



## IMUNIZAREA COPIILOR CU AFECȚIUNI REUMATICE

Silvia FOCA<sup>1</sup>, Angela CRACEA<sup>2</sup>, Ninel REVENCO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului, Republica Moldova

<sup>2</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

Autor corespondent: Ninel Revenco, e-mail: [ninel.revenco@usmf.md](mailto:ninel.revenco@usmf.md)

**Keywords:** *heumatic diseases, children, vaccine, immunity.*

### IMMUNIZATION OF CHILDREN WITH RHEUMATIC DISEASES

**Introduction.** *The development of vaccines enables protection against many potentially fatal infectious diseases, reducing mortality worldwide. Vaccinating children with autoimmune diseases is vitally important.*

**Material and methods.** *A structured search was performed in PubMed and HINARI, using Romanian and English search terms: rheumatic diseases, children, vaccine, immunity.*

**Results.** *Children with autoimmune rheumatic diseases are at higher risk of infections and need a personalized vaccination schedule, taking into account disease activity, background treatment, risk of infections, vaccine safety and efficacy. The new EULAR 2021 vaccination recommendations for children with rheumatic diseases include general principles such as timing of vaccination, relationship with immunosuppressive treatment, relationship with the national immunization program and responsibilities. General principles are separated from individual recommendations for specific vaccinations, patient groups or drugs.*

**Conclusions.** *Immunization in children with autoimmune/autoinflammatory rheumatic diseases undergoing immunosuppressive treatment needs to be promoted and supported, and the importance of completing vaccination schedules should be emphasized. Strategies to compensate for lower vaccine responses or rapid antibody decline include measuring antibody levels to determine the optimal time to administer booster doses as needed. Larger studies are needed that include children with rheumatic diseases, in order to develop evidence-based guidelines for their vaccination.*

**Cuvinte-cheie:** *maladii reumatice, copii, vaccin, imunitate.*

**Introducere.** *Dezvoltarea vaccinurilor permite protecția împotriva multor maladii infecțioase cu potențial fatal, scăzând mortalitatea la nivel mondial. Vaccinarea copiilor cu maladii autoimune prezintă o importanță vitală.*

**Material și metode.** *A fost efectuată o cercetare structurată în PubMed și HINARI, folosind termenii în limba română și engleză: maladii reumatice, copii, vaccin, imunitate.*

**Rezultate.** *Copiii cu maladii reumatice autoimune prezintă un risc mai mare pentru infecții și au nevoie de un program de vaccinare personalizat, luând în considerare evoluția bolii, tratamentul de fond, riscul pentru infecții, siguranța și eficacitatea vaccinului. Noile recomandări EULAR 2021 de vaccinare a copiilor cu maladii reumatice includ principiile generale – momentul vaccinării, relația cu tratamentul imunosupresor și cu programul național de imunizare, dar și responsabilități. Principiile generale sunt separate de recomandările individuale privind vaccinările specifice, grupuri de pacienți sau medicamente.*

**Concluzii.** *Imunizarea copiilor cu maladii reumatice autoimune/autoinflamatorii supuși tratamentului imunosupresiv se impune a fi promovată și susținută, iar importanța finalizării schemelor de vaccinare ar trebui subliniată. Strategiile pentru compensarea celor mai mici răspunsuri la vaccin sau declinul rapid al anticorpilor includ măsurarea nivelurilor de anticorpi pentru a determina momentul optim pentru administrarea dozelor de rapel la necesitate. Sunt indispensabile studiile cât mai vaste care ar include copiii cu afecțiuni reumatice, pentru a fi posibilă realizarea ghidurilor bazate pe dovezi în vaccinarea acestora.*

## INTRODUCERE

Una dintre realizările majore în medicină este dezvoltarea vaccinurilor, care protejează și previn bolile infecțioase cu potențial fatal, diminuând mortalitatea la nivel mondial. Cu toate acestea, focarele recente de boli prevenibile prin vaccinare, cum ar fi rujeola, arată că atingerea unei acoperiri suficiente prin vaccinare a populației la nivel internațional rămâne o provocare (1, 2).

## MATERIAL ȘI METODE

A fost efectuată o analiză structurată în PubMed și HINARI, folosind termenii în limba română și engleză: maladii reumatice, copii, vaccin, imunitate. În această lucrare vom rezuma datele actuale și cele mai recente recomandări privind vaccinarea cu vaccinurile vii-atenuate și non-vii la pacienții cu maladii reumatice, inclusiv vaccinarea împotriva infecției SARS-CoV-2 (COVID-19). Studiile incluse în recomandările EULAR 2011 și actualizate în 2021 pentru vaccinarea pacienților cu maladii autoimune/autoinflamatorii au fost luate în considerare împreună cu studiile mai recente în acest sens, inclusiv cele cu privire la infecția COVID-19 la pacienții cu maladii reumatice.

## REZULTATE

Vaccinarea copiilor cu maladii autoimune prezintă o importanță vitală, în primul rând, prin susceptibilitatea crescută la infecții a acestei categorii de copii, din cauza condițiilor de bază care le afectează sistemul imunitar și le influențează mecanismele de apărare naturală împotriva diferiților agenți infecțioși. Un alt motiv ar fi necesitatea inițierii oportune a terapiei imunosupresoare din momentul stabilirii diagnosticului, care de obicei durează mai multe luni sau chiar ani până când tratamentul poate fi redus sau întrerupt, o provocare a vaccinării în această populație. Este cunoscut faptul că majoritatea medicamentelor imunosupresoare vor afecta capacitatea sistemului imunitar al acestor copii într-un grad diferit în dependență de agent, reducându-le capacitatea de a răspunde la multe dintre vaccinuri. În plus, este recomandată utilizarea doar a vaccinurilor nevii în timpul tratamentului imunosupresor, iar utilizarea vaccinurilor vii atenuate trebuie evaluată individual cu atenție.

La copiii cu maladii autoimune aflați sub tratament imunosupresor cu diferiți agenți indicația pentru fiecare vaccin în parte poate fi complicată

și devine o dilemă pentru specialiștii care îngrijesc acești copii în decizia unei scheme de vaccinare. Mai mult, o serie de preocupări, concepții greșite și întrebări fără răspuns au condus la scăderea ratelor de vaccinare la copiii cu boli autoimune cronice pe parcursul ultimului deceniu (3). De exemplu, în urma unui studiu efectuat în Ljubljana, Slovenia s-a dovedit că doar 65% dintre adolescenții cu boli reumatice cu vârsta de 18 ani erau la zi cu vaccinurile, cel mai frecvent fiind omis vaccinul anti-hepatita B (VHB) și ROR (4), numai 10% au primit vaccinul antigripal sezonier și 4% au primit vaccinul antigripal sezonier – vaccinul pneumococic 13-valent conjugat (PCV13) (4). În mod similar, 40% dintre copiii cu artrită juvenilă idiopatică (AJI) din Canada au prezentat o fișă de vaccinare incompletă pentru vârsta lor (3). Rezultatele acestor studii au constatat că medicii specialiști care monitorizează pacienții cu boli autoimune nu au efectuat supravegherea responsabilă a programelor de vaccinare pentru pacienții lor (5). În plus, părinții și chiar specialiștii au fost nesiguri cu privire la siguranța administrării unor vaccinuri la copiii cu maladii autoimune supuși tratamentului imunosupresor (4). Aspectele de siguranță în ceea ce privește potențialele interferențe ale vaccinării asupra maladiilor autoimune, precum și întrebarea dacă vaccinarea pe fondalul tratamentului imunosupresor este suficient de imunogenă/protectoare, sunt în mod repetat subiecte de discuție și dezbateri. Specialiștii sunt foarte îngrijorați de potențialul pericol al administrării unui vaccin viu atenuat la un copil cu o maladie autoimună, în special în condițiile de imunosupresie scăzută, din cauza riscului de a provoca infecții asociate cu virusul vaccinal. În plus, recomandările actuale de vaccinare a copiilor cu tulburări mediate imun se bazează adesea pe un eșantion de dimensiuni mici, cu niveluri scăzute de dovezi, în special pentru utilizarea de vaccinuri vii atenuate (6, 7, 8).

Tulburările autoimune la copii includ bolile autoimune sistemice și bolile autoimune specifice unui singur organ, cum ar fi tractul digestiv (maladie inflamatorie intestinală), ochi (uveita), piele (psoriazis) sau sistemul nervos central (scleroza multiplă). Acești copii sunt supuși tratamentului imunosupresor similar pentru a controla boala, care include medicamentele imunomodulatoare tradiționale, cum ar fi glucocorticoizii (GCS), medicamentele antireumatice care modifică boala (DMARD) și medicamente biologice.

În prezent, DMARD-urile sunt divizate în: sintetice convenționale (csDMARDs), biologice (bDMARDs) și sintetice țintite (tsDMARDs).

