

# HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKİL HASTALARINDA AŞILANMA



**Dr. Özlem Güzel Tunçcan**  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

# İmmün yetmezlik gruplarında aşılama

İmmün yetmezlik grubu aşılama açısından heterojen bir gruptur.

- Sekonder İmmün Yetmezliği
- Primer İmmün Yetmezliği
- Kortikosteroid Kullananlar
- Kanser Hastalarının Aşılama
- Lösemili ve Solid Tümörlü (standart KT ile tedavi edilen)
- **Hematopoetik Kök Hücre Alıcılarının (HKHN) Aşılama**
- Solid Organ Alıcılarının Aşılama
- HIV ile Enfekte
- Asplenik Çocukların Aşılama
- **İmmün Yetmezlikli Hastanın Ev Halkının Aşılama**

# Hematopoetik kök hücre nakil (HKHN)

- **Allojenik nakilde**

- Akraba veya akraba dışı donörden

- **Otolog nakilde**

- Hastanın kendi hematopoetik kök hücreleri

- **Alıcı ile vericinin insan lökosit antijeni (HLA)**

- özdeş,
- HLA uyumsuz
- HLA yarı uyumlu

- **Hematopoetik kök hücrelerin kaynağı**

- periferik kan
- kemik iliği
- kordon kanı

İnfeksiyonlar, transplantasyonların başarısını etkileyen en önemli engeli oluşturmaktadır.

# Hümmoral ve hücreşel immun yetmezlikli hastalarda enfeksiyon etkenleri

## - Bakteriyel etkenler

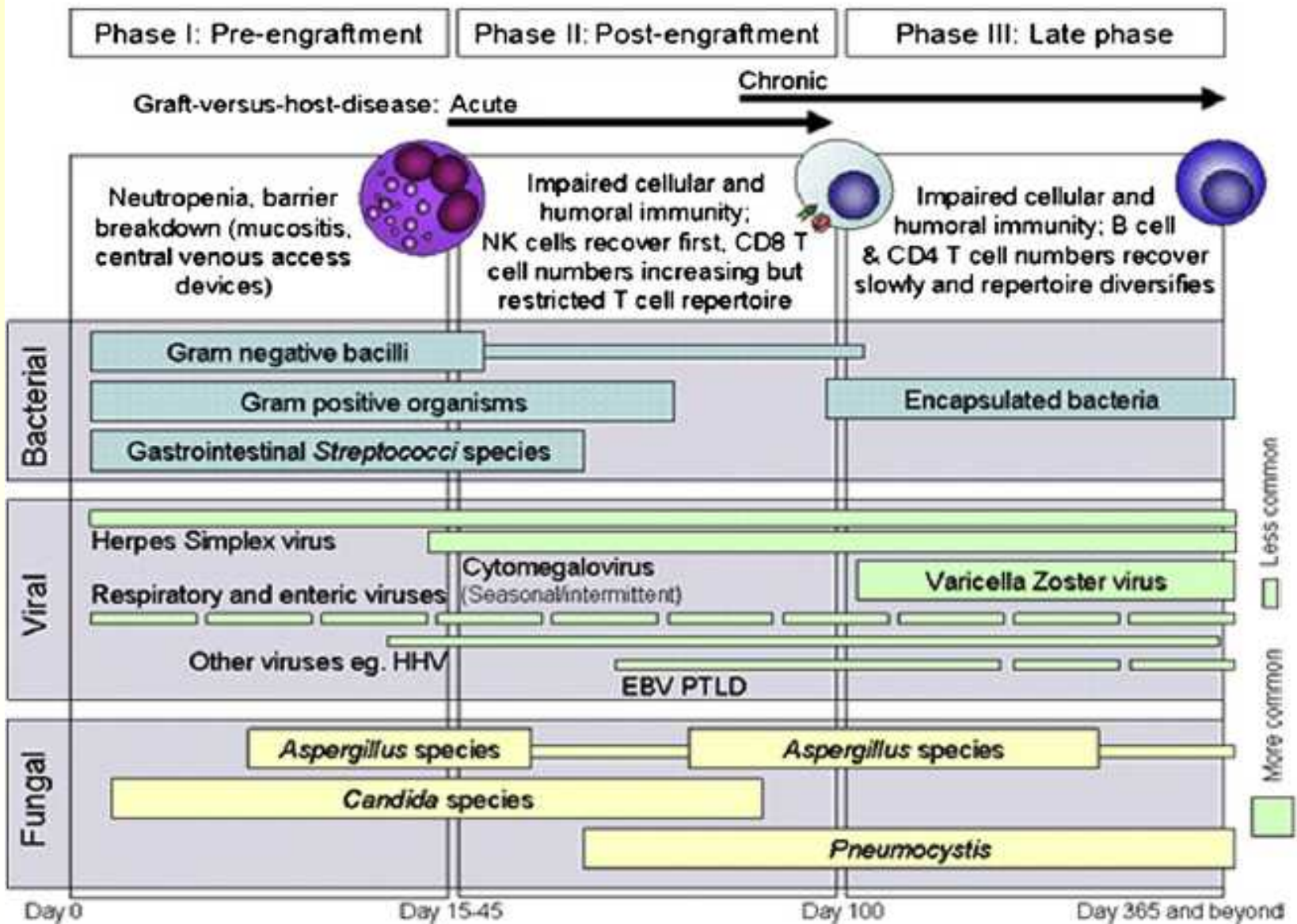
- (Pnömokok, H. influenzae tip b, meningokok difteri, tetanoz, boğmaca gibi)

