

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE ALICISI HASTALARDA BAĞIŞIKLAMA

Dr. Derya SEYMAN

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

HKHT sonrası İmmunitenin Yapılanması

İnnate İmmun Sistem

- Naturel killer (doğal öldürücü) hücreler
- Nötrofiller
- Monositler
- Makrofaj
- Dendritik hücreler

Adaptif İmmun Sistem

- T ve B lenfositler

HKHT İmmunite

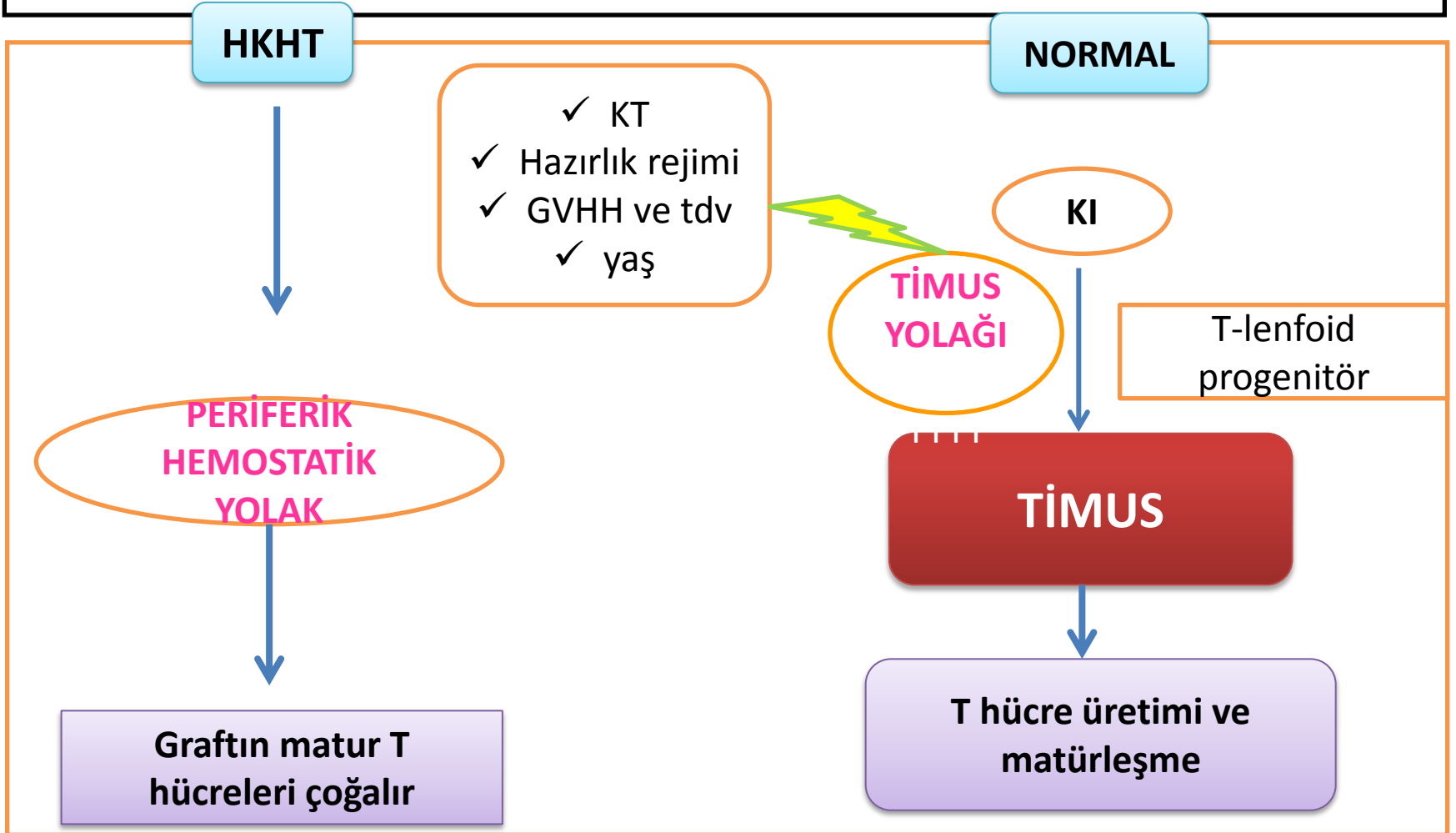
İnnate İmmun Sistem

- Hızlı düzelme
- HKHT'den 2 hf sonra nötrofil, monosit, NK hücrelerin sayısı artar.
- 4. hf da normal değere ulaşır ve fonksiyonları da yeterlidir.
- Hazırlama rejiminin yoğunluğu
- Kök hücre kaynağı (periferik kan>> kordon kan

Adaptif İmmun Sistem

- Daha uzun zamanda
- Alıcının altta yatan hastalığı
 - Lösemi ve lenfoma
- İmmunsup. tdv' nin yoğunluğu
 - Fludarabine, clofarabine ve ATG vb
- Transplantasyon özellikleri
 - Allojenik <otolog
 - Kordon kan< periferik/Kİ
 - Kısmi uygun verici < tam uygun verici
- GVHH  uzun süreli imm. supr. tdvi

TİMOPOİESİS



