

# Vaccination av patienter med inflammatoriska reumatiska sjukdomar

Rekommendation från Svensk Reumatologisk Förening 2020-03-13

Arbetsgrupp: Eva Baecklund, Lena Innala, Meliha C. Kapetanovic\*, Francesca Faustini, Karolina Larsson, Kristina Wiberg \*huvudansvarig för denna rekommendation, medlem i EULAR task force grupp för rekommendationer om vaccination vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

Detta är ett dokument som tagits fram av arbetsgruppen för läkemedelssäkerhet på uppdrag av Svensk Reumatologisk förening (SRF). Nedanstående rekommendationer skall ses som ett underlag i det kliniska beslutsfattandet och baseras på aktuellt kunskapsläge inom området. Behandlande läkare bör dock noggrant väga för- och nackdelar med vaccination i varje enskilt patientfall med inflammatorisk reumatisk sjukdom (IRS).

Aktuellt i uppdateringen för 2020:

Reviderade vaccinationsrekommendationer från EULAR publicerades sommaren 2019. Vi har i arbetet med SRFs rekommendationer utgått från dessa. Dokumenten innehåller samma bakgrundsinformation och referenser. I vissa fall avviker rekommendationen från SRF något från EULARs vilket framgår under respektive punkt. Rekommendationspunkterna 10 (Vaccination av aspleniska patienter) och 11 (Vaccination mot TBE) finns bara i SRFs dokument.

**SAMMANFATTNING (för detaljer se respektive punkt längre fram i dokumentet)**

## **ÖVERGRIPANDE PRINCIPER**

- 1. Relevant anamnestiskt vaccinationsstatus och indikation för nya vaccinationer bör uppdateras av behandlande läkare.**
- 2. Varje patient bör ha ett individuellt vaccinationsprogram utformat i samråd mellan patient och behandlande läkare. Implementering bör ske i samarbete mellan patient, behandlande läkare och eventuell annan relevant vårdgivare.**
- 3. Patienter med IRS bör i idealfallet vaccineras när sjukdomen är stabil.**
- 4. Vaccination bör i idealfallet genomföras före start av immunmodulerande behandling i synnerhet före planerad behandling med rituximab. Vaccination mot framför allt pneumokocker rekommenderas därför om möjligt ca fyra veckor före start av rituximab eller ny behandlingsomgång och sex månader efter senaste infusion. Tidpunkt för säsongsinfluensavaccination är av naturliga skäl svårare att anpassa. Generellt rekommenderas inte utsättning av redan pågående immunmodulerande terapi inför vaccination.**
- 5. Levande försvagade vaccin skall undvikas när så är möjligt till immunsupprimerade IRS-patienter (lista över aktuella vacciner tillgängliga i Sverige sid 17).**
- 6. Icke-levande vaccin kan ges under pågående behandling med systemiska steroider och disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs).**

**REKOMMENDATIONER**

- 1. Årlig vaccination mot säsongsinfluensa bör starkt övervägas till patienter med IRS.**
- 2. Pneumokockvaccination bör starkt övervägas till patienter med IRS. Vaccination kan göras med ett eller en kombination av de tillgängliga vaccinen dvs polysackaridvaccinet PPV (Pneumovax®) och konjugatvaccinet PCV(Prevenar®). Till patienter med ökad risk för svåra pneumokockinfektioner (t.ex patienter med flera riskfaktorer) rekommenderas en kombination av vaccinen.** Om bägge vaccinen ska användas ges konjugatvaccinet (PCV) först och efter minst två månader en dos av polysackaridvaccinet (PPV). Patienter som tidigare har vaccinerats med PPV ges en dos PCV tidigast ett år efter PPV-dosen. Revaccination med PPV kan efter individuell bedömning övervägas till dem som har högst risk för allvarlig pneumokockinfektion, men rekommenderas inte generellt till alla riskgrupper. Eventuell revaccination med PPV ges en gång och det bör då ha gått minst fem år sedan den tidigare dosen.
- 3. Patienter med IRS skall vaccineras mot stelkramp enligt samma regler som befolkningen i övrigt. Under pågående behandling med B-cellsdepleterande behandling bör dessutom passiv immunisering med tetanusimmunoglobulin övervägas.**
- 4. Herpes zostervaccination kan övervägas till patienter med IRS. I Sverige rekommenderas inte vaccination med tillgängligt levande försvagat vaccin till immunsupprimerade patienter. Ett nytt icke-levande vaccin mot herpes zosterinfektion som kan användas till patienter med IRS förväntas bli tillgängligt i Sverige år 2020.**
- 5. Human papillomavirusvaccination bör övervägas till IRS-patienter med ökad risk för sådan infektion.**
- 6. Hepatit A och/eller B-vaccination bör ges till IRS-patienter med ökad risk för sådan smitta.**
- 7. Patienter med IRS som planerar resor bör vaccineras enligt allmänna rekommendationer med undantag för levande försvagade vaccin.**
- 8. Immunkompetenta familjemedlemmar till patienter med IRS bör uppmuntras att vaccineras enligt nationella riktlinjer.**
- 9. Levande försvagade vaccin bör undvikas hos nyfödda barn minst under de första 6 månaderna om modern har fått behandling med biologiska läkemedel under andra halvan av graviditeten (lista över aktuella vacciner tillgängliga i Sverige sid 17).**
- 10. Hypospleniska/aspleniska patienter med IRS rekommenderas vaccination i samråd med infektionsläkare.**
- 11. Vaccination mot TBE bör övervägas till IRS-patienter som vistas i endemiska områden för TBE.**

## ÖVERGRIPANDE PRINCIPER

### **1. Relevant anamnestiskt vaccinationsstatus och indikation för nya vaccinationer bör uppdateras av behandlande läkare.**

Vaccinationsstatus framför allt avseende influensa, pneumokocker, humant papillomavirus (HPV), hepatit A och B och tick-borne encephalitis (TBE) behövs för att kunna göra rekommendationer om vaccinationer för den individuella patienten med IRS. På sidan 17 finns en tabell över de vanligaste smittämnen och motsvarande tillgängliga vacciner. Komplettering med de vaccinationer som saknas jämfört med nationella vaccinationsprogram bör övervägas. Problem, sjukdomsskov och biverkningar vid tidigare vaccinationer bör efterfrågas, eftersom dessa kan utgöra (relativ) kontraindikation för framtida vaccinationer. I en studie från Danmark gav information och rekommendation om vaccination från sjukvårdspersonalen bland patienter med RA bättre vaccinationstäckning för influensa (3). En vanlig orsak till att patienter inte vaccinerats var att man inte fått relevant information (3).

### **2. Varje patient bör ha ett individuellt vaccinationsprogram utformat i samråd mellan patient och behandlande läkare. Implementering bör ske i samarbete mellan patient, behandlande läkare och eventuell annan relevant vårdgivare.**

Detta är en rekommendation från EULAR som införts med starkt stöd av gruppens patientrepresentanter. Allmänt har betydelsen av patientens behov och preferenser uppmärksamats även i nya EULAR rekommendationer för behandling av RA (4), psoriasisartrit (5) och spondartrit (6). Patientcentrerad vård har visats sig vara betydelsefull för olika aspekter av behandling av kronisk sjukdom inkluderande säkerhet, effektivitet och kostnader (7, 8). En stor undersökning bland RA patienter i Storbritannien påvisade en god vaccinationstäckning kopplat till ett nära samarbete med primärvården för implementering av vaccinationsprogram (9).

### **3. Patienter med IRS bör i idealfallet vaccineras när sjukdomen är stabil.**

Det finns inga studier som jämför effekt och problem vid vaccination av IRS-patienter med stabil och instabil sjukdom. Flertalet vaccinationsstudier är gjorda på patienter i lugn sjukdomsfas. I en studie från Brasilien påvisades ett minskat antikroppssvar efter influensa A H1N1/2009 vaccin hos patienter med juvenil SLE och hög sjukdomsaktivitet (10). Andra studier som inkluderat IRS-patienter med moderat och hög sjukdomsaktivitet visade ingen ökad frekvens av biverkningar eller skov, och inte heller sämre effekt jämfört med friska kontroller (11-16). I en studie av 340 RA patienter, inklusive patienter med måttlig till hög sjukdomsaktivitet fanns det ingen skillnad i biverkningar, skov eller protektiva antikropps nivåer efter H1N1 influensavaccination (17). Antalet patienter med aktiv IRS-sjukdom var emellertid begränsat i dessa studier och säkra slutsatser om säkerhet och effekt av vaccination under aktiv sjukdom kan inte dras. Rekommendationen att helst vaccinera IRS-patienter i stabil fas grundar sig därför på expertåsiikt, eftersom det finns teoretiska möjligheter att vaccination kan utlösa skov (18).

**4. Vaccination bör i idealfallet genomföras före planerad start av immunmodulerande behandling, i synnerhet före planerad behandling med rituximab. Generellt rekommenderas inte utsättning av redan pågående immunmodulerande terapi inför vaccination.**

Ett flertal studier har rapporterat att rituximab minskar antikroppssvaret efter vaccination mot influensa och pneumokocker (18-28). Vaccination mot framför allt pneumokocker rekommenderas därför om möjligt ca fyra veckor före start av behandlingen eller ny behandlingsomgång och sex månader efter senaste infusion. Tidpunkt för säsongsinfluensavaccination är av naturliga skäl svårare att anpassa.

Trots ett flertal studier (delvis med motsägelsefulla resultat, se under bakgrundsinformation), finns sammanfattningsvis i övrigt i nuläget inte stöd för anpassning eller utsättning av immunmodulerande terapi före vaccination. Detta är också EULAR gruppens bedömning.

*Bakgrundsinformation:*

Abatacept har visats minska antikroppssvaret efter H1N1 influensavaccination (28,29) och vaccination mot pneumokocker (28,30). I en annan studie fann man protektiva antikropps nivåer efter influensa och pneumokockvaccination (med det "svagare" polysackaridvaccinet PPV23) hos RA patienter behandlade med abatacept och traditionella DMARDs (31).

Andra biologiska läkemedel har visat sig ha varierande effekt på vaccinationssvar men de flesta av patienterna uppnådde tillräckligt bra svar. Patienter med RA och spondartrit behandlade med TNF-hämmare hade nedsatt antikroppssvar efter influensa- och pneumokockvaccination i ett antal studier (32-34). I en meta-analys var behandling med TNF-hämmare hos patienter med RA dock inte associerat med nedsatt svar efter influensa och pneumokockvaccination (19).

Tocilizumab verkar inte påverka svar efter influensa, pneumokock och tetanusvaccination hos patienter med RA (35-38) och juvenil idiopatisk artrit (JIA) (39).

Tofacitinib, speciellt i kombination med metotrexat minskade antikroppssvaret efter vaccination med pneumokock- (PPV23), men inte influensavaccin (40). Tillfälligt uppehåll med tofacitinib i samband med vaccination har inte haft något större effekt på svar på pneumokockvaccin (PPV23) (40). Ungefär 2/3 av patienter med RA vaccinerade med konjugatvaccinet mot pneumokocker (PCV13) under pågående, långvarig behandling med baricitinib uppnådde tillräckligt bra antikroppssvar, men svaret på vaccination mot tetanus var sämre. Samtidig kortisonbehandling påverkade inte vaccinationssvaren (41).

Systemiska steroider, speciellt i hög dos, kan vara en bidragande orsak till nedsatt vaccinationssvar. Kontinuerlig hög steroiddos var associerad med sämre antikroppssvar efter vaccination mot pneumokocker (PPV23) i en kohort av patienter med olika IRS som fick  $\geq 20$  mg/dygn prednisolon eller annan immunosuppressiv terapi (42) och bland patienter med juvenil dermatomyosit med prednisolon  $\geq 20$  mg/dygn (43). I en stor kohort av patienter med juvenila autoimmuna reumatiska sjukdomar rapporterades minskat men ändå tillräckligt immunsvaret efter influensa A 2009 H1N1-vaccin. Behandling med steroider var starkast kopplad till nedsatt svar (44). Minskat svar på influensa A 2009 H1N1-vaccin är rapporterat hos SLE patienter under behandling med steroider, azatioprin, mykofenolatmofetil och cyklofosfamid (45). Antimalariabehandling verkade förbättra antikroppssvaret i den studien

(44). Inadekvat immunogenicitet av pneumokockvaccin (PPV) har rapporterats hos SLE-patienter under immunosuppressiv behandling (46), men antalet patienter var litet i denna studie. Hos patienter med systemisk vaskulit resulterade pneumokockvaccination (med konjugatvaccin PCV7) i lägre men ändå protektiva antikropps nivåer under behandling med azatioprin, cyklofosfamid och metotrexat jämfört med kontroller (47).

