



Çocuklarda Solid Organ Transplantasyonu ve HSCT Hastalarındaki Aşı Önerileri Arasındaki Pratik Farklılıklar Nedir?

What is the Practical Differences Between Vaccine Recommendations for Solid Organ Transplantation and Hematopoietic Stem Cell Transplantation?

Zeynep Gizem Ergün Özdel (iD), Mustafa Hacimustafaoğlu (iD)

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Sağlığı İzlemi ve Aşı Polikliniği, Bursa, Türkiye

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Soru: Çocuklarda solid organ transplantasyonu ve HSCT hastalarındaki aşı önerileri arasındaki pratik farklılıklar nedir? **Dr. Fevzi Aydoğdu**

Makale atfı: Ergün Özdel ZG, Hacimustafaoğlu M. Çocuklarda solid organ transplantasyonu ve HSCT hastalarındaki aşı önerileri arasındaki pratik farklılıklar nedir? J Pediatr Inf 2022;16(2):120-123.

Yanıt

(Dr. Zeynep Gizem Ergün Özdel,
Dr. Mustafa Hacimustafaoğlu)

Çocuklarda transplantasyon süreci, önemli sağlık riskleri taşıyan, hem hastalar ve hasta sahipleri ve hekimler açısından uzun soluklu yorucu bir süreçtir. Transplantasyon, özellikle enfeksiyon açısından yüksek risk taşıyan bir süreçtir. Sık görülen, aşıyla korunulabilir hastalıkların önlenmesi bu açıdan çok önemlidir. Bu çerçevede, hastanın hem transplantasyon öncesi hem de sonrasında, çok yönlü ve dikkatle değerlendirilmesi gereklidir. Transplantasyon aşılması ve zamanlaması ile ilgili prospektif randomize kontrollü çalışmalar çok az sayıda ve önerilerin kalite kanıtları genellikle Grade 2 veya 3 düzeyindedir. Bunların çoğu erişkinlerde yapılmış olup, birçok öneri çocuklar için de yansıtılarak kullanılabilir.

Transplantasyonlar; genel olarak solid organ transplan-

tasyonu (SOT) veya kemik iliği kök hücre transplantasyonu (HSCT) olarak iki ana grupta değerlendirilebilir. Transplantasyon aşılması konusunda, genel değerlendirme ve izlem yaklaşımları benzer olmakla birlikte, aralarında bazı farklılıklar mevcuttur. Bu farklılıklar büyük ölçüde bu hastalar arasındaki immünolojik durum farklılıklarından kaynaklanır.

Erişkin ve çocuk yaş grubu transplant alıcılarındaki aşılamaya uygulamaları benzer prensipleri paylaşır. Erişkinlerde ek olarak varisella zoster aşısı (inaktif rekombinan aşı) da uygulanır, ayrıca belli bir yaşın üzerinde human papilloma virüs (HPV) aşısı artık önerilmez. Ancak bu yazıda sadece çocuk yaş grubu transplant alıcılarındaki aşılamadan bahsedilecektir.

SOT ve HSCT aşılması ile ilgili genel bilgiler ve değerlendirmeler

Transplantasyon sonrası genel aşılamaya yaklaşımları: SOT alıcıları ömür boyu immünsupresif ilaç kullanmalarından ötürü sürekli olarak enfeksiyon riski altındadır. SOT sonrası

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Mustafa Hacimustafaoğlu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,
Bursa-Türkiye

E-mail: mkemal@uludag.edu.tr

Geliş Tarihi: 05.05.2022

Kabul Tarihi: 29.05.2022

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 30.06.2022

©Telif Hakkı 2022 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

inaktif aşılar genellikle transplantasyondan $\geq 3-6$ ay sonra ek bir kontrendikasyon yoksa (graft rejeksiyonu, aşıya engel yoğun immünsupresif tedavi vb.) yapılır. Hastanın yaşına göre, inaktif aşılar eksik ise tamamlanır, bazı durumlarda ek dozlar (influenza, pnömokok, HBV gibi) uygulanır. Prensip olarak SOT sonrası canlı viral aşılar önerilmez (ancak bazı otörler immüno- lojik durumun yakın değerlendirilmesi ve uygun olması şartıyla, bazı viral zayıflatılmış canlı aşıları önerebilmektedir).

