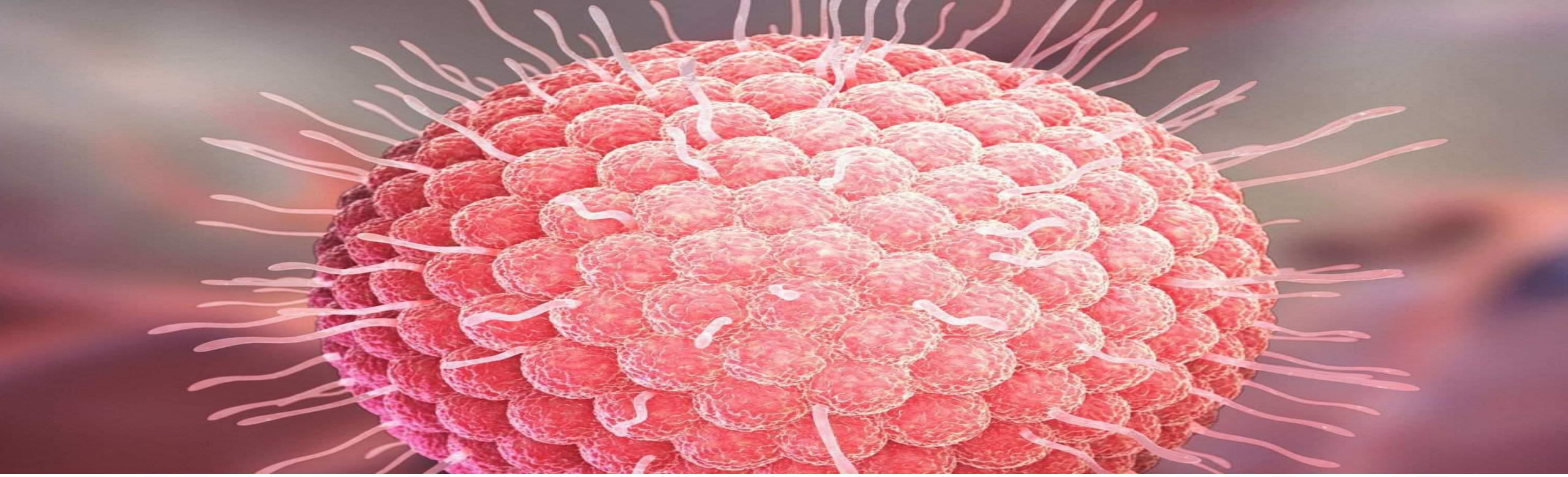




BİYOLOJİK AJAN KULLANAN HASTALARDA HERPES ZOSTER ENFEKSİYONLARININ YÖNETİMİ OLGULAR



Arş. Gör. Dr. Sevcan ARSLAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji

OLGU-1

- 54 yaş kadın hasta
- 8 yaşında başlayan ayda ortalama 3-4 kez oral aft öyküsü
- Genital bölgesinde ülserler sonrası 2008'de Behçet hastalığı tanısı almış
 - Kolşisin 4x1 başlanmıştır
- Eklem ağrıları nedeniyle romatoloji başvurusu mevcut
- 2013'te dirençli oral, genital aftları nedeniyle azatiyoprin 3x1 başlanmıştır
- 2018'de perikardit atağı ve tekrarlayan karın ağrıları olması üzerine Adalimumab başlanmıştır, 15 günde 1 kullanmıştır

OLGU-1

- Adalimumab başlandıktan 20 gün sonra üst ekstremitelerde döküntü, eritemli plaklar, kolda kızarıklık ile başvurmuş
- Döküntüler zona ile uyumlu görülmüş
- Valasiklovir tablet 3x1 gr başlanmıştır
- Adalimumaba 2 hafta ara verilip devam edilmiştir

OLGU-1

- Adalimumab, Azatiyoprin ve Kolşisin altında
- Zona atakları aralıklı devam etmiş
- Sırtta, kollarda, sağ lomber bölgede, göğüs ön kısmında lezyonlar
- Lezyonlarda yanma, batma, ağrı, kaşıntı
- Her atakta valasiklovir ile hafifleme sonrasında tekrarlama mevcut



OLGU-1

Hasta bu süreçte anti-TNF onayını göğüs hastalıklarından almış, enfeksiyon hastalıkları başvurusu yok

Aktif pulmoner yakınma yok

Solunum sesleri: Doğal

Akciğer grafisi: Doğal

IGRA Negatif

B semptomu yok

TBC index vaka-Yok

Geçirilmiş TBC öyküsü yok

İlacı almasında göğüs hastalıkları açısından sakınca saptanmamış

OLGU-1

- 2023'te lökopeni ve nötropeni nedeni ile azatioprin kesilmiş, kolşisine ara verilip tekrar başlanmış
- Ekim 2024'te elektrik çarpması şeklinde sırt ağrısı ile algolojiye başvurmuş (PHN?)
- İv lidokain uygulanmış. Lidokain yan etkisi görülmesi nedeni ile pregabalin tablete geçilmiş
- **Ocak 2025'te zona atakları nedeni ile romatoloji tarafından adalimumab kesilmiş**
- En son Şubat 2025'te veziküler zona lezyonları görülmüş
- Hastaya takipli bölümlerce zona aşısı önerilmemiş
- Adalimumab kesilme sonrası karın ağrısı, oral aftlarda artış olan hastaya şimdi Apremilast?, Ustekinumab? başlanması düşünülmekte

OLGU-2

- 38 yaş kadın hasta
- 2022 yılında sağ gözde görme kaybı sonrası Multiple Skleroz (MS) tanısı
- 9 ay Peg interferon beta-1a, sonrasında dimetil fumarat ve ataklar sırasında pulse steroid verilmiş
- Eylül 2024'te Fingolimod başlanmış

OLGU-2

- Fingolimod başlanması 4 ay sonra Ocak 2025'te sağ sırt lateralinde yanma, batma ve eritemli zeminde veziküler döküntü gelişmiş.
 - T10-12 dermatomunda zona olarak yorumlanmış
- Dermatoloji tarafından valasiklovir 3x1 gr tablet, asiklovir krem 2x1, B12 vitamini, NSAİİ (tiaprofenik asit, surgam), fusidik asit krem başlanmış
- Varicella Zoster Virus (IgG) - POZİTİF mIU/mL
- Nöropatik ağrı için gabapentin başlanmış
- Algoloji tarafından T6 ve T10 torakal paravertebral erektör spina plan bloğu uygulanmış



1. Olgu

54 yaşında kadın
Romatoloji tarafından Behçet ile
takipli

Azatiyoprin
Adalimumab (Anti-TNF)

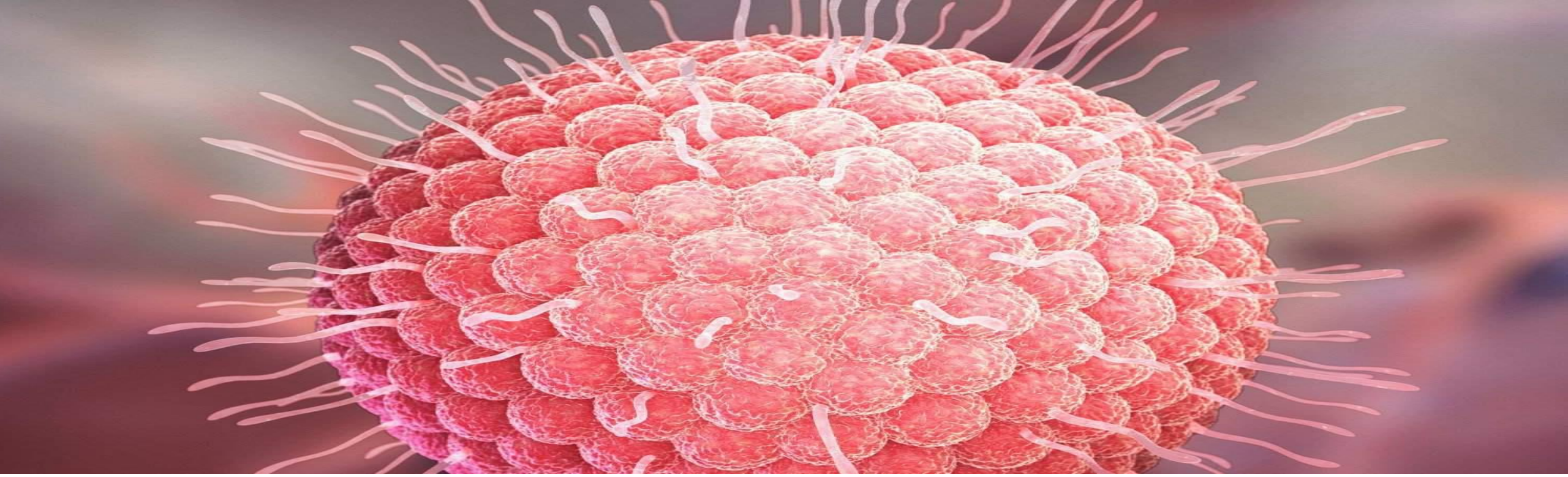
Rekürren zona

2. Olgu

38 yaş kadın hasta
Nöroloji tarafından MS ile takipli

Fingolimod
**(Sfingozin-1-fosfat reseptör
modülatörü)**

İlk zona atağı

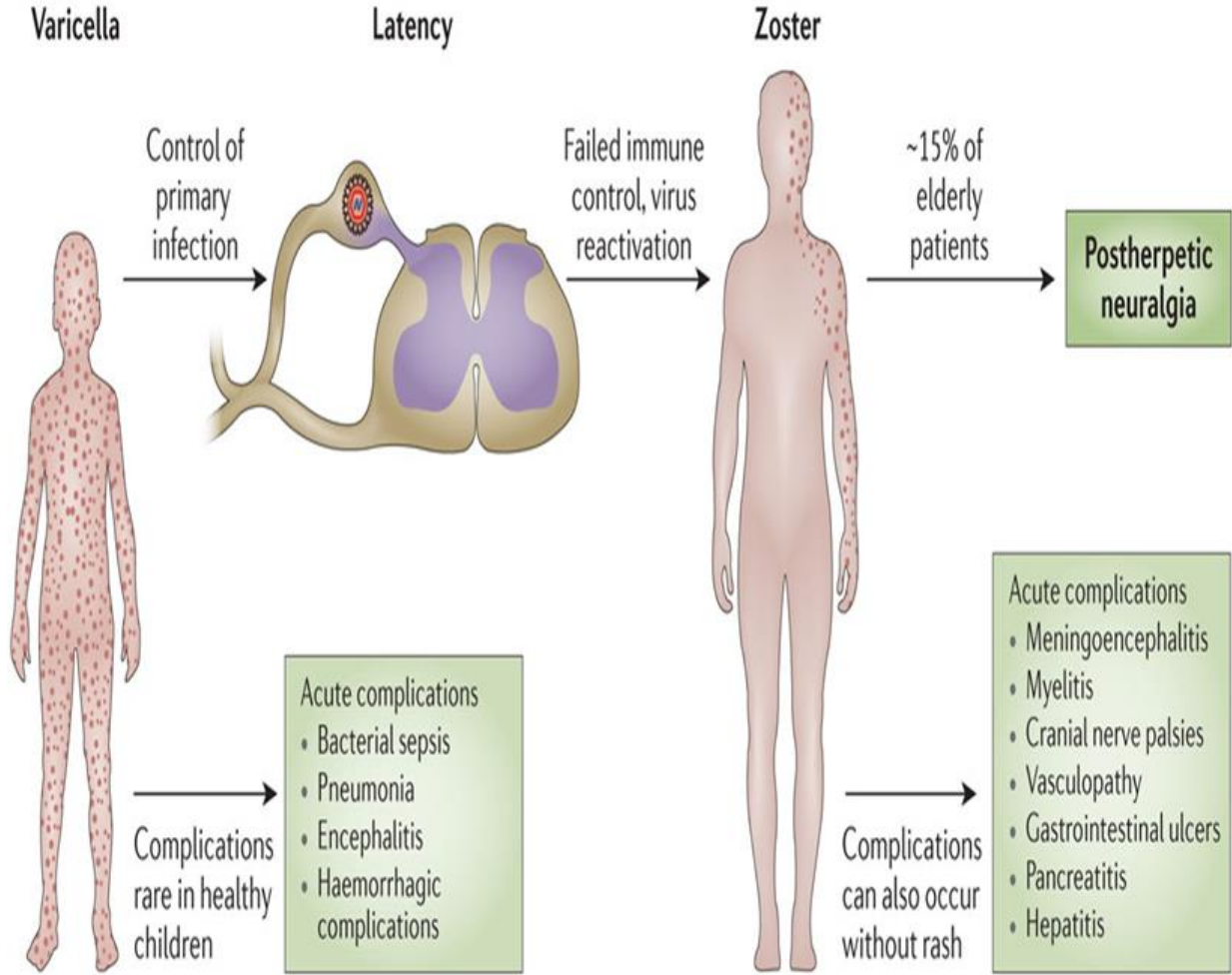


BİYOLOJİK AJAN KULLANAN HASTALARDA HERPES ZOSTER ENFEKSİYONLARININ YÖNETİMİ

Dr. Öğr. Üyesi Özge ÖZGEN TOP

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji





Nature Reviews | Disease Primers

Zona (Herpes Zoster)