## - Viral etkenler

- (influenza, hepatit A, hepatit B, poliovirus, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği, rota virus gibi )

## - Fungal etkenler

## - Paraziter etkenler



## İmmun yetmezlik > sağlıklı kişiler

- Enfeksiyonlara duyarlılık
- Enfeksiyonun şiddeti ve süresi
- Komplikasyonlar
- Mortalite

Bu nedenle özellikle aşı ile korunulabilen hastalıklara karşı korunma zorunludur

# HKHN alıcılarında aşılamanın gerekliliği

- Nakil öncesi hazırlık rejimleri

- kemoterapi

- radyoterapi



- Alıcının tüm hayatı boyunca kazandığı immünite yok edilir (doğal immünite veya aşılama)

- Donörden transfer edilen immün hafızanın korunması transplantasyondan hemen sonra antijenik stimülasyon ile kolaylaştırılabilir
- Aşılama yapılmaz ise otolog ve allojeneik nakilden 1-10 yıl arasında antikor titreleri azalmaktadır.

## Review

# Reimmunization after blood or marrow stem cell transplantation

S Singhal and J Mehta

*Myeloma and Transplantation Research Center, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas, USA*

# Reimmunization after bone marrow transplantation - current recommendations and perspectives

C.M. Machado<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Virologia, LIM-52, Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, and <sup>2</sup>Divisão de Transplante de Medula Óssea, Disciplina de Hematologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Uzun süreli korunma sağlanması açısından tekrar immünizasyon önerilmektedir

# İmmün sistemin yeniden yapılanmasını etkileyen faktörler

- Transplant hücre tipi
  - (periferik, kemik iliği, umbilikal kord kanı),
- Transplantasyon tipi
  - (otolog veya allojenik),
- HLA uyum derecesi,
- Nakil sonrası süre,
- İmmün süpresif tedavi,
- Kronik Graft versus host hastalığı (GVHH) varlığı
- Alıcının yaşı,
- Donörün immünitesi
- Aşı doz sayıları



## Response to vaccination

**Antibody responses to vaccinations given within the first two years after transplant are similar between autologous peripheral blood stem cell and bone marrow transplant recipients**

MK Gandhi<sup>1</sup>, W Egner<sup>2</sup>, L Sizer<sup>1</sup>, I Inman<sup>1</sup>, M Zambon<sup>3</sup>, JIO Craig<sup>1</sup> and RE Marcus<sup>1</sup>

<sup>1</sup>East Anglian BMT Unit, Addenbrooke's Hospital, Department of Haematology, University of Cambridge, Cambridge, UK; <sup>2</sup>Protein Reference Unit and Department of Immunology, Northern General Hospital, Sheffield, UK; and <sup>3</sup>PHLS Central Public Health Laboratory, London, UK

Her ne kadar immünite kaybı allojenik > otolog olduğu düşünülse de tüm transplant hastalarında benzer olarak kabul edilir.

# İmmun sistemin geri dönüşümü

- Kök hücre naklinden sonra matür immün fonksiyonları yeniden kazanması için süre gereklidir

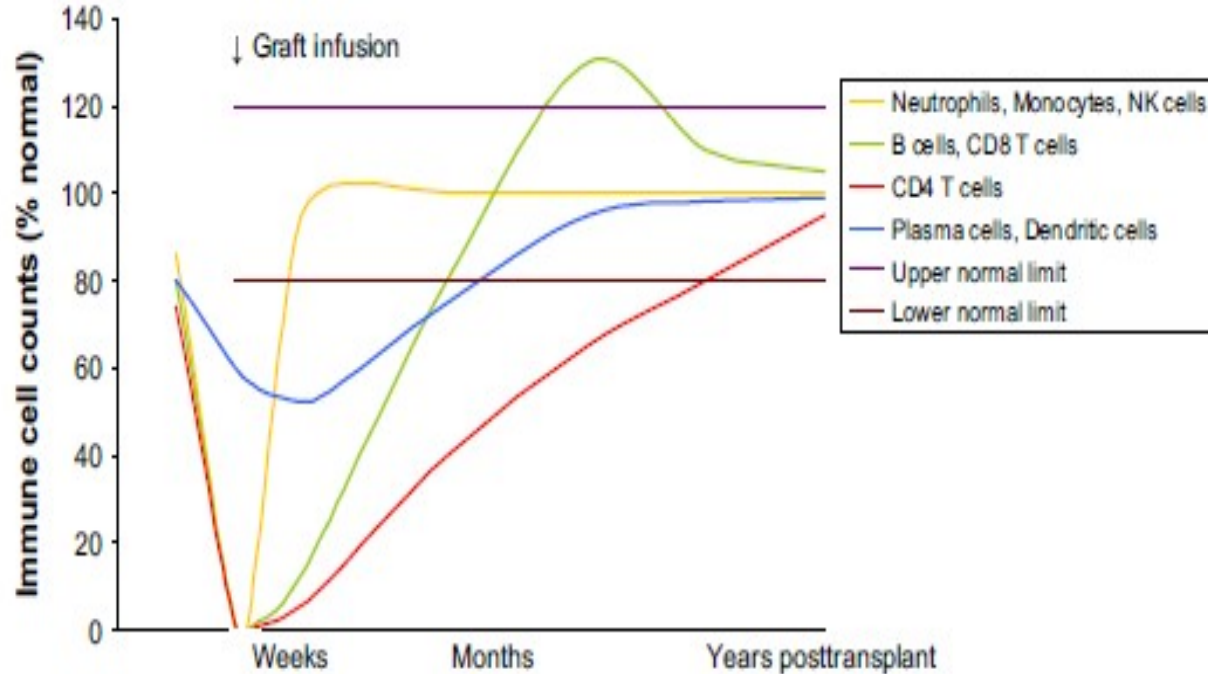
- Sitotoksik ve fagositik fonksiyonlar
  - 100. günde
- T ve B lenfositlerin fonksiyonlarını
  - 1 yılı alabilmektedir

