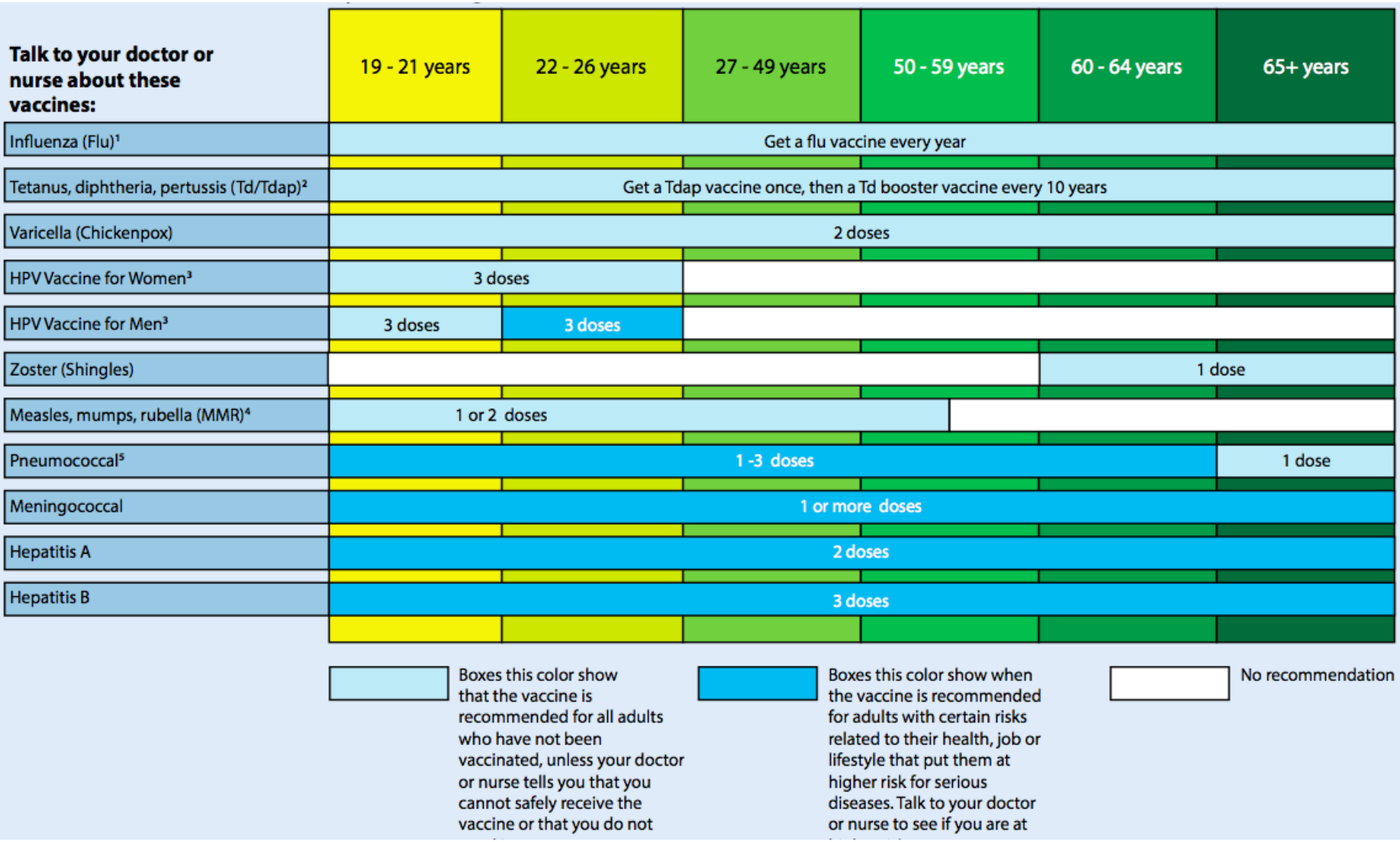
Transplant hastalarında immünoprofilaksi nasıl olmalıdır

Dr. Servet ALAN

Memorial Sağlık Grubu

Erişkinde bağışıklama



- SOT sonrası immünoprofilaksi genellikle
  - steroidler ve
  - kalsinörin inhibitörleri
    - Siklosporin
    - Takrolimus
- Hem T hem B hücrelerinin antijenik uyarıyla proliferasyonu baskılanır
  - Bunun için gerekli sitokin üretimi de baskılanır
- Kortikosteroidler
  - güçlü sitokin inhibitörleri
    - IL 1, 2, 6, TNF, gamma interferon
  - Antijene bağlı T-hücre proliferasyonu baskılanır
- Kortikosteroidler aşıya yanıtı tek başına tam olarak bozmaz

Duchini A et al. Clinical Microbiology Reviews 2003: 357–64

- Kalsinörin inhibitörleri
  - IL-2'ye bağlı T-hücre proliferasyonu direkt baskılanır
  - T-hücrelerinden IL-4 ve IL-5 yapımının baskılanması
    - >> B-hücre fonksiyonları ve antikor yapımı baskılanır
- Azatiyoprin ve mikofenolat mofetil
  - Tedavide 3. sırada
  - Purin sentezi inhibitörleri
  - T ve B-hücre proliferasyonunu inhibe eder
  - Bağışıklık hücrelerine antijen sunumu sonrası tüm bağışıklık kaskadı ciddi şekilde baskılanır

