

Antiviral Profilaksi Transplant Hastalarında Profilaksi

M. Servet ALAN
Memorial Sağlık Grubu

Solid Organ Transplantasyonu

Türkiye (1975-2001)

Organ	Kadavra	Canlı Verici	Toplam
Böbrek	1091	3622	4709
Karaciğer	249	62	311
Kalp	74	0	74
Pankreas	1	0	1

Organ nakli Türkiye 2011-2015

Dönem	Böbrek	Kalp	Karaciğer	Akciğer	İnce Barsak	Kalp Kapağı	Pankreas	Kornea
BUGÜN	8	0	4	0	0	0	0	6
2015	3.116	88	1.181	29	6	0	7	3.041
2014	2.925	78	1.211	33	5	2	8	3.666
2013	2.945	63	1.249	32	2	1	4	2.980
2012	2.910	61	1.002	25	5	5	6	1.895
2011	2.952	96	906	5	2	1	27	6
TOPLAM:	14.856	386	5.553	124	20	9	52	11.594

Bekleme listesi	Böbrek	Kalp	Karaciğer	Akciğer	İnce Barsak	Kalp Kapağı	Pankreas	Kornea
	22.325	642	2.267	49	3	3	268	2.518

İmmünosüpresyon

Yabancı antijenlere karşı bağışık yanıtın baskılanması;
Organ nakli hastalarında nakledilen organ veya greftin reddinin önlenmesi...

İmmünosüpresyon

Yüksek düzeyde immünosüpresyon

- SOT sonrası 2 ay
- Her gün verilen kortikosteroid tedavisi
 - ≥ 20 mg (veya 10 kg altında >2 mg/kg/gün)
prednizon veya eşdeğeri ≥ 14 gün

İmmünosüpresyon

Yüksek düzeyde immünosüpresyon

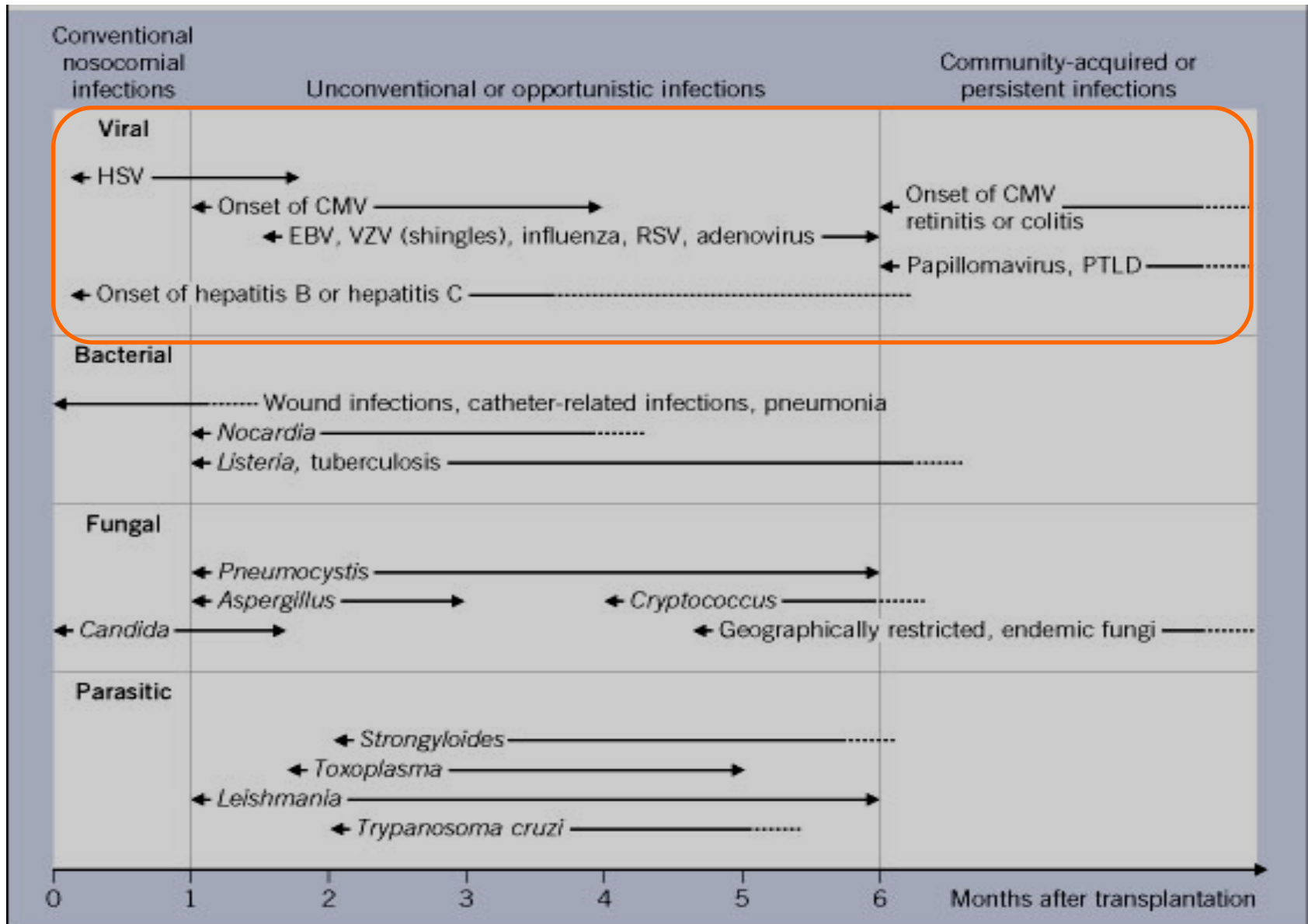
- Bazı biyolojik immünomodülatörler
 - TNF alfa blokeri
 - Rituximab (monoklonal Ab > CD20)
- HKHT sonrası yüksek düzeyde immünosüpresyon
 - süresi değişken
 - TX tipi (allojenik>otolog)
 - GVHD gibi transplant sonrası komplikasyonlar ve tedavileri