HKHT T hücre geri dönüşü

CD8+ T hücreler

- 2 ay sonra yükselir
- 6-8 ay sonra normal düzeye ulaşır

CD4+ T hücreler

- Daha uzun zaman alır
- 3-4 ay sonra yükselir
(CD4+ sayısı < 200 hücre/ μ l)
- 18-24 ay sonra normal değerlere ulaşır.
- CD4/CD8 oranı düşüktür

CD4+ sayısında düzelme

➤ GVHH varlığı

➤ Hasta yaşı

Genç çocuk > ileri yaşta

Hücresel İmmun Sistem

Hücresel immün fonksiyon

**CD4+ T lenf. sayısının ve
fonksiyonunun normale gelmesi**

**Timus fonksiyonlarının normale dönmesi ve
timusa bağlı timopoiesisin başlaması ile
mümkün**

HKHT B hücre geri dönüşü

- 2-3 ay sonra yükselir
- 6-12 aylarda normal düzeye ulaşır
- 12-24 ay sonra B hücre fonksiyonları tamamen normale döner
- IgM: 4-6 ay
- IgG: 6-18 ay
- IgA: 3 yıl içinde normal seviyeye gelir.
- Ritüksimab tedavisi, B hücre düzelmesini sonuncu dozdan sonra 6 ay geciktirebilir.

Hümmoral İmmun Sistem

Plazma hücreleri

- Hazırlama rejiminden 18-24 ay sonrasına kadar yaşar
- IG sentezi devam edebilmesine rağmen spesifik patojenlere karşı humoral yanıt yok