Duchini A et al. Clinical Microbiology Reviews 2003: 357–64

- Transplantasyon sonrası hipogamaglobulinemi
  - Kalp, böbrek ve akciğer alıcılarında tanımlanmış
  - Tekrarlayan infeksiyonlar
  - <600 mg
    - pnömokoklara yanıt %30, difteri, tetanusa yanıt %15 azalır
  - <400 mg
    - sağkalım azalır, invaziv CMV infeksiyonu riski artar
- Doğal bağışıklığın ve yeni antikor üretiminin azalması
  - SOT sonrası serolojik koruma azalır
    - KİT geç posttransplantasyon dönemine benzer
-

Duchini A et al. Clinical Microbiology Reviews 2003: 357–64

Tx sonrası aşıya yanıt

- Aşı yanıtı
  - Yeni hafıza hücrelerinin üretimi
  - Transplantasyon öncesi hafıza hücrelerinin sağkalması
- Bağışıklığı baskılayıcı tedavinin hafıza hücrelerine etkisi tam olarak bilinmiyor
- Hafıza hücrelerinin yaşam süresi bilinmiyor
- Tx sonrası aşı rapeline yanıt primer aşılamadan daha iyi

Duchini A et al. Clinical Microbiology Reviews 2003: 357–64

Transplantasyon adayının Tx sonrası infeksiyon riskleri açısından değerlendirilmesi

- CMV serolojisi Tx sonrası ciddi infeksiyon riskini belirler
- EBV Tx sonrası lenfoproliferatif hastalığa yol açar
  - Naiv hastalarda risk daha yüksek
- Varicella serolojisi
  - temas sonrası önlemler için
- Potansiyel organ alıcıları mümkünse Tx öncesi aşılanmalı
  - Kızamık, kızamıkçık, kabakulak, HBV, HAV, polio, varicella, DPT (difteri, boğmaca, ve tetanus), *Haemophilus influenzae* B, ve *Streptococcus pneumoniae* aşıları
- Kızamık aşısı Tx sonrası deneyim sınırlı
  - Güvenli fakat etkinlik kısıtlı

KC Tx alıcısının Tx öncesi değerlendirilmesi

Anamnez

- Aşılama öyküsü
- Daha önce spontan bakteriyel peritonit atakları
- Daha önce bakteriyel kolanjit atakları
- Seyahat öyküsü
- Spesifik organizmaların endemik olduğu bölgelerde yaşamak

KC Tx alıcısının Tx öncesi değerlendirilmesi

- Fizik muayene
- Tüberkülin deri testi
- Serolojik testler
  - HIV ½
  - Hepatit A
  - Hepatit B (sAg, sAb, cAb, eAg)
  - Hepatit C
  - Hepatit D
  - CMV IgG, IgM
  - EBV VCA IgG, IgM, EBNA, early antijen
  - VZV IgG
  - Kızamık
  - RPR

KC organ vericisinin Tx öncesi değerlendirilmesi

Serolojik testler

- HIV ½
- Hepatit A
- Hepatit B sAg, sAb, cAb, eAg
- Hepatit C
- Hepatit D
- CMV IgG, IgM
- EBV VCA IgG

Varicella zoster

- VZV Tx sonrası primer infeksiyon veya reaktivasyon
  - Ağır seyir, ölüm
- Bağışık olmayan alıcı suçiçeği ile karşılaşırsa ciddi hastalık riski
- Çocuklar aşılı değilse bağışık olmayabilir
- Erişkinde bağışıklık oranı daha yüksek
- Temas sonrası 72 saat içinde VZIG
  - SÇ insidansı azalır
  - Ağır seyir olasılığı azalır

Varicella zoster

- Varicellaya duyarlı alıcı adayları aşılanabilir
- Son dönem karaciğer yetmezliğinde aşı etkinliği belirli değil
  - Tx sonrası vahşi virusle karşılaşmaya tercih edilir.
- VZV gangliyon sinir sonlarında latent kalır
- Yalnızca primer viremisi olan donör tarafından bulaştırılabilir
- VZV için donör taraması önerilmez

Transplant alıcı adaylarının aşılanması

- Bağışıklama anamnezi çok önemli
- Erişkinlerde ihmal edilebiliyor
- Çocukta bağışıklama anamnezi
  - Difteri, boğmaca, tetanus, polio, kızamık, kabakulak, kızamıkçık, *S. pneumoniae,* and *Haemophilus influenzae* tip B.
- Hem erişkin hem çocukta
  - Hepatit A ve hepatit B

Transplant alıcı adaylarının aşılanması

- Aşılar daha etkili olacağı transplantasyon öncesi dönemde yapılmalı
- Mevsimsel influenza aşısı hem alıcı adayı hem aynı evde yaşayanlara
- Tx öncesi kızamık aşısı tartışmalı
  - Canlı aşı, organın ne zaman bulunacağı bilinemeyebilir
  - Antikor negatif ve 1-2 ay varsa genellikle MMR öneriliyor
- Bir kaç hafta içinde Tx olacaksa canlı virus aşısı uygulanmamalı
- İnaktive aşılar hastanede değerlendirme sırasında uygulanabilir
  - hepatitis A, hepatitis B, difteri, tetanus ve aselluler boğmaca[DTP], veya erişkin tetanus- difteri[Td]
- Tetanus ve difteri için bağışıklama hem erişkin hem çocuk için rutin olmalı
- Tdap aşısı erişkinlere bir doz uygulanıp sonrasında Td ile devam edilebilir

MMR

- 1 yaştan sonra en etkili
  - Anneden gelen antikorlar azalır
- Tx bekleyen hastada 6 aydan sonra da uygulanabilir
- Tx olmamışsa bir yaşında doz tekrarlanır
- İkinci aşı dozu 4 hafta kadar kısa bir arayla yapılabilir
- Canlı aşı ile Tx arasında en az 4 hafta olması önerilir (III).
- Tx öncesi aşılanmayanlar için infeksiyon konsültasyonu
- Çoğu merkez Tx sonrası 3-6 ayda yeniden aşılamaya başlıyor
  - Baseline bağışıklık baskılanması
- İmmun yanıt immunosupresyonun türü ve miktarına bağlı

İsakov

TABLE 1. Vaccinations in patients after solid organ transplantation.