Inverkan av metotrexat på vaccinationssvar har studerats i ett flertal studier. Två studier har demonstrerat minskad effekt av metotrexat på vaccinationssvar efter influensa A 2009 H1N1-vaccination hos patienter med RA (17) och i en grupp patienter med blandade IRS (20). Utsättning av metotrexat 2 veckor före och 2 eller 4 veckor efter influensa vaccination har medfört en marginell förbättring av vaccinationssvar (48,49).

Behandling med metotrexat predikterade sämre svar till 7-valent konjugerat vaccin mot pneumokocker (PCV7) (50,51) och polysackaridvaccinet (PPV23)(51) hos RA patienter. Metotrexat var också associerat med lägre nivåer av vaccinspecifika IgG-antikroppar och deras funktionalitet men inte antal vaccinspecifika antikroppsproducerande B-celler hos RA patienter efter vaccination med det 13-valenta konjugatvaccinet mot pneumokocker (PCV13) (52). Takrolimus i kombination med metotrexat minskade antikropps svaret efter vaccination med PPV23 vid RA, men inte takrolimusmonoterapi (53). I en meta-analys konfirmerades att metotrexat minskar svar på pneumokockvaccin och möjligen även svar på influensavaccin hos patienter med RA (19).

## **5. Levande försvagade vaccin skall undvikas när så är möjligt till immunsupprimerade IRS patienter.**

Eftersom levande försvagade vaccin innehåller levande virus kan dessa potentiellt ge upphov till (allvarliga) infektioner hos immunsupprimerade patienter. Det är emellertid oklart vilken nivå av immunosuppression (av sjukdomen eller dess terapi) som ökar risken för sådan vaccininfektion. Tillsvärdare och i väntan på ytterligare studier avråder man i alla guidelines patienter som behandlas med immunosupprimerande läkemedel att vaccinera sig med levande försvagade vaccin. Detta gäller i Sverige även det levande försvagade vaccinet mot herpes zoster (Zostavax®). Ett nytt icke-levande vaccin mot herpes zosterinfektion som kan användas till patienter med IRS förväntas bli tillgängligt i Sverige år 2020.

Ett undantag från att undvika levande försvagade vaccin till IRS-patienter finns. Det gäller situationen med revaccination/boosterdos (oftast aktuellt till barn) med det levande försvagade vaccinet mot mässling-påssjuka-röda hund (MPR booster).

Ett levande försvagat vaccin kan ges en månad före start av planerad immunosuppressiv behandling. Om vaccination med ett levande vaccin under pågående immunsupprimerande behandling är nödvändig rekommenderas behandlingsuppehåll. Det saknas vetenskapliga studier om hur långt behandlingsuppehåll som behövs och beror troligen på både läkemedlets halveringstid och dess farmakologiska effekt. För läkemedel med kort halveringstid behövs rimligen kortare uppehåll. Generellt borde behandling med DMARDs kunna återinsättas en månad efter vaccination med det levande försvagade vaccinet.

Följande levande försvagade vaccin finns registrerade för användning i Sverige (även i tabell sid 17): vaccin mot mässling-påssjuka-röda hund (MPR) (M-M-RVAXPRO®, Priorix®), oralt vaccin mot rotavirus (Rotarix®, RotaTeq®), vaccin mot gula febern (Stamaril®), vaccin mot tuberkulos (BCG-vaccin®), oralt tyfoïdvaccin (Vivotif®) vaccin mot vattkoppor (Varilrix®, Varivax®) och herpes zoster (Zostavax®).

*Bakgrundsinformation:*

En retrospektiv studie från Nederländerna rapporterade långvarig persistens av seroprotektiva antikropps nivåer efter vaccination mot mässling i en stor grupp av barn med juvenil idiopatisk artrit (JIA) (54). Liknande resultat rapporterades i en mindre studie bland barn med SLE från Brasilien (55). En prospektiv fall-kontrollstudie från Tyskland fann protektiva antikropps nivåer sex månader efter revaccination mot mässling bland 15 patienter med JIA behandlade med lågdos metotrexat som monoterapi eller i kombination med etanercept (56). En randomiserad, multicenter, open-labelstudie från Nederländerna påvisade bra immunogenicitet och säkerhet av MPR-boostervaccin hos patienter med JIA (57). Metotrexat och biologiska läkemedel påverkade inte antikroppssvaret i denna studie men begränsat antal patienter gjorde att man inte kunde dra säkra slutsatser (57).

En amerikansk retrospektiv studie bland 46 3541 Medicarepatienter äldre än 60 år med känd IRS (RA, PsA, AS, IBD, psoriasis), behandlade med olika immunosuppressiva läkemedel varav 633 patients med biologiska läkemedel (551 TNF-hämmare), kunde inte påvisa någon ökad incidens av herpes zoster (HZ) inom 42 dagar efter vaccination (den förmodade vulnerabla perioden för utveckling av HZ)(58). Zostavax®-vaccination minskade incidensen av HZ med ungefär 40% (hazard ratio för HZ efter vaccination 0.61; 95% CI, 0.52–0.71) jämfört med individer som aldrig vaccinerats (58). Detta resultat var lägre än 50%, vilket var den nivå man såg i Shingles Prevention Study (59), men tolkades ändå som ett acceptabelt vaccinationssvar hos patienter med IRS. Vaccinationen var också associerad med lägre incidens av HZ under en medianuppföljning av två år. Å andra sidan visade en annan stor retrospektiv studie från USA att patienter med olika sjukdomar och aktuell eller tidigare användning av immunosuppressiva läkemedel vid vaccination hade en måttligt ökad risk (justerad odds ratio, 2.99; 95% CI, 1.58-5.70) av HZ inom 42 dagar efter vaccination (60). Inga fall av generaliserad varicella zosterinfektion efter vaccination rapporterades i denna studie. I en pilotstudie med 10 milt-måttligt immunsupprimerade SLE patienter vaccinerade mot HZ detekterades ett mätbart antikroppssvar (61). Inga herpetiforma lesioner eller skov av SLE sågs bland dessa patienter. En multicenter randomiserad, dubbel-blind studie av Zostavax® eller placebo till RA patienter äldre än 50 år och behandlade med TNF-hämmare pågår för närvarande.

God säkerhet av vaccinet mot varicella zoster sågs i en mindre studie av JIA patienter behandlade med metotrexat (62), JIA patienter behandlade med biologiska läkemedel (63), barn med SLE med känd immunitet mot varicella (64), och barn med olika reumatiska sjukdomar (JIA, juvenil dermatomyosit, juvenile scleroderma) behandlade med metotrexat (65). I den senare studien var antikroppssvaret lika bra bland patienter och kontroller och immunosuppressiva läkemedel påverkade inte vaccinationssvaret (65).

Vaccin mot gula febern vaccin gavs till 17 brasilianska RA-patienter behandlade med infliximab utan några sequele (66) and till 31 brasilianska patienter med andra IRS (RA, SLE, SSC, AS), vissa av dessa behandlade med biologiska läkemedel (67), men detta var en del av

re-immunisering och inte primärt svar på virusantigen. Därför kan inte dessa resultat extrapoleras till immunsupprimerade patienter som behöver vaccineras mot gula febern för första gången. Nyligen rapporterades tillräckligt bra immunogenicitet mätt sex månader efter vaccination mot gula febern bland 34 franska resenärer med autoimmuna sjukdomar vilka var behandlade med kortison (prednisolon eller motsvarande dos 7 mg/dygn) (68). Patienter behandlade med steroider rapporterade oftare måttliga/svåra lokala biverkningar. Inga allvarliga biverkningar rapporterades på kort sikt (68).

Den amerikanska myndigheten The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) anger att det levande försvagade herpes zostervaccinet kan ges till patienter som behandlas med kortison under kort tid (<2 veckor); kortison i dygnsdoser under motsvarande 20 mg prednisolon; kortisoninjektion i leder, bursor och senor; långvarig varannan dags systemisk kortisonterapi med preparat med kort halveringstid i låga-moderata doser (motsvarande <20 mg prednisolon dagligen); metotrexat (<0.4 mg/kg/vecka), azatioprin (<3.0 mg/kg/dag), eller 6-mercaptopurin (<1.5 mg/kg/dag). Dessa rekommendationer grundar sig på expertåsikt, inte kliniska studier. EULAR-arbetsgruppen anger att levande vaccin kan övervägas med försiktighet till patienter med IRS. Levande vaccin mot herpes zoster (Zostavax®) kan eventuellt ges till patienter med IRS 4 veckor före start och inte under behandling med immunosuppressiva läkemedel (2). I Sverige anger Socialstyrelsen att vaccinet är kontraindicerat till alla immunsupprimerade patienter inkluderande patienter som behandlas med Prednisolon > 20 mg/d eller motsvarande (i enlighet med produktresumén för vaccinet).

## **6. Icke-levande vaccin kan ges under pågående behandling med systemiska steroider och disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs)**

Samlade data från flera studier under de senaste åren ger stöd för vaccination mot influensa, pneumokocker, hepatit A och B, tetanus toxoid och Haemophilus influenzae B bland patienter med IRS under pågående immunmodulerande behandling med systemiska steroider och DMARDs. I de flesta studier uppnår patienter med IRS tillräckligt bra immunoprotektion (se även under rekommendationer) och inga allvarliga säkerhetssignaler har rapporterats under en relativt begränsad uppföljningstid.

Tillfällig utsättning av metotrexat har nyligen visat viss förbättring av svaret efter säsongsinfluensavaccination hos patienter med RA, speciellt om metotrexat varit utsatt två veckor före och två veckor efter vaccination (47). Vidare har man rapporterat att även utsättning av metotrexat endast två veckor efter influensavaccination kan förbättra vaccinsvaret (48,49). Det förbättrade antikroppssvaret vid metotrexatutsättning är dock marginellt och utsättning av metotrexat i samband med säsongsinfluensavaccination rekommenderas inte av EULAR. Sammanfattningsvis bedöms att evidensen för detta är svag och att tillräckligt god immunoprotektion uppnås under pågående metotrexatbehandling. Fler studier inväntas.

## REKOMMENDATIONER

### 1. Årlig vaccination mot säsongsinfluensa bör starkt övervägas till patienter med IRS.

Vaccination mot säsongsinfluensa bör göras i samband med sedvanlig vaccination till befolkning/riskgrupper oavsett pågående anti-reumatisk terapi. Normalt tar det cirka två veckor innan man får ett bra skydd av vaccinet, och effekten varar ungefär sex-nio månader. Det finns visst stöd att en extra boosterdos av influensavaccin till patienter med IRS kan ge ett bättre antikroppssvar. Inför varje influensasäsong anger WHO och Folkhälsomyndigheten om en extra boosterdos ska rekommenderas till riskpatienter.

#### *Bakgrundsinformation:*

Data om incidensen av influensa bland patienter med IRS är begränsad. I en nederländsk enkätstudie utförd 2009-2010 var prevalensen av influensa hos patienter med RA 5.9%. Patienter med högre BMI behandlade med anti-TNF hade störst risk (69). I en stor retrospektiv kohortstudie från USA (2000-2007) hade RA-patienter högre incidens av influensa än kontroller (409 vs 306 fall/100,000 patientår) (70). Bland brasilianska JIA patienter var den observerade frekvensen av akuta luftvägsinfektionen 7.6 och 3.9 per 1000 barn-dagar under 2007 och 2008, och influensavirus var det vanligaste detekterade viruset (71).