- İleri yaş veya immünsupresyon ilişkili bağışıklık baskılanmasına bağlı olarak VZV'nin reaktive olmasıyla gelişen bir durum
- Bir kişinin zona geçirme riski hayat boyu yaklaşık %30

Ciddi komplikasyonlara yol açabilmekte

- En sık ve en yıpratıcı olan PHN (5-30%)
- Meningoensefalit
- Vaskülopati

- Reaktivasyonun önlenmesinde **hücresel immün yanıt** kritik öneme sahip
- Yeterli hücresel immün yanıtı sahip olmayan kişiler mortal seyredabilen reaktivasyon atakları ve dissemine hastalık açısından daha büyük risk altındadır

Herpes zoster risk and burden of disease in immunocompromised populations: a population-based study using health system integrated databases, 2009–2014



Cintia Muñoz-Quiles^{1*}, Mónica López-Lacort^{1†}, Javier Díez-Domingo^{1,2} and Alejandro Orrico-Sánchez¹

Bağıışıklık sistemi baskılanmış popülasyonlarda zona riski ve hastalık yükü??

Toplam 4.382.590 kişi

- 578.873 (13%) immünsupresyon

Zona insidans oranları

- Sağlıklı popülasyon 4.65/1000 yıl
- İmmünsupresyon 9.15/1000 yıl

İmmünsuprese Hastalarda

- HZ riski %51 daha yüksek
- Rekürrens riski %25 daha yüksek
- HZ ilişkili komplikasyon riski sağlıklı kişilerden 2.37 kat daha yüksek

HZ ilişkili sağlık hizmeti kullanımı

- İmmünsuprese hastalarda daha yüksek
- Hastane yatışı 2.93 kat artmış

EVALUATION OF CLINICAL CHARACTERISTICS, RISK FACTORS AND PROGNOSIS OF HERPES ZOSTER (SHINGLES) IN TÜRKİYE: VARICOMP-ADULT-2 STUDY

BACKGROUND

- ❖ The varicella-zoster virus induces a primary infection known as varicella (chickenpox) and subsequently becomes latent in the dorsal root or cranial nerve ganglia.
- ❖ Later in life, the virus may reactivate, leading to a secondary infection called herpes zoster (shingles). Despite the increasing population at risk, research on shingles infection in Türkiye is limited.
- ❖ This study aimed to assess the clinical and demographic characteristics of shingles and the risk factors for postherpetic neuralgia among adults in Türkiye.

METHODS

- ❖ This retrospective, descriptive, multicentre (n=11) study was conducted between January 2016 and January 2022.
- ❖ All patients aged ≥18 years who were diagnosed with shingles following screening based on ICD-10 codes related to these conditions were included.
- ❖ Logistic regression analysis was conducted to identify independent risk factors for postherpetic neuralgia.

RESULTS

- ❖ A total of 6114 patients with herpes zoster infection were evaluated. The demographic and clinical characteristics of the patients are presented in **Table 1** and **Table 2**.
- ❖ The age groups with the highest proportion of shingles were 61-70-year (22.2%, n=1359) and 51-60-year (21.0%, n=1285), respectively.
- ❖ The most prevalent comorbidities were cardiovascular diseases (9.0%, n=542) and diabetes mellitus (7.1%, n=426).
- ❖ Concerning dermatome distribution, the most affected region was the thoracic region (46.6%, n=1718).
- ❖ Significant independent risk factors for developing postherpetic neuralgia were being ≥50 years of age (OR=3.356, 95% CI, 1.795-6.274), trigeminal involvement (OR=2.496, 95% CI, 1.450-4.298), and antiviral use (OR=0.165, 95% CI, 0.094-0.290) (**Figure 1**).

Özge Özgen-Toprak¹, Zehra Karacemir², Ece Firuz Özkın³, Hasan Selçuk Özer⁴, Neşe Salıoğlu⁵, Nefise Özgörah-Cavus⁶, Ayşe Seza İna⁷, Birsen Mutlu⁸, Demle Bostan⁹, Behice Zengin¹⁰, Alpay Acar¹¹, Sema Alp-Cavus¹², Ali Acar¹³, Didem Tuha Akçak¹⁴, İrem Akdemir¹⁵, Dilek Bayramgürler¹⁶, Hande Berk-Cam¹⁷, Ahmet Çalkın İnkaya¹⁸, Dilek Dağın¹⁹, Sevil Deniz²⁰, Gamze Erkan²¹, Özlem Güler²², Nilüfer İtler²³, Behice Kurtaran²⁴, Zekayi Kutubay²⁵, Selda Sayın-Kurt²⁶, Ayşe Sesin Kocagöz²⁷, Ener Çağrı Dinleyici²⁸, Emin Şenol²⁹

¹Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Gazi University Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye; ²Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, University of Health Sciences Gülhane Training and Research Hospital, Ankara, Türkiye; ³Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Pamukkale University Faculty of Medicine, Denizli, Türkiye; ⁴Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Istanbul, Türkiye; ⁵Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital, Antalya, Türkiye; ⁶Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Cukurova University Faculty of Medicine, Adana, Türkiye; ⁷Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kocaeli University Faculty of Medicine, Kocaeli, Türkiye; ⁸Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye; ⁹Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Acibadem University Faculty of Medicine, Acibadem Altunizade Hospital, Istanbul, Türkiye; ¹⁰Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara University Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye; ¹¹Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, İzmir, Türkiye; ¹²Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Adnan University Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye; ¹³Department of Anaesthesiology and Reanimation, Gazi University Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye; ¹⁴Department of Dermatology and Venerology, Kocaeli University Faculty of Medicine, Kocaeli, Türkiye; ¹⁵Department of Dermatology and Venerology, Cukurova University Faculty of Medicine, Adana, Türkiye; ¹⁶Department of Dermatology and Venerology, Acibadem Altunizade Hospital, Istanbul, Türkiye; ¹⁷Department of Dermatology and Venerology, Gazi University Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye; ¹⁸Department of Dermatology and Venerology, Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Istanbul, Türkiye; ¹⁹Department of Paediatrics, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Eskişehir, Türkiye

Table 1. Demographic and clinical information of the patients.

Demographics	Total number of patients, N	
Gender, n (%)		
Female	6114	3303 (54.0)
Male		2811 (46.0)
Age, n (%)		
18-30		753 (12.3)
31-40		657 (10.7)
41-50		846 (13.8)
51-60	6114	1285 (21.0)
61-70		1359 (22.2)
71-80		867 (14.2)
81-90		321 (5.3)
91-100		26 (0.4)
Comorbid Disease, n (%)		
Diabetes mellitus		426 (7.1)
Cardiovascular disease		542 (9.0)
COPD/Asthma		106 (1.8)
Chronic kidney disease	5989	129 (2.2)
Rheumatologic disease		176 (2.9)
Hematologic malignancy		216 (3.6)
Oncologic malignancy		330 (5.5)
Transplantation		82 (1.4)
Dermatome distribution, n (%)		
Cervical		547 (14.8)
Thoracic		1718 (46.6)
Lumbar	3685	811 (22.0)
Sacral		179 (4.9)
Trigeminal		497 (13.5)
Antiviral use, n (%)	5273	4621 (87.6)
Antibiotic use, n (%)	6051	252 (4.2)
Postherpetic neuralgia, n (%)	3195	284 (8.9)
Pain duration, day, median (Q1-Q3)	150	240.00 (120.00-570.00)
Recurrence (shingles), n (%)	2990	97 (3.2)
Hospitalization, n (%)	6114	422 (6.9)
Intensive care unit admission, n (%)	421	17 (4.0)

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

Table 2. Comparative analyses regarding postherpetic neuralgia development of the patients.

Variables	Postherpetic Neuralgia, N=3195			
	Present n (%)	Absent n (%)	Total n (%)	p*
Gender				
Female	146 (51.4)	1601 (55.0)	1747 (54.7)	0.246
Male	138 (48.6)	1310 (45.0)	1448 (45.3)	
Age				
≤50 years	26 (9.2)	1150 (39.5)	1176 (36.8)	<0.001
>50 years	258 (90.8)	1761 (60.5)	2019 (63.2)	
Comorbid Disease				
Diabetes mellitus	35 (12.7)	230 (8.0)	265 (8.4)	0.007
Cardiovascular disease	47 (17.1)	340 (11.8)	387 (12.3)	0.011
COPD/Asthma	12 (4.4)	63 (2.2)	75 (2.4)	0.024
Chronic kidney disease	2 (0.7)	97 (3.4)	99 (3.1)	0.016
Rheumatologic disease	9 (3.3)	132 (4.6)	141 (4.5)	0.313
Hematologic malignancy	2 (0.7)	166 (5.8)	168 (5.3)	<0.001
Oncologic malignancy	15 (5.5)	227 (7.9)	242 (7.7)	0.147
Transplantation	0 (0.0)	68 (2.4)	68 (2.2)	0.010
Dermatome distribution				
Cervical	31 (15.8)	278 (13.9)	309 (14.1)	0.463
Thoracic	103 (52.6)	1024 (51.2)	1127 (51.3)	0.723
Lumbar	28 (14.3)	397 (19.9)	425 (19.4)	0.059
Sacral	3 (1.5)	121 (6.1)	124 (5.6)	0.009
Trigeminal	36 (18.4)	232 (11.6)	268 (12.2)	0.006
Eye involvement	13 (11.6)	90 (4.5)	103 (4.9)	0.001
Antiviral use	101 (78.9)	2146 (94.0)	2247 (93.2)	<0.001

*Chi-square test. COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

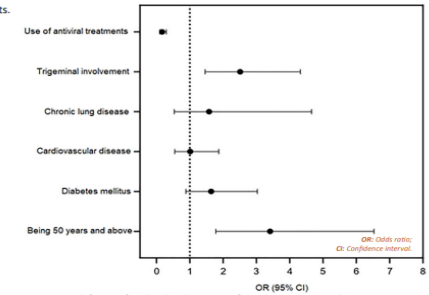


Figure 1. Risk factors for the development of postherpetic neuralgia.

CONCLUSIONS

- ❖ This study results revealed that shingles increase with advanced age and comorbidities.
- ❖ It is anticipated that the burden of shingles disease and related complications will increase due to the increasing aging population and comorbidities in Türkiye.
- ❖ Given the burden, especially in the ≥50 years age group, it underscores the importance of employing protective measures such as herpes zoster immunization and using antiviral treatments to prevent postherpetic neuralgia.