HSCT alıcılarında, transplantasyon sonrası, esas olarak vericinin immün sistemi devreye girer. Çoğu HSCT transplant alıcılarında, alıcının immünitesi büyük ölçüde kaybolur. Bu nedenle HSCT sonrası bütün veya çoğu aşılama uygun bir takvimle tekrar uygulanır. HSCT alıcıları (SOT alıcılarının aksine); başarılı bir transplantasyon sonrası, kendi immün sistemlerini nihai olarak ($\geq 3-6$ ay içinde) genellikle yapılandırır, ve bu nedenle ömür boyu immünsupresif tedavi gerektirmeyebilirler. HSCT alıcılarında transplantasyon sonrasında $\geq 6-12$ ay sonra ek bir kontrendikasyon (Graft Versus Host reaksiyonu, aşıya engel yoğun immünsupresif tedavi, vb) yoksa, inaktif aşılar takvimlendirilebilir. HSCT alıcılarının; canlı zayıflatılmış viral aşılar için, transplantasyon sonrası genellikle ≥ 24 ayda immünkompetan hale geldikleri düşünülür ve yine ek bir kontrendikasyon yoksa (Graft Versus Host reaksiyonu, aşıya engel yoğun immünsupresif tedavi, vb), ve aşıları eksikse veya seroloji negatifse, canlı zayıflatılmış viral aşılar yapılabilir.

Transplantasyon sonrası, aşılama takvimine başlamadan önce transplant alıcısının aşı ile korunabilir hastalıklar açısından serolojik durum değerlendirilmelerinin (HBV, Hepatit A, tetanoz, difteri, Hemofilus influenza Tip B (Hib), kızamık , kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği, pnömokok spesifik antikorları, vb.) yapılması önerilir. Daha sonra bir aşı takvimi oluşturulur. Aşı takvimi oluşturulurken bazı inaktif aşılar (influenza, pnömokok, HBV, DBT-IPV aşıları gibi) öncelikli olarak takvimde yerleştirilir. Transplantasyon sonrası aşılar tamamlandıktan sonra bazı aşılarla tekrar bir serolojik değerlendirme yapılır. Buna göre bazı aşılarla (HBV, HAV, tetanoz, vb.) tekrar aşılama gündeme gelebilir.

Transplantasyon öncesi hazırlık genel aşılama yaklaşım ve değerlendirilmesi: Transplant adaylarında (SOT veya HSCT) transplantasyon öncesi yaşına uygun bütün aşıların transplantasyondan belli bir süre öncesine kadar tamamlanması gerekir. İnaktif aşılar transplantasyon öncesi ≥ 2 hafta öncesinde, canlı zayıflatılmış aşılar ise ≥ 4 hafta öncesinde tamamlanmalıdır. Özellikle KKK, suçiçeği gibi canlı viral aşı uygulamalarında, alıcıya daha önce eğer verilmişse, kan ve kan ürünleri, IVIG gibi antikor içeren uygulamalardan sonra, aşılama öncesi önerilen sürelerin geçmiş olmasına dikkat edilmelidir. Transplantasyon öncesi aşılar tamamlandıktan ≥ 4 hafta sonra, aşıların transplantasyon öncesi koruyuculuk ve serolojik durumu dokümanete etmek için, serolojik değerlen-

dirme (HBV, Hepatit A, tetanoz, difteri, Hemofilus influenza Tip B (Hib), kızamık , kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği, pnömokok spesifik antikorları, vb.) yapılması uygundur. Serolojik yanıt-sızlık durumunda, transplantasyon zamanı uygun düşüyorsa, ek aşı uygulanabilir. Alıcının yanı sıra, transplant vericisinin de, transplantasyondan belli bir süre önce (canlı zayıflatılmış aşılarından en az ≥ 4 hafta önce, inaktif aşılarından en az ≥ 2 hafta önce), tüm aşılarının yaşa uygun şekilde tamamlanması önerilir. Bunların dışında transplant alıcısının yakın çevresindeki bireyler de (aile bireyleri, bakıcıları, uzun süre birlikte olduğu kişiler), aşı ile korunulabilir tüm hastalıklara karşı uygun bir şekilde aşılanmalı, varsa eksik aşıları tercihan transplant öncesi tamamlanmalıdır. Ayrıca, transplant alıcısının temasta bulunabileceği, yakın çevresinde yaşayan evcil hayvanların da aşılamaları uygun şekilde yapılmalıdır.

Transplantasyon sonrası SOT ve HSCT alıcılarına yönelik aşılama pratik farklılıklar