İmmünosüpresyon

Düşük düzeyde immünosüpresyon

- Kortikosteroid
 - Yüksek düzeyden daha düşük dozda, ≥ 14 gün
 - Günaşırı kortikosteroid tedavisi
- Metotreksat ≤ 0.4 mg/kg/hafta
- Azatiyoprin ≤ 3 mg/kg/gün
- 6-merkaptopürin ≤ 1.5 mg/kg/gün

Organ Transplant Alıcısında İnfeksiyon Takvimi



HKHT ve Fırsatçı Enfeksiyonlar

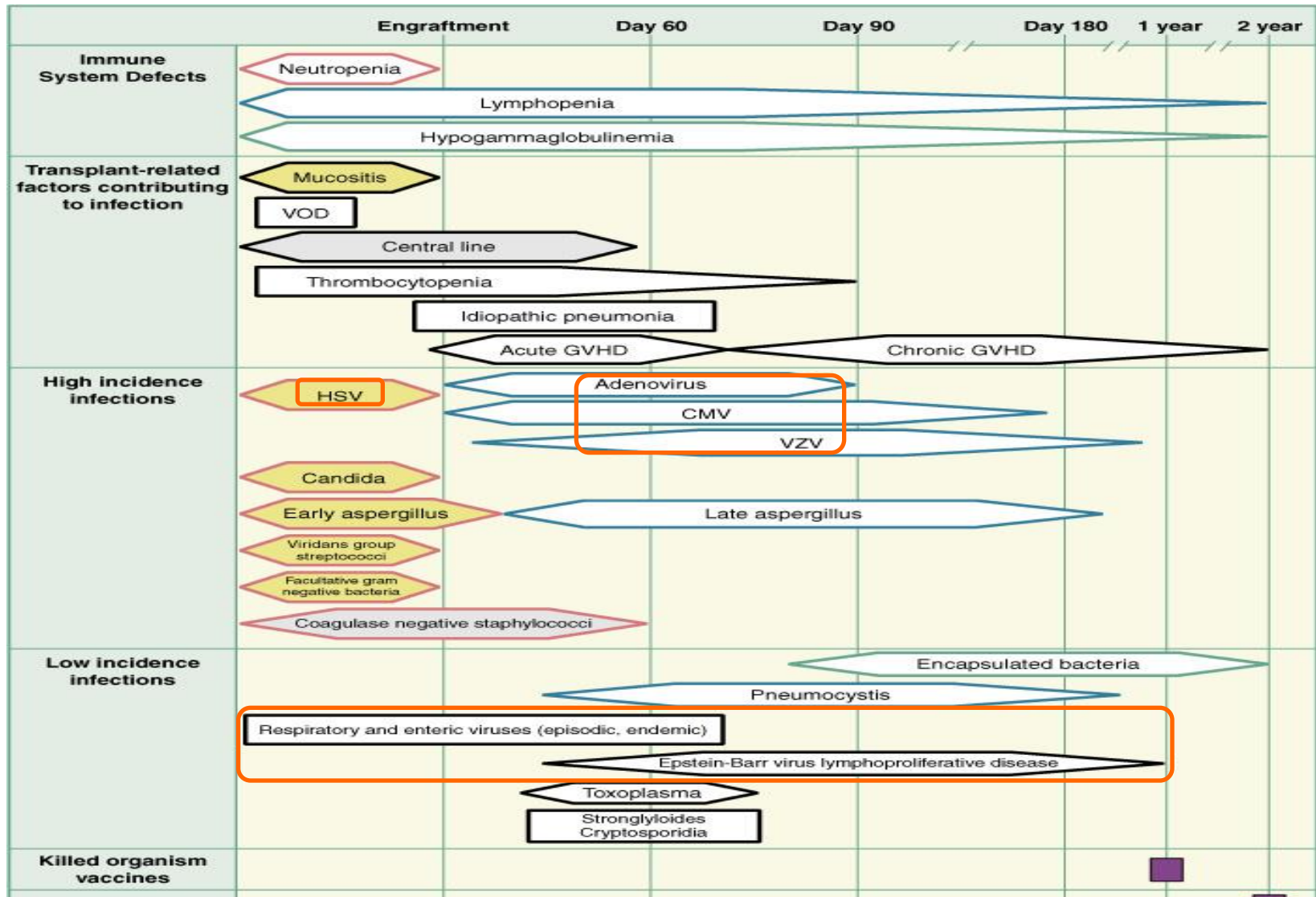


Table 1: Pathogens reported to be transmitted with solid organ transplantation

Bacteria	Mycobacteria
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Klebsiella</i> species	Nontuberculous mycobacteria
<i>Bacteroides fragilis</i>	Parasites/protozoa
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Strongyloides stercoralis</i>
<i>Salmonella</i> species	<i>Plasmodium</i> species
<i>Yersinia enterocolitica</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
<i>Treponema pallidum</i>	<i>Pneumocystis jiroveci</i>
<i>Brucella</i> species	Viruses
<i>Enterobacter</i> species	Cytomegalovirus
<i>Acinetobacter</i> species	Epstein–Barr virus
<i>Legionella</i> species	Herpes simplex virus
<i>Nocardia</i> species	Varicella-zoster virus
<i>Listeria monocytogenes</i>	Human herpesvirus-6
Fungi	Human herpesvirus-7
<i>Aspergillus</i> species	Human herpesvirus-8
<i>Candida</i> species	Hepatitis B, D
<i>Coccidioides immitis</i>	Hepatitis C
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Human immunodeficiency virus
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Parvovirus B19
<i>Scedosporium apiospermum</i>	Rabies
<i>Prototheca</i> species	Lymphocytic choriomeningitis virus