Copiii cu maladii reumatice autoimune prezintă un risc mai mare pentru infecții datorită maladiei de fond, dar și ca urmare a tratamentului imunosupresor cronic la care sunt supuși. Vaccinarea este cea mai eficientă și economică metodă de prevenire a maladiilor infecțioase (9). Copiii cu maladii reumatice sunt adesea sub vaccinați și, prin urmare, prezintă un risc mai mare de boli infecțioase care pot fi prevenite prin vaccinare, deoarece părinții și medicii pediatri refuză sau amână vaccinările din motive de siguranță (10, 11). Comparativ cu copiii sănătoși imunogenitatea vaccinurilor la copiii și adolescenții cu maladii reumatice (artrita juvenilă idiopatică) s-a dovedit a fi redusă și ar putea exista preocupări cu privire la potențialul de agravare a activității bolii (12, 13).

Imunogenitatea și siguranța vaccinurilor la copiii cu maladii reumatice au fost revizuite anterior (6, 14). Cu toate acestea, pe parcursul ultimului deceniu, noi agenți imunosupresori au devenit disponibili pentru tratamentul maladiilor autoimune la copii și suplimentar au fost publicate studii privind imunogenitatea vaccinurilor în acest grup. Prin urmare, este nevoie de o imagine de ansamblu actualizată la acest subiect pentru a asigura utilizarea sigură și cea mai benefică a vaccinurilor la acest grup de copii.

Mai multe studii au raportat rate similare de infecție gravă la copiii cu artrită juvenilă idiopatică (AJI) care primesc bDMARD sau csDMARD (15, 16). Cu toate acestea, alte studii au raportat că cele mai mari rate de infecție au prezentat copiii tratați cu bDMARD, în special anti-TNFa (cum ar fi etanercept și infliximab) (15, 17 - 19) sau tratamentul combinat al csDMARDs (cum ar fi Metotrexat) și bDMARDs (20). Infecțiile tractului respirator superior (inclusiv gripa severă) au fost printre cele mai frecvente infecții, împreună cu varicela complicată (15, 17 - 22).

Deoarece majoritatea pacienților cu boli reumatice autoimune au fost supuși preponderent unui tratament de fond combinat mai degrabă decât a unui tratament cu un singur agent, este deosebit de dificil de a concepe un studiu clinic pentru a evalua efectul diferitelor regimuri imunosupresoare privind riscul de infecție și pentru a înțelege biologia din spatele oricărui risc infecțios.

Actualmente există vaccinuri contra bolilor infecțioase la copii: virusul gripal, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, infecția meningococică, poliovirusuri, varicela, rujeola, oreion, rubeola, Human papilloma virus, virusul hepatitei A (HAV) și B (HBV) și vaccinuri de călătorie (împotriva febrei galbene, antirabic și tifoid).

### **Recomandări EULAR 2021 versus 2011**

Pacienții cu maladii reumatice autoimune sau autoinflamatorii au nevoie de un program de vaccinare personalizat, luând în considerare evoluția bolii, tratamentul de fond, riscul pentru infecții, siguranța și eficacitatea vaccinului. Astfel, Alianța Europeană a Asociațiilor pentru Reumatologie (EULAR) în anul 2011 a elaborat primul set de recomandări pentru vaccinarea pacienților pediatrici cu maladii reumatice autoimune sau autoinflamatorii (6). Aceste recomandări s-au bazat pe 27 de manuscrise care se adresează în mod special pacienților pediatrici. Nu au fost constatate date despre vaccinul papilomavirus (HPV), doar o lucrare a fost disponibilă cu referință la vaccinul pneumococic, însă informațiile privind siguranța și imunogenitatea vaccinurilor vii atenuate au fost incerte (23, 24).

Utilizatorii țintă ale recomandărilor EULAR actualizate sunt profesioniștii din domeniul sănătății implicați în managementul și vaccinarea pacienților pediatrici cu maladii reumatice autoimune/autoinflamatorii, inclusiv a medicilor pediatri, reumatologilor pediatri, medicilor generaliști, asistentelor medicale, farmaciștilor și profesioniștilor din domeniul sănătății primare implicați în executarea Programului Național de Imunizare (PNI). Vaccinarea sigură implică faptul că vaccinurile nu vor avea efecte adverse severe, nu vor agrava maladia de fond și nu vor provoca infecții în cazul vaccinurilor vii atenuate.

Noile recomandări EULAR 2021 de vaccinare a copiilor cu maladii reumatice includ principiile generale care servesc drept bază pentru această actualizare. Aceste principii sunt generice și includ aspectele esențiale ale vaccinării pacienților pediatrici cu maladii autoimune/autoinflamatorii reumatice, cum ar fi momentul vaccinării, relația cu tratamentul imunosupresor, relația cu PNI și responsabilități. Principiile generale sunt separate de recomandările individuale privind vaccinările specifice, grupuri de pacienți sau medicamente (tab. 1).

Tabelul 1. Principii generale pentru vaccinarea copiilor și adolescenților.

Nr d/o	Principii	Nivelul de acord (%)
1.	Statutul de vaccinare, indicațiile pentru vaccinări adiționale Programului Național de Imunizare (PNI) și indicațiile pentru amânarea vaccinărilor conform PNI trebuie să fie evaluat anual de specialistul curant al pacienților pediatrici cu maladii autoimune/autoinflamatorii.	100%
2.	Vaccinările trebuie administrate de preferință în timpul perioadei inactivă a maladii de fond.	100%
3.	Dacă este posibil, vaccinările trebuie administrate cu 2-4 săptămâni înainte de începerea terapiei imunosupresive (în special terapiile de epuizare a celulelor B), dar tratamentul necesar nu ar trebui amânat niciodată imunosupresivi*	81%
4.	Respectați PNI-urile și regulile generale aplicabile vaccinurilor de călătorie, cu excepția vaccinurilor vii atenuate la toți pacienții	100%
5.	Vaccinurile nevii pot fi administrate la pacienții pediatrici cu maladii autoimune/autoinflamatorii tratați cu glucocorticosteroizi sau DMARD.	100%
6.	Vaccinurile vii atenuate trebuie evitate la copiii cu maladii autoimune/autoinflamatorii imunosuprimați*, cu excepția rapelului ROR și varicela în condiții specifice.	100%

Gradul de recomandare al vaccinurilor a crescut pe baza unor noi date privind siguranța (vaccinul ROR și VZV) și imunogenitatea (vaccinul pneumococic conjugat (PCV) și vaccinul HPV). Procedura de vot Delphi a marcat niveluri ridicate de acord și nici una dintre recomandări nu avea un nivel de acord sub 7.5 (tab. 2).

### ***Vaccinarea cu vaccinuri vii-atenuate***

Programele de vaccinare pentru vaccinurile ROR și VZV diferă între ele în diferite țări. În timp ce prima doză de vaccin ROR este administrată în jurul vârstei de 9-15 luni în toate țările, momentul administrării celei de-a doua doze, diferă în mare măsură. Rapelul cu ROR și VZV este recomandat înainte de vârsta de 2 ani în Elveția și Australia, iar între 4 și 6 ani în Franța, Spania, Regatul Unit, SUA și Canada, însă în Ungaria, Țările de Jos, Estonia, Norvegia, Polonia și Republica Slovacă - până la 9 ani. (25). Majoritatea țărilor europene nu vaccinează împotriva varicelei, în timp ce vaccinul VZV face parte din programul de vaccinare de rutină în Australia, Canada și SUA. Prin urmare, în funcție de vârsta la debutul bolii autoimune, copilul s-ar putea să nu fie imun împotriva rujeolei și varicelei la momentul stabilirii diagnosticului. La copiii sănătoși, vaccinul VZV este eficient în proporție de 82% în prevenirea oricărei forme de varicelă după o doză și 98% - după 2 doze, dar 100%

eficient în prevenirea rujeolei severe după o singură doză. Vaccinul ROR este foarte sigur și eficient la copiii sănătoși. O doză de vaccin are o eficacitate de 93%, în timp ce două doze sunt eficiente în proporție de 97% în prevenirea rujeolei (26).

Riscul de infecții cu rujeolă și varicelă la copiii imunocompromiși este și mai important la momentul actual, datorită prevalenței ezitării pentru vaccinare și a intensificării focarelor de rujeolă la nivel mondial. Prin urmare, asigurarea unei imunități protectoare împotriva rujeolei și varicelei la copiii imunodeprimați este destul de provocatoare. Odată ce tratamentul imunosupresor a fost inițiat nu mai este posibilă vaccinarea împotriva acestor boli, deoarece sunt disponibile numai vaccinuri vii atenuate. În plus, vaccinarea copiilor în faza acută a bolii cu un vaccin viu atenuat este adesea dificilă, fiind necesar un interval de minim 4 săptămâni între vaccinări și începutul imunosupresiei, chiar și mai mult dacă sunt necesare două doze. Practic nu există date privind vaccinarea primară cu ROR la copiii imunodeprimați, deoarece prima doză a acestui vaccin este administrată de obicei înainte de debutul majorității bolilor autoimune.

