

AŞILARIN KRONİK DİYALİZ HASTALARINDA KULLANIMI

THE USE OF VACCINES IN CHRONIC DIALYSIS PATIENTS

Celalettin Koşan

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Kliniği, Erzurum

Özet

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda immun savunma mekanizmaları bozulmuştur. Bu nedenle enfeksiyonlar daha sık ve ağırdır. Aşıların, bu hastaların enfeksiyonlardan korunmasında önemli rolü vardır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalara bütün standart aşılar yapılmalıdır. Ayrıca, bu hastalara, rutin aşıların yanı sıra spesifik ek aşılar da yapılmalıdır. Yeterli antikor cevabının sağlanması için aşı dozajının artırılması veya aşı sayısının artırılması gerekebilir. Aşı cevabının izlenmesi bu hastalarda önemlidir.

Anahtar kelimeler: *Aşılar, İmmünizasyon, Diyaliz, Böbrek yetmezliği*

Summary

Chronic renal failure is characterized by impaired host defences, which are compromised further by renal replacement therapies. This results subsequently in increased frequency of severity of infection. Vaccination plays an important role in attenuating this infection risk, Patients with chronic renal failure should receive all standard immunizations. These patients should also be immunized with special vaccines. Increased vaccine dosage, reinforced vaccination schedules, may play an important role in more effective vaccination. It is important that vaccine response to be monitored in these patients.

Keywords: *Vaccines, Immunizations, Dialysis, Renal failure*

Giriş

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda hücrel ve humoral immunité bozulmuştur (1). Bu nedenle infeksiyonlara daha duyarlıdırlar. İnfeksiyöz komplikasyonlar daha sık görülür ve önemli ölçüde mortalite ve morbiditeye sebep olurlar. Uzun süreden beri diyaliz tedavisi görmekte olan hastalarda, ölümlerin % 30-36 kadarına infeksiyonların katkıda bulunduğu gösterilmiştir (2). Bu ölümlerin çoğu aşıyla korunulabilecek hastalıklardandır. Kronik böbrek yetmezliği olan non-diyaliz hastalara, diyaliz hastalarına ve renal transplantasyon adaylarına bütün rutin aşılar, ve rutin aşıların yanı sıra spesifik ek aşılar da yapılmalıdır (3). Ülkemizde, Sağlık Bakanlığının halen uygulamakta olduğu rutin aşı takvimi tablo V de gösterildi. Kronik diyaliz hastalarına Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) tarafından tavsiye edilen aşılar tablo 2' de gösterildi (4). Aşıya cevap, böbrek yetmezliğine sebep olan hastalığın tipine ve seyrine, renal hastalığın derecesine ve tedaviye bağlı olarak değişir (4). Aşıdan sonra düşük serokonversiyon hızı, düşük pik antikor titreleri, ve elde edilen antikor seviyelerinin hızla düşmesi diyaliz hastalarında sık görülür. Bu hastalarda aşılama cevap sub-optimal olduğu için yeterli koruma elde edilmesi için daha yüksek aşı dozlarına veya aşı doz sayısının artırılmasına ihtiyaç olabilir (4).

Rutin Aşılar

Difteri Boğmaca Tetanoz Aşıları

Bu üç aşının da müstakil formları mevcut olmakla beraber, çocuklarda üçü bir arada uygulanmaktadır. Türkiye' de Sağlık Bakanlığınca uygulanmakta olan aşı, difteri ve tetanoz toksoidleri ile, ölü B. pertusis hücrelerini (tam hücre boğmaca aşısı) içermektedir (DBT). Ciddi yan etkileri, nedeniyle "tam hücre boğmaca aşısı" bazı ülkelerde terkedilmiş ve yerine "asellüler boğmaca aşısı" (aP) kullanılmaktadır. Diyalizdeki çocuklara, sağlıklı çocuklardakine benzer şema ile, difteri, tetanoz ve asellüler boğmaca (DTaP) aşıları yapılmalıdır. Primer aşılamanın tamamlanmasından sonra tetanoz-difteri (Td) aşılarının rapellerinin her 10 yılda bir yapılması gerekir (5). Diyalizdeki çocuklarda bu aşılarla serokonversiyon hızının (% 69-88) (6,7) sağlıklı çocuklardan (% 93-100) (5) daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak, aşılar iyi tolere edilir ve bağışıklığın devamı sağlıklı kişilerdeki gibidir (6,7).

