

Revista Argentina de

# REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología



## Consenso de inmunizaciones en adultos con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas autoinmunes

### *Consensus on immunizations in adults with autoimmune chronic inflammatory rheumatic diseases*

#### **Confeción de preguntas PICO**

Pablo Bonvehí, Vanesa Cosentino, Rosana Jordán, María Silvia Larroudé, Francisco Nacinovich, Inés Rocca Rossi, Emilce Schneeberger, Daniel Stecher, Alejandra Valledor, Hebe Vázquez

#### **Grupo de metodología**

Coordinadora: Natalia Zamora

Leandro Carlevaris, María Laura Felquer, Santiago Scarafia, Facundo Vergara

#### **Votación de expertos**

Reumatólogos: Gustavo Citera, Vanesa Cosentino, María Celina de la Vega, Lucila García, Rodrigo García Salinas, Jimena Gómez, María Silvia Larroudé, María Alicia Lázaro, Rosa Morales Serrano, Emilce Schneeberger

Infectólogos: Rosana Jordán, Francisco Nacinovich, Inés Rocca Rossi, Daniel Stecher, Hebe Vázquez

#### **Redacción**

Natalia Zamora, Vanesa Cosentino

#### **Revisores**

Emilce Schneeberger, Francisco Nacinovich

#### *Tabla de referencia para las recomendaciones*

- Recomendación débil a favor
- Recomendación fuerte a favor
- Recomendación débil en contra
- Recomendación fuerte en contra

## CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE VACUNAS EN ADULTOS CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS AUTOINMUNES

### RECOMENDACIÓN 1

**Aumento del riesgo de infecciones prevenibles y sus complicaciones en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas (ERICA), con y sin tratamiento con inmunosupresores (IS), y beneficios de la vacunación**

Los pacientes con diagnóstico de ERICA, estén o no bajo tratamiento con IS, tienen mayor riesgo de padecer enfermedades inmunoprevenibles en comparación a controles sanos. Por tal motivo, se recomienda que, independientemente del tratamiento que estén recibiendo, reciban su correspondiente esquema de vacunación con vacunas inactivadas.

Calidad de la evidencia: baja ⊗ ⊗ ○ ○

Fuerza de recomendación: fuerte a favor

## Justificación

Los pacientes con ERICA tienen mayor riesgo de contraer infecciones, sean o no prevenibles por vacunas. Esto se debe tanto a la mera presencia de la enfermedad<sup>1,2</sup> como al uso de tratamientos con IS<sup>3-8</sup>. En un estudio, el riesgo en estos pacientes se estimó en 1,7 veces más elevado que en la población general<sup>9</sup>.

Existe evidencia disponible de mayor riesgo para ciertas infecciones inmunoprevenibles como las respiratorias: influenza<sup>10-12</sup>, neumonía<sup>13,14</sup> y herpes zóster (HZ)<sup>4,15,16</sup>. También se ha reportado mayor riesgo en pacientes con artritis reumatoidea (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES) para infecciones por el virus del papiloma humano (VPH)<sup>17-20</sup>. Diferentes estudios resaltan que, independientemente de la ERICA que se padece, el riesgo de infecciones en general es mayor<sup>3,21,22</sup>.

No se halló evidencia que evalúe la incidencia de este tipo de infecciones comparando pacientes tratados con IS vs placebo, pero se analizaron nueve estudios observacionales<sup>3,4,8,11,13,16,21-23</sup> que evaluaron el riesgo de infecciones en pacientes con distintos agentes IS; en este caso, pacientes con agentes biológicos vs drogas modificadoras de la enfermedad-convencionales (DME-c).

Se analizaron dos estudios: el primero observó que los pacientes con AR en tratamiento con agentes anti-tumor necrosis factor alpha (anti-TNF $\alpha$ ), ya sea en monoterapia o en combinación con DME-c, presentaron mayor riesgo de neumonía aguda de la comunidad (NAC)<sup>8</sup>. El segundo demostró que los pacientes en tratamiento con agentes anti-TNF $\alpha$  tuvieron numéricamente más eventos de HZ que los tratados solo con DME-c, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa<sup>4</sup> (Tabla 1, Suplemento 2).

Si bien no se incluyó en la síntesis cuantitativa, es de relevancia comentar un estudio obser-

vacional prospectivo que incluyó 2.526 pacientes iniciando tofacitinib (TOFA) vs pacientes iniciando agentes biológicos: anti-TNF $\alpha$  (n=42.850), abatacept (ABA) (n=12.305), rituximab (RTX) (n=5.078) y tocilizumab (TCZ) (n=6.967). La tasa de incidencia de HZ en pacientes tratados con TOFA fue de aproximadamente el doble que la observada en aquellos que usaban agentes biológicos<sup>24</sup>.

Los pacientes con ERICA vacunados tienen menor riesgo de infecciones prevenibles que aquellos no vacunados. Esta evidencia proviene de 10 artículos<sup>11,25-33</sup>, ocho de los cuales son estudios observacionales y dos ensayos clínicos. Las patologías incluidas fueron: AR, LES, esclerosis sistémica (SS) y vasculitis. Las vacunas evaluadas fueron: anti-influenza, anti-neumocócica polisacárida 23 valente (PPV23), anti-*haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna antimeningocócica, antiviral hepatitis B (VHB) y anti-HZ. El tiempo de seguimiento en los diferentes estudios fue de entre 30 meses y 10 años.

En un estudio, 92 pacientes con vasculitis en remisión recibieron las siguientes vacunas: anti-neumocócica 7 valente (PCV7), anti-Hib y las vacunas antimeningocócicas conjugada del grupo C y polisacárida del grupo A, C, Y y W135. Estas vacunas fueron seguras, sin incrementar las recaídas o eventos adversos. También se estudiaron las causas de muerte con un tiempo de seguimiento a 4,6 años; el tiempo mediano desde la vacunación a la muerte fue de 2 años (rango intercuartile -RIC- 0,6-3 años). Setenta pacientes presentaron 268 infecciones, siendo las más frecuentes las relacionadas a cuadros de vía respiratoria inferior y superior, seguidas por infecciones urinarias, y de piel y partes blandas. Las muertes por infecciones en este grupo de pacientes duplicaron las de causas cardiovascular y oncológica<sup>33</sup>.

Otro estudio comparó 46.030 pacientes con AR vs personas sanas, y reportó un aumento de la incidencia de influenza en los pacientes con AR, presentando hasta tres veces más complicaciones. Estas diferencias se mantuvieron aún en el subgrupo de pacientes que no recibían DME-c<sup>11</sup>.

En un subanálisis de los ensayos clínicos de TOFA en pacientes con AR, los principales factores asociados con el desarrollo de HZ fueron: edad mayor a 60 años y uso de esteroides, con o sin uso de metotrexato (MTX) concomitante<sup>31</sup>.

La vacunación anti-influenza demostró no solo disminuir el riesgo de influenza, sino tam-

bién de bronquitis bacterianas e infecciones virales respecto de los no vacunados en pacientes con AR, LES y artritis psoriásica (APs)<sup>30</sup>. Sin embargo, en algunos estudios no se encontró disminución del riesgo de hospitalizaciones, hospitalizaciones por neumonía, por sepsis, ingreso a unidad de terapia intensiva (UTI), muerte, incidencia de neumonía, neumonía neumocócica, ni infecciones serias<sup>25,27,29,30</sup>. Cuando se realizó el análisis por subgrupos según edad, se observó que, en pacientes mayores de 65 años, la vacunación disminuyó el número de hospitalizaciones, hospitalizaciones por neumonía y sepsis, pero no así de hospitalizaciones por causa cardíaca. Además, en este subgrupo de pacientes se redujo en forma significativa el ingreso a UTI y de muerte, al comparar vacunados vs no vacunados<sup>25,26,29</sup> (Tabla 2, Suplemento 2).

Asimismo, otro estudio no incluido en la síntesis cuantitativa realizado en pacientes con ERICA, comparó las tasas de mortalidad y morbilidad respiratoria en aquellos que recibieron la vacuna anti-influenza, con una cohorte aparejada de quienes no recibieron la vacuna, y concluyó que los pacientes que recibieron la vacuna, tuvieron un riesgo reducido de morbimortalidad respiratoria<sup>34</sup>.

## RECOMENDACIÓN 2

### Inmunogenicidad, eficacia/efectividad de las vacunas en pacientes con ERICA bajo tratamiento con IS

Se recomienda que los pacientes con ERICA que están bajo tratamiento con IS inicien o completen su esquema de vacunación correspondiente, solo con las vacunas inactivadas, aunque la respuesta inmune esperada sea menor que en los controles sanos.

Calidad de la evidencia: baja ⊗ ⊗ ○ ○ /moderada ⊗ ⊗ ⊗ ○  
Fuerza de recomendación: fuerte a favor

### Justificación

La mayoría de los estudios muestra que la administración de vacunas inactivadas a pacientes con enfermedades ERICA bajo terapia inmunosupresora es segura<sup>35,36</sup>. Su uso no se asoció con mayor riesgo de reacciones adversas a la vacuna ni con empeoramiento de la actividad de la enfermedad subyacente.

Con respecto a la inmunogenicidad, eficacia y efectividad de las vacunas, se realizaron dos comparaciones para su evaluación:

- Vacunas en pacientes con ERICA vs controles sanos.
- Vacunas en pacientes con ERICA con determinadas terapias inmunosupresoras vs pacientes con ERICA tratados con placebo u otras terapias inmunosupresoras.

Cuando se compararon pacientes con AR en tratamiento con DME-c vs controles sanos, tanto los ensayos clínicos como los estudios observacionales demostraron menor inmunogenicidad a las vacunas para influenza y neumococo, conjugadas 7 y 13 valente (PCV7 y PCV13) y PPV23<sup>37-44</sup> (Tabla 3, Suplemento 2).

La información de eficacia/efectividad de las vacunas en pacientes bajo tratamiento DME-c vs placebo se extrajo de dos estudios. El primero, un ensayo clínico en AR y otro, un estudio observacional en el cual se evaluaron eficacia/efectividad de la vacuna anti-influenza trivalente en pacientes que usaban MTX. La dosis media de MTX en ambos grupos fue de 15 mg/semana. En ambos, se demostró similar perfil de inmunogenicidad entre MTX y placebo<sup>43,45</sup> (Tabla 4, Suplemento 2).

Otras publicaciones (no desarrolladas en las tablas) reflejan datos contradictorios. En algunas se observó que el uso de MTX en AR no modifica la inmunogenicidad de vacunas anti-influenza<sup>37,46,50</sup>, a diferencia de otro estudio en el cual sí se alteró la respuesta inmune<sup>51</sup>. La respuesta a esta vacuna en pacientes con espondiloartritis (Esp) en tratamiento con MTX no parece alterarse según otra publicación<sup>48</sup>. Por otro lado, respecto de la vacuna PPV23, hay estudios que demostraron buena inmunogenicidad<sup>41,52</sup> y otros dos, menor efectividad con el uso de MTX<sup>40,53</sup>. En contrapartida, dos publicaciones detectaron menor inmunogenicidad para vacuna PCV13 y antitétanica<sup>54,55</sup>. Para la vacuna contra el virus de la hepatitis B (VHB) se detectaron niveles aceptables de inmunogenicidad<sup>56</sup>.

Cuando se compararon pacientes con ERICA en tratamiento combinado con agentes anti-TNF $\alpha$ +DME-c vs controles sanos, la seroprotección (SP) de las vacunas anti-influenza y anti-VHB fue menor en el primer grupo. Esta evidencia proviene de seis estudios observacionales<sup>42,57-61</sup> (Tabla 3, Suplemento 2).

