



SOSYAL PEDIATRİ DERNEĞİ HASTALIK MODİFİYE EDİCİ BİYOLOJİK AJAN TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA AŞILAMA İÇİN GENEL ÖNERİLER-22 ŞUBAT 2025

(Bu tablo Derneğimizin BAĞIŞIKLAMA ÇALIŞMA GRUBU üyeleri tarafından Delphi Çalışması verilerine dayanılarak hazırlanmıştır)

Emel GÜR, Filiz ORHON, Gonca KESKİNDEMİRCİ, Meltem DİNLEYİCİ, Sevtap VELİPAŞAOĞLU, Meda KONDOLOT, Feyza KOÇ, Ahmet ERGİN

Hastalık modifiye edici biyolojik ajanlar; sitokin veya B hücre ya da T hücreleri hedef alarak, inflamatuvar yanıtı veya B hücre ya da T hücre yanıtını baskılar (Bkz. Tablo 1). Özellikle anti-TNF- α kullanan hastalarda tüberküloz, hepatit B ve suçiçeği enfeksiyonlarının reaktivasyon riski artması nedeniyle, tedavi öncesi bu enfeksiyonlar açısından taramalıdır.

BİYOLOJİK AJAN TEDAVİSİ BAŞLAMADAN ÖNCE AŞILAMA ÖNERİLERİ

- Hastaya tüberkülin cilt testi (PPD) veya Interferon-Gamma Release Assays (IGRA) yapılır. Klinik ve epidemiyolojik bulgular temelinde akciğer grafisi değerlendirilir.
- Biyolojik ajan uygulanması planlanan hastalara, aşı bölgesinde en az 6 ay süre ile canlı basiller bulunduğuundan BCG aşısı **önerilmemektedir** (Kaynak: Kobayashi I et al. Mod Rheumatol 2015;25(3):335-43).
- Serolojik olarak bağışıklık durumu kontrol edilmeli: Kızamık IgG, Kızamıkçık IgG, Kabakulak IgG, Suçiçeği IgG, Anti-HBs, Anti-HAV IgG. Seronegatif bulunan hastaların ilgili aşıları biyolojik ajanla arasında yeterli süre bırakılarak uygulanmalıdır.
- Biyolojik ajan tedavisi planlanan çocuklarda, yaşa ve önceki aşılanma durumuna göre KPA13, KPA20 ve PPA23 aşıları uygulama önerileri Tablo 2'de sunulmaktadır (özelikle "π" dipnotunu okuyunuz!).
- Mümkünse tüm eksik aşıları tedavi öncesinde ve hastalık veya tedavisi nedeniyle kontrendike bir durum yoksa tamamlanmalıdır.
 - İnaktif aşılar** (yıllık mevsimsel influenza aşısı dahil) biyolojik ajanın başlamasından en az 2 hafta önce yapılır.
 - Zayıflatılmış canlı aşılar** biyolojik ajanın başlanmasından en az 4 hafta önce uygulanır.
- Ecuzumab ve ravulizumab ile tedaviye başlamadan en az 2 hafta önce meningokoklara karşı aşılanma tamamlanmış olmalıdır. Ancak meningokoklara karşı aşı olmalarına rağmen Ecuzumab ve ravulizumab alan hastalar invazif meningokok hastalığı riski altındadır. Bu nedenle tedavi süresince ve sonrasında immün yetmezlik düzeline kadar meningokok aşıları (MenACWY, MenB) rapel dozları (Bknz. Kompleman Eksiklikleri, <https://www.sosyalpediatri.org.tr/uploads/Primer.pdf>) ve antimikrobiyal profilaksi (genellikle penisilin profilaksisi) önerilmektedir (Kaynak: Mbaeyi SA ve diğ. MMWR Recomm Rep. 2020;69(9):1-41).
- Biyolojik ajan tedavisi başlanacak hastaların ev halkına enfeksiyon riski konusunda danışmanlık yapılmalı ve yıllık mevsimsel inaktif influenza aşısı önerilmelidir.