*Mackall C, Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. BMT 2009 ;44:457-62*

# İmmün sistemin geri dönüşümü

M. Tomblyn et al.

Biol Blood Marrow Transplant 15:1143-1238, 2009



# HKHN alıcılarında B hücre geri dönüşümü

- B hücre sayısı nakilden sonra 1-3 ay dönemde sıfıra yakındır normale dönmesi 3-12 ay sonrasında bulabilir.
- Nakil sonrası Ritüksimab tedavisi, B hücre düzelmesini, sonuncu dozdan sonra 6 ay geciktirebilir.

# HKHN alıcılarında T hücre geri dönüşümü

T hücre sayısı nakilde 1-3 ayda düşüktür

- (CD4+ sayısı  $<200$  hücre/ $\mu$ l)

CD4+ sayısında düzelme

- GVHH varlığı

- Hasta yaşı

- Genç çocuk ve ileri yaşta ise daha erkendir.

Kronik GVHH olmayan,  $<18$  yaş

Nakilden 6-9 ay sonra CD4+ hücre sayısı  $>200$  hücre/ $\mu$ l düzelebilir.

Yetişkinlerde ise özellikle kronik GVHH  $>2$  yıl gerekmektedir.

# İmmun sistemin geri dönüşümü

KHN hastasının yeniden bağışıklanması için immün durumunun düzeyi

- CD4 miktarına
- immunglobulin düzeyi

CD4<100x10<sup>6</sup>/L olması durumunda

- Birçok inaktif, subunit veya rekombinant aşı ile bağışıklama başarısızlık

GVHH olanlarda aşılar (canlı aşı hariç) ertelenmemelidir.

Otolog ve allojenik KHN olguları 2 yıl sonra canlı aşı yapılabilir

Canlı virus aşısının kontendike

- İmmünsüpresif tedavi altında olanlar
- Aktif kronik GVHH olanlar
- Malignansisi nüks etmiş olgular

# HKHN alıcılarında aşılama zamanı

- Aşılamaya mümkün olan en kısa ve uygun zamanda başlamalı



- İmmün süpresyonun durumuna, derecesine bağlı
- İmmün süpresif tedavi kesildikten sonra
- HKHN'den en az 6 ay sonra olabilmekte

Periferik kan kök hücre >kemik iliği kök hücre nakil  
İmmün sistemin yeniden yapılanması daha hızlı  
Erken bağışıklama uygulanabilir

Ancak çalışmaların çoğunda immünizasyon şemasına HKHN'den 12 ay veya daha sonra başladığı bildirilmiştir

# HKHN aşı

## HKHN tiplerine özgü aşı şemaları

- Allojenik nakil > otolog nakil göre immunite kaybı hızlı ve sıktır
- Otolog HKHN sonra sıklıkla immunite kaybının olduğunu gösteren kanıtlar da mevcuttur.
  - HKHN önce verilen multiple doz KT nedeniyle
  - aşı yanıtları da allojenik hastalara benzerdir
- Azaltılmış yoğun hazırlama tedavi
- haploidentikal graft
- umbilikal kord kanı ile nakil
- Tüm HKHN alıcılarına sade ve basit olması nedeniyle aynı aşı programları önermiştir.

hastalar için aşı immunojenitesi ile ilgili bilgiler sınırlıdır

# HKHN aşılama klavuzları

## - 1995, 1999 yıllarında

- European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)

## - 2000 yılında

- Center for Disease Control (CDC)

## - 2005

- EBMT aşı önerileri

## - 2009

- EBMT, CDC, IDSA, ASBMT tarafından
- dünyadaki HKHN ünitelerine
- transplantasyon tipi gözetilmeden
- ortak bir yol gösterici aşı program klavuzu
- Bone marrow transplantation da yayınlanmıştır

# Aşı önerilerinde en son olan değişiklikler

- Polisakkarit aşı yerine Pnömonokokal konjugat (PCV) aşı kullanımı, nakilden 3-6 ay sonra öneriliyor
- Tüm hastalara asellüler boğmaca aşısı kullanımı isteğe bağlı
- Su çiçeği aşısı (varilvix) ise isteğe bağlı
- varisella zoster aşısı (zastavax) kontrendike
- İnaktive aşular ile bağışıklama HKHN en erken 6 ay sonra başlanabilir (influenza)
- HPV aşısının bilgilere göre kullanılabileceği