Type of vaccine	Current recommendation
Pneumococcal	Before and after transplantation
Influenza	In patients and household members before and after transplantation
Tetanus	Before and after transplantation
Diphtheria	Before and after transplantation
Haemophilus	Before and after transplantation
Hepatitis A[a]	For travelers to endemic areas before and after transplantation
Hepatitis B[b]	Before and after transplantation
Rubella	Controversial
Varicella	Controversial
Oral Polio Vaccine[c]	Contraindicated in patients and household members
Vaccinia	Contraindicated in patients, household members and health care workers in transplant centers
Yellow fever	Contraindicated
BCG[d]	Contraindicated

[a] The vaccine is recommended in all liver transplant recipients.
[b] Can be decided on a patient base in heart and lung recipients.
[c] The recommended polio vaccine for transplant recipients is the inactivated polio vaccine.
[d] BCG, bacillus Calmette-Guerin.

Duchini

Solid organ alıcısında önerilen aşılama protokolleri

Proposed protocols for vaccinations in solid-organ transplant recipients

Vaccine	Preparation	Dose	Frequency
Hepatitis A	Inactivated	1,440 ELISA units	0 and 2 mo
Hepatitis B	Recombinant	40 µg	0, 1, 2, and 6 months
Influenza	Trivalent inactivated	Double dose	Annually, in October–November
Pneumovax	23-valent polysaccharide, heptavalent protein conjugated	Routine	Every 2–5 years
Tetanus	Toxoid	Routine	Booster every 5 years
Diphtheria	Toxoid	Routine	Booster no later than 2 years from vaccination and then every 10

Antikor titreleri

- İmmünitesi tam olanlarda antikor titresi gerekli değil
- Tx hastalarında yararlı olabilir
- Ab titresi düşükse titre yükselene kadar ek dozlar
- Optimal yanıtı gösteren yöntemler her zaman yok veya standardize değil
- Belirli bir titre her zaman gerçek bir korumayı göstermeyebilir
- Hepatit A ve B için koruyucu titreler izlenebilir
- İnfluenza için izlenebilir titre yok
- Ig G, A, M titreleri hangi hastaların aşıya yanıt vermeyebileceğini ve daha önceki aşılardan yararlanmamış olma olasılığını gösterir

Duchini

Sağlık personeli ve Tx alıcısıyla aynı evde yaşayanların aşılanması

- Evde yaşayanlar ve sağlıkçıların aşılanması önerilir
- Evde yaşayanlara hastaya minimal risk yaratan tüm aşılar uygulanabilir
- Oral polio aşısı, vaccinia ve bazılarına göre su çiçeği aşısı uygulanmaz
- Oral polio ve vaccinia dışında risk ya yok, ya çok düşük
- Varicella aşısının bağışık olmayan sağlık çalışanlarına uygulanması önerilir
  - Erişkinde ciddi seyredebilir
  - Hastanede varicella bulaşma olasılığı azalır
  - Tx merkezlerinde çalışan herkes ve seronegatif tüm ev halkının aşılanması önerilir
- Varicella aşısı sonrası döküntü gelişenler Tx hastalarından uzak durabilir
  - Aşı suşunun bir hastaya bulaşma olasılığı çok düşük
  - Bu konuda konsensus yok
- İnfluenza aşısı tüm sağlık çalışanları ve ev halkı için öneriliyor
  - Salgın sırasında hastayı koruyarak yaşam kurtarıcı olabilir
- Ev halkına alıcıyı korumak için MMR aşısı

Duchini, İsakov

Çeşitli aşıların güvenliği
Rejeksiyon riski

- Teorik olarak aşıların rejeksiyonu tetikleyecebileği düşüncesi var
- Aşıların her hangi bir organ Tx rejeksiyonuna neden olduğunu destekleyen ciddi veri yok
- Viruslar rejeksiyonla ilişkilendiriliyor
  - İnfluenza A Victoria 1978, İnfluenza B ve adenovirus
- Aşılardan çok viruslar rejeksiyonla ilişkili görünüyor
- Aşılar aslında rejeksiyonu önlüyor olabilir

Duchini

Canlı aşılar

Erişkin organ alıcılarında canlı atenüe aşıların güvenliği tam olarak bilinmiyor
Tx nedeniyle aşılarını tamamlayamayan çocuklarda yapılmış az sayıda çalışma var

- Bazı aşılar Tx'da kesin kontrendike
  - Oral polio, vaccinia, BCG, canlı oral tifo
- Sarı humma aşısı
  - kullanıldığı HIV+ olgu bildirimleri var
  - Solid organ alıcısında veri yok
  - Kontrendike kabul edilmesi öneriliyor
- Oral polio Tx alıcısının ailesi için de kontrendike
  - Gaitada virus
- İnaktif polio aşısı böbrek alıcısında etkili ve güvenli
- İnaktif parenteral vi polisakkarit tifo aşısı kullanılır
  - Canlı Ty21a aşısı kullanılmaz
  - Organ Tx alıcısında etkinliği konusunda veri yok
- Varicella bağışıklığı baskılanmış kişilerde ciddi infeksiyon
  - Çocuk ve ergenlerde Tx öncesi aşı