BİYOLOJİK AJAN TEDAVİSİ SIRASINDA AŞILAMA ÖNERİLERİ

- Biyolojik ajan tedavisi sırasında **inaktif aşılar** aşı takvimine göre uygulanmalı, ertelenmemelidir.
- Biyolojik ajan tedavisi uygulanan çocuklarda, yaşa ve önceki aşılanma durumuna göre KPA13, KPA20 ve PPA23 aşıları uygulama önerileri Tablo 2'de sunulmaktadır (özelikle "π" dipnotunu okuyunuz!).
- Biyolojik ajanlar ile tedavi edilen çocuk hastalarda mevsimsel inaktif influenza aşısı kuvvetle önerilmektedir (Kaynak: Jansen MHA, et al. Ann Rheum Dis 2023;82:35–47).
- Zayıflatılmış canlı aşılar:**
 - Biyolojik ajan tedavisi sırasında oluşan immün baskılanmanın yol açtığı aşı sonrası viremi ve enfeksiyon gelişme riski nedeniyle zayıflatılmış canlı aşılar **uygulanmamalıdır**.
 - KKK pekiştirme dozunun ve suçiçeği aşısının anti-TNF, anti-IL1 ve anti-IL6 tedavisi alanlarda uygulanabileceğini öne süren çalışmaların kanıt düzeyi düşük olup, vaka özelinde değerlendirilmelidir (Kaynak: Jansen MHA, et al. Ann Rheum Dis 2023;82:35-47).

BİYOLOJİK AJAN TEDAVİSİ SONRASI AŞILAMA ÖNERİLERİ

- İnaktif aşılar:**
 - Eksik inaktif aşıların biyolojik ajan tedavisi sonrası süre bırakmaksızın uygulanması önerilmektedir.
 - Mevsimsel inaktif influenza aşısı mutlaka beklenmeden uygulanmalıdır.
 - Biyolojik ajan tedavisi sonrası yaşa ve önceki aşılanma durumuna göre KPA13, KPA20 ve PPA23 aşıları uygulama önerileri Tablo 2'de verilmiştir (özelikle "π" dipnotunu okuyunuz!).
 - HPV aşısının 3 doz şeklinde ve 9 yaşından itibaren uygulanması önerilir.
 - Kontamine yarası olan ve son 6 ay içinde rituximab tedavisi almış hastalarda tetanos immünoglobulini uygulaması önerilmektedir (Kaynak: Jansen MHA, et al. Ann Rheum Dis 2023;82:35–47).
- Zayıflatılmış canlı aşılar:**
 - Biyolojik ajan tedavisi sonlandırıldıktan sonra, zayıflatılmış canlı aşı uygulaması öncesi bırakılması gereken süre; ilacın türüne, dozuna, birlikte kullanılan diğer ilaçlara göre değişiklik göstermektedir.
 - Biyolojik ajan tedavisi bitiminden itibaren 3-12 ay arasında B hücrelerinin yeterli sayı ve işleve ulaştığı bildirilmektedir.
 - Adalimumab, certolizumab, golimumab, infliximab, ustekinumab kullananlarda zayıflatılmış canlı aşılar için en az 3 ay beklenmelidir.
 - Leflunomide ve rituksimab tedavisi alan çocuklarda zayıflatılmış canlı aşılar tedavinin bitiminden başlayarak en az 6 ay süreyle **yapılmamalıdır**.
 - Uygulanan biyolojik ajanla ilgili son öneriler dikkate alınmalı ve canlı zayıflatılmış aşılar ile aşılamaya her hasta özelinde bireysel olarak karar verilmelidir.