Respecto de los agentes anti-TNF $\alpha$  + DME-c, se incluyeron cinco ensayos clínicos y 10 estudios

observacionales para vacunas anti-influenza, PCV7, PPV23 y antiviral de la hepatitis A (VHA) en AR y EsP axial (ax). En general, no hubo niveles menores de inmunogenicidad en la terapia combinada, excepto por un estudio observacional de 174 pacientes en AR que concluyó que la SP para vacuna PCV7 por más de 3 meses fue menor en el grupo con tratamiento combinado<sup>41,42,47,52,54,57, 59,62-70</sup> (Tabla 4, Suplemento 2).

Los estudios hallados con agentes anti-TNF $\alpha$  como monoterapia en comparación con DME-c demostraron buenos niveles tanto de seroconversión (SC) como de SP en los pacientes con agentes biológicos. Además, debido a la evidencia disponible, se realizó un análisis de sensibilidad de etanercept (ETN) como monoterapia con resultados similares. Las publicaciones provienen de un ensayo clínico y de ocho estudios observacionales de pacientes con AR con vacunas anti-influenza, PPV23 y antiviral hepatitis A (VHA)<sup>41,42,50,54,57,62,63,66,68</sup> (Tabla 3, Suplemento 2).

Tres publicaciones de estudios observacionales evaluaron la respuesta de las vacunas anti-influenza, PCV13 y anti-VHB en pacientes con agentes anti-TNF $\alpha$  en monoterapia comparada con controles sanos y no se encontraron diferencias en la respuesta entre ambos grupos<sup>57,60,69</sup> (Tabla 4, Suplemento 2).

Otra publicación en pacientes con EsPax reflejó que los agentes anti-TNF $\alpha$  en monoterapia disminuyeron la respuesta a la vacuna anti-VHB<sup>71</sup>.

La respuesta de vacuna anti-influenza fue menor en pacientes tratados con ABA+DME-c que en controles sanos en un estudio observacional<sup>72</sup> (Tabla 3, Suplemento 2).

En relación a otros agentes biológicos en pacientes con AR, en la agrupación de estudios de ABA en combinación con DME-c, o en monoterapia vs DME-c, se demostró menor respuesta a las vacunas PPV23 y anti-influenza<sup>54,63,69,72,73</sup>. En otra publicación de pacientes que previamente habían fallado a agentes anti-TNF $\alpha$  y recibían ABA, se observó una disminución de la respuesta a la vacuna PPV23<sup>74</sup> (Tabla 4, Suplemento 2).

En un estudio observacional no se encontraron diferencias en efectividad a la vacuna anti-influenza en pacientes que recibieron TCZ respecto de los controles sanos<sup>75</sup>. (Tabla 3, Suplemento 2). En cambio, en la agrupación de cinco estudios observacionales, las tasas de respuesta a las vacunas anti-influenza y PPV23

fueron mejores en los niveles de SP de pacientes tratados con TCZ monoterapia en comparación con DME-c<sup>51,54,63,75,76</sup> (Tabla 4, Suplemento 2).

Dos ensayos clínicos evaluaron la respuesta a la vacunación en pacientes con AR en tratamiento con TOFA. El primer ensayo evaluó la respuesta a las vacunas anti-influenza y PPV23. En el mismo se utilizaron dosis de TOFA de 10 mg dos veces al día + DME-c en comparación con DME-c. En este caso se observó disminución de la respuesta a la vacuna para el neumococo, pero sin afectar la respuesta a la vacuna para la influenza. Esta misma publicación evaluó TOFA 5 mg dos veces por día como monoterapia vs DME-c, sin detectar alteración de la SP para ambas vacunas<sup>77</sup>. El segundo ensayo fue para evaluar la eficacia de la vacuna anti-HZ a virus vivo. En este caso, se utilizó la dosis recomendada de TOFA de 5 mg dos veces al día + DME-c vs DME-c. La vacuna se aplicó de 2 a 4 semanas antes de comenzar el tratamiento con TOFA y no se detectó alteración de la respuesta inmune<sup>78</sup> (Tabla 4, Suplemento 2).

Un ensayo clínico no incluido en las comparaciones previamente establecidas, evaluó la seguridad y eficacia de la vacuna anti-HZ a virus vivos en pacientes con tres diferentes ramas de tratamiento: TOFA 5 mg dos veces al día en monoterapia, TOFA 5 mg dos veces al día + DME-c y adalimumab (ADA) + DME-c, y no se detectó diferencia en las tasas de incidencia de HZ entre las tres ramas del estudio<sup>79</sup>.

La eficacia y efectividad de las vacunas anti-influenza y anti-VHB en pacientes en tratamiento con RTX comparadas con controles sanos fue considerablemente menor. Se evaluaron seis estudios observacionales<sup>37,38,49,60,61,69</sup> (Tabla 3, Suplemento 2). Por otro lado, RTX también se evaluó en monoterapia y en combinación con DME-c, y se encontró alteración en la respuesta a las vacunas PCV7 y PPV23. En cambio, no hubo alteración en la respuesta para las vacunas anti-influenza y antitetánica. En este análisis se incluyeron seis estudios observacionales para su evaluación<sup>37,38,49,54,55,69</sup> (Tabla 4, Suplemento 2).

Si bien no se incluyó en la síntesis cuantitativa, se destaca un ensayo doble ciego, aleatorizado y estratificado por tratamiento, para comparar la inmunogenicidad y seguridad de dos vacunas anti-influenza con diferente dosis: la de dosis estándar cuadrivalente (*standard-dose quadrivalent*- SDQIV: 15  $\mu$ g de hemaglutini-

na -HA- por cepa) vs la de altas dosis trivalente (*high-dose trivalent* -HD-TIV: 60 µg de HA por cepa) en adultos con AR seropositiva. Se evaluaron 136 y 138 pacientes en cada rama. Concluyeron que aquellos que recibieron la vacuna de mayor dosis tuvieron más probabilidades de SC que los que recibieron la de menor dosis con un odds ratio (OR) de 2.99 (IC95% 1,46-6,11) para la SC a la cepa A/H3N2, OR de 1.95 (IC95% 1,19-3,22) para la SC a la cepa B, OR de 3.21 (IC95% 1,57-6,56) para la SC a la cepa A/H1N1 (2016-2017) y OR de 2.44 (IC95% 1,18-5,06) para la SC a la cepa A/H1N1 (2017-2018). No se observaron diferencias de respuesta en los pacientes que recibían DME-c o agentes anti-TNF $\alpha$ , y no se encontraron resultados concluyentes para los pacientes que estaban en tratamiento con ABA, RTX o TOFA. Los eventos adversos locales y sistémicos fueron similares en ambas vacunas<sup>80</sup>. Al momento de la elaboración de este documento, esta vacuna de mayor dosis (HD) no se encontraba disponible en nuestro país.

Respecto de pacientes con LES cuando se compararon con controles sanos, aquellos con hidroxiquina (HCQ) tuvieron menor efectividad que los controles, aunque este resultado pudo afectarse porque los pacientes estaban recibiendo concomitantemente dosis variables de esteroides<sup>39,40,81-83</sup> (Tabla 3, Suplemento 2).

Luego se realizaron cuatro comparaciones que surgieron de la agrupación de estudios: HCQ vs placebo, belimumab (BEL) vs HCQ, BEL vs azatioprina (AZA) + HCQ, mofetil micofenolato (MMF) vs otro IS. Las vacunas evaluadas fueron: anti-influenza, y PCV13 y PPV23. En todas las comparaciones no hubo alteración de la inmunogenicidad en pacientes con LES para ninguna de las vacunas evaluadas<sup>81,84,85</sup> (Tabla 4, Suplemento 2).

Para los pacientes con Espax, se analizaron varios estudios (un ensayo clínico y tres estudios observacionales) que evaluaron eficacia/efectividad de las vacunas anti-influenza y PCV7 en pacientes utilizando agentes anti-TNF $\alpha$  en combinación con DME-c o en monoterapia. La inmunogenicidad a las vacunas fue considerablemente menor para los biológicos en ambos casos, con la excepción de ETN, con el cual fue comparable al grupo control<sup>51,54,67,69,86</sup> (Tabla 3, Suplemento 2).

En otras publicaciones, la SP a la vacuna anti-influenza en pacientes con Espax en trata-

miento con agentes anti-TNF $\alpha$  vs controles sanos también resultó menor<sup>39,87</sup>.

La agrupación de estudios de pacientes con ERICA (incluyendo aquellos con miopatías inflamatorias, MI) en tratamiento con IS vs controles sanos reveló que tuvieron menor respuesta a la vacuna anti-influenza<sup>69,88,89</sup>. En pacientes con ES en tratamiento con IS vs controles sanos no se encontraron diferencias en la inmunogenicidad para las vacunas anti-influenza, y PCV7, PCV 13 y PPV23<sup>90-92</sup> (Tabla 3, Suplemento 2).

En los estudios que incluyeron pacientes con ES y otras ERICA, no se detectó alteración de las respuestas en la efectividad de la vacuna anti-influenza y PCV13. La evidencia para ES surge de un solo estudio observacional<sup>90</sup>, mientras que, para otras ERICA, de cuatro estudios<sup>53,69,93,94</sup> (Tabla 4, Suplemento 2).

Una sola publicación evaluó la respuesta de la vacuna anti-influenza en pacientes con síndrome de Sjögren (SS) en tratamiento con esteroides, HCQ, AZA, MTX o MMF en dosis variables vs controles sanos, y no se detectaron diferencias en la inmunogenicidad de la vacuna entre ambos grupos<sup>95</sup> (Tabla 4, Suplemento 2).

Por último, los pacientes con vasculitis fueron abordados mediante un ensayo clínico cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de la vacuna anti-influenza en pacientes con inmunosupresión. Los niveles de SC fueron significativamente menores en los pacientes que en los controles<sup>96</sup>. Otros tres estudios observacionales, también en vasculitis bajo tratamiento con IS, detectaron que la respuesta inmune a las vacunas PCV13, anti-influenza y anti-VHB fue considerablemente menor en los pacientes respecto de los controles<sup>97-99</sup> (Tabla 4, Suplemento 2).

### RECOMENDACIÓN 3

De acuerdo a la evidencia, las vacunas disminuyen la incidencia y las complicaciones de las enfermedades inmunoprevenibles, por lo cual se recomienda el siguiente esquema (para mayor información sobre cada vacuna, consultar la página de la SADI: [www.sadi.org](http://www.sadi.org)):

- Vacunación anual contra la influenza.
- Vacuna PCV13 y PPV23 secuencial.
- Vacunación anti-VHB.
- Vacuna doble bacteriana para difteria y tétanos (dT).

- Vacunación contra el virus del VPH en pacientes menores de 26 años. Para pacientes mayores de esta edad, se recomienda consulta a un especialista para evaluación.
- En pacientes con hiposplenía o asplenia funcional por LES, se aconseja consulta con especialista para evaluar vacunas a recibir.
- Las vacunas a virus vivos atenuados merecen consideración especial según situación e inmunosupresión de cada paciente. En estos casos, se sugiere evaluación con infectólogo.

Calidad de la evidencia: baja ⊗ ⊗ ○ ○

Fuerza de recomendación: fuerte a favor

## RECOMENDACIÓN 4

### Vacunación con ANTI-HZ en menores de 50 años

En adultos menores de 50 años con una ERICA, en plan de iniciar un tratamiento con IS y que padecen mayor riesgo de desarrollo de HZ, se recomienda vacunación para HZ evaluando cada caso y consulta al infectólogo.