Canlı Attenüe Aşılar

Canlı attenüe aşılar genel olarak immun komprezde kişilerde kontrendikedir (8). Bununla

beraber bazı çalışmalarda kronik böbrek yetmezliğinde kullanılmaları ile yan etki bildirilmemiştir (9-11). Ancak teorik riskler nedeniyle oral polio aşısı (OPV) kronik böbrek yetmezlikli hastalarda tavsiye edilmemektedir (4).

Kızamık Kabakulak Kızamıkçık Aşıları

Bu üç aşı da zayıflatılmış canlı virus aşılarıdır. Türkiye de kabakulak ve kızamıkçık aşıları rutin aşı takvimine dahil değildir. Her üç aşığı birlikte içeren ticari preparatlar ülkemizde bulunmaktadır. Kızamık aşısı tek olarak 9. ayda yapılmakta ve ilk okul 1. sınıfta rapel uygulanmaktadır. Kızamık, kabakulak, kızamıkçık aşısı (MMR) 12-15 ay arasındaki diyaliz hastalarına uygulanmalı ve 4-6 yaş arasında da rapel yapılmalıdır (12,13). Sağlıklı çocuklarda aşının tek dozu ile serokonversiyon % 90' in üzerindedir. Diyalizdeki çocuklarda, 3 aşıya birden serokonversiyon %30, sadece kabakulağa %50, ve kızamık, kızamıkçık, kombinasyonuna % 80 dir (9).

Oral Polio Virus Aşısı

Oral polio virus (OPV) aşısı zayıflatılmış canlı virus aşısıdır. OPV nin diyaliz tedavisi gören çocuklarda kullanımı ile ilgili fazla veri yoktur (4). Fakat teorik olarak bu hastaların virüs replikasyonunu sınırlandıramıyacağı düşünüldüğünden diyalizdeki çocuklarda dahil immunkompromize çocuklarda kullanılması tavsiye edilmemektedir (8). Keza, bu hastaların temasta olduğu sağlık personeli ve ev halkı da OPV ile aşılammalıdır (8). Bunun yerine inaktive polio virus (IPV) aşısı kullanılması tavsiye edilmektedir. Aşılammamış diyalizdeki erişkinler IPV nin primer serisi ile aşılammalıdır (8). IPV kuvvetli immunojendir ve kronik diyalizdeki çocukların % 86' sında poliovirusunun her üç tipine karşı antikor seviyelerinde 4 kat artış oluşturmaktadır (14).

Hepatit B Aşısı

Kronik hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda, hepatit B en önemli enfeksiyonlardan biridir. Bozulmuş immun regülasyon nedeni ile klinik belirtiler azalmıştır, hepatit B taşıyıcılığı uzamış ve taşıyıcılık sıklığı artmıştır, HBe pozitifliği siktir (1). Hepatit B aşısı, non-enfeksiyöz hepatit B yüzey antijenlerinden oluşmaktadır. Hepatit B aşısının diyaliz hastalarında güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir (4). Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar böbrek hastalığının mümkün olan en erken safhasında hepatit B aşısının üç dozu ile aşılammalıdır (4,8). Çocuk diyaliz hastalarına sağlıklı çocuklara uygulanan standart dozaj aynı şema ile uygulanmalıdır (12). Erişkin diyaliz

hastaları için tavsiye edilen dozaj 40 µg dır. Sağlıklı bireylerin % 90' dan fazlası aşidan sonra bağışıklık geliştirirken, Diyaliz hastalarında serokonversiyon hızı erişkinlerde % 50-75 arasında bulunmuştur (15,16). Diyalizdeki çocuklarda aşı sonrası koruyuculuk oranı % 91 olarak bildirilmiştir (17). Koruyucu antikor seviyeleri diyaliz hastalarında süratle azalır ve hastaların %50' sinde bir yıl sonra tespit edilemez düzeylere iner (18). Oysa normal böbrek fonksiyonu olan kişilerde, beş yılda antikor fitreleri ancak % 15 vakada koruyucu değerin altına düşer (19). Aşı cevabı ile ırk, vücut ağırlığı, böbrek hastalığının tipi, hemodiyalizin süresi, kullanılan ilaçlar, hiperparatiroidizm, böbrek yetmezliğinin derecesi, serum kreatinin, değerleri arasında korelasyon bulunmamıştır (18). Serokonversiyon hızını artırmak için aşı sayısını artırma ve/veya aşı dozunu artırma yöntemleri denenmiş ve kısmen başarılı sonuçlar alınmıştır. Aşının ekstra dozlarını takiben % 10-20 daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (1). Daha yüksek aşı dozları ile (20 µg yerine 40 µg) bazı araştırmacılar daha yüksek serokonversiyon hızı bildirirken diğerleri bir fark bulamamıştır (1). Genel olarak yüksek dozlara cevap hızı daha iyidir. Uygun rejim; 0, 1, 2 ve 6 veya 12 aylarda aşılama ve antikor titresi koruyucu değerin altına (10 mU/mL) indiği zaman rapel aşı yapılmasıdır (1). AÇIP diyaliz hastalarında, primer aşılama serisi tamamlandıktan 1-2 ay sonra anti-HBs titrelerinin kontrol edilmesini ve daha sonra da antikor titreleri süratle azalabildiği için 12 aylık intervallerle antikor titrelerinin takibini önermektedir (4).

