

# KİSTİK FİBROZİSLİ HASTALARDA AŞILAR

## ÖNEMLİ NOKTALAR

- KF hastaları, ülkemizde uygulanan rutin aşı programı ile aşılanmalıdır.
- KF hastalarına ülkemizdeki rutin aşı programı dışında Hepatit A, suçiçeği ve yıllık influenza aşıları da önerilmelidir.
- Bu hastalarda RSV profilaksisi uygulanması ve *P. aeruginosa* aşısı ile ilgili yeterli kanıt bulunmaması, halen çalışmalar devam etmektedir.

Kistik fibrozis (KF) hastalarının ulusal aşılama programını izlemesi önerilmektedir. KF hastalığının rutin aşılama programı için bir kontraendikasyon olmadığı akılda tutulmalı, tetanoz, difteri, boğmaca, çocuk felci, kızamık, kızamıkçık, kabakulağa karşı rutin aşılama ile uygun koruma sağlanmalıdır. Kronik hastalığı olan birçok çocukta olduğu gibi KF'li hastalar da okula düzenli gidememeleri ve hastane yatışları gibi nedenlerle ulusal aşılama programını izleyememekte, bu durum da aşı ile kontrol edilebilecek hastalıkları geçirme risklerini artırabilmektedir [1]. KF hastalarında hırıltı veya öksürük, aşığı yapmamak veya geciktirmek için bir neden teşkil etmemektedir [2]. Yalnızca bazı durumlarda aşılanmanın geciktirilmesi söz konusu olmaktadır. Yakın zamanda ya da halen 2 mg/kg/gün veya üzerinde dozda sistemik prednizolon kullanımı aşılamanın etkinliğini engelleyebileceğinden ya da canlı aşılarla hastalık riskini artırabileceğinden, bu durumda aşılama geciktirilebilmektedir [3]. İnhal steroidler ise aşılama için kontraendikasyon değildir [1].

Transplantasyon düşünülen KF'li hastalarda o zamana kadar yapılmış olan aşılar gözden geçirilmeli, eksik kalan aşılar varsa mutlaka tamamlanmalıdır [1]. Suçiçeği, oral çocuk felci, kızamık-kızamıkçık-kabakulak ve BCG gibi canlı-attenué aşılar, bağışıklığı baskılanmış hastalara uygulanamayacağından, mutlaka transplantasyon öncesi yapılmalıdır [3].

KF hastalarında rutin aşılar dışında, hepatit A, influenza aşısı gibi bazı özel aşıların uygulanması da sözkonusu olabilmektedir [1,4,5].

## Hepatit A ve B Aşıları

KF hastalarında hepatit A ve B prevalansı ve aşılanması ile ilgili yeterli veri bulunmamasıyla birlikte KF'li hastalarda karaciğere ait bulgular görülebildiği bilinmekte, etken virüsler ile karşılaşıldığında fatal hepatit A ve B enfeksiyo-

nu riskinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, KF hastaları, rutin aşı programında bulunan hepatit B aşısı ile birlikte hepatit A aşısı için de bir hedef kitle olarak değerlendirilmektedir. Aşılama için uygun zamanın kronik karaciğer hastalığı tanısı konulduğu dönem ya da tercihen KF tanısı konulduğu dönem olabileceği belirtilmektedir [1,6].

## Suçiçeği Aşısı

Suçiçeği enfeksiyonu solunum sisteminde kötüleşmeye neden olabileceğinden ve transplantasyon sonrası KF hastaları steroid veya diğer bağışıklığı baskılayıcı tedavilere ihtiyaç duyabileceğinden KF hastaları suçiçeği aşısı için hedef kitlelerden birini oluşturmaktadır [7,8]. Rutin uygulamada, suçiçeği aşısının ilk dozu 12-18'inci aylar arasında, ikinci dozu ise 4-6 yaş arasında yapılmaktadır. Daha önce bir kez aşılanmış olan çocuk ve adölesanlara ikinci doz aşı yapılması, hiç aşılanmamış olanlara da en az 4 hafta ara ile iki doz aşı uygulanması önerilmektedir [9]. Suçiçeği geçirme öyküsü olmayan ya da aşılandığı kanıtlanmış olmayan tüm hastalar transplantasyon bekleme listesine konulmadan önce mutlaka suçiçeği aşısı ile aşılanmalıdır [1].

## *Streptococcus pneumoniae* Aşıları

Amerikan Pediatri Akademisi iki yaşından büyük tüm KF'li hastaların 23-valanlı pnömokok polisakkarit aşısı ile aşılanmasını önermektedir [1,10]. Polisakkarit antijenlere karşı geliştirilen immün cevap T-lenfosit bağımlı olmadığından, polisakkarit aşıların oluşturduğu bağışıklık geçici olmaktadır. Bu nedenle, koruyuculuğu devam ettirmek için aşı tekrarı gerekmektedir. Genellikle, diğer açılardan sağlıklı olan kişilerde her 5-7 yılda bir, antikor titrelerindeki azalmanın hızlı olacağı düşünülen ve invazif hastalık riski yüksek olan hastalarda ise her 3-5 yılda bir aşı tekrarı önerilmektedir. Polisakkarit aşılar, tam gelişmemiş immün sistemleri polisakkarit antijenlere yeterli yanıt oluşturamayan iki yaşından küçük çocuklarda etkin olmaktadır. Bununla birlikte, günümüzde polisakkarit-protein konjuge aşılar da bulunmaktadır. Bu aşılardaki protein kısmı T-hücre bağımlı immün yanıt oluşturmakta, hayatın ilk aylarında verildiğinde bile yüksek miktarda antikor geliştirilmesini sağlamaktadır. Bu konjuge aşılar, 2-23 ay arasındaki tüm çocuklara ve 24-59 ay arasındaki risk taşıyan çocuklara önerilmektedir [1].