Calidad de la evidencia: muy baja ⊗ ○ ○ ○

Fuerza de recomendación: débil a favor

## RECOMENDACIÓN 5

### Riesgo de reactivación de enfermedad de base y seguridad de la vacunación en pacientes con ERICA con y sin tratamiento con IS

En los pacientes que se encuentran en remisión o baja actividad de su enfermedad de base y deban iniciar o completar esquema con vacunas inactivadas, se recomienda realizarlo dado que no hay evidencia de mayor riesgo de reactivación de la enfermedad de base.

Calidad de la evidencia: baja ⊗ ⊗ ○ ○

Fuerza de recomendación: fuerte a favor

### Justificación

La mayoría de los estudios muestra que la administración de vacunas inactivadas a pacientes con enfermedades ERICA bajo terapia inmunosupresora es segura<sup>35,36</sup>. Su uso no se

asoció con mayor riesgo de reacciones adversas a la vacuna, ni con empeoramiento de la actividad de la enfermedad subyacente.

Se extrajo evidencia de 13 artículos, de los cuales cuatro fueron incluidos en la síntesis de datos. Los pacientes con ERICA no presentaron mayor riesgo de reactivación de su enfermedad de base asociado a la vacunación. Incluso, en algunos casos se encontró un efecto protector de la vacunación.

Un ensayo abierto no randomizado en pacientes con AR no halló diferencias en parámetros de actividad de la enfermedad (dolor, recuento articular y reactantes de fase aguda) entre pacientes vacunados con tres dosis de vacuna anti-VHB vs pacientes no vacunados. Además, se observó mejoría de la rigidez matinal en los pacientes que recibieron la vacuna<sup>56</sup>. Del mismo modo, otro estudio no halló diferencias en la actividad de la enfermedad o en la tasa de recaídas entre pacientes vacunados contra la gripe en comparación con aquellos no vacunados<sup>100</sup>. Respecto de la nueva vacuna recombinante y adyuvantada contra HZ, un estudio realizado en 403 pacientes con AR y pacientes con otras ERICA que recibieron la vacuna recombinante, concluyó que la incidencia de brotes (definidos como documentación del mismo dentro de las 12 semanas de aplicada la vacuna o instauración o aumento de dosis de esteroides luego de la aplicación) fue del 7%, con una tasa de eventos adversos del 13%. Cabe destacar que ambas tasas fueron menores que la de los estudios pivotaes en población no inmunosuprimida para esta vacuna. Además, en esta población, los eventos adversos fueron edad dependiente<sup>101</sup>.

En pacientes con LES, se analizaron dos estudios que evaluaron los cambios en la actividad de la enfermedad en aquellos que recibieron la vacuna PPV23, sin encontrar diferencias significativas<sup>100,102</sup>. De manera similar, en otro estudio no se detectaron cambios en la actividad de la enfermedad en pacientes vacunados con tres dosis de vacuna contra el VPH<sup>103</sup>.

En cuanto a pacientes con vasculitis y el impacto de la vacunación en la actividad de la enfermedad de base, se hallaron tres artículos. El primero, incluido en la tabla, es un estudio de pacientes con granulomatosis con poliangeítis (GPA) que comparó la actividad de la enfermedad en pacientes que fueron vacunados contra influenza vs quienes no recibieron la vacuna. Al mes de la vacunación, no hubo diferencias en

el número de recaídas ni cambios en los títulos de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)<sup>104</sup>. En los dos restantes, se registró menor frecuencia de recaídas en los pacientes vacunados contra influenza al año siguiente a la vacunación en comparación con aquellos no vacunados<sup>96,105</sup> (Tabla 5, Suplemento 2).

Existe, además, bibliografía de otras enfermedades del tejido conectivo que demostraron que la administración de las vacunas anti-influenza, antineumocócica, antitetánica, anti-Hib, anti-VHA, anti-VHB y anti-VPH fueron seguras y no aumentaron la actividad de la enfermedad<sup>103,106,107</sup>.

## RECOMENDACIÓN 6

### Vacunas adyuvantadas: eficacia y riesgo de activación o respuesta autoinmune

En pacientes con ERICA que requieran vacunas inactivadas adyuvantadas, se recomienda realizar o completar esquema con dicha vacuna porque su utilización demostró ser segura, sin ocasionar reactivación o exacerbaciones de la enfermedad subyacente en comparación con el placebo.

Calidad de la evidencia: baja ⊗⊗○○

Fuerza de recomendación: fuerte a favor

### Justificación

Para el análisis de la eficacia y riesgo de las vacunas adyuvantadas en pacientes con ERICA, se incluyeron cuatro artículos de vacunas anti-influenza con adyuvantes en LES, AR, EsPax y vasculitis con ANCA<sup>106-109</sup>. Todos son estudios observacionales. El tiempo de seguimiento medio fue de 3 a 6 meses. También se describe un estudio que evaluó la vacuna cuádruple para VPH adyuvantada en pacientes con LES<sup>110</sup>.

La inmunización contra influenza con adyuvantes en pacientes con enfermedades autoinmunes no demostró aumentar la producción de anticuerpos o reactantes de fase aguda, ni producir algún efecto sobre la actividad de la enfermedad en pacientes con LES, EsPax, AR o vasculitis ANCA.

Existen cuatro estudios descriptos de vacuna anti-influenza (Tabla 6, Suplemento 2). En el primero, se compararon 51 pacientes con LES que recibieron la vacuna anti-influenza con adyuvante, con 51 pacientes con LES que recibie-

ron esta vacuna sin adyuvantes. Se analizaron cambios en la actividad de la enfermedad (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000, SLEDAI-2k) y se midió la producción de nueve anticuerpos (anticuerpos antinucleares -ANAs-, antiácido desoxirribonucleico -ADN-, anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-ribonucleoproteína -RNP-, anti-Jo1 y factor reumatoideo -FR-) antes de la vacunación y 3 meses posteriores a la misma. En ningún caso se detectaron diferencias significativas respecto de la producción de anticuerpos o aumento en la actividad de la enfermedad<sup>106</sup>.

Por otro lado, en 25 pacientes con APs que recibieron la vacuna anti-influenza adyuvantada, se observó aumento en la actividad de la enfermedad, aunque de corta duración, en comparación con 25 pacientes con APs no vacunados<sup>108</sup>.

En otro estudio, se evaluó la actividad de la enfermedad y el efecto de la vacuna anti-influenza adyuvantada en la producción de anticuerpos en 173 pacientes con distintas ERICA (AR, espondilitis anquilosante -EA-, APs, LES y vasculitis ANCA) comparados con 138 controles sanos apareados por edad y sexo. Los casos recibieron dos dosis de vacunas y el seguimiento fue de 3 a 4 semanas. En el grupo de pacientes, los niveles de anticuerpos y SP esperados fueron alcanzados luego de la segunda dosis de vacuna. Cuando se analizó el efecto del tratamiento en la respuesta a la primera dosis de vacuna, los DME-c se asociaron a menor generación de anticuerpos protectores, a diferencia de los agentes anti-TNF $\alpha$  y la prednisona a dosis de 10 mg/día, pero esta diferencia no fue significativa luego de la segunda dosis de la vacuna y la enfermedad de base no determinó diferencias en la respuesta a la vacuna<sup>109</sup>.

En relación a los eventos adversos de las vacunas con adyuvantes, no se reportaron eventos adversos severos en ninguna de las series, pero sí se observó un aumento de eventos adversos leves (reacción en sitio de inyección, artralgias/mialgias, astenia y fiebre) en pacientes con AR y APs comparados con los controles sanos durante el primer mes de seguimiento. A pesar de ello, no hubo reactivación de la enfermedad, ni aumento de anticuerpos, y la producción de anticuerpos protectores fue similar en pacientes con AR tratados con biológicos como en controles sanos<sup>107,108</sup> (Tabla 6, Suplemento 2). No se

encontraron publicaciones que remarquen diferencias entre los distintos adyuvantes.

Respecto de LES y la vacuna adyuvantada cuádruple para VPH, un estudio no incluido en la síntesis cuantitativa que comprendió 34 mujeres con actividad moderada, leve o remisión de la enfermedad, demostró que la utilización de la vacuna fue segura, bien tolerada, inmunogénica y sin ocasionar rebrotes de LES<sup>110</sup>.

## RECOMENDACIÓN 7

### Glucocorticoides: afectación de la inmunogenicidad dosis dependiente

En todos los pacientes con ERICA se recomienda completar el esquema de vacunación con vacunas inactivadas, independientemente de la dosis de esteroides.

Calidad de la evidencia: moderada ⊗ ⊗ ⊗ ○

Fuerza de recomendación: fuerte a favor

## RECOMENDACIÓN 8

No se recomienda la aplicación de vacunas a virus vivos atenuados en pacientes con ERICA inmunosuprimidos, ya sea por su enfermedad o por tratamiento. La aplicación de este tipo de vacunas se debe estudiar caso por caso y con el apoyo de los especialistas.

Calidad de la evidencia: baja ⊗ ⊗ ○ ○

Fuerza de recomendación: fuerte a favor

### Justificación

Para la extracción de la evidencia, se realizaron dos comparaciones: pacientes con ERICA tratados con esteroides vs controles sanos, y pacientes con ERICA tratados con esteroides vs pacientes con ERICA sin esteroides. Seguimiento: 21 días a 24 semanas.

En la comparación de pacientes con ERICA tratados con esteroides vs controles sanos, se analizaron por separado aquellos que tenían esteroides solos, o aquellos en quienes los esteroides se asociaban a algún agente inmunosupresor. En el caso de la comparación de pacientes tratados solo con esteroides vs controles sanos, se incluyeron dos estudios que evaluaron la in-

fluencia a la respuesta a la vacuna de distintas dosis de esteroides en pacientes con LES. En ambos estudios se descubrió un efecto dosis dependiente. La efectividad a la vacunación anti-influenza disminuyó cuando la dosis de esteroides fue mayor o igual al equivalente de prednisona 20 mg diarios. Este efecto no se encontró en dosis menores o iguales a 5 mg/día<sup>81,83</sup>.

Con respecto a la comparación de pacientes tratados con esteroides + IS vs controles sanos, también en pacientes con LES, se hallaron siete estudios adicionales. Las vacunas analizadas fueron anti-influenza y anti-VPH. El efecto de esta comparación fue de igual manera dosis dependiente, aunque se agruparon estudios con diferentes dosis y tipos de inmunosupresores. Se concluyó que la efectividad de la vacunación anti-VPH disminuyó con dosis de esteroides de entre 510 mg/día. En cambio, para la vacuna anti-influenza, dicho efecto se observó en dosis mayores a 20 mg/día<sup>81-83,103,111,112</sup>.

Tres estudios brindaron información sobre la comparación de pacientes con ERICA con esteroides vs pacientes con ERICA sin esteroides. Uno de ellos, en pacientes con LES que evaluó la efectividad de la vacuna anti-influenza, y dos estudios en pacientes con AR que analizaron la eficacia de las vacunas anti-influenza y PPV23. En pacientes con LES, una dosis mayor a 20 mg/día de prednisona vs placebo demostró tener menor efectividad a la vacuna. Manteniendo la misma dosis, pero en pacientes que recibían concomitantemente HCQ, MME, MTX o AZA, se observó igual efectividad. Interesantemente, se propuso una hipótesis que podría sugerir un efecto restaurador de la inmunogenicidad de los antipalúdicos<sup>81</sup>. En los estudios de pacientes con AR la dosis evaluada fue de 5-10 mg/día. Estos corresponden a un ensayo clínico en pacientes con AR tratados con certolizumab pegol (CZP), un agente anti-TNF $\alpha$ , en el cual se determinó eficacia de las vacunas anti-influenza, PPV23, y a un estudio observacional en la misma población de pacientes que también mostró efectividad de la vacuna anti-influenza en quienes recibían DME-c, agentes biológicos, o combinación de ambos. Es importante destacar que en ningún caso se observó pérdida de eficacia/efectividad de la vacuna<sup>59,62</sup>.