Türkiye'de Herpes zoster (Zona) Enfeksiyonunun Klinik Özellikleri, Risk Faktörleri ve Prognozunun Değerlendirilmesi VARICOMP-Adult-2

11 merkezi içeren çok merkezli çalışma
2016-2022 yılları arasındaki zona hastaları

Toplam 6114 zona hastası

İmmünsüpresyon, n (%)

851 (14,2%)

- Tüm hematolojik maligniteler
- Transplantasyon hastaları
- KT alan solid organ maligniteleri
- HIV/AIDS hastaları
- İmmünsüpresif tedavi alan diğer hastalar

Hastane yatışı için risk faktörleri

	Estimate	SE	Z	P value	aOR (95% CI)
Yaş ≥ 50	0.407	0.154	2.64	0.008	1.50 (1.10-2.03)
İmmünyespresyon	1.330	0.154	8.63	<0.001	3.78 (2.79-5.11)
Disemine	2.434	0.273	8.92	<0.001	11.4 (6.68-19.4)
Herpes zoster ophtalmicus	1.868	0.158	11.8	<0.001	6.47 (4.75-8.82)
Sekonder bakteriyel enfeksiyon	2.907	0.247	11.75	<0.001	18.2 (11.2-29.7)

A Systematic Review and Meta-Analysis of Herpes Zoster Risk in Adults with Immunocompromised Conditions and Autoimmune Diseases in Asia-Pacific

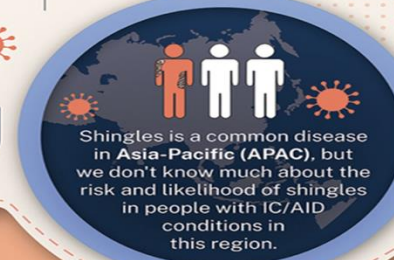
Some people have **weak immune systems** (immunocompromised; IC) or **immune systems which attack their own bodies** (autoimmune diseases; AID).

People with IC/AID conditions are more likely to get **shingles** (herpes zoster) and its complications than healthy adults.



Jing Chen*, Chin-Yen Ho*, Yu-Kang Tu, Yi-Chih Lin, Yun Hsia, Ying-Chun Lin, Sumitra Shantakumar

*Equal contributions



Shingles is a common disease in Asia-Pacific (APAC), but we don't know much about the risk and likelihood of shingles in people with IC/AID conditions in this region.

Countries/territories included:

Australia
China
Hong Kong
Indonesia
Japan
Korea
Malaysia
New Zealand
Philippines
Singapore
Taiwan
Thailand
Vietnam

IC/AID conditions reported:

- Hematological malignancy
- Inflammatory bowel disease (IBD)
- Malignant lymphoma
- Multiple myeloma
- Non-Hodgkin lymphoma
- Oral cavity cancer
- Prostate cancer
- Psoriasis
- Rheumatoid arthritis (RA)
- Solid organ malignancy
- Systemic lupus erythematosus (SLE)
- Transplantation

We summarized the data (literature review) then analyzed them together (pooled analysis).

Outcomes:

- Are people with IC/AID conditions more likely to get shingles than healthy adults?
- Are older people more likely to get shingles?
- How many people had shingles and its complications?

We identified **75**

relevant studies published in 2000–2022 that investigated shingles and its complications in APAC patients with IC/AID conditions.

Compared with healthy adults, people with IC/AID conditions were **~2 times more likely to have shingles.**

Generally, **older people were more likely to have shingles** than younger people.



A greater percentage of people with IC/AID conditions than healthy adults suffered shingles-related complications, such as long-lasting nerve pain following shingles and shingles around the eye.

Postherpetic neuralgia (nerve pain)

21.10%
IC/AID
vs
13.99%
healthy

Herpes zoster ophthalmicus (shingles around the eye)

2.46%
IC/AID
vs
1.91%
healthy

WHAT WE FOUND

A greater percentage of people with IC/AID conditions had shingles more than once compared with healthy adults.

Recurrent shingles (shingles more than once)

3.75%
IC/AID
vs
3.16%
healthy

In the APAC countries/territories included in this study, people with IC/AID conditions were **greatly impacted by shingles**, showing the importance of raising disease awareness and preventing shingles in these people.

Asya-Pasifik'te bağışıklık sistemi baskılanmış ve otoimmün hastalıkları olan yetişkinlerde zona riskinin değerlendirildiği meta-analiz

İmmüsupresyonu olan hastalar sağlıklı erişkin popülasyon ile kıyaslandığında

- Zona görülme olasılığı **2 kat** daha fazla
- Genellikle yaşlılardaki risk gençlere göre daha yüksek

Komplikasyonlar:

- Postherpetik nevralji** 21.10% vs 13.99%
- Herpes zoster ophtalmicus** 2.46% vs 1.91%
- Rekürrens** 3.75% vs 3.16%

Sonuç:

- Bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde Herpes Zoster ve komplikasyonlarının oranı daha yüksek ve bu hasta grubu zona hastalığından büyük ölçüde etkilenmekte
- Bu durum hastalık konusunda farkındalığı artırmanın ve bu kişilerde zona hastalığını önlemenin önemini göstermekte

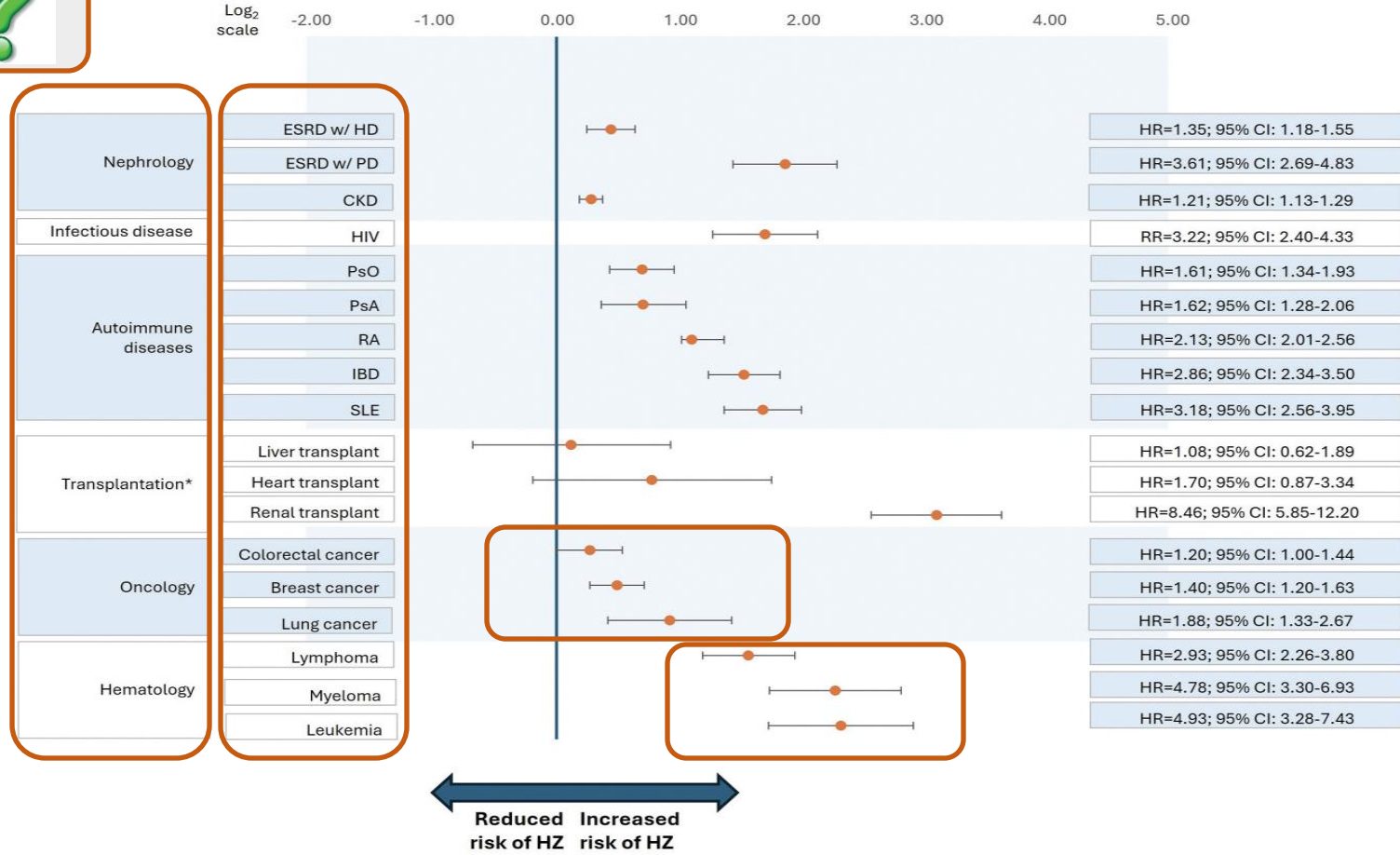
İmmüsupresyon



Edinilmiş immün yetmezliklerin uzun bir listesi mevcut

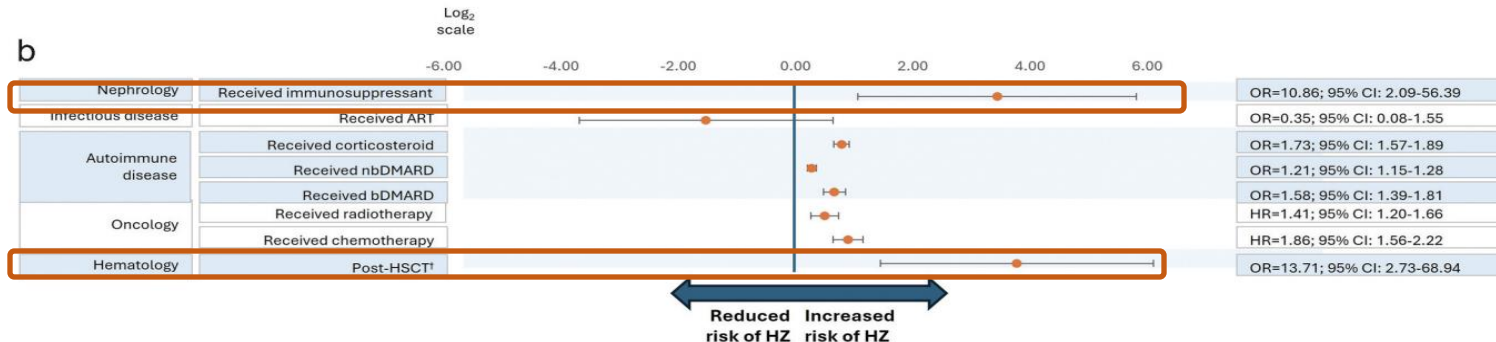
HZ riski artmış bu hastalar farklı uzmanlıklar arasında oldukça yaygın olarak takip edilmekte

Bu artmış risk altta yatan hastalıkların kendisinden veya terapötik ilaçlardan kaynaklanmakta ve bu risk farklılıkları içermekte