Zygomycetes	West Nile virus
	BK virus
	Human T cell lymphotropic virus (HTLV)-1/2

SOT ile aktarılması olası patojenler

Table 2: Frequency utilized serologic tests for screening of donor and recipient prior to transplantation

Tests commonly obtained in both donor and recipient

- Human immunodeficiency virus (HIV) antibody
- HSV (herpes simplex) IgG antibody (at some centers)
- Cytomegalovirus (CMV) IgG antibody
- Hepatitis C (HCV) antibody
- Hepatitis B (HBV) surface antigen (HBsAg)
- Hepatitis B core antibody (HBcAb IgM and IgG, or total core antibody)
- Hepatitis B surface antibody (HBsAb)
- Rapid plasma reagin (RPR)
- Toxoplasma* antibody (especially in heart recipients)
- Epstein–Barr virus (EBV) antibody (EBV VCA IgG, IgM)
- Varicella-zoster virus (VZV) antibody

Other screening measures for infectious diseases

- Purified Protein Derivative (PPD) or interferon gamma release assay (IGRA) for latent TB infection in recipients
- Strongyloides* serology (for recipients from endemic areas)
- Coccidioides* serology (for recipients from endemic areas)
- Trypanosoma cruzi* serology (for donors and recipients from endemic areas)
- Serologies for tetanus, diphtheria, measles, mumps and pneumococcal titers as an aid to pretransplant immunization (at some centers)

Optional screening measures

- West Nile virus serology or NAT
- HHV-8 serology
- BK serology (kidney donor and recipients)
- Nucleic acid amplification testing (NAT) for HIV, HCV, HBV, particularly in donors with high-risk social histories