El tratamiento con esteroides en dosis menores a 5 mg/día no alteró la respuesta de alguna de las vacunas evaluadas; con esteroides en

dosis entre 5-10 mg/día solo se detectó pérdida de la efectividad para la vacuna anti-VPH en LES y con esteroides en dosis mayores a 20 mg/día, se documentó alteración de las respuestas a todas las vacunas (Tabla 7, Suplemento 2).

Con respecto a la utilización de corticoides, vía parenteral, no se encontró evidencia de que aumenten el riesgo de infecciones en pacientes con ERICA, en comparación a otras vías de administración.

## RECOMENDACIÓN 9

### Inmunogenicidad y seguridad de las vacunas en pacientes con ERICA que se encuentran activos de su enfermedad

Se recomienda que el esquema de vacunación a los pacientes con ERICA se administre preferentemente en períodos estables de enfermedad. Sin embargo, hay que considerar que en ciertos pacientes no se debe perder la oportunidad de aplicación al momento de la consulta.

Calidad de la evidencia: muy baja ⊗○○○

Fuerza de recomendación: fuerte a favor

### Justificación

No se halló evidencia clínica suficiente para evaluar si la actividad de la enfermedad reumática de base puede afectar la respuesta a la vacunación en adultos, a pesar de que varios de los trabajos presentados en la presente guía incluyeron pacientes con diferentes grados de actividad de sus condiciones reumáticas.

Un subanálisis, en 118 pacientes pediátricos con LES vacunados contra la gripe, demostró tasas de SC menores en aquellos pacientes con mayores índices de actividad de la enfermedad al momento de ser vacunados. Estos resultados podrían indicar, al menos en esta población, que la enfermedad activa podría disminuir la inmunogenicidad a esta vacuna<sup>113</sup>.

## RECOMENDACIÓN 10

### Efectividad de las vacunas al ser recibidas previo a la inmunosupresión en pacientes con ERICA

En pacientes con ERICA, que aún no comenzaron terapia inmunosupresora, se recomienda realizar inmunización, preferentemente antes del inicio de la misma.

Calidad de la evidencia: baja ⊗⊗○○

Fuerza de recomendación: fuerte a favor

### Justificación

Se extrajeron datos de dos artículos que evaluaron la efectividad de la vacuna PPV23 antes y después del inicio del tratamiento con IS en pacientes con AR y LES.

En uno de los estudios, realizado en 1996, se midieron los niveles de anticuerpos en 40 pacientes con AR vacunados con PPV23, y para el análisis fueron divididos en cuatro grupos según edad ( $\leq 50$  o  $\geq 60$  años) y de acuerdo con el tratamiento basal con MTX. Se concluyó que la edad no afectó la respuesta a la vacuna, pero la respuesta humoral a la misma fue afectada por el MTX. Igualmente, a pesar del tratamiento con MTX previo a la inmunización, hubo un porcentaje similar de pacientes que alcanzó niveles adecuados de anticuerpos protectores<sup>114</sup>.

El otro estudio, abierto y randomizado, evaluó la efectividad de la vacuna antineumocócica en pacientes con LES antes y después del tratamiento con BEL. El objetivo primario fue evaluar la proporción de pacientes que alcanzó la SC a  $\geq 1/23$  cepas. Incluyeron 79 pacientes con LES que se dividieron en dos grupos: grupo pre-BEL, que recibió la vacuna 4 semanas previas a la primera infusión, y grupo pos BEL, vacunado 24 semanas posteriores al inicio del mismo. Los niveles de anticuerpos se midieron en ambos grupos, 4 semanas luego de la inmunización, alcanzando el objetivo primario 97% y 97,6%, respectivamente. Alrededor del 80% de ambos grupos lograron niveles de SP adecuados (aumento de dos veces los niveles de anticuerpos pre y posvacunación) a  $\geq 10/23$  serotipos<sup>115</sup> (Tabla 9, Suplemento 2).

Con respecto a los tratamientos contra las células B, la respuesta inmune a las vacunas inactivadas puede ser insuficiente cuando la inmunización se realiza dentro de los 6 meses posteriores al uso de RTX. Existe evidencia de menor inmunogenicidad a las vacunas inactivadas de acuerdo a la vida media prolongada de RTX y al recuento de células CD19+. Por tal motivo, pasados los 6 meses desde la última aplicación de RTX se considera

segura la administración de vacunas inactivadas, aunque la inmunogenicidad y la duración de la protección pueden ser menores<sup>37</sup> (Tablas 1 y 2, Suplemento 2).

Para ABA, puede ser aconsejable realizar la vacunación previo a la aplicación del mismo, ya que se ha demostrado que la respuesta inmune se reduce cuando las vacunas se administran 2 semanas después de su aplicación<sup>116</sup> (Tablas 1 y 2, Suplemento 2).

## RECOMENDACIÓN 11

### Control serológico previo a la vacunación o re-vacunación (específicamente para vacunas anti-VHB, PPV23, antivariçela, antirubeólica y antisarampionosa)

Se recomienda constatar el estado inmunitario en pacientes con ERICA para varicela, sarampión y rubéola según el siguiente esquema: para varicela se considerará inmunizado a quien tenga antecedentes de enfermedad, y para sarampión y rubéola constancia de esquema completo (carnet de vacunas con dos dosis de triple viral\* o doble viral\*\*, separadas por más de 1 mes, habiendo recibido la primera luego de cumplir 12 meses de vida). Aquellos pacientes que no cumplan con estos antecedentes y en quienes se requiera, se solicitará serología.

\*TV (triple viral): sarampión, rubéola, parotiditis; \*\*DV (doble viral): sarampión, rubéola.

Calidad de la evidencia: muy baja ⊗○○○

Fuerza de recomendación: fuerte a favor

### Justificación

Existen escasos estudios que analizan la realización de un control serológico previo a la vacunación/re-vacunación. Los hallados en esta revisión no pudieron extraerse para su evaluación de calidad. Ciertos trabajos analizan la inmunización previa en vacunas antineumocócica, anti-VHA, antidiftérica y antitetánica, y no existen publicaciones sobre esta evaluación en las vacunas anti-VHB, antivariçela, antirubeólica y antisarampionosa en adultos.

En la re-vacunación de pacientes bajo tratamiento con IS, debido a la memoria de las células

B y T inducidas por la primera dosis de la vacuna, generalmente se observa mayor inmunogenicidad<sup>117,118</sup>. Por lo tanto, la re-vacunación en una persona bajo terapia inmunosupresora generará niveles protectores de anticuerpos, aunque pueden ser más bajos y la protección más corta que en personas sin IS. Se ha demostrado que, para una dosis de vacuna de refuerzo anti-diftérica y/o antitetánica, las respuestas inmunes se conservan a pesar del tratamiento con IS<sup>55,119</sup>, excepto en caso de tratamiento concomitante con MTX y RTX, en los cuales se observó menor respuesta<sup>120</sup>.

En un estudio observacional de pacientes con AR en tratamiento con agentes anti-TNF $\alpha$  y/o DME-c vs controles sanos que recibieron una dosis de refuerzo de vacuna anti-VHA, se demostró que tanto los pacientes con AR como los controles tuvieron similar perfil de inmunogenicidad. Esto ofrece una protección aceptable en individuos susceptibles previamente a realizar un viaje<sup>121</sup>.

Un estudio fase 3, randomizado, abierto, evaluó la respuesta a diferentes dosis de vacuna PCV13 seguidas de la PPV23 en 96 pacientes con AR, 63 en DME-biológicas (-b) y 33 con DME-c. Los pacientes con DME-b fueron divididos en dos grupos para recibir una o dos dosis de PCV 13 seguida de PPV23 a las 16 semanas. El grupo con DME-c recibió una dosis PCV13 seguida de PPV23 a las 16 semanas. Si bien concluyeron que no hubo diferencias entre los diferentes grupos respecto de la inmunogenicidad de ambas vacunas, encontraron diferencias en cuanto a los distintos tratamientos de AR. La respuesta humoral a las vacunas en los pacientes tratados con RTX fue 25% menor que en aquellos tratados con otros DME-b o DME-c, en quienes la respuesta fue cercana al 89%<sup>122</sup>.

Un estudio descriptivo tuvo como objetivo evaluar la respuesta sostenida a la re-vacunación con PCV13 seguida por PPV23 en 24 pacientes con AR en tratamiento con MTX+anti-TNF $\alpha$  que habían sido vacunados previamente con PPV23 (más de 3 años previo al ingreso al estudio). Las muestras fueron tomadas a los 4, 12 y 24 meses, y reportaron una respuesta sostenida a los antígenos más comunes<sup>123</sup>.

Por último, otro estudio descriptivo en 21 pacientes con LES también tuvo como objetivo evaluar la respuesta sostenida a la vacunación con PCV13 seguida de PPV23 a las 8 semanas. Los resultados demostraron que 12 pacientes continuaron con títulos protectores a los 12 meses de

seguimiento, cinco tuvieron buena respuesta a los 4 meses, pero la perdieron a los 12 meses, y cuatro pacientes nunca lograron títulos de SP<sup>124</sup>.

## RECOMENDACIÓN 12

### Riesgo de infección con vacunas a virus vivos atenuados

Se recomienda evitar el uso de las vacunas vivas (fiebre amarilla, vacuna oral contra la fiebre tifoidea, sarampión, rubéola, parotiditis, antivariola, anti-HZ y fiebre hemorrágica argentina) en pacientes con ERICA en tratamiento con IS sistémicos.

Calidad de la evidencia: muy baja ⊗○○○

Fuerza de recomendación: fuerte a favor

## RECOMENDACIÓN 13

En el caso particular de la vacuna anti-HZ atenuada, puede utilizarse si el paciente se encuentra en tratamiento con MTX en dosis de 0,4 mg/kg/semana o menor, sin esteroides en dosis inmunosupresoras\* u otra causa de inmunosupresión asociada, evaluando con precaución cada caso.

\*Véase capítulo 1

Calidad de la evidencia: muy baja ⊗○○○

Fuerza de recomendación: fuerte a favor

## RECOMENDACIÓN 14

De considerar la indicación de una vacuna viva atenuada, su administración debe ser al menos 4 semanas antes del inicio del tratamiento inmunosupresor.

Calidad de la evidencia: muy baja ⊗○○○

Fuerza de recomendación: fuerte a favor

### Justificación

Ningún estudio brindó información pasible de extracción y análisis.

Dos trabajos de una revisión sistemática reportaron la incidencia de HZ en pacientes con ERICA al comparar vacunados y no vacunados en dos aseguradoras de salud de Estados Unidos, mostrando una disminución en el desarrollo de nue-

vos casos de HZ en pacientes vacunados respecto de los no vacunados. La tasa de incidencia para HZ en vacunados fue de 6,7 c (IC95% 5,7 a 7,9 cada 1.000 personas año) y en no vacunados de 11,7 (IC 95% 11,4-11,9 cada 1.000 personas año)<sup>125,126</sup>. La vacuna anti-HZ a virus vivos atenuados está incluida en el sistema de salud de Estados Unidos para personas de ≥60 años desde 2006, la inactivada y adyuvantada desde octubre de 2017. La vacuna a virus vivos atenuados está recomendada por el *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) para este grupo etario con algunas restricciones. Las vacunas a virus vivos no deben administrarse en pacientes en tratamiento con IS, según opinión de expertos. Cabe aclarar que prednisona (o equivalentes) en dosis <20 mg/día por un tiempo <2 semanas, MTX en bajas dosis (<0,4 mg/kg/semana) y AZA (<3,0 mg/kg/día) no se consideran dosis inmunosupresoras (Capítulo 1).

