



HEPATİT B AŞILAMA SONUÇLARI İMMÜNSÜPRESİF HASTALARDA TEK DOZ MU? ÇİFT DOZ MU?

Hepatitis B Vaccination Results
Which dose is Sufficient for Immunosuppressive Patients? Single or Double?

Servet ÖZTÜRK ^{ID}, Merve KAÇAR EKER ^{ID}, Semra KAVAS ^{ID}, Onur ÇOLAK ^{ID}, Derya ÖZTÜRK ENGİN ^{ID},
Canan AĞALAR ^{ID}

Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE.

Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hastanesi Etik kurulundan 27.08.2020 tarih 114 sayı ile onay alındı.

Mevcut çalışma verileri EKMUD (Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanlık Derneği) 2020 kongresine sözlü sunum olarak gönderilmiş ve kabul edilmiştir. Ancak Covid-19 pandemisi nedeniyle kongrelerin iptali nedeniyle sunulamamıştır. Kasım ayında düzenlenmesi planlanan EKMUD kongresinde sunulacaktır.

Öz

Amaç: Hepatit B, etkin aşı ve aşılama programlarına rağmen Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre halen yılda bir milyona yakın ölüme neden olmaktadır. Sağlıklı popülasyonda özellikle genç yaşta hepatit B aşılamasında bağışıklama oranları oldukça yüksektir. Ancak ileri yaş, komorbiditeler ve hastanın immün yetersizliği aşı yanıtını olumsuz etkilemektedir. Özellikle immünsüpresif hastalarda hepatit B aşı dozu konusunda rehberler arasında görüş birliği yoktur. Hastanemizde hepatit B aşısı yapılan hastaları retrospektif olarak değerlendirilerek, aşı yanıtını etkileyen faktörleri irdelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Hastanemiz aşı birimimizde hepatit B aşısı yapılan ve bağışıklaması takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar yaş, komorbiditeleri, hangi aşı şemasının yapıldığı, aşı dozu, immünsüpresif/biyolojik ajan kullanımı, aşılama sonrası bağışıklama başarısı, bağışıklık oluşmayan ve oluşan hastaların ortak özellikleri açısından irdelendi.

Bulgular: Anti-HBs titreleri 50 yaş üstü olgularda istatistiksel anlamlı şekilde düşüktü. Komorbiditesi olan ve immünsüprese tedavi alan hastalarda düşük Anti-HBs titreleri saptanmıştır. İmmünsüpresif tedavi alan hastalarda çift doz aşılama ile, tek doz aşılamaya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek Anti-HBs titreleri belirlenmiştir. Aşılanmanın başarısız olduğu yedi hastanın tamamına tek doz aşı protokolü uygulandığı saptanmıştır. Altısı 50 yaş üstü iken, ikisinin diyabetik, beşinin romatizmal hastalık tanılı olduğu ve biyolojik ajan kullanmakta oldukları belirlenmiştir.

Sonuç: İmmünsüpresif tedavi alacak hastalarda tedavi öncesi aşılama yapılması, immünsüpresif tedavi altında olan hastalarda yüksek doz aşı uygulaması veya aşılama sırasında immünsüpresif tedavisinin ötelenmesi uygun alternatifler olarak değerlendirilebilir. Yüksek doz hepatit B aşısının, güvenilirliği ve maliyet-etkinlik göz önünde bulundurulduğunda immünsüpresif hasta grubunda tercih edilmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B, aşı, yüksek doz, yanıt, immünsüpresyon, biyolojik ajan.

Abstract

Aim: Despite effective HBV vaccine and vaccination programs, Hepatitis B still causes nearly one million deaths annually, according to the World Health Organization. The immunization rates are high by hepatitis B vaccination especially in young healthy population. However, advanced age, comorbidities and immune deficiency affect the rates of vaccine response negatively. We aimed to evaluate the factors affecting the vaccine response in the patients who received hepatitis B vaccine in our hospital retrospectively.

Materials and Methods: Patients who received hepatitis B vaccine and followed-up for immunization status were evaluated retrospectively in our vaccination unit. The patients were examined in terms of age, comorbidities, vaccine scheme, vaccine dose, utilization of immunosuppressive-biological agents, immunization success, and common characteristics of patients who did not develop immunity.

Results: Anti-HBs titers were significantly lower in patients over 50 years old. In addition, lower Anti-HBs titers were detected in patients with comorbidity and who received immunosuppressive therapy. Statistically higher Anti-HBs titers were obtained with double dose vaccination than single dose vaccination in patients receiving immunosuppressive treatment. Moreover, it was documented that a single dose vaccination protocol was applied to all seven patients who failed vaccination. Six of these patients were over 50 years old, two were diabetic, five were diagnosed with rheumatic disease and all of them were using biological agents.