Vaccination med trivalent säsongsinfluensavaccin har rapporterats kunna minska incidensen och bakteriella komplikationer av influensa samt sjukhusvård och mortalitet associerad med influensa/pneumoni hos patienter med IRS (73-75). Vaccination mot influensa har visat sig vara effektiv hos patienter med RA, SLE, AAV, SSc, fibromyalgi (74) och PsA, hos patienter behandlade med cDMARDs, anti-TNF, tocilizumab eller tofacitinib, men vissa studier (inklusive en meta-analys) har visat måttligt nedsatt effekt hos patienter med SLE eller RA patienter behandlade med anti-TNF eller metotrexat (16, 36, 40, 77-109). Behandling med rituximab var associerad med nedsatt antikroppssvar (19, 23, 25, 108, 109), men cellmedierat immunsvaret var inte påverkat (48). Biverkningar av influensavaccin bland patienter med IRS verkar vara jämförbara med kontroller, men det finns ingen studie med tillräckligt bra power för att säkert besvara detta (11, 16, 23, 25, 77, 78, 82, 86-91, 93, 95-101, 103, 105-107, 110, 112, 113).

De studier som har undersökt effektivitet och tolerabilitet av massvaccinationen mot H1N1 influensan år 2009 rapporterade minskad effektivitet vid IRS (de flesta RA och SLE). Immunosupprimerade behandlingar minskade vaccinsvaret men de flesta patienter uppnådde protektiva antikropps-nivåer (10, 17, 20, 22, 34, 44, 45, 100, 108, 114-120). Metotrexat och abatacept var undantag och dessa behandlingar var associerade med nedsatt vaccinsvar (20, 24, 29). Den andra boostervaccindosen uppvisade bättre svar, med seroprotektion i nivå med friska kontroller (22, 24, 123). Liknande resultat har rapporterats för SLE patienter som vaccinerades mot säsongsinfluensa första gången (12). Hos patienter med IRS som är naiva för vissa influensa subtyper (saknar antikroppar) kan vaccination med en extra boosterdos vaccin mot dessa subtyper övervägas. I de flesta studier påverkade inte vaccination sjukdomsaktiviteten och endast milda biverkningar rapporterades (10, 17, 20, 22, 34, 46, 100, 108, 114-117, 120-122, 124). Aktuell rekommendation angående eventuell extra boosterdos utfärdas inför varje influensasäsong av WHO och Folkhälsomyndigheten.



Man har också i abstractform rapporterat betydligt bättre antikroppssvar med ett säsongsinfluensavaccin innehållande en högre dos av antigen (4 gånger större antigenmängder per virusstam) hos RA patienter behandlade med sDMARDs, bDMARDs, anti-B-cellsterapi och små molekyler (Colmegna I et al, abstract 837, ACR 2018). Detta vaccin finns i nuläget inte tillgängligt i Sverige.

**2. Pneumokockvaccination bör starkt övervägas till patienter med IRS. Vaccination kan göras med ett eller en kombination av de tillgängliga vaccinen dvs polysackaridvaccinet PPV(Pneumovax®) och konjugatvaccinet PCV(Prevenar®). Till patienter med ökad risk för svåra pneumokockinfektioner (t.ex patienter med flera riskfaktorer) rekommenderas en kombination av vaccinen.**

I Sverige finns för närvarande två typer av pneumokockvaccin, det ”gamla” polysackaridvaccinet Pneumovax® (PPV med skydd mot 23 pneumokockserotyper) samt det nyare konjugatvaccinet Prevenar® (PCV med skydd mot 13 serotyper). Frågan om vaccination bör göras med ett eller en kombination av bägge vaccinen är ännu inte helt klarlagd. Internationellt rekommenderar Centers of Disease Control (CDC) i USA och European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) vaccination med bägge vaccinen till personer äldre än 65 år och till personer med ökad risk för pneumokockinfektion. EULAR-gruppen har vid noggrann genomgång funnit att evidensen för dubbelvaccination av patienter med IRS är bristfällig och tillsviare är rekommendationen därifrån att man beroende på t.ex lokala förutsättningar kan välja att vaccinera med ett eller en kombination av vaccinen. Det finns heller inte evidens för att rekommendera något specifikt av vaccinen om man väljer att vaccinera med ett vaccin (2).

I Sverige är bedömningen att patienter med ökad risk för svår pneumokockinfektion (t.ex patienter med flera riskfaktorer) ska rekommenderas en kombination av vaccinen. En dos av konjugatvaccinet följt av en dos av polysackaridvaccinet bedöms, trots svagt vetenskapligt stöd, kunna ge ett förstärkt antikroppssvar jämfört med att använda enbart ett av vaccinen. Detta är också i enlighet med Folkhälsomyndighetens rekommendationer ([www.folkhalsomyndigheten.se/Vaccination av riskgrupper](http://www.folkhalsomyndigheten.se/Vaccination%20av%20riskgrupper)).

Om bägge vaccinen ska användas ges konjugatvaccinet (PCV) först och efter minst två månader en dos av polysackaridvaccinet (PPV). Patienter som tidigare har vaccinerats med PPV (Pneumovax®) ges en dos PCV (Prevenar®) tidigast ett år efter PPV-dosen. Revaccination med PPV kan efter individuell bedömning övervägas till dem som har högst risk för allvarlig pneumokockinfektion, men rekommenderas inte generellt till alla riskgrupper. Eventuell revaccination med PPV ges en gång och det bör då ha gått minst fem år sedan den tidigare dosen. För ytterligare information se Folkhälsomyndigheten ([www.folkhalsomyndigheten.se](http://www.folkhalsomyndigheten.se)).

*Bakgrundsinformation:*

Det finns sparsamt med data om prevalensen av pneumokockpneumoni vid IRS. I en retrospektiv kohortstudie (2006–2010) identifierades RA och SLE som tillstånd med ökad risk för pneumokockorsakad sjukdom (125). Incidensen av invasiv pneumokocksjukdom bland SLE-patienter var 13 gånger högre än hos en allmän population i Nederländerna (126).

Kombination av vaccination med PCV and PPV23 är en viktig ändring i EULAR-rekommendationerna, i huvudsak grundad på expertåsiikt. Hittills har 91 olika pneumokockserotyper identifierats och 30 av dessa står för 90 % av infektionerna (127). Trots att polysackaridvaccinet (PPV) med 23 serotyper skyddar mot invasiv pneumokocksjukdom, leder vaccinet inte till immunitet bland barn yngre än 2 år och även i den övriga populationen har skyddet mot pneumoni varit begränsat (128).

Effektivitet av PPV-vaccinet, baserat på antikroppssvar som surrogatmarkör, och tolerabilitet har framförallt demonstrerats hos patienter med RA (30, 35, 36, 38, 53, 77, 129), SLE (45, 130, 131), JIA (132), PsA och andra inflammatoriska tillstånd (42). Antikroppssvar efter pneumokockvaccination har visat sig vara nedsatt vid behandling med metotrexat (53), abatacept (30), golimumab (129), tofacitinib (41) and rituximab (18) men verkar inte vara påverkat av certolizumab (77) och belimumab (131). Inga allvarliga säkerhetssignaler har registrerats i någon av dessa studier. Hos patienter med kryopyrinassocierat periodiskt syndrom, har PPV-vaccinet rapporterats orsaka svår lokal reaktion krävande sjukhusvård (133). I en randomiserad dubbelblindstudie var skyddseffekten av PPV mot pneumoni bland RA patienter inte bättre än för placebo (133), vilket betonar att det finns behov av ett mer effektivt vaccin. Flera studier har visat immunogenicitet av PCV7-vaccinet motsvarande det för PPV-vaccinet (51), vilket innebär nedsatt immunogenicitet vid behandling med metotrexat (50), abatacept och rituximab (28) och anti-TNF behandling (50). I en annan studie var en dos PCV-vaccin immunogent hos RA patienter behandlade med etanercept (134). Immunogeniciteten sjunker efter 1.5 år (135) men medför ändå ett visst fortsatt skydd mot pneumoni (136).

Det finns en studie av effekt av PCV-vaccination hos belimumab-behandlade SLE patienter. I denna påverkades inte antikroppssvaret av tillägg av belimumab till csDMARD och predniolon (137). Bland barn med inflammatoriska tarmsjukdomar, ledde vaccination med PCV-vaccin till adekvat antikroppssvar trots behandling med immunosuppressiva läkemedel inklusive biologiska läkemedel (138). En randomiserad kontrollstudie som undersökte antikroppssvar efter vaccination med PCV och PPV efter 16- 24 veckor demonstrerade adekvat antikropsvar hos 87% and 94% av RA patienter behandlade med respektive biologiska läkemedel och csDMARDS och signifikant nedsatt svar bland patienter behandlade med rituximab. Prime-boosting med PCV-vaccin förbättrade inte antikroppssvaret (3). Långvarigt skydd efter vaccination med PPV har evaluerats i 2 studier av RA patienter behandlade med metotrexat (139) och biologiska läkemedel (140). I båda studierna kunde antikroppar påvisas i upp till 7 år.

### **3. Patienter med IRS skall vaccineras med vaccin mot stelkramp enligt samma regler som för befolkningen i övrigt. Under pågående behandling med B-cells depleterande behandling bör dessutom passiv immunisering med tetanusimmunoglobulin övervägas.**

Hos RA- och SLE-patienter har vaccin mot stelkramp samma effekt som hos friska kontroller (79, 141-143). Detta gäller även immunosupprimerade RA-patienter, inklusive de som behandlats med rituximab för (minst) 24 veckor sedan (18, 35, 145). Patienter med IRS

rekommenderas tetanus toxoidvaccin enligt rekommendationer för befolkning i övrigt. Eftersom effektdata saknas för patienter som fått rituximab inom 24 veckor rekommenderas att dessa även får passiv immunisering i de fall de utsätts för allvarlig risk att drabbas av stelkramp. Samråd med infektionsläkare rekommenderas i dessa fall.

Svenska rekommendationer för befolkningen då risk för stelkramp anses föreligga:

-En tidigare injektion stelkrampsvaccin: Vid skadetillfället ges full dos vaccin mot stelkramp och difteri, och patienten uppmanas att själv beställa tid för en tredje injektion efter ca ett år (minst 6 månader).

-Två tidigare injektioner stelkrampsvaccin: Om mer än 6 månader har förflutit efter senaste injektionen ges en tredje injektion (motsvarande den tredje injektionen i grundvaccinationsschemat för vuxna).

-Tre tidigare injektioner stelkrampsvaccin: Om 10 år eller mer har förflutit från tredje injektionen ges en påfyllnadsdos av difteri och stelkrampsvaccin med reducerad antigenhalt. Om däremot kortare tid har förflutit ges normalt inget vaccin.

-Fyra eller fler tidigare injektioner stelkrampsvaccin: En påfyllnadsdos med reducerad antigenhalt ges om 20 år eller mer har förflutit sedan den senaste injektionen.

-Den skadades vaccinationsstatus är okänt: Vid misstanke om att den skadade kan vara ovaccinerad, och där läkare bedömer att det finns risk för stelkramp, ges immunglobulin samt full dos vaccin efter provtagning för bestämning av antikropps nivå mot stelkramp. Vidare handläggning bestäms utifrån detta svar.

#### **4. Herpes zostervaccination kan övervägas till patienter med IRS. I Sverige rekommenderas inte vaccination med tillgängligt levande försvagat vaccin till immunsupprimerade patienter. Ett nytt icke-levande vaccin mot herpes zosterinfektion som kan användas till patienter med IRS förväntas bli tillgängligt i Sverige år 2020.**

Risken att utveckla herpes zoster är ökad hos patienter med IRS. Inom kort väntas ett nytt icke-levande vaccin mot herpes zosterinfektion som kan användas till patienter med IRS. Vaccination med detta kan övervägas i första hand till patienter med ökad risk för herpes zosterutveckling.

##### *Bakgrundsinformation:*

Patienter med IRS har en ökad risk att utveckla herpes zoster (HZ); i genomsnitt är risken 1.5-2 gånger ökad jämfört med motsvarande normalbefolkning. En retrospektiv analys av data från en stor nationell databas i USA konfirmerade ett samband mellan SLE, RA samt andra autoimmuna sjukdomar och en ökad risk för HZ (146). Anmärkningsvärt var att yngre personer (< 50 år) med SLE, IBD och RA hade en högre förekomst av HZ än äldre friska personer i åldrarna 61–70 år utan känd autoimmun sjukdom eller diabetes. Den åldersspecifika incidensration (IR) av HZ hos RA eller SLE patienter  $\geq 40$  år var 1.5-2 gånger högre än risken bland friska äldre individer (IR 8.5 per 1000 personår)(146).

