

Romatolojik hastalıklarda erişkin aşılama önerileri

Vaccination recommendations for adult patients rheumatic diseases

Mine Durusu Tanrıöver¹, Servet Akar², Nuran Türkçapar², Ömer Karadağ², İhsan Ertenli², Sedat Kiraz²

¹Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği

²Türkiye Romatoloji Derneği

Erişkin Aşılmasının Temel İlkeleri

Aşılar modern tıbbın en büyük başarılarından biridir. Herhangi bir yaş grubunda enfeksiyon hastalıklarını önlemenin en etkili yolu aşılanmaktır. Çocukluk çağında aşılar tarafından sağlanan koruyuculuk yaşla beraber azalır. İmmün yaşlanma olarak adlandırılan kavram ‘yaşlanma ve yaşlanmanın doğal ve kazanılmış bağışıklık üzerindeki etkileri sonucu aşıların koruyuculuğunu azaltan değişiklikler’ olarak tanımlanabilir.^[1] Bununla birlikte, belirli şekilde artan yaşlı nüfus,^[2] kronik hastalık yükü, küreselleşme ve daha az yan etki için daha az etkinliği olan aşıların kullanıma girmesi nedeniyle erişkin yaşta aşı ile önlenemez hastalıkların insidansı ve yükü artmaktadır. Aşı ile önlenemez enfeksiyonlar, uzun yıllar sadece çocukluk çağı hastalıkları olarak görülmesine rağmen, geldiğimiz noktada erişkinler için ciddi morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır. Örneğin yıllar içinde, gebelik aşılama programı ile anne ve yenidoğan tetanozunun önlenmesi sayesinde, tetanoz vakaları azalmakta ancak yakından bakıldığında ölümcül vakaların erişkin yaşta görüldüğü ve 80 yaşın üstünde en yüksek ölüm insidansına ulaştığı izlenmektedir.^[3] Boğmaca vakalarına bakıldığında İngiltere’de 2008 yılından 2012 yılına kadar vakaların dört kadar arttığı ve vakaların bir çoğunun 15 yaş üstü kişiler olduğu görülmektedir.^[4] Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, 2014 yılında Amerika Birleşik Devletle-

ri’nde son 50 yılın en büyük boğmaca salgınının yaşandığını duyurmuştur.^[5] Kızamık, Avrupa’da 2009’un sonunda Bulgaristan’dan başlayan bir salgına, binlerce vakaya ve bir çok ölüme yol açmıştır.^[6] Ülkemiz de bu salgından etkilenmiş, 1987–1998 yılları arasında çocuklukta tek doz kızamık aşısı ile aşılanmış olan genç erişkinler ağır kızamık tabloları ile hastanelere başvurmuşlardır.^[7]

Erişkin aşılama önerilerine dair bilimsel uygulama kılavuzları sürekli güncellenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri Bağışıklama Uygulamaları Öneri Komitesi (*Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP*) güncel aşılama kılavuzunu her yıl yenilemektedir.^[8] Ulusal Erişkin Bağışıklama Rehberi 2009 yılında yayınlanarak ülkemiz için bir çerçeve çizmiştir.^[9] Rehber, 2015 yılı itibarıyla güncellenmektedir.

Romatolojik Hastalıklarda Erişkin Aşılama

Romatolojik hastalığı olan erişkinler aşılanma endikasyonu olan erişkinlerin arasında özellikli bir yer tutarlar. Enfeksiyon hastalıkları romatolojik hastalıklarda, hastalığın ya da komplikasyonlarının immün sistem üzerindeki etkileri (dalak enfarktleri, deri ülserleri gibi), eşlik eden kronik hastalıklar, immünespresif/immünmodülatuar ilaçların kullanılması, sık hastaneye yatış ve cerrahi girişimler nedeniyle artmış morbidite ve mortaliteye sa-

İletişim / Correspondence:

Prof. Dr. Servet Akar, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Romatoloji Kliniği, İzmir.
e-posta: servet.akar@gmail.com

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.raedergisi.org
doi:10.2399/raed.15.69775
Karekod / QR code:



hiptir. Romatolojik hastalık sadece enfeksiyon riskini değil, enfeksiyonun daha ağır izleme riskini de arttırır.^[10] Örneğin, 46,000 romatoid artrit hastasının aynı sayıda kontrol ile eşlendiği çalışmada influenza komplikasyonlarının romatoid artriti olan hastalarda olmayanlara göre 2.75 kat arttığı ve bu riskin kullanılan ilaçtan bağımsız olduğu rapor edilmiştir.^[11] İnfluenza aşısının ise hastalık ağırlığı ya da tedaviden bağımsız olarak atak hızını azalttığı gösterilmiştir.^[12] Öte yandan enfeksiyonun kendisi ve enfeksiyon dönemlerinde immüsupresif tedavinin kesilmek zorunda kalması da otoimmün hastalığın alevlenmesine yol açabilir. Romatolojik hastalıklarda sık karşılaşılan ve komplikasyonlarla izleyen enfeksiyonların bir çoğu, aşı ile önlenemeyen hastalıklar arasında yer almaktadır. Özellikle influenza, invazif pnömokok hastalıkları, tetanoz-difteri, herpes zoster ve ülkemizdeki prevalans göz önüne alındığında hepatit A ve hepatit B aşılama için uygun hedefler olarak görülmektedir (**Tablo 1**).