Zona riski, onkolojik hastalıklar arasında akciğer kanserinde en yüksektir

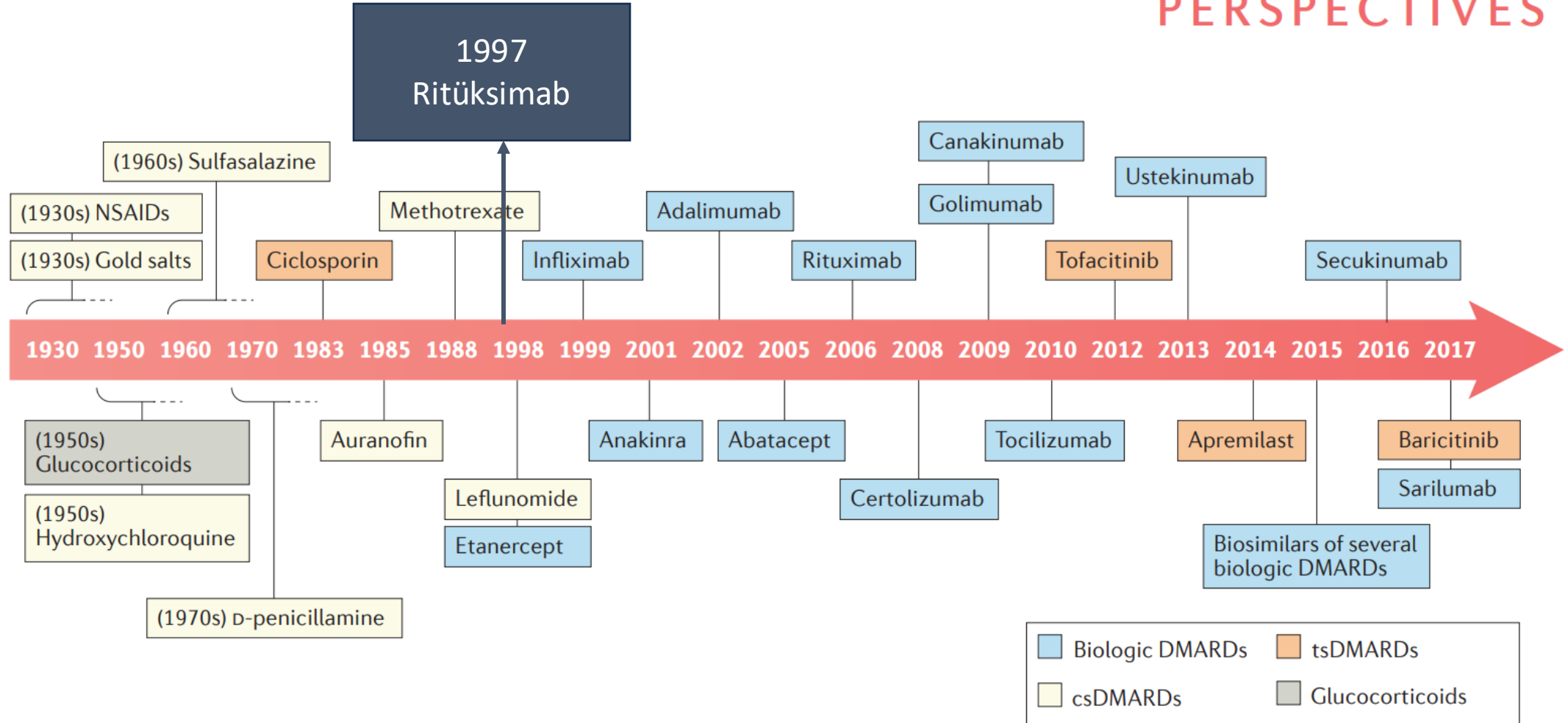
- Ancak miyelom ve lenfomadan daha düşük



Hematopoietik kök hücre nakli öyküsü olan veya Eş zamanlı immünosupresif tedavi gören KBY'li hastalarda da risk yüksek ve benzer

BİYOLOJİK AJAN DÜNYASI

PERSPECTIVES



Targeted and biological agents reviewed ESGICH Consensus Document

Section of document (study)	Targeted molecule	Agents reviewed
2 [1]	TNF- α	Infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, etanercept
3 [2]	IL-1	Canakinumab, anakinra, rilonacept, gevokizumab
	IL-5	Mepolizumab, reslizumab
	IL-6	Tocilizumab, siltuximab
	IL-12/23 common p40 subunit	Ustekinumab
	IL-17	Secukinumab, ixekizumab, brodalumab
	IgE	Omalizumab
	Complement factor C5	Eculizumab
4 [3]	VEGF	Bevacizumab, aflibercept
	VEGFR	Sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib, regorafenib, vandetanib, cabozantinib, ramucirumab
	EGFR	Cetuximab, panitumumab
	ErbB2/HER2	Trastuzumab, pertuzumab
	ErbB receptor tyrosine kinases	Erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib, lapatinib, neratinib
5 [4]	BCR-ABL tyrosine kinase	Imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib
	BRAF/MEK kinases	Vemurafenib, dabrafenib, trametinib, cobimetinib, selumetinib, encorafenib
	Bruton tyrosine kinase	Ibrutinib, acalabrutinib
	PI3K	Idelalisib, buparlisib, rigosertib, duvelisib
	Bcl-2	venetoclax
	Janus kinases	Ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib
	mTOR	Everolimus, temsirolimus
6 [5]	CD19	Blinatumomab, inebilizumab, combotox
	CD20	Rituximab, ⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxetan, ofatumumab, ocrelizumab, veltuzumab, ¹³¹ I-tositumomab, obinutuzumab, ocaratuzumab, ublituximab
	CD52	Alemtuzumab
7 [6]	CD22	Epratuzumab, inotuzumab ozogamicin, moxetumomab pasedotox, combotox
	CD30	Brentuximab vedotin
	CD33	Gemtuzumab ozogamicin
	CD38	Daratumumab, isatuxumab
	CD40	Dacetuzumab, lucatumumab
	CD319 (SLAMF7)	Elotuzumab
	CCR4	Mogamulizumab
8 [7]	CTLA-4	Ipilimumab, tremelimumab
	PD-1 and PD1L	Nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab
	LFA-3	Alefacept
	α 4-Integrins, LFA-1	Natalizumab, vedolizumab, efalizumab
	Sphingosine 1-phosphate receptor	Fingolimod
	Proteasome	Bortezomib, carfilzomib, ixazomib

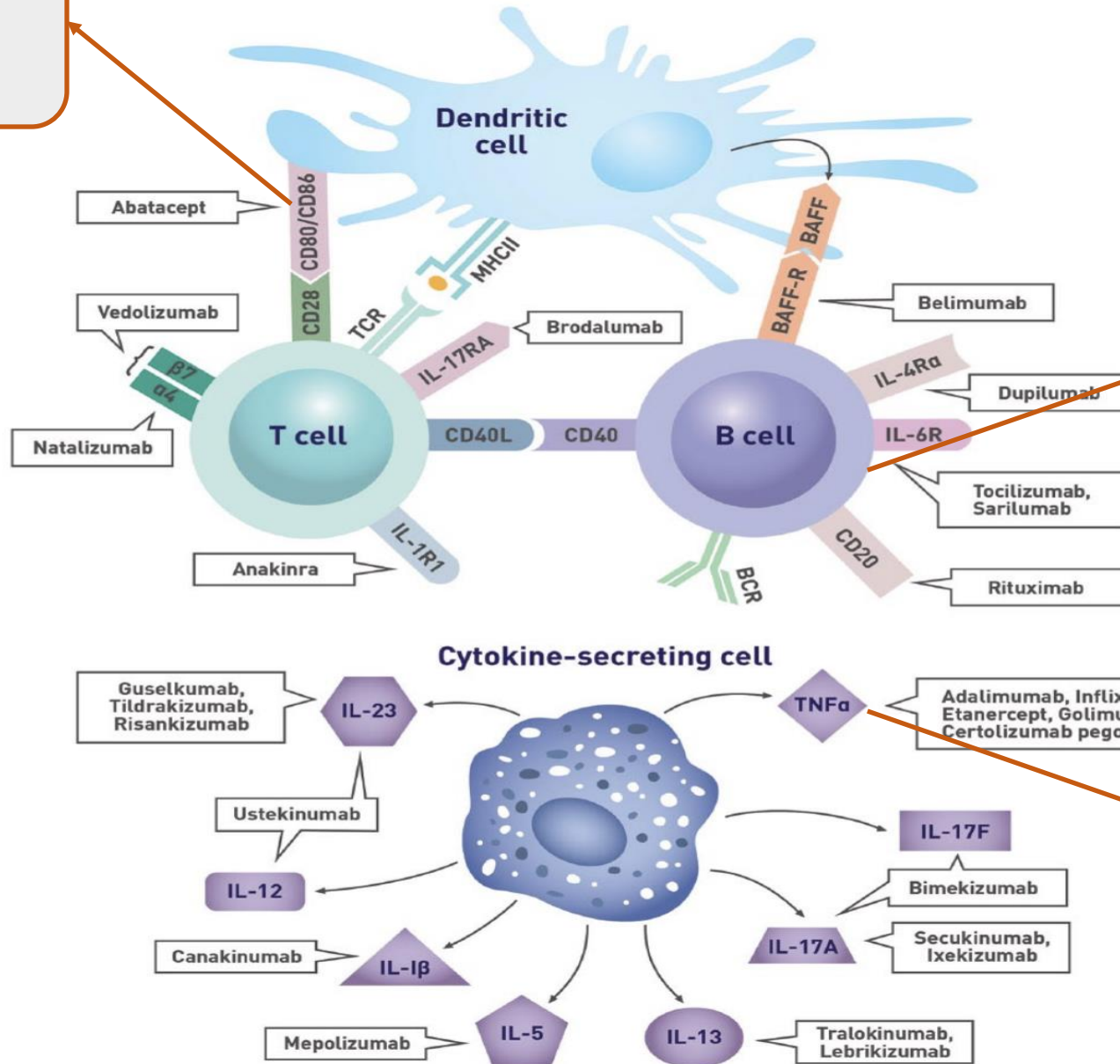
Bcl-2, B-cell lymphoma 2; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4; ESGICH, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group for Infections in Compromised Hosts; EGFR, epidermal growth factor receptor; HER, human epidermal growth factor receptor; IgE, immunoglobulin E; IL, interleukin; LFA, lymphocyte function-associated antigen; mTOR, mammalian target of rapamycin; PD, programmed death; PI3K, phosphatidylinositol-3-kinase; SLAMF7, signaling lymphocytic activation molecule F7; TNF, tumour necrosis factor; VEGF, vascular endothelium growth factor; VEGFR, VEGF receptor.

T hücre kostimülasyon modülatörü

- Abatacept

Hedefe yönelik sentetik (ts) DMARDs JAK inhibitors

- Tofacitinib
- Baricitinib
- Upadacitinib



B hücre hedefli tedaviler

- Anti-CD20
Rituximab
- **İnterleukin-6 inhibitörü**
Tocilizumab
Sarilumab

Anti-TNF

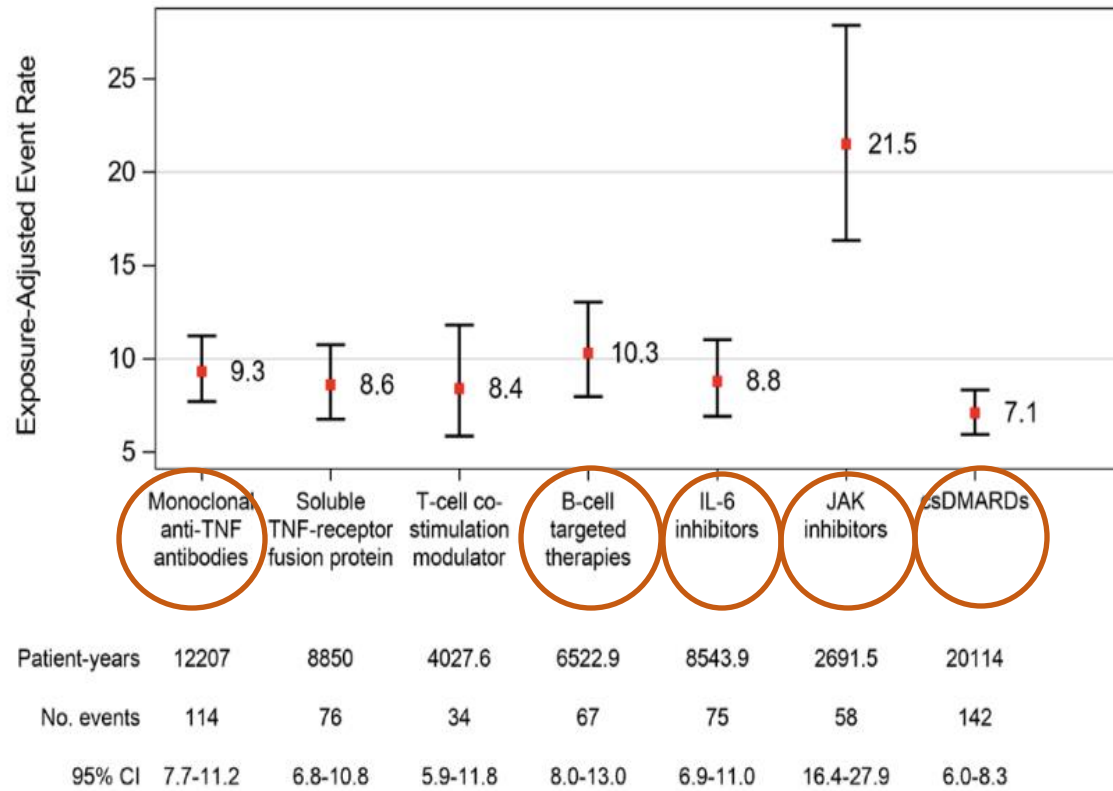
- Adalimumab
- Certolizumab
- Golimumab
- infliximab