**B lenf. fonksiyon değeriendirilmesinde;
IG düzeylerinin normal olması yeterli bir kriter
değildir**

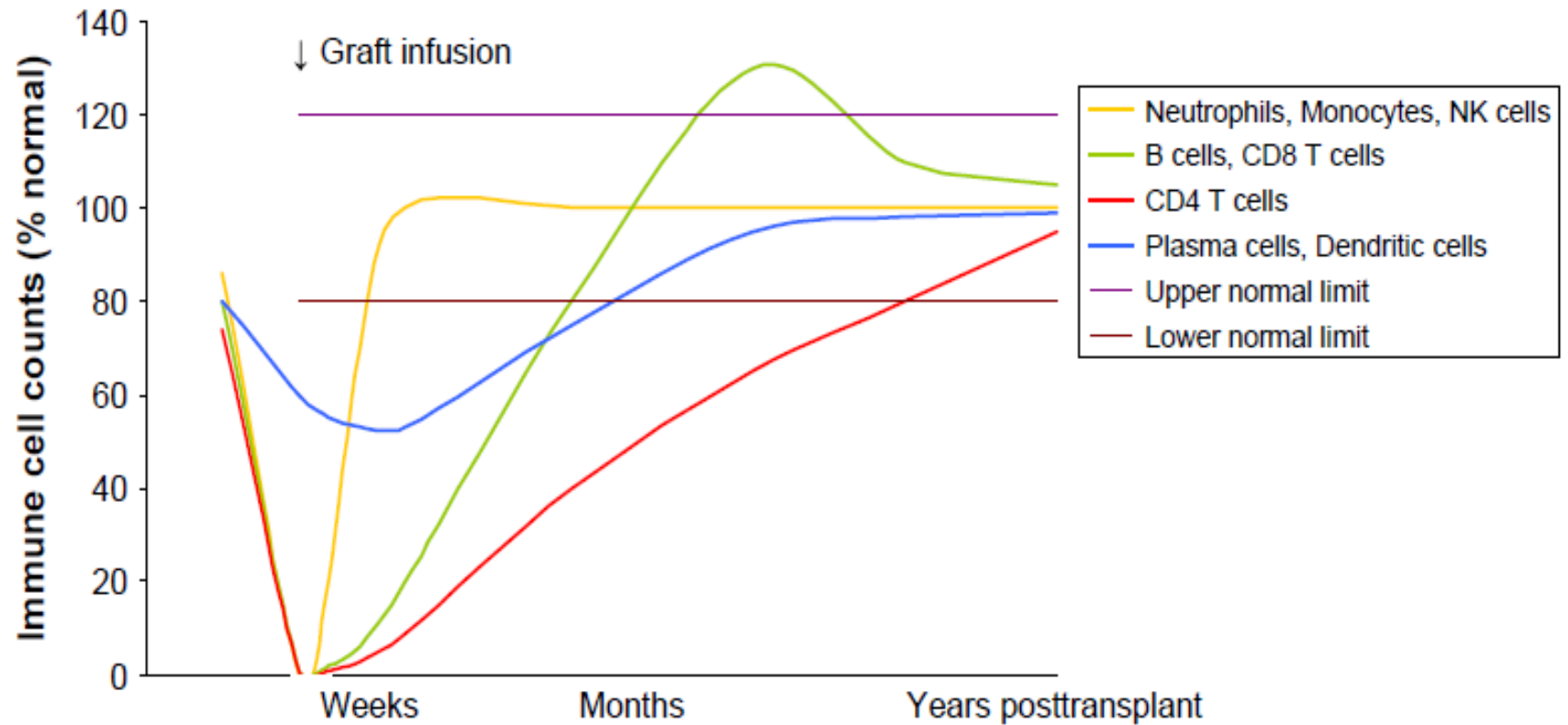
Hümmoral İmmun Sistem

Hümmoral immun sistem fonksiyon yeterliğinin en önemli klinik kriteri

aşılama sonrası spesifik antikor
yanıtının oluşması

Naif B hücre sayısının normale gelmesi
+
memory B hücrelerinin de oluşması gereklidir

İmmün sistemin geri dönüşümü



HKHT aşı ile önlenabilir enfeksiyon etkenleri

Bakteriyel etkenler

(Pnömonokok, H. İnfluenzae tip b, meningokok, difteri, tetanoz, boğmaca gibi)

Viral etkenler

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

Aşı ile önlenebilir hastalıklar HKHT hastaları için önemli bir risk



KORUNMA

HKHT alıcılarında aşılamanın gerekliliği

- Nakil öncesi hazırlık rejimleri
 - radyoterapi
 - kemoterapi
- 
- Alıcının tüm hayatı boyunca kazandığı immüniteyi yok eder
 - doğal immünite
 - pasif immünite (aşılama)

- Donörden transfer edilen immün hafızanın korunması transplantasyondan hemen sonra **antijenik stimülasyon** ile mümkündür
- Aşılama yapılmaz ise otolog ve allojenik nakilden 1-5 yıl arasında antijen spesifik antikor titreleri progresif azalır ve kaybolur