BİYOLOJİK AJANA IN-UTERO MARUZ KALMIŞ BEBEKLERİN AŞILANMASI

- Biyolojik ajanlar, gebeliğin ikinci ve özellikle üçüncü trimesterin de plasentayı aktif olarak geçer ve yenidoğanda yaşamın ilk birkaç ayında hala tespit edilebilen kan seviyelerine neden olur.
- İnaktif aşılar:**
 - Annesi gebeliğinde biyolojik ajan kullanan bebeklere doğumdan sonra inaktif aşılar uygulanabilir.
- Zayıflatılmış canlı aşılar:**
 - In-utero dönemde bu tür biyolojik maddelere maruz kalan bebeklerde, in-utero son aldığı dozdan itibaren 12 ay ertelenmelidir.
 - Annesi gebeliğinde biyolojik ajan kullanan bebeklere rotavirüs aşısının uygulanması, bu hastalarda aşının güvenliğine ilişkin veriler yeterli olmadığı için önerilmez. Bazı yeni veriler rotavirüs karşı aşılamayı önermekle birlikte, risk / yarar oranı değerlendirilerek aşı kararı bireysel olarak verilmelidir.
 - Fc bölgesi taşımayan sertolizumab pegol kısıtlı plasental geçiş özelliğine sahip olup bu ajanın tüm gebelik boyunca güvenle kullanılabilceği belirtilmektedir. Bu nedenle annesi gebeliğinde sertolizumab pegol kullanan bebeklerde doğumdan sonra süre bırakmaksızın zayıflatılmış canlı aşıların uygulanabileceği önerilmektedir.
 - Annesi gebeliği süresince biyolojik ajan kullanmış olan bebeklerde aşılanma kararı verilirken o ajanla ilgili son öneriler mutlaka dikkate alınmalı ve aşılamaya her hasta özelinde bireysel olarak karar verilmelidir.
 - Doğum sonrası biyolojik ajan kullanmakta olan anne bebeklerine, immün baskılanmış birey ile temasta olduklarından oral poliovirüs aşısı uygulanması kesinlikle önerilmez (Kaynaklar: Beltagy A et al. Front Pharmacol 2021; 12: 621247; Russel MD et al. Rheumatology, 2023; 62: e48–e88 ve Gisbert JP & Chaparro M. J Crohns Colitis 2023;17(6):995-1009).

EMZİRME DÖNEMİNDE BİYOLOJİK AJAN KULLANAN ANNELERİN BEBEKLERİNİN AŞILANMASI

- Emzirme kararı:** Biyolojik ajanlar sıklıkla büyük molekül ağırlıklı olup oral alındıklarında absorpsiyonları kısıtlıdır. Bu durum emziren annenin sütünden bebeğe biyolojik ajan geçişinin kısıtlı olmasına yol açar. Bu nedenle emziren annelerde biyolojik ajanlarla tedavi sırasında bebeklerin emzirilmeye devam edilebileceği bildirilmiştir.
 - Sertolizumab emziren annelerin anne sütünde tespit edilmemiştir.
 - Infliximab, adalimumab, etanercept, vedolizumab ve ustekinumab anne sütüne düşük miktarlarda geçer. Bununla birlikte anne sütü ile geçen bu düşük miktarın emzirilen bebeklerde sistemik immünsüpresif bir etkiye yol açması beklenmemektedir.
 - Diğer IgG1 mAb'ler (belimumab, tocilizumab, secukinumab, ustekinumab) hakkındaki veriler yetersizdir.

Bebegin Aşılanması:

- Aşılar biyolojik ajanlarla tedavi edilen anneler tarafından emzirilen çocuklarda muhtemelen güvenlidir.
- Emzirme döneminde biyolojik ajan tedavisi alan annelerin çocuklarına inaktif aşılar yapılabilir.
- Emzirme döneminde biyolojik ajan tedavisi alan annelerin çocuklarına canlı zayıflatılmış aşı uygulanmasının riskini değerlendiren en son çalışmalarda canlı zayıflatılmış aşılarla ilgili herhangi bir ciddi olumsuz etki bulunmamıştır.
- Emziren annelerde biyolojik ajan tedavisi sırasında; her bir ajanın bebeklerde anne sütü aracılı immün baskılanmaya etkisi, güncel kaynaklarla gözden geçirilerek, bebeğe canlı aşı uygulanmasının riski ve yararı vaka özelinde değerlendirilmelidir (Kaynaklar: Beltagy A et al. Front Pharmacol 2021; 12: 621247 ve Russel MD et al. Rheumatology, 2023; 62: e48–e88).

Önemli not: Biyolojik ajan tedavisi alan çocuk hastalarda ya da annesi gebeliği süresince biyolojik ajan kullanmış olan bebeklerde aşılanma kararı verilirken, o ajanla ilgili son öneriler mutlaka dikkate alınmalı ve aşılamaya vaka özelinde bireysel olarak karar verilmelidir.