Vaccinurile vii atenuate trebuie evitate la pacienții cu terapie imunosupresivă, din cauza riscului de infecții cu agentul patogen atenuat. Spre exemplu, un raport de caz a descris la un copil cu vârsta

de 3 luni, născut dintr-o mamă cu boala Crohn, care utilizează infliximab, care a avut o infecție micobacteriană letală indusă de vaccinarea BCG (27). Un alt caz raportat a fost al unui pacient, care fiind supus tratamentului biologic cu infliximab, a fost vaccinat din neatenție cu vaccin de febră galbenă (YF), iar la interval de 1 săptămână de la vaccinare a dezvoltat febră și mialgie, cu o ușoară creștere a transaminazelor și viremie detectabilă (28).

În conformitate cu principiile generale, pacienții cu (b)DMARD sunt considerați imunodeprimați, așa cum au fost definiți mai sus, iar vaccinurile vii

atenuate ar trebui să fie evitate la acești pacienți. Cu toate acestea, vaccinurile vii atenuate pot fi luate în considerare la pacienții care utilizează terapia (b-)DMARDS în mod individual, punând în balanță riscul de infecții, versus riscul ipotetic de inducere a infecțiilor prin vaccinare. Aceste recomandări se referă numai la vaccinurile vii atenuate sistemice, care sunt injectate intramuscular sau subcutanat și nu la vaccinurile pentru mucoase, cum ar fi vaccinurile vii atenuate antigripal și rotavirus. Studii privind siguranța acestor vaccinuri mucoase la copiii imunodeprimați încă lipsesc.

Tabelul 2. Recomandări pentru vaccinarea pacienților pediatrici cu maladii autoimune/autoinflamatorii.

Nr d/o	Recomandări	Grad de recomandare	Nivelul de acord: medie/interval 0-10 (% ≥8)
1.	Vaccinarea sezonieră antigripală cu vaccinul non-viu trebuie strict luată în considerare pentru pacienții pediatrici cu maladii autoimune/autoinflamatorii tratați cu glucocorticosteroizi sau DMARD.	C	8,5 (93%)
2.	Vaccinarea pneumococică cu VPC10 sau VPC13 este recomandată la toți pacienții pediatrici cu maladii autoimune/autoinflamatorii nevaccinați.	C	8,8 (73%)
3.	Vaccinarea antitetanos trebuie administrată în conformitate cu recomandările pentru populația generală. În cazul unei indicații pentru vaccinarea cu toxoid tetanic, imunizarea pasivă este recomandată pentru pacienții care primesc terapie de epuizare a celulelor B pe parcursul ultimelor 6 luni.	C	9,0 (80%)
4.	Vaccinarea cu papilomavirus uman ar trebui să fie strict luată în considerare la pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES) nevaccinați.	C	9,5 (93%)
5.	a) Vaccinarea de rapel ROR poate fi administrată pacienților pe fondal de tratament cu MTX.	A	9,6 (100%)
	b) Boosterul ROR poate fi luat în considerare la pacienții tratați cu glucocorticosteroizi în doză mică, preparate TNFi, anti-IL1 și anti-IL6.	C	9,1 (93%)
6.	a) Vaccinarea cu VZV trebuie luată în considerare cu strictețe în cazul vaccinării/infecției cu varicelă la pacienții cu MTX.	D	9,1 (100%)
	b) Vaccinarea VZV poate fi luată în considerare în vaccinarea împotriva varicelei/infecție la pacienții cu tratament cu glucocorticosteroizi în doză mică, terapie cu TNFi, anti-IL1 și anti-IL6	D	9,0 (93%)
7.	Vaccinarea împotriva febrei galbene trebuie evitată la toți pacienții imunodeprimați.	D	9,0 (93%)

DMARD, medicament antireumatic care modifică boala; LES, lupus eritematos sistemic; MTX, metotrexat; ROR, rujeola, oreon, rubeola; VPC, vaccin pneumococic conjugat; TNFi, factor de necroză tumorală inhibitor; anti-IL1, anti-interleukina 1; anti-IL6, anti-interleukina 6; VZV, varicela Zoster virus.

În momentul în care se suspectează o tulburare imunomediata, screening-ul pentru VZV și rujeolă trebuie efectuat sistematic prin istoric de infecție și vaccin, și dacă este posibil, confirmat prin serologie vaccinală (12). Dacă markerul surogat este sub pragul considerat protector, pacienții seronegativi pentru VZV și rujeolă ar trebui să fie vaccinați înainte de inițierea tratamentului imunosupresor sau a terapiei imunomodulatoare. Două doze de vaccin, la cel puțin 1 lună distanță trebuie administrate, iar ultima doză trebuie administrată cu  $\geq 1$  lună înainte de începerea tratamentului imunosupresor.

Conform recomandărilor EULAR, vaccinurile vii atenuate ar trebui evitate la copiii cu tratament imunosupresiv în doze mari (6, 29). Sigur că, este posibil ca replicarea vaccinului viu atenuat să nu fie suficient controlată sub imunosupresie puternică, în special vaccinurile atenuate având riscul teoretic al unei reveniri la forma virulentă, prin urmare la inducerea bolii manifeste (30, 31). În populația sănătoasă, această prezentare este extrem de rară, în general ușoară și autolimitată.

Conform recomandărilor EULAR, vaccinurile vii atenuate ar trebui evitate la copiii cu tratament imunosupresiv în doze mari (6, 29). Într-adevăr, este posibil ca replicarea vaccinului viu atenuat să nu fie suficient controlată sub imunosupresie puternică și vaccinurile atenuate au riscul teoretic al unei reveniri la forma virulentă, prin urmare la inducerea bolii manifeste (30, 31). În populația sănătoasă, această prezentare este extrem de rară, în general ușoară și autolimitată.

Intervalul la care un vaccin viu poate fi administrat în siguranță, după întreruperea medicamentului imunosupresor, depinde de farmacocinetica și farmacodinamica moleculei. În principiu, se consideră că timpul necesar pentru eliminarea preparatului imunosupresiv din organism este timpul de înjumătățire multiplicat de 5 ori, dar efectul lui poate dura mai mult. Pentru medicamentele anticitokinice, efectele imunosupresoare se consideră a fi de durată mai scurtă, decât pentru medicamentele care inhibă diviziunea celulară sau funcția celulară. Prin urmare, unele ghiduri recomandă utilizarea formulei „ $5 \times t_{1/2} + \text{efect imunosupresor}$ ” (care este de 2 săptămâni pentru preparatele anticitokinice și de 4 săptămâni pentru alte medicamente) (32). În general, se recomandă o perioadă de așteptare de cel puțin 4 săptămâni după întreruperea tratamentului

GCS în doză mare, cel puțin 3 luni după întreruperea tratamentului cu csDMARD și la cel puțin 3 luni după întreruperea unui bDMARDs (33).

Tabelul 3 rezumă efectele fiecărui medicament imunosupresor și timpul de așteptare necesar înainte de vaccinare, cu un vaccin viu atenuat. Aceste tabele trebuie considerate ca recomandări orientative și nu ca linii directoare stricte, conform consensului experților (25). Întârzierile au fost calculate în funcție de timpul de înjumătățire al medicamentului (de obicei cinci timpi de înjumătățire) și durata așteptată a efectului imunosupresor după întrerupere.

### ***Vaccinarea cu vaccinuri nevii (care conțin microorganisme inactivate)***

Mai multe studii au arătat că, vaccinurile nevii la copiii cu tulburări autoimune, tratate cu diverse medicamente imunosupresoare nu agravează boala și nu provoacă evenimente adverse grave, în comparație cu subiecții sănătoși, rezultate descrise în review-urile efectuate de Heijstek MW și Groot N. (6, 14). Pentru copiii cu maladii reumatice, EULAR recomandă respectarea ghidurilor naționale de vaccinare pentru difterie, Hib, hepatita A și B, pertussis, pneumococ, poliomielită, meningococi, rabie, tetanos și encefalită transmisă de căpușe, programele de vaccinare variind între țări (29). În tabelul 4 sunt prezentate recomandările pentru diferite vaccinuri nevii.

Atunci când este diagnosticată o boală care prezintă potențial pentru tratament imunosupresor, starea vaccinală a copilului ar trebui să fie verificată. Toate vaccinurile nevii pot fi administrate fără restricții, dar acestea trebuie administrate cu 2 săptămâni înainte de inițierea tratamentului, pentru a crește imunogenitatea. Este recomandat, dacă este posibil, aprecierea răspunsului imunizării prin testarea anticorpilor specifici vaccinului, în special după prima imunizare și la copiii tratați cu doze mari de imunosupresanți și bDMARDs.

### ***Vaccinul antigripal***

Vaccinarea antigripală sezonieră este recomandată anual tuturor copiilor cu tulburări mediate imun, tratați sau nu cu medicamentele imunosupresoare, deoarece gripa poate avea o evoluție severă și astfel, crește riscul de infecții bacteriene secundare (6). În primul an, se recomandă două doze de vaccin la pacienții  $< 9$  ani care nu au fost niciodată vaccinați împotriva gripei sau pentru

Tabelul 3. Recomandări pentru vaccinuri vii (25).

