της μικρής μεταβολής των προστατευτικών τίτλων παραμένει άγνωστη. Γενικότερα έχει παρατηρηθεί ότι σε υγιή άτομα που είχαν εμβολιασθεί στο παρελθόν, η μείωση των anti-HBs κάτω από το προστατευτικό όριο των 10 mIU/mL δεν συνεπάγεται και απώλεια της προστατευτικής ανοσίας έναντι του ιού και για αυτό το λόγο δεν συνιστάται επανάληψη του εμβολιασμού.<sup>118</sup> Αντίθετα σε βαριά ανοσοκατασταλμένους ασθενείς (ασθενείς σε αιμοκάθαρση ή με HIV λοίμωξη, υπό χημειοθεραπεία ή αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών) με συνεχιζόμενο κίνδυνο για έκθεση στον ιό, προτείνεται η επανάληψη του εμβολιασμού όταν τα επίπεδα του anti-HBs είναι <10 mIU/mL.<sup>106</sup> Δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα αντίστοιχες οδηγίες ή συστάσεις για ρευματικούς ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοτροποποιητική αγωγή.

Συμπερασματικά, η θεραπεία με bDMARDs ελαττώνει την ανοσιακή απόκριση μετά τον εμβολιασμό έναντι του HBV ενώ επίσης φαίνεται να επιδρούν αρνητικά και στον τίτλο των anti-HBs αντισωμάτων που είχε επιτευχθεί μετά εμβολιασμό ή φυσική έκθεση. Προτείνεται η χορήγηση του εμβολίου σε όλους τους ασθενείς με ρευματικές παθήσεις που πρόκειται να λάβουν ανοσοκατασταλτική αγωγή και δεν έχουν εμβολιαστεί ή εκτεθεί στον HBV (anti-HBc -/anti-HBs-) εαν συνυπάρχουν παράγοντες κινδύνου (βλ. πίνακα 3).<sup>4,101</sup>

### **Παιδιατρικοί ασθενείς**

#### **Εισαγωγή**

Οι παιδιατρικοί ασθενείς με χρόνια αυτοάνοσα νοσήματα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων αφενός λόγω της υποκείμενης ανοσολογικής διαταραχής αλλά και της ανοσοτροποποιητικής αγωγής την οποία λαμβάνουν.<sup>119</sup> Οι λοιμώξεις,

συμπεριλαμβανομένων των παθογόνων τα οποία προλαμβάνονται με εμβολιασμό, αποτελούν βασική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα. Οι συχνότερες λοιμώξεις σε παιδιά με αυτοάνοσα νοσήματα είναι οι ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού, ακολουθούμενες από τις στρεπτοκοκκικές, τις πνευμονοκοκκικές και τις σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις καθώς και η λοίμωξη από τον ιό της γρίπης.<sup>120,121</sup> Παράλληλα δεν είναι σπάνιες οι λοιμώξεις από τον ιό της ανεμευλογιάς, αλλά και οι ευκαιριακές λοιμώξεις σε ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια και βαρεία ανοσοκαταστολή,<sup>122,123</sup> ενώ, αν και στη χώρα μας δεν έχει μέχρι σήμερα παρουσιαστεί κρούσμα, ο κίνδυνος της λανθάνουσας φυματίωσης και της αναζωπύρωσης αυτής είναι πάντα υπαρκτός.<sup>124,125</sup> Όπως συμβαίνει και στους ενήλικες με ασθενείς με ρευματικές παθήσεις, η αποτελεσματικότητα των εμβολιασμών εκτιμάται κυρίως με μεθόδους προσδιορισμού της χυμικής και κυτταρικής ανοσιακής απόκρισης,<sup>126</sup> ενώ τα δεδομένα για άλλες παραμέτρους, όπως η εγκατάσταση ανοσιακής μνήμης μετά τον εμβολιασμό, είναι περιορισμένα.

Περίληπτικά, οι ασθενείς υπό ανοσοτροποποιητική αγωγή, δύναται να εμβολιαστούν με αδρανοποιημένα εμβόλια, όπως προτείνεται από το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών για παιδιά και εφήβους, δεδομένου ότι δεν υφίσταται κίνδυνος μετάδοσης του λοιμογόνου παράγοντα, αν και η ανοσογονικότητα και η μακροχρόνια ανοσιακή απάντηση δεν είναι εφάμιλλη αυτής των υγιών παιδιών. Από την άλλη, ο εμβολιασμός με ζώντες εξασθενημένους ιούς δε συστήνεται σε γενικές γραμμές στους ασθενείς υπό βαρεία ανοσοκαταστολή, καθώς υπάρχει ο δυνητικός κίνδυνος νόσησης από τα παθογόνα του εμβολίου.<sup>6,127,128</sup>

#### **Ασφάλεια των εμβολίων σε παιδιατρικούς ασθενείς με ρευματικές παθήσεις**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφηκαν σε όλες τις μελέτες που αφορούσαν παιδιά με ρευματικά νοσήματα, με τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών να μη διαφέρει μεταξύ ασθενών και μαρτύρων. Ενώ σε πολλές και καλά σχεδιασμένες μελέτες με μεγάλο αριθμό υγιών ατόμων δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ ανοσοποίησης και εκδήλωσης αυτοάνοσου νοσήματος.<sup>129</sup> Για παράδειγμα, μελέτη καταγραφής 997.585 κοριτσιών εκ των οποίων 296.826 έλαβαν τρεις δόσεις του τετραδύναμου εμβολίου έναντι του HPV δεν αναφέρει καμία εκδήλωση αυτοανόσου νοσήματος.<sup>130</sup>

Ο κίνδυνος έξαρσης του υποκείμενου ρευματικού νοσήματος σε παιδιατρικούς ασθενείς μετά τον εμβολιασμό σε σύγκριση με μη εμβολιασθέντες ασθενείς εκτιμήθηκε σε δύο μελέτες, με την πρώτη να αφορά τη χορήγηση επαναληπτικής δόσης MMR σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (NIA) και τη δεύτερη τη χορήγηση VZV σε ασθενείς με νεανικό ΣΕΛ.<sup>131,132</sup> Και οι δύο μελέτες αναφέρουν παρόμοια ποσοστά ενεργότητας της νόσου και ποσοστών υποτροπής σε εμβολιασμένους ασθενείς και ασθενείς –μάρτυρες. Καθησυχαστικά είναι και τα ευρήματα από άλλες κοορτές ασθενών. Σε μία από αυτές, ο εμβολιασμός 234 παιδιών με NIA με το συζευγμένο εμβόλιο έναντι του μηνιγγιτιδοκόκκου C δεν επηρέασε τους δείκτες ενεργότητας της νόσου.<sup>133</sup> Παρομοίως, σε μελέτη με 27 ασθενείς με JIA υπό αγωγή με TCZ, οι οποίοι έλαβαν μια δόση του εποχικού εμβολίου της γρίπης, ουδείς εμφάνισε υποτροπή της νόσου.<sup>134</sup> Σε άλλη μελέτη με 27 παιδιατρικούς ασθενείς με αυτοφλεγμονώδη νοσήματα οι οποίοι έλαβαν δυο δόσεις του εμβολίου της ηπατίτιδας A, έξαρση της υποκείμενης νόσου εντός δύο εβδομάδων από τη χορήγηση του εμβολίου παρατηρήθηκε σε 3/27 (11%) των ασθενών.<sup>135</sup> Σε ομάδα 25 ασθενών με JIA που εμβολιάστηκαν έναντι της ανεμευλογιάς, δεν διαπιστώθηκε επιδείνωση των δεικτών ενεργότητας σε διάστημα 3 μηνών μετά τον εμβολιασμό.<sup>132</sup> Παρόμοια δεδομένα ασφάλειας προέκυψαν και από τη χορήγηση του PCV7 σε παιδιά με NIA.<sup>73</sup>

Συνοψίζοντας, δεν στοιχειοθετείται αυξημένος κίνδυνος εκδήλωσης ρευματικών νοσημάτων σε υγιή παιδιά μετά από εμβολιασμό, ούτε αύξηση της ενεργότητας υποκείμενης ρευματικής νόσου μετά την ανοσοποίηση. Με εξαίρεση τη χορήγηση ζώντων εξασθενημένων εμβολίων, για τα οποία υπάρχει ο θεωρητικός κίνδυνος εκδήλωσης κλινικά

σημαντικής νόσου, οι παιδιατρικοί ασθενείς με ρευματικά νοσήματα δύνανται να λάβουν με ασφάλεια όλα τα ενδεικνυόμενα από το Εθνικό Πρόγραμμα εμβόλια. Οι ασθενείς οι οποίοι δεν λαμβάνουν ανοσοτροποποιητική αγωγή, δεν θεωρούνται ανοσοκατασταλμένοι και ως εκ τούτου θα πρέπει να εμβολιάζονται με βάση το εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών σε συνεννόηση με τον παιδίατρο τους και τον θεράποντα ιατρό. Στους ασθενείς αυτούς περιλαμβάνονται και εκείνοι οι οποίοι λαμβάνουν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ), τοπικά κορτικοστεροειδή, υδροξυχλωροκίνη και σουλφασαλαζίνη.

### Ιός της γρίπης

#### Οδηγίες

- **Συστήνεται ο ετήσιος εμβολιασμός έναντι του ιού της γρίπης σε παιδιατρικούς ασθενείς >6 μηνών με ρευματικά νοσήματα, υπό ανοσοτροποποιητική αγωγή.**
- **Συστήνεται το αντιγριπικό εμβόλιο να χορηγείται πριν την έναρξη της επιδημικής περιόδου (Οκτώβριος).**
- **Σε ασθενείς 6 μηνών έως 8 ετών χωρίς ιστορικό αντιγριπικού εμβολιασμού ή που εμβολιάστηκαν με μία δόση τα προηγούμενα έτη, χορηγούνται δύο δόσεις εμβολίου (Οκτώβριος, Φεβρουάριος) και εν συνεχεία μια δόση ανά έτος (Οκτώβριος).**

Ο αντιγριπικός εμβολιασμός αποτελεί ένα ασφαλές και αποτελεσματικό μέτρο πρόληψης της γρίπης τόσο σε ενήλικες όσο και παιδιά. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η αποτελεσματικότητα του εμβολίου σε παιδιά ηλικίας 2-17 ετών ήταν 60%.<sup>136</sup> Το μόνο εμβόλιο έναντι της γρίπης που κυκλοφορεί στην Ελλάδα είναι το τριδύναμο αδρανοποιημένο. Το αντιγριπικό εμβόλιο είναι από τα καλύτερα μελετημένα σε παιδιά με ρευματικά νοσήματα.

Σε μελέτη από την Ελλάδα που περιελάμβανε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα (NIA=49, ΣΕΛ=11, άλλο=10), προστατευτικός τίτλος αντισωμάτων επιτεύχθηκε σε ποσοστό 80-100% ανεξαρτήτως θεραπείας ή τύπου νοσήματος.<sup>137</sup> Παρόμοια ήταν και τα ευρήματα μελέτης από την Ιαπωνία.<sup>138</sup> Από την άλλη, ερευνητές από τη Βραζιλία έδειξαν χαμηλότερα ποσοστά οροπροστασίας (81% vs 96%) και ορομετατροπής (74% vs 96%) σε παιδιατρικούς ασθενείς με ρευματικά νοσήματα σε σχέση με τους μάρτυρες, με την πολυπαραγοντική ανάλυση να αναδεικνύει τη χρήση κορτικοστεροειδών ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ελαττωμένη ανοσιακή απόκριση.<sup>139</sup> Όταν μελετήθηκε η ανοσιακή απόκριση στο πανδημικό εμβόλιο σε ασθενείς με νεανική δερματομυοσίτιδα, οι ασθενείς που λάμβαναν >20 mg πρεδνιζολόνης ημερησίως ή συνδυασμό κορτικοστεροειδών με MTX και κυκλοσπορίνη είχαν σημαντικά υψηλότερη πιθανότητα για αποτυχία στον εμβολιασμό.<sup>140</sup> Σε μελέτη ασθενών με νεανικό ΣΕΛ φάνηκε ότι οι ασθενείς με υψηλότερο δείκτη SLEDAI-2K και υψηλότερες δόσεις κορτικοστεροειδών είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για μη απόκριση στο αντιγριπικό εμβόλιο.<sup>141</sup>