La seguridad de la vacunación y re-vacunación contra la fiebre amarilla se demostró en dos series de casos y un estudio de cohorte prospectivo. En el primero, 19 pacientes con ERICA, todos bajo tratamiento con infliximab (IFX), MTX y sin esteroides. El segundo, incluyó también pacientes con diferentes ERICA en tratamiento con DME-c + esteroides. El estudio prospectivo incluyó nueve pacientes en tratamiento con esteroides a dosis bajas a largo plazo o a dosis altas a corto plazo, quienes fueron vacunados por primera vez, y 15 que fueron re-vacunados. La vacunación fue segura e inmunogénica, pero con tendencia a disminuir la respuesta de anticuerpos a través del tiempo en comparación con personas sanas<sup>127-129</sup>. Estos estudios no mostraron un aumento del riesgo de infección en los pacientes inmunosuprimidos que recibieron vacunas a virus vivos. Por otro lado, un estudio retrospectivo de 70 pacientes con diversas enfermedades reumáticas como AR, LES, EsPax y ES, recibiendo terapia inmunosupresora, que fueron vacunados inadvertidamente con vacuna contra la fiebre amarilla, demostró un 22,8% de eventos adversos leves como erupción cutánea, dolor de cabeza y mialgia. No hubo eventos adversos graves, hospitalizaciones o muertes debido a la inmunización<sup>127</sup>.

Otro estudio retrospectivo de pacientes con AR que habían sido vacunados para fiebre amarilla y tiempo después iniciaron tratamiento con una DME-c o un DME-b y fueron seguidos

hasta 10 años, reportó que la exposición a la DME-c no disminuyó la inmunogenicidad de la vacuna; en cambio, aquellos expuestos a DME-b, presentaron una disminución de la respuesta a la vacuna. En función de estos resultados, los autores sugieren que en ciertos pacientes tratados con DME-b y con riesgo de infección, se podría establecer la indicación de una dosis de refuerzo tras la suspensión del DME-b<sup>130</sup>. De todas formas, se deberá tener en cuenta que los estudios analizados fueron realizados en una población de pacientes residentes en Brasil. Dada la distinta situación epidemiológica con respecto a la fiebre amarilla en Brasil vs Argentina, un alto porcentaje de la población incluida en estos estudios pudo haber recibido la vacuna para la fiebre amarilla durante la infancia (y la presencia de anticuerpos previos puede mitigar los eventos adversos de la vacuna administrada en la adultez). Por lo tanto, estos resultados deberían tomarse con cautela y no extrapolarlos a otras poblaciones, sin un análisis detallado.

Con relación a la vacuna contra el virus de varicela zóster (VVZ), en un estudio prospectivo controlado de 26 pacientes pediátricos con LES, la vacuna anti-VVZ fue bien tolerada y la producción de anticuerpos fue apropiada. No hubo casos de HZ en el grupo vacunado, y se reportaron cuatro casos en el grupo que no había recibido la vacuna<sup>131</sup>.

A pesar que la evidencia es de muy baja calidad, se sugiere que, en pacientes clínicamente estables, las vacunas a virus vivos se podrían administrar con ciertas terapias y ante determinadas circunstancias<sup>132</sup>, siempre mediando la consulta con el infectólogo especialista en vacunas.

## RECOMENDACIÓN 15

### Vacunación para varicela en pacientes con IgG negativa

Se recomienda vacunar contra la varicela a aquellos pacientes con IgG contra varicela negativa, 4 semanas antes del inicio del tratamiento inmunosupresor.

Calidad de la evidencia: muy baja ⊗○○○  
Fuerza de recomendación: fuerte a favor

No se halló evidencia suficiente para formular una recomendación sobre la vacuna anti-VVZ en

pacientes adultos con enfermedades reumáticas, como tampoco sobre la conducta a tomar ante la ausencia de IgG contra la varicela.

Sin embargo, 40 de 52 pacientes (70%) con insuficiencia renal crónica en plan de trasplante sin exposición a drogas inmunosupresoras, con IgG negativa para varicela, recibieron dos dosis de la vacuna con buena respuesta inmunológica y sin eventos adversos severos<sup>133</sup>. Cabe destacar que la vacuna anti-VVZ, a pesar de ser una vacuna a virus vivos, posee una carga viral aproximadamente 14 veces inferior a la de la vacuna anti-HZ, por ende se deduce que tendría menor riesgo de complicaciones.

Dado que la vacuna anti-VVZ es menos inmunogénica, surge de recomendación de expertos que los pacientes que no recuerdan si tuvieron exposición a este virus, deben realizarse dosaje de anticuerpos IgG contra la varicela. En caso que el resultado de la IgG para varicela sea positivo o el paciente recuerde la exposición previa, se procede directamente a la vacunación para el HZ. En cambio, si la IgG para varicela es negativa, se debería aplicar la vacuna contra la varicela.

## RECOMENDACIÓN 16

### Vacunación contra HZ en pacientes que ya tuvieron la infección

En aquellos pacientes con antecedentes de HZ y sin inmunosupresión se recomienda indicar la vacuna anti-HZ luego de, por lo menos, 6-12 meses posteriores a la infección.

Calidad de la evidencia: moderada ⊗⊗⊗○  
Fuerza de recomendación: débil a favor

### Justificación

Un estudio prospectivo observacional llevado a cabo en 59 pacientes con historia médica previa de HZ entre 6 meses y 5 años, fueron divididos en dos grupos y asignados a recibir la vacuna: un grupo con antecedente de HZ entre 6 y 12 meses previos y otro con antecedente de HZ entre 1 y 5 años previos. La respuesta inmunológica (tanto humoral como celular) 6 semanas luego de la vacunación fue comparable en ambos grupos. No se observaron casos de erupción herpetiforme durante el período de estudio.

A partir de los 6 meses de haber presentado un episodio de HZ, los pacientes podrían ser vacunados con adecuada respuesta a la vacuna y sin mayor riesgo de eventos adversos<sup>134</sup>. Se sugiere la evaluación por un especialista en infectología.

## RECOMENDACIÓN 17

### Vacunación de los convivientes del paciente inmunosuprimido

Para los convivientes de pacientes con ERICA se recomienda constatar que presenten el esquema de vacunación completo, de acuerdo con la edad. Los convivientes deben presentar el siguiente esquema:

- Atenuadas: sarampión, rubéola, parotiditis, varicela.
- Inactivadas: vacuna de polio inactivada (IPV), influenza.

Pueden administrarse, además, si estuvieran indicadas, las siguientes vacunas: fiebre amarilla, rotavirus, herpes zóster. Para el caso de la vacuna rotavirus debe haber precaución para los contactos de pacientes con ERICA.

Rubin LG, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58 (3):309-18.

Calidad de la evidencia: baja ⊗ ⊗ ○ ○

Fuerza de recomendación: fuerte a favor

### Justificación

En una revisión de la literatura sobre el riesgo de transmisión secundaria en los casos de vacunación de los convivientes de pacientes inmunosuprimidos, se recomienda que las únicas vacunas que no deberían usarse en los convivientes de pacientes inmunosuprimidos son: Sabin oral contra la poliomielitis, pudiendo utilizar en este caso la antipoliomielítica inactivada (Salk) y la vacuna antiinfluenza a virus vivo atenuado (LAIV; no disponible en la Argentina al momento de la elaboración de este documento) debiendo usar en este otro caso, la antiinfluenza inactivada. El resto de las vacunas a virus vivos atenuados podría indicarse<sup>135</sup>.

Existe un reporte de casos de poliomielitis como transmisión secundaria luego de la aplicación a convivientes de la vacuna antipolio-

mielítica oral (Sabin)<sup>136</sup>. Por otro lado, en otro estudio también se reportó transmisión secundaria luego de la aplicación de la LAIV en convivientes, por lo que no se recomienda su uso en familiares de pacientes inmunosuprimidos<sup>137</sup>. Por último, en otros dos estudios la vacuna antivaricela fue segura en familiares de pacientes inmunosuprimidos<sup>138,139</sup>.

## RECOMENDACIÓN 18

### Solicitud de genotipos de VPH en mujeres en edad fértil que presentan lesiones en cuello uterino de VPH

No se recomienda la solicitud de genotipos de VPH previo a la vacunación.

Calidad de la evidencia: baja ⊗ ⊗ ○ ○

Fuerza de recomendación: fuerte a favor

### Justificación

Debido al riesgo aumentado en pacientes con LES de presentar lesiones asociadas al VPH<sup>140</sup>, varios estudios se enfocaron en evaluar la seguridad y eficacia de la vacuna anti-VPH en estos pacientes. Tanto en un estudio prospectivo abierto de 27 mujeres con LES de 12 a 26 años como en un ensayo en pacientes de 19 a 50 años, la vacuna tetravalente anti-VPH mostró ser segura y bien tolerada, sin provocar aumento de la actividad de la enfermedad, evaluada por SLEDAI. Además, en ambos trabajos, la inmunogenicidad a la vacuna fue excelente, con una alta tasa de seropositividad para los cuatro genotipos de VPH<sup>110,141</sup>.

Por su parte, otros autores reportaron la efectividad de la vacuna cuádruple contra VPH para prevenir las lesiones intraepiteliales escamosas (LIE) de alto grado del cuello uterino en un ensayo clínico denominado PATRICIA, que incluyó 18.644 mujeres jóvenes entre 9-26 años. La efectividad de la vacuna en jóvenes vacunados antes de los 18 años fue del 79% mientras que, para los pacientes vacunados luego de los 20 años, alcanzó solo 26,4%. La capacidad de la vacuna para prevenir verrugas genitales disminuye con la edad, tornándose ineficaz si se administra luego de los 26 años. Por lo tanto, la eficacia de la vacuna anti-VPH depende del momento de la vida en que se la indica; el mejor es previo al inicio del debut sexual y antes de la exposición al VPH.

La eficacia disminuye drásticamente si la exposición al VPH fue previa a la vacunación<sup>142</sup>.

Dada la evidencia mencionada, en la última actualización de las recomendaciones de vacunación en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias autoinmunes de la *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR 2019), se incluye la recomendación de vacunación contra el VPH. En la misma se sugiere que pacientes, particularmente con LES, deben recibir la vacuna anti-VPH acorde a la indicación para la población general<sup>143</sup>. No sugieren solicitar genotipos de este virus.

El mismo grupo de autores recientemente publicó una revisión sistemática de la literatura donde detallan los genotipos de VPH considerados de “alto riesgo” para el desarrollo de displasia cervical, lesiones pre-malignas y cáncer cervical; el genotipo del VPH 16 es el más oncogénico, seguido por los genotipos 18, 52, 31 y 58<sup>144</sup>.

No se encontraron estudios que demuestren la necesidad de solicitar genotipos.

## RECOMENDACIÓN 19

### Vacunación en mujeres con ERICA cursando un embarazo

En mujeres embarazadas con ERICA se recomienda el siguiente esquema:

- Constatar el carnet de vacunación, preferentemente preconcepcional.
- Aplicación de la vacuna triple bacteriana acelular (dTpa) a partir de la semana 20 de gestación.
- Anti-influenza en cualquier trimestre del embarazo en época de circulación de influenza. Pueden recibir si estuviera indicado:
  - Vacuna contra hepatitis B.
  - Vacuna contra hepatitis A.
  - Vacuna antipoliomielítica inactivada.
  - Vacuna antimeningocócica.
  - Vacuna antineumocócica.