Vaccinul	Pentru cine	Doză și sincronizare	Controlul serologiei – pe termen scurt, pe termen lung	Comentariu
<b>Varicela</b>	Seronegativi pentru VZV	Două doze	Verificați serologia după prima doză, dacă e vaccinare rapel sau după a doua doză dacă este vaccinare primară	- Cu 4 săptămâni înainte de începerea imunosupresiei - Dozele de rapel, pot fi luate în considerare în cazul unei doze mici de medicament imunosupresiv*, dacă riscul personal de expunere este mare
<b>ROR</b>	Seronegativi pentru rujeolă	Două doze	Verificați serologia după prima doză dacă e vaccinare rapel sau după a doua doză dacă este vaccinare primară	- Cu 4 săptămâni înainte de începerea imunosupresiei - Dozele de rapel, pot fi luate în considerare în cazul unei doze mici de medicament imunosupresiv, dacă riscul personal de expunere este mare
<b>Vaccin viu tifoid</b>	Călătorii în regiuni endemice, dar utilizați vaccin neviu			Contraindicat copiilor imunodeprimați, de luat în considerare vaccinul polizaharidic neviu
<b>BCG</b>	Copiii care se întorc definitiv în țările endemice pentru tuberculoză			Contraindicat copiilor imunodeprimați
<b>Febra galbenă</b>	Călătorii în regiuni endemice			- Nu există date la copii - Dozele de rapel, pot fi luate în considerare în cazul unei doze mici imunosupresie dacă riscul personal de expunere este mare
<b>Rotavirus</b>	Urmați instrucțiunile locale			De obicei, nu se aplică, deoarece nu ar trebui să fie administrat după vârsta de 6 luni

ROR – rujeolă, oreon, rubeolă; BCG – bacilul Calmette-Guerin

Tabelul 4. Recomandări pentru vaccinuri nevii (25).

Vaccinul	Pentru cine	Doză și sincronizare	Controlul serologiei - pe termen scurt, pe termen lung	Comentariu
<b>Influenza</b>	Pentru toți	- O doză 1×/an în timpul sezonului de gripă - În primul an se recomandă două doze la pacienți <9 ani.	Nu (fără corelație de protecție)	Se recomandă administrarea membrilor familiei și contactilor apropiați
<b>HBV</b>	Seronegativi pentru anti-HBs (<10 UI/l)	Consultați programul național de vaccinare, de obicei: trei doze la 0, 1 și 6 luni și două doze la 0 și 6 luni pentru copii de 11–15 ani	Da, la 1 lună după prima imunizare și apoi în mod regulat dacă a rămas sub imunosupresie	Ar trebui să fie continuu >10 UI
<b>HAV</b>	Seronegativi pentru anti-HAV, călători	Consultați Programul Național de Vaccinare, de obicei: două doze la 0 și 6 luni	Da, la 1 lună după imunizarea primară	

<b>HPV</b>	9-26 ani	Consultați Programul Național de Vaccinare, de obicei: trei doze la 0, 1 și 6 luni și două doze la 0 și 6 luni pentru copii de 11-15 ani	Nu (fără corelație de protecție)	
<b>PPV23</b>	Recomandat doar în unele țări (America de Nord)	O doză la cel puțin 8 săptămâni după PCV13		
<b>PCV13</b>	Toți, în special pacienții cu nivelul complementului scăzut sau asplenie funcțională	Consultați Programul Național de Vaccinare, de obicei o doză după imunizarea generală din primii 2 ani de viață	Da, dacă e posibil la 1 lună, după vaccinare. Verificarea menținerii anticorpilor în mod regulat la copiii rămași pe imunosupresie, dacă este posibil	Administrați doze de rapel atunci când pragul de protecție este scăzut
<b>Hib</b>	Toți, în special pacienții cu nivelul complementului scăzut sau asplenie funcțională	O doză	Da, dacă e posibil la 1 lună, după vaccinare.	
<b>Vaccinul quadrivalent meningococci conjugat</b>	Toți, în special pacienții cu nivelul complementului sau asplenie funcțională, și cei care vor începe tratament cu eculizumab	Vezi Ghidul Național de Imunizare, dar de obicei, o doză <5 ani sau între 11 și 15 ani	Nu (fără corelație de protecție)	Dozele se repetă la fiecare 5 ani în caz de hiposplenism
<b>Serogrupul B meningococic</b>	Toți, în special pacienții cu nivelul complementului scăzut sau asplenie funcțională	Vezi Ghidul Național de Imunizare, dar de obicei două sau trei doze în funcție de vârstă	Nu (fără corelație de protecție)	Nu este licențiat în toate țările
<b>Difterie, tetanus</b>	Seronegativi pentru tetanos	Vezi Ghidul Național de Imunizare	Da, la 1 lună după prima imunizare și apoi, în mod regulat, dacă a rămas sub imunosupresie	Indiferent de vârstă, formularea pediatrică se recomandă din cauza concentrației mari a antigenului; - tetanos Ab titrul - ar trebui să fie verificat după vaccinare dacă se suspectă răspuns slab; - în funcție de vârstă, utilizați combinația DTPa-IPV + -Hib/HBV
<b>Virus poliomi- elită inactivat</b>	Toți, dar mai ales cei care pot călători în țări endemice	Vezi Ghidul Național de Imunizare	Nu (fără corelație de protecție)	
<b>Pertusis</b>	Cei din contactul cu copiii mici	Conform Programului Național de Imunizare	Nu (fără corelație de protecție)	



<b>Febra tifoidă</b>	În caz de călătorie în regiuni endemice	Conform Programului Național de Imunizare	Doar acest vaccin neviu este permis la copii imunodeprimați împotriva febrei tifoide
<b>Encefalita de căpușă</b>	Copii care locuiesc sau călătoresc în regiuni endemice (țări din vestul, nordul Europei; a se vedea harta OMS)	Trei doze la 0, 2-4 săptămâni și 6-12 luni, apoi rapel la fiecare 10 ani	Da, dacă este posibil, după 1 lună de la imunizarea primară
<b>Rabia</b>	În caz de călătorie în regiuni endemice	Conform Programului Național de Imunizare	

PPV23 – vaccin pneumococi polizaharidic simplu 23-valent; PCV13 – vaccin pneumococic conjugat 13 valent; HPV – human papilloma virus; HVB – hepatita virală B, HAV – hepatita virală A, Hib – influenza B.

care istoricul de vaccinare este necunoscut (34, 35). Vaccinarea cu vaccinul antigripal sezonier a membrilor familiei, dar și a altor contacte apropiate ar trebui să fie încurajată.

#### **Vaccinul hepatitei virale A (HAV)**

HAV ar trebui să fie oferit copiilor seronegativi cu tulburări autoimune care călătoresc frecvent în țări endemice. Programul ar trebui să respecte ghidurile naționale (25, 26, 34, 35). Se recomandă un control al răspunsului la vaccinul HAV la copii imunodeprimați prin serologie (36). Dacă este necesară o protecție pe termen scurt, se poate face o serologie la interval de 1 lună după prima doză și, la necesitate poate fi administrată a doua doză la un interval scurt. Pentru protecție pe termen lung, serologia trebuie efectuată la un interval de 1 lună după ultima doză (6 luni după prima doză) și, dacă este necesar, se administrează vaccin suplimentar.

#### **Vaccinul hepatitei virale B (HVB)**

Vaccinarea împotriva hepatitei virale B este recomandată copiilor cu tulburări autoimune din cauza riscului dezvoltării bolii severe în timpul imunosupresiei. Toți copiii ar trebui să fie examinați prin serologie la scurt timp după diagnostic. HVB ar trebui să fie administrat copiilor seronegativi (fără anti-HBs anticorpi) conform ghidurilor naționale, care este în trei doze la 0, 1 și 6 luni pentru majoritatea țărilor (și în unele țări două doze la 0 și 6 luni pentru copii de 11-15 ani). Dacă este nevoie de protecție mai rapidă, este indicată schema accelerată (1, 7, 21 de zile, 6-12 luni), de exemplu pacienții care trebuie să înceapă imunosupresia

în mod urgent. În cazul în care familia pacientului călătorește mult și imunitatea naturală împotriva hepatitei A nu a fost dobândită încă, se recomandă vaccinurile combinate HAV-HVB (Twinrix®), deoarece sunt mai imunogenice decât HVB monovalent. Totodată, se recomandă verificarea titrului de anticorpi la o lună după vaccinarea a 3-a (schema 0, 1 și 6 luni) și după a 4-a doză dacă schema este 0, 7, 21 de zile și 6-12 luni. Nivelurile de anticorpi anti-HBs >100 mUI/ml ar trebui atins.

Dacă este necesară doza de rapel, poate fi administrată. Nu există date despre doze maxime de administrare a vaccinului în cazul absenței răspunsului, dar de obicei se administrează până la șase doze. În plus, Twinrix® poate fi administrat la copiii imunodeprimați, în cazul absenței de răspuns (de obicei trei doze la 0, 1 și 2 luni) conform unui studiu recent efectuat de Raven et al (37).

Menținerea anticorpilor HBs trebuie monitorizată în mod regulat la copiii supuși tratamentului imunosupresiv. O doză de rapel de vaccin HVB trebuie administrată dacă anticorpii anti-HBs scad sub 10 UI/l.