Romatolojik hastalığı olan erişkinlere uygulanan aşılarda, aşı etkinliğini etkileyen bir takım faktörler mevcuttur:

- Aşının tipi,
- İmmüsupresif/immünmodulator tedavi,

- Hastalık aktivitesi,
- Diğer sağlıklı bireyler için geçerli olan yaş, kronik hastalıklar gibi faktörler.

Günümüzde giderek daha sık kullanılmaya başlanan biyolojik ajanlar (tümör nekroz faktörü [TNF] inhibitörleri, rituksimab, abatasept, tokilizumab, ustekinumab, anakinra ve tokilizumab gibi) için genellenabilir öneriler mevcut değildir. Biyolojik ajanlarla ilişkili olarak şu anda kesin olarak söylenebilecek tek bilgi, bu ilaçların kullanımı sırasında canlı aşılarda kontrendike olduğudur.

Aşıların, var olan otoimmün hastalıkta alevlenmelere yol açıp açmadığıyla ilgili olarak bir çok kesitsel ve prospektif kohort mevcuttur ve bu çalışmalarda aşılarda güvenliği ortaya konmuştur.^[13,14] Çoğu zaman enfeksiyonun oluşturduğu alevlenme riski, aşının oluşturduğu riskten fazladır. Örneğin, 2009/10 H1N1 pandemisinde juvenil idiyopatik artrit nedeniyle izlemde olan 90 hastaya AS03-H1N1 aşısı uygulanmıştır. Hastaların %59'u metotrekstat, %24'ü etanersept alırken aşı sonrasındaki 4 hafta boyunca hastalık aktivitesinde değişiklik olmamış, %4.8/ay olan alevlenme hızı aşılama sonrası %4.4 olarak bulunmuştur.^[15] Benzer sonuçlar multipl sklerozlu hasta gru-

Tablo 1. Romatolojik hastalığı olan erişkinlerde aşılama şeması.

Aşı	18–64 yaş	≥65 yaş
Influenza		Yılda 1 doz aşı
Pnömokok (polisakkarit/konjuge) ^{1,2}	1–2 doz aşı	1–2 doz aşı
Tetanoz, difteri (Td) ³		Her 10 yılda bir rapel doz aşı
Hepatit B		3 doz aşı (0, 1, 6. aylar) (biyolojik ajan veya orta-yüksek doz kortikosteroid alacak yüksek riskli hastalarda seroloji durumuna göre yüksek doz aşı –0, 1, 2 ve 6. aylarda çift doz– uygulanması gerekebilir)
Hepatit A		2 doz aşı (0, 6. aylar)
Suçiçgeği/Herpes zoster ⁴		İmmüsupresyonu olan hastalarda kontrendike-özel durumlarda uzman görüşü alınarak aşı uygulanabilir
Kızamık, kızamıkçık, kabakulak (KKK) ⁴		İmmüsupresyonu olan hastalarda kontrendike-özel durumlarda uzman görüşü alınarak aşı uygulanabilir
Meningokok (kuadrivalan konjuge meningokok aşısı) ²		En az 2 ay arayla 2 doz aşı. Risk devam ediyorsa 5 yılda bir tekrarlanabilir.
Hemofilus influenza tip B ²		1 doz
Human papillomavirüs (HPV) ⁵	2 veya 3 doz	

■ İmmünitesi ve kontrendikasyonu olmayan tüm bireyleri kapsar

■ Risk faktörü olan ve kontrendikasyonu olmayan bireyleri kapsar.

¹Polisakkarit ve konjuge pnömokok aşılama özgü zamanlama şemasına uyulmalıdır (Risk gruplarına göre öneriler **Tablo 2**'de özetlenmiştir).

²Aspleni (elektif splenektomi ve persistan kompleman eksiklikleri dahil) durumlarında

³Tetanoz aşısı için primer immünizasyonu tamamlamış kişilerdeki şemadır. (Bir çok kılavuz adölesan yaştan itibaren 10 yılda bir yapılan Td dozlarından birinin tetanoz-difteri-asetüler boğmaca olmasını önermektedir.)

⁴Gebelikte kontrendikedir.