Uzun süreli korunma sağlanması açısından tekrar immünizasyon önerilmektedir

immünizasyon önerilmektedir



- HKHT sonrası hastalar
 - donör ve alıcının HKHT öncesi aşılmasına bakılmaksızın

HİÇ AŞILANMAMIŞ

HİÇ AŞILANMAMIŞ

HKHT tiplerine özgü aşı şemaları

Allojenik nakil > otolog nakil göre
immunity kaybı hızlı ve sıktır

Otolog HKHT sonra sıklıkla immunity kaybının olduğunu gösteren kanıtlar da mevcuttur.

- ✓ HKHN önce verilen multiple doz KT nedeniyle
- ✓ Aşı yanıtlarında allojenik hastalara benzerdir

Haploidentikal graft

Umlikal kord kan ile nakil

hastalar için aşı immunojenitesi ile ilgili bilgiler sınırlıdır

SONUÇ

Tüm HKHT alıcılarına sade ve basit olması nedeniyle aynı aşı programları önerilmiştir.

GUIDELINES

Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective

*Marcie Tomblyn, Tom Chiller, Hermann Einsele, Ronald Gress, Kent Sepkowitz, Jan Storek,
John R. Wingard, Jo-Anne H. Young, Michael A. Boeckh*

Biol Blood Marrow Transplant 15: 1143-1238 (2009) © 2009 American Society for Blood and Marrow Transplantation

2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host

Lorry G. Rubin,¹ Myron J. Levin,² Per Ljungman,^{3,4} E. Graham Davies,⁵ Robin Avery,⁶ Marcie Tomblyn,⁷ Athos Bousvaros,⁸ Shireesha Dhanireddy,⁹ Lillian Sung,¹⁰ Harry Keyserling,¹¹ and Insoo Kang¹²

¹Division of Pediatric Infectious Diseases, Steven and Alexandra Cohen Children's Medical Center of New York of the North Shore-LIJ Health System, New Hyde Park; ²Section of Pediatric Infectious Diseases, University of Colorado Denver Anschutz Medical Campus, Aurora; ³Department of Hematology, Karolinska University Hospital; ⁴Division of Hematology, Department of Medicine Huddinge, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ⁵Department of Immunology, Great Ormond Street Hospital & Institute of Child Health, London, United Kingdom; ⁶Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; ⁷Department of Blood and Marrow Transplant, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, University of South Florida, Tampa; ⁸Department of Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Boston, Massachusetts; ⁹Department of Allergy and Infectious Diseases, University of Washington, Seattle; ¹⁰Division of Hematology-Oncology, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada; ¹¹Division of Pediatric Infectious Diseases, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia ¹²Section of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

Donör aşılama

- Alıcının yararı için donör aşılama önerilmez
 - Pratik ve etik değil

Donör aşılama

- Donör; yaşına, aşılama hikayesine göre rutin önerilen erişkin aşılama rehberine göre aşılanabilir
- KKK, suçiçeği, zoster vb. canlı aşılar kök hücre toplanmasının 4 haftası içinde donöre yapılmamalı