Diyalizdeki Hastalar için Tavsiye Edilen Spesifik Aşılar

Grip Aşısı (İnfluenza Aşısı)

inaktif ve canlı attenüe grip aşıları bulunmakla birlikte en sık kullanılan ve ülkemizde de bulunan inaktif grip aşılarıdır. Aşı, yüksek derecede saflaştırılmış non-infeksiyöz hale getirilmiş virüslerden hazırlanmaktadır. Aşı bileşimi her yıl güncelleştirilmektedir. Her yılın grip aşısı, o kış salgın yapması muhtemel olan üç virus suşunu; genellikle iki tip A ve bir tip B içerir (20). Grip salgınları esnasında kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda mortalite ve morbidite önemli ölçüde artmaktadır. Bu nedenle, grip aşısının 6 aylıktan büyük diyaliz hastalarında her yıl grip sezonunun başlamasından önce kullanılması tavsiye edilmektedir (21). Hane halkı ve diyaliz hastaları ile teması olan sağlık çalışanları da yüksek riskli hastalara grip bulaşmasını önlemek için yıllık olarak aşılanmalıdır (21). Daha önce aşılanmamış 9 yaşından daha küçük çocuklarda, bir ay ara ile iki doz aşı tavsiye edilmektedir (4). 9-12 yaş arası çocuklara bir doz split aşı yapılması yeterlidir. 12 yaşından

büyükler bir doz ya tüm-virüs yada split-virüs aşısı ile aşılanmalıdır (21). Aşı sonrası "geometrik ortalama litreler" (GMT) sıklıkla sağlıklı kişilere göre düşüktür, Grip antijenlerine karşı 4 kat antikor artışı, diyaliz hastalarının % 50 sinde tespit edilmiştir. Oysa sağlıklı kontrol grubunda bu oran % 64 dür. Diyaliz hastalarında aşidan sonra sistemik reaksiyon bildirilmemiştir (22).

Pnömonok Aşısı

Bu gün için kullanımda olan pnömokok aşıları S. pneumoniae' nın 23 farklı serotipinin pürifiye kapsüller polisakkarit antijenini içeren aşılardır. Aşı içerisinde bulunan 23 pnömokok susu invazif pnömokok enfeksiyonlarına neden olan suşların % 85-90' ını kapsamaktadır. Pnömonok aşısı genellikle iyi tolere edilir. Enjeksiyon yerinde ağrı, eritem, kaşıntı ve yanma gibi minor yan etkileri vardır (4). Pnömonok enfeksiyonları, KBY' li hastalarda sağlıklı kişilere göre daha sık görülür. ACIP, 2 yaş ve üzerindeki bütün diyaliz hastalarına 23 valanslı pnömokok polisakkarit aşısını tavsiye etmektedir (4). Diyaliz hastalarının % 75 den fazlası aşıya yeterli cevap geliştirir. Aşıya yeterli cevap, aşı sonrası antikor titrelerinde 2 kat veya daha fazla artış olması ve/veya 200 ng/ml den büyük bir geometrik ortalama olarak kabul edilir. Fakat diyaliz hastalarının geliştirdiği antikor seviyeleri sağlıklı kişilerin geliştirdiğinden önemli ölçüde düşüktür (23,24). Sağlıklı erişkinlerde, pnömokok aşı antijenlerinin çoğuna karşı oluşmuş olan antikorlar en az 5 yıl boyunca yüksek kalır ve 10 yıl sonra aşı öncesi seviyelere iner. Diyalizdeki çocuk ve erişkinlerde antikor seviyelerinde hızlı bir azalma olduğu bildirilmiştir (aşidan sonraki 6 ay-5 yıl) (23,24). Kronik böbrek yetmezliği olan, ve yeniden aşılanma esnasında 10 yaşından küçük çocuklara 3 yıl sonra yeniden aşılama tavsiye edilmektedir. Geri kalan diyaliz hastaları için 5 yıl sonra yeniden aşılama tavsiye edilmektedir.

