



Bağışıklama ve Aşı ile İlgili Sorular ve Kısa Cevaplar

Questions on Immunization and Vaccination and Short Answers

Özge Kaba¹(ID), Ateş Kara^{2,3}(ID)

¹ Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³ Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı, Türkiye Aşı Enstitüsü, Aziz Sancaz Araştırma Merkezi, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Kaba Ö, Kara A. Bağışıklama ve aşı ile ilgili sorular ve kısa cevaplar. J Pediatr Inf 2023;17(4):296-300.

Son yıllarda daha sık olarak kullanılan biyolojik yanıt düzenleyici ajanlarla ilgili bağışıklama ile ilgili sık sorulan sorular bu soru cevap bölümümüzde ele alalım istedik;

Soru 1: Biyolojik yanıt düzenleyici ajan kullanan hastalar aşılanabilir mi?

Biyolojik yanıt düzenleyici kullanacak kişilerde aşı planlaması yapılırken iki temel faktörün değerlendirilmesi gerekmektedir;

Birincisi biyolojik yanıt belirleyici ajan kullanımını gerekli kılan klinik tablonun aşılamaya gerekliliği, aşı yanıtına olumsuz olası etkisi ve aşının yaratabileceği olası kontrendikasyon ve komplikasyonlar,

İkincisi de kullanılması planlanan biyolojik ajanın neden olabileceği aşılamaya ihtiyacı ve aşı için yaratabileceği kontrendikasyon ile bu kontrendikasyonun başlangıç zamanı.

Biyolojik yanıt düzenleyici tedavi gerektiren immün aracı hastalık tanısını yeni almış bireylerin yaş ve hastalık durumunun değerlendirilmesi ve herhangi bir kontrendikasyon yok ise uygun aşılamaya immünsupresif tedaviye başlamadan önce tamamlanmış olması önerilmektedir (1,2).

Optimum immün yanıt için inaktif aşılarda mümkünse immünsupresif tedavi başlamadan iki hafta önce tamamlanması, canlı atenüe aşılarda ise net bir süre belirlenemediğinden

aşılamayı takip eden viremi süresinin dikkate alınarak uygulanması gerektiği vurgulanmaktadır (2).

İmmünsupresif tedavi alan bireylerde, inaktif aşılamaya sırasında immünsupresif tedaviye devam edilebilir.

Canlı aşı uygulanması amacı ile tercih edilen yaklaşım, aşılamaya öncesi immünsupresif tedavinin kullanılan ajanın özelliklerine dikkat edilerek kesilmiş olması ve yeniden başlanabilmesi için canlı aşı uygulamasını takiben tahmini viremi süresinin dikkate alınması gerekmektedir (2).

Biyolojik yanıt düzenleyici ajanların, yüksek oranda immünsupresyon meydana getirdiği kabul edilmekte olup tedavi devam ettiği sürece canlı aşı uygulanması kontrendikedir. Tedavi bitimini takip eden süreçte bu aşılarda güvenle uygulanabilmesi için gerekli süre belirsizdir ve ajana göre değişkenlik gösterebileceği düşünülmektedir (3).

Soru 2: Annesi gebeliğinde biyolojik yanıt düzenleyici ajan kullanan bebekler aşılanabilir mi?

Biyolojik ajanlar için bebeğe geçişte, gebeliğin 13-16. haftasına kadar plasentadan pasif difüzyonun olduğu zaman zarfı ihmal edilebilmektedir. Ancak bu haftalardan sonra sinsiyotrofoblastlar üzerindeki Fc reseptörler ile meydana gelen pinositoz aracılığıyla aktif transport başlar ve kompleks IgG1 molekülleri (infliksimab, adalimumab ve golimumab...) yüksek

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Ateş Kara

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,
Ankara-Türkiye

E-mail: ateskara@hacettepe.edu.tr

Geliş Tarihi: 28.10.2023

Kabul Tarihi: 13.11.2023

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 22.12.2023

©Telif Hakkı 2023 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

oranda bebeğe geçerler. Etanersept gibi füzyon proteinleri veya sertilizumab gibi Fc segmenti olmayan moleküller çok düşük veya ihmal edilebilir düzeyde geçer (4,5).