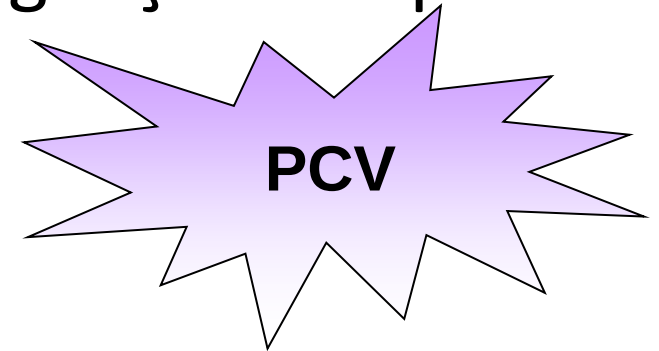
Aşı sonrası testler

- Aşı cevabının değerlendirilmesi
- Ek dozlara gerek olup olmadığının saptanması
- Uzun dönem takip sırasında cevabın devamlılığını göstermek amacıyla önerilebilir
- **Pnömonok ve HBV** karşı aşı cevabı; 3. veya 4. dozdan 1 ay sonra değerlendirilmeli
 - Pnömonok aşısına yeterli yanıt için kabul edilmiş bir tanım olmadığı için; cevapsız hastaların tekrar aşılınması için öneri yoktur.
 - HBV cevapsızlar: ikinci 3 doz aşı ile aşılanmalıdır
- **HBV, kızamık, tetanoz, difteri** immunité durumu her 4-5 yılda test edilmeli
- Pnömonok immunitesi ilk 4 yıl için her 2 yılda bir tekrarlanmalı

Pnömonokok Aşısı

- Post-transplant erken ve geç dönemde *S.pneumoniae* bağlı komplike enfeksiyonlar 
- 2 tipi aşı vardır:
- **Konjuge aşı** (PCV; 7 ve 13 valanlı) Prevenar, KPA13
- **Polisakarit aşı** (pnömokokal polisakkarit 23-valanlı, PPSV23) Pneumo23
- Aşı karşılaştırma çalışmalarında:
 - İmmunojenite PCV > PPSV23
 - Suş sayısı PPSV23 > PCV7-13

- Dört prospektif çalışmada HKHN alıcılarında PCV ve PPSV karşılaştırılmış:
- PCV daha immunojenik olduğu için cevap daha yüksek bulunmuş



PPSV23, erken aşılama öncelikle önerilmez.

Pnömonokok Aşısı

- HKHT'den 3-6 ay sonra aşılamaya başlamalı
- 3 doz PCV aşısı (1 ay ara)
- HKHT'nin 12. ayında 1 doz PPSV23 önerilir
 - geç aşılamada PPSV23'nin artan serotip içermesi; immun cevabı genişletmek ve etkinliği artırmak amacıyla daha yararlıdır.
- GVHH'li hastalarda; PPSV23 cevap olasılığı daha az
 - 4. doz PCV aşı ile yapılmalı
 - cevabı daha kuvvetli arttırabilir.

**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 karşıda koruma

**Erken aşılama ile
hem erken hem de geç pnömokok hastalığına karşıda koruma
saėlayabildiėi için tercih edilir**

**Koruyucu Ab düzeyinin
kısa sürmesi???**

*Cordonnier C.
CID 2009;15;48:1392-401*

Pnömonokok Aşısı

Pnömonokok aşısından sonra mikrobiyolojik dökümente pnömonokok enfeksiyonu görülürse ise suşun serotipinin dökümente edilmesi ve aşının bunu içerip içermediğinin saptanması önerilir

Aşı yanıtızlığının bir göstergesi olabilir

Böyle hastalara ek doz pnömonokok aşısı verilmeli
dökümente suşa bağılı olarak aşı (PCV veya PPSV23) seçilmeli

DİFTERİ, TETANOZ, BOĞMACA

- Boğmaca son yıllarda düzenli olarak artmaktadır
- CDC:
 - adölesanlara (10-18 yaş)
 - erişkinler (19-64 yaş)
 - rutin booster (Td) aşı yerine **Tdap** önermektedir (10 yılda bir)
- HKHT alıcıları; özellikle boğmacanın komplikasyonlarına daha eğilimlidir
 - GVHH olmasa bile KT bağlı akciğer hasarından dolayı

DİFTERİ, TETANOZ, BOĞMACA

- T: tam doz tetanoz toksoid  
- D: tam doz difteri toksoid
- d: dozu azaltılmış difteri toksoid
- DT; Kızarıklık, ağrı, hassasiyet gibi yan etkiler 
- ABD rehberlerinde:
 - <7 yaş DTaP
 - >7 yaş Tdap şeklinde onaylı

HKHT sonrası aşılama Td kullanımı difteri için cevapsızlığa neden olabilir.