## GUIDELINES

# Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients

P Ljungman<sup>1</sup>, C Cordonnier<sup>2</sup>, H Einsele<sup>3</sup>, J Englund<sup>4</sup>, CM Machado<sup>5</sup>, J Storek<sup>6</sup> and T Small<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; <sup>2</sup>Hopital Henri Mondor, Creteil, France; <sup>3</sup>Universitätsklinik Würzburg Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg, Germany; <sup>4</sup>University of Washington/Seattle Children's Hospital and Regional Medical Center, Seattle, WA, USA; <sup>5</sup>Institut of Tropical Medicine, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil; <sup>6</sup>Department of Medicine, Oncology, Microbiology and Infectious Diseases, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada and <sup>7</sup>Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA

**Table 1. Evidence-Based Rating System Used in the Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) Guidelines [2]**

Strength of Recommendation	
Category	Definition
A	Both strong evidence for efficacy and substantial clinical benefit support recommendation for use. Should always be offered.
B	Moderate evidence for efficacy—or strong evidence for efficacy, but only limited clinical benefit—supports recommendation for use. Should generally be offered.
C	Evidence for efficacy is insufficient to support a recommendation for or against use, or evidence for efficacy might not outweigh adverse consequences (eg, drug toxicity, drug interactions), or cost of the chemotherapy or alternative approaches. Optional.
D	Moderate evidence for lack of efficacy or for adverse outcome supports a recommendation against use. Should generally not be offered.
E	Good evidence for lack of efficacy or for adverse outcome supports a recommendation against use. Should never be offered.

Quality of Evidence Supporting the Recommendation	
Category	Definition
I	Evidence from at least one well-executed randomized, controlled trial.
II	Evidence from at least one well-designed clinical trial without randomization; cohort or case-controlled analytic studies (preferably from more than one center); multiple time-series studies; or dramatic results from uncontrolled experiments.
III	Evidence from opinions of respected authorities based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees.

### **Kanıtın gücü**

**A- kesinlikle önerilir**

**B- genellikle önerilir**

**C- opsiyonel**

**D- genellikle önerilemez**

**E- kesinlikle önerilemez**

### **Kanıtın kalitesi**

**I- en az bir randomize çalışma**

**II- en az bir non-randomize veya vaka kontrol veya kontrolsüz çalışma**

**III- uzman görüşü**

# Tablo 1. Otolog ve allojenik HKHN önerilen aşular

Aşı	HKHN sonra önerilen	HKHN sonrası aşı zamanı	Doz sayısı <sup>a</sup>	Verici aşılması için geliştirilen (yalnızca akraba vericilerinde uygulanabilir)
Pnömonokal konjugat (PCV)	Evet (BI)	3-6 ay	3-4 <sup>b</sup>	Evet: Kronik GVHH için yüksek riskli alıcılarda düşünölmelidir
Tetanoz, difteri, asellöler boğmaca <sup>c</sup>	Evet Tetanoz-difteri (BII) Boğmaca (CIII)	6-12 ay	3 <sup>d</sup>	Tetanoz: uygun Difteri: uygun Boğmaca: Bilinmiyor
H. influenzae konjugat	Evet (BII)	6-12 ay	3	Evet
Meningococcal konjugat	Genel populasyon için önerilen ölkeler önerilir (BII)	6-12 ay	1	Bilinmiyor
İnaktive polio	Evet (BII)	6-12 ay	3	Bilinmiyor
Rekombinant hepatit B	Genel populasyon için önerilen ölkeler önerilir (BII)	6-12 ay	3	Uygun <sup>e</sup>
İnaktive influenza	Yıllık (AII)	4-6 ay	1-2 <sup>f</sup>	Bilinmiyor
Kızamık-kızamıkçık-kabakulak <sup>g</sup> (KKK, canlı)	Kızamık:seronegatif yetişkinler ve tüm çocuklara (BII) Kabakulak (CIII) Kızamıkçık (BII) EIII (nakilden <24 ay, aktif GVHH, immusupresyon tedavisi altında)	24 ay	1-2 <sup>h</sup>	Bilinmiyor

Tablo 2. Otolog ve allojenik HKHN alıcılarında Opsiyonel olarak önerilebilen aşılar

Aşı	Kullanım İçin Tavsiyeler	Öneri Sınıflaması
Hepatit A	Ülkelerin genel popülasyonu için öneriler takip edilmelidir. Hepatit A duyarlı kişilerde risk varlığında (Ör. Endemik yerlere seyahat) ve temas sonrasında profilaksi için ek olarak immunglobulin de verilebilir.	CIII
Suçiçeği (varivax, canlı aşı)	Güvenlik ve etkinliğine dair veriler sınırlı	EIII (<24 ay nakil sonrası,aktif GVHH veya immunsupresif ) CIII (>24 ay aktif GVHH veya immunsupresyon yoksa)
Human papilloma virus	Ülkelerin genel popülasyonu için öneriler takip edilmelidir. Nakil sonrası aşılandığında beklenen immun cevaba neden olduğuna dair veriler yok	CIII
Sarı humma (canlı aşı)	Güvenlik ve etkinliğine dair veriler sınırlı	EIII (<24 ay nakil sonrası,aktif GVHH veya immunsupresif ) CIII (>24 ay aktif GVHH veya immunsupresyon yoksa)