Annesi gebeliği süresince biyolojik yanıt düzenleyici ajan kullanan ve bu ajana plasenta aracılı ile maruz kalan bebeklerin doğumdan sonraki aylarda da saptanabilir ilaç konsantrasyonlarına sahip olduğu, ölçülen değerlerin bebeğin hayatının ilk altı ayı, sekiz ayı ve hatta 12. ayında bile immünsupresyona neden olabileceği birçok çalışma ile bildirilmiştir (6). Bunun nedeni olarak da bebeklerdeki ilaç yarı ömürlerinin anneye göre daha uzun olması (infliksimab için 3.7 kat ve adalimumab için iki kat) gösterilmiştir (7).

Yakın zamanda yayınlanan Avrupa Chron ve kolit gebelik rehberinde, annesi biyolojik yanıt düzenleyici ajan kullanan bebeklerde, canlı atenü aşıların ya 12. aydan sonraya ya da kanda saptanabilir ilaç kalmayana dek ertelenmesi gerektiği vurgulanmıştır (8).

Yapılan çalışmalar ile veri akışı çoğalmakta ve farklı otoritelerden aşılanmanın daha erken güvenilir olabileceğine dair öneriler de gelmektedir. Avrupa ve Amerika rehberleri, İngiliz Romatoloji Topluluğu ve Fransız Teratojenik Ajan Merkezi gibi birçok farklı ülke canlı aşıların altıncı aydan sonra uygulanabileceğini bildirmektedir (9-13). Gebelikte enflamatuvar bağırsak hastalıkları için Toronto konsensusu, serum ilaç düzeyleri saptanamaz durumda olmadıkça, ilk altı ay canlı aşı yapılmasını düşük kalite kanıt ve güçlü öneri olarak desteklemiştir. Yine bu kaynakta yakın zamanda riskli bölgeye seyahat, riskli bölgede yaşam veya tüberküloz maruziyeti olacak çocuklarda serum TNF-alfa düzeyleri bakılarak aşılanmanın yapılabileceği belirtilmektedir (11).

İmmünsupresif ajanlara üçüncü trimesterde in utero maruz kalan bebeklerin aşılanmasına yönelik verilen görüşlerde inaktif aşıların bağışıklama takvimlerine uygun olarak; kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) ve suçiçeği aşılarının bağışıklama takvimlerinde bir yaşta önerilmesinden ötürü yine yerel takvimlere uygun olarak yapılması desteklenmiştir (2).

Annesi immünsupresif tedavi almakta iken emzirilen bebeklerin inaktif ya da canlı atenü aşılar ile bağışıklanmasında herhangi bir engel olmadığı bildirilmiştir (2,14).

Soru 3: Annesi gebeliğinde biyolojik yanıt düzenleyici ajan kullanan bebekler aşılandığında yeterli yanıt gelişir mi?

Bu özel hasta grubunda aşıların yapılabilirliği kadar koruyuculuk düzeyleri de merak konusu olmuştur. Bortlik ve arkadaşları intrauterin hayatta biyolojik ajana maruz kalmış 25 bebeğin %60'ında tetanos, pnömokok, difteri, rubella, kızamık ve kabakulak aşısı ile gelişen serolojik yanıtları değerlendirmiş ve tüm çocuklarda saptanabilir antikorların geliştiğini ortaya koyarak sadece altı çocukta H influenzae tip b (Hib)'ye karşı gelişen antikorların koruyucu eşığının altında kaldığını belirlemişlerdir. (15)

Dawn ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise biyolojik ajan kullanan ve kullanmayan anne bebekleri; tetanos ve Hib aşı antikor yanıtları açısından karşılaştırılmış ve anlamlı fark bulunamamıştır. Aynı çalışmada, biyolojik ajana maruz kalan bebekler kan biyolojik ajan düzeylerine göre gruplandırılarak kendi içlerinde karşılaştırılmış ve yine anlamlı bir fark saptanamamıştır (16). Fark saptanamamasına rağmen antikor yanıtlarının o güne kadar bildirilen değerlerin altında olduğu da vurgulanmıştır.