⁵Mümkünse cinsel aktivite başlamadan önce tamamlanacak şekilde, 9–13 yaş arası kızlarda başlanan HPV aşılması serviks kanserini önlemek için en maliyet etkin yöntemdir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, HPV aşılması için 26 yaş üstü sınır olarak belirlemiştir.

bunda da izlenmiştir. Önceki 2 ay içerisinde aşılama oranı relapslar için %2.3 olarak izlenirken, durağan dönemler için %2.8–4.0 arasında bulunmuştur. İnfeksiyonun relapsa yol açma riski, aşının riskinden çok daha fazladır.^[16,17]

İnaktif Aşılar

Rekombinan ya da inaktif aşıların infeksiyon oluşturma riski yoktur ancak suboptimal immün yanıt oluşturabilirler ve çoğu zaman adjuvan ya da rapel doz gereksinimi olur (**Tablo 2**). Aşının güvenliği ile ilgili bir çelişkiye düşülmemesi ve yeterli immün yanıt oluşabilmesi için inaktif aşıların hastalık aktivitesinin en düşük olduğu dönemde ya da immünsupresifler başlanmadan ya da düşük dozda verilirken yapılması tavsiye edilir. İmmün yanıtın gelişebilmesi için 2 hafta gerekir. Bu nedenle inaktif aşılar -tedaviyi geciktirmemek kaydıyla- mümkünse tedavi başlanmadan en az 2 hafta önce yapılmalıdır. İmmünsupresif/immünmodulator ilaç kesildikten sonra inaktif aşıların yapılması için beklemeye gerek yoktur. Bu kuralın istisnaları abatasept ve rituksimabdır. Abatasept kesildikten 2 hafta sonra bile immün yanıtın düşük olduğu görülmüştür.^[18] Rituksimab kesildikten sonra ise en az 6 ay beklenmesi önerilir.^[19] Ancak influenza aşısı gibi belirli bir zaman aralığında yapılması gereken bir aşı ise, düşük etkinlik göze alınarak aşı yapılmalıdır.

Intravenöz immüno globulin, inaktif aşılar ve toksoidlerle çok az etkileşmektedir. Bu aşılar ile immüno globulin ürünleri aynı zamanda veya herhangi bir süre aralığında verilebilmektedir. Sadece hepatit A aşısı ile ilgili yanıtta azalmaya yol açtığı gösterildiğinden, hepatit A aşısının immüno globulin verildikten 3 ay sonra yapılması önerilmektedir.

Canlı Aşılar

Canlı aşıların kullanımı, aşı suşunun oluşturabileceği infeksiyon riski nedeniyle immün supresif/immünmodulator tedavi kullanan hastalarda genel olarak kontrendike kabul edilmektedir.^[20–22] Ancak, canlı aşıların uygulanması gereken riskli hastalarda mutlaka bir uzmana danışılarak kullanılmaları mümkün olabilir (**Tablo 1** ve **2**). Sulfasalazin ve hidroksiklorokin tedavisi sırasında canlı aşılar yapılabilir.

Kortikosteroidlerin canlı aşılar için kontrendikasyon oluşturacak dozu tanımlanmıştır:

- 2 haftadan uzun süreli ≥ 20 mg/gün prednizon veya eşdeğeri (İngiltere dahil bazı ülkelerde daha güvenli bir strateji ile 2 haftadan uzun süreli ≥ 10 mg/gün prednizon veya eşdeğeri kontrendikasyon oluşturacak doz olarak kabul edilmektedir).

Bunun yanında romatolojik hastalardaki artmış zona riski için özellikle herpes zoster aşısının düşük doz immünsupresif tedavi altında uygulanabileceğini savunan uzman görüşü de mevcuttur. Düşük dozda kullanılan birden çok immünsupresif ilacın birlikte etkisinin, canlı aşılarla kontrendikasyon oluşturabileceği unutulmamalıdır. Düşük doz immünsupresif tedavi aşağıdaki şekilde tanımlanabilir:

- Düşük doz kortikosteroid (20 mg/gün prednizon veya eşdeğerinden az, kısa ya da uzun süreli ya da alterne gün),
- Adrenal yetmezlikte glukokortikoid replasman tedavisi,
- Topikal veya eklem/bursa/tendon içi steroid enjeksiyonu,
- Düşük doz metotreksat (0.4 mg/kg/haftadan ve 20 mg/haftadan düşük),
- Düşük doz azotiyopirin (3 mg/kg/günden düşük),
- Düşük doz 6-merkaptopürin (1.5 mg/kg/günden düşük)

Canlı aşıların yapılabilmesi için immünsupresif/immünmodulator ilaçlar kesildikten sonraki güvenli zaman aralığı –ilacın farmakodinamik özelliklerine bağlı olarak– değişkendir:

- Biyolojik ajanlar ve hastalık modifiye edici ilaçlar için 5 yarılanma ömrü (3–12 ay) kadar beklenmesi önerilir.
- Yüksek doz kortikosteroid tedavisi (2 haftadan uzun süreli ≥ 20 mg/gün prednizon veya eşdeğeri): En az 4 hafta beklenmelidir.
- TNF inhibitörleri (etanersept, infliksimab, adalimumab): Etanersept için en az 4 hafta, diğerleri için 3 ay beklenmelidir.
- Metotreksat:
- 0.4 mg/kg/haftadan ve 20 mg/haftadan düşük doz: herpes zoster ve *Varicella zoster* için beklemeye gerek yoktur.
- 0.4 mg/kg/haftadan – 20 mg/haftadan yüksek doz: 4–12 hafta beklenmelidir.
- Rituksimab: En az 6–12 ay, mümkünse B hücre sayısı normale dönünceye kadar beklenmelidir.
- Leflunomid: 2 yıl beklenmelidir.