SOT sonrası inaktif aşılarla aşılama: SOT sonrası inaktif aşılar $\geq 3-6$ aydan sonra, aşıya engel ek bir kontrendikasyon yoksa yapılabilir. Ancak istisna olarak, influenza aşısı daha erken zamanda; transplant sonrası ≥ 1 aydan sonra da yapılabilir. İnfluenza aşısı mevsim izin verdiği takdirde tekrar edilebilir (toplam iki doz olmak üzere dört hafta sonra tekrar). Erişkinlerde yüksek doz influenza aşısı daha güçlü immün yanıt için tercih edilebilir, ancak çocuklarda yüksek doz yeterince çalışmamıştır. Diğer inaktif aşılar; eksikse yaşına uygun biçimde takvimine göre tamamlanır. Ancak, pnömokok aşısında, 2-5 yaş çocuklarda; daha önce tam aşılama yapılmış olsa bile, bir ek doz daha 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısı (KPA-13) uygulanır. Son doz KPA-13 ten sekiz hafta sonra 23 bileşenli polisakkarid pnömokok aşısı (PPA-23) uygulanır. PPA-23, beş yıl sonra tekrarlanır. HBV aşıları daha önce tam doz uygulanmış olsa bile, serolojik antikor titresini yetersiz ise (< 10 IU/mL), HBV aşı serisi (toplam üç doz; 0-1-6. aylarda) tekrarlanır. Diğer inaktif aşılar (Hepatit A, difteri, boğmaca, tetanoz, polio virüs, Hib, human papilloma virüs, dört bileşenli konjuge meningokok ACWY; KMA-4, dört antijenli meningokok B ve endikasyon olduğunda kuduz, vb.); SOT transplant alıcılarında, normal çocuklara önerilen, yaş, doz sayısı ve doz aralıklarında ve transplanttan $\geq 3-6$ ay sonrasında uygulanabilir. SOT transplant alıcılarında aşı şeması düzenlenirken, inaktif aşılar arasında; influenza, pnömokok, HBV DBT-IPV aşıları öncelikli olarak takvimlendirilmelidir.

SOT sonrası canlı zayıflatılmış aşılarla aşılama: SOT uygulanan hastalarda canlı zayıflatılmış aşılar halen prensip olarak önerilmez.

HSCT sonrası inaktif aşılarla aşılama: HSCT sonrası inaktif aşılar genel olarak $\geq 6-12$ ay sonra başlanır. Ancak influenza aşısı ve konjuge pnömokok aşıları daha erken; ≥ 3 ay sonra ya-

pılabilir. HSCT alıcılarında, inaktif aşılar (SOT alıcılarından farklı olarak); yaşına göre tam doz olarak tekrarlanır. HSCT alıcılarında transplant sonrası inaktif aşı ve dozları aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

İnfluenza aşısı; transplantasyon sonrası ≥ 3 ayda ($\geq 3-6$ ayda) yapılabilir, influenza mevsiminde dört hafta arayla iki doz uygulanır,

Pnömonok aşısı; transplant sonrası ≥ 6 ayda (veya $\geq 3-6$ ayda), iki ay ara ile üç doz, KPA-13 olarak uygulanır. Altı-8 ay sonra PPA-23 yapılır (veya dördüncü doz KPA-13 de yapılabilir).

DBaT, DBaT-IPV, DBaT-IPV-Hib, dpat (yaş grubuna göre seçilir) aşısı/aşılı; transplant sonrası ≥ 6 ayda ($\geq 6-12$. ayda) başlamak üzere, ≥ 3 doz (yaş grubuna göre) uygulanır. Dozlar, iki ay arayla üç doz yapılır, yaş grubuna göre dördüncü doz gerekenlerde ≥ 6 ay sonra dördüncü doz uygulanabilir. Bazı yazarlar daha iyi antijenik özelliği olduğu için, yedi yaş sonrasında da DBaT içeren aşılı tercih edebilir.

HBV aşısı; transplant sonrası ≥ 6 ayda ($\geq 6-12$. ayda) başlamak üzere, ≥ 3 doz uygulanır. Dozlar, 0-1-6. aylarda olmak üzere üç doz şeklinde yapılır.

Hepatitis A virüs aşısı (ülkemizde rutin önerilmektedir); transplant sonrası ≥ 6 ayda ($\geq 6-12$. ayda) başlamak üzere, ve 6-12 ay arayla, iki doz uygulanır.

Hib aşısı; DBaT içinde yapılmadığı takdirde transplant sonrası ≥ 6 ayda ($\geq 6-12$. ayda) başlamak üzere, ve 1-2 ay arayla, üç doz uygulanır.

Human papilloma virüs (HPV) aşısı; transplant sonrası ≥ 6 ayda ($\geq 6-12$. ayda) başlamak üzere, yaşı dikkate alınarak (>9 yaştan sonra), 3 doz (0, 1-2, 6. aylarda) uygulanır. İki dozlu azaltılmış şema uygulanması önerilmez.

KMA-4 aşısı; transplant sonrası ≥ 6 ayda ($\geq 6-12$. ayda) başlamak üzere, yaşına ve KMA-4 aşı tipine göre uygun doz sayısı ve aralıklarında uygulanır. Ancak ≥ 2 yaşta iki ay ara ile iki doz uygulanır.

Meningokok B aşısı (dört bileşenli); transplant sonrası ≥ 6 ayda ($\geq 6-12$. ayda) başlamak üzere, yaşa uygun dozlarda uygulanır, iki yaş ve üzerinde iki ay ara ile iki doz olarak uygulanır.