EPIDEMIOLOGICAL SCIENCE

Risk of herpes zoster (shingles) in patients with rheumatoid arthritis under biologic, targeted synthetic and conventional synthetic DMARD treatment: data from the German RABBIT register

Imke Redeker ¹, Katinka Albrecht ¹, Joern Kekow ², Gerd Rüdiger Burmester ³, Juergen Braun ⁴, Martin Schäfer ¹, Angela Zink ¹, Anja Strangfeld ¹



- Hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD) ile tedavi gören RA'lı hastalarda herpes zoster riski
- 2007-2020
- 13.991 RA hastası
- 559 HZ

Yaş, cinsiyet ve glukokortikoidler açısından eşleştirme yapıldığında

- Hedefe yönelik sentetik DMARD'larla ilişkili risk 3,6 kat**
- Anti-TNF risk 1.6 kat**
- B hücre hedefli tedavi 1.5 kat** artmakta
- bDMARD'lar, konvensiyonel sentetik DMARD'lara (metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin) kıyasla riski daha fazla artırmakta

Özellikle **JAK inhibitörleri** altında, yaşlı hastalarda ve glukokortikoid tedavisi altında HZ riskinde artış dikkate alınmalı



Immunomodulatory Agents for Treatment of Patients with Inflammatory Bowel Disease (Review safety of anti-TNF, Anti-Integrin, Anti IL-12/23, JAK Inhibition, Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulator, Azathioprine / 6-MP and Methotrexate)

Lindsey Sattler¹ · Stephen B Hanauer² · Lisa Malter¹

444 Inflammatory Bowel Disease (G Lichtenstein, Section Editor)

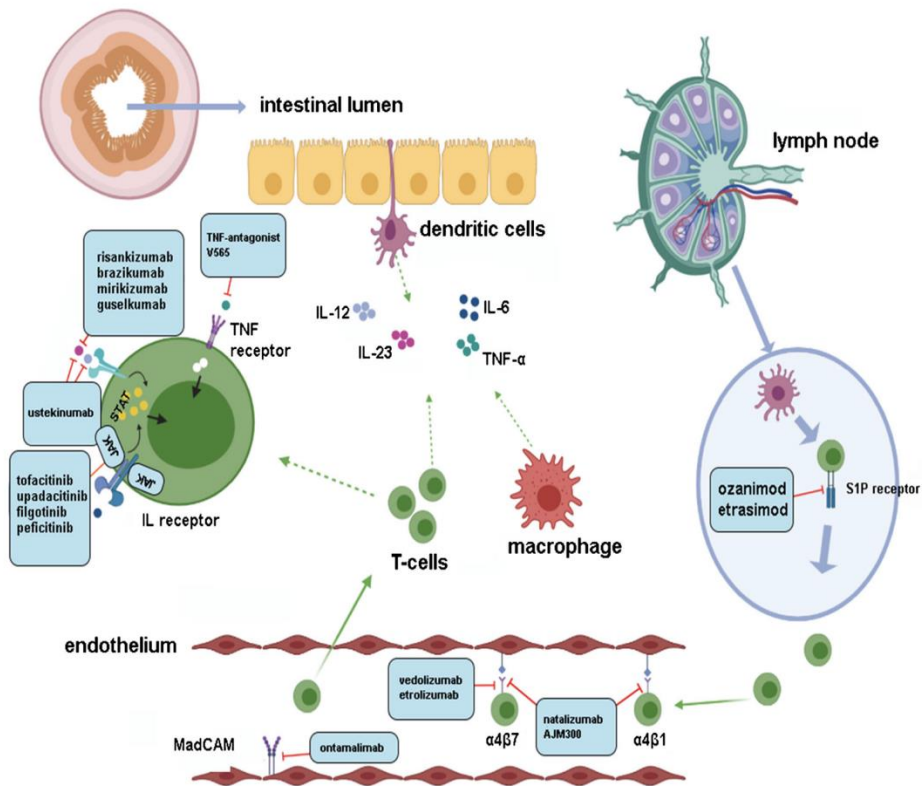


Fig. 1. Novel therapeutics for the treatment of inflammatory bowel disease. IL, interleukin; IL-R, interleukin receptor; JAK, Janus kinase; MadCAM, mucosal addressin cell adhesion molecule; S1P, sphingosine-1-phosphate; STAT, signal transducer and activator of transcription; TNF-α, tumor necrosis factor-α; TNFR, TNF receptor. Adapted from Coskun et al. [17].

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Tedavisinde İmmünomodülatör İlaçlar

Table 1 Risk of Serious and Opportunistic Infections with IBD Therapies

Medication	Serious Infection	RR (95% CI) or PY (95% CI)	Opportunistic	RR (95% CI) or PY (95% CI)
Anti-TNF [5]	Increased risk	RR 2.46 (95% CI 1.80-3.36)	TB Fungal C Diff	0.01/100 PYs TNF, 0.01/100 PYs control 0.40/100 PYs TNF, 0.18/100 PYs control 0.01/100 PYs TNF, 0.0/100 PYs control
Combination Therapy [17]	Increased risk	HR 2.11 (1.80-2.48)	TB/Fungal	HR 2.11 (1.45-3.08)
Anti-Integrin [46]	No significant increased risk	63.5/100 PYs (59.6-67.3) VDZ, 82.9/ 100 PYs (68.3-97.5) control	TB Clostridium difficile	0.1/100 PYs (0.0-0.2) VDZ, 0/100 PY (0-1.4) placebo 0.3/100 PYs (0.2-0.5) VZV, 0/100 PY (0-1.4) control
Anti-Interleukin 12/23 [50]	No significant increased risk noted in IBD patients	0.83/100 PYs (0.61-1.09) USK, 1.28/100 PYs (0.73-2.09) control	Not noted	Not noted
Jak Inhibitors [53•]	Increased risk, dose dependent	RR 1.03 (0.76-1.40)	Herpes zoster TB reactivation	1.57 (1.04-2.37)

Table 5 Vaccine Recommendations for Patients with IBD [64, 65]

Vaccine Type	Population	Titers	Dosing
Tetanus	All patients	No	1 dose Tdap, Td booster every 10 years
Hepatitis A	All patients	Yes	2 doses (6 months apart)
Hepatitis B	All patients	Yes	3 doses (at 0, 1-2, 4-6 months)
HPV	M* and F**, age 11-26	No	3 doses (at 0, 2, 6 months)
Influenza	All patients	No	Annual
Neisseria Meningitis	High risk adults***	No	2 to 3 doses
Streptococcus Pneumoniae	All patients	No	PCV 13 followed by PPSV23 after 2-12 months. Repeat PPSV23 5 years after initial dose and at age 65.
Measles, Mumps, Rubella (Live)	If unknown vaccination history, not on immunosuppression. Consider checking titers prior to immunization.	Yes	2 doses (28 days apart), 6 weeks prior to immunosuppressive therapy
Varicella (Live)	If unknown vaccination history, not on immunosuppression. Consider checking titers prior to immunization.	Yes	2 doses (4-6 weeks apart), 1 month prior to immunosuppressive therapy
Herpes Zoster	All patients >age 18, patients planned to start tofacitinib	No	2 doses (2-6 months apart), Shingrix

Anti-TNF

Table 2. Crude and Adjusted Odds Ratios for the Association Between Anti-TNF Therapy or Combination Therapy and Herpes Zoster Among Patients with Inflammatory Bowel Disease

Exposure	Cases, n (%) (n = 824)	Controls, n (%) (n = 8240)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI) ^a
Anti-TNF therapy_b				
Nonuse	776 (94.2)	7871 (95.5)	Reference	Reference
Anti-TNF therapy	48 (5.8)	369 (4.5)	1.3 (1.0–1.8)	1.5 (1.1–2.1)
Combination therapy_c				
Nonuse	776 (94.2)	7871 (95.5)	Reference	Reference
Anti-TNF therapy with a prescription for a steroid	11 (1.3)	55 (0.7)	2.0 (1.1–3.9)	2.4 (1.2–4.7)
Anti-TNF therapy with a prescription for an immunosuppressant	15 (1.8)	87 (1.1)	1.8 (1.0–3.1)	2.6 (1.5–4.6)
Anti-TNF therapy with a prescription for both an immunosuppressant and a steroid	16 (1.9)	57 (0.7)	2.9 (1.6–5.0)	4.1 (2.3–7.2)

- 15.454 İBH
- Ortalama 5 yıllık takip
- 824 yeni HZ tanısı

- Anti-TNF kullanımı genel olarak HZ riskinin artmasıyla ilişkili (**OR:1,5**)
 - Risk 50 yaşından büyüklerde (**OR:2,1**)
 - Ayrıca steroid ve immünosüpresif kullanımı (**OR:4,1**) artmakta

Letter to the Editor

Anti-TNF Therapy and the Risk of Herpes Zoster Among Patients With Inflammatory Bowel Disease

Cong Dai, PhD , Min Jiang, PhD, and Yu-hong Huang, PhD

From the Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang City, Liaoning Province, China

Address correspondence to: Cong Dai, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang City, Liaoning Province, China (cong dai2006@sohu.com).