Canlı aşılar yapıldıktan sonra immünsupresif tedaviye tekrar başlanması için de en az 4 hafta beklenmesi önerilir. Canlı aşılar, immüno globulin ürünleri ile aynı zamanda, immüno globulinden hemen önce veya sonra verildiği zaman aşuya karşı yanıt azalabilir. Bu etkileşmenin süresi verilen immüno globulin dozuna bağlıdır. Kızamık-kabakulak-kızamıkçık ve *Varicella zoster* aşıları, immüno globulinden ya 2 hafta önce yapılmalıdır ya da ve-

Tablo 2. Romatolojik hastalıklarda aşılarla özgü öneriler.

Aşı	Öneri	Kontrendikasyon	Notlar
Mevsimsel influenza	Olağan	Daha önce influenza aşısı ya da yumurta proteini de dahil olmak üzere bir aşı bileşeni sonrası ciddi alerjik reaksiyon (örneğin anafilaksi).	<ul style="list-style-type: none">• Tüm hastalara, her yıl yapılmalıdır.• İnaktif influenza aşısı kullanılmalıdır.• Pandemi döneminde pandemik influenza aşısı ile beraber yapılabilir.• Metotreksat, TNF inhibitörleri, rituksimab ve abataseptin aşı yanıtını azalttığı gösterilmiştir.• Tokilizumab ile romatoid artritli hastalarda yapılan çalışmalarda aşı yanıtında bozulma izlenmemiştir.
Pnömonokok	Olağan	Daha önce aşı ya da bir aşı bileşeni sonrası ciddi alerjik reaksiyon (örneğin anafilaksi).	<ul style="list-style-type: none">• 65 yaş üstü tüm hastalara ve 19–64 yaş arası olan (immünsupresyon, aspleni, diyabet, kronik akciğer ve kardiyovasküler hastalıkları, kronik karaciğer hastalığı, nefrotik sendrom, yaygın malignite/hematolojik malignansiler, BOS kaçağı, kohlear implant) hastalara önerilir.• Polisakkarit (PPSV23) ya da konjuge (PCV13) pnömonokok aşısı kullanılabilir. Ülkemizde risk faktörleri olan hastalarda PPSV23 ödeme kapsamındadır, PCV13 doktorun yazılı onayı ve isteği halinde yapılabilir. PCV13 ile immün yanıtın daha üstün olduğu gösterildiğinden uluslararası kılavuzlarda PCV13 ön plana çıkmıştır.^[8,20]• PCV13 erişkin hayatta sadece bir doz yapılırken, PPSV23 aşağıda belirtilen algoritmalar dahilinde tekrarlanabilir.^[24]• 65 yaş üstünde, immün baskılanması olmayan ve daha önce pnömonokok aşısı yapılmamış tüm hastalar: Aralarında en az bir yıl olmak üzere bir doz PCV13 ve bir doz PPSV23 önerilir. Hangisinin önce yapıldığının önemi yoktur.• 19–64 yaş arası aspleni ve immün baskılanma, BOS kaçağı ve kohlear implant dışında kronik hastalığı olan hastalar: Tek doz PPSV23 yapılır.• 65 yaş öncesinde PPSV23 yapılan hastalar: 65 yaşını geçtikten sonra bir doz PCV13 ve bir doz daha PPSV23 yapılır. Bir önceki PPSV23 dozuyla 65 yaş sonrası PPSV23 dozu arasında en az 5 yıl, PCV13 dozuyla arasında en az 1 yıl olması gerekir.• 19 yaşın üzerinde fonksiyonel veya anatomik aspleni olan veya immün baskılanması olan hastalar: PCV13 ile başlanırsa en az 8 hafta sonra bir doz PPSV23 yapılır. PPSV23 ile başlanırsa en az 1 yıl sonra PCV13 yapılır. Eğer hasta 65 yaşına gelmemesine rağmen PPSV23 dozunun üzerinden 5 yıl geçtiyse ikinci doz PPSV23 yapılır. 65 yaşından sonra ise, 5 yıl daha geçtiyse üçüncü bir doz daha PPSV23 yapılır, ancak PCV13 tekrarlanmaz.• Behçet hastalarında patogeneizde de yer alan streptokok duyarlılığına bağlı olduğu düşünülen şekilde PPSV23 aşısı sonrası ciddi inflamatuvar sendrom geliştiği bildirilmiştir.^[25] Bu nedenle Behçet hastalarında pnömonokok aşısı planlanırken dikkatli olunmalıdır.• Metotreksat, rituksimab ve abataseptin aşı yanıtını azalttığı gösterilmiştir, TNF inhibitörleri ile çelişkili sonuçlar alınmıştır.• Tokilizumab ile romatoid artritli hastalarda; ustekinumab ile psoriatik artritli hastalarda PPSV23 ile yapılan çalışmalarda aşı yanıtında bozulma izlenmemiştir.