Όσο αφορά την ανοσογονικότητα του αντιγριπικού εμβολίου σε ασθενείς που λαμβάνουν αντι-TNF παράγοντες, Ιταλοί ερευνητές έδειξαν ότι ασθενείς με NIA υπό θεραπεία με etanercept που εμβολιάστηκαν με συζευγμένο εποχικό εμβόλιο, πέτυχαν χαμηλότερους τίτλους ειδικών αντισωμάτων και ποσοστά ορομετατροπής και οροπροστασίας σε σχέση με ασθενείς που λάμβαναν συνθετικά DMARDs ή υγιείς μάρτυρες.<sup>142</sup> Αντίθετα, σε μελέτη από τη Βραζιλία με ασθενείς με NIA, ο τύπος της ανοσοτροποποιητικής αγωγής, οι δείκτες φλεγμονής ή η ενεργότητα της νόσου δεν διέφερε μεταξύ ανταποκριθέντων και μη-ανταποκριθέντων ασθενών. Το ποσοστό ορομετατροπής των ασθενών ήταν αθροιστικά χαμηλότερο σε σχέση με των υγιών μαρτύρων (83.2% vs. 95.6%).<sup>143</sup> Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν και από ερευνητές από την Ελβετία. Τα παιδιά που λάμβαναν ανοσοτροποποιητικές θεραπείες (MTX, αντι-TNF ή συνδυασμό αυτών) ως επί το πλείστον για NIA, εμφάνισαν υψηλά και παραπλήσια ποσοστά οροπροστασίας



μετά τον εμβολιασμό σε σύγκριση με ανοσοεπαρκείς μάρτυρες (73-87% vs 83-90%). Οι ασθενείς που λάμβαναν αντι-TNF εμφάνιζαν μια τάση για επίτευξη χαμηλότερων τίτλων αντισωμάτων σε σχέση με τη MTX.<sup>144</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι από μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΙΦΝΕ, φάνηκε ότι η θεραπεία με αντι-TNF παράγοντες συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά απώλειας της οροπροστασίας.<sup>145</sup> Όσο αφορά άλλες βιολογικές, θεραπείες, ασθενείς με ΝΙΑ υπό θεραπεία με TCZ πέτυχαν την ίδια ανοσιακή απόκριση με υγιείς μάρτυρες.<sup>134</sup>

### **Πνευμονιοκόκκος**

#### **Οδηγίες**

- ***Συστήνεται ο εμβολιασμός με PCV13 έναντι του πνευμονιοκόκκου για όλους τους παιδιατρικούς ασθενείς, σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών***
- ***Συστήνεται ο εμβολιασμός με PPSV23 μετά την ηλικία των 2 ετών για ασθενείς με ρευματικές παθήσεις που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία και τουλάχιστον δύο μήνες μετά την τελευταία δόση PCV13.***
- ***Συστήνεται μία επαναληπτική δόση PPSV23 τουλάχιστον 5 έτη μετά την πρώτη δόση.***

Το συζευγμένο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο χορηγείται από την ηλικία των δύο μηνών και απαιτούνται τρεις ή τέσσερις επαναληπτικές δόσεις ανάλογα με την ηλικία έναρξης του εμβολιασμού. Επάγει την ανοσιακή αντίδραση και μνήμη μέσω της οδού της εξαρτώμενης από τα Τ κύτταρα και θεωρείται ότι προκαλεί μακροχρόνια ανοσία έναντι των 13 πιο διεισδυτικών οροτύπων του πνευμονιοκόκκου.<sup>146</sup> Σε μελέτη όπου χρησιμοποιήθηκε το πρόδρομο επταδύναμο συζευγμένο εμβόλιο (PCV7), ασθενείς υπό αγωγή με μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη με ή χωρίς τη συγχρόνηση κορτικοστεροειδών έδειξαν παρόμοια ανοσιακή απόκριση και ικανοποιητικό επίπεδο τίτλων αντισωμάτων έναντι όλων των οροτύπων σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Επιπροσθέτως, ουδείς εμφάνισε πνευμονιοκοκκική νόσο κατά την περίοδο παρακολούθησης των δύο ετών. Σε ασθενείς με ΝΙΑ υπό θεραπεία με συνδυασμό csDMARDs και αντι-TNF παραγόντων, τετραπλασιασμός του τίτλου των αντισωμάτων επιτεύχθηκε σε χαμηλότερο ποσοστό σε σχέση με ασθενείς που λάμβαναν μόνο csDMARDs, χωρίς η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική.<sup>73</sup>

Το 23-δύναμο πολυσακχαριδικό εμβόλιο έναντι του πνευμονιοκόκκου (PPSV23) χορηγείται συμπληρωματικά του PCV13 μετά την ηλικία των 2 ετών σε ειδικές ομάδες, στις οποίες περιλαμβάνονται και οι παιδιατρικοί ασθενείς με ρευματικά νοσήματα που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική/ανοσοτροποποιητική θεραπεία. Από τις μελέτες αναφορικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του συγκεκριμένου εμβολίου σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα, μια εξ αυτών αφορά τον παιδιατρικό πληθυσμό. Στη μελέτη αυτή, οι ασθενείς με ΝΙΑ που λάμβαναν αντι-TNF και MTX εμφάνισαν παρόμοια ανοσιακή απόκριση (ορομετατροπή σε  $\geq 50\%$  των οροτύπων) στους 2 και 12 μήνες μετά τον εμβολιασμό.<sup>147</sup>

### **Μηνιγγιτιδόκοκκος**

#### **Οδηγίες**

- ***Συστήνεται ο εμβολιασμός σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών ανεξάρτητα από τη λήψη ανοσοτροποποιητικής αγωγής***

Δυο δημοσιευμένες μελέτες εξέτασαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του εμβολίου σε ασθενείς με ΝΙΑ.<sup>133,148</sup> Τα ποσοστά ορομετατροπής και τίτλου ειδικών IgG αντισωμάτων ήταν παρόμοια μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες ούτε αλλαγές στην ενεργότητα της νόσου κατά την περίοδο της μελέτης. Ο τίτλος των αντισωμάτων τέσσερα έτη μετά τον εμβολιασμό ήταν παρόμοιος,

ωστόσο, ο ρυθμός μείωσης του τίτλου των αντισωμάτων ήταν ταχύτερος σε ασθενείς οι οποίοι εν τω μεταξύ ξεκίνησαν αγωγή με βιολογικό παράγοντα.

### **Κοκκύτης-διφθερίτιδα-τέτανος**

#### **Οδηγίες**

- ***Συστήνεται ο εμβολιασμός σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών ανεξάρτητα από τη λήψη ανοσοτροποποιητικής αγωγής***

Σε αναδρομική μελέτη από την Ολλανδία, φάνηκε ότι οι παιδιατρικοί ασθενείς με ΝΙΑ χαμηλότερα ποσοστά προστατευτικών τίτλων αντισωμάτων έναντι της διφθερίτιδας και του τετάνου σε σχέση με παιδιά ίδιας ηλικίας. Η μεθοτρεξάτη και τα κορτικοστεροειδή δεν βρέθηκε να επηρεάζουν τους τίτλους των αντισωμάτων.<sup>149</sup>

### **Ιος της Ηπατίτιδας Α**

#### **Οδηγίες**

- ***Συστήνεται ο εμβολιασμός σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών ανεξάρτητα από τη λήψη ανοσοτροποποιητικής αγωγής***

Το αδρανοποιημένο εμβόλιο έναντι της ηπατίτιδας Α είναι εξαιρετικά αποτελεσματικό και ο μαζικός εμβολιασμός παιδιών οδήγησε σε μείωση κατά ~90% των καταγεγραμμένων κρουσμάτων στις ΗΠΑ.<sup>150</sup> Χορηγείται σε 2 δόσεις σε παιδιά άνω των 12 μηνών.

Η ανοσογονικότητα του εμβολίου σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις έχει ελεγχθεί σε μια σειρά από μελέτες. Ερευνητές από την Τουρκία μελέτησαν την ανοσιακή απόκριση μετά από εμβολιασμό με δύο δόσεις εμβολίου έναντι της ηπατίτιδας Α σε ασθενείς με ΝΙΑ. 91% των ασθενών και 100% των υγιών μαρτύρων πέτυχαν ορομετατροπή, αν και οι τίτλοι των αντισωμάτων ήταν χαμηλότεροι στους ασθενείς. Οι 4 μη ανταποκριθέντες ασθενείς είχαν ενεργή νόσο και βρίσκονταν υπό αγωγή με αντι-TNF παράγοντες.<sup>151</sup> Παρόμοια αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν πρόσφατα και από την Ελλάδα σε ασθενείς με αυτοφλεγμονώδη νοσήματα (κυρίως ΝΙΑ και οικογενή μεσογειακό πυρετό). 37% των ασθενών λάμβαναν κορτικοστεροειδή (μέση δόση 0.2 mg/kg), 42% MTX (μέση δόση 10 mg/m<sup>2</sup>), 46% κολχικίνη και 25% αναστολέα της IL-1. Η οροπροστασία δεν διέφερε μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων στους 1, 7 και 18 μήνες, ενώ αντίθετα οι τίτλοι των ειδικών αντισωμάτων ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα στα ίδια χρονικά σημεία.<sup>135</sup> Σε παλαιότερη μελέτη των ίδιων ερευνητών φάνηκε ότι ασθενείς με ΝΙΑ είχαν χαμηλότερα ποσοστά οροπροστασίας μετά την πρώτη δόση του εμβολίου σε σχέση με υγιείς μάρτυρες (48% vs 65%). Μετά και τη δεύτερη δόση, οροπροστασία επιτεύχθηκε στο 92% των ασθενών και 97% των μαρτύρων. Οι ασθενείς που λάμβαναν αντι-TNF παράγοντες είχαν καλύτερη ανοσιακή απόκριση σε σχέση με όσους λάμβαναν μονοθεραπεία με MTX ή συνδυασμό MTX/αντι-TNF. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και από μελέτες που περιελάμβαναν παιδιατρικούς ασθενείς με ΙΦΝΕ.<sup>152,153</sup>

### **Ιος της Ηπατίτιδας Β (HBV)**

#### **Οδηγίες**

- ***Συστήνεται ο εμβολιασμός σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών ανεξάρτητα από τη λήψη ανοσοτροποποιητικής αγωγής.***

Αναγνωρίστηκαν μελέτες ανοσιακής απόκρισης στο εμβόλιο της ηπατίτιδας Β σε παιδιατρικούς ασθενείς με ρευματικά νοσήματα (ΝΙΑ, ΣΕΛ) υπό ανοσοτροποποιητική αγωγή. Σε ασθενείς με ΝΙΑ, 97% των ασθενών και 100% των υγιών μαρτύρων πέτυχαν προστατευτικούς τίτλους anti-HBs, αν και οι τίτλοι ήταν χαμηλότεροι στους ασθενείς (137 vs

259 IU/ml). Η ανοσιακή απόκριση δεν φάνηκε να επηρεάζεται από τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή MTX.<sup>154</sup> Σε μελέτη ασθενών με νεανικό ΣΕΛ, 80% των ασθενών και 100% των μαρτύρων πέτυχαν τίτλους anti-HBs > 10 IU/ml μετά από τρεις δόσεις εμβολίου, διαφορά που δεν ήταν στατιστικά σημαντική, ενώ οι τίτλοι των anti-HBs ήταν χαμηλότεροι στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή, AZA και ανθελονοσιακά δεν βρέθηκε να επηρεάζει αρνητικά την ανοσιακή απόκριση.<sup>110</sup> Η επίδραση των βιολογικών θεραπειών και ειδικά των αντι-TNF παραγόντων στην ανοσογονικότητα του εμβολίου στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχει μελετηθεί. Τέλος, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τον προσδιορισμό του τίτλου των αντι-HBs αντισωμάτων και τη χορήγηση booster δόσεων σε περίπτωση χαμηλών τίτλων (βλ. συστάσεις για ενήλικες).