Tablo 1: Hastalık Modifiye Edici Biyolojik Ajanların Sınıflandırılması

Sitokin hedefli	- Anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab) - Anti-IL-1 blokerleri (anakinra, kanakinumab, rilonacept) - Anti-IL-6R (tocilizumab, sarilumab) - Anti-IL17A (secukinumab, ixekizumab) - Anti-IL-17R (brodalumab) - Anti-IL23/IL-12 p40 (ustekinumab) - Anti-IL-23 p19 (risankizumab, guselkumab) - JAK inhibityonu (tofacitinib, baricitinib) - Anti-IL-4R (dupilumab) - Anti-IL-5 (reslizumab, mepolizumab) - Anti-IL-5Rα (benralizumab) - Anti-C5 (eculizumab, ravulizumab)
B hücre hedefli	Rituximab, belimumab, ofatumumab, obinutuzumab, ocrelizumab
T hücre hedefli	Abatacept

Tablo 2: Özel Durumlarda^a KPA13, KPA20 ve PPA23 Aşılanma Tablosu

Yaş	Önceki KPA13/KPA20/PPA23 aşılanma durumu	Aşı uygulama şeması
2-6 ay ^{§r}	Aşısız	8 hafta ara ile 3 doz KPA13/ KPA20; 12.-15. ayda rapel doz KPA13/ KPA20
	1 doz KPA13/ KPA20 ile aşıtlı	Son dozdan 8 hafta sonra 2 doz KPA13/KPA20 (8 hafta ara ile); 12.-15. ayda rapel doz KPA13/ KPA20
	2 doz KPA13/ KPA20 ile aşıtlı	Son dozdan 8 hafta sonra 1 doz KPA13/ KPA20; 12.-15. ayda rapel doz KPA13/KPA20
7-11 ay ^{§r}	Aşısız	8 hafta ara ile 2 doz KPA13/ KPA20; $\geq$ 8 hafta sonra (12.-15. ayda) rapel doz KPA13/ KPA20
	<7 ay 1-2 doz veya $\geq$ 7 ay 1 doz KPA13/ KPA20 ile aşıtlı	Son dozdan $\geq$ 8 hafta sonra 1 doz KPA13/ KPA20; $\geq$ 8 hafta sonra (12.-15. ayda) rapel doz KPA13/ KPA20
	<7 ay 3 doz veya $\geq$ 7 ay 2 doz KPA13/ KPA20 ile aşıtlı	Son dozdan $\geq$ 8 hafta sonra (12.-15. ayda) rapel doz KPA13/ KPA20
12-23 ay [§]	Aşısız	$\geq$ 8 hafta ara ile 2 doz KPA13/ KPA20
	<12 ay 1 doz KPA13/ KPA20 ile aşıtlı	Son dozdan $\geq$ 8 hafta sonra 2 doz ($\geq$ 8 hafta ara ile) KPA13/ KPA20
	<12 ay 2-3 doz veya $\geq$ 12 ay 1 doz KPA13/ KPA20 ile aşıtlı	Son dozdan $\geq$ 8 hafta sonra 1 doz KPA13/ KPA20
24-71 ay	<24 ay aşısız/eksik aşıtlı olup <3 doz KPA13 ile aşıtlı	Seçenek (1). Son dozdan $\geq$ 8 hafta sonra 2 doz KPA20 ($\geq$ 8 hafta ara ile)
		Seçenek (2). Son dozdan $\geq$ 8 hafta sonra 1 doz KPA13; $\geq$ 8 hafta sonra 1 doz KPA20
		Seçenek (3). Son dozdan $\geq$ 8 hafta sonra 2 doz KPA13 ($\geq$ 8 hafta ara ile); $\geq$ 8 hafta sonra 1 doz KPA20
		Seçenek (4). Son dozdan $\geq$ 8 hafta sonra 2 doz KPA13 ($\geq$ 8 hafta ara ile); $\geq$ 8 hafta sonra 1 doz PPA23 [*]
	<24 ay aşısız/eksik aşıtlı olup <3 doz KPA20 ile aşıtlı	Son dozdan $\geq$ 8 hafta sonra 2 doz KPA20 ($\geq$ 8 hafta ara ile)
	<24 ay eksik aşıtlı olup 3 doz KPA13 ile aşıtlı	Seçenek (1). Son dozdan $\geq$ 8 hafta sonra 1 doz KPA20
		Seçenek (2). Son dozdan $\geq$ 8 hafta sonra 1 doz KPA13; $\geq$ 8 hafta sonra 1 doz KPA20
		Seçenek (3). Son dozdan $\geq$ 8 hafta sonra 1 doz KPA13; $\geq$ 8 hafta sonra 1 doz PPA23 [*]
	<24 ay eksik aşıtlı olup 3 doz KPA20 ile aşıtlı	Son dozdan $\geq$ 8 hafta sonra 1 doz KPA20
72 ay-18 yaş	KPA13 ile yaşına göre tam aşıtlı [†]	Seçenek (1). Son dozdan $\geq$ 8 hafta sonra 1 doz KPA20
	KPA20 ile yaşına göre tam aşıtlı [†]	Aşı gereksiz
	KPA13/ KPA20 ve PPA23 uygulanmamış	Seçenek (1). 1 doz KPA20
		Seçenek (2). 1 doz KPA13; $\geq$ 8 hafta sonra 1 doz KPA20
		Seçenek (3). 1 doz KPA13; $\geq$ 8 hafta sonra 1 doz PPA23 [*]
	KPA13 uygulanmış, KPA20 ve PPA23 uygulanmamış	Seçenek (1). Son KPA13 dozundan $\geq$ 8 hafta sonra 1 doz KPA20
	KPA20 uygulanmış, KPA13 ve PPA23 uygulanmamış	Seçenek (2). Son KPA13'den $\geq$ 8 hafta sonra 1 doz PPA23 [*]
PPA23 uygulanmış, KPA13/ KPA20 uygulanmamış		Aşı gereksiz
		Seçenek (1). PPA23 dozundan $\geq$ 8 hafta sonra 1 doz KPA20
		Seçenek (2). PPA23 [*] dozundan $\geq$ 8 hafta sonra 1 doz KPA13