Tablo 2. [Devam] Romatolojik hastalıklarda aşılarla özgü öneriler.

Aşı	Öneri	Kontrendikasyon	Notlar
Tetanoz-difteri (Td)/ Tetanoz-difteri-aselüler boğmaca (Tdap)	Olağan	Daha önce aşı ya da bir aşı bileşeni sonrası ciddi alerjik reaksiyon (örneğin anafilaksi). Boğmaca içeren aşılardan önce: başka bilinen nedenlere bağlanamamış, Tdap, difteri, tetanoz toksoidleri ve boğmaca (DTB) ya da difteri, tetanoz toksoidleri ve aselüler boğmaca (DTaB) aşısından sonra 7 gün içinde gelişen ensefalopati (örneğin koma, bilinç durumunda azalma ya da uzamış nöbet).	<ul style="list-style-type: none">Hasta geçmiş 24 hafta içinde rituksimab aldıysa, şüpheli maruziyet durumunda tetanoz Ig ile pasif bağışıklama gerekli.
Hepatit B	Olağan	Daha önce aşı ya da bir aşı bileşeni sonrası ciddi alerjik reaksiyon (örneğin anafilaksi).	<ul style="list-style-type: none">Romatolojik Hastalarda Biyolojik İlaç Kullanımı Öncesi Viral Hepatit Tarama Kılavuzu'na başvurulması önerilir.^[26]
Hepatit A	Olağan	Daha önce aşı ya da bir aşı bileşeni sonrası ciddi alerjik reaksiyon (örneğin anafilaksi).	<ul style="list-style-type: none">Hepatit A ilişkili makrofaj aktivasyon sendromu ve kronik nonsteroid antiinflamatuar kullananlarda fulminant hepatit riski artmaktadır.Seyahat öncesi bağışıklama amacıyla tek doz yapılan hepatit A aşısı TNF inhibitörü ve/veya metotreksat alan hastalarda yeterli koruyuculuk sağlamadığı için 6 ay arayla 2 doz tamamlanmalıdır.
Meningokok	Olağan	Daha önce aşı ya da bir aşı bileşeni sonrası ciddi alerjik reaksiyon (örneğin anafilaksi).	<ul style="list-style-type: none">Metotreksat, azitioprin (etkilemez veya azaltır), TNF inhibitörleri (etkilemez veya azaltır), abatasept, rituksimab ve tofasitinib ile aşının etkinliği azalmaktadır. Bu nedenle mümkün olduğunca henüz bu tedaviler başlanmadan önce aşılamaya çalışılmalıdır.
Human papillomavirus (HPV)	Olağan	Daha önce aşı ya da bir aşı bileşeni sonrası ciddi alerjik reaksiyon (örneğin anafilaksi).	<ul style="list-style-type: none">Özellikle sistemik lupus eritematozuslu hastalarda HPV ilişkili serviks kanseri riski belirgin olarak artmıştır.Kuadrivalan aşı ile venöz tromboemboli riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.
Suçiçeği, Herpes zoster	Canlı aşı önerileri	Daha önce aşı ya da bir aşı bileşeni sonrası ciddi alerjik reaksiyon (örneğin anafilaksi). Bilinen ciddi immün yetmezlik (hematolojik ve solid tümörler, kemoterapi, uzun dönem immünyüpresif tedavi alanlar ya da ciddi immünyüpresyonu olan HIV enfeksiyonlu hastalar). Gebelik .	<ul style="list-style-type: none">Bir çok dernek ve komite herhangi bir immünyüpresif/modulatuar tedavi alan hastalarda herpes zoster aşısını tamamen kontrendike kabul eder. Ancak, bu hastalardaki zona zoster riskinin yüksekliğini göz önüne alarak, seçilmiş, düşük doz immünyüpresyon alan hastalarda herpes zoster aşısının yapılabileceği son yıllarda belirtilmektedir.^[8,13,20] Ancak bunun sadece uzman görüşü olduğu, güçlü bilimsel verilere dayanmadığı ve her hastanın kendi şartlarında değerlendirilmesi gerektiği bilinmelidir.Düşük doz immünyüpresyon alan hastalarda (metne bakınız) herpes zoster aşılama için bir uzman görüşü alınabilir.Biyolojik ajan; siklosporin A; siklofosfamid; yüksek doz sistemik steroid (2 haftadan uzun süre ≥ 20 mg/gün prednizon veya eşdeğeri); yüksek doz metotreksat, azitiopirin, merkaptopürin; leflunomid; mikofenolat mofetil kullananlarda kontrendikedir.
Kızamık-kabakulak-kızamıkçık (KKK)	Canlı aşı önerileri	Daha önce aşı ya da bir aşı bileşeni sonrası ciddi alerjik reaksiyon (örneğin anafilaksi). Bilinen ciddi immün yetmezlik (hematolojik ve solid tümörler, kemoterapi, konjenital immün yetmezlikler, uzun dönem immünyüpresif tedavi alanlar ya da ciddi immünyüpresyonu olan HIV enfeksiyonlu hastalar). Gebelik .	<ul style="list-style-type: none">İmmünyüpresif/modulatuar tedavi alan hastalarda tüm bileşenler kontrendikedir. Risk faktörleri olanlarda uzman görüşü alınarak aşılamaya değerlendirilmelidir.