Conclusion: Vaccination before treatment in patients who will receive immunosuppressive therapy, administration of high dose vaccines in patients under immunosuppressive therapy or delaying immunosuppressive therapy during vaccination may be considered as appropriate alternatives. Considering the safety and cost-effectiveness of high-dose hepatitis B vaccine, it should be preferred in the immunosuppressive patient group.

Keywords: Hepatitis B, vaccine, high dose, response, immunosuppression, biological agent.

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Servet ÖZTÜRK
Adres: Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul
/TÜRKİYE
E-posta: serwetozturk@hotmail.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 21.09.2020
Date Accepted / Kabul Tarihi: 08.11.2020

GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV) karaciğerde kronik inflamasyon, siroz ve hepatosellüler kansere neden olması nedeniyle ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Ulusal aşı programlarının yoğun bir şekilde dünya genelinde uygulanmasına rağmen halen 250 milyon üzerinde Kronik Hepatit B hastası vardır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tahminlerine göre çoğu siroz ve hepatosellüler karsinoma nedeniyle her yıl bir milyona yakın ölüm meydana gelmektedir (1).

Ülkemizde rutin hepatit B aşılmasına 1998 yılında başlanmıştır. Güncel kullanımda olan rekombinant hepatit B aşılması % 90'ların üzerindeki bağışıklama oranına sahiptir (2). Güncel olarak kullanılan onaylanmış üç hepatit B aşısı mevcuttur. Mayadan üretilmiş ve üç doz şeklinde uygulanan 10 µg HBsAg içeren (Recombivax^R) ve 20 µg HBsAg içeren (EngerixB^R) ikinci nesil hepatit B aşıları olup dünya genelinde düşük yan etki ve yüksek bağışıklama oranları nedeniyle tercih edilmektedir (2). İki doz şeklinde uygulanan ve memeli hücrelerinden üretilen 20 µg HBsAg içeren adjuvanlı Hepatit B aşısının HBsAg-1018 (Hepsilav^R) etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir (3). Hatta daha yüksek antikor yanıtları elde edilmiştir. Ülkemizde 2. Nesil hepatit B aşıları kullanılmakta olup adjuvanlı hepatit B aşısı kullanıma girmemiştir. Özellikle 2. Nesil hepatit B aşılarının yanıt oranlarının düşük olduğu HIV/AIDS, immünsüpresif kullanımı, biyolojik ajan kullanımı gibi ek hastalıkları olan hastalarda aşı dozları konusunda görüş birliği yoktur (4, 5, 6). Hepatit B aşısı geleneksel ve en sık kullanılan 0-1-6 takvimi yanında 0-1-2-6, 0-1-12, 0-1-2-12 şeklinde farklı hepatit B aşı takvimleri mevcuttur ve sağlıklı yetişkinlerde aşı başarısı tüm takvimler için %90'ların üzerindedir (2).

Biz de hastanemizde hepatit B aşısı yapılan hastaları retrospektif olarak değerlendirerek, aşı yanıtını etkileyen faktörleri irdelemeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Hasta popülasyonu

Ocak 2018 - Mayıs 2019 tarihleri arasında hastanemiz aşı birimimizde hepatit B aşısı yapılan ve aşılama sonrası 6 ay süreyle bağışıklaması takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar yaş, komorbiditeleri, aşı için yönlendirilen klinik, hangi aşı şemasının yapıldığı, aşı dozu, immünsüpresif/biyolojik ajan kullanımı, aşılama sonrası bağışıklama başarısı, bağışıklık oluşmayan ve oluşan hastaların ortak özellikleri açısından irdelendi. Hastanemizde 20 µg HbsAg içeren rekombinan hepatit B aşısı kullanılmaktadır. Yüksek doz (çift doz) aşılama 40 µg şeklinde uygulanmıştır. Hastanemizde aşı şeması tamamlanan hastalarda son aşından 1 ay sonra antikor yanıtı kontrol edilmektedir. Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hastanesi Etik kurulundan 27.08.2020 tarih 114 sayı ile onay alındı.