Su Çiçeği Aşısı

Canlı attenüe bir aşıdır. Su çiçeği aşısı sağlıklı kişilerde % 98 bağışıklık sağlamakta ve önemli yan etkilere yol açmamaktadır. Daha önce su çiçeği geçirmemiş diyalizdeki 1 yaş ve üstü çocuklara bir doz su çiçeği aşısı yapılması tavsiye edilmektedir (4). Duyarlı adolesan ve erişkinlere 4 hafta ara ile iki doz aşı yapılmalıdır (4). Halen, diyaliz hastalarının su çiçeği aşısına cevaplarını değerlendirmek için yeterli çalışma yoktur. Ancak, son zamanlarda yapılmış bir araştırmanın sonuçları, diyalizdeki çocukların % 85 kadarının, bu aşının bir dozluk uygulamasından sonra 6 ay içinde koruyucu antikor seviyeleri geliştirdiğini

göstermiştir. Su çiçeği aşısının diyalizdeki çocuk hastalar için güvenli olduğu, sistemik ters bir reaksiyona rastlanmadığı bildirilmiştir (25).

Hemofilus influenza Tip B Aşısı (Hib-Aşısı)

Bu gün için kullanımda olan aşılar H. influenza tip b' nin kapsül polisakaritinin bir protein taşıyıcı ile konjuge edilmesi ile hazırlanmaktadır. Kullanılan taşıyıcı proteine göre halen 4 tip Hib aşısı vardır. Aşının yan etkileri azdır ve güvenli bir aşı olarak kabul edilir (4). Kronik diyalizdeki çocuklarda H. İnfluenza tip b aşısının kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. AÇIP kronik diyaliz hastalarında bu aşının sağlıklı kişilerde olduğu gibi 2 aylıktan başlayarak aynı dozda ve aynı şema ile kullanılmasını tavsiye etmektedir (4). Kronik periton diyalizi tedavisi gören çocuklarda serokonversiyon hızı % 90 olarak bulunmuş ve bağışıklığın aşıdan sonra 22 ay boyunca korunduğu gösterilmiştir (26).

Hepatit A Aşısı

Formaldehit ile inaktive edilmiş hepatit A virüsünü içerir. Yakın tarihte lisans almış olması nedeniyle diyalizde kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Çocuklar ve erişkinler aşının iki dozu ile aşılanmalıdır ancak 2-17 yaş arası çocuklarda erişkin yarı dozu (0,5 ml) tavsiye edilmektedir. Halen 2 yaş altı çocuklarda kullanımı onaylanmamıştır. İmmünkompetan kişilerdeki deneyimler hepatit A aşısının yüksek derecede immunojen olduğunu göstermiştir. Aşılanan kişilerin % 100' ünde koruyucu antikor seviyesinin üzerinde antikor gelişmiş ve 48 ay süresince koruyucu seviyelerini korumuştur (27). Hemodiyaliz hastalarındaki küçük bir çalışmada benzer geometrik ortalama titreler oluşturduğu gösterilmiştir (28).

Sonuç

Kronik diyaliz tedavisi gören hastaların, immün sistemlerindeki bozukluklar nedeniyle aşılama karşı bağışıklık geliştiremeyecekleri, canlı aşılar yapıldığı takdirde virus replikasyonunu veya bakteriyel diseminasyonunu sınırlayamayacaklarına dair yanlış bir kanaat yaygındır. Bu düşüncelerle bazı hekimler kronik diyaliz hastalarına aşı uygulamasından kaçınılmaktadırlar. Kronik diyaliz hastaları da aşılarla karşı bağışıklık geliştirme yeteneğindedirler. Enfeksiyonlara daha duyarlı oldukları için, bu hastalara rutin aşıların yanı sıra rutin dışı bazı aşılar da yapılmalıdır. Ancak yeterli immünitenin sağlanabilmesi için, aşı dozajının veya sayısının artırılması gerekebilir. Antikor düzeylerinin hızla azalması nedeniyle kronik diyaliz tedavisi gören hastalarda immünitenin takibi gereklidir.