- Olağan öneriler için erişkin bağışıklama şeması önerileri geçerlidir. **Tablo 1'e** bakınız.
- Erişkinde tüberküloz vakalarının büyük çoğunluğu latent tüberkülozun aktivasyonu ile ilişkili olduğu için BCG aşısının yeri yoktur. Daha önceden uygulanmış olsa bile 6 yaşından büyük çocuklarda ve erişkinlerde BCG aşısı uygulanmaz. TNF inhibitör tedavisi öncesi tüberküloz tarama ve profilaksi algoritması için Türkiye Romatoloji Derneği Kılavuzu'ndan yararlanılabilir.
- Seyahat Aşılama: Romatolojik hastalığı olan kişiler, toplumdaki diğer kişilere önerildiği şekilde gideceği bölgeye uygun önerilerle aşılanmalı, ancak canlı aşılarından kaçınılmalıdır (Türkiye Hudut ve Sahiller Sağlık Genel Müdürlüğü <http://www.seyahatsagligi.gov.tr/Site/Asilar>). Hac ve Umre öncesi meningokok aşısı, seyahatten en az 7-10 gün önce tek doz olarak yapılmalıdır. Ülkemizde 56 yaşın altında erişkinlerde kuadrivalan konjuge meningokok aşısı tercih edilirken, 56 yaş ve üzerinde polisakkarit aşı uygulanmaktadır. Ciddi immünyüpresif hastalar, sarı hummanın (canlı attenüe virüs aşısı var) endemik olduğu ülkelere seyahat etmekten kaçınılmalıdır. Seyahat çok zorunlu ise, immün süpresif tedaviye bir süre (aldığı tedaviye göre, genel canlı aşılamaya önerileri doğrultusunda) ara verdikten sonra aşılanmalıdır. Hijyeni bozuk ülkelere (Güney Amerika, Afrika ve Hindistan gibi) seyahat edecekler, tifo aşısı canlı oral aşı yerine, parenteral vi-kapsüller polisakkarit aşısı olarak seyahatten en az bir hafta önce, tek doz olarak yapılmalıdır.

rilen immünoğlobulin dozuna göre 3–11 ay sonra er-telenmelidir. Aşı yapıldıktan sonra immünoğlobulin en-dikasyonu doğarsa ve bu süre 14 günden kısaysa, serolo-jik olarak antikor yanıtı ispatlanmadıkça, verilen immü-noğlobulin dozuna bağlı olarak 3–11 ay sonra tekrar aşı yapılmalıdır.^[23]

Öneriler

Romatolojik hastalığı olan erişkinlerdeki aşılama öne-ri-leri aşağıdaki şekilde özetlenebilir:^[8,9,13,20–22]