Bu önerilerle birlikte, KF'li hastaların invazif pnömokok enfeksiyonu açısından yüksek risk taşıdığına dair literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. Ayrıca, KF'li hastalar normal immünkompetan kişilere göre daha geniş bir aralıkta pnömokokal polisakkarit antikor düzeyine sahip olabilmektedir. Bu nedenle KF'li hastaların aşılama öncesi antikor düzeyi bilinmediği takdirde 23-valanlı polisakkarit aşılarla yapılan evrensel aşılanmanın sorun oluşturabileceği, özellikle yüksek antikor düzeyi olan hastalarda artmış inflamatuvar reaksiyona ve akciğer hasarına yol açabileceği de bildirilmektedir. Buradan yola çıkarak 23-valanlı polisakkarit aşılarla aşılanmanın yalnızca koruyucu antikorları olmayan KF'li hastalarda uygulanmasını önerenler de bulunmakta, bu durumun özellikle akciğer transplantasyonu düşünülen hastalarda daha önemli olduğu vurgulanmaktadır [1].

Ülkemizde konjuge pnömokok aşısı rutin aşı programı dahilinde tüm çocuklara uygulanmaktadır.

#### **Haemophilus influenza Aşısı**

*Haemophilus influenza* polisakkarid-protein konjuge aşısı KF hastaları dahil tüm bebeklerde ve çocuklarda genel aşılanma programı içerisinde önerilmektedir [1].

#### **Respiratuvar Sinsitiyal Virüs'ten Korunma**

Respiratuvar sinsitiyal virüs (RSV), bebek ve çocuklarda viral alt solunum yolu enfeksiyonlarının en önemli nedenidir [11,12]. KF'li erişkin ve çocuklarda viral enfeksiyonlar akut pulmoner alevlenmeye ve havayolu obstrüksiyonunun kötüleşmesine neden olabilmektedir [13-15]. KF'li hastalarda RSV enfeksiyonunun havayolunda inflamatuvar değişikliklere neden olduğu ve ilk *P. aeruginosa* enfeksiyonunun gelişmesinde rol oynadığı düşünülmektedir [16-19]. KF'li bebeklerin tek bir sezonda normal kontrollerle aynı sayılarda RSV enfeksiyonu geçirdiği, bununla birlikte, RSV enfeksiyonunun KF'li bebeklerde önemli pulmoner morbiditeye, uzun süreli hastane yatışlarına ve mekanik ventilatör ihtiyacı, persistan hipoksemi, alt solunum yolu enfeksiyonundan sonra birkaç ay daha devam eden akciğer fonksiyonlarında düşüklük gibi komplikasyonlara neden olabileceği görülmüştür [1,13]. KF'li hastaların RSV aşısı ile aşılanması için yeterli sebep olduğu düşünülmektedir ancak, henüz etkin bir aşı piyasada bulunmamaktadır. Spesifik hiperimmün immünoglobulin (RSVIG) veya monoklonal antikor (palivizumab) ile pasif immünoprofilaksi ise şu anda yalnızca bronkopulmoner displazili bebekler gibi bir grup yüksek riskli çocukta kullanılmaktadır. KF'li çocuklarda palivizumabın etkinliği ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. İki yaşından küçük KF'li çocuklarda palivizumabın güvenilirliği ve kullanılabilirliği ile ilgili çalışmalar devam etmektedir [1].

#### **Influenza aşısı**

Influenza virüs enfeksiyonu, KF'li çocuklarda hastaneye yatış insidansını arttırmakta, akut hastalıktan sonra aylarca devam eden solunum fonksiyonlarında kötüleşmeye neden olmaktadır. Influenza'nın KF'li hastalarda kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonuna zemin hazırlayan

başlıca ajanlardan biri olduğu gösterilmiştir [1,20]. Bu nedenlerle, yıllık influenza aşısı 6 aylıktan itibaren KF'li hastalara önerilmektedir [1]. Aşı, 6-35 ay arasındaki çocuklara bir ay ara ile iki yarım doz olarak, 3-8 yaş arasındaki çocuklara ise ilk kez aşılanıyorlarsa en az dört hafta ara ile iki doz, sonraki yıllarda da tek doz olarak önerilmektedir. Ancak, farklı influenza aşılarının KF'li hastalardaki etkinliğini inceleyen 4 ayrı çalışmanın derlendiği bir meta-analizde, influenza aşılarının KF'li hastalarda yeterli immün cevap oluşturduğunun gösterilmesine rağmen, uygulanan influenza aşılarının bu hastalardaki yararı ile ilgili yeterli kanıt bulunamamıştır [21]. Her ne kadar influenza aşısının KF'li hastalarda etkinliğini gösteren randomize plasebo kontrollü bir çalışma bulunmasa da, yıllık influenza aşısı KF'li hastaların tedavisinin bir parçası olarak önerilmektedir [4].