Transplantasyon öncesi alıcı ve vericide yapılan testler

SOT alıcısında HSV infeksiyonunun önlenmesi

- CMV Px HSV replikasyonunu önler
- HSV Px CMV Px almayan HSV I ve HSV II seropozitif tüm organ alıcıları için düşünülmeli (grade I)
- Organ reddi için immünosüpresyon ↑ > HSV reküransı
 - OKT3 verilen dönemlerde HSV Px verilmesi yeterli
 - Anti CD3, (T lenfosit hücre yüzeyi)

SOT alıcısında HSV infeksiyonunun önlenmesi

- HKHT ve HIV pozitif hasta
 - Asiklovir 2X400/800 mg/gün etkili ve güvenli
 - Bu doz SOT alıcıları için de önerilmekte
- HSV infeksiyonlarının çoğu SOT sonrası ilk bir ay
 - HSV profilaksisi en az bir ay (grade I)

HKHT alıcısında HSV infeksiyonunun önlenmesi

- Serum HSV-IgG
- Tüm HSV seropozitif alojenik HKHT alıcılarına asiklovir Px önerilmeli (AI).
- Asiklovir Px
 - Başlama: Hazırlama tedavisi başlangıcıyla
 - Sonlandırma: engrafman gerçekleşene, mukozit düzelene veya HKHT sonrası 30 güne kadar, hangisi daha uzunsa
- CMV Px gansiklovir HSV I-II için de korur

SOT alıcısında CMV hastalığının önlenmesi

- CMV profilaksisi için iki ana strateji
 1. **Antiviral Px** risk altında görülen tüm SOT hastalarına nakil sonrası belirli bir süre antiviral
 2. **Preemptif tedavi** asemptomatik hastalara yalnızca erken viral replikasyon saptandığında antiviral
 - Haftada bir CMV DNA veya pp65 antijenemi takibi

SOT alıcısında CMV hastalığının önlenmesi

- Valgansiklovir, oral veya IV gansiklovir etkili
- En sık kullanılan valgansiklovir
- Asiklovir CMV profilaksisinde kullanılmamalı
- Valasiklovir yalnız böbrek transplantasyonlarında alternatif
- Px genellikle 3 ay

HKHT alıcısında CMV hastalığının önlenmesi

- Tüm HKHT alıcı ve vericileri CMV IgG testi(AIII).
- (D-/R-) yalnızca lökosit azaltılmış veya seronegatif eritrosit ve/veya trombosit (AI).
- HKHT sonrası CMV hastalığı riski olan tüm hastalar (tüm CMV R+ ve tüm CMV D+/R-)
 - engrafman sırasında Px (AI) veya preemptif (AII) tedavi
 - 100 gün

SOT alıcısında VZV enfeksiyonunun önlenmesi

- Oral asiklovir
- CMV profilaksisi VZV için de yeterli
- SOT alıcılarında bağışıklık ömür boyu baskılanır
 - VZV reaktivasyon riski de devam eder
- VZV duyarlı transplant alıcılarına Tx öncesi VZV aşısı
 - Transplant öncesi VZV aşısı 2-4 hafta önce
 - MMR ile birlikte uygulanıyorsa en az 4 hafta önce

SOT alıcısında VZV enfeksiyonunun önlenmesi

- Temas sonrası profilakside bulunabilirse varisella zoster immün globulini veya IVIG kullanılabilir.
- Asiklovir Px
 - temas sonrası 7-10 günde başlayıp 7 gün süreyle,
 - bağışıklığı ileri derecede baskılanmış hastalarda temas sonrası 3-22 günlerde

HKHT alıcısında VZV infeksiyonunun önlenmesi

- Anti-VZV IgG aranmalı (AII)
- VZV aşı virusu
 - Bağışıklığı baskılanmış hastalarda aşı virusuna bağlı ciddi infeksiyon bildirilmemiştir
 - Asiklovire duyarlı
- VZV seropozitif alojenik (BI) ve otolog (CII) HKHT alıcılarında bir yıl süreyle asiklovir Px

HKHT alıcısında VZV infeksiyonunun önlenmesi

- VZV hastalığı bağışıklığı ciddi şekilde baskılanmış hastalarda morbiditesi yüksek
- Bağışıklığı baskılanmış HKHT alıcıları
 - HKHT sonrası 24 ay
 - HKHT sonrası 24 ay sonrasında bağışıklığı baskılayıcı tedavi
 - kronik GVHD
- Suçiçeği veya zona geçiren bir hastayla yakın veya ev içi temastan sonra <96 saat VZIG (AII).
- Alternatif olarak temas sonrası asiklovir veya valasiklovir (CII)