## Tablo 2. Otolog ve allojenik HKHN alıcılarında Opsiyonel olarak önerilebilen aşılar

Aşı	Kullanım için tavsiyeler	Öneri sınıflaması
<b>Kuduz</b>	<p>Riskli teması olabilecek kişilerde uygundur.</p> <p>Temas öncesi aşılama, HKHN hastalarında 12-24 ay sonrasına kadar ertelenebilir. Temas sonrası aşılama, endikasyon varlığında herhangi bir zamanda uygulanabilir. Kuduz aşısı insan kuduz Ig ile birlikte verilmelidir<sup>a</sup>.</p>	CIII
<b>Tick-borne ensefaliti(TBE)</b>	<p>Endemik alanlarda lokal durumlarda uygun olabilir.</p> <p>Nakil sonrası aşılanıldığında beklenen immun cevaba neden olabildiğine dair veriler yok</p>	CIII
<b>Japon B ensefaliti</b>	<p>Endemik alanlara seyahat ve oturmak için lokal durumlarda uygun olabilir.</p> <p>Nakil sonrası aşılanıldığında beklenen immun cevaba neden olabildiğine dair veriler yok</p>	CIII

ACIP ve American academy pediatrics klavuzu maruziyet sonrası 5 doz aşı 0,3,7,14,28 ve insan kuduz Ig verilmesini önermektedir.

# Tablo 2. Otolog ve allojenik HKHN alıcılarında önerilmeyen aşular

Aşı	Kullanım için tavsiyeler	Öneri sınıflaması
Basillus-Calmette-Guerin(canlı)	HSCT alıcılarında kontrendike	EII
Oral polio aşısı (canlı)	Etkinliği alternatifi olan inaktive aşısı kadar dır. HSCT alıcılarına verilmemelidir.	EIII
İntranazal influenza aşısı (canlı)	Güvenlik ve immünojenite dair veriler yok.. Etkinliği alternatifi olan inaktive aşısı kadar dır. HSCT alıcılarına verilmemelidir.	EIII
Kolera	HSCT alıcılarında kontrendike. İnaktive alternatifi olan canlı aşular önerilmemekte	DIII
Tifoid, oral (canlı)	HSCT alıcılarında kontrendike. İnaktive alternatifi olan canlı aşular önerilmemekte	EIII
Tifoid (i.m.)	HSCT alıcılarında kontrendike. İnaktive alternatifi olan canlı aşular önerilmemekte	DIII
Rotavirus	Sıklıkla >12 haftadan önce verilebilir	EIII
Zoster aşısı (zostavax, canlı)	HSCT alıcılarında emniyeti konusunda veri yok	EIII

**Tablo 3. HKHN alıcıları ile temasta olan sağlık çalışanları ve yakın temaslılar ve aile aşılması**

Aşı	Öneri	Öneri sınıflaması
Hepatit A	Rutin aşılama önerilir 12 yaş ve üzerinde ve diğer personelde hepatit A artmış risk veya olumsuz durumlarda	BIII
İnaktive influenza <sup>a,b</sup> , not: intranazal kullanımı kontrendike (EIII)	<b>Aile ve yakın temas</b> Trivalan inaktive aşı her yıl sezon başlamadan önce ve HSCT alıcının immunsupresyon dönemi boyunca temas halinde olacaksa <b>Sağlık çalışanlarına</b> her yıl önerilir	AII  AI
Polio <sup>c</sup>	Yetişkinlerde rutin önerilmemektedir <sup>d</sup> . Fakat inaktive polio aşısı endikasyon durumunda önerilir	AII
Rotavirus	HSCT alıcılarla temas edenlerde kontrendike değildir. Her ülke için genel populasyon için öneriliyorsa	CII

## Tablo 3.HKHN alıcıları ile temasta olan sağlık çalışanları ve yakın temaslılar ve aile aşılması

Aşı	Öneri	Öneri sınıflaması
MMR (canlı)	Gebe ve immunsuprese olmayan 12 ay ve üzerine, tüm personele aşı önerilir. Canlı attenuue aşı olan MMR aşısının, kişiden kişiye geçişinin kanıtı bulunmamaktadır.	AIII
Boğmaca	DTaP <7 yaş küçük çocuklarda önerilir Yetişkin ve adölesan dönemdekilere Tdap önerilir.	BIII
Suçiçeği (canlı)	12 ay ve üzerindekiiler, tüm personel seronegatif veya geçirme öyküsü yoksa aşı önerilir. Gebe veya immunsuprese değilse, 2 doz en az 28 gün arayla önerilir.	AIII

# Serolojik testler

## Aşı sonrası test

- ❖ Aşı cevabının değerlendirilmesi
  - ❖ Ek dozlara gerek olup olmadığının saptanması
  - ❖ Uzun dönem takip sırasında cevabın devamlılığını göstermek amacıyla önerilebilir
- ✓ Pnömonokok ve HBV karşı aşı cevabını değerlendirmede, 3 veya 4. dozdan 1 ay sonra bakılması önerilir (BIII).
  - ✓ HBV, kızamık, tetanoz, difteri, polio immunité durumu her 4-5 yılda test edilmeli.
  - ✓ Bireysel olarak tekrar aşılama ihtiyaçları değerlendirilmelidir

# Donör aşılması

- Tetanoz, difteri, PCV, H. influenzae tip B nakil sonrası immunitiyi güçlendirdiği gösterilmiş ancak rutin uygulama için öneri yoktur.