^a Özel durumlar; kronik kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı (orta persistan ve ağır persistan astım hastaları dâhil), kronik karaciğer hastalığı, diabetes mellitus, BOS kaçağı, kohlear implant, orak hücreli anemi ve diğer hemoglobinopatiler, fonksiyonel ya da anatomik aspleni, HIV enfeksiyonu, idame diyaliz tedavisi, kronik renal yetmezlik, nefrotik sendrom, immunsüpresif ilaç tedavisi ve radyoterapi uygulanan hastalıklar, kanserler, lenfoma, lösemi, Hodgkin, solid organ transplantasyonu, konjenital ya da edinsel immün yetmezlikler

[§] <12 ay KPA primer dozları arası en az 4 hafta; primer ve rapel dozlar arası en az 8 hafta süre olmalıdır

^r <24 aylık KPA13 ile aşıları tamamlanan bebeklere son dozdan en az 8 hafta sonra (iki yaşın tamamlanması beklenmeden) KPA20 uygulanmalıdır. İlk iki yaşta KPA20 uygulanmamış olan bebeklere; 24 aylıktan ve son KPA13 dozundan 8 hafta sonra mutlaka KPA20 veya PPA23 uygulanmalıdır. Öncesinde en az bir doz KPA20 uygulanan bebeklerde 24 aylıkta KPA20 ya da PPA23 aşı dozuna gerek yoktur.

^{*} Yüksek riskli özel durumlarda; 1. doz PPA23 aşısından 5 yıl sonra 2. doz PPA23 veya KPA20 aşısı uygulanır. Öncesinde 1 doz KPA20 uygulanmışsa; PPA23 ve 5 yıl sonraki tekrarına gerek yoktur. (Yüksek riskli özel durumlar: Fonksiyonel ya da anatomik aspleni, orak hücreli anemi ve diğer hemoglobinopatiler, HIV enfeksiyonu, BOS kaçağı, idame diyaliz uygulanan kronik renal yetmezlik, nefrotik sendrom, immunsüpresif ilaç tedavisi ve radyoterapi uygulanan hastalıklar, kanserler, lenfoma, lösemi, Hodgkin, solid organ transplantasyonu, konjenital ya da edinsel immün yetmezlikler)

[†] KPA ile yaşına uygun tam aşıtlı: 4 doz KPA ile rutin aşılanma (2.,4.,6. ve 12. ay) veya yaşa uygun yakalama dozlarının uygulanmış olma durumu