HKHT alıcısında EBV

- HKHT alıcı ve adaylarında anti-EBV IgG aranır
- Primer EBV infeksiyonu ateş ve mononükleoz
- Postransplant lenfoproliferatif hastalık (PTLD)
 - HKHT alıcılarında özellikle primer infeksiyon sonrasında en önemli klinik sendrom

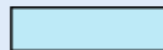
HKHT alıcısında EBV

- HKHT EBV infeksiyonu genellikle
 - endojen infeksiyonun reaktivasyonu
 - greftten EBV bulaşması
- Hastalık başlamadan üç hafta önce DNA düzeyleri yükselebilir
- Tedavi
 - Bağışıklığı baskılayıcı tedavinin azaltılması
 - yanıt alınamazsa PTLD gelişimini önlemek için rituksimab ile preemptif tedavi

Erişkinde bağışıklama

Talk to your doctor or nurse about these vaccines:

Influenza (Flu) ¹	Get a flu vaccine every year					
Tetanus, diphtheria, pertussis (Td/Tdap) ²	Get a Tdap vaccine once, then a Td booster vaccine every 10 years					
Varicella (Chickenpox)	2 doses					
HPV Vaccine for Women ³	3 doses					
HPV Vaccine for Men ³	3 doses	3 doses				
Zoster (Shingles)					1 dose	
Measles, mumps, rubella (MMR) ⁴	1 or 2 doses					
Pneumococcal ⁵	1 -3 doses					1 dose
Meningococcal	1 or more doses					
Hepatitis A	2 doses					
Hepatitis B	3 doses					



Boxes this color show that the vaccine is recommended for all adults who have not been vaccinated, unless your doctor or nurse tells you that you cannot safely receive the vaccine or that you do not



Boxes this color show when the vaccine is recommended for adults with certain risks related to their health, job or lifestyle that put them at higher risk for serious diseases. Talk to your doctor or nurse to see if you are at



No recommendation

- SOT sonrası immünosüpresyon 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 aşırıya yanıtı tek başına tam olarak bozmaz

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

- Transplantasyon sonrası hipogammaglobulinemi
 - Kalp, böbrek ve akciğer alıcılarında tanımlanmış
 - Tekrarlayan infeksiyonlar
 - <400 mg sağkalım azalır, invazif CMV infeksiyonu riski artar
- Doğal bağışıklığın ve yeni antikor üretiminin azalması
 - SOT, HKHT sonrası serolojik koruma azalır

- Yeni hafıza hücrelerinin üretimi ve transplantasyon öncesi hafıza hücrelerinin sağ kalması aşı yanıtı için çok önemli
- Bağışıklığı baskılayıcı tedavinin hafıza hücrelerine etkisi tam olarak bilinmiyor
- Tx sonrası aşı rapeline yanıt, Tx sonrası primer aşılamadan daha iyi

Transplantasyon adayı Tx sonrası infeksiyon riskleri açısından değerlendirilmeli

- Potansiyel organ alıcıları mümkünse Tx öncesi aşılanmalı
 - Kızamık, kızamıkçık, kabakulak, HBV, HAV, polio, varisella, DPT (difteri, boğmaca, ve tetanos), *Haemophilus influenzae* B, ve *Streptococcus pneumoniae* aşıları

KC Tx alıcısının 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, IgM, EBNA, early antijen
 - VZV IgG
 - Kızamık
 - RPR

Transplant alıcı adaylarının aşılınması

- Bağışıklama anamnezi çok önemli
- Çocukta bağışıklama anamnezi
 - Polio, kızamık, kabakulak, kızamıkçık,
 - Difteri, boğmaca, tetanos, *S. pneumoniae*, ve *Haemophilus influenzae* tip B.
- Hem erişkin hem çocukta
 - Hepatit A ve hepatit B

Transplant alıcı adaylarının aşılansması

- Aşılar daha etkili olacağı transplantasyon öncesi dönemde yapılmalı
- Tx öncesi kızamık aşısı tartışmalı
 - Canlı aşı, organın ne zaman bulunacağı bilinemeyebilir
 - Antikor negatif ve 1-2 ay varsa genellikle MMR öneriliyor
- Birkaç hafta içinde Tx olacaksa canlı virus aşısı yapılmamalı
- İnaktif aşılar hastanede değerlendirme sırasında uygulanabilir
 - hepatit A, hepatit B, difteri, tetanos ve aselüler boğmaca [DTP], veya erişkin tetanos- difteri [Td]

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.