Studier fokuserade på RA rapporterar kontinuerligt en 1.5-2 gånger ökad risk att drabbas av HZ, där högre ålder, hög sjukdomsaktivitet och högre kortison doser har varit de viktigaste

riskfaktorerna (147-151). Om behandling med anti-TNF och andra biologiska läkemedel ökar risken för HZ är fortfarande kontroversiellt. Vissa studier rapporterade att anti-TNF behandling var associerad med signifikant större risk för HZ jämfört med csDMARD (152-154) och dessutom med mer allvarlig HZ-sjukdom (150), medan andra rapporterade ungefär samma risk för HZ för biologiska läkemedel med olika verkningsmekanismer och csDMARDs (147, 148, 151, 155). Slutligen har en meta-analysis av 26 observationella studier inte funnit någon ökad risk för HZ bland patienter behandlade med olika biologiska läkemedel och csDMARDs (156). Däremot har man visat att behandling med JAK-hämmare (tofacitinib) fördubblade risken för HZ hos RA patienter jämfört med behandling med biologiska läkemedel (150). Integrerad analys av data från globala studier av tofacitinib hos patienter med RA rapporterade en IR på 3.9 (3.6 to 4.2) för (alla typer av) HZ och IR för disseminerad eller multidermatomal HZ på 0.3 (0.2 to 0.4)(157). I likhet med tofacitinib är baricitinib också associerad med ökad HZ risk, vilket var huvudanledningen för avbruten behandling i kliniska baricitinibstudier (158).

Bland patienter med IRS har SLE-patienter i alla åldrar en ökad benägenhet att drabbas av HZ, med en uppskattad årsincidens på 6.4-37.7/1000 patient år, motsvarande 2-10 gånger ökad risk jämfört med befolkningen i övrigt (159-162). Risken att utveckla HZ är speciellt ökad hos barn med SLE (163-165). Vidare har man rapporterat en ökad trend för inläggning på sjukhus pga HZ hos SLE-patienter jämfört med icke-SLE patienter under de senaste 10 åren (166). Bland de viktigaste riskfaktorerna för HZ hos SLE patienter är användning av steroider och immunosuppressiv behandling med koppling till ökande dos (158-161, 163, 165). De nya kommande läkemedlen för SLE, anifrolumab (168) and sifalimumab (169) (typ 1-interferon antagonist), verkar också öka risken för HZ.

En ökad risk för HZ har rapporterats också bland patienter med dermatomyositis och polymyositis (170,171) samt kutan LE(171).

I en retrospektiv databasstudie som inkluderade patienter med olika immunmedierade sjukdomar (RA, PsA, AS, psoriasis, IBD) var vaccination med levande försvagat herpes zostervaccin (Zostavax®) associerat med minskad incidens av HZ bland patienter äldre än 60 år; detta oavsett medicinering inklusive biologiska läkemedel. Vaccinerade patienter hade minskad incidens av HZ de första 42 dagarna efter vaccination. Inga fall av meningit eller encefalit registrerades under den perioden (58). Bland patienter med autoimmuna sjukdomar verkade vaccinets skyddseffekt kvarstå under högst 5 år (58). Vidare visade sig vaccinet vara immunogent och säkert i en mindre grupp av patienter med SLE (60) och bland steroid-behandlade patienter med olika reumatiska sjukdomar (i dosen 5-20 mg/dygn)(172). Administration av HZ-vaccin till RA patienter behandlade med metotrexat två veckor före start av tofacitinib visade sig vara säkert och immunogent (173). Större prospektiva studier med tillräcklig statistisk styrka för bedömning av säkerhet av detta försvagade levande vaccin saknas.

Ett nytt, adjuvant subunit icke-levande vaccin har nyligen visat sig vara säkrare och mer effektivt än det levande försvagade vaccinet bland personer >50 och >70 år (174, 175). Säkerhet och effektivitet av detta subenhet zostervaccin har inte undersökts bland patienter med IRS. Vaccinet har godkänts i USA i oktober 2017 och förväntas bli tillgängligt i Europa under år 2020.

## 5. Human papillomavirusvaccination bör övervägas till IRS-patienter med ökad risk för sådan infektion.

Human papillomavirus (HPV)-infektion inklusive med de virussubtyper som medför ökad risk för senare malignitetsutveckling är vanligare hos SLE-patienter än i normalbefolkningen. HPV-vaccination bör övervägas till unga kvinnor med IRS, särskilt vid SLE-diagnos.

I Sverige erbjuds HPV-vaccin (Gardasil 9) inom det allmänna vaccinationsprogrammet till flickor i årskurs 5 eller 6, med möjlighet till kompletterande vaccination upp till 18 års ålder. HPV-vaccin ingår i högkostnadsskyddet för kvinnor upp till 26 års ålder. För att få bäst effekt bör vaccinet ges innan man blivit infekterad med HPV och en exakt övre åldersgräns för vaccination av IRS-patienter är svår att fastslå. Alla vacciner skyddar mot HPV typ 16 och 18. Det är de HPV-typer som oftast orsakar livmoderhalscancer (omkring 70 procent av fallen) och analcancer (76 procent av fallen). HPV-vaccin kan också ges till unga män. Studier av HPV-infektion och konsekvenser av denna hos män med IRS saknas.

### *Bakgrundsinformation:*

Bland patienter med IRS har prevalensen av human papillomavirus (HPV)-infektion studerats mest hos patienter med SLE. Ökad risk för HPV-infektion (upp till 3 gånger) har rapporterats bland SLE jämfört med icke-SLE patienter i hela världen (176-185). I en koreansk SLE-kohort, var prevalensen av högrisk HPV-infektion 24.6% jämfört med 7.9% hos kontroller ( $p < 0.001$ , odds ratio 3.8, 95%, CI 2.5-5.7)(177) och liknande prevalens rapporterades från en brasiliansk SLE-kohort (181). Speciellt hög prevalens av HPV rapporterades från en annan brasiliansk SLE-kohort (80.7%) jämfört med 35.7% hos friska kvinnor. I en mexikansk SLE-kohort ökade den kumulativa prevalensen av HPV-infektion från 22.8% från start till 33.8% efter 3 år ( $p = < 0.001$ )(182). I denna studie var risk för någon typ av HPV-infektion 10.1 per 1000 patientmånader. En systematisk litteraturgenomgång drar slutsatsen att SLE är associerad med en ökad prevalens av cervical dysplasi men inte cervical cancer (183). HPV-infektion, multipla infektioner, hög-risk HPV-typer och persistent infektion var associerad med utveckling av squamous intraepithelial lesions (SIL) under 3 år i en prospektiv studie från Kina (184). Andra variabler associerade med HPV-infektion bland SLE patienter var flera sexuella partners, tidigare HPV infektion, tidigare könssjukdom (176), och yngre ålder (185). SLE-sjukdom var en oberoende riskfaktor för HPV-infektion, oavsett de traditionella riskfaktorerna för HPV-infektion (178) och en riskfaktor för hög-risk HPV-subtyper (179). Effekten av immunosuppressiv terapi för risken att utveckla HPV-infektion är fortfarande kontroversiell, med det finns vissa data som stödjer ett kausalt samband, speciellt relaterat till hög kumulativ dos av systemiska steroider, azatioprin och cyklofosamid behandling (176, 180, 182, 185).

Hos patienter med RA observerades en trend till lägre prevalens av HPV-infektion hos patienter före anti-TNF behandling jämfört med kontroller (14 vs. 30 %,  $p = 0.054$ ) (186). Behandling med anti-TNF (under 6 månader) ökade inte risken för exacerbation och/eller progress av HPV-infektion i en liten kohort av RA-patienter (186). I en liten kohort SSc-patienter (begränsad och diffus sjukdom), skilde sig inte prevalensen av HPV-infektion mellan patienter och kontroller (32% vs 38%)(187).

HPV-vaccination med bivalent eller quadrivalent vaccin är effektivt hos majoriteten av unga kvinnliga patienter med IRS (13, 188-190). Tre studier genomfördes av vuxna patienter med SLE, och alla visade adekvat svar (13, 190). Två av tre studier rapporterade SLE-skov i upp

till en tredjedel av patienterna efter vaccination (13, 196). Det finns inga andra studier som undersökt clinical endpoint vid HPV-vaccination bland patienter med IRS. Även om det finns fallrapporter och fallserier om debut av autoimmunsjukdom efter HPV-vaccination (194-197), har inte populationsbaserade studier påvisat att quadrivalent HPV-vaccin var associerat med ökad incidens av nydebuterade autoimmuna sjukdomar hos flickor eller kvinnor med existerande autoimmun sjukdom (197-199). Quadrivalent HPV-vaccin har associerats med tromboemboliska händelser. Emellertid hade 90% av patienterna med 31 säkerställda tromboemboliska händelser en känd riskfaktor för tromboembolisk sjukdom, därav två med känt antifosfolipidsyndrom.

## **6. Hepatit A och/eller B-vaccination bör ges till IRS-patienter med ökad risk för sådan smitta.**

Vaccination rekommenderas endast till riskgrupper för hepatit vilket inkluderar resa till land med endemisk hepatit A och/eller B, ökad expositionsrisik (till exempel medicinsk profession) eller känd exposition för hepatit A och/eller B (infekterad familjemedlem/annan kontakt). Före vaccinationen skall man säkerställa att skyddande nivåer av antikroppar mot hepatit A och/eller B saknas. I en svensk studie rapporterades att 99% av RA-patienter behandlade med TNF-hämmare och/eller metotrexat som fick en extra hepatit A vaccindos före resan utvecklade protektiva antikropps nivåer (200).

### *Bakgrundsinformation:*

Det finns endast ett fåtal studier av hepatit B-virus (HBV)- infektion hos IRS-patienter, och det saknas säkra uppgifter om incidens och prevalens. Varierande prevalens av hepatit B-bärarskap och ockult HBV- infektion bland patienter med IRS har rapporterats från olika geografiska områden i världen. I Tyskland fann man en låg förekomst av HbsAg-bärarskap (0.2%) och HBV-exponering (anti-HBc Ab positivitet) (5.9%) vid första presentation av reumatisk sjukdom (201). Prevalensen av HbsAg-positivitet bland patienter med IRS (RA, SLE, SpA) behandlade med metotrexat i Thailand var också låg (0.58%), men en tredjedel av patienter hade varit exponerade för HBV (anti-HBc IgG positivitet) (37.6%)(202). Ingen av dessa patienter fick hepatit B-reakivering under i medeltal 9.9 år av metotrexatbehandling (202). I Japan detekterades positiv HbsAg hos 0.8% av RA-patienter vid start av anti-reumatisk behandling, medan 25.1% patienter hade varit exponerade för hepatit B (negativ HbsAg/positiv anti-Hbc Ab)(203). En taiwanesisk fall-kontrollstudie av RA-patienter genomförd under en tioårsperiod (1999-2009), visade högre förekomst av HBV hos RA patienter jämfört med icke-RA patienter (RA vs icke-RA=69.9 vs 60.1 fall per 1000 individer)(204). Incidensen av nydiagnosticerad HBV-infektion hos RA-patienter jämfört med icke-RA patienter var 17.1 vs 7.34 cases per 1000 individer. HBV-incidensen hos RA vs non-RA-patienter var 1.33 (1.25–1.42)(204). Hos patienter med SLE var prevalensen av HBV-bärarskap 0.9% i en israelisk studie (205), medan i Kina var HBV-prevalensen bland pediatrika och vuxna SLE patienter 2-4% (206,207). En internationell studie av komorbiditeter vid spondartrit rapporterade en prevalens av HBV-infektion på 3.3% (208).

Till skillnad från friska individer där vaccin mot hepatit A är starkt immunogent, verkar en dos av vaccin mot hepatit A inte vara tillräcklig för adekvat skydd hos patienter med RA (200, 209), JIA (210), juvenil SLE (211) och patienter behandlade med immunosuppressiva läkemedel (212). Den andra vaccindosen ges efter 6 månader. Om detta inte är möjligt vid

t.ex sista-minuten resor bör man vara medveten om att patienten kanske inte blir skyddad efter första dosen och överväga passiv immunisering till patienter som reser till vissa områden. Hepatit B-vaccin är effektivt för de flesta patienter med IRS (213-216).