Benzer şekilde Wieringa ve arkadaşları da Hib antikor yanıtlarına ek olarak pnömokok antikor yanıtlarında da daha düşük koruyucu düzeyler olduğunu ortaya koymuştur (17). Bu çalışmada doğumda alınan kan örneklerindeki TNF-alfa düzeyleri ile pnömokok serotipleri karşılaştırılmış ve TNF-alfa düzeyi ile serotip 19F'ye karşı ölçülen yanıt arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Aynı yıllarda Duricova ve arkadaşları kabakulak ve Hib'e karşı aşılanan çocuklarda koruyucu düzeyde antikor saptayamadıklarını bildirmişlerdir (18). Barenbrug ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta analizde ise pnömokok, difteri, kızamıkçık, kızamık ve hepatit B için yeterli immün yanıtların ölçüldüğü belirtilmiştir (19).

2023 yılında Gispert ve Chaparro; hepatit B, Hib, tetanos, difteri ve pnömokok aşıları ile gelişen antikor yanıtlarını ele alan bir derleme kaleme alarak yeterli düzeyde koruyucu antikor geliştiği kanaatine varmıştır (6). Önceki yıllarda yetersiz yanıt alındığı düşünülen KKK aşı etkinliğinin %100'e varan oranlarda olduğu ve rotavirüs, BCG aşılarının etkinliklerinin değerlendirilemediği belirtilmiştir. Kan düzeyi ve aşı antikor yanıtları arasında net bir bağlantı gösterilememiş olup Liu ve arkadaşları tarafından kanda TNF-alfa saptanmasa bile aşı antikor yanıtlarının değişken olabileceği bildirilmiştir (20). Ölçülen antikor düzeylerinin net olarak anlaşılabilmesi için biyolojik ajana maruz kalmış olan bebeklerin immün sistemlerinin de önemli rol oynadığı kanaatine varılmıştır.

Soru 4: Annesi gebeliğinde biyolojik yanıt düzenleyici ajan kullanan bebeklere KKK ve suçiçeği aşısı yapılabilir mi?

Ulusal aşılama takvimlerinde 12. ayda yapılması önerilen KKK ve suçiçeği aşılarının zamanına uygun olarak yapılmasında sakınca yoktur.

Salgın veya riskli bölgelere seyahat söz konusu olduğunda altı aydan küçük bebeklere immünglobulin, 6-12 ay arasındaki bebeklere ise risk durumu ve sağlanacak kar-zarar dengesi gözletilerek KKK aşısı veya immünglobulin uygulanabilir. (3)

Luu ve arkadaşları tarafından yapılan gebelikte anti TNF-alfa tedavisine maruz kalmış 670 bebeğin değerlendirildiği 552 bebeğin KKK ile aşılandığı; bu bebeklerden 12'sinin dokuz aydan, üçünün ise altı aydan küçük olduğu ve KKK nedenli ciddi enfeksiyon saptanmadığı bildirilmiştir (9).

Yine yakın zamanda yayınlanan bir derlemede KKK aşı uygulaması sonrası istenmeyen etkilerin değerlendirildiği beş çalışma ele alınmış ve Julsgaard ve arkadaşları tarafından sap-tanan minör istenmeyen etkiler dışında herhangi bir istenmeyen etkiye rastlanmadığı bildirilmiştir (6,21).

Soru 5: Annesi gebeliğinde biyolojik yanıt düzenleyici ajan kullanan bebeklere BCG aşısı yapılabilir mi?

Annesi biyolojik yanıt düzenleyici kullanan bebeğe canlı aşı yapılması önerilmediği-kontrendike olduğu için, bizim aşı takvimimizde ikinci ayda uygulanan BCG aşısının da uygulanmaması önerilir. Farklı rehberler tarafından ilk altı ay içerisinde yapılması önerilmeyen BCG aşısının uygulanabileceği optimal zamana dair farklı görüşler mevcuttur. Farklı görüşlerin nedeni, ilk defa 2010 yılında literatüre eklenen, in utero biyolojik ajana maruz kalmış ve postnatal üçüncü ayda uygulanan BCG aşısı sonrası dissemine tüberküloz nedeniyle kaybedilen bir bebek olmuştur (22). 2014 yılında in utero infliksimab maruziyeti olan ve yaşamının ilk bir haftasında BCG aşısı uygulanan 15 bebek izlenmiş; üçünde geniş lokal reaksiyon birinde ise geniş lokal reaksiyonla birlikte aksiller lenfadenopati varlığı bildirilmiştir. Herhangi ciddi bir komplikasyon gelişmeyen bu bebeklerde antitüberküloz tedavi olmaksızın spontan rezolüsyon gözlenmiştir (15). Duricova ve arkadaşları da in utero anti TNF-alfa maruziyeti olan ve yine hayatının ilk haftasında BCG aşısı uygulanan 15 bebeği izlemiş, bebeklerden dördünde geniş lokal deri reaksiyonu, birinde aksiller lenfadenopati raporlamışlardır (18). Bununla birlikte, aynı yıllarda Luu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, anti TNF-alfa maruziyeti olan 670 bebekten %13'üne BCG aşısı yapıldığı (aşıl原因an bebeklerin %38'inin tüm gebelik dönemi boyunca maruziyet yaşadığı), aşıl原因an bebeklerin %73'ünün altı aydan önceki dönemde aşılandığı ve hiçbir bebekte komplikasyon gelişmediği de ortaya konmuştur (9).