Çeşitli aşıların güvenliği

Rejeksiyon riski

- Teorik olarak aşıların rejeksiyonu tetikleyebileceği 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

Varisella zoster

- VZV Tx sonrası primer infeksiyon veya reaktivasyon
 - Ağır seyir, ölüm
- Çocuklar aşıli değilse bağışık olmayabilir
- Erişkinde bağışıklık oranı daha yüksek
- Temas sonrası 72 saat içinde VZIG
 - SÇ insidansı azalır
 - Ağır seyir olasılığı azalır

Varisella zoster

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

HZV ve Oka varisella aşıları

- Mevcut HZ aşısı Oka varisella aşılarına göre 10-12 kat daha fazla canlı virus
- HZ aşısı
 - organ nakli bekleyen hastalara
- Tx sonrası
 - Oka varisella aşısı az sayıda olguda güvenle kullanılmıştır
 - HZ aşısı kontrindike

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).
- Çoğu merkez Tx sonrası 3-6 ayda yeniden aşılamaya başlıyor

İnfluenza aşısı

- SOT alıcısında influenza morbidite ve mortalitesi artmıştır
- Aşı nadiren greft reddi ile ilişkilendirilmiştir
- BBH influenza aşısı etkinliği tartışmalı
- 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

Hepatit A aşısı

- Sirotik Tx bekleyen hastada hepatit A ciddi infeksiyon ve ölüme yol açabilir
 - 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
- Başarılı şekilde bağışıklanmış hastalarda Tx'dan iki yıl sonra koruyucu düzeyin altına düşen antikor
 - Renal Tx %74
 - KC Tx %41

Hepatit B aşısı

- Tüm SOT alıcıları aşılanmalı
- Latent infeksiyon bağışıklığın baskılanması ile reaktifte 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
- KC Tx bekleyen hastada
 - Hastalığın ciddiyeti ile aşıya yanıt ters orantılı
 - İleri dönem sirotik hastada serokonversiyon %16-28

Hepatit B aşısı

- Bu güçlüklerle 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 aşılamlar
 - Yarıdan fazlasında yanıt sağlanabiliyor

Hepatit B aşısı

- 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

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
<i>H. influenzae</i> (20)	I	Yes	Yes	Yes ³	II-1
<i>S. pneumoniae</i> ⁴ (conjugate vaccine) (1,21–25)	I	Yes	Yes	Yes ³	II-1
<i>S. pneumoniae</i> ⁴ (polysaccharide vaccine) (1,21–25)	I	Yes	Yes	Yes ³	II-1
<i>N. meningitidis</i> 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

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
<i>S. pneumoniae</i> (polysaccharide vaccine) ¹⁴ (19–22)	I	Yes	Yes	Yes	I
<i>N. meningitidis</i> 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

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
<i>H. influenzae</i> (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

Hematopoetik hücre transplant alıcıları

ACIP önerileri

- Otojen veya alojen KİT alıcısı aşılanmazsa aşıyla önlenen hastalık antikor titreleri 1-4 yılda azalır
 - Poliovirus, KKK, tetanos, kapsüllü bakteri
- 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
- MMR aşısı
 - KİT alıcısı immünokompetansaTx'dan 24 ay sonra başlanır
- Varisella aşısı
 - KİT alıcısı immünokompetan olarak değerlendirilmişse Tx'dan en az 24 ay sonra aşılamaya başlanmalı

KDIGO böbrek Tx rehberi

Aşılama

- 12.1: Tüm böbrek Tx alıcılarına onaylanmış, inaktif aşılarda genel popülasyona kullanılan şemalara göre uygulanması önerilir. HBV aşısı ayrı. (1D)
- 12.1.1: HBV aşısı önerilir (tercihen 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 aşılanma (2D)

- 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)

İnaktif aşılar

- İnaktif aşıların tek tek etkinlikleri konusunda veri yetersiz
- Tx sonrası yanıt Tx öncesi yanıttan daha zayıf
- BTA aşısı için en uygun zaman Tx öncesi
- Bu her zaman mümkün değil ve Tx sonrası tekrarlayan aşılar gerekebilir

Canlı aşılar

- Lisanslı canlı aşılar
 - Atenüe viral suşlar, virölans azaltılmış immünojenite korunmaya çalışılmış
 - BBH’da canlı aşıların kullanılması ile ilişkili endişeler var
 - 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