Duchini

Canlı aşılar

- Varicella aşısı BBH'nın seronegatif ev halkına (American Academy of Pediatrics)
  - ABD %5-10 erişkin seronegatif
- Canlı atenüe, Oka suşu
- BBH'da endişeler
  - Oka suşu reaktivasyonu
  - Aşı suşunun topluma yayılması
  - Zoster gelişimi
    - Lösemik çocuklarda vahşi virusdan daha seyrek zoster
    - Böbrek alıcısında vahşi virusla %38, aşı ile %7
- Erişkin solid organ alıcısında varicella aşısı
  - Tartışmalı
  - Etkinlik bilinmiyor, uzun süreli geniş çalışmalar gerekli

Duchini

Canlı aşılar

- Kızamık-kızamıkçık
  - Canlı atenüe
  - Erişkinde nadiren kullanılıyor
  - Genç kadınlarda kızamıkçık için
- Kızamıkçık SOT alıcısında ciddi infeksiyona neden olmaz
  - SOT alıcısı gebe kadın >> konjenital kızamıkçık
- Aşı KİT alıcıları ve HIV infeksiyonunda etkili ve güvenli bulunmuş
  - Bazı yazarlar SOT alıcı seronegatif kadınların gebelikten önce aşılanmasını öneriyor
- KİT alıcısında KK aşısı
  - Tx'dan en az iki yıl sonra
  - GVHD yoksa
- SOT alıcısında büyük klinik güvenlik ve etkinlik çalışmaları yok
  - Dikkatli olunmalı

Duchini

Özel durumlarda önerilen aşılar

- **Pnömokok aşısı**
- SOT alıcısında *S. pneumoniae* ciddi infeksiyon
- Kalp, böbrek ve karaciğer alıcısında aşı önerilir
- 23 valan polisakkarit ve konjuge aşı
- Konjuge aşı daha immunojenik, ama daha az serotip içeriyor
- Son dönem karaciğer hastaları ve karaciğer Tx alıcıları
  - *S. pnemoniae* peritonit, pnömoni ve sepsis riski artmıştır

Duchini

Özel durumlarda önerilen aşılar

- **Pnömokok aşısı**
- Sirozlu hastalarda pnömokok aşısına yanıt iyi
  - Hem serum hem assit sıvısında antikor ve opsonik titrelerde artış
  - 23 valan pnömokok aşısı ile IgG yanıtı normal konağa göre azalmış
  - 6 ayda IgA ve IgM titrelerinde azalma daha hızlı
  - Karaciğer naklinden sonra izlendiğinde 3 ay sonra IgA ve IgG düzeyleri bazal düzeylerin altına iniyor
    - Böbrek ve kalp alıcılarında da benzer
- Kalp alıcılarında aşıya yanıt kontrollerden daha zayıf
  - Rapelle yanıt ilk doza göre daha iyi
- Pnömokok aşısıyla birlikte uygulanan influenza aşısına yanıt daha iyi bulunmuş
  - Polisakkarit antijenlerin daha güçlü bir T hücresinden bağımsız antikor yapımı stimülasyonu

Duchini

Özel durumlarda önerilen aşılar

- **Pnömokok aşısı**
- PPV etkinliği kronik diyaliz hastalarında azalmış
- KDH antikor titreleri böbrek alıcılarından daha iyi
- Her iki grupta da koruyucu antikor titresi sağlanıyor
  - Kontrollerden daha düşük

SOT alıcıları

- Pnömokok aşılarına yanıt verir
- Aşı öncesine göre önemli bir antikor artışı sağlanır
- Bağışık yanıt sağlıklı kontrollere göre daha zayıf, daha kısa süreli
- Primer aşılama Tx öncesinde başlatılmalı
- Rapeller 2-5 yıl aralarla

Duchini

Özel durumlarda önerilen aşılar

İnfluenza aşısı

- SOT alıcısında influenza morbidite ve mortalitesi artmıştır
- Aşı nadiren greft reddi ile ilişkilendirilmiştir
- BBH influenza aşı etkinliği tartışmalı
- Aşı içeriği her yıl değişiyor
  - Aşı suşlarının immünojenitesi değişebilir
- Böbrek ve kalp alıcılarında yanıt yeterli fakat bozulmuş
- Aşı iyi tolere ediliyor ve etkili ama antikor titreleri sağlıklı kontrollerden daha düşük
- İki doz influenza aşısının daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar var

Duchini

Özel durumlarda önerilen aşılar

Influenza aşısı

- Aşı sonrası antikor titrelerinde önemli bir artış var
  - Ama bazı hastalar korunmayabilir
- Aşı yan etkileri ve riskleri minimal
- Hastalar, ev halkı ve Tx merkezi çalışanlarının aşılanması şiddetle önerilir

Duchini

Özel durumlarda önerilen aşılar

Hepatit A

- Sirotik Tx bekleyen hastada ciddi infeksiyon ve ölüm
- KC hastası hepatit A'ya bağışık değilse en kısa sürede aşılanmalı
- Diğer SOT alıcıları da endemik bölgelere giderse aşılanmalı
- Kompanse KC hastasında %95 serokonversiyon
  - Kontrollerden daha zayıf bir yanıt
- KC yetmezliği ile aşıya yanıt azalır
- SOT sonrası aşıya yanıt azalır
- Tx sonrası koruyucu antikor titresi azalır
- Başarılı şekilde bağışıklanmış hastalarda Tx'dan iki yıl sonra koruyucu düzeyin altına düşen antikor
  - Renal Tx %74
  - KC Tx %41