#### **Vaccinul papiloma virus uman (HPV)**

Vaccinarea HPV este recomandată adulților tineri cu vârsta cuprinsă între 11 și 26 de ani cu maladii autoimune conform PNI. Rezultatele studiilor anterioare a imunogenității sugerează că, evaluarea răspunsului la vaccin și persistența anticorpilor după vaccinarea HPV, în acest grup de subiecți poate fi utilă, deși încă nu a fost recunoscută o limită de seroprotecție, pentru această grupă de vârstă (35 - 36).

### ***Vaccinul pneumococic***

*Streptococcus pneumoniae* este un agent patogen uman cu incidență relativ înaltă, care afectează toate grupele de vârstă, iar datorită mortalității, morbidității crescute și a tratamentului costisitor, prevenirea infecției pneumococice este prioritatea OMS (38 - 40). În recomandările EULAR 2011, vaccinarea împotriva infecției pneumococice putea fi luată în considerare la pacienții care primesc medicamente imunosupresoare în doze mari sau agenți biologici înainte de inițierea terapiei. Această recomandare a fost modificată în anul 2021, iar vaccinul pneumococic conjugat este inclus în PNI în majoritatea țărilor. Includeerea PCV în PNI a fost argumentată în baza ratei înalte a bolii pneumococice invazive (bacteriemie, meningită sau altă infecție a unui loc normal steril) la copii mici și eficacitatea dovedită a diferitor vaccinuri pneumococice conjugate pentru prevenirea infecției (25).

Atât vaccinurile pneumococice PCV13, cât și PPV23 sunt încă recomandate în multe țări, cum ar fi SUA, Canada, Cipru, Grecia, Franța și Spania (26,34,35). Comitetul consultativ al SUA pentru practicile de imunizare recomandă următorul plan de vaccinare pentru copiii cu boli cronice: patru doze de PCV13 la 2, 4, 6 și 12-15 luni, urmate de două doze suplimentare de PPV23 la interval de 5 ani în intervalul vârstei 2 și 18 ani (26). Explicația ar fi că PPV23 asigură protecție împotriva unui număr mai mare de serotipuri, comparativ cu PCV13. Cu toate acestea, datorită caracteristicilor sale T-independente, PPV23 induce doar imunitate pe termen scurt și răspunsuri imune mai slabe decât PCV13, care este un antigen T-dependent (38). Grație acestui fapt, în Elveția se recomandă exclusiv PCV13. Vaccinul pneumococic conjugat, comparativ cu vaccinul polizaharidic, produce mai mulți anticorpi cu afinitate înaltă și răspunsuri imune de lungă durată, cum ar fi celulele B de memorie.

O problemă vizând siguranța vaccinării pneumococice, conform avertizărilor EULAR 2021, poate surveni în cazul pacienților cu sindrom periodic asociat criopirinei (CAPS). O serie de cazuri (18 copii și 50 adulți) cu CAPS, cărora li s-a administrat tratament bDMARDS cu canakinumab, cu excepția unuia, au prezentat reacții severe după vaccinarea PPSV-23. Reacțiile la vaccin au apărut în 80% de cazuri după vaccinarea PPSV-23 (comparativ cu 0% după PCV10/13), inclusiv reacții locale severe în timpul vaccinării, febră (50%) și

crize CAPS (n=2). În studiul de față, doar la patru pacienți au fost depistați în urma testelor anticorpilor PPSV-23 și în toate cele 4 cazuri ei au prezentat nivel de protecție. Prin urmare, conform indicațiilor EULAR 2021, se recomandă evitarea vaccinării cu PPSV-23 a copiilor cu CAPS (25). Ca și în versiunea din 2011 a recomandărilor EULAR, vaccinarea cu PCV10/13 și PPSV-23 este recomandată pacienților cu deficiențe de complement primar și celor cu asplenie funcțională, deoarece acest contingent prezintă un risc crescut de sepsis cauzat de pneumococi (6).

Imunizare dozei de rapel cu vaccinurile pneumococice conjugate permite o amplificare a fondului de celule B și T de memorie. În schimb, imunizarea de rapel cu vaccinurile polizaharidice simple poate epuiza stocul de celule B de memorie, din cauza lipsei de inducere a lor (36).

În concluzie, vaccinarea împotriva infecției pneumococice este recomandată practic tuturor copiilor cu afecțiuni autoimune, conform PNI. Ideal ar fi ca vaccinarea să fie realizată înainte de inițierea terapiei imunosupresoare. Dacă terapia imunosupresoare a fost deja începută, vaccinarea tre buie administrată în momentul în care nivelul de imunosupresie este cel mai scăzut. Imunogenitatea poate fi redusă sub unele tratamente imunosupresoare și, dacă este posibil, verificarea răspunsului imun trebuie efectuată la 1 lună după vaccinare și în mod regulat la copiii care rămân sub imunosupresie (35).

### ***Vaccinul meningococic***

Vaccinul meningococic conjugat monovalent (grupele capsulare A și C) sau cvadivalent (MenACWY), precum și vaccinul împotriva serogrupului B (MenB), este recomandat în mai multe țări europene, dar și în SUA și Canada, în funcție de endemicitatea diferitelor serogrupuri meningococice din diferite localități din întreaga lume (25, 26, 34, 35). Pacienții cu deficit de complement dobândit, cum ar fi cei cărora li se administrează anticorp monoclonal eculizumab, dar și alți copii care urmează un tratament imunosupresor sunt, de asemenea, expuși riscului de hiposplenism și ar trebui să fie monitorizați după imunizarea cu vaccinul meningococic (41).

### ***Vaccinul tetanos-difterie-pertussis acelu-lar-poliomielită (DTaP)***

Vaccinarea contra tetanosului, difteriei, pertus

sisului aceluș și poliomielitei este recomandată tuturor copiilor cu tulburări mediate imun, conform programelor de imunizare națională, specifice diferitor țări (26, 34, 35). Timpul și numărul de doze depinde de numărul de doze administrate anterior, dar și de intervalul de la ultima doză de vaccinare. Adulților tineri, după vaccinare primară, li se recomandă administrarea mult mai frecventă a dozelor de rapel de vaccin antidifteric/tetanos decât persoanelor sănătoase, adică la fiecare 10 ani (36).

### **Vaccinul *Haemophilus Influenzae* tip B (HiB)**

Vaccinarea Hib trebuie administrată conform programelor naționale de imunizare. Potrivit datelor epidemiologice actuale, imunizarea Hib nu este recomandată copiilor cu vârsta peste 5 ani, chiar și pacienților imunodeprimați, cu excepția celor din Cehia, Grecia, SUA și Canada (26, 34, 35).

### **Alte vaccinuri: Rabie, Encefalită japoneză, vaccinul parenteral febra tifoidă, encefalită transmisă de căpușe**

Vaccinarea împotriva rabiei, encefalitei japoneze sau febrei tifoide este indicată în situații specifice de risc, conform ghidurilor naționale de imunizare, înainte de a călători în zone endemice (26, 34, 35). Indicațiile ar trebui discutate individual cu specialiștii înainte de a planifica călătorii internaționale. Se recomandă vaccinarea împotriva encefalitei transmise de căpușe pentru copiii cu risc crescut de expunere, conform PNI, pentru fiecare țară (34, 35). Se recomandă a urma schema obișnuită de vaccinare (trei doze-schemă cu o doză de rapel la fiecare 10 ani). Pacienții imunodeprimați trebuie testați serologic la interval de 1 lună de la ultima doză de vaccin administrată (36).

### **Situații particulare**

#### ***Copiii tratați cu imunoglobuline intravenos (IgIV)***

În cazul tratamentului cu IgIV, răspunsul imun la vaccinurile vii atenuate poate fi redus, dacă vaccinul este administrat imediat înainte de tratament sau la 1-4 săptămâni (sau mai mult) după IgIV. Vaccinurile vii trebuie administrate fie cu 2 săptămâni înainte, fie ar trebui amânate cu 3-11 luni după IgIV, în funcție de doză. În cazul tratamentului cu IgIV, în decurs de 14 zile de la un vaccin viu, vaccinul trebuie verificat după 3-11 luni după tratament cu IgIV, și readministrat, dacă este necesar (25).

#### ***Copii tratați cu medicamente ce epuizează celulele B***

Nu există date referitoare la răspunsul imun după vaccinare la copiii tratați cu anti-CD20. Un studiu prospectiv de control, efectuat de Oren et al., a evaluat răspunsul imun umoral la vaccinul antigripal sezonier înregistrat în trei loturi de studiu: 29 de adulți cu poliartrită reumatoidă, 14 adulți cu poliartrită reumatoidă, tratați cu rituximab în ultimele 18 luni și 21 de adulți sănătoși. S-a constatat că pacienții tratați cu rituximab au reacționat mai puțin bine, comparativ cu celelalte două grupuri, dar au dezvoltat totuși un răspuns imun parțial la vaccinul antigripal sezonier (42). Nagel et al. a demonstrat într-un studiu prospectiv de control că belimumab administrat în asociere cu csDMARD nu a scăzut răspunsul imun la PCV13 la pacienții cu LES (43).