Çalışmalarda farklı sonuçlar mevcut

- Chron-Anti-TNF HZ riski üzerine etkisiz
- Ülseratif kolit-Steroid ve anti-TNF HZ risk artışı
- RA-Anti-TNF HZ risk artışıyla güçlü bir şekilde ilişkilendirilmemiş

Yaş, ırk ve apendektomi gibi riski etkileyebilecek bazı faktörler mevcut

- Yaş duyarlılığı etkileyen önemli bir faktör
- Siyah ırkta, beyaz ırka göre risk daha düşük
- Apendektomili hastalarda risk 1,31 kat daha yüksek

Sonuç olarak;

- Anti-TNF kullanan IBD'li hastalarda HZ riski tartışmalı
- Gelecekteki çalışmalar, HZ riskini değerlendirmek için hastaları yaş, ırk, apendektomi ve HZ aşılmasına göre sınıflandırmalıdır

Narrative review

ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- α agents)

J.W. Baddley ^{1,*}, F. Cantini ², D. Goletti ³, J.J. Gómez-Reino ⁴, E. Mylonakis ⁵, R. San-Juan ^{6,8}, M. Fernández-Ruiz ^{6,8}, J. Torre-Cisneros ^{7,8}

Anti-TNF

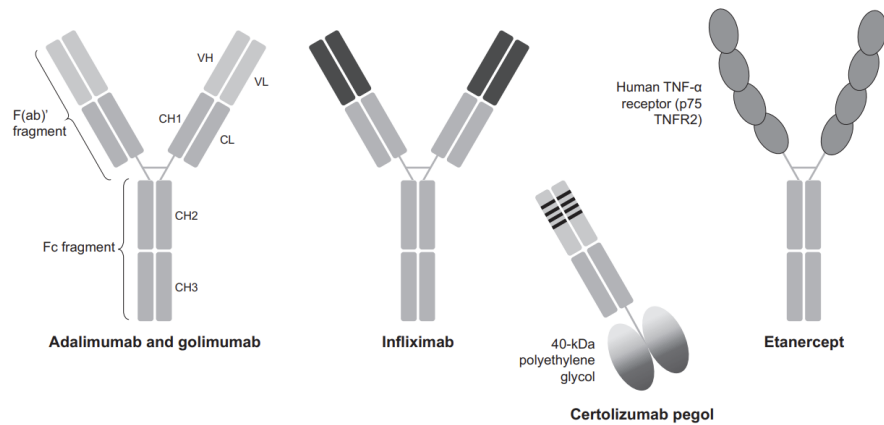


Table 1
Summary of currently available anti-tumour necrosis factor- α therapies

Agent (trade mark)	Type and mode of action	Approved indications	Off-label uses
Infliximab (Remicade [®])	Human–mouse chimeric IgG1 monoclonal antibody	IBD (CD and UC), RA, AS, PsA, plaque psoriasis	Graft-versus-host disease, uveitis, Behçet's disease, skin disorders
Etanercept (Enbrel [®])	Fusion protein of the soluble 75-kDa TNF- α receptor and human IgG1 antibody (hinge and FC regions)	RA, AS, JIA, PsA, plaque psoriasis	Pemphigus vulgaris, Behçet's disease, skin disorders
Adalimumab (Humira [®])	Fully human IgG1 monoclonal antibody	IBD (CD and UC), RA, AS, JIA, PsA, plaque psoriasis, hidradenitis suppurativa and uveitis	Sarcoidosis, Behçet's disease, skin disorders
Golimumab (Simponi [®])	Fully human IgG1 monoclonal antibody	UC, RA, AS, JIA, PsA	Plaque psoriasis, systemic lupus erythematosus, uveitis
Certolizumab pegol (Cimzia [®])	Pegylated F(ab') fragment of humanized monoclonal antibody	CD (only FDA), RA, AS, PsA	Plaque psoriasis

AS, ankylosing spondylitis; CD, Crohn's disease; FDA, US Food and Drug Administration; IBD, inflammatory bowel disease; JIA, juvenile idiopathic arthritis; PsA, psoriatic arthritis; RA, rheumatoid arthritis; TNF- α , tumour necrosis factor α ; UC, ulcerative colitis.

- Anti-TNF-a tedavisi ile HZ arasında çelişkili sonuçlar
 - ABD kohort çalışması, HZ riskinde artış yok
 - Avrupa kayıtları HZ riskinde ortalama 2 kat artış
 - İspanyol çalışması, HZ nedeniyle daha sık hastaneye yatış
- Avrupa ve ABD arasında kortikosteroid tedavisinin kullanımında farklı uygulamalar, bu tür çelişkili sonuçları açıklayabilir
- TNF blokajından ziyade kortikosteroidlerin suçlu olduğu öne sürülmüş

Yaşa uygun antiviral aşılar uygulanmalı

Narrative review

ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH)
Consensus Document on the safety of targeted and biological
therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting
lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52)

M. Mikulska^{1,*}, S. Lanini², C. Gudiol³, L. Drgona⁴, G. Ippolito², M. Fernández-Ruiz^{5,6},
B. Salzberger⁷

Table 1. Risk of infectious complications and possible management strategies for the reviewed targeted agents

	Agent	Risk of neutropenia	Risk of HSV and VZV (anti-herpesvirus prophylaxis warranted)	Risk of PCP (anti- <i>Pneumocystis</i> prophylaxis warranted)
CD19-targeted agents	Blinatumomab	No	Yes	Yes
	Inebilizumab	ND	ND (probably in haematological malignancies)	ND
CD20-targeted agents	Rituximab	Yes	ND (consider in haematological malignancies depending and concomitant therapy)	Possible (consider if concomitant corticosteroid therapy)
	Obinutuzumab	Potentially yes	ND (consider depending on underlying disease and concomitant therapy)	ND, consider depending on underlying disease and concomitant therapy
	Ofatumumab	Yes	ND (consider depending on underlying disease and concomitant therapy)	ND, consider depending on underlying disease and concomitant therapy
	Veltuzumab	Potentially yes	ND (consider if haematological malignancies depending and concomitant therapy)	ND, possibly as rituximab
	Ocrelizumab	Potentially yes	No	ND (consider depending on underlying disease or concomitant therapies)
CD52-targeted agents	Alemtuzumab (MabCampath®)	Yes	Yes	Yes
	Alemtuzumab (Lemtrada®)	No	Yes	No (lower dose, no need of additional immunosuppression)

Ph-negatif ve pozitif relaps veya refraktör B-hücre precursor ALL

KLL

Haftada 3 doz 30 mg, 12 hafta (max doz:1080 mg/yıl)

MS

- 2 aşamalı tedavi
- 12 mg/gün, 5 gün (total doz:60 mg)
 - 1 yıl sonra
 - 12 mg/gün, 3 gün (total doz:36 mg)

Anti-herpesvirüs profilaksisi

- Hematolojik maligniteler
- Solid organ nakli
- Endikasyon dışı nedenlerle alemtuzumab alan hastalara uygulanmalı
- MS tedavisi gören hastalar her tedavi döngüsünün ilk gününden itibaren anti-herpesvirüs profilaksisi almalı
 - En az 2 ay boyunca veya
 - Alternatif olarak periferik kan CD4+ T hücre sayısı 200 hücre/mL'ye ulaşana kadar devam etmelidir

Narrative review

ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH)
Consensus Document on the safety of targeted and biological
therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting
lymphoid or myeloid cells surface antigens [II]: CD22, CD30, CD33,
CD38, CD40, SLAMF-7 and CCR4)

- Relaps veya refraktör HL
- Anaplastik büyük T-hücreli lenfoma

- Relaps veya refraktör MM

- Daha önce tedavi almış MM

- Relaps veya refraktör ATLL
- Periferik ve kutanöz T-hücreli lenfoma

Table 3

Summary of risk of infectious complications and possible management strategies for the reviewed targeted agents

Group	Agent	Risk of neutropenia	Risk of HSV and VZV (anti-herpesvirus prophylaxis warranted)	Risk of PCP (anti- <i>Pneumocystis</i> prophylaxis warranted)
CD22-targeted agents	Epratuzumab	No	No	Possible (consider if concomitant corticosteroid therapy)
	Inotuzumab ozogamicin	No	No	Possible
CD30-targeted agents	Brentuximab vedotin	Yes	ND (most HSCT recipients received prophylaxis)	ND (most HSCT recipients received prophylaxis)
CD33-targeted agents	Gemtuzumab ozogamicin	No	ND (patients received standard prophylaxis for AML)	ND (patients received standard prophylaxis for AML)
CD38-targeted agents	Daratumumab (no data yet available for isatuximab)	Yes	Yes (VZV)	Possible (consider if concomitant corticosteroid therapy)
CD40-targeted agents	Dacetuzumab (scarce data available for lucatumumab)	Yes	Possible	Possible
CD319-targeted agents	Elotuzumab	No	Yes (especially VZV)	Possible (consider if concomitant corticosteroid therapy)
CCR4-targeted agents	Mogamulizumab	Possible	ND (prophylaxis may be warranted according to underlying condition)	ND (prophylaxis may be warranted according to underlying condition)

- Otolog kök hücre nakil alıcılarına anti-herpesvirüs profilaksisi uygulanmalı

- Özellikle proteaz inhibitörleri ve/veya kortikosteroidlerle kombine kullanılırsa, VZV enfeksiyonu risk artışı
- Asiklovir profilaksisi, tedaviye başlamadan en az 1 hafta önce ve tedavinin kesilmesinden sonra en az 12 hafta boyunca VZV-seropozitif hastalara uygulanmalı

- VZV-seropozitif hastalarda, özellikle VZV reaktivasyonunun tekrarlayan atakları durumunda anti-herpesvirüs profilaksisi düşünülmeli

- Mogamulizumab alan hastalara anti-herpesvirüs profilaksisi önerilmekte

Narrative review

ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors)

K.L. Winthrop^{1,*}, X. Mariette², J.T. Silva³, E. Benamu⁴, L.H. Calabrese⁵, A. Dumusc⁶, J.S. Smolen⁷, J.M. Aguado^{8,9}, M. Fernández-Ruiz^{8,9}

Yaşa uygun antiviral aşılar

Interlökin-6-hedefli ajanlar:

- RA
- Juvenil idiyopatik artrit
- Dev hücreli arterit
- Multisentrik Castleman hastalığı

Interlökin-12/23 p40-hedefli ajanlar:

- Psöriazis
- Psöriatik artrit
- Crohn

Table 3

Summary of infection risks and suggested recommendations and management strategies

Agents	Increased risk of overall infection	Risk of VZV/HSV infection	Risk of active TB
Anakinra, cabakinumab, gevokizumab, rilonacept	Modest/major (depending on patient population)	No/no	Uncertain (theoretical risk of progression of LTBI)
Mepolizumab, reslizumab	None	No/no	No
Tocilizumab, siltuxumab	Modest	Yes/yes	Yes
Ustekinumab	Minor	Yes/yes (probably low in both cases)	Uncertain (theoretical risk of progression of LTBI)
Secukinumab, ixekizumab, brodalumab	Minor	No/no	Probably low (theoretical risk of progression of LTBI)
Omalizumab	Minor	No/no	No
Eclicizumab	Major (only for neisserial infections)	No /no	No

Narrative review

ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Intracellular signaling pathways: tyrosine kinase and mTOR inhibitors)

M. Reinwald^{1,*}, J.T. Silva², N.J. Mueller³, J. Fortún^{4,5}, C. Garzoni^{6,7}, J.W. de Fijter⁸, M. Fernández-Ruiz^{9,5}, P. Grossi¹⁰, J.M. Aguado^{9,5}

- Bireyselleştirilmiş enfeksiyon riski değerlendirmesinin yapılması önerilmekte

BCR-ABL, c-Kyt, diğer hedef dış kinazlar

- Phb KML ve ALL
- MDS/MPD
- Hipereozinofilik sendrom ve/veya kronik lökoeozinofilemi
- GIST
- Sistemik mastositoz
- Dermatofibrosarkoma protuberans

Özellikle ek risk faktörleri olanlarda;
Eş zamanlı kortikosteroid tedavisi
Düşük lenfosit sayısı
Yüksek doz JAK inhibitörü
Fırsatçı enfeksiyon riskinin (tüberküloz, PCP, HZ ve invaziv mantar enfeksiyonu dahil) arttığı bilinmeli

JAK/STAT

- Ruxolitinib: Polisitemi vera, myelofibrosis
- Tofacitinib: RA
- Baricitinib: RA

Ras/PI3K/Akt/ mTOR

- Sirolimus: SOT
- Everolimus: RCC, meme Ca, nöroendokrin tümörler, tuberoskleroz-ilişkili tümörler
- Temsirolimus: RCC, mantle-hücreli lenfoma

Table 2

Summary of infection risks and suggested recommendations and management strategies

Agent	Increased risk of overall infection	Risk of OI
Imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib	Modest	IFI, HZ, tuberculosis, CMV (particularly with dasatinib)
Vemurafenib, dabrafenib, encorafenib, trametinib, cobimetinib selumetinib, lbrutinib, acalabrutinib	None Modest	No PCP, IFI, PML
Idelalisib, buparlisib, rigosertib, duvelisib	Major	IFI, PCP, CMV
Venetoclax Ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib	None Major	No PCP, HZ, tuberculosis, CMV, EBV, PML
Sirolimus, everolimus temsirolimus,	Major	HZ, tuberculosis



ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an Infectious Diseases perspective (Immune checkpoint inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor modulators and proteasome inhibitors)

Gil Redelman-Sidi¹, Olivier Michielin², Carlos Cervera³, Camillo Ribi⁴, José María Aguado^{5,6}, Mario Fernández-Ruiz^{5,6}, and Oriol Manuel⁷

Sphingosine-1-phosphate receptor

- Relapsing-remitting MS

Agents	Increased risk of PCP	Anti-Pneumocystis prophylaxis	Increased risk of VZV or HSV infection	Vaccinations	Other prophylaxis or recommendations
Fingolimod	No increased risk observed (theoretical risk if persistent decrease of CD4+ T-cell counts)	No increased risk observed (theoretical risk if persistent decrease of CD4+ T-cell counts)	Yes	• Live attenuated varicella vaccination for VZV-seronegative patients without history of varicella (at least 1 month before starting therapy) • HZ/su may be considered for VZV-seropositive patients aged ≥50 years	Antiviral prophylaxis for herpesviruses with (val)acyclovir may be considered for selected patients with additional risk factors (i.e., prolonged high-dose corticosteroid therapy)
Bortezomib, carfilzomib, ixazomib	No	May be considered for selected MM patients with additional risk factors (i.e., prolonged high-dose corticosteroid therapy)	Yes	• Live attenuated varicella vaccination for VZV-seronegative patients without history of varicella (at least 1	Antiviral prophylaxis with (val)acyclovir for VZV-seropositive patients during induction therapy and

Ubiquitin proteasome pathway

- MM
- Relaps veya refraktor mantle hücreli lenfoma

- VZV seronegatif, suçiçeği öyküsü olmayan hastalar için suçiçeği aşılması (tedaviye başlamadan en az 1 ay önce)
- ≥50 yaşındaki VZV seropozitif hastalar için HZ aşısı düşünülebilir

- Herpesvirüslere karşı antiviral profilaksi, ek risk faktörleri olan seçilmiş hastalarda (uzun süreli yüksek doz kortikosteroid tedavisi) düşünülebilir

- VZV seronegatif, suçiçeği öyküsü olmayan hastalar için suçiçeği aşılması (tedaviye başlamadan en az 1 ay önce)
- ≥50 yaşındaki VZV seropozitif hastalar için HZ aşısı düşünülebilir

VZV-seropozitif hastalarda indüksiyon tedavisi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonra en az 4 hafta boyunca (val)asiklovir ile antiviral profilaksi önerilir

İmmünsuprese hastalarda Herpes zoster reaktivasyonunu önlemek için

Antiviral profilaksi

Fakat hastalar antiviral profilaksi altındayken bile HZ'in meydana gelebileceğini ve bunun bazen viral dirence bağlanabileceğini belirtmek önemlidir

Aşılama

Canlı zayıflatılmış VZV aşısı (CZA)

- Oka suşu
- Antijen miktarı suçiçeği aşısından 14 kat daha fazla
- Tek doz, subkutan
- 2006 yılında 60 yaş ve üzeri için
- 2011'de 50 yaş ve üzeri için FDA onayı aldı

Rekombinant VZV aşısı (RZV)

- VZV'nin E glikoproteini ve
- ASO1 adjuvanını içerir
- 2 doz, im
- 2017'de FDA onayı aldı
- 2021'de onayı immünsuprese hastalar için genişletti

Vaccine	19-26 years	27-49 years	50-64 years	≥65 years
COVID-19 ⓘ	1 or more doses of 2024–2025 vaccine (See Notes)			2 or more doses of 2024-2025 vaccine (See Notes)
Influenza inactivated (IIV3, ccIIV3) Influenza recombinant (RIV3) ⓘ	1 dose annually			1 dose annually (HD–IIV3, RIV3, or allIV3 preferred)
Influenza inactivated (aIIV3; HD–IIV3) Influenza recombinant (RIV3) ⓘ	Solid organ transplant (See Notes)			
Influenza live, attenuated (LAIV3) ⓘ	1 dose annually			
Respiratory Syncytial Virus (RSV) ⓘ	Seasonal administration during pregnancy. (See Notes)		60 through 74 years (See Notes)	≥75 years
Tetanus, diphtheria, pertussis (Tdap or Td) ⓘ	1 dose Tdap each pregnancy; 1 dose Td/Tdap for wound management (See Notes)			
	1 dose Tdap, then Td or Tdap booster every 10 years			
Measles, mumps, rubella (MMR) ⓘ	1 or 2 doses depending on indication (if born in 1957 or later)			For health care personnel, (See Notes)
Varicella (VAR) ⓘ	2 doses (if born in 1980 or later)	2 doses		
Zoster recombinant (RZV) ⓘ	2 doses for immunocompromising conditions (See Notes)		2 doses	





Aşıyı nasıl uygulamalıyım?

- 2 doz
- 2-6 ay ara ile
- Minimum aralık 4 hafta



2. dozun uygulanmasında
gecikme olmuşsa?

- İlk dozun üzerinden 6 aydan fazla süre geçmişse 2. doz herhangi bir zamanda uygulanabilir
- Aşı serisinin yeniden başlatılmasına gerek yoktur



2. doz, birinciden 4 haftadan
daha kısa bir süre içerisinde
uygulanmışsa?

- Erken verilen dozdan en az dört hafta sonra aşılmanın tekrarlanması gerekir



Aşılama için suçiçeği serolojik kanıtı gerekli midir?

Hayır

- Aşılama için suçiçeği serolojik kanıtı gerekli değildir

- Fakat su çiçeği serolojik kanıtlarına ulaşılabiliyorsa;
 - Öncelikle suçiçeği aşılması için ACIP önerilerinin uygulanması önerilir
 - RZV su çiçeğinin önlenmesi için endike değildir
 - Su çiçeği öyküsü veya su çiçeği aşısı olmayan kişilerde RZV kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır



Geçirilmiş herpes zoster veya canlı zoster aşılması yapılmış kişilere RZV önerilir mi?

Evet

- Herpes zoster tekrarlama riski nedeni ile geçirilmiş herpes zoster veya canlı zoster aşılmasına bakılmaksızın aşılama önerilir



Zona geçirdikten ne kadar süre sonra aşı yapılmalı?

- Zona geçirdikten sonra aşılanma için beklenmesi gereken belirli bir zaman dilimi yok
- Genellikle, aşı olmadan önce zona döküntüsü ve semptomların düzelmiş olması beklenmeli



RZV aşısı etkili mi?

Sağlıklı kişilerde

- 50-69 yaş arasında **%97**
- 70 yaş üzeri **%91** etkili

PHN'yi önlemede

- 50 yaş üzeri **%91**
- 70 yaş üzeri **%89** etkili



İmmüsupresif hastalarda aşı
etkili mi?

July 9, 2019

Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation A Randomized Clinical Trial

Adriana Bastidas, MD¹; Javier de la Serna, MD²; Mohamed El Idrissi, MSc³; et al

Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis

Alemnew F Dagneu, MD^a · Prof Osman Ilhan, MD^b · Prof Won-Sik Lee, MD^c · Dariusz Woszczyk, MD^d · Prof Jae-Yong Kwak, MD^e · Stella Bowcock, MBBS^f · et al. Show more

Affiliations & Notes ▾ Article Info ▾ Linked Articles (2) ▾

Efficacy and serious adverse events profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with pre-existing potential immune-mediated diseases: a pooled *post hoc* analysis on two parallel randomized trials

Alemnew F. Dagneu¹, Debora Rausch², Caroline Hervé^{3,a}, Toufik Zahaf⁴, Myron J. Levin⁵ and Anne Schuind¹; for the ZOE-50/70 study group*

- Otolog hematopoetik kök hücre nakli geçiren
- 922 aşı-924 plasebo
- Aşı/Plasebo 30 vs 94, 1000 kişi/yıl
- Aşı etkinliği %68,2

- İmmüsupresif kanser tedavisi gören hematolojik maligniteli yetişkinler
- 286 aşı-283 plasebo
- Aşı etkinliği 87.2%

- İmmun-mediated disease
- 983 aşı-960 plasebo
- Aşı etkinliği 90.5%

Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, et al.; ZOE-HSCT Study Group Collaborators. Effect of recombinant zoster vaccine on incidence of herpes zoster after autologous stem cell transplantation: a randomized clinical trial. JAMA 2019;322:123–33.

Dagneu AF, Ilhan O, Lee WS, et al.; Zoster-039 Study Group. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. Lancet Infect Dis 2019;19:988–1000.

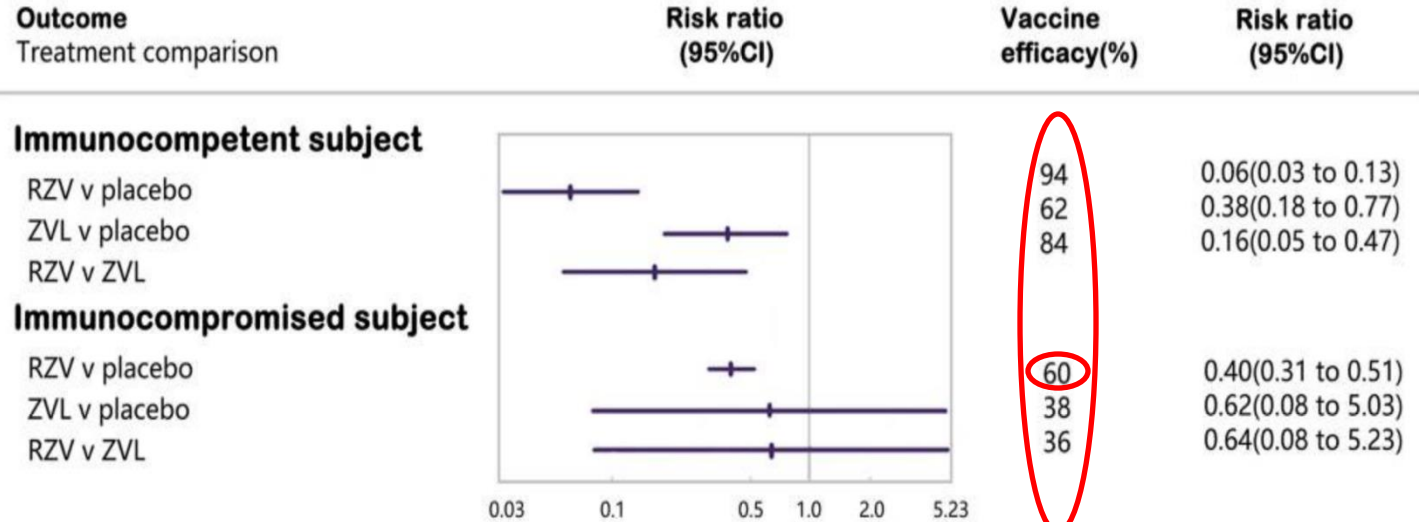
Dagneu AF, Rausch D, Hervé C, et al.; ZOE-50/70 Study Group. Efficacy and serious adverse events profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with pre-existing potential immune-mediated diseases: a pooled post hoc analysis on two parallel randomized trials. Rheumatology (Oxford) 2021;60:1226–33.

Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccine in the immunocompetent and immunocompromised subjects: A systematic review and network meta-analysis

Yue Xia[†], Xue Zhang[†], Liuren Zhang and Chuanxi Fu*
Institute of Infectious Disease and Vaccine, School of Public Health, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, China

İmmunkompetan ve immunkompromize bireylerde Herpes Zoster aşısının etkinliği, etkililiği ve güvenliğinin değerlendirildiği meta-analiz

17 RKÇ, 10 kohort çalışması



- RZV, VZL'ye göre daha etkili
- İmmunkompromize hasta grubunda, 6 RCT;
 - RZV aşısı plaseboya kıyasla **%60 etkili** (95% CI:49-69%)
 - RZV'nin immunkompromize hastalardaki etkisi immunokompetan hastalardan daha düşük
 - RZV aşısı, güvenlik endişeleri olmaksızın bağışıklık sistemi baskılanmış kişileri HZ enfeksiyonuna karşı korumakta



Aşılama için en uygun zaman nedir?