### **Ιος των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV)**

#### **Οδηγίες**

- ***Συστήνεται η ανοσοποίηση κοριτσιών και νεαρών γυναικών έναντι του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) σύμφωνα με το εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών ανεξάρτητα από τη λήψη ανοσοτροποποιητικής αγωγής.***

Ο εμβολιασμός έναντι του ιού των ανθρώπινων κονδυλωμάτων άλλαξε ριζικά τις έως σήμερα θεωρήσεις σχετικά με τη χρησιμότητα των εμβολίων μια και αποτελεί μέσο πρόληψης τόσο λοιμωδών όσο και κακοήθων νοσημάτων. Υπάρχουν δυο τύποι εμβολίου έναντι του HPV το διδύναμο (9/16) και το τετραδύναμο (HPV 9/16/18/21), ενώ το εμβολιαστικό σχήμα περιλαμβάνει τρεις δόσεις. Ειδικά για τους ασθενείς με ρευματικά νοσήματα, η πρόληψη της HPV λοίμωξης είναι ιδιαίτερα σημαντική, δεδομένου ότι σε επιδημιολογικές μελέτες έχει αναφερθεί έως και 50% αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης δυσπλασίας ή καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε ασθενείς με RA ή ΣΕΛ.<sup>155,156</sup> Παρά την εξαιρετική του αποτελεσματικότητα στην πρόληψη της HPV λοίμωξης και της εμφάνισης δυσπλασίας αλλά και εξαιρετικού προφίλ ασφάλειας,<sup>130,157</sup> μόνο το 21% κοριτσιών και γυναικών 9-26 ετών με συστηματικά φλεγμονώδη νοσήματα είχε λάβει τουλάχιστον μία δόση εμβολίου.<sup>158</sup>

Όσο αφορά την ανοσογονικότητα του εμβολίου σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοτροποποιητικές θεραπείες, τα διαθέσιμα δεδομένα προέρχονται από μελέτες ασθενών με NIA ή νεανικό ΣΕΛ. Σε μία από αυτές, τόσο οι ασθενείς με NIA όσο και οι υγιείς μάρτυρες πέτυχαν ορομετατροπή μετά τη χορήγηση του διδύναμου εμβολίου, αν και οι τίτλοι των ειδικών αντισωμάτων ήταν χαμηλότεροι στους ασθενείς, αλλά σε μη στατιστικά σημαντικό βαθμό.<sup>159</sup> Σε άλλη μελέτη με την τετραδύναμη εκδοχή του εμβολίου, οι Mok και συν. Έδειξαν ποσοστά ορομετατροπής στο 74-92% των ασθενών με ΣΕΛ και στο 93-98% των υγιών μαρτύρων. Τα θεραπευτικά σχήματα δεν βρέθηκαν να επηρεάζουν την ανοσιακή απόκριση, με μόνη εξαίρεση το συνδυασμό MMF με χαμηλές δόσεις κορτικοστεροειδών.<sup>160</sup> Οι Soybilgic και συν. Παρακολούθησαν κοορτή ασθενών που περιελάμβανε 27 κορίτσια και γυναίκες ηλικίας 12-26 ετών με ΣΕΛ. Όλες οι ασθενείς λάμβαναν υδρόξυχλωροκίνη, 59% κορτικοστεροειδή, 33% αζαθειοπρίνη και 22% MTX. Ορομετατροπή μετά τη χορήγηση του τετραδύναμου εμβολίου επιτεύχθηκε σε 94-100% των ασθενών, αναλόγως του γονοτύπου.<sup>161</sup> Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν δεδομένα για την ανοσιακή απόκριση του εμβολίου σε ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικές θεραπείες.

### **Ιος ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας (MMR)**

#### **Οδηγίες**

- ***Συστήνεται η ανοσοποίηση σύμφωνα με το εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών εκτός από παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν:***
  - ***υψηλές δόσεις συνθετικών DMARDs (MTX ≥15 mg/m<sup>2</sup>/ημ, κυκλοσπορίνη >2.5 mg/kg/ημ, σουλφασαλαζίνη >40 mg/kg/ημ or 2 g/ημ, AZA >3 mg/kg/ημ,***

**κυκλοφωσφαμίδη από του στόματος >2.0 mg/kg/ημ, λεφλουνομίδη >0.5 mg/kg/ημ, ή 6-μερκαπτοπουρίνη >1.5 mg/kg/ημ.**

- **υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών ( $\geq 2$  mg/kg ή  $\geq 20$  mg/ημ για  $\geq 2$  εβδομάδες).**
- **βιολογικούς παράγοντες**
- **Σε περίπτωση που προγραμματίζεται έναρξη ανοσοκατασταλτικής/ ανοσοτροποποιητικής αγωγής, η χορήγηση του εμβολίου συστήνεται να γίνεται 4 εβδομάδες πριν.**

Το τριπλό εμβόλιο έναντι ιλαράς, ερυθράς και παρωτίτιδας περιέχει ζώντες εξασθενημένους ιούς και χορηγείται σε δύο δόσεις σε παιδιά 12 μηνων και άνω. Το σύνθητες εμβολιαστικό σχήμα είναι μια δόση στην μεταβρεφική ηλικία και η επαναληπτική δόση χορηγείται σε ηλικία τεσσάρων με έξι ετών.

Σε ασθενείς με NIA, οι τίτλοι των αντισωμάτων έναντι της ερυθράς και της παρωτίτιδας, αλλά όχι έναντι της ιλαράς, βρέθηκαν να εξασθενούν ταχύτερα σε σχέση με υγιείς μάρτυρες.<sup>149</sup> Υπάρχουν τρεις μελέτες ανοσογονικότητας και ασφάλειας της επαναληπτικής δόσης του MMR σε ασθενείς με NIA, μια εκ των οποίων είναι τυχαιοποιημένη. Στη μελέτη αυτή, 131 παιδιά με NIA τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν αναμνηστική δόση MMR ή placebo. 46% των ασθενών λάμβανε MTX και μόλις 8% αντι-TNF παράγοντες. 12 μήνες μετά τη χορήγηση του εμβολίου, τα ποσοστά οροπροστασίας και οι τίτλοι των ειδικών αντισωμάτων ήταν υψηλότερα στους εμβολιασθέντες ασθενείς και για τα τρία παθογόνα του εμβολίου. Η χορήγηση MTX και αντι-TNF δεν επηρέασε αρνητικά την ανοσιακή απόκριση, αν και ο μικρός αριθμός ασθενών στη δεύτερη ομάδα δεν επέτρεψε την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Η χορήγηση του εμβολίου δεν σχετίστηκε με έξαρση του νοσήματος ή εκδήλωση κλινικής νόσησης από τα στελέχη του εμβολίου.<sup>131</sup> Η ίδια ερευνητική ομάδα είχε νωρίτερα δημοσιεύσει δεδομένα ασφάλειας σε 314 ασθενείς με NIA που έλαβαν το εμβόλιο. Κανένας από τους ασθενείς δεν εμφάνισε εικόνα συμβατή με ιλαρά, ερυθρά ή παρωτίτιδα, ούτε διαπιστώθηκε επιδείνωση σε κανένα δείκτη ενεργότητας της νόσου μετά τον εμβολιασμό.<sup>162</sup> Τέλος, σε άλλη μελέτη αξιολογήθηκε η ειδική κυτταρική ανοσιακή απόκριση σε 10 ασθενείς με NIA που λάμβαναν χαμηλή δόση MTX, 5 εκ των οποίων σε συνδυασμό με etanercept. Η θεραπεία δεν βρέθηκε να επηρεάζει την παραγωγή IFN- $\gamma$ (+) T λεμφοκυττάρων.<sup>163</sup>

### **Ιος της ανεμευλογιάς (VZV)**

#### **Οδηγίες**

- **Συστήνεται η ανοσοποίηση σύμφωνα με το εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών εκτός από παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν:**
  - **υψηλές δόσεις συνθετικών DMARDs (MTX  $\geq 15$  mg/m<sup>2</sup>/ημ, κυκλοσπορίνη >2.5 mg/kg/ημ, σουλφασαλαζίνη >40 mg/kg/ημ or 2 g/ημ, AZA >3 mg/kg/ημ, κυκλοφωσφαμίδη από του στόματος >2.0 mg/kg/ημ, λεφλουνομίδη >0.5 mg/kg/ημ, ή 6-μερκαπτοπουρίνη >1.5 mg/kg/ημ.**
  - **υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών ( $\geq 2$  mg/kg ή  $\geq 20$  mg/ημ για  $\geq 2$  εβδομάδες).**
  - **βιολογικούς παράγοντες**
  -

Το εμβόλιο της ανεμοβλογιάς περιέχει ζώντα εξασθενημένο ιούς ανεμευλογιάς (VZV) και χορηγείται σε παιδιά 12 μηνών και άνω που δεν έχουν νοσήσει. Τα δεδομένα σχετικά με την ανοσογονικότητα και την ασφάλεια του εμβολίου σε παιδιατρικούς ρευματικούς ασθενείς είναι λίγα. Οι Pileggi και συν. μελέτησαν την ανοσογονικότητα και ασφάλεια του εμβολίου σε 20 επίνοσους ασθενείς με NIA, όλοι από τους οποίους λάμβαναν MTX (μέση δόση: 16,4 mg/m<sup>2</sup>/ημ) και 65% πρεδνιζόνη (μέση δόση: 4.2 mg/ημ). Μετά από μία δόση, ορομετατροπή επιτεύχθηκε στο 50% των ασθενών και 72% των υγιών

μαρτύρων, αντίστοιχα ( $p=0.2$ ). Η πλειονότητα των ανταποκριθέντων ασθενών (80%) διατήρησε θετικούς τίτλους 12 μήνες μετά τον εμβολιασμό. Δεν παρατηρήθηκε επιδείνωση της υποκείμενης αρθρίτιδας, ούτε κλινικά έκδηλη ανεμευλογία.<sup>132</sup> Τέλος, σε μελέτη παιδιών και εφήβων με ΣΕΛ με ιστορικό ανεμευλογιάς, φάνηκε ότι ο εμβολιασμός έναντι του VZV είχε ως αποτέλεσμα παραπλήσια αύξηση του τίτλου των ειδικών αντισωμάτων αλλά χαμηλότερα ποσοστά ειδικών CD4+ και CD8+ T λεμφοκυττάρων στους ασθενείς σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες.<sup>164</sup>

### **Φυματίωση (BCG)**

#### **Οδηγίες**

- ***Δεν συστήνεται η ανοσοποίηση με Βάκιλο Calmette-Guérain (BCG) σε ασθενείς υπό ανοσοτροποποιητική αγωγή***

Το εμβόλιο έναντι της φυματίωσης θεωρείται ότι προστατεύει βρέφη και παιδιά από γενικευμένη φυματίωση και φυματιώδη μηνιγγίτιδα. Πρόσφατα, η οδηγία για καθολικό εμβολιασμό με το BCG στην Α' τάξη του Δημοτικού αποσύρθηκε και διατηρήθηκε μόνο για νεογνά υψηλού κινδύνου ή μεγαλύτερα βρέφη και παιδιά έως 5 ετών που ανήκουν στις ίδιες κατηγορίες που δεν έχουν εμβολιασθεί.

### **Εμβολιασμός ταξιδιωτών**

#### **Οδηγίες**

- ***Σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις υπό ανοσοκατασταλτική αγωγή που πρόκειται να ταξιδέψουν σε περιοχές υψηλού κινδύνου για συγκεκριμένες λοιμώξεις που προλαμβάνονται με εμβολιασμό, ισχύουν οι γενικές συστάσεις εμβολιασμού ταξιδιωτών με την εξαίρεση των ζώντων εξασθενημένων εμβολίων έναντι:***
  - ***κίτρινου πυρετού***
  - ***χολέρας***
  - ***Ιαπωνικής Εγκεφαλίτιδας***
  - ***τυφοειδούς πυρετού και***
  - ***πολυομυελίτιδας***
- ***Σε εξαιρετικές περιπτώσεις που απαιτείται η χορήγηση του εμβολίου έναντι του κίτρινου πυρετού απαιτείται η διακοπή της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας πριν τη χορήγηση του εμβολίου και η επανέναρξη της μετά τη χορήγηση του εμβολίου.***

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή και πρόκειται να ταξιδέψουν σε ενδημικές περιοχές για λοιμώξεις που μπορούν να προληφθούν με εμβολιασμό, συνιστάται να υπόκεινται στους συνήθεις εμβολιασμούς που προτείνονται για το γενικό πληθυσμό. Σε ανάλογες περιπτώσεις η παραπομπή και η συνεργασία με ειδικό λοιμωξιολόγο είναι απαραίτητη.

Σε γενικές γραμμές η χορήγηση ζώντων εξασθενημένων εμβολίων αντενδείκνυται ενώ επιτρέπεται η χορήγηση αδρανοποιημένων εμβολίων όπως Ηπατίτιδας Β, Ηπατίτιδας Α, μηνιγγιτιδοκόκκου, λύσσας, Ιαπωνικής εγκεφαλίτιδας (αδρανοποιημένο - Inactivated JE), εγκεφαλίτιδας από κρότωνες (Tick born encephalitis), χολέρας (αδρανοποιημένο - Inactivated cholera), τυφοειδούς πυρετού (αδρανοποιημένο - Inactivated typhoid) και πολυομυελίτιδας (αδρανοποιημένο - Inactivated polio).

#### **Εμβόλιο έναντι κίτρινου πυρετού**

Σύμφωνα με τις οδηγίες του ΚΕΕΛΠΝΟ, το εμβόλιο του κίτρινου πυρετού συστήνεται σε όλους τους ταξιδιώτες που θα επισκεφθούν χώρες και περιοχές στην Υποσαχάρια Αφρική και τη τροπική Νότια Αμερική με κίνδυνο μετάδοσης του ιού του κίτρινου πυρετού και σε όσους το απαιτεί η χώρα προορισμού τους. Το εμβόλιο περιέχει ζώντα αδρανοποιημένο ιό (στέλεχος Rockefeller YF17D) και χορηγείται υποδορίως σε μία

δόση των 0,5 ml. Προστατευτικά αντισώματα αναπτύσσονται μετά από 10 ημέρες. Σύμφωνα με τον Διεθνή Υγειονομικό Κανονισμό απαιτείται η χορήγηση μιας αναμνηστικής δόσης κάθε 10 έτη.