2020 yılında Park ve ekibi tarafından yapılan bir çalışmada ise anti TNF-alfa tedavisine iki trimester boyunca maruz kalan 35 bebek ile üç trimester boyunca maruz kalan 55 bebek irdelenmiş. İlk gruptaki bebeklerden 22'sine yaşamının ilk ayı içinde aşı uygulanmış, bir bebekte aksiller lenfadenopati saptanmış ve bir aydan sonra aşıl原因an bebeklerde herhangi bir reaksiyon izlenmemiştir. İkinci gruptaki bebeklerden dokuzuna yaşamının ilk ayı içinde aşı uygulanmış, bir bebekte aksiller lenfadenopati saptanmıştır. İkinci grupta olup 1-6 ay arasında aşı uygulanan 39 bebekten birinde lokal reaksiyon gözlenmiş olup altı aydan büyük iken aşıl原因an bebeklerde herhangi bir istenmeyen etki bildirilmemiştir (23). Bu sonuçlardan yola çıkarak 6-12 ay arasında aşıl原因anın gerekli olacağı hasta grubu için biyolojik ajan kan düzey testi yapılamasa bile herhangi bir çekince olmaması kanaatine varmışlardır.

Güvenilirlik açısından olumlu veriler elde edilmekte iken 2022 yılında Goulden ve ekibi tarafından yapılan bir sistematik

derlemede güvenilirliğin sorgulanmasını gerektirmiştir. Biyolojik ajan maruziyeti olup da BCG aşısı ile aşıl原因an 276 bebekte ikisi aksiller lenfadenopati ile lokal reaksiyon, dördü lokal reaksiyon ve biri de aksiller lenfadenopati olan yedi bebekte istenmeyen etki tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada kaybedilen ilk vakaya ek olarak 2022 yılına kadar bildirilmiş dört mortal vaka daha olduğu da literatüre sunulmuştur (24).

Soru 6: Annesi gebeliğinde biyolojik yanıt düzenleyici ajan kullanan bebeklere rotavirüs aşısı yapılabilir mi?

Gebelik süresince biyolojik ajan tedavilerine maruz kalan bebeklerde rotavirüs aşılarının güvenliğine ilişkin veriler azdır.

Genel olarak, gebelik döneminde biyolojik yanıt düzenleyici ajan kullanımı olduğunda rotavirüs aşısının uygulanmaması tercih edilmektedir. Bununla birlikte, pegile Fab fragman yapısı nedeniyle plasentadan geçmeyen sertolizumabın istisna sayılabileceği de belirtilmekle birlikte bu ajan kullanımına yönelik net bir öneri de bulunmamaktadır (3). Genel olarak, ülke rehberlerinde yine de kanda saptanabilir ilaç olmadığı kanıtlandıktan sonra aşı uygulamasının daha güvenilir olduğu belirtilmektedir (13).

Dawn ve arkadaşları tarafından düzenlenen bir çalışmada biyolojik ajana maruz kalmış 153 anne bebeğinden 40'ına rotavirüs aşısı uygulanmış olup altı hastada ateş ve bir hastada diyare gözlenmiştir (16). İstenmeyen etkiler ile ilaç kan düzeyleri arasında ilişki saptanamamıştır. Gözlenen etkiler Vesikari ve grubunun rotavirüs aşısı sonrası genel popülasyonda kaydettiği yan etkiler ile karşılaştırıldığında herhangi bir fark saptanamamıştır (25).