Es necesario conocer y advertir a las madres que recibieron biológicos durante el embarazo, que los neonatos no deben recibir vacuna BCG hasta los 6 meses de vida.

Fuente: Recomendaciones de vacunas en el embarazo de la Comisión de Vacunas.

Calidad de la evidencia: muy baja ⊗○○○  
Fuerza de recomendación: fuerte a favor

## Justificación

La Organización Mundial de la Salud (OMS) advierte que no existe evidencia en cuanto al riesgo de vacunar mujeres embarazadas (sin especificar si tienen además ERICA) con vacunas virales o bacterianas inactivas o toxoides. Las vacunas recomendadas son: anti-influenza y la bacteriana triple acelular (tétanos, difteria y coqueluche), y las formalmente contraindicadas son las vacunas a virus vivos atenuados contra la fiebre amarilla, triple viral y antipoliomielítica oral<sup>145</sup>.

## RECOMENDACIÓN 20

### Riesgo de infecciones más severas durante viajes en pacientes con ERICA

No se recomienda viajar a zonas de circulación de virus de fiebre amarilla dado que la vacunación está desaconsejada en pacientes con ERICA. Se sugiere consultar a un especialista o centro de medicina del viajero para solicitar mayor información.

Calidad de la evidencia: muy baja ⊗○○○  
Fuerza de recomendación: fuerte a favor

## Justificación

No existe evidencia para realizar un análisis cuantitativo sobre este punto en particular, pero a continuación se describen los reportes en la literatura.

Al tratarse de pacientes inmunosuprimidos, si viajaran a una zona endémica para una determinada enfermedad inmunoprevenible que no existe o presenta una menor prevalencia en su país, el riesgo y severidad para estas enfermedades podrían ser mayores.

Si bien no se hallaron estudios para responder esta pregunta, las recomendaciones de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI)<sup>146</sup> y del *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) para viajeros inmunosuprimidos<sup>147</sup> consideran oportuna una consulta pre-viaje con un especialista en medicina del viajero quienes evaluarán:

- Vacunas requeridas u obligatorias: son necesarias para ingresar a un país, obtener visa o para estudiar en una universidad de ese lugar. En esta categoría se incluye exclusivamente la vacuna contra la fiebre amarilla.

- Vacunas recomendadas: se indican de acuer-

do con el riesgo que existe, teniendo en cuenta el lugar de viaje, tipo de viaje, duración, etc. En esta categoría se incluyen las siguientes vacunas: anti-VHA, anti-VHB, antifebvre tifoidea, antimeningocócica, antiencefalitis japonesa y centroeuropea, anticolérica, anti-influenza y antirábica.

#### Vacuna antifebvre amarilla

Las recomendaciones de seguridad y efectividad de la vacuna antifebvre amarilla en pacientes con ERICA de la Sociedad Brasileira de Reumatología consideran tanto el riesgo de infección en estos pacientes, como los posibles eventos adversos luego de la exposición a la vacuna. No contraindican formalmente su uso y no recomiendan esta vacuna para pacientes que viajan a áreas endémicas con tratamiento inmunosupresor (dosis altas de esteroides) o en aquellos con alta actividad de su enfermedad de base<sup>148</sup>.

Un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico controlado evaluó pacientes con diagnóstico de enfermedades reumáticas (AR, APs, artritis idiopática juvenil) que estaban siendo tratados con dosis bajas de MTX (<20 mg/semana) y solicitaron consejo de viaje en seis centros de turismo de Suiza. Requerían la vacuna para viajar a zonas de riesgo. Se comparó con controles apa-

reados. Concluyeron que la primera vacunación contra la fiebre amarilla en pacientes expuestos a MTX en bajas dosis fue segura e inmunogénica luego de un seguimiento de 30 días<sup>149</sup>.

Deberá evaluarse cada caso en particular, y analizar el tiempo de exposición y el lugar del viaje con un experto en medicina del viajero.

#### Vacuna anti-VHA

La vacuna anti-VHA es la vacuna del viajero más utilizada. Se puede considerar que dos dosis, administradas con 6 meses de diferencia, proporcionan inmunidad protectora en la mayoría de los viajeros que tienen AR tratados con agentes anti-TNF $\alpha$  y/o DME-c. En contraste con las recomendaciones para viajeros sanos, una sola dosis de la vacuna anti-VHA no es suficiente como profilaxis previa a la exposición para estos pacientes<sup>66</sup>.

Al momento en que se redactó este Consenso, no estaban en consideración las vacunas contra COVID-19 (para mayor información, la SADI tiene una recomendación propia disponible en: <https://www.sadi.org.ar/comisiones-de-trabajo/comision-devacunas/itemlist/tag/VACUNAS%20COVID%20DOCUMENTOS>, y la SAR refiere a las recomendaciones del Ministerio de Salud de la Nación en: [https://www.reumatologia.org.ar/covid\\_19.php](https://www.reumatologia.org.ar/covid_19.php)).

**Tabla 1:** Recomendaciones SAR-SADI sobre inmunizaciones en adultos, calidad de evidencia y fuerza de recomendación.

Recomendación	Calidad de evidencia	Fuerza de recomendación
1. Los pacientes con ERICA, <b>estén o no</b> bajo tratamiento IS, tienen mayor riesgo de enfermedades inmunoprevenibles. Se recomienda que independientemente del tratamiento que estén recibiendo, reciban su correspondiente esquema de vacunación con vacunas inactivadas	Baja ⊗ ⊗ ○ ○	Fuerte a favor
2. Los pacientes con ERICA que están bajo tratamiento con IS deben iniciar o completar su esquema de vacunación, <b>solo</b> con las vacunas inactivadas	Baja ⊗ ⊗ ○ ○/ Moderada ⊗ ⊗ ⊗ ○	Fuerte a favor
3. Esquema de vacunación recomendado: ✓ Vacunación anual contra la influenza ✓ Vacuna PCV 13 y PPV23 secuencial ✓ Vacunación anti-VHB ✓ Vacuna doble bacteriana (dT) ✓ Vacunación contra el virus del VPH en pacientes menores de 26 años ✓ En pacientes con hiposplenía o asplenia funcional por LES, se recomienda consulta a un especialista para evaluar vacunas a recibir Las vacunas a virus vivos atenuados merecen consideración especial según situación e inmunosupresión de cada paciente. En estos casos se recomienda evaluación con infectólogo	Baja ⊗ ⊗ ○ ○	Fuerte a favor
4. En adultos menores de 50 años con una ERICA, en plan de iniciar un tratamiento con IS y que padecen mayor riesgo de desarrollo de HZ, se recomienda vacunación para HZ evaluando cada caso y consulta al infectólogo	Muy baja ⊗ ○ ○ ○	Débil a favor
5. En los pacientes que se encuentran en remisión o baja actividad y deban iniciar o completar esquema con vacunas inactivadas, se recomienda realizarlo sin presentar mayor riesgo de reactivación de enfermedad de base	Baja ⊗ ⊗ ○ ○	Fuerte a favor

Recomendación	Calidad de evidencia	Fuerza de recomendación
6. En pacientes con ERICA que requieran vacunas inactivadas adyuvantadas, se recomienda realizar o completar esquema con dicha vacuna ya que su utilización demostró ser segura	Baja ⊗⊗○○	Fuerte a favor
7. En todos los pacientes con ERICA se recomienda completar el esquema de vacunación con vacunas inactivadas independientemente de la dosis de esteroides	Baja ⊗⊗○○	Fuerte a favor
8. No se recomienda la aplicación de vacunas a virus vivos atenuados en pacientes con ERICA inmunosuprimidos, ya sea por su enfermedad o por tratamiento. La aplicación de este tipo de vacunas se debe estudiar caso por caso y con el apoyo de los especialistas	Baja ⊗⊗○○	Fuerte a favor
9. Se recomienda que el esquema de vacunación a los pacientes con ERICA se administre preferentemente en períodos estables de enfermedad. Sin embargo, hay que considerar que en ciertos pacientes no se debe perder la oportunidad de aplicación al momento de la consulta	Muy baja ⊗○○○	Fuerte a favor
10. En pacientes con ERICA que aún no comenzaron terapia inmunosupresora, se recomienda realizar inmunización, preferentemente antes del inicio de la misma	Baja ⊗⊗○○	Fuerte a favor
11. Se recomienda constatar estado inmunitario en pacientes con ERICA para varicela, sarampión y rubéola según el siguiente esquema: para varicela se considerará inmunizado a quien tenga antecedentes de enfermedad, y para sarampión y rubéola constancia de esquema completo (carnet de vacunas con dos dosis de triple viral* o doble viral**, separadas por más de 1 mes). Aquellos pacientes que no cumplan con estos antecedentes y en quienes se requiera, se solicitará serología	Muy baja ⊗○○○	Fuerte a favor
12. Se recomienda evitar el uso de las vacunas vivas (fiebre amarilla, vacuna oral contra la fiebre tifoidea, sarampión, rubéola, parotiditis, antivariola, anti-HZ y fiebre hemorrágica argentina) en pacientes con ERICA en tratamiento con inmunosupresores sistémicos	Muy baja ⊗○○○	Fuerte a favor
13. En el caso particular de la vacuna anti-HZ atenuada, puede utilizarse si el paciente se encuentra en tratamiento con metotrexato en dosis de 0,4 mg/kg/semana o menores, sin esteroides <b>en dosis inmunosupresoras</b> u otra causa de inmunosupresión asociada, evaluando con precaución cada caso	Muy baja ⊗○○○	Débil a favor
14. De considerar la indicación de una vacuna viva atenuada, la administración de la misma debe ser al menos 4 semanas antes del inicio del tratamiento inmunosupresor	Muy baja ⊗○○○	Fuerte a favor
15. Se recomienda vacunar contra varicela a aquellos pacientes con IgG negativas, 4 semanas antes del inicio del inmunosupresor	Muy baja ⊗○○○	Fuerte a favor
16. En aquellos pacientes con antecedente de HZ y sin inmunosupresión se recomienda indicar la vacuna anti-HZ, luego de por lo menos 6-12 meses después de la infección	Moderada ⊗⊗⊗○	Débil a favor
17. Los convivientes deben presentar el siguiente esquema: Atenuadas: sarampión, rubéola, parotiditis, varicela. Inactivadas: IPV, influenza. Pueden administrarse, además si estuvieran indicadas, las siguientes vacunas: fiebre amarilla, rotavirus, HZ. Para el caso de la vacuna rotavirus debe haber precaución para los contactos con ERICA	Baja ⊗⊗○○	Fuerte a favor
18. No se recomienda la solicitud de genotipos de VPH previa a la vacunación	Baja ⊗⊗○○	Fuerte a favor
19. En embarazadas con ERICA se recomienda el siguiente esquema: ✓Constatar el carnet de vacunación, preferentemente preconcepcional. ✓Aplicación de la vacuna dTpa a partir de la semana 20 de gestación. ✓Anti-influenza en cualquier trimestre del embarazo en época de circulación de influenza. ✓Pueden recibir si estuviera indicado: ✓Vacuna contra hepatitis B ✓Vacuna contra hepatitis A ✓Vacuna antipoliomielítica inactivada ✓Vacuna antimeningocócica ✓Vacuna antineumocócica • Es necesario conocer y advertir a las madres que recibieron biológicos durante el embarazo, que los neonatos no deben recibir vacuna BCG hasta los 6 meses de vida	Muy baja ⊗○○○	Fuerte a favor
20. No se recomienda viajar a zonas de circulación de virus de fiebre amarilla dado que la vacunación está desaconsejada en pacientes con ERICA. Se sugiere consulta a medicina del viajero para solicitar mayor información	Muy baja ⊗○○○	Fuerte a favor

ERICA: enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas autoinmunes; IS: inmunosupresor; PCV13: vacuna antineumocócica conjugada 13; PPV23: vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente; VHB: virus de hepatitis B; dT: difteria-tétanos; VPH: virus de papiloma humano; LES: lupus eritematoso sistémico; HZ: herpes zóster; IgG: inmunoglobulina G; IPV: polio inactivada; dTpa: triple bacteriana acelular.