Λόγω του κινδύνου ανάπτυξης διεισδυτικής νόσου (Yellow fever vaccine-associated neurologic/YF-AND or viscerotropic/YEL-AVD disease) μετά τη χορήγηση του ζώντος εμβολίου σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, η χορήγηση του εμβολίου αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς. (MMWR 2010)

#### **Κορτικοστεροειδή**

Σε μελέτη παρατήρησης με 102 συμμετέχοντες<sup>165</sup> (34 ασθενείς με συστηματική λήψη ισοδύναμης δόσης πρεδνιζόνης 7 mg/μέρα για διάμεση διάρκεια 10 μηνών, εκ των οποίων 14 έπασχαν από συστηματική αυτοάνοση νόσο, 9 από ρευματοειδή αρθρίτιδα, 8 από λοίμωξη αναπνευστικού και 3 από άλλες παθήσεις, και 68 υγιείς ως ομάδα ελέγχου) που εμβολιάστηκαν έναντι του κίτρινου πυρετού (live attenuated YF17D) δεν παρατηρήθηκε καμία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι ασθενείς που λάμβαναν κορτικοστεροειδή εμφάνισαν πιο συχνά μέτρια/σοβαρή τοπική αντίδραση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (12% και 2% , αντίστοιχα). Η ανοσογονικότητα σε ασθενείς που λάμβαναν κορτικοστεροειδή, κρίθηκε ικανοποιητική. Όλοι οι ασθενείς που ελέχθησαν (n=20) ανέπτυξαν ειδικά εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του κίτρινου πυρετού σε τίτλο >1:10, 6 μήνες μετά τον εμβολιασμό.

Με βάση τα δεδομένα αυτής της μελέτης, η θεραπεία με κορτικοστεροειδή δεν είναι αντένδειξη για το ζων εξασθενημένο εμβόλιο του κίτρινου πυρετού όταν η χορήγηση είναι είτε βραχυπρόθεσμη (< 14 ημέρες) και/ή σε χαμηλή έως μέτρια δοσολογία (< 20 mg πρεδνιζόνης ή ισοδυνάμου ανά ημέρα για ενήλικες). Ωστόσο, το μέγεθος δείγματος είναι υπερβολικά μικρό για να αποκλείσει κατηγορηματικά ο κίνδυνος σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας και να διεξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

#### **Κλασσικά συνθετικά και βιολογικά DMARDs**

Σε αναδρομική μελέτη<sup>166</sup> που πραγματοποιήθηκε σε 70 ασθενείς που εμβολιάστηκαν έναντι του κίτρινου πυρετού 60 μέρες πριν την έρευνα και έπασχαν από RA (n=54), ΣΕΛ (n=11), ΣπΑ (n=5) ή σκληρόδερμα (n=2) και λάμβαναν αγωγή με MTX (n=42), κορτικοστεροειδή (n=22), σουλφασαλαζίνη (n=26), λεφλουνομίδη (n=18), CYC (n=3) και bDMARDs (n=9), αναφέρθηκαν μόνο ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες (22%), ακόμα και μεταξύ των ασθενών που έπαιρναν θεραπεία με bDMARDs. Το ποσοστό αυτό ήταν συγκρίσιμο με μελέτες της τρέχουσας βιβλιογραφίας που αναφέρουν ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες σε λιγότερο από το 25 % των ανοσοεπαρκών ασθενών.

Σε άλλη μελέτη παρατήρησης που αφορά τον αναμνηστικό εμβολιασμό 17 ασθενών έναντι του κίτρινου πυρετού (live attenuated YF17D), 1 μήνα μετά την τελευταία έγχυση infliximab, τα επίπεδα IgG και IgM αντισωμάτων μετά τον εμβολιασμό κρίθηκαν ως ικανοποιητικά και προστατευτικά.<sup>167</sup> Σε όλους τους ασθενείς συγχρηγοούνταν MTX ενώ κανένας ασθενής δεν λάμβανε στεροειδή κατά τη στιγμή της αναμνηστικού εμβολιασμού. Ανεπιθύμητες ενέργειες δεν παρατηρήθηκαν. Τα δεδομένα προέρχονται από ένα μάλλον μικρό αριθμό ασθενών και υποστηρίζουν ότι η θεραπεία με infliximab δεν είναι αντένδειξη για αναμνηστικό εμβολιασμό έναντι του κίτρινου πυρετού, εφόσον έχει παρέλθει διάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων από την τελευταία θεραπεία. Τα ευρήματά αυτά όμως δεν πρέπει να επεκταθούν σε ταξιδιώτες που λαμβάνουν την πρώτη de novo ανοσοποίηση, ενώ λαμβάνουν infliximab ή οποιαδήποτε άλλη βιολογική θεραπεία.

Συμπερασματικά, τα δεδομένα για τον εμβολιασμό έναντι κίτρινου πυρετού ασθενών είναι περιορισμένα και προέρχονται από μικρές, μη τυχαιοποιημένες ή/και μη ελεγχόμενες μελέτες. Λόγω της έλλειψης επαρκών δεδομένων ασφάλειας, αλλά και του κινδύνου η χορήγηση του εμβολίου να οδηγήσει σε αναπαραγωγή του ιού και διεισδυτική λοίμωξη, συστήνεται να αποφεύγεται ο εμβολιασμός κατά τη διάρκεια της χορήγησης

ανοσοτροποποιητικής θεραπείας, αλλά και εφόσον δεν έχει παρέλθει ασφαλές διάστημα από τη διακοπή της.

Σε ασθενείς που ο θεράπων ιατρός μετά από συνεργασία με τον ειδικό λοιμωξιολόγο, κρίνει ότι η χορήγηση του εμβολίου είναι επιβεβλημένη, συστήνεται διακοπή της ανοσοκατασταλτικής αγωγής και επανέναρξη μόνο μετά από επαρκές χρονικό διάστημα μετά τον εμβολιασμό. Συγκεκριμένα, συστήνεται διακοπή των στεροειδών για τουλάχιστον 4 εβδομάδες, διακοπή των csDMARDs για τουλάχιστον 12 εβδομάδες (περισσότερο για τη λεφλουνομίδη λόγω μεγάλου χρόνου ημιζωής, κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού), διακοπή των bDMARDs (πλην RTX) για τουλάχιστον 12 εβδομάδες ή 5 χρόνους ημιζωής (το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μεταξύ των 2) και διακοπή RTX για τουλάχιστον 24 εβδομάδες. Η έναρξη ή επανέναρξη ανοσοτροποποιητικής αγωγής συστήνεται να γίνεται εφόσον παρέλθει διάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων μετά τον εμβολιασμό.

### **Εμβόλια έναντι της ηπατίτιδας Α (Hepatitis A Virus - HAV)**

Σύμφωνα με τις οδηγίες του ΚΕΕΛΠΝΟ, το εμβόλιο της ηπατίτιδας Α συστήνεται σε όσους ταξιδεύουν προς χώρες μέτριας ή υψηλής ενδημικότητας για ηπατίτιδα Α ανεξαρτήτως σκοπού, συχνότητας και διάρκειας ταξιδιού. Αυξημένος κίνδυνος υπάρχει στις χώρες της Αφρικής, Μέσης Ανατολής, Κεντρικής και Νοτίου Αμερικής και Ασίας. Μέτριος κίνδυνος υπάρχει σε χώρες της Ανατολικής Ευρώπης, Μεσογείου και μερικές της Μέσης Ανατολής. Συστήνεται επίσης σε όσους επισκέπτονται χώρες με χαμηλή ενδημικότητα (ΗΠΑ, Δυτική Ευρώπη και Αυστραλία), εάν πρόκειται να καταναλώσουν τρόφιμα και νερό σε μη αστικές περιοχές όπου το υγειονομικό επίπεδο είναι χαμηλό και μετά από φυσικές καταστροφές οπότε αυξάνονται οι επιδημίες. Ταξιδιώτες κάτοικοι Ελλάδας >45 ετών έχουν πιθανή ανοσία, αν όμως υπάρχει αμφιβολία τότε το εμβόλιο πρέπει να χορηγείται. Η χορήγηση του εμβολίου σε άτομα με ανοσία δεν αυξάνει τη πιθανότητα παρενεργειών

Το εμβόλιο περιέχει αδρανοποιημένο ιο και χορηγείται ενδομυϊκά στο δελτοειδή, στους ενήλικες και τα παιδιά άνω των 2 ετών. Το εμβόλιο μπορεί να χορηγηθεί είτε με 1 δόση (προστασία για 1 έτος), είτε σε 2 δόσεις με μεσοδιάστημα 6-12 ή 18 μηνών, οπότε παρέχεται προστασία για τουλάχιστον 10-20 έτη. Σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα μπορεί να χρειαστούν επιπλέον δόσεις.

Σε ενήλικες ασθενείς με ρευματικές παθήσεις έχουν πραγματοποιηθεί δύο μελέτες που εξέτασαν την ανοσογονικότητα και ασφάλεια του εμβολίου της Ηπατίτιδας Α. Η πρώτη ήταν μια αναδρομική μελέτη στην οποία εξετάστηκε η οροπροστασία μετά τον εμβολιασμό για ηπατίτιδα Α σε 173 ασθενείς θεραπευόμενους με ανοσοκατασταλτικά.<sup>168</sup> Το 64% από τους εμβολιασθέντες ήταν προστατευμένοι 4 εβδομάδες μετά την 1η δόση του εμβολίου, και 95 % προστατεύονταν μετά από 2 δόσεις του εμβολίου. Το ποσοστό οροπροστασίας διέφερε μεταξύ των χρησιμοποιούμενων ανοσοκατασταλτικών και ήταν χαμηλότερο για θεραπεία με αντι-TNF (46 % μετά από 1 δόση, 79 % μετά από 2 δόσεις), ενδιάμεσο για την AZA ή MTX (62 % μετά από 1 δόση, 98 % μετά από 2 δόσεις) και υψηλότερο για άλλες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες (κυτταροστατικά, λεφλουνομίδη, ιντερφερόνη, τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη, natalizumab, tocilizumab- με ποσοστά προστασίας του 67 % μετά από μία δόση και 100 % μετά από δύο δόσεις του εμβολίου).

Η δεύτερη μελέτη ήταν προοπτική και πραγματοποιήθηκε σε δείγμα 53 ασθενών με RA που έλαβαν το εμβόλιο σε 2 δόσεις (0 και 6 μήνες).<sup>169</sup> Ο εμβολιασμός ήταν ασφαλής και δεν παρατηρήθηκαν εξάρσεις της RA. Το 86 % των ασθενών επέτυχε προστασία μετά από 24 μήνες (όριο: 20 mIU/mL). Με χρήση του 10 mIU/ml ως κατώτατο όριο παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας μετά τον πρώτο εμβολιασμό: 73% υπό θεραπεία με αντι-TNF είχε προστασία μετά από 1 μήνα έναντι 15% υπό MTX+αντι-TNF και 6% των ασθενών υπό MTX. Αρνητική επίδραση στα ποσοστά ορομετατροπής μετά από εμβολιασμό έναντι ηπατίτιδας Α σε ασθενείς υπό αντι-TNF (infliximab ή adalimumab) αναφέρθηκε επίσης σε 419 ασθενείς με ΙΦΝΕ.<sup>170</sup>

Συμπερασματικά, ο εμβολιασμός πρέπει να διενεργείται  $\geq 2$  εβδομάδες πριν το ταξίδι και κατά προτίμηση 4 εβδομάδες πριν. Οι ασθενείς με ρευματικές παθήσεις μπορεί να μην προστατεύονται επαρκώς με 1 μόνο δόση του εμβολίου ιδίως εφόσον λαμβάνουν αγωγή με MTX ή/και αντι-TNF. Συστήνεται ο εμβολιασμός με 2 δόσεις, με ενδιάμεσο διάστημα 6 μηνών, να ολοκληρώνεται πριν την αναχώρηση. Όποτε είναι δυνατόν, πρέπει να δοθεί η 1η δόση του εμβολίου πριν την έναρξη της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Εάν ο χρόνος το επιτρέπει, συστήνεται να εξετάζεται η ορομετατροπή 4 εβδομάδες πριν από την αναχώρηση και, αν κριθεί απαραίτητο, να χορηγείται ανοσοσφαιρίνη (0.02 mL/kg). Η χορήγηση γ σφαιρίνης συστήνεται επίσης εάν ο χρόνος δεν επιτρέπει επαρκή εμβολιασμό (π. χ.< δύο εβδομάδες πριν από το ταξίδι), αλλά και σε ταξιδιώτες που επιλέγουν να μην εμβολιαστούν με το εμβόλιο της ηπατίτιδας Α.