#### **P. aeruginosa Aşısı**

Kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonu geliştikten sonra organizmanın alt solunum yollarından eradikasyonu oldukça güçtür. Bu mikroorganizma ile enfeksiyonun önlenmesi hastalığın prognozunda önemli bir yer tutmaktadır [1]. Bu amaç ile *P. aeruginosa* enfeksiyonunu önlemeye yönelik aşılar geliştirilmiştir. Randomize kontrollü üç çalışmanın sonuçlarının incelendiği bir meta-analizin sonucunda *P. aeruginosa* aşılarının bu mikroorganizma ile kolonizasyonu önlemede etkin bulunmadığı ve bu aşıların önerilemeyeceği sonucuna varılmıştır [22]. Ancak, KF'li hastalarda akciğer fonksiyonlarının korunması ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi amacı ile *P. aeruginosa* enfeksiyonundan koruyucu aşıların geliştirilmesi ve değerlendirilmesine yönelik randomize kontrollü prospektif yeni çalışmalar devam etmektedir.

#### **KAYNAKLAR**

1. Malfroot A, Adam G, Ciofu O, et al. Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2005; 4: 77-87.
2. Orenstein DM, Winnie GB, Altman H. Cystic fibrosis: a 2002 update. *J Pediatr* 2002; 140: 156-64.
3. Burroughs M, Moscona A. Immunisation of pediatric solid organ transplant candidates and recipients. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 857-69.
4. Wat D, Gelder C, Hibbitts S, et al. Is there a role for influenza vaccination in cystic fibrosis? *J Cyst fibros* 2008; 7: 85-8.
5. Lang AB, Rudeberg A, Schöni MH, Que JU, Furer E, Schaad UB. Vaccination of cystic fibrosis patients against *Pseudomonas aeruginosa* reduces the proportion of patients infected and delays time to infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 504-10.
6. Michielsen PP, Van Damme P. Hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. *Acta Gastro-Enterol Belg* 2000; 63: 1-4.
7. Ong EL, Mulvenna P, Webb KA. Varicella-zoster infection in adults with cystic fibrosis: role of acyclovir. *Scand J Infect Dis* 1991; 23: 283-5.
8. Pandya A, Wasfy S, Hebert D, Allen UD. Varicella-zoster infection in pediatric solid-organ transplant recipients: a hospital-based study in the prevaricella vaccine era. *Pediatr Transplant* 2001; 5: 153-9.

9. Myers MG, Seward JF, LaRussa PS. Varicella-Zoster Virus. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition. Philadelphia: Saunders; 2007; 1366-72.
10. Pickering LK, ed. Red book: Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL, 2000; 458-9.
11. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. N Engl J Med 2001; 344: 1917-28.
12. Dudas RA, Karron RA. Respiratory syncytial virus vaccines. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 430-9.
13. Hiatt PW, Grace SC, Kozinetz CA, et al. Effects of viral lower respiratory tract infection on lung function in infants with cystic fibrosis. Pediatrics 1999; 103: 619-26.
14. Hiatt PW, Taber L, Raboudi S, Treece D. Respiratory viral infection and pulmonary function in infants with cystic fibrosis. Am Rev Respir Dis 1992; 145: A115.
15. Smyth AR, Smyth RL, Tong CY, Hart CA, Heaf DP. Effect of respiratory virus infections including rhinovirus on clinical status in cystic fibrosis. Arch Dis Child 1995; 73: 117-20.
16. Johansen HK, Høiby N. Seasonal onset of initial colonisation and chronic infection with *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. Thorax 1992; 47: 109-11.
17. Wang EL, Prober CG, Manson B, et al. Association of respiratory viral infection with pulmonary deterioration in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1984; 311: 1653-8.
18. Armstrong D, Grimwood K, Carlin JB, et al. Severe viral respiratory infections in infants with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1998; 26: 371-9.
19. Abman SH, Ogle JW, Butler-Simon N, Rumack CM, Accurso FJ. Role of respiratory syncytial virus in early hospitalizations for respiratory distress of young infants with cystic fibrosis. J Pediatr 1988; 113: 826-30.
20. Petersen NT, Høiby N, Mordhorst CH, Lind K, Flensburg EW, Bruun B. Respiratory infections in cystic fibrosis patients caused by virus, chlamydia and mycoplasma—possible synergism with *Pseudomonas aeruginosa*. Acta Paediatr Scand 1981; 70: 623-8.
21. Dharmaraj P, Smyth R. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; 4: CD001753.
22. Johansen HK, Gøtzsche PC. Vaccines for preventing infection with *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; 4: CD001399.