Yan etki: Yetişkin HKHT alıcılarında <<< önceden aşılanmış sağlıklı erişkinlerden

- HKHT'dan **6 ay** sonra aşılama başlamalı
- **DTaP 3 doz** (1 ay arayla)

İNFLUENZA AŞISI

- Tüm HKHT alıcıları ve adaylarına tüm hayatları boyunca mevsimsel inaktif influenza aşısı önerilir
- Aşı başlama zamanı epidemiyolojik durumlara bağlı olarak nakilden sonra daha etkili
- HKHT'dan 4 ay sonra
- Toplumda salgın durumunda
 - nakilden sonra 4 ay ve üzerinde ise hemen influenza ile aşılanmalı
 - İmmun cevabın gelişmediği dönem için öneri yok
 - T hücre cevabı ortaya çıkabilir ???
- Canlı İntranazal influenza aşısı önerilmez

2. DOZ ???

[« Previous](#)

Biology of Blood and Marrow Transplantation
[Volume 17, Issue 10](#) , Pages 1546-1550, October 2011

[Next »](#)

Enhanced Immune Response after a Second Dose of an AS03-Adjuvanted H1N1 Influenza A Vaccine in Patients after Hematopoietic Stem Cell Transplantation

[Saskia Gueller](#), [Regina Allwinn](#), [Sabine Mousset](#), [Hans Martin](#), [Imke Wieters](#), [Eva Herrmann](#), [Hubert Serve](#), [Markus Bickel](#), [Gesine Bug](#)

The humoral immune response of hematopoietic stem cell transplantation recipients to AS03-adjuvanted A/California/7/2009 (H1N1)v-like virus vaccine during the 2009 pandemic

Dan Engelhard^a  , Zichria Zakay-Rones^b, Michael Y. Shapira^c, Igor Resnick^c, Diana Averbuch^a, Sigal Grisariu^c, Lillian Dray^c, Esther Djian^d, Nurith Strauss-Liviatan^a, Itamar Grotto^{a,f}, Dana G. Wolf^{d,1}, Reuven Or^{c,1}

**1.doz HKHT'nın ilk 4 ayında verildi ise
2009 pandemisinde ikinci doz aşılama ile cevap oranlarının arttığı
bildirildi**

Aile, yakın temaslı ve sağlık çalışanlar

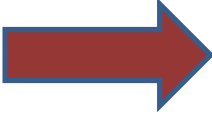
- İntranazal canlı influenza aşısı kontendike
 - İN aşı ile aşılanmış kişiler alıcıyla 7 gün temas etmemeli
- Her yıl influenza mevsiminde inaktif influenza aşısı önerilir.
- >6 ay-<9 yaş çocuklara
 - ilk aşılamada 2 doz, daha sonraki yıllar tek doz
 - İlk yıl tek doz yapıldı ise takip eden yıl 2 doz yapılmalı

Haemophilus influenzae tip b konjuge aşı (Hib)

Hib aşısı HKHT'den 6 ay sonra başlamalı

3 doz aşı (1 ay arayla)

Hepatit B

- HPHT'dan 6 ay sonra, 3 doz yapılmalı
- Hepatit B aşısına cevap oranı:
HPHT<<< normal popülasyona
 - Otolog HKHT %69
 - Allogenik HKHT %64
- Aşılama sonrası Anti HBs takibi yapılmalı
 - Anti HBs<10 IU/mL  ikinci 3 doz aşılama
 - Adölesan ve erişkinler yüksek doz (40ug)

Hepatit A

Ülkelerin genel popülasyonu için öneriler takip edilmelidir

HKHT'den 6 ay sonra

Havrix 2 doz

Aile, yakın temaslı ve sağlık çalışanlar:

- Rutin aşılama önerilir
- >12 aydan çocuk ve erişkinler 2 doz (0 ve 6-12 ay sonra)