Kaynaklar

1. Johnson DW, Fleming SJ. The use of vaccines in renal failure. Clin Pharmacokinet 1992;22:434-446
2. Mailloux LU, Bellucci AG, Wilkes BM, Napolitano B, Mossey RT, Lesser M, Bluestone PA. Mortality in dialysis patients: analysis of the causes of death. Am J Kidney Dis 1991;18:326-335
3. Fivush BA, Neu AM. Immunization guidelines for pediatric renal disease. Semin Nephrol 1998;18:256-263
4. Rangel MC, Coronado VG, Euler GL, Strikas RA. Vaccine recommendations for patients on chronic dialysis. The Advisory Committee on Immunization Practices and the American Academy of Pediatrics. Semin Dial 2000;13:101-107
5. Centers for Disease Control and Prevention: Diphtheria, tetanus, and pertussis: recommendations for vaccine use and other preventive measures. Recommendations of the Immunization Practices Advisory committee (ACIP). MMWR Recomm Rep 1991;40(RR-10):1-28
6. Ghio L, Pedrazzi C, Assael BM, Panuccio A, Foti M, Edefonti A. Immunity to diphtheria and tetanus in a young population on a dialysis regimen or with a renal transplant. J Pediatr 1997;130:987-989
7. Girndt M, Pietsch M, Kohler H. Tetanus immunization and its association to hepatitis B vaccination in patients with chronic renal failure. Am J Kidney Dis 1995;26:454-460
8. Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immune globulins for persons with altered immunocompetence. MMWR Recomm Rep 1993;42(RR-4):1-18
9. Schulman SL, Deforest A, Kaiser BA, Polinsky MS, Baluarte HJ. Response to measles-mumps-rubella vaccine in children on dialysis. Pediatr Nephrol 1992;6:187-189
10. Quien RM, Kaiser BA, Deforest A, Polinsky MS, Fisher M, Baluarte HJ. Response to the varicella vaccine in children with nephrotic syndrome. J Pediatr 1997;131:688-690
11. Ninane J, Latine D, Heremans-Bracke MT, De Bruyere M, Cornu G. Live varicella vaccine in severely immunodepressed children. Postgrad Med J. 1985;61 (Suppl 4):97-102
12. Centers for Disease Control and Prevention: Recommended childhood immunization schedule-United States, 2000. MMWR 2000;49:35-8, 47
13. Watson JC, Hadler SC, Dykewicz CA, Reef S, Phillips L. Measles, mumps, and rubella--vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1998;47(RR-8):1-57
14. Sipilä R, Hortling L, Hovi T. Good seroresponse to enhanced-potency inactivated poliovirus vaccine in patients on chronic dialysis. Nephrol Dial Transplant. 1990;5:352-355
15. Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE, Zang EA, Harley EJ, Szmuness W. Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. Immunogenicity and efficacy. N Engl J Med. 1984;311:496-501
16. Jilg W, Schmidt M, Weinl B, Kuttler T, Brass H, Bommer J, Müller R, Schulte B, Schwarzbeck A, Deinhardt F. Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in dialysis patients. J Hepatol. 1986;3:190-195
17. Pillion G, Chiesa M, Maisin A, Schlegel N, Loirat C. Immunogenicity of hepatitis B vaccine (HEVAC B) in children with advanced renal failure. Pediatr Nephrol. 1990;4:627-629
18. Fleming SJ, Moran DM, Cooksley WG, Faoagali JL. Poor response to a recombinant hepatitis B vaccine in dialysis patients. J Infect. 1991;22:251-257
19. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echenberg DF, Ostrow DG, O'Malley PM, Penley KA, Altman NL, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. N Engl J Med. 1986;315:209-214
20. American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Pickering LK; (ed). 2000 Red Book: Report of The Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: pp 351 -359
21. Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1999;48(RR-4):1-28

22. Jordan MC, Rousseau WE, Tegtmeier GE, Noble GR, Muth RG, Chin TD. Immunogenicity of inactivated influenza virus vaccine in chronic renal failure. *Ann Intern Med.* 1973;79:790-794
23. Fuchshuber A, Kuhnemund O, Keuth B, Luticken R, Michalk D, Querfeld U. Pneumococcal vaccine in children and young adults with chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11:468-473
24. Furth SL, Neu AM, Case B, Lederman HM, Steinhoff M, Fivush B. Pneumococcal polysaccharide vaccine in children with chronic renal disease: a prospective study of antibody response and duration. *J Pediatr.* 1996;128:99-101
25. Zamora I, Simon JM, Da Silva ME, Piqueras AI. Attenuated varicella virus vaccine in children with renal transplants. *Pediatr Nephrol.* 1994;8:190-2
26. Neu AM, Lederman HM, Warady BA, Fivush BA. Haemophilus influenzae type b immunization in infants on peritoneal dialysis. *Pediatric Peritoneal Dialysis Study Consortium. Pediatr Nephrol.* 1996;10:84-85
27. Horng YC, Chang MH, Lee CY, Safary A, Andre FE, Chen DS. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12:359-362
28. Kuramoto I, Fujiyama S, Matsushita K, Sato T. immune response after hepatitis A vaccination in haemodialysis patients: comparison with hepatitis B vaccination. *J Gastroenterol Hepatol.* 1994;9:228-231