Duchini

Özel durumlarda önerilen aşılar

- **Hepatit B**
- Tüm SOT alıcıları aşılanmalı
  - Hepatit B daha hızlı ilerliyor ve daha ciddi
- Latent infeksiyon bağışıklığın baskılanması ile reaktive olabiliyor
- Hepatit B'ye karşı etkin koruma
  - HBsAg negatif, anti-HBc pozitif vericiden organ alanda koruma sağlar
- KC Tx alıcısında greftin de novo infeksiyonunu engeller
- Böbrek Tx alıcısında temas riski artmıştır
- HBsAg içeren rekombinant aşı 1989
- KC Tx bekleyen hastada
  - Hastalığın ciddiyeti ile aşıya yanıt ters orantılı
  - İleri dönem sirotik hastada serokonversiyon %16-28
- Uzun süreli hepatit C hastasında aşıya primer yanıtsızlık kontrollerden daha yüksek (%31 vs %9)

Duchini

Özel durumlarda önerilen aşılar

- **Hepatit B**
- Bu güçlüklere karşı çeşitli protokoller
  - Hızlandırılmış şema (0, 7, 21 günler)
    - Kontrol %100, sirotiklerde %36 yanıt
  - Aşı dozlarının artırılması
    - 20 mcg yerine 40 mcg
      - (0, 1, 6 ay), siroz olmayan alkolik
        - » Yanıt %75 vs %46
      - Sirotik hastalar
        - » Yanıt %37, KC Tx sonrası bunların %35'inde antikor kaybolmuş
  - Tekrarlayan aşılamalar
    - Yarıdan fazlasında yanıt sağlanabiliyor
  - Genel olarak genç yaş ve Child skorunun düşük olması yanıt açısından olumlu

Duchini

Özel durumlarda önerilen aşılar

- **Hepatitis B**
- Tx bekleyen son dönem KC ve böbrek hastalarında
  - 40 mcg doz, en az üç kez
  - Aşı hastalığın mümkün olan en erken döneminde uygulanmalı
  - Antikor titreleri, <10 mIU/ml koruyucu değil
  - Ek rapeller ve 2-3 yıl arayla yeniden aşılama öneriliyor
  - Kontrollü çalışmalara ihtiyaç var

Duchini

Özel durumlarda önerilen aşılar

- **Difteri ve tetanus**
- SOT alıcısında difteri ve tetanus aşıları, veri daha çok çocuklardan
- Erişkinde de uygulama minimal yan etki ile korumanın artması
- Sirotik hastalar difteri tetanus toksoid rapeline iyi yanıt
- Renal Tx alıcılarında rapel öncesi T ve d toksinine karşı antikor titreleri sağlıklı kontrollerden daha düşük

Duchini

Özel durumlarda önerilen aşılar

- **Difteri ve tetanus**
- TD primer aşılamasına böbrek alıcısı çocukların yanıtı normal kontrollerden daha düşük
- Böbrek alıcıları tetanus ve inaktif polio rapeline iyi, difteri rapeline zayıf yanıt veriyor
- Tx öncesi primer TD aşısı olan çocuklarda Tx sonrası rapel etkili ve güvenli
  - Difteri titreleri Tx sonrası 12 aydan sonra düşmeye başlıyor
- Çocuklarda renal transplantasyon sonrasında aşıdan sonra
  - Rutin olarak tetanus, difteri rapelleri
  - 5 yılda bir tetanus, 2 yılda bi difteri antikor titresi
  - Erişkinde net bir öneri yok

Duchini

Özel durumlarda önerilen aşılar

- **Diğer aşılar**
- Kene kaynaklı ensefalit aşısı
  - Kalp transplant alıcılarında %35 vs kontrollerde %100 serokonversiyon

- *Haemophilus influenzae* tip b
  - SOT sonrası ciddi pnömoni
  - Çocuk hastalarda kapsül polisakkariti aşısı öneriliyor
  - Güvenli ve etkili
  - KİT alıcısı ve HIV infeksiyonunda da güvenli ve etkili
  - Bağışık olmayan SOT alıcılarına öneriliyor
  - Çoğu erişkinde H. influenzae tip B'ye karşı antikor var, infeksiyonlar çoğunlukla tiplendirilemeyenlerden
    - Aşı tiplendirilemeyen H. influenzae'den korumuyor
    - Tx öncesi antikor titresi konusunda öneri yok

Duchini

Özel durumlarda önerilen aşılar

- *Neisseria meningitidis* kuadrivalan polisakkarit aşısı
  - İnfeksiyon riski yüksek olanlara
    - Kolej çağı öğrenciler
    - Endemik veya salgın olan bölgelere seyahat
    - Askerler
    - Fonksiyonel veya anatomik aspleni
    - Kompleman terminal komponentleri eksikliği olanlar
  - SOT alıcıları için öneri yok, yukarıdaki kategorilere uyanlara uygulanması öneriliyor

Duchini

Özel durumlarda önerilen aşılar

- **Vaccinia**
- Biyoterorizm endişesi
- ABD askerler ve sağlık personeline uygulanabiliyor
- Canlı, atenüe aşı
- BBH'da ölüme yol açan hastalık
- Aşılanan aile, sağlık çalışanlarından sekonder infeksiyon riski
- SOT alıcısı, ailesi ve Tx merkezi sağlık çalışanlarında kontrendike
- Mevcut aşı yaygın kullanılırsa SOT alıcıları için etkisi bilinmese de, endişe verici