1. Her doktor muayenesi aşılardan sorgulanması ve mev-cutsa aşı kartının gözden geçirilmesi için bir fırsat ol-malıdır.
2. Herhangi bir romatolojik hastalık tanısı konulduktan sonra hastanın aşıları hemen gözden geçirilmeli ve eksik aşılar tamamlanmalıdır. Hastalar demografik özellikleri, meslekleri, eşlik eden klinik durumları ve aldıkları tedaviler açısından sorgulanarak enfeksiyon riskleri ve aşı endikasyonları değerlendirilmelidir. Hi-kayenin müphem olduğu, aşı kayıtlarının bulunmadığı durumlarda gerektiği takdirde serolojik testlerle hastanın bağışıklık durumu değerlendirilebilir.
3. Genel bağışıklama önerileri açısından ulusal erişkin bağışıklama önerileri romatolojik hastalığı olan hasta-lar için de geçerlidir. İnaktif aşılarından influenza, pnö-mokok, tetanoz-difteri, hepatit A ve hepatit B aşıları öncelikle sorgulanması gereken aşılar arasında gelir.
4. Aspleni/hipospleni riski olan hastalarda pnömokok, *Haemophilus influenzae* tip b ve meningokok aşıları sorgulanmalı, eğer hasta splenektomiye gidecekse aşı-lar elektif operasyondan en az iki hafta önce uygulan-malıdır.
5. Tercihen, herhangi bir immüno-supresif ya da immün-modulatuar tedaviye başlamadan önce aşılar tamamlanmalıdır. Eğer tedaviye başlanmışsa, mümkün oldu-ğunca hastalığın durağan ve immüno-supresif tedavinin en düşük düzeyde olduğu dönemde aşılar uygulan-malıdır. Hidroksiklorokin ve sulfasalazin immün yanıtı etkilememektedir ve immüno-supresif tedavi olarak ka-bul edilmemektedir.
6. Romatolojik hastalıklarda kılavuzlara uygun olarak uygulanan aşılar enfeksiyon riskini önlemekte etkin-dir, güvenlidir; romatolojik hastalıklara veya var olan-ların alevlenmesine yol açtıklarına dair bir kanıt yok-tur.
7. İmmüno-supresif tedavi almayan romatolojik hastalarda gerek inaktif gerekse canlı aşılar için herhangi bir kontrendikasyon bulunmamaktadır.
8. İnaktif aşılar immüno-supresif tedavi alan hastalarda kullanılabilirler. Güvenliğe dair bir kaygı olmamakla birlikte immün yanıt bozulabileceği için genel olarak immüno-supresif tedavinin en düşük olduğu dönemde kullanılmaları önerilir. Tedaviyi geciktirmemek kay-dıyla, inaktif aşılar mümkünse tedavi başlanmadan en az 2 hafta önce yapılmalıdır .
9. Kortikosteroidler ve metotreksat dışındaki biyolojik olmayan hastalık modifiye edici ajanlar inaktif aşı-lara karşı oluşan immün yanıtı belirgin olarak azaltmazlar, yanıt genellikle yeterli olur. Metotreksatın ve bazı ça-lışmalarda TNF inhibitörlerinin pnömokok aşılarına ve influenza aşısına yanıtı azalttığı gösterilmiştir.
10. Biyolojik ajanlardan rituksimab inaktif aşı-lara karşı oluşan immün yanıtı belirgin şekilde azaltır. Bağışık-lık gelişebilmesi için rituksimab kesildikten sonra aşı-lama için 6 ay kadar beklenmesi gerekebilir. Abata-sept de aşı-lara karşı immün yanıtı belirgin olarak azal-tır.
11. İmmüno-supresif tedavi altında olan hastalarda canlı aşı-lardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır, ancak her hasta kendi riskleri (yaş, epidemi durumu, ilaç, ilaç dozu, vb.) çerçevesinde değerlendirilmelidir.
12. Canlı aşılar bir uzmana danışılarak yapılmalıdır. Ge-nel olarak canlı aşı yapıldıktan sonra immüno-supresif tedavinin başlanması için 4 hafta beklenmesi gerek-mektedir. Öte yandan immüno-supresif tedavi alan bir hastada tedavi kesildikten sonra bir canlı aşının yapı-labilmesi için geçmesi gereken süre kullanılmakta olan immüno-supresif/modulatuar ilacın dozu, yarı öm-rü, etki mekanizması gibi faktörler göz önüne alınarak özel olarak belirlenmelidir. Bunun yanında aşı ilişkili enfeksiyon riskine karşı antimikrobiyal ve/veya im-münoğlobulin kullanılabilme olasılığı değerlendirile-rek karar verilmelidir.
13. Herpes zoster, suçiçeği ve kızamık-kabakulak-kızamıkçık aşıları canlı aşılar olduğu için diğer canlı aşılar gibi immüno-supresif tedavi alan hastalarda kontrendi-kedir. Ancak, immüno-supresif hastalarda zona zoster ve postherpetik nevralji riskinde belirgin artış vardır. Bu nedenle, herpes zoster aşısının romatolojik hasta-lardaki güvenilirlik ve etkinliğine dair çalışmaların su-nacağı kanıtlar doğrultusunda gelecekte bu aşının be-lirli immüno-supresif hasta gruplarında kullanılması gündeme gelebilir.
14. Çocukluk çağı ya da ilk aşılama serisi tamamlanmış hastalarda immüno-supresif tedavi sırasında yapılacak rapel aşıların etkinliği çok fazla değişmemektedir.

15. Aşılarla karşı oluşan immün yanıt, geçerli bir yöntem mevcutsa aşılardan 4–6 hafta sonra serolojik olarak kontrol edilebilir.
16. Aşı endikasyonu olmasına rağmen değişik nedenlerle aşılanamayan bir hastada infeksiyon riskini azaltmak için, hastanın temas halinde olduğu kişiler aşılanabilir. Bu durumda da, canlı aşılar kullanılmadan önce bir uzmana danışılmalıdır.
17. Kurumlar aşıların sorgulanması ve aşı kartlarının oluşturulması için doktor, hemşire ve sekreterlerin yer aldığı bir takım stratejisi benimseyebilirler. Elektronik sağlık kayıtlarına hatırlatıcılar ve karar destek süreçleri yerleştirilebilir.
18. Romatolojik hastalığı olan hastalara aşılama konusunda sağlık okuryazarlığı kazandırılması için aşılanmanın önemi, güvenilirliği ve güncel aşılama önerileri konusunda hastaya sözel bilgi ya da yazılı broşürlerle bilgilendirilme yapılabilir.
19. Romatolojik hastalıklardaki tedavi seçenekleri ve aşılardaki hızlı gelişmelerden dolayı etkinlik, etkililik ve güvenliğe dair bilimsel bilgi her geçen gün artmaktadır. Bu nedenle uzman konseylerinin belirli aralıklarla bu bilgileri gözden geçirip romatolojik hastalığı olan erişkinler için aşılama önerilerini güncellemeleri gerekmektedir.