Timp de 6-9 luni, după tratamentul cu anti-CD20 anticorpi monoclonali sau anti-BLys, răspunsurile imune la vaccinare sunt sever afectate, la fel ca și anticorpii producători de celule plasmatică, care sunt de scurtă durată și necesită înlocuire cu precursori CD20+. În plus, numărul de celule B de memorie din măduva osoasă este, de asemenea, redus, iar celulele B care revin din măduva osoasă spre sângele periferic au un fenotip imatur (CD27-IgD-) sau naiv (CD27-IgD+) mai pronunțat decât memoria celulelor B. Dezvoltarea de noi celule B de memorie pare să fie amânată pe mulți ani. Cu toate acestea, se pare că celulele plasmatică de lungă durată ar putea să nu fie afectate de medicamentele care epuizează celulele B. Prin urmare, se recomandă efectuarea imunizării primare înaintea tratamentului cu anticorpi monoclonali anti-CD20. Imunizarea secundară poate fi administrată la 6 luni după aceste tratamente pentru vaccinuri nevii și doar la 12 luni pentru vaccinuri vii atenuate (32, 44, 45).

Hipogamaglobulinemia prelungită și epuizarea celulelor B au fost raportate după tratamentul cu rituximab. Odată ce există date științifice, fiecare specialist trebuie să se documenteze înainte de inițierea terapiei, să monitorizeze nivelurile Ig și celulele B pe durata terapiei, pentru a se asigura că aceste niveluri s-au normalizat înainte de orice tip de imunizare. Deși e previzibil ca răspunsul imun să fie diminuat la subiecții supuși tratamentului care epuizează celulele B, vaccinul antigripal sezonier este încă recomandat, cu inducerea unui răspuns imun al celulelor T (36).

### **Copii născuți de mame care au urmat tratament imunosupresor în timpul sarcinii**

Pe măsură ce unele medicamente imunosupresoare trec bariera placentară, ele pot fi determinate la nou-născuți timp de 6-8 luni, mai ales dacă sunt administrate mamelor la sfârșitul sarcinii. Aceste medicamente pot afecta dezvoltarea sistemului imunitar al nou-născuților și, de asemenea, afectează răspunsul imun la vaccinare. De exemplu, un caz fatal de „BCGită” a fost raportat la un bebeluș de 3 luni a cărui mamă fusese tratată cu infliximab în timpul sarcinii (46). Medicamente precum MTX, MMF, leflunomidă și ciclofosamidă sunt teratogene și sunt contraindicate în timpul sarcinii (47). Alte medicamente, precum antimalaricele, sulfasalazina, AZT, ciclosporina, tacrolimus și colchicina, nu sunt imunosupresoare și pot fi administrate în timpul sarcinii (47). Nonsteroidii antiinflamatori (AINS) COX2 selectiv și corticosteroidii pot fi administrați până la 28 de săptămâni de gestație.

În caz de maladie refractară severă la mamă, în timpul sarcinii, pulsterapia cu metilprednisolon și IgIV poate fi, de asemenea, administrată până la sfârșitul sarcinii, dacă este necesar. Trebuie remarcat faptul că anticorpii monoclonali biologici sunt transferați prin placentă, ca și alte imunoglobuline din săptămâna a 13-a până la sfârșitul sarcinii, cu un peak în ultimele 4 săptămâni de sarcină, rezultând un nivel sanguin cu 120–130% mai mare decât cel al nivelurilor sanguine ale mamei.

EULAR recomandă vaccinarea sugarilor, în conformitate cu programul național de imunizare, în regim normal, dacă agenții biologici au fost întrerupți înainte de săptămâna 22 de gestație. Cu toate acestea, dacă mama urmează tratamentul imunosupresiv după 22 de săptămâni, vaccinurile vii atenuate (inclusiv BCG, rotavirus, poliomielite orală, ROR și VZV) trebuie administrate după vârsta de 6 luni. Vaccinurile inactivate pot fi administrate, conform programului național de imunizare, fără restricții.

Majoritatea csDMARD, bDMARD și tsDMARD sunt contraindicați în timpul alăptării, cu excepția medicamentelor antimalarice, sulfasalazinei, AZT, ciclosporinei, tacrolimusului, colchicinei, prednisolonului, Ig și anti-TNF, datorită unui transfer scăzut în laptele matern. Prin urmare, copiii care sunt expuși doar la aceste medicamente imunosupresoare, pe durata alimentației naturale pot fi vacci-

nați în regim obișnuit, conform PNI (47).

### **COVID-19 și vaccinarea**

Chiar dacă spitalizările cu COVID-19 la copiii și adolescenții cu maladii autoimune/autoinflamatorii s-au dovedit a avea o incidență scăzută, iar tratamentul acestora cu bDMARD nu a fost asociat cu mai multe cazuri de infecție SARS-CoV2 severă, totuși e posibilă expunerea lor unui risc de recădere a maladiei de fond secundar sindromului acut respirator sever prin SARS-CoV-2 sau suspendăriia terapiei antiinflamatorii în timpul infecției COVID-19 (48, 49).

Deși vaccinarea poate proteja împotriva infecției SARS-CoV2, nu există date suficiente referitor la siguranța și imunogenitatea vaccinurilor COVID-19 în rândul copiilor cu AIIRD.

Un studiu internațional, multicentric, care evaluează siguranța și imunogenitatea vaccinului BNT162b2 anti-SARS-CoV-2 la 91 de adolescenți și adulți tineri cu debut juvenil al maladiei autoimune, a raportat un profil de siguranță bun la 96,7% dintre pacienți, semnalând fie evenimente adverse ușoare, fie absența lor, nicio modificare a scorurilor de activitate a bolii și doar 3,3% cazuri de simptome acute tranzitorii. Rata seropozitivității a fost de 97,3% în grupul de copii cu maladii reumatice autoimune, comparativ cu 100% în grupul de copii sănătoși. Cu toate acestea, titrurile de anticorpi anti-S1/S2 au fost semnificativ mai mici la copiii cu maladii autoimune, comparativ cu lotul de control (50).

Într-un alt studiu, în care a fost cercetat un lot de 159 de adolescenți și adulți tineri cu maladii reumatice, s-a concluzionat că vaccinurile ARNm SARS-CoV-2 au fost eficiente, fiind administrate în regim de două doze la aproape toți pacienții, neînregistrându-se evenimente adverse grave. Rata acutizării maladiei de fond a fost de 4,4% după a doua doză de vaccin ARNm.

Studiul care a examinat vaccinul ARNm BNT162b2 la 41 de adolescenți cu maladii autoimune/autoinflamatorii a raportat că pacienții, care au continuat tratamentul de fond, au obținut un răspuns umoral eficient după administrarea vaccinului în regim de două doze.

O publicație din 2022 a raportat o siguranță bună într-un grup de studiu de 228 de copii cu vârsta de 12-18 ani (51).

Un alt studiu, care a evaluat eficacitatea vaccin-

lui ARNm BNT162b2 în prevenirea infecției cu COVID-19 într-un lot mare, de 1639 de adolescenți cu maladii reumatice, în comparație cu un lot martor (adolescenții sănătoși), a demonstrat că vaccinul a manifestat un nivel similar de eficiență împotriva infecției cu COVID-19 în ambele grupuri, de studiu și de control (52). Aceste rezultate ar trebui să încurajeze vaccinarea adolescenților cu maladii reumatice autoimune cu debut juvenil, pe fundalul tratamentului cronic imunosupresiv.

## DISCUȚII

În general, există multe studii privind vaccinarea copiilor cu tulburări autoimune. Totuși, rămân o serie de probleme deschise pentru cercetare, cum ar fi:

- ✓ Cât de des ar trebui să evaluăm serologia vaccinului la pacienții aflați în tratament imunosupresor pentru diferitele antigene ale vaccinului: pneumococi, tetanos, rujeolă, varicelă, hepatită A și B?
- ✓ Cât de frecvent ar trebui să li se administreze doze de rapel de vaccin copiilor care urmează tratamente imunosupresoare, în special pentru vaccinurile pneumococice?
- ✓ Care este nivelul de protecție care ar trebui să fie monitorizat la copiii cărora li se administrează tratament imunosupresor (în special pentru pneumococi, rujeolă, varicelă)?
- ✓ Care sunt factorii care afectează răspunsul anticorpilor pe termen scurt și viteza de declin al anticorpilor pe termen lung (tipul și doza de imunosupresoare, vaccinările anterioare, data ultimei vaccinări, vârsta, activitatea bolii)?
- ✓ Ar trebui să administrăm doze suplimentare de vaccini copiilor sub tratament imunosupresor, de exemplu împotriva gripei sau hepatitei B, sau a altor vaccini?
- ✓ Cum corelează nivelurile de anticorpi cu protecția pe termen lung? Avem un nivel mai bun de protecție?
- ✓ Putem aplica alte teste imunologice (cum ar fi măsurarea celulelor B și T ale memoriei specifice) pentru a evalua protecția pe termen lung?
- ✓ Ar trebui să dezvoltăm noi strategii de vaccinare (cum ar fi utilizarea de noi adjuvanți sau utilizarea vaccinurilor ADN) pentru a crește protecția împotriva vaccinului în rândul acestor copii?
- ✓ Putem elabora un algoritm pentru a defini mai

bine sub ce tratament putem administra în siguranță vaccinuri vii atenuate? S-ar putea efectua o analiză imunologică care ar stabili siguranța administrării unui vaccin viu atenuat?