\*sarampión, rubéola, parotiditis; \*\*sarampión, rubéola.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Koetz K, Bryl E, Spickschen K, O'Fallon WM, Goronzy JJ, Weyand CM. T cell homeostasis in patients with rheumatoid arthritis. *Proc of the Nat Acad Sci USA*. 2000;97(16):9203-8.
2. Wagner UG, Koetz K, Weyand CM, Goronzy JJ. Perturbation of the T cell repertoire in rheumatoid arthritis. *Proc of the Nat Acad Sci USA* 1998;95(24):14447-52.
3. Gluck T, Kiefmann B, Grohmann M, Falk W, Straub RH, Scholmerich J. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. *J Rheumatol* 2005;32(8):1473-80.
4. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA* 2009;301(7):737-44.
5. Grijalva CG, Kaltenbach L, Arbogast PG, Mitchel EF, Jr., Griffin MR. Initiation of rheumatoid arthritis treatments and the risk of serious infections. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):82-90.
6. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(7):1157-60.
7. Dixon WG, Kezouh A, Bernatsky S, Suissa S. The influence of systemic glucocorticoid therapy upon the risk of non-serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested casecontrol study. *Ann Rheum Dis* 2011;70(6):956-60.
8. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, Tindall E, Kavanaugh A, Zheng C, et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORONA registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69(2):380-6.
9. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002;46(9):2287-93.
10. 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 managedcare organizations. *Clin Infect Dis* 2002;35(4):370-7.
11. Blumentals WA, Arreglado A, Napalkov P, Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:158.
12. Van Kerkhove MD, Vandemaele KA, Shinde V, Jaramillo-Gutiérrez G, Koukounari A, Donnelly CA, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med* 2011;8(7):e1001053.
13. Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *J Epidemiol Community Health* 2012;66(12):1177-81.
14. Naveau C, Houssiau FA. Pneumococcal sepsis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005;14(11):903-6.
15. 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.
16. Wolfe F, Michaud K, Chakravarty EF. Rates and predictors of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and non-inflammatory musculoskeletal disorders. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(11):1370-5.
17. 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.
18. Raposo A, Tani C, Costa J, Mosca M. Human papillomavirus infection and cervical lesions in rheumatic diseases: a systematic review. *Acta Reumatol Port* 2016;41(3):184-90.
19. 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.
20. 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.
21. Germano V, Cattaruzza MS, Osborn J, Tarantino A, Di Rosa R, Salemi S, et al. Infection risk in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients under treatment with DMARDs, corticosteroids and TNF-alpha antagonists. *J Transl Med* 2014;12:77.
22. Marchand-Janssen C, Loulergue P, Mouthon L, Mahr A, Blanche P, Deforges L, et al. Patients with systemic inflammatory and autoimmune diseases are at risk of vaccine-preventable illnesses. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(6):1099-105.
23. 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 Rheumatol* 2016;68(9):2328-37.
24. Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(10):1843-7.
25. 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.
26. Chen CM, Chen HJ, Chen WS, Lin CC, Hsu CC, Hsu YH. Clinical effectiveness of influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2018;21(6):1246-53.
27. Nagel J, Geborek P, Saxne T, Jonsson G, Englund M, Petersson IF, et al. The risk of pneumococcal infections after immunization with pneumococcal conjugate vaccine compared to non-vaccinated inflammatory arthritis patients. *Scand J Rheumatol* 2015;44(4):271-9.
28. Coulson E, Saravanan V, Hamilton J, So KL, Morgan L, Heycock C, et al. Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2011;70(7):1289-91.
29. Izumi Y, Akazawa M, Akeda Y, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, et al. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2017;19(1):15.
30. 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.
31. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, Mortensen E, Chew R, Krishnaswami S, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(10):2675-84.

32. Nakamura J, Nagashima T, Nagatani K, Yoshio T, Iwamoto M, Minota S. Reactivation of hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Int J Rheum Dis* 2016;19(5):470-5.
33. Morgan MD, 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 Res* 2016;68(6):853-60.
34. Nakafero G, Grainge MJ, Myles PR, Mallen CD, Zhang W, Doherty M, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in autoimmune rheumatic diseases treated with disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(12):3666-75.
35. Bijl M, Kallenberg CG, van Assen S. Vaccination of the immune-compromised patients with focus on patients with autoimmune-inflammatory diseases. *Net J Med* 2011;69(1):5-13.
36. van Assen S, Bijl M. Immunization of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (the EULAR recommendations). *Lupus* 2012;21(2):162-7.
37. 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.
38. 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.
39. 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 Res* 2011;63(7):1062-7.
40. Elkayam O, Paran D, Caspi D, Litinsky I, Yaron M, Charboneau D, et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis* 2002;34(2):147-53.
41. 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.
42. Tsuru T, Suzaki M, Maeda K, Nakashima H, Eto T, Ishibashi M, et al. AB0580 Selological response of the H1N1PDM influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis treated with monoclonal antibody therapy or conventional DMARDs, comparison with healthy adult. *Ann Rheum Dis* 2013;71(Suppl 3):671.
43. Jain VK, Bhashini N, Balajee LK, Sistla S, Parija SC, Negi VS. Effect of disease-modifying antirheumatic drug therapy on immune response to trivalent influenza vaccine in rheumatoid arthritis. *Indian J Med Res* 2017;145(4):464-70.
44. Koh JH, Lee J, Kim SH, Kwok SK, Ju JH, Park SH. Safety, and humoral and cell-mediated immune responses to herpes zoster vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2018;45(4):465-9.
45. Park JK, Lee YJ, Shin K, Ha YJ, Lee EY, Song YW, et al. 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;77(6):898-904.
46. Elkayam O, Bashkin A, Mandelboim M, Litinsky I, Coma-heshter D, Levartovsky D, et al. The effect of infliximab and timing of vaccination on the humoral response to influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39(6):442-7.
47. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol* 2007;34(2):272-9.
48. Gelinckx LB, van der Bijl AE, Beyer WE, Visser LG, Huizinga TW, van Hogezaand RA, et al. The effect of anti-tumour necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis* 2008;67(5):713-6.
49. Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, Paran D, Ablin J, Litinsky I, et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis* 2008;67(7):937-41.
50. 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)* 2007;46(4):608-11.
51. Mori S, Ueki Y, Hirakata N, Oribe M, Hidaka T, Oishi K. Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(12):2006-10.
52. Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, Levinson AI, Wagner CL. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol* 2007;34(5):952-7.
53. Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, Charboneau D, Rubins JB. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33(4):283-8.
54. 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(11):3723-32.
55. Bingham CO, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Codding 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.
56. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61(7):623-5.
57. Caporuscio S, Ieraci R, Valesini G, Teloni R, Mariotti S, Spinelli FR, et al. Anti-polysaccharide and anti-diphtheria protective antibodies after 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in rheumatoid arthritis patients under immunosuppressive therapy. *Clin Immunol* 2018;195:18-27.
58. Salemi S, Picchianti-Diamanti A, Germano V, Donatelli I, Di Martino A, Facchini M, et al. Influenza vaccine administration in rheumatoid arthritis patients under treatment with TNFalpha blockers: safety and immunogenicity. *Clin Immunol* 2010;134(2):113-20.
59. Fomin I, Caspi D, Levy V, Varsano N, Shalev Y, Paran D, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis* 2006;65(2):191-4.

60. Intongkam S, Samakarnthai P, Pakchotanon R, Nangroeknawin P, Assavatanabodee P, Chaiamnuay S. Efficacy and safety of hepatitis B vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying antirheumatic drugs and/or biologics therapy. *J Clin Rheumatol* 2019;25(8):329-33.
61. Tilanus M, Barrera Rico P, van Daal CJ, Fransen J. OP0167 Protection by hepatitis B vaccination of rheumatoid arthritis patients using biologicals. *Ann Rheum Dis* 2015;74(Suppl 2):132.
62. 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. *J Rheumatol* 2014;41(4):648-57.
63. Masatoshi H TK, Naoki I, Tomonori K, Toshihisa K. Seropositive rates after in rheumatoid arthritis patients treated with biological agents during the 2011-2012 Flu Season Arthritis Rheum 2012; 64(Suppl 10):1038.
64. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, et al. Opsonic and antibody responses to pneumococcal polysaccharide in rheumatoid arthritis patients receiving golimumab plus methotrexate. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(52):e2184.
65. van der Bijl AE, Breedveld FC, Van Hogezaand RA, Rimmelzwaan GF. Anti-TNF-alpha inhibits the antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis* 2012;64(Suppl3):181.
66. 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, multicentre study. *Travel Med Infect Dis* 2014;12(2):134-42.
67. Franca IL, Ribeiro AC, Aikawa NE, Saad CG, Moraes JC, Goldstein-Schainberg C, et al. TNF blockers show distinct patterns of immune response to the pandemic influenza A H1N1 vaccine in inflammatory arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(11):2091-8.
68. Miyazato H KM, Fujimori J, Matsuoka A, Kawakami T, Kotoku N. Evaluation of immunological response to influenza vaccination among patients with RA on TNF blockers. *Ann Rheum Dis* 2010;69 (Suppl):644.
69. Kapetanovic MC, Kristensen LE, Saxne T, Aktas T, Morner A, Geborek P. Impact of antirheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther* 2014;16(1):R2.
70. Kubota T, Nii T, Nanki T, Kohsaka H, Harigai M, Komano Y, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy does not diminish the immune response to influenza vaccine in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007;17(6):531-3.
71. Salinas GF, De Rycke L, Barendregt B, Paramarta JE, Hreggvidsdottir H, Cantaert T, et al. Anti-TNF treatment blocks the induction of T cell-dependent humoral responses. *Ann Rheum Dis* 2013;72(6):1037-43.
72. Ribeiro AC, Laurindo IM, Guedes LK, Saad CG, Moraes JC, Silva CA, et al. Abatacept and reduced immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2013;65(3):476-80.
73. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, et al. Effect of abatacept on the immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination (PPSV23) in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 2015;17:357.
74. Schiff M KA, Vratsanos G BK. Response to pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF therapy treated with abatacept in the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66(S11):437.
75. Tsuru T, Terao K, Murakami M, Matsutani T, Suzuki M, Amamoto T, et al. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol* 2014;24(3):511-6.
76. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, Hirakata N, Oribe M, Shiohira Y, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis* 2013;72(8):1362-6.
77. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, Neal J, Lee EB, Hrycaj P, et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(4):687-95.
78. Winthrop KL, Wouters AG, Choy EH, Soma K, Hodge JA, Nduaka CI, et al. The safety and immunogenicity of live zoster vaccination in patients with rheumatoid arthritis before starting tofacitinib: a randomized phase II trial. *Ann Rheum Dis* 2017;69(10):1969-77.
79. Calabrese LH, Abud-Mendoza C, Lindsey SM, Lee S-H, Tatulich S, Takiya L, et al. Live zoster vaccine in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib with or without methotrexate, or adalimumab with methotrexate: a post hoc analysis of data from a phase IIIb/IV randomized study. *Arthritis Care Res* 2020;72(3):353-9.
80. Colmegna I, Useche ML, Rodriguez K, McCormack D, Alfonso G, Patel A, et al. Immunogenicity and safety of high-dose versus standard-dose inactivated influenza vaccine in rheumatoid arthritis patients: a randomized, double-blind, active-comparator trial. *Lancet* 2020;2(1):e14-e23.
81. 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)* 2012;51(6):1061-9.
82. 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. *Ann Rheum Dis* 2006;65(7):913-8.
83. 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.
84. 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.
85. Prakash P, Tratenberg M, Bobic S, Zhang R, Sperber K, Wasserman A, et al. Effects of mycophenolate mofetil (MMF) on immunogenicity of Ppsv-23 vaccine in patients with systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69 (suppl 10) ABSTRACT NUMBER: 2583
86. Mease PJ, Ritchlin CT, Martin RW, Gottlieb AB, Baumgartner SW, Burge DJ, et al. Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2004;31(7):1356-61.
87. Valls-Pascual E, De La Morena Barrio I, Ybáñez-García D, Molina-Vila P, Feced-Olmos C. Immune response to hepatitis B virus vaccination in patients with spondyloarthritis treated with anti-TNF therapy VS hemodialyzed patients. *Ann Rheum Dis* 2014;73(4):716-21.