#### **Εμβόλιο έναντι μηνιγγιτιδόκοκκου**

Σύμφωνα με τις οδηγίες του ΚΕΕΛΠΝΟ, το εμβόλιο έναντι μηνιγγιτιδόκοκκου συστήνεται σε ταξιδιώτες σε χώρες που ανήκουν στη «Ζώνη της μηνιγγίτιδας» στην Υποσαχάρια Αφρική κατά την εποχή της ξηρασίας (Δεκέμβριο- Ιούνιο). Εναλλακτικά και κατά περίπτωση σε ταξιδιώτες προς άλλες χώρες της Υποσαχάριας Αφρικής, ανεξαρτήτως εποχής, εφόσον υπάρχει επιδημική έξαρση. Επιπλέον, η Σαουδική Αραβία απαιτεί πιστοποιητικό εμβολιασμού εντός της τελευταίας τριετίας, πριν από την έκδοση βίζας εισόδου στη χώρα, για τα προσκυνήματα Hajj ή Umrah. Πιστοποιητικό εμβολιασμού απαιτείται και από κάποια πανεπιστήμια του εξωτερικού, συμπεριλαμβανομένων και των Η.Π.Α.

Υπάρχουν δύο μεγάλες κατηγορίες εμβολίων κατά του μηνιγγιτιδοκόκκου: τα πολυσακχαριδικά (MPSV4) και τα συζευγμένα (MCV4). Λόγω των θεωρητικών πλεονεκτημάτων του MCV4 έναντι του MPSV4 εμβολίου, προβλέπεται ότι το MCV4 θα αντικαταστήσει σταδιακά το τελευταίο. Το εμβόλιο MCV4 χορηγείται σε μία δόση ενδομυϊκά. Η αναγκαιότητα αναμνηστικής δόσης δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί. Το εμβόλιο MPSV4 χορηγείται σε μία δόση υποδόρια και η αναμνηστική δόση θα πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε 3-5 έτη, εφόσον ο κίνδυνος νόσησης συνεχίζει να υφίσταται.

Δεν υπάρχουν μελέτες με χρήση μηνιγγιτιδοκοκκικού εμβολίου σε ενήλικες ασθενείς. Τα δεδομένα που υπάρχουν ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού προέρχονται από παιδιατρικούς ασθενείς.<sup>133</sup> Οι οδηγίες για τον εμβολιασμό των ταξιδιωτών με ρευματικές παθήσεις είναι ίδιες με αυτές του γενικού πληθυσμού. Ο εμβολιασμός συστήνεται ειδικά σε ασθενείς με ΣΕΛ ή ρευματική πάθηση που συνοδεύεται από ανατομική ή λειτουργική ασπληνία ή με ανοσολογικά ελλείμματα του συμπληρώματος (C3, C5-C9). Συστήνεται να προτιμάται το συζευγμένο εμβόλιο για λόγους καλύτερης ανοσογονικότητας σε σχέση με το πολυσακχαριτικό.<sup>171</sup>

#### **Εμβόλιο για τον τυφοειδή πυρετό/χολέρα**

Οι συστάσεις εμβολιασμού για τους ασθενείς με ρευματικές παθήσεις είναι ίδιες με αυτές που ισχύουν στο γενικό πληθυσμό. Συστήνεται όμως να αποφεύγεται ο εμβολιασμός με τα ζώντα αδρανοποιημένα εμβόλια και να χορηγούνται τα αντίστοιχα αδρανοποιημένα εμβόλια.

#### **Συμπεράσματα**

Η χορήγηση των απαραίτητων εμβολίων πρέπει να αποτελεί μέρος της καθημερινής κλινικής πράξης του ρευματολόγου που παρακολουθεί παιδιατρικούς ή ενήλικες ασθενείς με χρόνιες ρευματικές παθήσεις που λαμβάνουν ανοσοτροποποιητικές θεραπείες. Τα πλούσια δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας και οι ανανεωμένες κατευθυντήριες συστάσεις ή οδηγίες των Επιστημονικών Εταιρειών τονίζουν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των εμβολίων σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Οι παρούσες Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ομάδας Εργασίας της ΡΑ πιστεύουμε ότι θα συμβάλλουν στην καλύτερη ενημέρωση των Ρευματολόγων και την αύξηση της εμβολιαστικής κάλυψης σε αυτή την ευαίσθητη ομάδα ασθενών.





**Πίνακας 1**

**Οδηγίες για τη χορήγηση εμβολίων σε ασθενείς με ενήλικες (Α) και παιδιατρικούς (Β) ασθενείς με ρευματικές παθήσεις**

**Α.**

<b>Εμβόλιο</b>	<b>Οδηγίες</b>	<b>Σχόλια</b>
<b>Ενήλικες ασθενείς</b>		
<b>Ιός γρίπης</b>	Για όλους τους ασθενείς με ρευματικές παθήσεις, συστήνεται ο ετήσιος εμβολιασμός έναντι του ιού της γρίπης.	Μία δόση αντιγριπικού εμβολίου πριν την έναρξη της επιδημικής περιόδου.
<b>Πνευμονιόκοκκος</b>	Για όλους τους ενήλικες ασθενείς με ρευματικές παθήσεις υπό ανοσοτροποποιητικές θεραπείες συστήνεται ο εμβολιασμός τόσο με το 13δύναμο συζευγμένο (PCV13) όσο και με το 23δύναμο πολυσακχαριδικό εμβόλιο (PPSV23)*	* PCV13: 1 δόση εφάπαξ PPSV23: < 65 έτη: 2 δόσεις (ανά 5 έτη) > 65 έτη: 1 δόση (≥ 5 έτη από τη προηγούμενη) - Βλ. αναλυτικά σχήμα 1 και Παράρτημα 2
<b>Έρπητας ζωστήρας</b>	Για ασθενείς ≥ 50 ετών με ρευματικές παθήσεις συστήνεται ο εμβολιασμός με μία εφάπαξ δόση εμβολίου έναντι του έρπητα ζωστήρα <ul style="list-style-type: none"> <li>- πριν τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής* ή</li> <li>- κατά τη διάρκεια της ανοσοκατασταλτικής αγωγής εκτός από ασθενείς: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Υπό αγωγή με: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Κορτικοστεροειδή (≥20 mg πρεδνιζόνης ημερησίως ή ισοδύναμη αυτής)</li> <li>- Βιολογικούς παράγοντες</li> </ul> </li> <li>✓ Με οποιαδήποτε κλινική ή εργαστηριακή ένδειξη διαταραχής της κυτταρικής ανοσίας</li> </ul> </li> </ul>	* Για τους βιολογικούς παράγοντες: 2-4 εβδομάδες πριν την έναρξη της αγωγής.  - Το εμβόλιο μπορεί να χορηγηθεί και σε ασθενείς με ιστορικό έρπητα ζωστήρα.
<b>Ιός Ηπατίτιδας Β</b>	Για ασθενείς που δεν έχουν εμβολιαστεί ή εκτεθεί στον HBV (anti-HBc -), συστήνεται ο εμβολιασμός έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β εαν συνυπάρχουν παράγοντες κινδύνου*	* Βλ. παράγοντες κινδύνου (πίνακας 3) και εμβολιαστικό σχήμα (Παράρτημα 1)

B.

Εμβόλιο	Οδηγίες	Σχόλια
<b>Παιδιατρικοί ασθενείς</b>		
<b>Ιος γρίπης</b>	Για όλους τους παιδιατρικούς ασθενείς >6 μηνών με ρευματικά νοσήματα υπό ανοσοτροποποιητική αγωγή, συστήνεται ο ετήσιος εμβολιασμός έναντι του ιού της γρίπης	- Συστήνεται το αντιγριπικό εμβόλιο να χορηγείται πριν την έναρξη της επιδημικής περιόδου (Οκτώβριος). - Για ασθενείς 6 μηνών - 8 ετών χωρίς ιστορικό αντιγριπικού εμβολιασμού ή που εμβολιάστηκαν με μία δόση τα προηγούμενα έτη, χορηγούνται 2 δόσεις εμβολίου (Οκτώβριος και Φεβρουάριος) και εν συνεχεία μια δόση ανά έτος (Οκτώβριος).
<b>Πνευμονιόκοκκος</b>	- Για όλους τους παιδιατρικούς ασθενείς, συστήνεται ο εμβολιασμός με PCV13 (σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών) - Για ασθενείς με ρευματικές παθήσεις που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία, συστήνεται ο εμβολιασμός με PPSV23 μετά την ηλικία των 2 ετών (≥ 2 μήνες μετά την τελευταία δόση PCV13) και μια επαναληπτική δόση ≥ 5 έτη μετά την 1η δόση.	
<b>Ιος ανεμευλογιάς</b>	Για όλους τους παιδιατρικούς ασθενείς συστήνεται ο εμβολιασμός (σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών) εκτός αντενδείξεων*.	<u>*Αντενδείξεις</u>
<b>Ιοι ιλαράς - ερυθράς - παρωτίτιδας (MMR)</b>		Συγχορηγούμενη αγωγή με: - υψηλές δόσεις csDMARDs (MTX ≥15 mg/m <sup>2</sup> /ημ, κυκλοσπορίνη >2.5 mg/kg/ημ, σουλφασαλαζίνη >40 mg/kg/ημ or 2 g/ημ, AZA >3 mg/kg/ημ, κυκλοφωσφαμίδη pos >2.0 mg/kg/ημ, λεφλουνομίδη >0.5 mg/kg/ημ, ή 6-μερκαπτοπουρίνη >1.5 mg/kg/ημ. - Υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών (≥2 mg/kg ή ≥20 mg/ημ για ≥2 εβδομάδες). - Βιολογικούς παράγοντες
<b>Ιος Ηπατίτιδας Β</b>	Για όλους τους παιδιατρικούς ασθενείς συνιστούνται οι εμβολιασμοί (σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών) ανεξάρτητα από τη λήψη ανοσοτροποποιητικής αγωγής	
<b>Ιος ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)</b>		
<b>Ιος ηπατίτιδας Α</b>		
<b>Μηνιγγιτιδόκοκκος</b>		
<b>Κοκκύτης-Διφθερίτιδα-Τέτανος</b>		

Πίνακας 2

Εμβόλιο										
	Πνευμονιόκοκκος	Γρίπη	Ηπατίτιδα Β	Ηπατίτιδα Α	HPV	Έρπης ζωστήρας	Μηνιγγιτιδό-κοκκος	MMR	Ανεμευ-λογιά	DTaP/Tdap
<b>Κορτικοστεροειδή</b>	↔ (< 10 mg/ημ.) ↓ (≥ 10 mg/ημ.)	↔ (< 10 mg/ημ.)	↔ (< 10 mg/ημ.)	↔	↔ (< 10 mg/ημ.)	↔			↓	↔
<b>csDMARDs</b>	↓	↓ ή ↔	↔	↔ ή ↓	↔	↔	↔	↔	↓	↔
<b>Anti-TNF</b>	↔	↔ ή ↓	↓	↓	↔		↔			
<b>Rituximab</b>	↓	↓								

Επίδραση των ανοσοτροποποιητικών θεραπειών στην ανοσογονικότητα των εμβολίων σε ασθενείς με ρευματικές παθήσει

Abatacept	↓	↓	
Tocilizumab	↔	↔*	
Secukinumab		↔	↔

---

Δείτε το κείμενο για λεπτομέρειες.

csDMARDS: Κλασικά συνθετικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, TNF: παράγοντας νέκρωσης όγκου

\* δεδομένα από υγιείς μάρτυρες μόνο.