Toate studiile publicate sunt suficient de convingătoare din punct de vedere al siguranței, iar majoritatea vaccinurilor par a fi inofensive pentru copiii cu maladii autoimune, supuși tratamentului imunosupresor. Conform studiilor existente, vaccinurile nu provoacă reacții adverse grave și nu sporesc activitatea bolii de fond. Cu toate acestea, numărul studiilor care au investigat imunizarea cu vaccini vii atenuate la această categorie de pacienți este nu prea mare. Sunt necesare studii mai ample pentru a defini condițiile exacte în care pot fi administrate vaccinurile vii atenuate copiilor cu doze mari de DMARD, bDMARD. Totuși, vaccinurile vii atenuate pot fi luate în considerare de la caz la caz la copiii cu maladii autoimune/autoinflamatorii, tratați cu doze mari de imunosupresive. Pentru acești pacienți este importantă abordarea sistematică pentru evaluarea stării vaccinului și pentru planificarea vaccinării la un anumit moment al bolii.

În ceea ce privește imunogenitatea, majoritatea tratamentelor imunosupresoare în doze mici induc un răspuns normal de anticorpi pe termen scurt. Deși toate vaccinurile nevii pot fi administrate chiar și în condiții de imunosupresie ridicată, nu întotdeauna este foarte clar cum va răspunde copilul la vaccinare. Prin urmare, atunci când este posibil, este important a se evalua răspunsul anticorpilor la 1 lună după vaccinare, deoarece ar putea fi necesar de a administra o doză suplimentară de vaccin pentru unii copii.

Majoritatea studiilor au analizat răspunsurile pe termen scurt după vaccinare la copiii cu tulburări mediate imun. Cu toate acestea, protecția pe termen lung depinde de persistența nivelurilor de anticorpi peste pragul de protecție, atunci când memoria imunologică poate acționa suficient de rapid pentru a induce niveluri de anticorpi de protecție în caz de infecție. Acest prag de protecție a fost stabilit doar la copii sănătoși și poate fi diferit la copiii imunodeprimați. Prin urmare, trebuie definită o corelație de protecție pentru această populație specifică, pentru a ne asigura că este menținută protecția pe termen lung. Astfel, este foarte important a se verifica dacă acești copii, supuși tratamentului cronic imunosupresiv sau copiii care prezintă diverse tulburări mediate

imun, care prezintă un răspuns imun afectat, mențin anticorpii de protecție pe termen lung. Rezultatele studiilor efectuate până în prezent au constatat faptul că anticorpii specifici post-vaccinare scad mai rapid la copiii imunodeprimați comparativ cu copiii sănătoși.

Actualizarea recomandărilor EULAR din 2021 pentru vaccinarea copiilor cu maladii reumatice autoimune/autoinflamatorii se bazează pe o revizuire sistematică a literaturii de specialitate, publicate în anii 2009-2021 de către echipă de lucru formată din 20 de experți internaționali, inclusiv reumatologi pediatri și pentru adulți, imunologi și un reprezentant al pacientului. Cele 15 recomandări EULAR din 2011 au fost înlocuite, modernizate și ajustate și au fost împărțite în șase principii generale și șapte recomandări. Aceste principii generale reprezintă baza actualizării din 2021 și acoperă aspecte esențiale ale vaccinării în cazul maladiilor reumatice pediatrice.

Viteza de declin a anticorpilor specifici post imunizare, la copiii cu maladii reumatice autoimune/autoinflamatorii, depinde de diverși parametri, cum ar fi tipul și doza de tratament imunosupresor, vaccinările anterioare, timpul trecut de la ultima imunizare, vârsta și activitatea bolii, dar sunt necesare studii mai multe și mai ample, pentru a determina exact factorii care afectează rapiditatea acestui declin. Este important a se recomanda frecvența evaluării serologice a vaccinului administrat acestor copii și cât de des trebuie administrate dozele de rapel. Pentru moment, persistența anticorpilor ar trebui evaluată mai sistematic la copiii aflați la tratament imunosupresor, în special cei cu tratament bDMARD și împotriva bolilor pentru care este riscul de expunere continuu, cum ar fi pneumococi, gripa, tetanos, hepatita B, VZV și rujeola. De asemenea, este nevoie de a dezvolta un set de teste de laborator care să fie disponibile pe scară largă pentru a ajuta monitorizarea imunității pe termen lung la toate bolile prevenibile prin vaccin la copiii cu risc ridicat.

Evaluarea imunității este în mare măsură limitată la răspunsul anticorpilor, din cauza dificultății de

măsurare a răspunsurilor specifice ale celulelor B și T în afara laboratoarelor specializate. În orice caz, protecția pe termen lung este mai complexă decât doar determinarea nivelului de anticorpi neutralizanți. Calitatea anticorpilor și a celulelor B (funcția, repertoriul) este de asemenea importantă.

Este bine cunoscut faptul că nivelurile de anticorpi pot fi sub pragul de protecție, deși copilul poate fi încă protejat de imunitatea memoriei, care poate fi reactivată foarte rapid pentru unii antigeni, cel puțin la indivizii sănătoși. Studiarea răspunsului imun celular și a anticorpilor în post-vaccinare pe termen scurt și mai lung, la această populație vulnerabilă, este crucială pentru ameliorarea dezvoltării strategiilor de vaccinare (cum ar fi utilizarea de noi adjuvanți sau utilizarea vaccinurilor ADN) pentru a spori protecția vaccinală la acești copii.

Un alt subiect important este determinarea specialistului care să poarte responsabilitate pentru decizia de vaccinare, monitorizarea procesului de imunizare, evaluarea răspunsului imun în dinamică la copii cu maladii reumatice autoimune/autoinflamatorii. Specialiștii adesea sunt persoanele care oferă îngrijirea primară a acestor pacienți complecși și ar trebui să fie mai proactivi în verificarea statutului vaccinării, a stării pacienților lor, dând recomandări cu privire la managementul procesului de imunizare.

În cele din urmă, noile tehnologii de vaccinare „explodează” în contextul pandemiei SARS-CoV-2, fiind bazate în principal pe analiza genetică, cu indicați țintă și apoi combinând aceste informații cu noi modalități de a viza și a „păcăli” sistemul imunitar să răspundă în mod corespunzător. În mod similar, o mai bună înțelegere a patologiei tulburărilor mediate imun a condus la dezvoltarea de abordări mai direcționate. Se speră că actuala pandemie va declanșa, de asemenea, dezvoltarea unei game de vaccinuri utilizate la diferite grupuri de populație pentru același agent patogen, în special vaccinuri pentru copiii imunodeprimați.

## CONCLUZII

Imunizarea la copiii cu maladii reumatice autoimune/autoinflamatorii, supuși tratamentului imunosupresiv, trebuie promovată și susținută, iar importanța finalizării schemelor de vaccinare ar trebui subliniată. Strategii pentru a compensa cele mai mici răspunsuri la vaccin sau declinul rapid al anticorpilor includ măsurarea nivelurilor de anticorpi, pentru a determina momentul optim pentru administrarea dozelor de rapel la necesitate. Este imperios necesară desfășurarea unor cercetări exhaustive

care ar avea ca obiect de studiu copiii cu maladii reumatice, în scopul elaborării ghidurilor de vaccinare, bazate pe dovezi practice și date științifice.

### CONFLICT DE INTERESE

Nu există conflicte de interese.