Duchini

Özel durumlarda önerilen aşılar

Kuduz aşısı

- Seyrek, normal konakta bile %100 ‘e yakın öldürücü
- Kornea Tx ile bulaş bildirilmiş
- Temas öncesi ve sonrası profilaksi tek korunma yolu
- HDCV, inaktif, infekte hayvanla temastan önce ve sonra
- Temaslılara
  - 4-8 doz, intradermal aşı
  - İmmunoglobulin ile pasif profilaksi
- SOT’da
  - aşı etkinlik ve güvenlik çalışması yok
  - Kuduz temas riski taşıyan işlerden kaçınılmalı
  - Temas olursa agresif tedavi

Duchini

SOT aday ve alıcısında aşılama
Çocuk

PEDIATRIC VACCINES

Vaccine	Inactivated/ live attenuated (I/LA)	Recommended before transplant[1]	Recommended after transplant	Monitor vaccine titers	Quality of evidence
Influenza (2–6)	I	Yes	Yes	No	II-1
	LA	No	No	No	III
Hepatitis B (7–13)	I	Yes	Yes[2]	Yes[2]	II-1
Hepatitis A (14,15)	I	Yes	Yes	Yes	II-1
Pertussis	I	Yes	Yes	No	III
Diphtheria (16–19)	I	Yes	Yes	No	II
Tetanus (16–19)	I	Yes	Yes	Yes	II-1
Inactivated Polio vaccine (16–19)	I	Yes	Yes	No	II-2
H. influenzae (20)	I	Yes	Yes	Yes[3]	II-1
S. pneumoniae[4] (conjugate vaccine) (1,21–25)	I	Yes	Yes	Yes[3]	II-1
S. pneumoniae[4] (polysaccharide vaccine) (1,21–25)	I	Yes	Yes	Yes[3]	II-1
N. meningitidis[5] (1,26) (MCV4)	I	Yes	Yes	No	III
Human papillomavirus (HPV)[6] (1)	I	Yes	Yes	No	III
Rabies[7]	I	Yes	Yes	No	III
Varicella (live-attenuated)[8] (27–30)	LA	Yes	No	Yes	II-1
Rotavirus	LA	Yes	No	No	III
Measles[8] (31–34)	LA	Yes	No	Yes	II-1
Mumps[8] (31,34)	LA	Yes	No	Yes	II-1
Rubella[8] (31,34)	LA	Yes	No	Yes	II-1
BCG[9]	LA	Yes	No	No	III
Smallpox[10] (35)	LA	No	No	No	III

İsakov

SOT aday ve alıcısında aşılama
Erişkin

ADULT VACCINES

Vaccine	Inactivated/ live attenuated(i/la)	Recommended before transplant[1]	Recommended after transplant	Monitor vaccine titers	Quality of evidence
Influenza[11] (2–6)	I	Yes	Yes	No	II-2
	LA	No	No	No	III
Hepatitis B[12] (7,8,11–13)	I	Yes	Yes	Yes	II-2
Hepatitis A (14,15)	I	Yes	Yes	Yes	II-1
Tetanus (16–19)	I	Yes	Yes	No	II-2
Pertussis (Tdap)[13]	I	Yes	Yes	No	III
Inactivated Polio vaccine	I	Yes	Yes	No	III
S. pneumoniae (polysaccharide vaccine)[14] (19–22)	I	Yes	Yes	Yes	I
N. meningitidis[15] (MCV4) (1)	I	Yes	Yes	No	III
Rabies[16]	I	Yes	Yes	No	III
Human papilloma virus (HPV)[6](1)	I	Yes	Yes	No	III
Varicella (live-attenuated; Varivax)	LA	Yes	No	Yes	II-2
Varicella (live-attenuated; Zostavax)[17](1)	LA	Yes	No	No	III
BCG[9]	LA	Yes	No	No	III
Smallpox[10](35)	LA	No	No	No	III
Anthrax	I	No	No	No	III

İsakov LD. American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 4): S258–S262

SOT aday veya alıcısının
sağlık çalışanları, yakın temaslılar, ev halkı için aşı önerileri

HEALTH CARE WORKERS AND OTHER CLOSE CONTACTS/HOUSEHOLD MEMBERS of TRANSPLANT CANDIDATES/RECIPIENTS

Vaccine	Inactivated/ live attenuated (i/la)	Recommended before transplant[1]	Recommended after transplant	Quality of evidence
Influenza (2–6)	I	Yes	Yes	II-2
	LA	Yes	No	III
Hepatitis B[2] (7–13)	I	Yes	Yes	II-2
Hepatitis A (14–15)	I	Yes	Yes	II-1
H. influenzae (20)	I	Yes	Yes	II-2
Pertussis (Tdap)	I	Yes	Yes	II-2
Varicella (27–30)	LA	Yes	Yes	II-2
Measles (31–34)	LA	Yes	Yes	II-2
Mumps (31,33,34)	LA	Yes	Yes	II-2
Rubella (31,33,34)	LA	Yes	Yes	II-2

İsakov

Hematopoetik hücre transplant alıcıları
ACIP önerileri

- **Alıcının bağışıklığı baskılanmıştır**
  - Öncesinde hematopoetik ablasyon tedavisi,
  - GVHD önleyici tedaviler,
  - Bazı olgularda altta yatan hastalık
- Kemikiliği ablasyonu, sonrasında kişinin kendi veya vericinin kök hücrelerinin nakli
- Otojen veya allojen KİT alıcısı aşılanmazsa aşıyla önlenen hastalık antikor titreleri 1-4 yılda azalır
  - Tetanus, poliovirus, KKK, kapsüllü bakteri
- KİT alıcıları kapsüllü bakteriler dahil olmak üzere aşıyla önlenebilen hastalıklar için risk altında
  - Pnömokok, meningokok ve *H. influenzae* tip B
- Kök hücre kaynağı ne olursa olsun alıcılar Tx sonrası rutin olarak yeniden aşılanmalı