CLINICAL OBSERVATIONS, INTERVENTIONS, AND THERAPEUTIC TRIALS

---

Donor immunization with pneumococcal conjugate vaccine and early protective antibody responses following allogeneic hematopoietic cell transplantation

Deborah C. Molrine, Joseph H. Antin, Eva C. Guinan, Robert J. Soiffer, Kristin MacDonald, Richard Malley, Frank Malinoski, Susan Trocciola, Marjorie Wilson, and Donna M. Ambrosino

- HKHN bağışıklama şemaları ũlkelere ve merkezlere gre değişkendir

# Fred Hutchinson Cancer Research Center/ Seattle Ocak 2010

Table IX.1 VACCINATION SCHEMA<sup>1,10</sup>

Vaccine	>6m <sup>1</sup>	>8m	>10m	>12m	>14m	>16m	>18m	>24m	>60m	Minimal Time Interval Between Vaccinations
Influenzae (inactivated) (September –March)	< 9 years									1 month
	≥ 9 years									
H. Influenzae type B <sup>5</sup>				* <sup>2</sup>				* <sup>2</sup>		1 month
Meningococcal (Menactra, MCV4)										
Pneumococcal-conjugate (Prevnar)				* <sup>2</sup>				* <sup>2</sup>		1-2 month
Pneumococcal-polysaccharide (Pneumovax <sup>3</sup> )				see note <sup>3</sup>						2 month after Prevnar
Polio (inactivated) <sup>5</sup>										
Hepatitis A <sup>5</sup>										2 month
Hepatitis B <sup>5</sup>								* <sup>6</sup>		2 month
HPV (Gardasil), 9-26 years										2 m after 1st; 4 m after 2nd dose
Acellular Pertussis-Tetanus-Diphtheria ≤ 7 years (DTaP <sup>5</sup> )								* <sup>2</sup>		1-2 month
> 7 years, Non-Cord (Td)								* <sup>2</sup>		1-2 month
> 7 years, Non-Cord (Tdap)								* <sup>2</sup>		1-2 month
> 7 years, Cord-blood (Tdap)						* <sup>2</sup>	see note <sup>7</sup>	* <sup>2</sup>		1-2 month
Measles/Mumps/Rubella (MMR) "2-1-5 Rule" <sup>8</sup>	No Live Vaccines are given until at least 2 yr post-HCT and then only when certain other criteria are met as outlined in the left-hand column									
Varicella-Zoster (Varivax) Seronegative ONLY and "2-1-5 Rule" <sup>8</sup> First dose may be given with MMR										Second dose given 1 month later <sup>4</sup>
High-Titer Varicella-Zoster (Zostavax) Seropositive ONLY and Adults > 60 yr ONLY and "5-1-5 Rule" <sup>9</sup>										

# Fred Hutchinson Cancer Research Center/ Seattle

## Ocak 2010

MMR: 2-1-5 kuralı

- HKHN 2 yıl sonra;
- tüm immunsupresifler kesildikten 1 yıl sonra;
- IVIG/VZIG veya plazma transfüzyonundan 5 ay sonra

Varicella- zoster (varivax): 2-1-5 kuralı

yalnızca seronegatiflere,  
MMR ile birlikte verilebilir

Zostavax: 5-1-5 kuralı

yalnızca seropozitif  
60 yaş üstü

# Spesifik aşılarla göre öneriler

- Pnömonokok aşısı
- Difteri, tetanoz
- Boğmaca aşısı
- İnfluenza aşısı
- Suçiçeği
- Hepatit B
- Meningokok aşısı
- Kızamık, Kabakulak ve Kızamıkçık Aşıları  
(MMR)
- Polio Aşısı

# Pnömonokok aşısı

Post-transplant erken ve geç dönemde *S.pneumoniae*' bakterilerine bağlı komplike infeksiyon olma durumu artmaktadır.

2 tipi vardır:

- Konjugat aşısı (PCV; 7 valanlı) **prevenar**
- Polisakarit aşısı (pnömokokal polisakkarit 23- valanlı, PPSV23). **Pneumo 23**

- Aşı karşılaştırma çalışmalarında  
İmmunojenite PCV>PPSV23  
Suş sayısı PPSV>PCV

# Pnömonokok aşısı

- 4 prospektif çalışmada HKHN alıcılarında PCV daha iyi cevap alındığı gösterilmiş, böylece PCV önerilmiştir.

*Bone Marrow Transplantation 2008  
Clin Infect Dis 2007  
Blood 2007  
Blood 2003*

# Pnömonokok aşısı

- 3 doz PCV aşısından sonra PPSV23 geç aşılama kullanımı immun cevabı genişletmek ve etkinliği artırmak amacıyla daha yararlıdır (BII).
- PPSV23, erken aşılama öncelikle önerilmez.