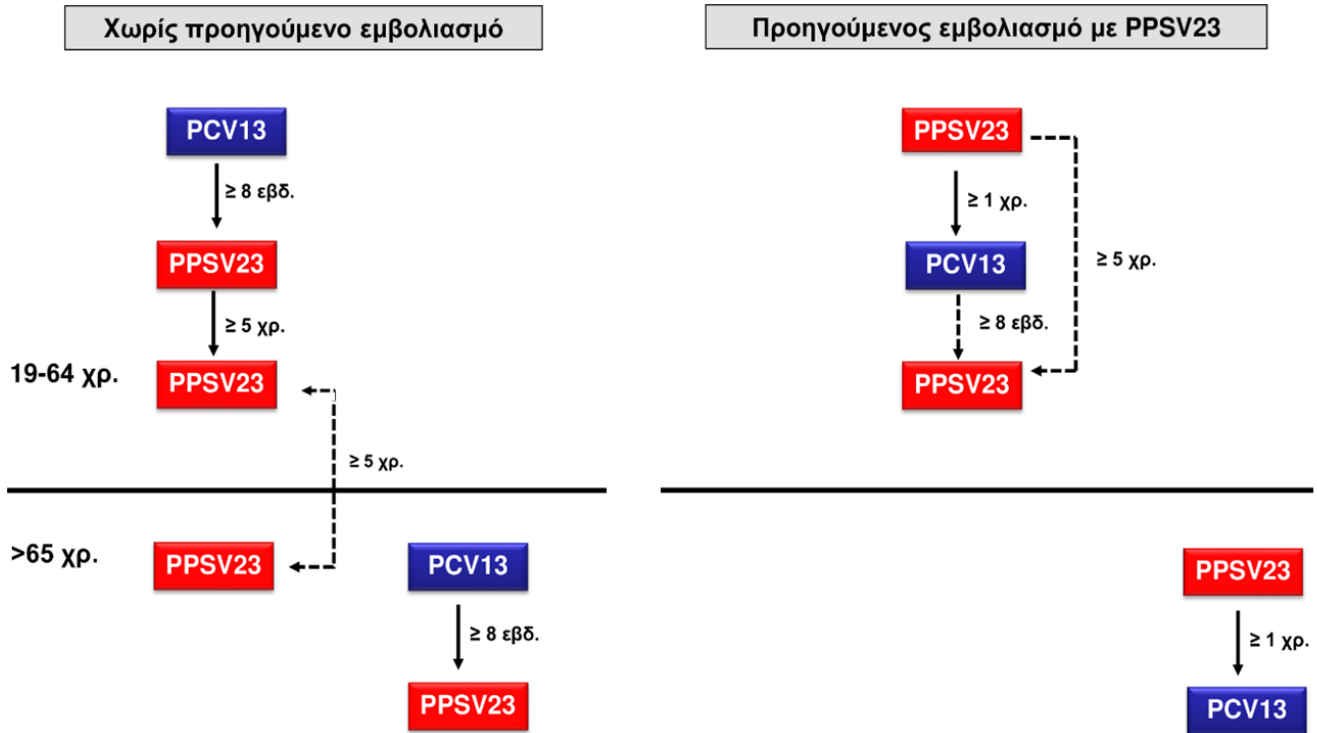
### Πίνακας 3

#### Παράγοντες κινδύνου για έκθεση στον ιό της ηπατίτιδας Β

Παράγοντες κινδύνου για έκθεση στον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV)
1. Σεξουαλικά ενεργά άτομα που <b>δε βρίσκονται σε αμοιβαία μονογαμική σχέση</b>
2. Άτομα που εκτιμώνται ή λαμβάνουν θεραπεία για <b>σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα</b>
3. Άτομα με ιστορικό <b>ενεργής ή πρόσφατης χρήσης ενδοφλεβίων ουσιών</b>
4. <b>Ομοφυλόφιλοι άνδρες</b>
5. <b>Επαγγελματίες υγείας και εργαζόμενοι δημόσιας υγεινής</b> με κίνδυνο να εκτεθούν σε αίμα ή άλλα μολυσματικά βιολογικά υγρά
6. <b>Άτομα &lt; 60 ετών με σακχαρώδη διαβήτη</b> αμέσως μετά τη διάγνωση
7. <b>Άτομα ≥ 60 ετών με σακχαρώδη διαβήτη, βάσει του κινδύνου έκθεσης στον HBV</b> , συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου από την ανάγκη για συχνές μετρήσεις τιμών γλυκόζης σε μονάδες χρονίως πασχόντων ή του κινδύνου να εμφανίσουν επιπλοκές μετά από λοίμωξη με HBV (π.χ. χρόνιος αλκοολισμός, μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα)
8. Άτομα με: - <b>τελικού σταδίου χρόνια νεφρική νόσο ή</b> - <b>HIV λοίμωξη ή</b> - <b>χρόνια ηπατοπάθεια</b>
9. Άτομα στο <b>οικογενειακό περιβάλλον ή σεξουαλικοί σύντροφοι</b> ατόμων με θετικό αντιγόνο επιφανείας (HBsAg)
10. <b>Ταξιδιώτες</b> σε περιοχές με ενδιάμεση (2-8%) ή υψηλή ενδημικότητα (≥8%) για τον HBV
11. <b>Εργαζόμενοι</b> σε: - μονάδες θεραπείας ασθενών με σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα - κέντρα ελέγχου και θεραπείας ασθενών με HIV - μονάδες αποτοξίνωσης - υγειονομικές δομές που προσφέρουν υπηρεσίες σε χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών και ομοφυλόφιλους άνδρες - σωφρονιστικά ιδρύματα - μονάδες αιμοκάθαρσης και - ιδρύματα με άτομα με νοητική υστέρηση.

### Σχήμα 1

Σχήμα για τη χορήγηση πνευμονιοκοκκικών εμβολίων σε ενήλικες ασθενείς με ρευματικές παθήσεις υπό ανοσοτροποποιητική αγωγή



## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

### ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

- Σε επίνοσα άτομα που δεν έχουν εμβολιαστεί ή έχουν εμβολιαστεί ατελώς, συνιστάται η συμπλήρωση εμβολιαστικού σχήματος 3 δόσεων.
- Το προτεινόμενο σχήμα εμβολιασμού είναι στους 0, 1 και 6 μήνες. Η δεύτερη δόση του εμβολίου πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 1 μήνα μετά την πρώτη. Η τρίτη δόση πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 2 μήνες μετά τη δεύτερη δόση και τουλάχιστον 4 μήνες μετά την πρώτη.
- Ενήλικες ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο υπό αιμοκάθαρση πρέπει να εμβολιάζονται με διπλάσια δόση αντιγόνου (40 μg/δόση) και να χορηγούνται συνολικά 3 (0, 1, 6 μήνες) ή 4 δόσεις (0, 1, 2, 6 μήνες) αναλόγα με τις οδηγίες της παρασκευάστριας εταιρίας.



## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2

### Οδηγίες χορήγησης πνευμονιοκοκκικών εμβολίων σε ενήλικες ρευματικούς ασθενείς

#### Ασθενείς 19-64 ετών:

- Αν δεν έχουν εμβολιασθεί με PCV13 ή PPSV23, συστήνεται να γίνεται πρώτα το PCV13 και μετά 8 εβδομάδες το PPSV23. Μία δεύτερη δόση PPSV23 συστήνεται να γίνεται  $\geq 5$  χρόνια μετά την πρώτη δόση.
- Αν έχουν εμβολιασθεί με PCV13, συστήνεται μία πρώτη δόση PPSV23  $\geq 8$  εβδομάδες μετά το PCV13 και μία δεύτερη δόση PPSV23  $\geq 5$  χρόνια μετά την πρώτη δόση.
- Αν έχει γίνει μία δόση PPSV23, συστήνεται να γίνει μία δόση PCV13  $\geq 1$  χρόνο μετά το PPSV23 και μία δεύτερη δόση PPSV23  $\geq 1$  χρόνο μετά το PCV13 και  $\geq 5$  χρόνια μετά την πρώτη δόση PPSV23.
- Αν έχουν ήδη γίνει οι δύο δόσεις PPSV23, συστήνεται να γίνει μία δόση PCV13  $\geq 1$  χρόνο μετά την τελευταία δόση PPSV23.

#### Ασθενείς $\geq 65$ ετών:

- Αν δεν έχουν εμβολιασθεί με PCV13 ή PPSV23 ή είναι άγνωστο το ιστορικό εμβολιασμού προτείνεται να γίνεται πρώτα το PCV13 και μετά 8 εβδομάδες το PPSV23.
- Αν δεν έχουν εμβολιασθεί με PCV13 και έχουν λάβει μία δόση PPSV23 σε ηλικία  $\geq 65$  ετών, συστήνεται να γίνει μία δόση PCV13  $\geq 1$  χρόνο μετά το PPSV23.
- Αν δεν έχουν εμβολιασθεί με PCV13 και έχουν λάβει  $\geq 1$  PPSV23 σε ηλικία  $\geq 19-64$  ετών, συστήνεται να γίνει μία δόση PCV13  $\geq 1$  χρόνο μετά το PPSV23 και 2η δόση PPSV23 σε διάστημα  $\geq 1$  χρόνο μετά το PCV13 και  $\geq 5$  χρόνια μετά το PPSV23.
- Αν έχουν εμβολιασθεί με PCV13 και όχι με PPSV23 σε ηλικία  $\geq 19-64$  ετών, συστήνεται να γίνει μία δόση PPSV23, 1 χρόνο μετά το PCV13.
- Αν έχουν εμβολιασθεί με PCV13 και μετά  $\geq 1$  χρόνο με PPSV23 σε ηλικία  $\geq 19-64$  ετών, συστήνεται μία επαναληπτική δόση PPSV23 μετά την ηλικία των 65 ετών,  $\geq 5$  χρόνια μετά την πρώτη δόση PPSV23.
- Σε ασθενείς που έχουν ολοκληρώσει το εμβολιαστικό σχήμα πριν τα 65 έτη (1 δόση PCV13 και 2 δόσεις PPSV23), συστήνεται μία τρίτη και τελευταία δόση PPSV23 σε ηλικία  $\geq 65$  ετών,  $\geq 5$  χρόνια μετά την τελευταία δόση PPSV23.

## Βιβλιογραφία

1. Thomas K, Vassilopoulos D. Immunization in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30:946-63.
2. Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων 2017. <https://diavgeia.gov.gr/doc/%CE%A98%CE%9B%CE%94465%CE%A6%CE%A5%CE%9F-9%CE%9C%CE%91>
3. Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Παιδιών και Εφήβων 2017. <https://diavgeia.gov.gr/doc/9%CE%9F7%CE%97465%CE%A6%CE%A5%CE%9F-2%CE%92%CE%A6?inline=true>
4. Kim DK, Bridges CB, Harriman KH. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older: United States, 2016. *Ann Intern Med* 2016;164:184-94.
5. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70:414-22.
6. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Kone-Paut I et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1704-12.
7. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12:36-44.
8. Blumentals WA, Arreglado A, Napalkov P, Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:158.
9. Dirven L, Huizinga TW, Allaart CF. Risk factors for reported influenza and influenza-like symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2012;41:359-65.
10. Hmamouchi I, Winthrop K, Launay O, Dougados M. Low rate of influenza and pneumococcal vaccine coverage in rheumatoid arthritis: data from the international COMORA cohort. *Vaccine* 2015;33:1446-52.
11. Molto A, Etcheto A, van der Heijde D, Landewe R, van den Bosch F, Bautista MW et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1016-23.
12. Burmester GR, Landewe R, Genovese MC, Friedman AW, Pfeifer ND, Varothai NA et al. Adalimumab long-term safety: infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016.
13. Gabay C, Bel M, Combescure C, Ribic C, Meier S, Posfay-Barbe K et al. Impact of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs on antibody responses to the AS03-adjuvanted pandemic influenza vaccine: a prospective, open-label, parallel-cohort, single-center study. *Arthritis Rheum* 2011;63:1486-96.
14. Ribeiro AC, Guedes LK, Moraes JC, Saad CG, Aikawa NE, Calich AL et al. Reduced seroprotection after pandemic H1N1 influenza adjuvant-free vaccination in patients with rheumatoid arthritis: implications for clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2144-7.
15. Kivitz AJ, Schechtman J, Texter M, Fichtner A, de LM, Chartash EK. Vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis treated with certolizumab pegol: results from a single-blind randomized phase IV trial. *J Rheumatol* 2014;41:648-57.
16. Adler S, Krivine A, Weix J, Rozenberg F, Launay O, Huesler J et al. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease--a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:695-700.
17. Kubota T, Nii T, Nanki T, Kohsaka H, Harigai M, Komano Y et al. Anti-tumor necrosis factor therapy does not diminish the immune response to influenza vaccine in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007;17:531-3.
18. Gelinck LB, van der Bijl AE, Beyer WE, Visser LG, Huizinga TW, van Hogezaand RA et al. The effect of anti-tumour necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis* 2008;67:713-6.
19. Elkayam O, Bashkin A, Mandelboim M, Litinsky I, Comaheshter D, Levartovsky D et al. The effect of infliximab and timing of vaccination on the humoral response to influenza vaccination