### REFERINȚE

- Nelson R. US Measles Outbreak Concentrated Among Unvaccinated Children. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(3):248. doi:10.1016/S1473-3099(19)30074-X
- Porter A, Goldfarb J. Measles: A Dangerous Vaccine-Preventable Disease Returns. *Cleve Clin J Med.* 2019;86(6):393-8. doi:10.3949/ccjm.86a.19065
- Morin MP, Quach C, Fortin E, Chedeville G. Vaccination Coverage in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis Followed at a Paediatric Tertiary Care Centre. *Rheumatol (Oxford).* 2012;51(11):2046-50. doi:10.1093/rheumatology/kes175
- Bizjak M, Blazina S, Zajc Avramovic M, Markelj G, Avcin T, Toplak N et al. Vaccination Coverage in Children with Rheumatic Diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(1):164-70.
- McCarthy EM, Azeez MA, Fitzpatrick FM, Donnelly S. Knowledge, Attitudes, and Clinical Practice of Rheumatologists in Vaccination of the at-Risk Rheumatology Patient Population. *J Clin Rheumatol.* 2012;18(5):237-41. doi:10.1097/RHU.0b013e3182611547
- Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(10):1704-1712.
- Bijl M, Agmon-Levin N, Dayer JM, Israeli E, Gatto M, Shoenfeld Y et al. Vaccination of Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases Requires Careful Benefit-Risk Assessment. *Autoimmun Rev.* 2012;11(8):572-6. doi:10.1016/j.autrev.2011.10.015
- Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Borrow R, van der Klis F, Kone-Paut I, Fasth A et al. Vaccination in Paediatric Patients with Autoimmune Rheumatic Diseases: A Systemic Literature Review for the European League Against Rheumatism Evidence-Based Recommendations. *Autoimmun Rev.* 2011;11(2):112-22. doi:10.1016/j.autrev.2011.08.010
- Stanton BF. Pediatric rheumatology: a field of great progress. *Pediatr Clin North Ame.* 2018;65(4):xiii-xiv.
- Bizjak M, Blazina Š, Zajc Avramovič M, Markelj G, Avčin T, Toplak N. Vaccination coverage in children with rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(1):164-170.
- Morin MP, Quach C, Fortin E, Chédeville G. Vaccination coverage in children with juvenile idiopathic arthritis followed at a paediatric tertiary care centre. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(11): 2046-2050.
- Maritsi D, Vartzelis G, Soldatou A, Garouf A, Spyridis N. Markedly decreased antibody titers against hepatitis B in previously immunised children presenting with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(6):969-973.
- Jaeger VK, Hofman HM, van der Poll T et al. Safety of vaccinations in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: a prospective registry-based study. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(9):1484-1491.
- Groot N, Heijstek MW, Wulfraat NM. Vaccinations in paediatric rheumatology: an update on current developments. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(7): 46.
- Aygun D, Sahin S, Adrovic A, Barut K, Cokugras H, Camcioglu Y, et al. The Frequency of Infections in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis on Biologic Agents: 1-Year Prospective Study. *Clin Rheumatol.* 2019;38(4):1025-30. doi:10.1007/s10067-018-4367-9
- Aeschlimann FA, Chong SL, Lyons TW, Beinvogl BC, Goetz-Mogollon LM, Tan S, et al. Risk of Serious Infections Associated with Biologic Agents in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analyses. *J Pediatr.* 2019;204:162-71.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2018.08.065
- Toussi SS, Pan N, Walters HM, Walsh TJ. Infections in Children and Adolescents with Juvenile Idiopathic Arthritis and Inflammatory Bowel Disease Treated with Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitors: Systematic Review of the Literature. *Clin Infect Dis.* 2013;57(9):1318-30. doi:10.1093/cid/cit489
- Nagy A, Matrai P, Hegyi P, Alizadeh H, Bajor J, Czopf L et al. The Effects of TNF-Alpha Inhibitor Therapy on the Incidence of Infection in JIA Children: A Meta-Analysis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019;17(1):4. doi:10.1186/s12969-019-0305-x
- Lee WJ, Lee TA, Suda KJ, Calip GS, Briars L, Schumock GT et al. Risk of Serious Bacterial Infection Associated with Tumour Necrosis Factor Alpha Inhibitors in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Rheumatol (Oxford).* 2018;57(2):273-82. doi:10.1093/rheumatology/kex049
- Toplak N, Uziel Y. Vaccination for Children on Biologics. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22(7):26. doi:10.1007/s11926-020-00905-8

21. Farmaki E, Kanakoudi-Tsakalidou F, Spoulou V et al. The effect of anti-TNF treatment on the immunogenicity and safety of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine*. 2010; -28:5109-13.
22. Pileggi GS, De Souza CBS, Ferriani VPL. Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids. *Arthritis Care Res*. 2010. doi:10.1002/acr.20183
23. Blanchard-Rohner G. Vaccination in Children with Autoimmune Disorders and Treated with Various Immunosuppressive Regimens: A Comprehensive Review and Practical Guide. *Frontiers in Immunology*. 2021;12.
24. Prevention, C.C.f.D.C.a. Vaccines and Preventable Diseases. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/measles/index.html>
25. Cheent K, Nolan J, Shariq S. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's Disease. *J Crohn's Colitis*. 2010. doi:10.1016/j.crohns.2010.05.001
26. Ekenberg C, Friis-Møller N, Ulstrup T et al. Inadvertent yellow fever vaccination of a patient with Crohn's disease treated with infliximab and methotrexate. *BMJ Case Rep*. 2016;2016. doi:10.1136/bcr-2016-215403
27. Jansen M H A, Rondaan C, Legger G E, Minden K, Uziel Y, Toplak N, et al. EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021. *Annals of the rheumatic diseases*. 2023;82(1):35-47. doi:10.1136/annrheumdis-2022-222574
28. Jeyaratnam J, Ter Haar NM, Lachmann HJ, Kasapcopur O, Ombrello AK, Rigante D et al. The Safety of Live-Attenuated Vaccines in Patients Using IL-1 or IL-6 Blockade: An International Survey. *Pediatric Rheumatol Online J*. 2018;16(1):19. doi:10.1186/s12969-018-0235-z
29. Leung J, Siegel S, Jones JF, Schulte C, Blog D, Schmid DS et al. Fatal Varicella Due to the Vaccine-Strain Varicella-Zoster Virus. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(1):146-9. doi:10.4161/hv.26200
30. Belgium SHCo. Vaccination of Immunocompromised or Chronically Ill Children and/or Adults, S.H.C. Food Chain Safety and Environment. Belgium. 2019.
31. Rheumatology BSaHCobot-FAC.o.I.a.e.b.t.S.S.f.A.a.I.a.t.S.S.f. Background Document on Immune-Mediated Inflammatory Diseases (IMID) Module 1: Vaccination in Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases (AIIRD). 2013.
32. Control ECfDPa. Vaccine Schedules in European Countries. Available at: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId> (Accessed August 11th 2020).
33. Government C. Canadian Immunization Guide. Available at: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/Canadian-immunization-guide-part-1-key-immunization-information/page-13-recommended-immunization-schedules.html> (Accessed August 11th 2020).
34. Bühler S HC. Background Document on Immune-Mediated Inflammatory Diseases (IMID), Module 2: Vaccination in Patients with Inflammatory Bowel Diseases and Other Gastroenterological (Auto)Immune Conditions, S.F.A.C.o. Immunisation. 2017.
35. Raven SFH, Hoebe C, Vossen A, Visser LG, Hautvast JLA, Roukens AHE et al. Serological Response to Three Alternative Series of Hepatitis B Revaccination (Fendrix, Twinrix, and HBVaxPro-40) in Healthy non-Responders: A Multicentre, Open-Label, Randomised, Controlled, Superiority Trial. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(1):92-101. doi:10.1016/S1473-3099(19)30417-7
36. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):e44-100. doi:10.1093/cid/cit684
37. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO positions paper. *Releve epidemiologique hebdomadaire*. 2008;83(42):373-384.
38. World Health Organization (WHO). Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: who position paper – February 2019, 2019.
39. Eperon G, Buhler S, Enriquez N, Vaudaux B. The Immunosuppressed Traveler: Vaccination Guidelines. *Rev Med Suisse*. 2018;14(605):922-33.
40. Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, Paran D, Ablin J, Litinsky D 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. doi:10.1136/ard.2007.077461
41. 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. doi:10.1177/0961203317695465
42. Wiedermann U, Sitte HH, Burgmann H, Eser A, Falb P, Holzmann H et al. Guidelines for Vaccination of Immunocompromised Individuals. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128(Suppl 4):337-76. doi:10.1007/s00508-016-1033-6





43. Visser LG. The Immunosuppressed Traveler. *Infect Dis Clin North Am.* 2012;26(3):609-24. doi:10.1016/j.idc.2012.06.003
44. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J et al. Case Report: Fatal Case of Disseminated BCG Infection in an Infant Born to a Mother Taking Infliximab for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2010;4(5):603-5. doi:10.1016/j.crohns.2010.05.001
45. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C et al. The EULAR Points to Consider for Use of Antirheumatic Drugs Before Pregnancy, and During Pregnancy and Lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(5):795-810. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208840
46. Heshin-Bekenstein M, Ziv A, Toplak N, Hagin D, Kadishevich D, Butbul YA et al. Safety and immunogenicity of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adolescents with rheumatic diseases treated with immunomodulatory medications. *Rheumatology.* 2022;61:4263-72. doi:10.1093/rheumatology/keac103
47. Yeo JG, Chia WN, Teh KL, Book YX, Hoh SF, Gao X et al. Robust neutralizing antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccination in adolescents and young adults with childhood-onset rheumatic diseases. *Rheumatology.* 2022;61:4472-81. doi:10.1093/rheumatology/keac105
48. Akgün Ö, Çakmak F, Guliyeva V, Demirkan FG, Tanatar A, Hañçerli Torun S et al. Humoral response and safety of BNT162b2 mRNA vaccine in children with rheumatic diseases. *Rheumatology.* 2022;61:4482-90. doi:10.1093/rheumatology/keac140
49. Arslanoglu Aydin E, Baglan E, Bagrul I, Tuncez S, Ozdel S, Bulbul M. Safety of COVID-19 vaccines and disease flares after vaccines in children with rheumatic disease. *Postgrad Med.* 2022;134:616-621. doi:10.1080/00325481.2022.2074700
50. Ziv A, Heshin-Bekenstein M, Haviv R, Kivity S, Netzer D, Yaron S et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine among adolescents with juvenile-onset inflammatory rheumatic diseases. *Rheumatology.* 2022. doi:10.1093/rheumatology/keac408