# Pnömonokok aşısı

- Fransa'da yapılan bir çalışmada:

3 doz PCV(en erken HKHN 3 ay sonra başlanmış)  
aşısından sonra 12 veya 18 ayda 1 doz PPSV23 yapılmış  
1 ay ve 24 .ayda serotip 1 ve 5 antikor düzeylerine bakılmış  
%68-94 ulaşan cevaplar alınmış, ancak gruplar arası fark yok

En son 3 doz PCV aşı sonrası PPSV 23 artan serotip  
içermesi açısından önerilmiş

*Cordonnier C, Immune response to the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine after the 7-valent conjugate vaccine in allogeneic stem cell transplant recipients: Results from the EBMT IDWPO1 trial. Vaccine. 2010 Jan 28.*

# Pnömonokok aşısı

- PPSV23 cevap olasılığının daha az olduğu kronik GVHH'li hastalarda 4 doz PCV cevabı daha kuvvetli arttırabilir. (CIII)
- T-hücre engelleyici tedaviler, kortikosteroidler ve GVHH varlığında pnömokokkal aşılara Ab cevabının optimal düzeyde olmasını engellemektedirler.
- Yine de kronik GVHH gelişen olgular yüksek riske sahip olduklarından aşılamaaya adaydırlar.

# Pnömonokok aşısı

Nakilden sonra PCV aşı başlama zamanı tartışmalıdır

- Fransa da yapılan bir çalışmada nakil sonrası 3 ay (erken) ve 9 ay (geç) aşılananlarda, aşı cevabının benzer olduğu gösterilmiştir.

- Erken aşılama ile hem erken hem de geç pnömokok hastalığına karşı da koruma sağlayabildiği için tercih edildiği belirtilmiş

*Cordonnier C, Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation.. Clin Infect Dis. 2009 15;48:1392-401*

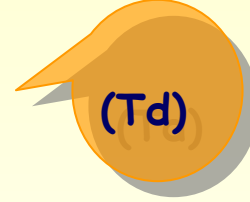
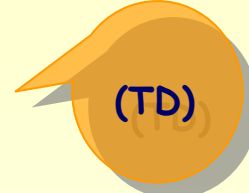
# Pnömonok aşı

- Pnömonok aşılarından sonra mikrobiyolojik dökümente pnömonok infeksiyonu görülürse ise suşun serotipinin dökümente edilmesi ve aşının bunu içerip içermediğinin saptanması önerilir.
- Aşı yanıtızlığının bir göstergesi olabilir.
- Böyle hastalara ek doz pnömonok aşı verilmelidir. (PCV veya PPSV23) dökümente suşa bağı olarak ta seçilebilir (BIII)

*Ljungman P. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 2009*

# DİFTERİ, TETANOZ

- Tam doz tetanoz toksoid  
tam doz difteri toksoid
- Tam doz tetanoz toksoid  
dozu azaltılmış difteri toksoid



- Nakil sonrası aşılama da azaltılmış difteri toksoidi kullanımı cevapsızlığa neden olabilir.

- Bu nedenle nakil sonrası hiç aşılanmamış gibi görünebilir ve tam doz toksoid aşısı kullanılabilir.

- Yetişkin HKHN alıcılarında önceden aşılanmış sağlıklı erişkinlerden daha düşük yan etkisi olmasına rağmen ABD >7 yaş bireylerde yan etkilerinden dolayı TD aşısı uygun bulunmamaktadır.

# BOĞMACA AŞISI

1997 den beri pediatrik aşılama yönetimlerinde ACIP ve CDC genel popülasyona asellüler boğmaca aşısı (tüm hücreden ziyade) önerilmektedir

CDC geçen yıllar boyunca boğmacanın düzenli artışı nedeniyle

adölesanlara (10-18 yaş) ve

erişkinler (19-64 yaş)

Rutin booster (Td ) aşısı yerine Tdap önermektedir  
(10 yıllık aralıklarla)

Kızarıklık, ağrı hassasiyet gibi yan etkiler nedeniyle DTaP daha çok olduğu için daha az difteri ve boğmaca proteini içeren kullanılabilir

# Boğmaca aşısı

- HKHN alıcılarında; özellikle boğmacanın komplikasyonlarına GVHH olmasa bile KT ve TBI bağlı akciğer hasarından dolayı eğilimlidir.
- Nakil sonrası hiç aşılanmamışsa eğer bulunabilirse tam doz toksoid DT ve asellüler boğmaca aşısı içeren DTaP önerilir. Mevcut ise yetişkinlere Tdap; kullanabilmekte
- ABD rehberlerinin yeniden aşılama için önerisi
  - <7 yaş DTaP veya Tdap
  - >7 yaş Td şeklinde

# İNFLUENZA AŞISI

- Tüm HKHN alıcıları ve adaylarına tüm hayatları boyunca mevsimsel inaktif influenza aşısı önerilir (AII).
- Aşı başlama zamanı epidemiyolojik durumlara bağılı olarak nakilden sonra daha etkilidir.
- Toplumda salgın durumunda nakilden sonra 4 hafta ve üzerinde ise hemen influenza ile aşılanmalıdır.
- İntranazal influenza aşısı inaktif alternatif aşı varlığında önerilmez (EIII).