- in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:442-7.
20. Holvast A, Stegeman CA, Benne CA, Huckriede A, Wilschut JC, Palache AM et al. Wegener's granulomatosis patients show an adequate antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis* 2009;68:873-8.
  21. Holvast A, de HA, van AS, Stegeman CA, Huitema MG, Huckriede A et al. Cell-mediated immune responses to influenza vaccination in Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:924-7.
  22. Fomin I, Caspi D, Levy V, Varsano N, Shalev Y, Paran D et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis* 2006;65:191-4.
  23. Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, Paran D, Ablin J, Litinsky I et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis* 2008;67:937-41.
  24. Huang Y, Wang H, Wan L, Lu X, Tam WW. Is Systemic Lupus Erythematosus Associated With a Declined Immunogenicity and Poor Safety of Influenza Vaccination?: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3637.
  25. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, Neal J, Lee EB, Hrycaj P et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:687-95.
  26. Kobie JJ, Zheng B, Bryk P, Barnes M, Ritchlin CT, Tabechian DA et al. Decreased influenza-specific B cell responses in rheumatoid arthritis patients treated with anti-tumor necrosis factor. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R209.
  27. Liao Z, Tang H, Xu X, Liang Y, Xiong Y, Ni J. Immunogenicity and Safety of Influenza Vaccination in Systemic Lupus Erythematosus Patients Compared with Healthy Controls: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11:e0147856.
  28. Tsuru T, Terao K, Murakami M, Matsutani T, Suzaki M, Amamoto T et al. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol* 2014;24:511-6.
  29. Crowe SR, Merrill JT, Vista ES, Dedeker AB, Thompson DM, Stewart S et al. Influenza vaccination responses in human systemic lupus erythematosus: impact of clinical and demographic features. *Arthritis Rheum* 2011;63:2396-406.
  30. Franca IL, Ribeiro AC, Aikawa NE, Saad CG, Moraes JC, Goldstein-Schainberg C et al. TNF blockers show distinct patterns of immune response to the pandemic influenza A H1N1 vaccine in inflammatory arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:2091-8.
  31. Mori S, Ueki Y, Hirakata N, Oribe M, Hidaka T, Oishi K. Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:2006-10.
  32. Holvast A, van AS, de HA, Huckriede A, Benne CA, Westra J et al. Studies of cell-mediated immune responses to influenza vaccination in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;60:2438-47.
  33. Saad CG, Borba EF, Aikawa NE, Silva CA, Pereira RM, Calich AL et al. Immunogenicity and safety of the 2009 non-adjuvanted influenza A/H1N1 vaccine in a large cohort of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1068-73.
  34. Jeffs LS, Peh CA, Jose MD, Lange K, Hurtado PR. Randomized trial investigating the safety and efficacy of influenza vaccination in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology (Carlton)* 2015;20:343-51.
  35. Hua C, Barnette T, Combe B, Morel J. Effect of Methotrexate, Anti-Tumor Necrosis Factor alpha, and Rituximab on the Immune Response to Influenza and Pneumococcal Vaccines in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1016-26.
  36. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, Hirakata N, Oribe M, Shiohira Y et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1362-6.
  37. Ribeiro AC, Laurindo IM, Guedes LK, Saad CG, Moraes JC, Silva CA et al. Abatacept and reduced immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:476-80.

38. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol* 2007;34:272-9.
39. Kapetanovic MC, Kristensen LE, Saxne T, Aktas T, Morner A, Geborek P. Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R2.
40. Milanetti F, Germano V, Nisini R, Donatelli I, Di MA, Facchini M et al. Safety and immunogenicity of co-administered MF59-adjuvanted 2009 pandemic and plain 2009-10 seasonal influenza vaccines in rheumatoid arthritis patients on biologicals. *Clin Exp Immunol* 2014;177:287-94.
41. Gelinck LB, Teng YK, Rimmelzwaan GF, van den Bemt BJ, Kroon FP, van Laar JM. Poor serological responses upon influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1402-3.
42. Arad U, Tzadok S, Amir S, Mandelboim M, Mendelson E, Wigler I et al. The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Vaccine* 2011;29:1643-8.
43. Eisenberg RA, Jawad AF, Boyer J, Maurer K, McDonald K, Prak ET et al. Rituximab-treated patients have a poor response to influenza vaccination. *J Clin Immunol* 2013;33:388-96.
44. Westra J, van AS, Wilting KR, Land J, Horst G, de HA et al. Rituximab impairs immunoglobulin (Ig)M and IgG (subclass) responses after influenza vaccination in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Immunol* 2014;178:40-7.
45. van AS, Holvast A, Benne CA, Posthumus MD, van Leeuwen MA, Voskuyl AE et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum* 2010;62:75-81.
46. Westra J, van AS, Wilting KR, Land J, Horst G, de HA et al. Rituximab impairs IgM and IgG (subclass) responses after influenza vaccination in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Immunol* 2014.
47. Rehnberg M, Brisslert M, Amu S, Zendjanchi K, Hawi G, Bokarewa MI. Vaccination response to protein and carbohydrate antigens in patients with rheumatoid arthritis after rituximab treatment. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R111.
48. Alten R, Bingham CO, III, Cohen SB, Curtis JR, Kelly S, Wong D et al. Antibody response to pneumococcal and influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving abatacept. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:231.
49. Chatham WW, Wallace DJ, Stohl W, Latinis KM, Manzi S, McCune WJ et al. Effect of belimumab on vaccine antigen antibodies to influenza, pneumococcal, and tetanus vaccines in patients with systemic lupus erythematosus in the BLISS-76 trial. *J Rheumatol* 2012;39:1632-40.
50. Wang X, Ma K, Chen M, Ko KH, Zheng BJ, Lu L. IL-17A Promotes Pulmonary B-1a Cell Differentiation via Induction of Blimp-1 Expression during Influenza Virus Infection. *PLoS Pathog* 2016;12:e1005367.
51. Chioato A, Nosedà E, Stevens M, Gaitatzis N, Kleinschmidt A, Picaud H. Treatment with the interleukin-17A-blocking antibody secukinumab does not interfere with the efficacy of influenza and meningococcal vaccinations in healthy subjects: results of an open-label, parallel-group, randomized single-center study. *Clin Vaccine Immunol* 2012;19:1597-602.
52. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006;54:628-34.
53. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002;46:2287-93.
54. Bosch X, Guilabert A, Pallares L, Cervera R, Ramos-Casals M, Bove A et al. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus* 2006;15:584-9.
55. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012;67:71-9.
56. Coyne P, Hamilton J, Heycock C, Saravanan V, Coulson E, Kelly CA. Acute lower respiratory tract infections in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:1832-6.
57. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD000422.

58. Coulson E, Saravanan V, Hamilton J, So KL, Morgan L, Heycock C et al. Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1289-91.
59. Gentile A, Bazan V. Prevention of pneumococcal disease through vaccination. *Vaccine* 2011;29 Suppl 3:C15-C25.
60. Fischer L, Gerstel PF, Poncet A, Siegrist CA, Laffitte E, Gabay C et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in adults undergoing immunosuppressive treatment for inflammatory diseases--a longitudinal study. *Arthritis Res Ther* 2015;17:151.
61. Elkayam O, Paran D, Caspi D, Litinsky I, Yaron M, Charboneau D et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis* 2002;34:147-53.
62. Rahier JF, Moutschen M, Van GA, Van RM, Louis E, Segaert S et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1815-27.
63. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372:1114-25.
64. Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, Strout C, Jansen KU, Trammel J et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults 60-64 years of age. *Vaccine* 2014;32:2364-74.
65. Avery RK. Vaccination of the immunosuppressed adult patient with rheumatologic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1999;25:567-84, viii.
66. McDonald E, Jarrett MP, Schiffman G, Grayzel AI. Persistence of pneumococcal antibodies after immunization in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1984;11:306-8.
67. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jonsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:106-11.
68. Kapetanovic MC, Roseman C, Jonsson G, Truedsson L. Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine elicits similar antibody response as standard 23-valent polysaccharide vaccine in adult patients with RA treated with immunomodulating drugs. *Clin Rheumatol* 2011;30:1555-61.
69. Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, Levinson AI, Wagner CL. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol* 2007;34:952-7.
70. Rezende RP, Ribeiro FM, Albuquerque EM, Gayer CR, Andrade LE, Klumb EM. Immunogenicity of pneumococcal polysaccharide vaccine in adult systemic lupus erythematosus patients undergoing immunosuppressive treatment. *Lupus* 2016.
71. Gelinck LB, van der Bijl AE, Visser LG, Huizinga TW, van Hogezaand RA, Rijkers GT et al. Synergistic immunosuppressive effect of anti-TNF combined with methotrexate on antibody responses to the 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2008;26:3528-33.
72. Mease PJ, Ritchlin CT, Martin RW, Gottlieb AB, Baumgartner SW, Burge DJ et al. Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2004;31:1356-61.
73. Farmaki E, Kanakoudi-Tsakalidou F, Spoulou V, Trachana M, Pratsidou-Gertsis P, Tritsoni M et al. The effect of anti-TNF treatment on the immunogenicity and safety of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine* 2010;28:5109-13.
74. Crnkic KM, Saxne T, Jonsson G, Truedsson L, Geborek P. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R171.
75. Bingham CO, III, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:64-74.
76. Nazi I, Kelton JG, Larche M, Snider DP, Heddle NM, Crowther MA et al. The effect of rituximab on vaccine responses in patients with immune thrombocytopenia. *Blood* 2013;122:1946-53.
77. Furst DE, Keystone EC, Kirkham B, Kavanaugh A, Fleischmann R, Mease P et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. *Ann Rheum Dis* 2008;67 Suppl 3:iii2-25.

78. Looney RJ, Srinivasan R, Calabrese LH. The effects of rituximab on immunocompetency in patients with autoimmune disease. *Arthritis Rheum* 2008;58:5-14.
79. Tay L, Leon F, Vratsanos G, Raymond R, Corbo M. Vaccination response to tetanus toxoid and 23-valent pneumococcal vaccines following administration of a single dose of abatacept: a randomized, open-label, parallel group study in healthy subjects. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R38.
80. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H et al. Effect of abatacept on the immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination (PPSV23) in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 2015;17:357.
81. Bingham CO, III, Rizzo W, Kivitz A, Hassanali A, Upmanyu R, Klearman M. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis* 2015;74:818-22.
82. Cohen JI. Clinical practice: Herpes zoster. *N Engl J Med* 2013;369:255-63.
83. Johnson RW, Rice AS. Clinical practice. Postherpetic neuralgia. *N Engl J Med* 2014;371:1526-33.
84. Weinberg A, Zhang JH, Oxman MN, Johnson GR, Hayward AR, Caulfield MJ et al. Varicella-zoster virus-specific immune responses to herpes zoster in elderly participants in a trial of a clinically effective zoster vaccine. *J Infect Dis* 2009;200:1068-77.
85. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-84.
86. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, Levin MJ, Zhang JH, Looney DJ et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis* 2015;60:900-9.
87. Levin MJ, Oxman MN, Zhang JH, Johnson GR, Stanley H, Hayward AR et al. Varicella-zoster virus-specific immune responses in elderly recipients of a herpes zoster vaccine. *J Infect Dis* 2008;197:825-35.
88. Laing KJ, Russell RM, Dong L, Schmid DS, Stern M, Magaret A et al. Zoster Vaccination Increases the Breadth of CD4+ T Cells Responsive to Varicella Zoster Virus. *J Infect Dis* 2015;212:1022-31.
89. Kahl LE. Herpes zoster infections in systemic lupus erythematosus: risk factors and outcome. *J Rheumatol* 1994;21:84-6.
90. Zisman D, Bitterman H, Shalom G, Feldhamer I, Comanesther D, Batat E et al. Psoriatic arthritis treatment and the risk of herpes zoster. *Ann Rheum Dis* 2016;75:131-5.
91. Langan SM, Smeeth L, Margolis DJ, Thomas SL. Herpes zoster vaccine effectiveness against incident herpes zoster and post-herpetic neuralgia in an older US population: a cohort study. *PLoS Med* 2013;10:e1001420.
92. Veetil BM, Myasoedova E, Matteson EL, Gabriel SE, Green AB, Crowson CS. Incidence and time trends of herpes zoster in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:854-61.
93. McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, Ranganathan P, Xian H, Burroughs TE et al. Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis* 2009;48:1364-71.
94. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA et al. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 2007;57:1431-8.
95. Pappas DA, Hooper MM, Kremer JM, Reed G, Shan Y, Wenkert D et al. Herpes Zoster Reactivation in Patients With Rheumatoid Arthritis: Analysis of Disease Characteristics and Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:1671-8.
96. Yun H, Xie F, Delzell E, Chen L, Levitan EB, Lewis JD et al. Risks of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis according to biologic disease-modifying therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:731-6.
97. Zhang J, Delzell E, Xie F, Baddley JW, Spettell C, McMahan RM et al. The use, safety, and effectiveness of herpes zoster vaccination in individuals with inflammatory and autoimmune diseases: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R174.
98. Zhang J, Xie F, Delzell E, Chen L, Winthrop KL, Lewis JD et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA* 2012;308:43-9.
99. Russell AF, Parrino J, Fisher CL, Jr., Spieler W, Stek JE, Coll KE et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of zoster vaccine in subjects on chronic/maintenance corticosteroids. *Vaccine* 2015;33:3129-34.