Hematopoetik hücre transplant alıcıları

ACIP önerileri

- Çoğu inaktif aşıya KİT sonrası 6 aydan sonra başlanmalı
- İnaktif influenza aşısı KİT'dan 6 ay sonra başlanır
  - Yaşam boyu yılda bir kez
  - 4 ay sonra da uygulanabilir, ikinci doz düşünülmeli
  - İlk kez aşılanan tüm çocuklara iki doz
- Konjuge pnömokok aşısı
  - 3 doz
  - Tx'dan 3-6 ay sonra başlanır
  - Sonra bir doz PPSV

Hematopoetik hücre transplant alıcıları
ACIP önerileri

- Hib
  - 3 doz
  - Tx'dan 6 ay sonra başlanır
  - En az bir ay aralarla
- MMR aşısı
  - İmmünkompetansa Tx'dan 24 ay sonra başlanır
- Varicella aşısı
  - KİT alıcılarında deneyim yetersiz
  - Her alıcının bağışıklık durumu ve infeksiyon riski ayrı ayrı değerlendirilmeli
  - KİT alıcısı immünkompetan olarak değerlendirilmişse Tx'dan en az 24 ay sonra aşılamaya başlanmalı

KDIGO böbrek Tx rehberi
Aşılama

- 12.1: Tüm böbrek Tx alıcılarına onaylanmış, inaktif aşıların genel popülasyona kullanılan şemalara göre uygulanması önerilir. HBV aşısı ayrı. (1D)
- 12.1.1: HBV aşısı önerilir (tercihan Tx öncesi) ve anti-HBs titreleri aşı serisi tamamlandıktan 6-12 hafta sonra (2D)
- 12.1.1.1: Yıllık anti-HBs titresi bakılması. (2D)
- 12.1.1.2: Anti-HBs <10 mIU/mL ise yeniden aşılama (2D)

KDIGO Kidney transplant guideline

- 12.2: Böbrek Tx alıcılarında canlı aşılardan kaçınılması (2C)
- 12.3: Tx sonrası ilk 6 ayda influenza dışındaki aşılardan kaçınılması (2C)
- 12.3.1: BB tedaviler minimal idame dozuna geçince aşılamalara başlanması önerilir (2C)
- 12.3.2: Bağışıklık baskılanma durumundan bağımsız olarak tüm böbrek Tx alıcılarına Tx'dan en az bir ay sonra influenza aşısı, influenza sezonu başlamadan önce (1C)

KDIGO Kidney transplant guideline

- 12.4: Yaş, direkt temas, endemik bölgede yaşamak veya seyahat,diğer epidemiyolojik risk faktörlerine göre yapılacak aşılar
- Kuduz (2D)
- Tick-borne meningoensefalit, (2D)
- Japon B ensefaliti—inaktif, (2D)
- Meningokok, (2D)
- Pnömokok, (2D)
- *Salmonella typhi*—inaktif. (2D)
  12.4.1: İnfeksiyon hast. konsültasyonu,
- Seyahat kliniği vb. (derecelendirilmemiş)

KDIGO Kidney transplant guideline

KDIGO

- **Amaç**
- Çeşitli infeksiyonların zararları / aşıların yararları coğrafi bölgelere göre değişir
- Lisanslı inaktif aşılara bağlı olarak böbrek Tx alıcısında bir zarar gösterilmemiştir
- Böbrek Tx alıcısı dahil olmak üzere BBH'da çoğu aşı antikor yanıtı oluşturur, fakat bu yanıt sağlıklı kontrollerden daha zayıftır
- BTA'da inaktif aşılarla aşılamanın potansiyel yararları zararlarından fazladır

KDIGO Kidney transplant guideline

KDIGO

- Canlı aşılar BBH'da ciddi infeksiyonlara yol açabilir
- Aksini gösteren güvenlik verileri yoksa,
  - BTA'da canlı aşıların olası zararları olası > yararları kabul edilmeli
- Aşıların en etkili olduğu dönem, BB en düşük olduğu, en düşük immünosupresif alınan dönem
- İnfluenza aşısı
  - Sezon başlamadan yapılır
  - Yüksek düzey immünosupresyonda bile zamanında aşılamanın yararları daha önde
- Endemik alanlarda bulunan nadir patojenlerin inaktif aşılarının uygulanmasının olası yararları olası zararlarından daha önde

KDIGO Kidney transplant guideline

İnaktif aşılar

- SOT ve BTA hastalarında inaktif aşıların güvenlik ve etkinliğini araştıran çalışmaların sayısı az
- Eldeki veriler inaktif aşıların güvenli olduğunu gösteriyor
- Aşıların rejeksiyon riskini artırdığına dair bir delil yok