- Mümkün olduğunca hastalar bağışıklık baskılanmadan önce aşılanmalıdır
- Aksi takdirde, bağışıklık yanıtının en güçlü olma olasılığının olduğu zamanlarda
 - İlaç etkisinin en düşük olduğu ve
 - Stabil hastalık dönemlerinde aşılama düşünülmelidir



Antiviral tedavi altında RZV aşısı yapılabilir mi?



- RZV canlı bir virüs aşısı değildir
 - Bu nedenle, hastalar antiviral ilaçlar alırken RZV uygulanabilir



Hematopoietik kök hücre nakil
alıcılarında RZV ne zaman
yapılmalı?



- Antiviral tedavinin kesilmesinden önce aşılama tercih edilir
- Otolog HCT: **Nakilden en az 3-12 ay sonra**
- Allojeneik HCT: **Nakilden en az 6-12 ay sonra**



Solid organ nakil alıcılarında
RZV ne zaman yapılmalı?



- Mümkün olduğunca nakilden önce
- Mümkün değilse **nakilden en az 6-12 ay sonra**
- Tercihen greft fonksiyonunun stabil olduğu bir zamanda ve idame immüsupresyon altında

Table 2. Local adaptation of HZ prophylaxis in the IC population.

Category	Population at HZ risk	Recommended timing	Recommended strategy	Guidelines consistent with local recommendation
Hematology	HSCT (autologous & allogenic)	Autologous: at timepoint of ≥3 months post-transplant	RZV	ACIP/CDC (2022) ^{45,48}
		Allogenic: at timepoint of ≥6 months post-transplant		ASCO (2024) ⁵⁰
		Autologous: post-transplant, for duration of ≥ 6–12 months	Antivirals	NCCN (2023) ⁴⁹
		Allogenic: post-transplant, for duration of ≥1 year		
	Hematological malignancies ^a	Pre-treatment or when patient is not actively immunosuppressed ^b	RZV	ACIP/CDC (2022) ^{45,48}
		During treatment including periods of immunosuppression ^c	Antivirals	NCCN (2023) ⁴⁹
Oncology	Under immunosuppression ^d	When the immune response is likely to be the most robust	RZV	ACIP/CDC (2022) ^{45,48}
		On B-cell depleting agents: at least 4 weeks prior to the next scheduled therapy		ACIP/CDC (2022) ^{45,48} ASCO (2024) ⁵⁰
	Cancer patients scheduled for treatment (chemotherapy, immunosuppressants, radiation therapy, splenectomy)	Pre-treatment or in window periods without active antitumor treatment, and when the immune system is not actively immunosuppressed	RZV	ACIP/CDC (2022) ^{45,48} ASCO (2024) ⁵⁰
		During treatment including periods of immunosuppression ^c	Antivirals	NCCN (2023) ⁴⁹
	Cancer survivors (disease-free for ≥5 years)	Disease-free patients can be treated according to recommendations for immunocompetent patients	RZV	AIOM (2022) ⁵¹
	Multiple comorbidities, e.g. cardiovascular, pulmonary, renal, liver chronic diseases, diabetes	When the immune system is not actively immunosuppressed	RZV	AIOM (2022) ^{51,52}
Nephrology	Renal diseases (glomerular disease, nephrotic syndrome, CKD)	Prior to planned immune suppression or when the immune system is not actively immunosuppressed	RZV	KDIGO (2021) ⁴⁶
	CKD patients including ESRD and kidney failure	Timing not specified	RZV	New Zealand Ministry of Health (2023) ⁴⁷
		Timing not specified, but can be administered in patients on dialysis		NKF ⁵³
Solid organ transplant	Transplant candidates or recipients (e.g. lung, heart, liver, pancreas, intestine)	Pre-transplant when possible, or 6 months post-transplant	RZV	ACIP/CDC (2022) ^{45,48}
Rheumatology	Under immunosuppressants (include but not limited to b/tsDMARDs)	Preferably prior to initiation of immunosuppressive medications or at low levels of immunosuppression (in context of disease)	RZV	ACIP/CDC (2022) ^{45,48}
		Deferral till glucocorticoids tapered to equivalent of prednisone <20 mg/day	RZV	ACR (2023) ⁶⁵
		At least 4 weeks prior to the next scheduled anti-B cell therapy	RZV	ACIP/CDC (2022) ^{45,48}
	Autoimmune inflammatory rheumatic diseases	Optimally administered in the setting of well-controlled diseases	RZV	ACIP/CDC (2022) ^{45,48} EULAR (2019) ⁵⁵
HIV	Including patients under ART and/or with advanced HIV	No delay necessary ^e	RZV	ACIP/CDC (2022) ^{45,48}

Romatolojik hastalıklar İmmüsupresyon altında;

- Tercihen immünosüpresif ilaçların başlatılmasından önce veya
- En düşük immünosüpresif düzeyde
- Glukokortikoidler prednizon <20 mg/gün eşdeğerine düşürülene kadar ertelenmeli

Bir sonraki planlanan anti-B hücre tedavisinden en az 4 hafta önce Otoimmün inflamatuvar romatizmal hastalıklar;

- Hastalığın en iyi kontrol altında olduğu dönemde

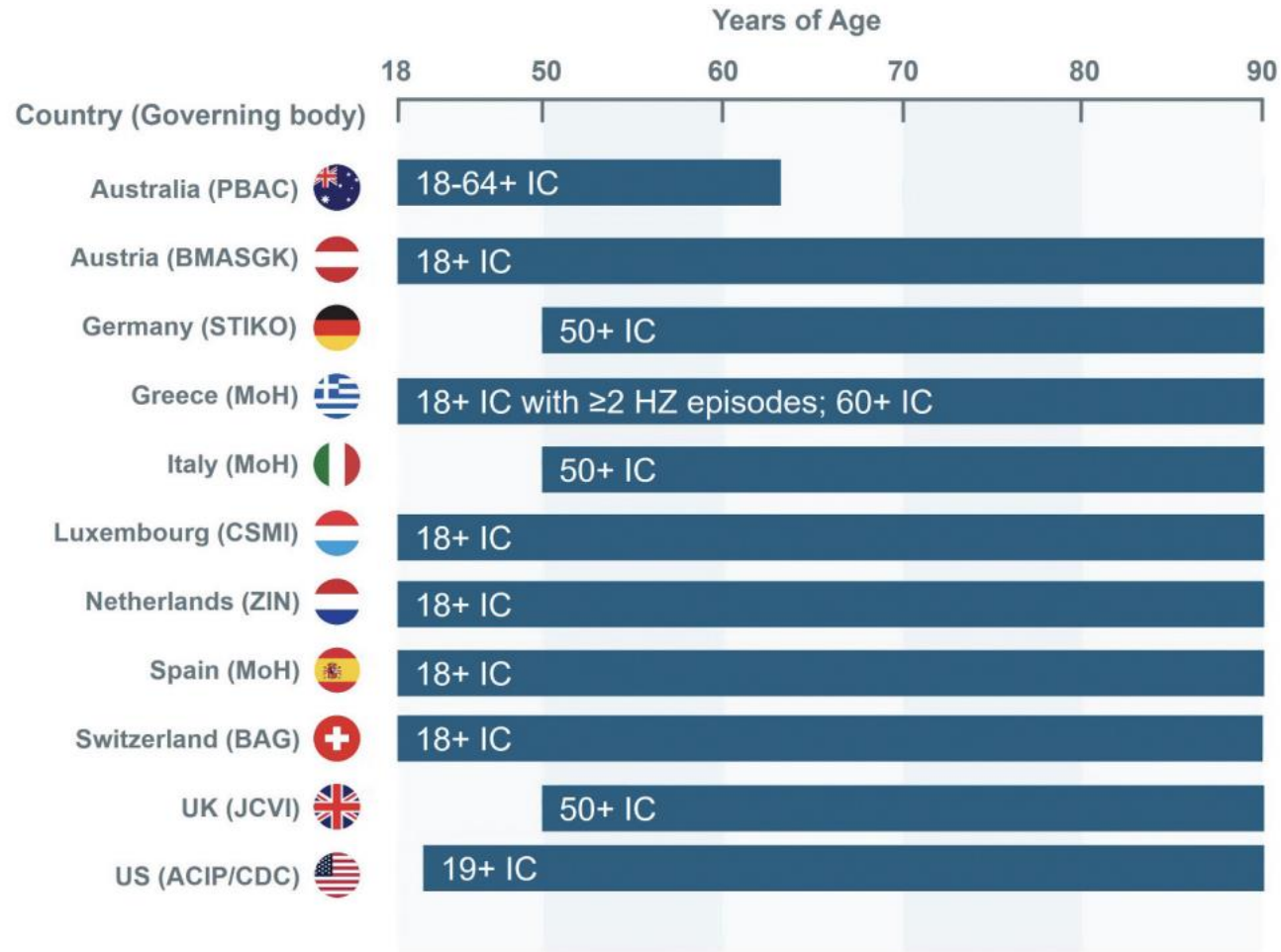


RZV aşısı güvenli mi?



RZV'nin güvenliği;

- İmmüno Kompromize ve İmmüno Kompetan Gruplar arasında
 - Enjeksiyon yeri reaksiyonları veya sistemik advers olay riskinde istatistiksel bir fark yok
 - Enjeksiyon yeri reaksiyonları genellikle hafif ila orta şiddette
 - Özellikle immüno Kompromize popülasyonda RZV sonrası Guillain-Barré sendromu gelişimine ilişkin veriler kısıtlı
 - Ancak ABD verilerini kullanan çalışmalar genel veya immüno Kompetan yaşlı yetişkin popülasyonunda riskin düşük olduğunu göstermekte



- Ocak 2024 yılı itibari ile
- 11 ülke
- İmmüsupresyon veya artmış risk altında olan kişiler için RZV aşısı
- Bu bölgelerden 7'si, 18 yaş ve üzeri bireylere RZV geri ödemesi için uygunluğu genişletmiş

Figure 2. National Immunization Programs covering RZV for IC populations.^{45,48,58–63} Abbreviations: ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices; BAG: Federal Office of Public Health; BMASGK: Federal Ministry of Social Affairs, Health, Care and Consumer Protection; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CSMI: Higher Council for Infectious Diseases; HZ: Herpes zoster; IC: Immunocompromised; JCVI: Joint Committee on Vaccination and Immunization; MoH: Ministry of Health; PBAC: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; RZV: Recombinant Zoster Vaccine; STIKO: Standing Committee on Vaccination at the Robert Koch Institute; ZIN: National Health Care Institute.

RESULTS



VZV reaktivasyonu için en önemli risk faktörü yaş veya immunsupresyon ilişkili VZV'ye spesifik hücresel immün yanıtındaki azalmadır

İmmunsupresif ilaçlar etki mekanizması ile ilişkili olarak farklı enfeksiyon risklerini artırmaktadır
Her immunsupresif ilaç VZV reaktivasyon riski açısından değerlendirilmelidir

TNF-alfa inhibitörleri, alemtuzumab, sfingozin 1-fosfat reseptör inhibitörleri, JAK inhibitörleri ve proteozom inhibitörleri gibi immünosüpresif tedaviler VZV reaktivasyon riskini artırmaktadır

VZV reaktivasyon risk artışı olan hastalara uygulanabilecek ve etkili bir rekombinant zona aşısı mevcuttur
Risk grubundaki hastalar antiviral profilaksi veya RZV aşılması için değerlendirilmelidir



İlginiz için teşekkürler