100. Guthridge JM, Cogman A, Merrill JT, Macwana S, Bean KM, Powe T et al. Herpes zoster vaccination in SLE: a pilot study of immunogenicity. *J Rheumatol* 2013;40:1875-80.
101. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1-26.
102. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-30.
103. Tseng HF, Smith N, Sy LS, Jacobsen SJ. Evaluation of the incidence of herpes zoster after concomitant administration of zoster vaccine and polysaccharide pneumococcal vaccine. *Vaccine* 2011;29:3628-32.
104. Wyman MJ, Stabi KL. Concomitant administration of pneumococcal-23 and zoster vaccines provides adequate herpes zoster coverage. *Ann Pharmacother* 2013;47:1064-8.
105. Perez-Alvarez R, Diaz-Lagares C, Garcia-Hernandez F, Lopez-Roses L, Brito-Zeron P, Perez-de-Lis M et al. Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation in Patients Receiving Tumor Necrosis Factor (TNF)-Targeted Therapy: Analysis of 257 Cases. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:359-71.
106. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-33.
107. Alper CA, Kruskall MS, Marcus-Bagley D, Craven DE, Katz AJ, Brink SJ et al. Genetic prediction of nonresponse to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 1989;321:708-12.
108. Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP, Santimaw JE, Lemon SM. Obesity as a predictor of poor antibody response to hepatitis B plasma vaccine. *JAMA* 1985;254:3187-9.
109. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:623-5.
110. Aytac MB, Kasapcopur O, Aslan M, Erener-Ercan T, Cullu-Cokugras F, Arisoy N. Hepatitis B vaccination in juvenile systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:882-6.
111. Kuruma KA, Borba EF, Lopes MH, de Carvalho JF, Bonfa E. Safety and efficacy of hepatitis B vaccine in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16:350-4.
112. Andrade P, Santos-Antunes J, Rodrigues S, Lopes S, Macedo G. Treatment with infliximab or azathioprine negatively impact the efficacy of hepatitis B vaccine in inflammatory bowel disease patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:1591-5.
113. Salinas GF, De RL, Barendregt B, Paramarta JE, Hreggvidsdottir H, Cantaert T et al. Anti-TNF treatment blocks the induction of T cell-dependent humoral responses. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1037-43.
114. Gisbert JP, Villagrasa JR, Rodriguez-Nogueiras A, Chaparro M. Efficacy of hepatitis B vaccination and revaccination and factors impacting on response in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1460-6.
115. Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Koskinas J et al. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1352-5.
116. Barone M, Notarnicola A, Lopalco G, Viggiani MT, Sebastiani F, Covelli M et al. Safety of long-term biologic therapy in rheumatologic patients with a previously resolved hepatitis B viral infection. *Hepatology* 2015;62:40-6.
117. Mitroulis I, Hatzara C, Kandili A, Hadziyannis E, Vassilopoulos D. Long-term safety of rituximab in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis* 2013;72:308-10.
118. Leuridan E, van DP. Hepatitis B and the need for a booster dose. *Clin Infect Dis* 2011;53:68-75.
119. Atzeni F, Bendtzen K, Bobbio-Pallavicini F, Conti F, Cutolo M, Montecucco C et al. Infections and treatment of patients with rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:S67-S73.
120. Hurd A, Beukelman T. Infectious complications in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2013;15:327.
121. Beukelman T, Xie F, Chen L, Baddley JW, Delzell E, Grijalva CG et al. Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum* 2012;64:2773-80.
122. Horneff G. Paediatric rheumatic disease: Biologic therapy and risk of infection in children with JIA. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:504-5.

123. Beukelman T, Xie F, Baddley JW, Chen L, Delzell E, Grijalva CG et al. Brief report: incidence of selected opportunistic infections among children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2013;65:1384-9.
124. Calzada-Hernandez J, Anton-Lopez J, Bou-Torrent R, Iglesias-Jimenez E, Ricart-Campos S, Martin de CJ et al. Tuberculosis in pediatric patients treated with anti-TNFalpha drugs: a cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;13:54.
125. Toussi SS, Pan N, Walters HM, Walsh TJ. Infections in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and inflammatory bowel disease treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2013;57:1318-30.
126. Viana PO, Ono E, Miyamoto M, Salomao R, Costa-Carvalho BT, Weckx LY et al. Humoral and cellular immune responses to measles and tetanus: the importance of elapsed time since last exposure and the nature of the antigen. *J Clin Immunol* 2010;30:574-82.
127. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Borrow R, van der Klis F, Kone-Paut I, Fasth A et al. Vaccination in paediatric patients with auto-immune rheumatic diseases: a systemic literature review for the European League against Rheumatism evidence-based recommendations. *Autoimmun Rev* 2011;11:112-22.
128. Groot N, Heijstek MW, Wulffraat NM. Vaccinations in paediatric rheumatology: an update on current developments. *Curr Rheumatol Rep* 2015;17:46.
129. Offit PA, Hackett CJ. Addressing parents' concerns: do vaccines cause allergic or autoimmune diseases? *Pediatrics* 2003;111:653-9.
130. Arnheim-Dahlstrom L, Pasternak B, Svanstrom H, Sparen P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ* 2013;347:f5906.
131. Heijstek MW, Kamphuis S, Armbrust W, Swart J, Gorter S, de Vries LD et al. Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. *JAMA* 2013;309:2449-56.
132. Pileggi GS, de Souza CB, Ferriani VP. Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1034-9.
133. Zonneveld-Huijssoon E, Ronaghy A, Van Rossum MA, Rijkers GT, van der Klis FR, Sanders EA et al. Safety and efficacy of meningococcal c vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:639-46.
134. Shinoki T, Hara R, Kaneko U, Miyamae T, Imagawa T, Mori M et al. Safety and response to influenza vaccine in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis receiving tocilizumab. *Mod Rheumatol* 2012;22:871-6.
135. Maritsi DN, Vartzelis G, Kossiva L, Vougiouka O, Garoufi A. The response to the inactivated Hepatitis A vaccine in children with autoinflammatory diseases: a prospective observational controlled study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1705-6.
136. Pebody R, Warburton F, Ellis J, Andrews N, Potts A, Cottrell S et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccine for adults and children in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2015/16 end-of-season results. *Euro Surveill* 2016;21.
137. Kanakoudi-Tsakalidou F, Trachana M, Pratsidou-Gertsis P, Tsitsami E, Kyriazopoulou-Dalaina V. Influenza vaccination in children with chronic rheumatic diseases and long-term immunosuppressive therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:589-94.
138. Ogimi C, Tanaka R, Saitoh A, Oh-Ishi T. Immunogenicity of influenza vaccine in children with pediatric rheumatic diseases receiving immunosuppressive agents. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:208-11.
139. Aikawa NE, Campos LM, Silva CA, Carvalho JF, Saad CG, Trudes G et al. Glucocorticoid: major factor for reduced immunogenicity of 2009 influenza A (H1N1) vaccine in patients with juvenile autoimmune rheumatic disease. *J Rheumatol* 2012;39:167-73.
140. Guissa VR, Pereira RM, Sallum AM, Aikawa NE, Campos LM, Silva CA et al. Influenza A H1N1/2009 vaccine in juvenile dermatomyositis: reduced immunogenicity in patients under immunosuppressive therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:583-8.
141. Campos LM, Silva CA, Aikawa NE, Jesus AA, Moraes JC, Miraglia J et al. High disease activity: an independent factor for reduced immunogenicity of the pandemic influenza a vaccine in



- patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1121-7.
142. Dell'Era L, Corona F, Daleno C, Scala A, Principi N, Esposito S. Immunogenicity, safety and tolerability of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine* 2012;30:936-40.
  143. Aikawa NE, Campos LM, Goldenstein-Schainberg C, Saad CG, Ribeiro AC, Bueno C et al. Effective seroconversion and safety following the pandemic influenza vaccination (anti-H1N1) in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2013;42:34-40.
  144. Woerner A, Sauvain MJ, Aebi C, Otth M, Bolt IB. Immune response to influenza vaccination in children treated with methotrexate or/and tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *Hum Vaccin* 2011;7:1293-8.
  145. Launay O, Abitbol V, Krivine A, Slama LB, Bourreille A, Dupas JL et al. Immunogenicity and Safety of Influenza Vaccine in Inflammatory Bowel Disease Patients Treated or not with Immunomodulators and/or Biologics: A Two-year Prospective Study. *J Crohns Colitis* 2015;9:1096-107.
  146. Nuorti JP, Whitney CG. Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-18.
  147. Aikawa NE, Franca IL, Ribeiro AC, Sallum AM, Bonfa E, Silva CA. Short and long-term immunogenicity and safety following the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in juvenile idiopathic arthritis patients under conventional DMARDs with or without anti-TNF therapy. *Vaccine* 2015;33:604-9.
  148. Stoof SP, Heijstek MW, Sijssens KM, van der Klis F, Sanders EA, Teunis PF et al. Kinetics of the long-term antibody response after meningococcal C vaccination in patients with juvenile idiopathic arthritis: a retrospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:728-34.
  149. Heijstek MW, van Gageldonk PG, Berbers GA, Wulffraat NM. Differences in persistence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus antibodies between children with rheumatic disease and healthy controls: a retrospective cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:948-54.
  150. Martin A, Lemon SM. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. *Hepatology* 2006;43:S164-S172.
  151. Erguven M, Kaya B, Hamzah OY, Tufan F. Evaluation of immune response to hepatitis A vaccination and vaccine safety in juvenile idiopathic arthritis. *J Chin Med Assoc* 2011;74:205-8.
  152. Urganci N, Kalyoncu D. Immunogenicity of hepatitis A and B vaccination in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:412-5.
  153. Radzikowski A, Banaszkiwicz A, Lazowska-Przeorek I, Grzybowska-Chlebowczyk U, Wos H, Pytrus T et al. Immunogenicity of hepatitis A vaccine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1117-24.
  154. Kasapcopur O, Cullu F, Kamburoglu-Goksel A, Cam H, Akdenizli E, Calykan S et al. Hepatitis B vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1128-30.
  155. Kim SC, Glynn RJ, Giovannucci E, Hernandez-Diaz S, Liu J, Feldman S et al. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1360-7.
  156. Wadstrom H, Frisell T, Sparen P, Askling J. Do RA or TNF inhibitors increase the risk of cervical neoplasia or of recurrence of previous neoplasia? A nationwide study from Sweden. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1272-8.
  157. Esposito S, Corona F, Barzon L, Cuoco F, Squarzon L, Marcati G et al. Immunogenicity, safety and tolerability of a bivalent human papillomavirus vaccine in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Expert Rev Vaccines* 2014;13:1387-93.
  158. Feldman CH, Hiraki LT, Lii H, Seeger JD, Kim SC. Human papillomavirus vaccine uptake among individuals with systemic inflammatory diseases. *PLoS One* 2015;10:e0117620.
  159. Heijstek MW, Scherpenisse M, Groot N, Tacke C, Schepp RM, Buisman AM et al. Immunogenicity and safety of the bivalent HPV vaccine in female patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective controlled observational cohort study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1500-7.

160. Mok CC, Ho LY, Fong LS, To CH. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:659-64.
161. Soybilgic A, Onel KB, Utset T, Alexander K, Wagner-Weiner L. Safety and immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine in female Systemic Lupus Erythematosus patients aged 12 to 26 years. *Pediatr Rheumatol Online J* 2013;11:29.
162. Heijstek MW, Pileggi GC, Zonneveld-Huijssoon E, Armbrust W, Hoppenreijns EP, Uiterwaal CS et al. Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1384-7.
163. Borte S, Liebert UG, Borte M, Sack U. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:144-8.
164. Barbosa CM, Terreri MT, Rosario PO, de Moraes-Pinto MI, Silva CA, Hilario MO. Immune response and tolerability of varicella vaccine in children and adolescents with systemic lupus erythematosus previously exposed to varicella-zoster virus. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:791-8.
165. Kerneis S, Launay O, Ancelle T, Iordache L, Naneix-Laroche V, Mechai F et al. Safety and immunogenicity of yellow fever 17D vaccine in adults receiving systemic corticosteroid therapy: an observational cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1522-8.
166. Mota LM, Oliveira AC, Lima RA, Santos-Neto LL, Tauil PL. [Vaccination against yellow fever among patients on immunosuppressors with diagnoses of rheumatic diseases]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2009;42:23-7.
167. Scheinberg M, Guedes-Barbosa LS, Manguiera C, Rosseto EA, Mota L, Oliveira AC et al. Yellow fever revaccination during infliximab therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:896-8.
168. van den Bijllaardt W, Siers HM, Timmerman-Kok C, Pessers FG, Natrop G, van Baars JF et al. Seroprotection after hepatitis a vaccination in patients with drug-induced immunosuppression. *J Travel Med* 2013;20:278-82.
169. Askling HH, Rombo L, van VR, Hallen I, Thorner A, Nordin M et al. Hepatitis A vaccine for immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: a prospective, open-label, multi-centre study. *Travel Med Infect Dis* 2014;12:134-42.
170. Park SH, Yang SK, Park SK, Kim JW, Yang DH, Jung KW et al. Efficacy of hepatitis A vaccination and factors impacting on seroconversion in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:69-74.
171. Broker M, Veitch K. Quadrivalent meningococcal vaccines: hyporesponsiveness as an important consideration when choosing between the use of conjugate vaccine or polysaccharide vaccine. *Travel Med Infect Dis* 2010;8:47-50.