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

Hepatit B aşısı rapeli

- BB hastalar bağışıklığı tam olanlara göre daha düşük tepe anti-HBs titreleri
- Daha önce aşılanmış diyaliz hastalarında BTx sonrası Anti-HBs titreleri ölçülemeyecek düzeye inmiş
 - Klinik olarak önemli HBV infeksiyonları bildirilmiş
- ACIP diyaliz hastalarında anti-HBs düzeylerinin düzenli olarak ölçülmesini ve rapel uygulanmasını öneriyor

Hepatit B ve KCTx

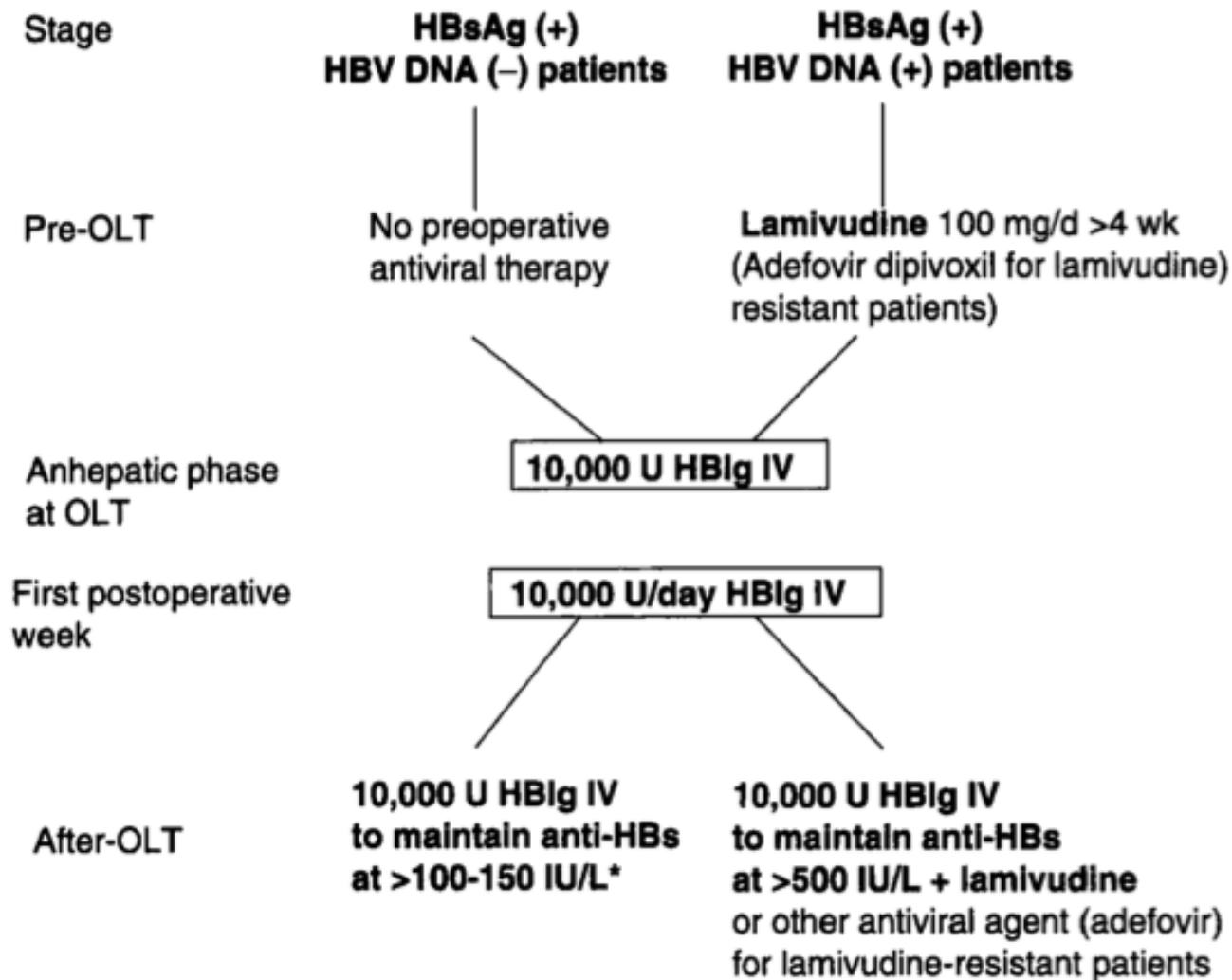
- Hepatit B Tx sonrası ciddi hastalığa neden olabilir
- Hepatit B saptanmayan ve bağışık olmayanlar aşılanmalı
- Kronik hepatit B olan alıcıların mortalitesi olmayanlara göre daha yüksek
 - Hem KC hem renal Tx için geçerli
- HBIG ve interferon alfa profilaksisi yüksek relaps oranını bir miktar azaltıyor
- Antiviral ve daha agresif HBIG relaps sıklığını azaltıyor