HSCT transplant alıcılarında aşı şeması düzenlenirken inaktif aşılar arasında; influenza, pnömonok, HBV, DBaT-IPV aşılı öncelikli olarak takvimlendirilmelidir.

HSCT sonrası canlı zayıflatılmış aşılılarla aşılama: HSCT transplant alıcılarında canlı zayıflatılmış viral (KKK, VZV gibi) aşılama prensipleri ve dozları aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

KKK aşısı; seroloji negatifse, ve halen önemli immünsupresyon yoksa (Graft Versus Host reaksiyonu, önemli immünsupresif tedavi, rituksimab tedavisi gibi alıyorsa), transplant

sonrası ≥ 24 ayda başlamak üzere, bir ay ara ile iki doz olarak uygulanır. Alıcı daha önce eğer kan ve kan ürünleri, IVIG gibi antikor içeren tedaviler aldıysa, uygulamaya göre önerilen sürelerin geçmiş olmasına dikkat edilerek KKK aşısı yapılabilir.

VZV aşısı; seroloji negatifse, transplant sonrası ≥ 24 ayda başlamak üzere, 1-3 ay ara ile iki doz uygulanır. Alıcıya daha önce eğer verilmişse, kan ve kan ürünleri, IVIG gibi antikor içeren uygulamalardan sonra, önerilen sürelerin geçmiş olmasına dikkat edilmelidir.

Sonuç olarak: Arkadaşımızın sorusunun yanıtını kısaca özetlemek gerekirse, SOT ve HSCT alıcılarında (ayrıca verici aşılaması ile yakın çevre aşılaması) transplant öncesi aşılama prensipleri benzerdir. Aradaki fark esas olarak transplantasyon sonrası aşılamada dikkati çeker. Transplant sonrasında SOT alıcılarında inaktif aşılılarda eksik olan aşılı; transplantasyondan $\geq 3-6$ aydan sonra, çocuğun mevcut yaşı dikkate alınarak, yaşa uygun olarak tamamlanır. Ancak, pnömonok aşılamasında, 2-5 yaş grubundaki çocuklarda, aşılı tam olsa bile, ek doz KPA-13 ve tüm yaşlarda PPA-23 verilir ve beş yıl sonra tekrar edilir. Aşılama tam olup serolojik yanıtın negatif saptandığı inaktif aşılılardan ek pekiştirme dozları önerilir. SOT alıcılarında transplant sonrası canlı zayıflatılmış aşılı uygulanmaz. HSCT alıcılarında ise transplant sonrasında inaktif aşılı (daha önce hiç yapılmamış kabul edilerek), transplantasyondan $\geq 6-12$ aydan sonra, yaşına göre tam doz (sayı) ve uygun aralıklarla yapılır. HSCT alıcılarında transplant sonrası ≥ 24 . ayda seroloji negatifse KKK ve VZV gibi canlı zayıflatılmış aşılıların da yapılması önerilir.

Kaynaklar

1. See KC, Vaccination for the prevention of infection among immunocompromised patients: A concise review of recent systematic reviews. *Vaccines* 2022;10:800. [CrossRef]
2. Posfay-Barbe KM, Halasa N, Vaccination Issues for Transplantation and Chemotherapy, In: Steinbach, WJ, Green MD, Michaels MG, Dnzigler-Isakov LA, Fisher BT, (eds) *Pediatric Transplant and Oncology Infectious Diseases*, Elsevier 2021, Chapter 9, 63-70.e2. [CrossRef]
3. Danziger-Isakov L, Kumar D; On Behalf of The AST ID community of practice. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant* 2019;33:e13563.[CrossRef]
4. Chen JK, Cheng J, Liverman R, Sertuco A, Corbo H, Yildirim I. Vaccination in pediatric solid organ transplant: A primer for the immunizing clinician, *Clin Transplant* 2022;36:e14577. [CrossRef]
5. Jain SR, Kumar D. Vaccination strategies in solid organ and stem cell transplant. *Morris MI, Kotton CN, Wolfe CR (ed.) Emerging Transplant Infections*. Springer, Cham 2021;pp:253-84. [CrossRef]
6. Hibberd PL, Immunization in hematopoietic cell transplant candidates and recipients, (sec ed) Boeckh M. *Up To Date*. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/immunizations-in-hematopoietic-cell-transplant-candidates-and-recipients>. (Accessed date: 24 Nisan 2022).

7. Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, Di Blasi R, Mikulska M, Rieger C, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: Guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 2019;19(6):e200-e212. [\[CrossRef\]](#)
8. Kotton CN, Hibberd P. Immunizations in solid organ transplant candidates and recipients, (sec ed.) Blumberg EA. *Up To Date* Available from: <https://www.uptodate.com/contents/immunizations-in-solid-organ-transplant-candidates-and-recipients> ? (Accessed date: 24 Nisan 2022).