# İNFLUENZA AŞISI

- 2. doz

- 1. dozu HKHN'den sonra 6 aydan önce verildi ise (CIII).
- Pediatrik alıcılarda adaylarında yıllık influenza aşısı 6 ay üzerine önerilmektedir.
- 9 yaş altına 1 ay arayla 2 doz önerilmektedir (AI)

- Çift doz uygulamanın aşı yanıtını artırmadığı görülmüştür.
- İnfluenza aşısı sonrası bağışıklık kazanma oranı %24-78 olarak bildirilmiştir.
- Aşı yanıtı, uygulanan kemoterapinin tipi ve yoğunluğu ile aşılanmanın kemoterapi evresinde zamanlaması ile ilişkilidir.
- Ayrıca diğer aile üyeleri ve sağlık çalışanlarının aşılanması önerilir.

# Suçiçeği

- Korumada direk etkili 2 ana varisella aşı sı vardır

- Suçiçeği (varivax)
- Zona (zostavax)

- suçiçeği aşı sı düşük viral titrede olduğu için canlı aşı kriterlerine uyan HKHN alıcılarına uygulanabilir.
- Yeni zona aşı sı yüksek viral titre nedeniyle kullanımı önerilmez

- Hematopoetik kök hücre alıcılarında transplantasyondan sonra 24 aydan önce suçiçeği aşı sı yapılması kontrendikedir
- Reaktivasyonu önlemek için uzun süre asiklovir ile supresyon tedavisi gerekmektedir.

# Hepatit B

- HBV yüzey Ag- HBV core Ab pozitif hastalarda ters serokonversiyon riskini azaltabileceği için aşı önerilir
- HBV yüzey Ag- HBV core Ab negatif HKHN hastalarına genel popülasyona önerilen ülkelerde yaşayanlara

# Hepatit A

- Ülkelerin genel popülasyonu için öneriler takip edilmelidir
- Hepatit A duyarlı kişilerde risk varlığında (Ör. Endemik yerlere seyahat) Temas sonrasında profilaksi için ek olarak immunglobulin de verilebilir.



## ORIGINAL ARTICLE

# Significant loss of hepatitis A Ab after allogeneic hematopoietic SCT in pediatric patients

E Unal Ince, M Ertem, T İleri, A Sayili, T Belgemen and Z Uysal

*Department of Pediatric Hematology, Ankara University, Ankara, Turkey*



## ORIGINAL ARTICLE

# Loss of hepatitis A virus antibodies after bone marrow transplantation

ER Godoi<sup>1</sup>, VAUF de Souza<sup>1</sup>, S Cakmak<sup>2</sup>, AF Machado<sup>1</sup>, LS Vilas Boas<sup>1</sup> and CM Machado<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Virology Laboratory, São Paulo Institute of Tropical Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil and* <sup>2</sup>*Health Canada, HECS Branch, Ottawa, Ontario, Canada*

# Meningokok aşısı

## Polisakkarit aşı konjuge aşı

- konjugat meningokok aşuları
  - Pnömonokok, H. İnfluenza tip B, ile değerlendirildiğinde aynıdır.
- karşılaştırılmalı çalışmalar olmamasına rağmen
  - konjuge meningokok aşısı, polisakkarit bazlı aşıdan immun cevabı daha stabildir.

Mahler M, Immunogenicity of the tetravalent proteinconjugated meningococcal vaccine in recipients of related and unrelated allogeneic hematopoietic cell transplants (HCT). Blood 2008; 112: 1163.

# Kızamık, Kabakulak Ve Kızamıkçık Aşıları (MMR)

- HKHN'den sonra MMR aşısının üç antijenine karşı da immüntenin kaybolduğu veya oldukça azaldığı gösterilmiştir
- Allogeneik transplant hastalarının çoğu donörün serolojik durumuna bakılmaksızın post-transplant 5 yıl içinde MMR için seronegatif hale gelmektedir
- Hematopoetik kök hücre alıcılarına toplam iki doz MMR aşısı yapılmalıdır

- MMR aşısı kontrendike
  - nakilden <24 ay,
  - aktif GVHH,
  - immusupresyon tedavisi altında

# POLİO AŞISI

- KİT sonrası poliovirusa karşı koruyucu Ab titrelerinde progressif kayıp gösterilerek, reimmünizasyon için en az 3 doz İPV aşısı önerilmiştir.

- İPV aşısı için önerilen post-transplant 12 ve 24. aylarda TD ile aynı zamanda aşılamadır

# Kombine aşı formları

- **Infanrix, Daptacel = DTaP**

D: 30IU, T:40IU, aP: 58mcg

- Infanrix aşı
- Infanrix-Hexa aşı (HBV kombine)
- Infanrix-IPV+HiB aşı

**Pentaxim: DTaP-IPV+HiB**

D: 30IU, T:40IU, aP: 25mcg

- **Pediarix = DTaP/HBV/IPV**

- **Adacel = Tdap (age 11-64 y),**

- D: 2IU, T:20IU, aP: 2,5mcg

- **Boostrix = Tdap (age 10-64y)**

- **Twinrix = HBV/HAV**
  - (age  $\geq$ 18 y)

- Her merkezin kendisine uygun ve uygulanabilir bir HKHN aşı programı hazırlaması ve mümkünse seroloji ile takip etmesi önerilir

**Teşekkür Ederim**