Lamivudin ve Hepatit B immün globulini kombinasyonu

- OLT (ortotopik KC Tx) öncesi LAM, sonrasında LAM ve HBIg
- HBV DNA OLT öncesi kayboluyor, rekürans görülmüyor
- 1-2 yılda HBV reküransı <%10
- LT sonrası 1 yıl HBV DNA çoğu olguda negatif
- HBIg protokollerinin en önemli sorun maliyeti
- Hem doz hem uygulama yolu çeşitli protokoller

Hepatit B OLT

- OLT adayları ikiye ayrılmalı
 - Viral replikasyonu olanlar
 - Viral replikasyonu olmayanlar
- Viral replikasyonu olmayanlar için preop antiviral yararını gösteren delil yok
 - Hepatit B-delta sirozu, fülminan B hepatiti
 - HBIg 10000 IV 7 gün, sonra 6-8 haftada bir, anti-HBs >100 IU/L olacak şekilde
- Viral replikasyonu olanlarda
 - Hepatit B sirozu
 - LAM aLT'den 4 hafta önce başlanmalı
 - İleri KC yetmezliği olanlar antiviral yanıtı bakmadan OLT



*It may be possible to stop HBIg after 2-3 years in selected patients and replace it by lamivudine or HBV **vaccination**

FIGURE 8-1

Hepatitis B immune globulin prophylaxis for prevention of HBV graft recurrence following orthotopic liver transplantation (OLT).

- Combination of HBIG and NUCs is an effective strategy to prevent HBV recurrence in most HBV-infected patients undergoing LT (**Grade I**)
- Patients with undetectable HBV DNA at the time of LT and no history of resistance to NUCs are the best candidates to use low dose HBIG or a short course of HBIG (1-3 months) followed by NUC monotherapy (**Grade I**)
- Monotherapy with entecavir or tenofovir appears to be efficacious in controlling infection recurrence, but is probably not sufficient to prevent HBV graft infection (**Grade II-2**)

- Treatment of HBV recurrence should be initiated promptly with entecavir or tenofovir (**Grade II-3**)

- Prophylaxis of HBV recurrence in patients who received a liver from an anti-HBc positive donor should be initiated immediately after LT if recipients do not have anti-HBs (**Grade II-2**)
- Lamivudine monotherapy is the best cost-effective treatment. HBIG should not be used in patients HBsAg negative, who received a liver from an anti-HBc positive donor (**Grade II-2**)

Recommendations:

- To reduce the risk of HCV recurrence LT candidates should be treated before transplant (**Grade I**)
- The achievement of negative HCV viral load can improve liver function either before (**Grade II**) or after transplant (**Grade III**)
- New IFN-free **antiviral** therapies are better tolerated and are a promising option for decompensated cirrhosis (**Grade I**). Sofosbuvir, ledipasvir and daclatasvir can be used in patients with decompensated liver disease (simeprevir in patients with Child-Pugh B) (**Grade II**)
- Patients that could not be treated before LT need to be treated afterwards (**Grade III**)

SOT alıcısında bağışıklama

- 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 greft disfonksiyonu gibi riskler teorik de olsa olabilir
- 4. Canlı atenüe aşılar genellikle kontraindikedir
- 5. Aşıya bağışık yanıtın en iyi olduğu dönem bağışıklığı baskılayıcı tedavilerin öncesidir
- Yan etkiler minimal
- Aşıların rejeksiyon riskini artırdığına dair bir delil yok (KDIGO)

Sonuç

- Organ nakli
 - +pek çok hastanın belirtilerinin düzelmesini, iyileşmesini sağlıyor, yaşamını kurtarıyor
 - -sıklıkla hastayı infeksiyonlar gibi, bazan yaşamı tehdit eden risklere açık hale getiriyor
- Bağışıklığı baskılanmış hastanın infeksiyonlardan korunması başarılı bir tedavinin olmazsa olmaz koşuludur.