KDIGO Kidney transplant guideline

İnaktif aşılar

- İnaktif aşıların tek tek etkinlikleri konusunda veri yetersiz
- Tx sonrası yanıt Tx öncesi yanıttan daha zayıf
- BTA aşı için en uygun zaman Tx öncesi
- Bu her zaman mümkün değil ve Tx sonrası tekrarlayan aşılar gerekebilir
- Organ Tx alıcısında influenza en sık çalışılanlardan
  - Yanıt yıldan yıla değişiyor
  - Koruyucu HAI antikor titreleri %30-100
  - Çocuk BTA yanıt erişkinden daha iyi
- 23 valan polisakkarit pnömokok aşısının >2yaş BTA'da kullanımını destekliyor
- HBV aşısının etkinliği organ transplant alıcısında organ transplant adayına göre belirgin şekilde azalmıştır

KDIGO Kidney transplant guideline

İnaktif aşılar

- Tek tek diğer inaktif aşıların çoğunun immunojenliğine ilişkin spesifik veri yok
  - Yarar > olası zarar
- BTA'da inaktif aşılarla aşılamanın riski minimal
  - Bu konuda yeterli veri var
  - İnfeksiyon riski BTA'da genel popülasyondan daha yüksek
  - İnaktive aşılarla bağışıklama önerilir

KDIGO Kidney transplant guideline

Canlı aşılar

- Lisanslı canlı aşılar
  - Atenüe viral suşlar, virulans azaltılmış immunojenite korunmaya çalışılmış
  - BCG örneği gibi daha az patojen fakat hedef bakteriye çapraz bağışıklık oluşturan ilişkili bir bakteri
  - BBH'da canlı aşıların kullanılması ile ilişkili endişeler var
  - BBH'da canlı aşıların kullanımını araştıran az sayıda çalışma
  - BTA'da canlı aşıların etkinlik ve güvenliğini bildiren az sayıda ve küçük çalışmalar var
  - Genel olarak çoğu uzman risklerin olası yararlardan fazla olduğu görüşünde hemfikir
- Genel popülasyon için lisanslı bazı aşılar BTA'da kontrendike

KDIGO Kidney transplant guideline

Canlı aşılar

Aşı zamanlaması

- BTA'da aşıya antikor yanıtının azalması büyük olasılıkla BB tedaviye bağlı
- BB ilaçların en düşük düzeyde olduğu dönemde aşılama ile etki artar.
- BB ilaçların miktarı genellikle Tx sonrası ilk aylarda en yüksek
  - Akut rejeksiyon riski en yüksek
- İlk 6-12 ayda BB tedavi en düşük idame düzeyine indirilir
  - Akut rejeksiyon yoksa
  - Aşılama için en uygun zaman
  - Akut rejeksiyon tedavisinde farklı olabilir

KDIGO Kidney transplant guideline

- BTA'da influenza potansiyel olarak morbidite ve mortalitesi yüksek
- Organ transplant alıcılarında influenza aşılaması güvenli ve genellikle etkili
  - BTA'da da
- İnfluenza aşısı ile rejeksiyon arasında kanıtlanmış hiç bir ilişki yok
- Mevsimsel influenza aşısı yıllık olarak BTA ve ev halkına
- Mevsimsel epidemiler sırasında influenza hastaya bulaşabilir
  - TX'dan belirli bir süre sonra veya BB'nın azaldığı zaman beklenemeyebilir
  - İnaktif viral aşı, çok erken kullanılırsa yeterli yanıt elde edilemeyebilir
  - İnfluenza sezonu başlamadan önce kullanılmalı
    - Tx sonrası en az bir ay olduysa
- BTA özellikle indüksiyon tedavisi almışsa aşı ilk bir ayda işe yaramayabilir

KDIGO Kidney transplant guideline

Hepatit B yeniden aşılama

- Hepatit B rapeli tartışmalı ve uygulama ülkeden ülkeye değişiyor
- BB hastalar bağışıklığı tam olanlara göre daha düşük tepe anti-HBs titreleri
- BBH'da bağışıklık hafızası üzerine veri az
- Daha önce aşılanmış diyaliz hastalarında BTA sonrası Anti-HBs titreleri ölçülemeyecek düzeye inmiş
  - Klinik olarak önemli HBV infeksiyonları bildirilmiş

KDIGO Kidney transplant guideline

Hepatit B yeniden aşılama

- ACIP diyaliz hastalarında anti-HBs düzeylerinin düzenli olarak ölçülmesi ve rapel uygulanması
- European Consensus Group on Hepatitis B immunity bağışıklığı baskılanmış hastalar için bu öneriyi genişletmiştir
- BB BTA'da immunolojik hafıza daha hızlı kaybolur
- 10mIU/ml üzeri koruyucu kabul edilir
  - BTA 100 mIU/mL anti-HBs hızla kaybetme eğiliminde
  - Bunu destekleyen çok net delliler yok
  - Yılda bir rapel için değerlendirme

KDIGO Kidney transplant guideline

Sonuçlar

- Aşıların bağışıklık yetmezliği olanlarda güvenli ve etkili olduğunu gösteren pek çok delil var
- Pek çok aşı bu grupta gereğinden az kullanılıyor
- 1. Antikor yanıtı olarak ölçülen aşı etkinliği BB hastada azalmıştır
- 2. Aşının sağladığı etkin koruma daha kısa sürede kaybolabilir
- 3. Güvenlik profilleri farklıdır, rejeksiyon ve graft disfonksiyonu gibi riskler teorik de olsa olabilir
- 4. Canlı atenüe aşılar genellikle kontrendikedir
- 5. Aşıya bağışık yanıtın en iyi olduğu dönem bağışıklığı baskılayıcı tedavilerin öncesidir

- Solid organ alıcıları bağışıklamadan yarar görür
- Çoğu inaktif ve ölü mikroorganizma aşısı solid organ alıcılarında güvenli
- Yan etkiler minimal

Duchini