### **7. IRS-patienter som planerar resor bör vaccineras enligt allmänna rekommendationer med undantag för levande försvagade vaccin.**

Det är inte känt om patienter med IRS löper ökad risk att drabbas av infektioner som kan förebyggas med vaccination i samband med resor. Influensa är endemisk i subtropiskt och tropiskt klimat året runt och är den vanligaste infektionen som kan förebyggas genom vaccinering. Incidensen av influensa hos IRS-patienter är inte känd. Detsamma gäller incidensen av kolera, difteri, hepatit A, meningokockinfektion, polio, rabies, tetanus, fästingburen encefalit, tyfoid feber och gula febern. Det är visat att patienter med RA och SLE allmänt har en ökad risk för insjuknande i tuberkulos (TBC), men majoriteten av dessa fall beror på reaktivering av latent TBC. BCG-vaccination har inte klart visats kunna förebygga TBC hos vuxna. Två år efter en oavsiktlig revaccination mot gula febern bland 31 kvinnor med olika IRS (RA, SLE, SSc, AS) fanns protektiva nivåer av neutraliserande antikroppar. Patienter behandlade med låg prednisolondos visade adekvat antikroppssvar efter vaccination mot gula febern och inga allvarliga biverkningar rapporterades (68). Även om inga allvarliga biverkningar rapporterades kan vaccin mot gula febern, BCG, oralt polio vaccin och oralt tyfoidvaccin leda till livshotande infektioner hos immunosupprimerade patienter (67). Patienter med IRS som planerar resor bör få de vaccinationer som ges enligt allmänna rekommendationer med undantag för BCG-vaccin, oralt poliovaccin, oralt tyfoidvaccin och gula febervaccin, vilka innehåller levande försvagade mikroorganismer.

### **8. Immunkompetenta familjemedlemmar till patienter med IRS bör uppmuntras att vaccineras enligt nationella riktlinjer.**

Denna nya rekommendation från EULAR baseras i huvudsak på expertåsikt och följer riktlinjer från internationella organisationer som Infectious Diseases Society of America (IDSA). Immunkompetenta familjemedlemmar bör vaccineras både med icke-levande och levande försvagade vaccin enligt de nationella riktlinjerna. EULAR-gruppen rekommenderar undantag för oralt poliovaccin. Oralt poliovaccin finns inte registrerat i Sverige. Det inaktiverade poliovaccin som används här kan ges till IRS-patienter och deras familjemedlemmar. Starkt immunosupprimerade patienter bör undvika att hantera blöjor från barn som vaccinerats mot rotavirus under 4 veckor efter vaccinationen. Kontakt med personer med hudlesioner från varicella eller herpes zosterinfektion bör undvikas (217).

### **9. Levande försvagade vaccin bör undvikas hos nyfödda barn minst under de första 6 månaderna om modern har fått behandling med biologiska läkemedel under andra halvan av graviditeten.**

Eftersom IgG passerar placentan under andra och framför allt under den tredje trimestern bör levande försvagade vaccin undvikas hos nyfödda barn till mödrar som har fått biologisk behandling under andra graviditetshalvan (efter graviditetsvecka 41). Sex månader efter födelsen beräknar man att barn med prenatal exponering för biologiskt

läkemedel har låga eller inte längre detekterbara nivåer av läkemedlet (218-225). Ökad risk för infektioner under första levnadsåret har rapporterats bland spädbarn till kvinnor med inflammatorisk tarmsjukdom som behandlats med infliximab i dosen 5 mg/kg i kombination med tiopuriner under hela graviditeten och risken var betydligt större än vid anti-TNF behandling given som monoterapi (225). Få infektioner diagnosticerades, alla var vanliga för åldern och svarade bra på behandling (225). Det finns i litteraturen också ett diagnostiserat fall av fatal disseminerad tuberkulos (TBC) hos ett spädbarn som exponerats för biologiskt läkemedel (infliximab) in utero och sedan vaccinerats mot TBC.

Baserat på ovanstående rekommenderar man därför att vaccination med levande försvagade vaccin ska undvikas minst under de första sex levnadsmånaderna (226-228). I vissa fall (t.ex hos spädbarn som är för tidigt födda eller har annan hälsoproblematik) kan man på bas av sparsamma data i litteraturen behöva avvakta med vaccinationen i upp till 12 månader (225, 227-228). Beslut kring vaccination av det individuella barnet bör alltid ske i samråd med infektions/barnläkare. Mätning av läkemedelsnivåer i blodet kan eventuellt vara till hjälp om vaccination med levande försvagat vaccin skulle bli aktuell (227).

I det allmänna vaccinationsprogrammet i Sverige ingår numera rotavirusvaccination till barn före sex månaders ålder. En annan vaccination med levande försvagat vaccin som kan bli aktuell före sex månaders ålder är mot TBC hos barn i riskgrupp. Övriga levande försvagade vaccin brukar sällan vara aktuella före 6 månaders ålder.

Behandling med sulfasalazin och hydroxyklorokin under graviditet bedöms inte innebära risk vid vaccination av barn med levande försvagat vaccin på grund av dessa läkemedels relativt låga immundämpande effekt, även om formella studier saknas. Behandling med andra antireumatiska läkemedel är sällsynt under graviditet. Vid osäkerhet bör tidig vaccination av barnet med levande försvagat vaccin diskuteras med behandlade reumatolog.

Följande levande försvagade vaccin finns registrerade för användning i Sverige (även i tabell sid 17): vaccin mot mässling-påssjuka-röda hund (MPR) (M-M-RVAXPRO®, Priorix®), oralt vaccin mot rotavirus (Rotarix®, RotaTeq®), vaccin mot gula febern (Stamaril®), vaccin mot tuberkulos (BCG-vaccin®), oralt tyfoidvaccin (Vivotif®) vaccin mot vattkoppor (Varilrix®, Varivax®) och herpes zoster (Zostavax®).

## **10. Vaccination av hypospleniska/aspleniska patienter med IRS.**

### **Hypospleniska/aspleniska patienter med IRS rekommenderas vaccination i samråd med infektionsläkare.**

Patienter som är splenektomerade eller har funktionell hyposplenism löper risk att drabbas av s.k. "overwhelming post-splenectomy infection (OPSI)". OPSI orsakas av inkapslade bakterier (exempelvis *S. pneumoniae*, *H. influenzae* B, *N. meningitidis*) och mortaliteten i OPSI är upp till 70%. OPSI kan komma som sekundärinfektion efter influensa. Det saknas effektivitetsstudier av vaccination till hypospleniska/aspleniska patienter med IRS för att förebygga OPSI. Den generella konsensusrekommendationen är att dessa patienter ska vaccineras mot influensa, pneumokocker, *H. influenzae* B och *N. meningokocker* C. När dessa patienter skall resa till områden där andra meningokockstammar är endemiska (A, Y, W135), är vaccination även mot dessa stammar indicerad. Vår bedömning är att vaccinering av denna patientgrupp ska värderas och planeras i samråd med infektionsskollegor.



## 11. Vaccination mot TBE

I områden där fästingburen tick-borne encephalitis (TBE) förekommer bör även patienter med IRS vaccineras. Begränsad kunskap finns om TBE-vaccination i denna patientgrupp. En svensk studie visar preliminärt kraftigt nedsatt antikroppssvar hos patienter behandlade med metotrexat och TNF-hämmare, och i den mån det är möjligt är vaccination före behandling att föredra. Extra boosterdos kan också övervägas. Ingen särskild säkerhetsproblematik noterades (229).

### Allmänna kommentarer

I många regioner i Sverige är vaccination mot influensa och pneumokocker (23-valenta polysackaridvaccinet Pneumovax® och i vissa regioner också konjugatvaccinet Prevenar®) kostnadsfri för alla personer  $\geq 65$  år. Personer yngre än 65 år som tillhör riskgrupperna betalar ofta en lägre avgift för dessa vaccinationer.

Socialstyrelsen anger följande som riskgrupper: alla som fyllt 65 år, personer med kronisk lungsjukdom, kronisk hjärtsjukdom, kronisk leversvikt, grav njursvikt, instabil diabetes mellitus, kraftigt nedsatt immunförsvar, extrem fetma eller neuromuskulär sjukdom som påverkar andningen samt gravida i trimester 2 och 3. Patienter som behandlas med sDMARDS, tsDMARDS eller bDMARDS tillhör riskgrupperna.

Allmänna vaccinationsrekommendationer för barn och ungdomar finns tillgängliga på

<https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittykydd-beredskap/vaccinationer/vaccinationsprogram/allmant-program-for-barn/>

Speciella rekommendationer för bland annat varicellavaccination för barn med reumatiska sjukdomar återfinns på <http://www.blf.net/reumatologi/index.html>.

**Tabell 1. Vanliga smittämnen och motsvarande vaccin.** Vaccinationsstatus skall efterfrågas vid första kontakt med patienten samt regelbundet vid uppföljning.

Smittämne (i bokstavsordning)	Vacciner tillgängliga på den svenska marknaden
Haemophilus influenzae b	Act-HIB®
Hepatit A	Havrix®, Vaqta®
Hepatit B	Engerix-B®, Fendrix®, HBVAXPRO® Twinrix® och Ambirix® (kombinationsvaccin mot hepatit A och B)
Herpes zoster	Zostavax®
Humant papillomavirus	Gardasil®, Cervarix®, Silgard®
Influensa	Varierar från år till år beroende på aktuella virusstammar.

Neisseria meningitides	Menveo®, Nimenrix®, Neisvac-C®
Rubella (för kvinnor i fertil ålder)	Rudivax®; ingår i M-M-RVAXPRO®, Priorix®
Streptococcus pneumoniae	Pneumovax® (23-valent polysackaridvaccin) (PPV23) Prevenar13® (13-valent konjugatvaccin) (PCV13)
Fästingburen hjärnhinneinflammation (TBE)	Encepur®, Encepur Barn®, FSME-IMMUN®
Tetanus toxoid	Tetanusvaccine SSI (licenspreparat), booster vaccin Boostrix®

**Tabell 2. Levande försvagade vaccin tillgängliga i Sverige**

Smittämne (i bokstavsordning)	Vacciner
Gula febern	Stamaril®
Herpes zoster/bältros	Zostavax®
Mässling-påssjuka-röda hund (MPR-vaccin)	M-M-RVAXPRO®, Priorix®
Rotavirus	Rotarix® (oralt), RotaTeq® (oralt)
Tuberkulos	BCG-vaccin®
Tyfoid	Vivotif® (oralt)
Vattkoppor	Varilrix®, Varivax®

## Referenser

- van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L, Edwards CJ, Kvien TK, Kouloumas M, et al. 2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(1):8-13.
- Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, Breedveld FC, D'Amelio R, Dougados M, Kapetanovic MC, van Laar JM, de Thurah A, Landewé RB, Molto A, Müller-Ladner U, Schreiber K, Smolar L, Walker J, Warnatz K, Wulfraat NM, Elkayam O. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019 Aug 14.
- Nguyen M, Lindegaard H, Hendricks O, Friis-Moller N. Factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake among rheumatoid arthritis patients in Denmark invited to participate in a pneumococcal vaccine trial (Immunovax\_RA). *Scand J Rheumatol*. 2017:1-8.
- Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(6):960-77.
- Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(3):499-510.
- van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(6):978-91.
- Karazivan P, Dumez V, Flora L, Pomey MP, Del Grande C, Ghadiri DP, et al. The patient-as-partner approach in health care: a conceptual framework for a necessary transition. *Acad Med*. 2015;90(4):437-41.
- Voshaar MJ, Nota I, van de Laar MA, van den Bemt BJ. Patient-centred care in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(4-5):643-63.