Chiarella-Redfern ve arkadaşlarına ait bir çalışma, rehberlerin aksine biyolojik ajana maruz kalan bebeklerin rotavirüs aşısı ile aşıl原因abileceğini ancak biyolojik ajana maruz kalmış aşıl原因mış bebekler ile biyolojik ajan maruziyeti olmamış ve rotavirüs aşısı uygulanmamış bebekler arasındaki gastroenterit nedenli hastane başvuruları arasında anlamlı fark olmadığını, aşının etkinliği konusunda soru işaretleri olduğunu ortaya koymuştur (1).

Yakın zamanda kaydedilen bir derlemede rotavirüs ile ilgili sekiz çalışma irdelenmiş ve bu çalışmaların üçünde istenmeyen reaksiyonların da ele alındığı görülmüştür (6). Üç çalışmada da ciddi istenmeyen etkiye rastlanmamış olup Beaulieu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %17 oranında hafif reaksiyonlar izlendiği ve bu oranın genel popülasyondan fark göstermediği de bildirilmiştir (16).

Soru 7: Annesi doğum sonrasında biyolojik yanıt düzenleyici ajan kullanmakta olan bebeklere OPA aşısı yapılabilir mi?

Annesi doğum sonrasında biyolojik yanıt düzenleyici ajan kullanmakta olan bebeklere immünsupresif birey ile temasta olduklarından oral polio aşısı uygulanması önerilmemektedir.

Bu risk grubundaki hastalar ile aynı ortamda yaşayan bebeklerin aşılama sürecinde inaktif poliovirüs aşısı kullanılması önerilmektedir (26).

Soru 8: Annesi gebeliğinde sertolizumab kullananlarda aşılama önerileri nelerdir?

Fc bölgesi taşımayan sertolizumabın, kısıtlı plasental geçiş özelliği ile tüm gebelik boyunca güvenle kullanılabileceği belirtilmektedir.

Mahadevan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada infant veya kord kanında sertolizumab olmadığı da gösterilmiştir (27). Mahadevan ve ekibine ait bir başka çalışmada ise rotavirüs aşılması öncesinde kan düzeylerinin saptanabilir olmaması gerektiği vurgulanmıştır (13).

Gebeliği süresince sertolizumab kullanan 14 gebenin izlendiği ve 15 sağlıklı bebeğin dünyaya geldiği bir çalışmada bebekler altı ay süreyle izlenmiş ve uygulanan inaktif aşıların tamamen güvenilir olduğu bildirilmiştir. Canlı aşılarından sadece bir bebeğe rotavirüs aşısı uygulanmış ve istenmeyen etki gözlenmemiştir (28).

İnfliksımab, adalimumab vb. diğer TNF-alfa inhibitörlerine göre sertolizumabın daha güvenilir olduğu düşünülse de optimum aşılama zamanlamasına dair net veri bulunmayıp daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğu bir gerçektir.