Bilgilendirme

Bu kılavuzun bir bölümü Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği Erişkin Bağışıklama Rehberi Çalışma Grubu tarafından hazırlanan Erişkin Bağışıklama Rehberinin (2. Güncelleme, 2016) içinde yer almaktadır. Kılavuzun 'Romatolojik Hastalıklarda Aşılama' bölümünün yazılması sırasında katkı ve yorumlarını sunan çalışma grubunun değerli üyelerine teşekkürü bir borç biliriz.

Kaynaklar

1. Lang PO, Govind S, Michel JP, Aspinall R, Mitchell WA. Immunosenescence: implications for vaccination programmes in adults. *Maturitas* 2011;68:322–30.
2. European Commission, Aging Report. http://ec.europa.eu/economy_finance/publications/european_economy/ageing_report/index_en.htm
3. VPD Surveillance Manual, 5th ed, 2011. National Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases: Chapter 23-1. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt23-natl-surv-vpd.pdf>
4. Health Protection Report: Weekly report. <http://www.hpa.org.uk/hpr/archives/2012/news1512.htm>
5. Williams WW, Lu P-J, O'Halloran A, et al.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Noninfluenza vacci-

- nation coverage among adults - United States, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:95–102.
6. Carrillo-Santistev P, Lopalco PL. Measles still spreads in Europe: who is responsible for the failure to vaccinate? *Clin Microbiol Infect* 2012;18 Suppl 5:50–6.
7. Ortac Ersoy E, Tanriover MD, Ocal S, Ozisik L, Inkaya C, Topeli A. Severe measles pneumonia in adults with respiratory failure: role of ribavirin and high-dose vitamin A. *Clin Respir J* 2015 Jan 26. doi: 10.1111/crj.12269
8. Kim DK, Bridges CB, Harriman KH; Advisory Committee on Immunization Practices. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older: United States, 2015. *Ann Intern Med* 2015; 162:214–23.
9. Erişkin Bağışıklama Kılavuzu. <http://ekmud.org.tr/e-akademi/rehberler/>
10. 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.
11. 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.
12. Kobashigawa T, Nakajima A, Taniguchi A, et al. Vaccination against seasonal influenza is effective in Japanese patients with rheumatoid arthritis enrolled in a large observational cohort. *Scand J Rheumatol* 2013;42:445–50.
13. van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, et al. Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2011;10:341–52.
14. Bijl M, Agmon-Levin N, Dayer JM, Israeli E, Gatto M, Shoenfeld Y. Vaccination of patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases requires careful benefit-risk assessment. *Autoimmun Rev* 2012;11:572–6.
15. Sengler C, Niewerth M, Kallinich T, et al. Survey about tolerance of the AS03-adjuvanted H1N1 influenza vaccine in children with rheumatic diseases. *Clin Rheumatol* 2014;33:137–9.
16. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdès V, Vukusic S; Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. N Engl J Med* 2001;344:319–26.
17. De Keyser J, Zwanikken C, Boon M. Effects of influenza vaccination and influenza illness on exacerbations in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1998;159:51–3.
18. 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.
19. van Assen S, Holvast A, Benne CA, et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum* 2010;62:75–81.

20. Bühler S, Eperon G, Ribi C, Kyburz D, van Gompel F, Visser LG, Siegrist CA, Hatz C. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly* 2015;145:w14159.
21. McMahan ZH, Bingham CO 3rd. Effects of biological and non-biological immunomodulatory therapies on the immunogenicity of vaccines in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2014;16:506.
22. Papadopoulou D, Tsoulas C, Tragiannidis A, Sipsas NV. Role of vaccinations and prophylaxis in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015;29:306–18.
23. Centers for Disease Control and Prevention. General Recommendations for Vaccination & Immunoprophylaxis. <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/the-pre-travel-consultation/general-recommendations-for-vaccination-immunoprophylaxis>.
24. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:944–7.
25. Hugel T, Bircher A, Walker UA. Streptococcal hypersensitivity reloaded: severe inflammatory syndrome in Behcet's disease following 23-valent polysaccharide Streptococcus pneumoniae vaccine. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:761–2.
26. Karadağ Ö, Kaşifoğlu T, Özer B, et al. Viral hepatitis screening guideline before biological drug use in rheumatic patients. *European Journal of Rheumatology* 2015;3:25–8.