88. Saad CG, Borba EF, Aikawa NE, Silva CA, Pereira RM, Calich AL, et al. Immunogenicity and safety of the 2009 non-adjuvanted influenza A/H1N1 vaccine in a large cohort of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70(6):1068-73.
89. 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.
90. Hesselstrand R, Nagel J, Saxne T, Geborek P, Skattum L, Kapetanovic MC. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(4):625-30.
91. 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.
92. Sampaio-Barros PD, Andrade DCO, Seguro LCP, Pasoto SG, Viana VST, Ribeiro ACM, et al. Pandemic non-adjuvanted influenza A H1N1 vaccine in a cohort of patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(10):1721-5.
93. Gelinck LB, Teng YK, Rimmelzwaan GF, van den Bernt BJ, Kroon FP, van Laar JM. Poor serological responses upon influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2007;66(10):1402-3.
94. Gelinck LB, van der Bijl AE, Visser LG, Huizinga TW, van Hogezaand RA, Rijkers GT, et al. Synergistic immunosuppressive effect of anti-TNF combined with methotrexate on antibody responses to the 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2008;26(27-28):3528-33.
95. Pasoto SG, Ribeiro AC, Viana VST, 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 Sjögren's syndrome. *Vaccine* 2013;31(14):1793-8.
96. Jeffs LS, Peh CA, Jose MD, Lange K, Hurtado PR. Randomized trial investigating the safety and efficacy of influenza vaccination in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology (Carlton)* 2015;20(5):343-51.
97. 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.
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. Kara E, Erer B, Artim-Esen B, Omma A, Sahinkaya Y, Kanitez N, et al. FRI0210 Poor immunization with hepatitis B vaccination in patients with granulomatosis with polyangiitis (wegener's) and more favorable antibody response in females. *Ann Rheum Dis* 2013;71(Suppl 3):385.
100. 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.
101. Stevens E, Weinblatt ME, Massarotti E, Griffin F, Emami S, Desai S. Safety of the zoster vaccine recombinant adjuvanted in rheumatoid arthritis and other systemic rheumatic disease patients: a single center's experience with 400 patients. *Open Rheumatol* 2020;2(6):357-61.
102. Abu-Shakra M, Zalmanson S, Neumann L, Flusser D, Sukenik S, Buskila D. Influenza virus vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on disease activity. *J Rheumatol* 2000;27(7):1681-5.
103. Mok CC, Ho LY, Fong LS, To CH. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2013;72(5):659-64.
104. Holvast A, Stegeman CA, Benne CA, Huckriede A, Wilschut JC, Palache AM, et al. Wegener's granulomatosis patients show an adequate antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):873-8.
105. Stassen PM, Sanders JS, Kallenberg CG, Stegeman CA. Influenza vaccination does not result in an increase in relapses in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(2):654-8.
106. Urowitz MB, Anton A, Ibanez D, Gladman DD. Autoantibody response to adjuvant and nonadjuvant H1N1 vaccination in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2011;63(11):1517-20.
107. 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. *Clin Exp Immunol* 2014;177(1):28794.
108. 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.
109. Gabay C, Bel M, Combesure 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.
110. Dhar JP, Essenmacher L, Dhar R, Magee A, Ager J, Sokol RJ. The safety and immunogenicity of Quadrivalent HPV (qHPV) vaccine in systemic lupus erythematosus. *Vaccine* 2017;35(20):2642-6.
111. 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.
112. Wallin L, Quintilio W, Locatelli F, Cassel A, Silva MB, Skarre TL. Safety and efficiency of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients. *Acta Rheumatol Port.* 2009;34(3):498502.
113. Campos LM, Silva CA, Aikawa NE, Jesus AA, Moraes JC, Miraglia J, et al. High disease activity: an independent factor for reduced immunogenicity of the pandemic influenza a vaccine in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2013;65(7):1121-7.
114. O'Dell J R, Gilg J, Palmer W, Haire C, Klassen L, Moore G. Pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 1996;2(2):59-63.
115. Chatham W, Chadha A, Fettiplace J, Kleoudis C, Bass D, Roth D, et al. A randomized, openlabel study to investigate the effect of belimumab on pneumococcal vaccination in patients with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2017;26(14):1483-90.
116. Tay L, Leon F, Vratsanos G, Raymond R, Corbo M. Vaccination response to tetanus toxoid and 23-valent pneumococcal vaccines following administration of a single dose of abatacept: a randomized, open-label, parallel group study in healthy subjects. *Arthritis Res Ther* 2007;9(2):R38.

117. Visser LG. The immunosuppressed traveler. *Infect Dis Clin North Am* 2012;26(3):609-24.
118. Visser LG. TNF-alpha antagonists and immunization. *Curr Infect Dis Rep* 2011;13(3):243-7.
119. Denman EJ, Denman AM, Greenwood BM, Gall D, Heath RB. Failure of cytotoxic drugs to suppress immune responses of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1970;29(3):22031.
120. Buhler S, Jaeger VK, Adler S, Bannert B, Brummerhoff C, Ciurea A, et al. Safety and immunogenicity of tetanus/diphtheria vaccination in patients with rheumatic diseases—a prospective multi-centre cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(9):1585-96.
121. Rosdahl A, Herzog C, Frosner G, Noren T, Rombo L, Asklung 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 Med Infect Dis* 2018;21:43-50.
122. Nguyen MTT, Lindegaard H, Hendricks O, Jorgensen CS, Kantso B, Friis-Moller N. Initial serological response after prime-boost pneumococcal vaccination in rheumatoid arthritis patients: results of a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2017;44(12):1794-803.
123. Bahuaud M, Beaudouin-Bazire C, Husson M, Molto A, Launay O, Batteux F, et al. Immunogenicity and persistence of a prime-boost re-vaccination strategy for pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14(6):1464-70.
124. Sacre K, Goulenok T, Bahuaud M, Francois C, Van der Haegen MC, Alexandra JF, et al. Impaired long-term immune protection following pneumococcal 13-valent/23-valent polysaccharide vaccine in systemic lupus erythematosus (SLE). *Ann Rheum Dis* 2018;77(10):1540-2.
125. Zhang J, Delzell E, Xie F, Baddley JW, Spettell C, McMahon RM, et al. The use, safety, and effectiveness of herpes zoster vaccination in individuals with inflammatory and autoimmune diseases: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther* 2011;13(5):R174.
126. 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 immunemediated diseases. *JAMA* 2012;308(1):43-9.
127. Mota LM, Oliveira AC, Lima RA, Santos-Neto LL, Tauil PL. Vaccination against yellow fever among patients on immunosuppressors with diagnoses of rheumatic diseases. *Rev Soc Bras Med Trop* 2009;42(1):23-7.
128. Scheinberg M, Guedes-Barbosa LS, Mangueira C, Rosseto EA, Mota L, Oliveira AC, et al. Yellow fever revaccination during infliximab therapy. *Arthritis Care Res* 2010;62(6):896-8.
129. Kerneis S, Launay O, Ancelle T, Iordache L, Naneix-Laroche V, Mechai F, et al. Safety and immunogenicity of yellow fever 17D vaccine in adults receiving systemic corticosteroid therapy: an observational cohort study. *Arthritis Care Res* 2013;65(9):1522-8.
130. Ferreira CC, Campi-Azevedo AC, Peruhype-Magalhaes V, Coelho-Dos-Reis JG, Antonelli L, Torres K, et al. Impact of synthetic and biological immunomodulatory therapy on the duration of 17DD yellow fever vaccine-induced immunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2019;21(1):75.
131. 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.
132. Eperon G, Vaudaux B. Immunization for the immunosuppressed traveler. *Rev Med Suisse* 2013;9(385):970-8.
133. Kho MML, Zuijderwijk JM, van der Eijk AA, de Kuiper R, Boer-Verschragen MJ, Weimar W, et al. Humoral and cellular response after varicella vaccination in VZV IgG seronegative kidney transplant candidates. *Vaccine* 2017;35(1):71-6.
134. Lee E, Chun JY, Song KH, Choe PG, Bang JH, Kim ES, et al. Optimal timing of zoster vaccination after shingles: a prospective study of the immunogenicity and safety of live zoster vaccine. *Infect Chemother* 2018;50(4):311-8.
135. Kamboj M, Sepkowitz KA. Risk of transmission associated with live attenuated vaccines given to healthy persons caring for or residing with an immunocompromised patient. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28(6):702-7.
136. Centers for Disease Control and Prevention. Poliovirus infections in four unvaccinated children--Minnesota, August-October 2005. *MMWR*. 2005;54(41):1053-5.
137. Smith NM, Bresee JS, Shay DK, Uyeki TM, Cox NJ, Strikas RA. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports* 2006;55(Rr-10):1-42.
138. Kappagoda C, Shaw PJ, Burgess MA, Botham SJ, Cramer LD. Varicella vaccine in non-immune household contacts of children with cancer or leukaemia. *J Paediatr Child Health* 1999;35(4):341-5.
139. Diaz PS, Au D, Smith S, Amylon M, Link M, Smith S, et al. Lack of transmission of the live attenuated varicella vaccine virus to immunocompromised children after immunization of their siblings. *Pediatrics* 1991;87(2):166-70.
140. 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.
141. 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.
142. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374(9686):301-14.
143. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):39-52.
144. Furer V, Rondaan C, Heijstek M, van Assen S, Bijl M, Agmon-Levin N, et al. Incidence and prevalence of vaccine preventable infections in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD): a systemic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for vaccination in adult patients with AIIRD. *RMD open*. 2019;5(2):e001041.

145. [https://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tech\\_support/Vaccine-safety-E-coursemanual.pdf](https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tech_support/Vaccine-safety-E-coursemanual.pdf).
146. [www.sadi.org.ar](http://www.sadi.org.ar).
147. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travelers-with-additionalconsiderations/immunocompromised-travelers#4351>. [Web page].
148. Pileggi GS, Da Mota LMH, Kakehasi AM, De Souza AW, Rocha A, de Melo AKG, et al. Brazilian recommendations on the safety and effectiveness of the yellow fever vaccination in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases. *Adv Rheumatol* 2019;59(1):17.
149. Buhler S, Jaeger VK, Eperon G, Furrer H, Fux CA, Jansen S, et al. Safety and immunogenicity of a primary yellow fever vaccination under low-dose methotrexate therapy-a prospective multi-centre pilot study1. *Travel Med* 2020;27(6):taaa126.