Kaynaklar

- Chiarella-Redfern H, Lee S, Jubran B, Sharifi N, Panaccione R, Constantinescu C, et al. Suboptimal vaccination administration in mothers with inflammatory bowel disease and their biologic-exposed infants. *Inflamm Bowel Dis* 2022;28(1):79-86. <https://doi.org/10.1093/ibd/izab033>
- Papp KA, Haraoui B, Kumar D, Marshall JK, Bissonnette R, Bitton A, et al. Vaccination guidelines for patients with immune-mediated disorders on immunosuppressive therapies. *J Cutan Med Surg* 2019;23(1):50-74. <https://doi.org/10.1177/1203475418811335>
- American Academy of Pediatrics. Immunization in Special Clinical Circumstances. In: *Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32th, Kimberlin DW (Ed), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2021. p.82.
- Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: Results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2018;77(2):228-33. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212196>
- Wilcox CR, Holder B, Jones CE. Factors affecting the FcRn-mediated transplacental transfer of antibodies and implications for vaccination in pregnancy. *Front Immunol* 2017;8:1294. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01294>
- Gisbert JP, Chaparro M. Vaccines in children exposed to biological agents in utero and/or during breastfeeding: Are they effective and safe? *J Crohns Colitis* 2023;17(6):995-1009. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad005>
- Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, Gearry RB, Fallingborg J, Hvas CL, et al. Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infection. *Gastroenterology* 2016;151(1):110-9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.04.002>
- Torres J, Chaparro M, Julsgaard M, Katsanos K, Zelinkova Z, Agrawal M, et al. European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation. *J Crohns Colitis* 2023;17(1):1-27. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac115>
- Luu M, Benzenine E, Barkun A, Doret M, Michiels C, Degand T, et al. Safety of first year vaccination in children born to mothers with inflammatory bowel disease and exposed in utero to anti-TNFα agents: A French nationwide population-based cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50(11-12):1181-8. <https://doi.org/10.1111/apt.15504>
- van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, et al. European Crohn's and Colitis Organization. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015;9(2):107-24. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju006>
- Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, Huang V, Leung Y, Jones J, et al. IBD in Pregnancy Consensus Group; Canadian Association of Gastroenterology. The Toronto consensus statements for the management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterology* 2016;150(3):734-57.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.12.003>
- Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: Standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(9):1693-7. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev404>
- Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, Boland B, Chambers C, Dubinsky M, et al. Inflammatory bowel disease in pregnancy clinical care pathway: A report from the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Gastroenterology* 2019;156(5):1508-24. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.022>
- Contraindications and Special Considerations: The Green Book, chapter 6. GOV.UK n.d. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/contraindications-and-special-considerations-the-green-book-chapter-6> (Accessed date: 14.09.2023).
- Bortlik M, Duricova D, Machkova N, Kozeluhova J, Kohout P, Hrdlicka L, et al. Impact of anti-tumor necrosis factor alpha antibodies administered to pregnant women with inflammatory bowel disease on long-term outcome of exposed children. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(3):495-501. <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000440984.86659.4f>
- Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Martin C, Cohen RD, Kane SV, Mahadevan U. Use of biologic therapy by pregnant women with inflammatory bowel disease does not affect infant response to vaccines. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16(1):99-105. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.08.041>
- Wieringa JW, van Beek RHT, Rövekamp LW, Driessen GJA, van Wering HM. Response to vaccination in infants exposed to antitumor necrosis factor alpha in utero. *Pediatr Infect Dis J* 2021;40(10):912-6. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003271>
- Duricova D, Dvorakova E, Hradsky O, Mitrova K, Durilova M, Kozeluhova J, et al. Safety of anti-TNF-α therapy during pregnancy on long-term outcome of exposed children: A controlled, multicenter observation. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25(4):789-96. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy294>

19. Barenbrug L, Groen MT, Hoentjen F, van Drongelen J, Reek JMPAVD, Joosten I, et al. Pregnancy and neonatal outcomes in women with immune mediated inflammatory diseases exposed to anti-tumor necrosis factor- α during pregnancy: A systemic review and meta-analysis. *J Autoimmun* 2021;122:102676. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102676>
20. Liu Z, Julsgaard M, Zhu X, Martin J, Barclay ML, Cranswick N, et al. CARINA Study Group. Timing of live attenuated vaccination in infants exposed to infliximab or adalimumab in utero: A prospective cohort study in 107 children. *J Crohns Colitis* 2022;16(12):1835-44. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac093>
21. Julsgaard M, Baumgart DC, Baunwall SMD, Hansen MM, Grosen A, Bibby BM, et al. NOVA Study Group. Vedolizumab clearance in neonates, susceptibility to infections and developmental milestones: A prospective multicentre population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54(10):1320-9. <https://doi.org/10.1111/apt.16593>
22. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2010;4:603-5. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2010.05.001>
23. Park SH, Kim HJ, Lee CK, Song EM, Kang SB, Jang BI, et al. Safety and optimal timing of BCG vaccination in infants born to mothers receiving anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2020;14(12):1780-4. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa099>
24. Goulden B, Chua N, Parker E, Giles I. A systematic review of live vaccine outcomes in infants exposed to biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in utero. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61(10):3902-6. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac141>
25. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354(1):23-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052664>
26. American Academy of Pediatrics. Poliovirus Infections. In: *Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32th, Kimberlin DW (Ed), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2021. p.601. <https://doi.org/10.1542/9781610025225-part03-ch107>
27. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:286-92. quiz e24. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.11.011>
28. Prieto-Peña D, Calderón-Goercke M, Adán A, Chamorro-López L, Maíz-Alonso O, De Dios-Jiménez Aberásturi JR, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in pregnant women with uveitis. Recommendations on the management with immunosuppressive and biologic therapies in uveitis during pregnancy. *Clin Exp Rheumatol* 2021;39(1):105-14. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/j9ysbm>