İnaktif polio aşısı

- HKHT'den 6 ay sonra
- 3 doz
- **Aile, yakın temaslı ve sağlık çalışanlar**
- ✓ Oral polio aşısı kontendike
 - ✓ HKHT alıcılarında aşıya bağlı paralitik poliomyelit bildirilmedi
 - ✓ suşlar kişiden kişiye bulaşabildiği için
- ✓ Yanlışlıkla oral polio aşısı verilen kişinin HKHT alıcısı ile teması 4-6 hafta kısıtlanmalı

Kızamık, Kabakulak ve Kızamıkçık Aşıları (MMR)

- HKHT'den sonra donörün serolojik durumuna bakılmaksızın MMR aşısına karşı immünitinin birkaç yıl içinde kaybolduğu gösterilmiştir
- HKHT'dan 2 yıl sonra: 2 doz MMR
veya

MMR aşısı kontrendike
–aktif GVHH
–immusupresyon tedavisi altında

- İVIG tedavisinin son dozundan 8 -11 ay sonra MMR

İVIG 400mg/kg

İVIG 2 gr/kg

- **Aile, yakın temaslı ve sağlık çalışanlar**
- canlı atenüe aşı suşunun kişiden kişiye bulaşı $\emptyset$

❖ ≥ 12 aydan büyük çocuk



❖ Gebe ve immunkompromise olmayan herkese
aşı önerilir

Suçiçeği

Suçiçeği (varivax)

- Aşı düşük viral titre içerir
- canlı aşı kriterlerine uyan HKHT alıcılarına uygulanabilir
- >24 aydan sonra 2 doz

Zona (zostavax)

- yüksek viral titre içerir
- kullanımı önerilmez

Aile, yakın temaslı ve sağlık çalışanlar

- Suçiçeği/zona öyküsü olmayan veya seronegatif hasta yakınları HKHT kararı verilir verilmez hemen aşılanmalıdır
- Aşılama; 2 doz (bir ay arayla)
 - hazırlama rejiminden en az 4 hafta önce
 - HKHT alıcısı ile temastan en az 6 hafta önce tamamlanmalı
- Aşılama sonrası döküntüsü olan kişiler; lezyonlar tamamen kurulayana veya kaybolana kadar HKHT alıcısı ile temas etmemeli

HKHT alıcılarında önerilmeyen aşılar

Aşı	Kullanım için tavsiyeler
Basillus-Calmette- Guerin	HKHT alıcılarında kontrendike
Oral polio aşısı (canlı).	Etkinliği alternatifi olan inaktif aşı kadardır. HKHT alıcılarına verilmemelidir
Intranazal influenza aşısı (canlı)	Güvenlik ve immünojenite dair veriler yok.HKHT alıcılarına verilmemelidir
Kolera	HKHT alıcılarında arasında güvenlik, ve immünojenitesi dair veriler yok
Tifoid, oral (canlı)	HKHT alıcılarında arasında güvenlik, ve immünojenitesine dair veriler yok
Tifoid (i.m.)	HKHT alıcılarında arasında güvenlik, etkinlik veya immünojenitesine dair veriler yok
Rotavirus	HKHT alıcılarında kontrendike
Zoster aşısı (zostavax, canlı)	HKHT alıcılarında emniyeti konusunda veri yok

HKHN alıcılarında Opsiyonel olarak önerilebilen aşılar

AŞI	Kullanım İçin Tavsiyeler
Human papilloma virus	6-12 ay sonra, 3 doz, 11-26 y bayan: HPV erkek:HPV4
Sarıhumma (canlıaşı)	Güvenlik ve etkinliğine dair veriler sınırlı
Kuduz	Riskli teması olabilecek kişilerde uygundur. 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 verilmeli
Tick-borne ensefaliti (TBE)	Endemik alanlarda lokal durumlarda uygun olabilir
Japon B ensefaliti	Endemik alanlara seyahat ve oturmak için lokal durumlarda uygun olabilir.



TEŞEKKÜRLER