9. Subesinghe S, Rutherford AI, Ibrahim F, Harris H, Galloway J. A large two-centre study in to rates of influenza and pneumococcal vaccination and infection burden in rheumatoid arthritis in the UK. *BMC musculoskeletal disorders*. 2016;17:322.
10. 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 & research*. 2013;65(7):1121-7.
11. Milanovic M, Stojanovich L, Djokovic A, Kontic M, Gvozdenovic E. Influenza vaccination in autoimmune rheumatic disease patients. *Tohoku J Exp Med*. 2013;229(1):29-34.
12. Holvast A, van Assen S, de Haan A, Huckriede A, Benne CA, Westra J, et al. Effect of a second, booster, influenza vaccination on antibody responses in quiescent systemic lupus erythematosus: an open, prospective, controlled study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009;48(10):1294-9.
13. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(5):659-64.
14. Holvast A, de Haan A, van Assen S, Stegeman CA, Huitema MG, Huckriede A, et al. Cell-mediated immune responses to influenza vaccination in Wegener's granulomatosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(5):924-7.
15. David Morgan M, Richter A, Al-Ali S, Flint J, Yiannakis C, Drayson M, et al. Association of Low B Cell Count and IgG Levels With Infection, and Poor Vaccine Response With All-Cause Mortality in an Immunosuppressed Vasculitis Population. *Arthritis care & research*. 2016;68(6):853-60.
16. 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(2):e0147856.
17. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(12):2144-7.
18. Bingham CO, 3rd, 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(1):64-74.
19. Hua C, Barnetche 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 & research*. 2014;66(7):1016-26.
20. 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, England)*. 2012;51(4):695-700.
21. Eisenberg RA, Jawad AF, Boyer J, Maurer K, McDonald K, Prak ET, et al. Rituximab-treated patients have a poor response to influenza vaccination. *Journal of clinical immunology*. 2013;33(2):388-96.
22. Gabay C, Bel M, Combescure C, Ribl 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(6):1486-96.
23. van Assen S, 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(1):75-81.
24. 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 research & therapy*. 2014;16(1):R2.
25. 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(8):1643-8.
26. Westra J, van Assen S, Wilting KR, Land J, Horst G, de Haan A, et al. Rituximab impairs immunoglobulin (Ig)M and IgG (subclass) responses after influenza vaccination in rheumatoid arthritis patients. *Clinical and experimental immunology*. 2014;178(1):40-7.
27. 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 research & therapy*. 2010;12(3):R111.
28. Crnkic Kapetanovic M, 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 research & therapy*. 2013;15(5):R171.

29. 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 & research*. 2013;65(3):476-80.
30. 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 research & therapy*. 2015;17:357.
31. Alten R, Bingham CO, 3rd, 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 musculoskeletal disorders*. 2016;17:231.
32. 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 research & therapy*. 2011;13(6):R209.
33. Kogure T, Harada N, Tatsumi T, Fujinaga H. Investigation of clinical characteristics as predictive factors for the humoral immune response to the influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2014;33(3):323-8.
34. 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, England)*. 2012;51(11):2091-8.
35. Bingham CO, 3rd, 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). *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(5):818-22.
36. 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. *Modern rheumatology*. 2014;24(3):511-6.
37. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(12):2006-10.
38. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, Hirakata N, Oribe M, Shiohira Y, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(8):1362-6.
39. 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. *Modern rheumatology*. 2012;22(6):871-6.
40. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(4):687-95.
41. Winthrop KL1, Bingham CO 3rd, Komocsar WJ, Bradley J, Issa M, Klar R, Kartman CE. Evaluation of pneumococcal and tetanus vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib: results from a long-term extension trial substudy. *Arthritis Res Ther*. 2019 Apr 18;21(1):102.
42. 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 research & therapy*. 2015;17:151.
43. 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(4):583-8.
44. 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. *The Journal of rheumatology*. 2012;39(1):167-73.
45. Borba EF, Saad CG, Pasoto SG, Calich AL, Aikawa NE, Ribeiro AC, et al. Influenza A/H1N1 vaccination of patients with SLE: can antimalarial drugs restore diminished response under immunosuppressive therapy? *Rheumatology (Oxford, England)*. 2012;51(6):1061-9.
46. 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;25(11):1254-9.
47. Nived P, Nagel J, Saxne T, Geborek P, Jonsson G, Skattum L, et al. Immune response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with systemic vasculitis receiving standard of care therapy. *Vaccine*. 2017;35(29):3639-46.
48. Park JK, Lee MA, Lee EY, Song YW, Choi Y, Winthrop KL, et al. Effect of methotrexate discontinuation on efficacy of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(9):1559-65.

49. Park JK, Lee YJ, Shin K3, Ha YJ, Lee EY, Song YW, Choi Y, Winthrop KL, Lee EB. Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):898-904
50. Kapetanovic MC, Roseman C, Jonsson G, Truedsson L, Saxne T, Geborek P. Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate-treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3723-32.
51. 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(12):1555-61.
52. Kapetanovic MC, Nagel J, Nordstrom I, Saxne T, Geborek P, Rudin A. Methotrexate reduces vaccine-specific immunoglobulin levels but not numbers of circulating antibody-producing B cells in rheumatoid arthritis after vaccination with a conjugate pneumococcal vaccine. *Vaccine*. 2017;35(6):903-8.
53. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tacrolimus. *Arthritis research & therapy*. 2015;17:149.
54. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(6):948-54.
55. Miyamoto M, Ono E, Barbosa C, Terreri M, Hilario M, Salomao R, et al. Vaccine antibodies and T- and B-cell interaction in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20(7):736-44.
56. 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, England)*. 2009;48(2):144-8.
57. 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(23):2449-56.
58. 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(1):43-9.
59. 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(22):2271-84.
60. Cheetham TC, Marcy SM, Tseng HF, Sy LS, Liu IL, Bixler F, et al. Risk of Herpes Zoster and Disseminated Varicella Zoster in Patients Taking Immunosuppressant Drugs at the Time of Zoster Vaccination. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(7):865-73.
61. Guthridge JM, Cogman A, Merrill JT, Macwana S, Bean KM, Powe T, et al. Herpes zoster vaccination in SLE: a pilot study of immunogenicity. *The Journal of rheumatology*. 2013;40(11):1875-80.
62. 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 & research*. 2010;62(7):1034-9.
63. Toplak N, Avcin T. Long-term safety and efficacy of varicella vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with biologic therapy. *Vaccine*. 2015;33(33):4056-9.
64. 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(5):791-8.
65. Groot N, Pileggi G, Sandoval CB, Grein I, Berbers G, Ferriani VPL, et al. Varicella vaccination elicits a humoral and cellular response in children with rheumatic diseases using immune suppressive treatment. *Vaccine*. 2017;35(21):2818-22.
66. Scheinberg M, Guedes-Barbosa LS, Manguiera C, Rosseto EA, Mota L, Oliveira AC, et al. Yellow fever revaccination during infliximab therapy. *Arthritis care & research*. 2010;62(6):896-8.
67. Oliveira AC, Mota LM, Santos-Neto LL, Simoes M, Martins-Filho OA, Tauil PL. Seroconversion in patients with rheumatic diseases treated with immunomodulators or immunosuppressants, who were inadvertently revaccinated against yellow fever. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2015;67(2):582-3.
68. 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 & research*. 2013;65(9):1522-8.
69. 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(5):359-65.
70. Blumentals WA, Arreglado A, Napalkov P, Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study. *BMC musculoskeletal disorders*. 2012;13:158.

71. Carvalho LM, de Paula FE, Silvestre RV, Roberti LR, Arruda E, Mello WA, et al. Prospective surveillance study of acute respiratory infections, influenza-like illness and seasonal influenza vaccine in a cohort of juvenile idiopathic arthritis patients. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013;11:10.
72. Nichol KL, Wuorenma J, von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Med*. 1998;158(16):1769-76.
73. Hak E, Nordin J, Wei F, Mullooly J, Poblete S, Strikas R, et al. Influence of high-risk medical conditions on the effectiveness of influenza vaccination among elderly members of 3 large managed-care organizations. *Clin Infect Dis*. 2002;35(4):370-7.
74. Chang CC, Chang YS, Chen WS, Chen YH, Chen JH. Effects of annual influenza vaccination on morbidity and mortality in patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Cohort Study. *Sci Rep*. 2016;6:37817.
75. Kobashigawa T, Nakajima A, Taniguchi A, Inoue E, Tanaka E, Momohara S, 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(6):445-50.
76. Ablin JN, Aloush V, Brill A, Berman M, Barzilai M, Caspi D, et al. Influenza vaccination is safe and effective in patients suffering from fibromyalgia syndrome. *Reumatismo*. 2015;67(2):57-61.
77. Kivitz AJ, Schechtman J, Texter M, Fichtner A, de Longueville M, Chartash EK. Vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis treated with certolizumab pegol: results from a single-blind randomized phase IV trial. *The Journal of rheumatology*. 2014;41(4):648-57.
78. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *The Journal of rheumatology*. 2007;34(2):272-9.
79. Denman EJ, Denman AM, Greenwood BM, Gall D, Heath RB. Failure of cytotoxic drugs to suppress immune responses of patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1970;29(3):220-31.
80. Kapetanovic MC, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2007;46(4):608-11.
81. 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. *Modern rheumatology*. 2007;17(6):531-3.
82. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(2):191-4.
83. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(5):713-6.
84. Herron A, Dettleff G, Hixon B, Brandwin L, Ortvals D, Hornick R, et al. Influenza vaccination in patients with rheumatic diseases. Safety and efficacy. *JAMA*. 1979;242(1):53-6.
85. Turner-Stokes L, Cambridge G, Corcoran T, Oxford JS, Snaith ML. In vitro response to influenza immunisation by peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Annals of the rheumatic diseases*. 1988;47(7):532-5.
86. Del Porto F, Lagana B, Biselli R, Donatelli I, Campitelli L, Nisini R, et al. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Safety and immunogenicity. *Vaccine*. 2006;24(16):3217-23.
87. 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. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2010;39(6):442-7.
88. Williams GW, Steinberg AD, Reinertsen JL, Klassen LW, Decker JL, Dolin R. Influenza immunization in systemic lupus erythematosus. A double-blind trial. *Ann Intern Med*. 1978;88(6):729-34.
89. Ristow SC, Douglas RG, Jr., Condemi JJ. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1978;88(6):786-9.
90. Brodman R, Gilfillan R, Glass D, Schur PH. Influenza vaccine response in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1978;88(6):735-40.
91. Louie JS, Nies KM, Shoji KT, Fraback RC, Abrass C, Border W, et al. Clinical and antibody responses after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1978;88(6):790-2.
92. Pons VG, Reinertsen JL, Steinberg AD, Dolin R. Decreased cell-mediated cytotoxicity against virus-infected cells in systemic lupus erythematosus. *J Med Virol*. 1979;4(1):15-23.
93. Abu-Shakra M, Press J, Varsano N, Levy V, Mendelson E, Sukenik S, et al. Specific antibody response after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(12):2555-7.

94. Mercado U, Acosta H, Avendano L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Invest Clin.* 2004;56(1):16-20.
95. Holvast A, Huckriede A, Wilschut J, Horst G, De Vries JJ, Benne CA, et al. Safety and efficacy of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients with quiescent disease. *Annals of the rheumatic diseases.* 2006;65(7):913-8.
96. 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. *Annals of the rheumatic diseases.* 2009;68(6):873-8.
97. Chalmers A, Scheifele D, Patterson C, Williams D, Weber J, Shuckett R, et al. Immunization of patients with rheumatoid arthritis against influenza: a study of vaccine safety and immunogenicity. *The Journal of rheumatology.* 1994;21(7):1203-6.
98. Zycinska K, Romanowska M, Nowak I, Rybicka K, Wardyn KA, Brydak LB. Antibody response to inactivated subunit influenza vaccine in patients with Wegener's granulomatosis. *J Physiol Pharmacol.* 2007;58 Suppl 5(Pt 2):819-28.
99. Stojanovich L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA). *Clin Dev Immunol.* 2006;13(2-4):373-5.
100. Milanetti F, Germano V, Nisini R, Donatelli I, Di Martino A, 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. *Clinical and experimental immunology.* 2014;177(1):287-94.
101. Wallin L, Quintilio W, Locatelli F, Cassel A, Silva MB, Skare TL. Safety and efficiency of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients. *Acta Reumatol Port.* 2009;34(3):498-502.
102. Wiesik-Szewczyk E, Romanowska M, Mielnik P, Chwalinska-Sadowska H, Brydak LB, Olesinska M, et al. Anti-influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients: an analysis of specific humoral response and vaccination safety. *Clin Rheumatol.* 2010;29(6):605-13.
103. Crowe SR, Merrill JT, Vista ES, Dedede 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(8):2396-406.
104. Launay O, Paul S, Servettaz A, Roguet G, Rozenberg F, Lucht F, et al. Control of humoral immunity and auto-immunity by the CXCR4/CXCL12 axis in lupus patients following influenza vaccine. *Vaccine.* 2013;31(35):3492-501.
105. Litinsky I, Balbir A, Zisman D, Mandelboim M, Mendelson E, Feld J, et al. Vaccination against influenza in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(2 Suppl 71):S7-11.
106. Polachek A, Korobko U, Mader-Balakirski N, Arad U, Levartovsky D, Kaufman I, et al. Immunogenicity and safety of vaccination against seasonal 2012 influenza virus among patients with psoriatic arthritis and psoriasis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(2):181-6.
107. Caso F, Ramonda R, Del Puente A, Darda MA, Cantarini L, Peluso R, et al. Influenza vaccine with adjuvant on disease activity in psoriatic arthritis patients under anti-TNF-alpha therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(3):507-12.
108. Kostianovsky A, Charles P, Alves JF, Goulet M, Pagnoux C, Le Guern V, et al. Immunogenicity and safety of seasonal and 2009 pandemic A/H1N1 influenza vaccines for patients with autoimmune diseases: a prospective, monocentre trial on 199 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(1 Suppl 70):S83-9.
109. Nii T, Kubota T, Nanki T, Komano Y, Harigai M, Kohsaka H, et al. Reevaluation of antibody titers 1 year after influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving TNF blockers. *Modern rheumatology.* 2009;19(2):216-8.
110. 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. *Annals of the rheumatic diseases.* 2008;67(7):937-41.
111. 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. *Annals of the rheumatic diseases.* 2007;66(10):1402-3.
112. Vista ES, Crowe SR, Thompson LF, Air GM, Robertson JM, Guthridge JM, et al. Influenza vaccination can induce new-onset anticardiolipins but not beta2-glycoprotein-I antibodies among patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2012;21(2):168-74.
113. Setti M, Fenoglio D, Ansaldi F, Filaci G, Bacilieri S, Sticchi L, et al. Flu vaccination with a virosomal vaccine does not affect clinical course and immunological parameters in scleroderma patients. *Vaccine.* 2009;27(25-26):3367-72.
114. 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. *Annals of the rheumatic diseases.* 2011;70(6):1068-73.

115. Elkayam O, Amir S, Mendelson E, Schwaber M, Grotto I, Wollman J, et al. Efficacy and safety of vaccination against pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus among patients with rheumatic diseases. *Arthritis care & research*. 2011;63(7):1062-7.
116. Iwamoto M, Homma S, Onishi S, Kamata Y, Nagatani K, Yamagata Z, et al. Low level of seroconversion after a novel influenza A/H1N1/2009 vaccination in Japanese patients with rheumatoid arthritis in the 2009 season. *Rheumatol Int*. 2012;32(11):3691-4.
117. Miraglia JL, Abdala E, Hoff PM, Luiz AM, Oliveira DS, Saad CG, et al. Immunogenicity and reactogenicity of 2009 influenza A (H1N1) inactivated monovalent non-adjuvanted vaccine in elderly and immunocompromised patients. *PLoS One*. 2011;6(11):e27214.
118. Kapetanovic MC. Further evidence for influenza and pneumococcal vaccination in patients treated with disease modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor agents. *The Journal of rheumatology*. 2014;41(4):626-8.
119. Lu CC, Wang YC, Lai JH, Lee TS, Lin HT, Chang DM. A/H1N1 influenza vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: safety and immunity. *Vaccine*. 2011;29(3):444-50.
120. Shinjo SK, de Moraes JC, Levy-Neto M, Aikawa NE, de Medeiros Ribeiro AC, Schahin Saad CG, et al. Pandemic unadjuvanted influenza A (H1N1) vaccine in dermatomyositis and polymyositis: immunogenicity independent of therapy and no harmful effect in disease. *Vaccine*. 2012;31(1):202-6.
121. Miozzi R, Fuller R, Moraes JC, Ribeiro AC, Saad CG, Aikawa NE, et al. Immunogenicity of influenza H1N1 vaccination in mixed connective tissue disease: effect of disease and therapy. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(2):129-34.
122. Pasoto SG, Ribeiro AC, Viana VS, Leon EP, Bueno C, Neto ML, et al. Short and long-term effects of pandemic unadjuvanted influenza A(H1N1)pdm09 vaccine on clinical manifestations and autoantibody profile in primary Sjogren's syndrome. *Vaccine*. 2013;31(14):1793-8.
123. Mathian A, Devilliers H, Krivine A, Costedoat-Chalumeau N, Haroche J, Huong DB, et al. Factors influencing the efficacy of two injections of a pandemic 2009 influenza A (H1N1) nonadjuvanted vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63(11):3502-11.
124. 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(1):34-40.
125. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Pelton SI. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(1):ofu024.
126. Luijten RK, Cuppen BV, Bijlsma JW, Derksen RH. Serious infections in systemic lupus erythematosus with a focus on pneumococcal infections. *Lupus*. 2014;23(14):1512-6.
127. Fedson DS, Nicolas-Spony L, Klemets P, van der Linden M, Marques A, Salleras L, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination for adults: new perspectives for Europe. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10(8):1143-67.
128. Mirsaeidi M, Schraufnagel DE. Pneumococcal vaccines: understanding centers for disease control and prevention recommendations. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(6):980-5.
129. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, et al. Oposonic and Antibody Responses to Pneumococcal Polysaccharide in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Golimumab Plus Methotrexate. *Medicine*. 2015;94(52):e2184.
130. Alyasin S, Adab M, Hosseinpour A, Amin R, Babaei M. Immunogenicity of 23-Valent Pneumococcal Vaccine in Children with Systemic Lupus Erythematosus. *Iran J Immunol*. 2016;13(3):204-19.
131. Chatham W, Chadha A, Fettiplace J, Kleoudis C, Bass D, Roth D, et al. A randomized, open-label study to investigate the effect of belimumab on pneumococcal vaccination in patients with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2017;961203317703495.
131. 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(5):604-9.
133. Walker UA, Hoffman HM, Williams R, Kuemmerle-Deschner J, Hawkins PN. Brief Report: Severe Inflammation Following Vaccination Against *Streptococcus pneumoniae* in Patients With Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2016;68(2):516-20.
134. Rakoczi E, Perge B, Vegh E, Csomor P, Pusztai A, Szamosi S, et al. Evaluation of the immunogenicity of the 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2016;83(6):675-9.
135. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Truedsson L, Geborek P. Persistence of antibody response 1.5 years after vaccination using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with arthritis treated with different antirheumatic drugs. *Arthritis research & therapy*. 2013;15(1):R1.



136. Nagel J, Geborek P, Saxne T, Jonsson G, Englund M, Petersson IF, et al. The association between antibody levels before and after 7-valent pneumococcal conjugate vaccine immunization and subsequent pneumococcal infection in chronic arthritis patients. *Arthritis research & therapy*. 2015;17:124.
137. Nagel J, Saxne T, Geborek P, Bengtsson AA, Jacobsen S, Svaerke Joergensen C, et al. Treatment with belimumab in systemic lupus erythematosus does not impair antibody response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Lupus*. 2017;26(10):1072-81.
138. Banaszkiwicz A, Targonska B, Kowalska-Duplaga K, Karolewska-Bochenek K, Sieczkowska A, Gawronska A, et al. Immunogenicity of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(7):1607-14.
139. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(7):1289-91.
140. Broyde A, Arad U, Madar-Balakirski N, Paran D, Kaufman I, Levartovsky D, et al. Longterm Efficacy of an Antipneumococcal Polysaccharide Vaccine among Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases. *The Journal of rheumatology*. 2016;43(2):267-72.
141. Devey ME, Bleasdale K, Isenberg DA. Antibody affinity and IgG subclass of responses to tetanus toxoid in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clinical and experimental immunology*. 1987;68(3):562-9.
142. Abe T, Homma M. Immunological reactivity in patients with systemic lupus erythematosus. Humoral antibody and cellular immune responses. *Acta Rheumatol Scand*. 1971;17(1):35-46.
143. Kashef S, Ghazizadeh F, Derakhshan A, Farjadian S, Alyasin S. Antigen-specific antibody response in juvenile-onset SLE patients following routine immunization with tetanus toxoid. *Iran J Immunol*. 2008;5(3):181-4.
144. Anderson AE, Lorenzi AR, Pratt A, Wooldridge T, Diboll J, Hilken CM, et al. Immunity 12 years after alemtuzumab in RA: CD5(+) B-cell depletion, thymus-dependent T-cell reconstitution and normal vaccine responses. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2012;51(8):1397-406.
145. Bingham CO, 3rd, Winthrop KL, Yang L, Lee C, Komocesar WJ. BAFF inhibition does not significantly impair immunization responses in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2015;17:347.
146. Yun H, Yang S, Chen L, Xie F, Winthrop K, Baddley JW, et al. Risk of Herpes Zoster in Autoimmune and Inflammatory Diseases: Implications for Vaccination. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2016;68(9):2328-37.
147. Winthrop KL, Baddley JW, Chen L, Liu L, Grijalva CG, Delzell E, et al. Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster. *JAMA*. 2013;309(9):887-95.
148. 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 & research*. 2015;67(12):1671-8.
149. 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 & research*. 2013;65(6):854-61.
150. Liao TL, Chen YM, Liu HJ, Chen DY. Risk and severity of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis receiving different immunosuppressive medications: a case-control study in Asia. *BMJ Open*. 2017;7(1):e014032.
151. Nakajima A, Urano W, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H. Incidence of herpes zoster in Japanese patients with rheumatoid arthritis from 2005 to 2010. *Modern rheumatology*. 2015;25(4):558-61.
152. Segan J, Staples MP, March L, Lassere M, Chakravarty EF, Buchbinder R. Risk factors for herpes zoster in rheumatoid arthritis patients: the role of tumour necrosis factor-alpha inhibitors. *Intern Med J*. 2015;45(3):310-8.
153. Galloway JB, Mercer LK, Moseley A, Dixon WG, Ustianowski AP, Helbert M, et al. Risk of skin and soft tissue infections (including shingles) in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(2):229-34.
154. Harada S, Sakai R, Hirano F, Miyasaka N, Harigai M, Group RS. Association Between Medications and Herpes Zoster in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis: A 5-year Prospective Cohort Study. *The Journal of rheumatology*. 2017;44(7):988-95.
155. 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 & research*. 2015;67(5):731-6.
156. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, Nam JL, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(6):1101-36.

157. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, Curtis JR, Lee EB, Nash P, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(7):1253-62.
158. Tanaka Y, Ishii T, Cai Z, Schlichting D, Rooney T, Macias W. Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: A 52-week, randomized, single-blind, extension study. *Modern rheumatology*. 2017:1-10.
159. Chen HH, Chen YM, Chen TJ, Lan JL, Lin CH, Chen DY. Risk of herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus: a three-year follow-up study using a nationwide population-based cohort. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(7):1177-82.
160. Borba EF, Ribeiro AC, Martin P, Costa LP, Guedes LK, Bonfa E. Incidence, risk factors, and outcome of Herpes zoster in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2010;16(3):119-22.
161. Chakravarty EF, Michaud K, Katz R, Wolfe F. Increased incidence of herpes zoster among patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013;22(3):238-44.
162. Chen SY, Suaya JA, Li Q, Galindo CM, Misurski D, Burstin S, et al. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function. *Infection*. 2014;42(2):325-34.
163. Wu SA, Yeh KW, Yao TC, Huang JL. Association of herpes zoster infection with clinical characteristics and MBL2 gene polymorphisms in Chinese children with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(8):656-60.
164. Gormezano NW, Silva CA, Otsuzi CI, Barros DL, da Silva MA, Sallum AM, et al. Higher Prevalence and Distinct Features of Herpes Zoster Infection in Children than Adults with Systemic Lupus Erythematosus. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(8):905-7.
165. Ferreira JC, Marques HH, Ferriani MP, Gormezano NW, Terreri MT, Pereira RM, et al. Herpes zoster infection in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients: a large multicenter study. *Lupus*. 2016;25(7):754-9.
166. Murray SG, Schmajuk G, Trupin L, Gensler L, Katz PP, Yelin EH, et al. National Lupus Hospitalization Trends Reveal Rising Rates of Herpes Zoster and Declines in Pneumocystis Pneumonia. *PLoS One*. 2016;11(1):e0144918.
167. Hu SC, Yen FL, Wang TN, Lin YC, Lin CL, Chen GS. Immunosuppressive medication use and risk of herpes zoster (HZ) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): A nationwide case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(1):49-58.
168. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K, Brohawn P, et al. Anifrolumab, an Anti-Interferon-alpha Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2017;69(2):376-86.
169. Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Furie R, Kalunian K, Illei GG, et al. Sifalimumab, an anti-interferon-alpha monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(11):1909-16.
170. Tsai SY, Lin CL, Wong YC, Yang TY, Kuo CF, Cheng JM, et al. Increased Risk of Herpes Zoster Following Dermatomyositis and Polymyositis: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine*. 2015;94(28):e1138.
171. Robinson ES, Payne AS, Pappas-Taffer L, Feng R, Werth VP. The incidence of herpes zoster in cutaneous lupus erythematosus (CLE), dermatomyositis (DM), pemphigus vulgaris (PV), and bullous pemphigoid (BP). *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(1):42-8.
172. Levin MJ, Smith JG, Kaufhold RM, Barber D, Hayward AR, Chan CY, et al. Decline in varicella-zoster virus (VZV)-specific cell-mediated immunity with increasing age and boosting with a high-dose VZV vaccine. *J Infect Dis*. 2003;188(9):1336-44.
173. Winthrop KL, Wouters AG, Choy EH, Soma K, Hodge JA, Nduaka CI, Biswas P, Needle E, Passador S, Mojcik CF, Rigby WF. The Safety and Immunogenicity of Live Zoster Vaccination in Patients With Rheumatoid Arthritis Before Starting Tofacitinib: A Randomized Phase II Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Oct;69(10):1969-1977. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Oct;69(10):1969-1977
174. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2087-96.
175. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Diez-Domingo J, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2016;375(11):1019-32.
176. Klumb EM, Pinto AC, Jesus GR, Araujo M, Jr., Jascone L, Gayer CR, et al. Are women with lupus at higher risk of HPV infection? *Lupus*. 2010;19(13):1485-91.
177. Lee YH, Choe JY, Park SH, Park YW, Lee SS, Kang YM, et al. Prevalence of human papilloma virus infections and cervical cytological abnormalities among Korean women with systemic lupus erythematosus. *J Korean Med Sci*. 2010;25(10):1431-7.

178. Lyrio LD, Grassi MF, Santana IU, Olavarria VG, Gomes Ado N, CostaPinto L, et al. Prevalence of cervical human papillomavirus infection in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2013;33(2):335-40.
179. Nath R, Mant C, Luxton J, Hughes G, Raju KS, Shepherd P, et al. High risk of human papillomavirus type 16 infections and of development of cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum.* 2007;57(4):619-25.
180. Rojo-Contreras W, Olivas-Flores EM, Gamez-Nava JI, Montoya-Fuentes H, Trujillo-Hernandez B, Trujillo X, et al. Cervical human papillomavirus infection in Mexican women with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. *Lupus.* 2012;21(4):365-72.
181. Amaral JL, Araujo MV, Dias GA, Ledebur EI, Quaresma JA, Fuzii HT. Clinical and epidemiological study of human papillomavirus infection in women with systemic lupus erythematosus in eastern brazilian amazon. *Acta Reumatol Port.* 2017;42(1):47-54.
182. Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Vallejo-Ruiz V, Mendez-Martinez S, Taboada-Cole A, Etchegaray-Morales I, et al. Incidence of cervical human papillomavirus infection in systemic lupus erythematosus women. *Lupus.* 2017;26(9):944-51.
183. Santana IU, Gomes Ado N, Lyrio LD, Rios Grassi MF, Santiago MB. Systemic lupus erythematosus, human papillomavirus infection, cervical pre-malignant and malignant lesions: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2011;30(5):665-72.
184. Tam LS, Chan PK, Ho SC, Yu MY, Yim SF, Cheung TH, et al. Risk factors for squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: a prospective cohort study. *Arthritis care & research.* 2011;63(2):269-76.
185. Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Vallejo-Ruiz V, Taboada-Cole A, Munoz-Guarneros M, Solis-Poblano JC, et al. The impact of glucocorticoids and anti-cd20 therapy on cervical human papillomavirus infection risk in women with systemic lupus erythematosus. *Clinics (Sao Paulo).* 2013;68(12):1475-80.
186. Waisberg MG, Ribeiro AC, Candido WM, Medeiros PB, Matsuzaki CN, Beldi MC, et al. Human papillomavirus and chlamydia trachomatis infections in rheumatoid arthritis under anti-TNF therapy: an observational study. *Rheumatol Int.* 2015;35(3):459-63.
187. Martin M, Mouglin C, Pretet JL, Gil H, Meaux-Ruault N, Puzenat E, et al. Screening of human papillomavirus infection in women with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(6 Suppl 86):S-145-8.
188. 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. *Annals of the rheumatic diseases.* 2014;73(8):1500-7.
189. Heijstek MW, Scherpenisse M, Groot N, Wulffraat NM, Van Der Klis FR. Immunogenicity of the bivalent human papillomavirus vaccine in adolescents with juvenile systemic lupus erythematosus or juvenile dermatomyositis. *The Journal of rheumatology.* 2013;40(9):1626-7.
190. 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.
191. Akioka S. Bivalent HPV vaccine safety depending on subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2014;73(12):e75.
192. Geier DA, Geier MR. A case-control study of quadrivalent human papillomavirus vaccine-associated autoimmune adverse events. *Clin Rheumatol.* 2015;34(7):1225-31.
193. Holt HD, Hinkle DM, Falk NS, Fraunfelder FT, Fraunfelder FW. Human papilloma virus vaccine associated uveitis. *Curr Drug Saf.* 2014;9(1):65-8.
194. Hotta O, Tanaka A, Torigoe A, Imai K, Ieiri N, Japanese Focal Inflammation Research G. Involvement of chronic epipharyngitis in autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Immunol Res.* 2017;65(1):66-71.
195. Ito H, Noda K, Hirai K, Ukichi T, Furuya K, Kurosaka D. A case of systemic lupus erythematosus (SLE) following Human papillomavirus (HPV) vaccination. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2016;39(2):145-9.
196. Soldevilla HF, Briones SF, Navarra SV. Systemic lupus erythematosus following HPV immunization or infection? *Lupus.* 2012;21(2):158-61.
197. Gronlund O, Herweijer E, Sundstrom K, Arnheim-Dahlstrom L. Incidence of new-onset autoimmune disease in girls and women with pre-existing autoimmune disease after quadrivalent human papillomavirus vaccination: a cohort study. *J Intern Med.* 2016;280(6):618-26.
198. 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.

199. Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H, et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med.* 2012;271(2):193-203.
200. Rosdahl A, Herzog C, Frösner G, Norén T, Rombo L, Askling HH. An extra priming dose of hepatitis A vaccine to adult patients with rheumatoid arthritis and drug induced immunosuppression – A prospective, open-label, multi-center study. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2018, in press
201. Feuchtenberger M, Schafer A, Philipp Nigg A, Rupert Kraus M. Hepatitis B Serology in Patients with Rheumatic Diseases. *Open Rheumatol J.* 2016;10:39-48.
202. Laohapand C, Arromdee E, Tanwandee T. Long-term use of methotrexate does not result in hepatitis B reactivation in rheumatologic patients. *Hepatal Int.* 2015;9(2):202-8.
203. Mori S. Past hepatitis B virus infection in rheumatoid arthritis patients receiving biological and/or nonbiological disease-modifying antirheumatic drugs. *Modern rheumatology.* 2011;21(6):621-7.
204. Hsu CS, Lang HC, Huang KY, Lin HH, Chen CL. Association of Rheumatoid Arthritis and Hepatitis B Infection: A Nationwide Nested Case-Control Study From 1999 to 2009 in Taiwan. *Medicine.* 2016;95(18):e3551.
205. Gendelman O, Mahroum N, Comaneshter D, Rotman-Pikielny P, Cohen AD, Amital H, et al. Hepatitis B carrier state among SLE patients: case-control study. *Immunol Res.* 2017;65(1):257-61.
206. Chen X, Hong L, Zhang W, Yuan M, Yang Q, Mao H, et al. Hepatitis B Virus Infection Rate and Distribution in Chinese Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Med Sci Monit.* 2015;21:1955-9.
207. Zhao J, Qiu M, Li M, Lu C, Gu J. Low prevalence of hepatitis B virus infection in patients with systemic lupus erythematosus in southern China. *Rheumatol Int.* 2010;30(12):1565-70.
208. Molto A, Etcheto A, van der Heijde D, Landewe R, van den Bosch F, Bautista Molano W, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Annals of the rheumatic diseases.* 2016;75(6):1016-23.
209. Askling HH, Rombo L, van Vollenhoven R, 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(2):134-42.
210. Maritsi DN, Coffin SE, Argyri I, Vartzelis G, Spyridis N, Tsolia MN. Immunogenicity and safety of the inactivated hepatitis A vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis on methotrexate treatment: a matched case-control study. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(4):711-5.
211. Maritsi DN, Eleftheriou D, Onoufriou M, Vartzelis G. Decreased antibodies against hepatitis A in previously vaccinated treatment naive juvenile SLE patients: a prospective case control study. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(3):544-5.
212. 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(5):278-82.
213. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2002;61(7):623-5.
214. Erkek E, Ayaslioglu E, Erkek AB, Kurtipek GS, Bagci Y. Response to vaccination against hepatitis B in patients with Behcet's disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20(10):1508-11.
215. 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(5):350-4.
216. 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(5):882-6.
217. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3):309-18.
218. Ling J, Koren G. Challenges in vaccinating infants born to mothers taking immunoglobulin biologicals during pregnancy. *Expert Rev Vaccines.* 2016;15(2):239-56.
219. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, Steinwurz F, Nuti F, Travis SP, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *The American journal of gastroenterology.* 2011;106(2):214-23; quiz 24.
220. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(3):286-92; quiz e24.
221. Zelinkova Z, de Haar C, de Ridder L, Pierik MJ, Kuipers EJ, Peppelenbosch MP, et al. High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(9):1053-8.

222. Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, Saito H, Yamaguchi K. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(11):1793-4.
223. Berthelsen BG, Fjeldsoe-Nielsen H, Nielsen CT, Hellmuth E. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2010;49(11):2225-7.
224. Friedrichs B, Tiemann M, Salwender H, Verpoort K, Wenger MK, Schmitz N. The effects of rituximab treatment during pregnancy on a neonate. *Haematologica*. 2006;91(10):1426-7.
225. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, Geary RB, Fallingborg J, Hvas CL, Bibby BM, Uldbjerg N, Connell WR, Rosella O, Grosen A, Brown SJ, Kjeldsen J, Wildt S, Svenningsen L, Sparrow MP, Walsh A, Connor SJ, Radford-Smith G, Lawrance IC, Andrews JM, Ellard K, Bell SJ. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *Gastroenterology*. 2016 Jul;151(1):110-9.
226. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2010;4(5):603-5.
227. Labetoulle R, Roblin X, Paul S. Prolonged Persistence of Adalimumab Transferred From Mother to Infant During Pregnancy. *Ann Intern Med*. 2018 Jul 3;169(1):60-61.
228. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(9):1426-38
228. Hertzell KB, Pauksens K, Rombo L, Knight A, Vene S, Askling HH. Tick-borne encephalitis (TBE) vaccine to medically immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: A prospective, open-label, multi-centre study. *Vaccine*. 2016 Jan 27;34(5):650-655.