İstatistiksel analiz

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programının 21.0 versiyonu (IBM, Armonk, NY, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum- maksimum) biçiminde kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanılmıştır (Ki-kare, Fisher). Normal dağılım gösteren parametrik özellikteki veriler Student t-testi ve ANOVA ile, normal dağılıma uymayan non-parametrik verilerise Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile karşılaştırılmıştır. Post Hoc Tukey analizi ile

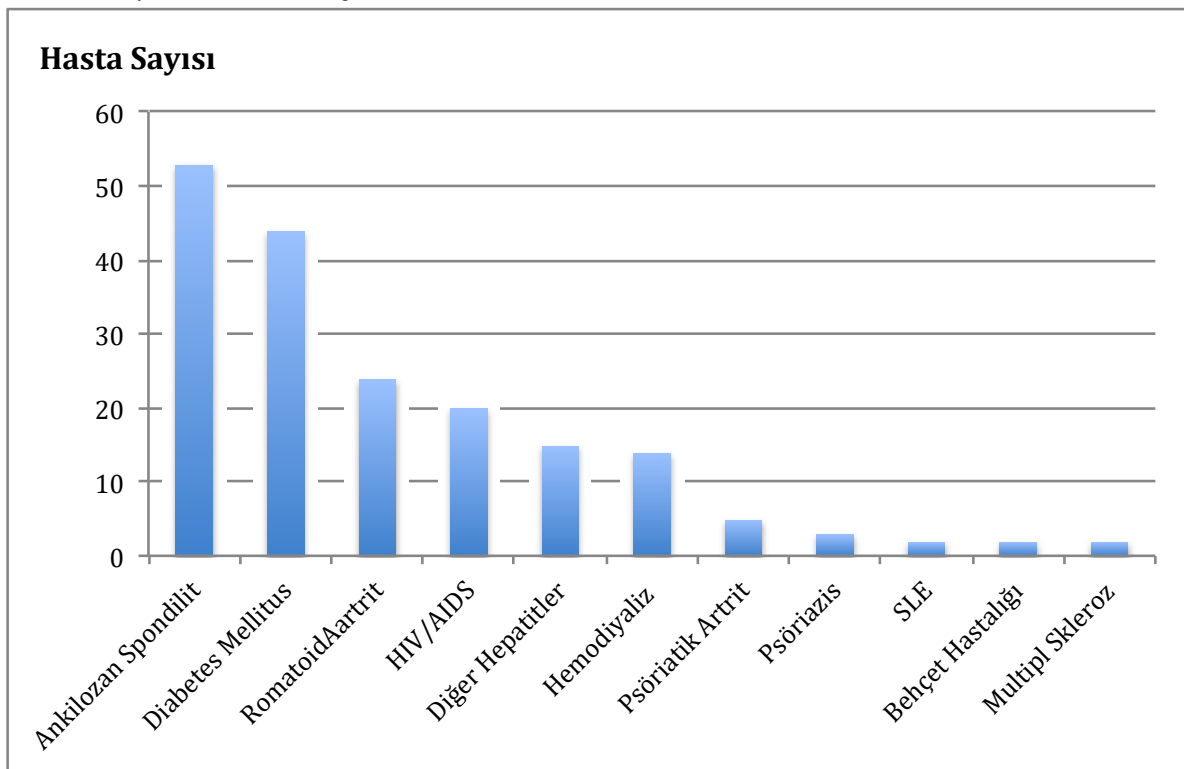
çoklu gruplar arası karşılaştırmalar yapılmıştır. Sağkalım verileri Kaplan-Meier Analizinden elde edildi. Sonuçlar $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

BULGULAR

Çalışmamıza yaş ortanca $41,64 \pm 13,33$ (Dağılım aralığı=18-87 yaş) yıl olan toplam 301 olgu dahil edilmiştir. Olguların %47,8'i enfeksiyon hastalıkları kliniğinden yönlendirilmiş olup, %32,9'u iş yeri hekimi ve %11,6'sı ise FTR kliniğinden hepatit B aşısı için yönlendirilmiştir. Hastaların 145'i (%48) kadın olup kadınlarla erkekler arasında aşı yanıtı açısından fark saptanmamıştır ("P:0,39").

En sık saptadığımız komorbiditeler arasında Ankilozan Spondilit (%17), Romatoid Artrit (%7) gibi romatolojik hastalıkları yanında Diabetes Mellitus (%15) ve HIV/AIDS (%7) sayılabilir. Hastaların komorbiditeleri Grafik-1'de verilmiştir. Ayrıca olguların %27,9'unun biyolojik ajan aldığı saptanmıştır.

Grafik 1. Alta yatan hastalıkların dağılımları



Hastalara verilen aşı şeması incelendiğinde %79,4 ile en sık tek doz 0-1-6 protokolünün, takiben ise %9,3 oranı ile çift doz 0-1-2-6 protokolünün uygulandığı gözlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Hastalarda ilk seri aşı protokolü dağılımı

İlk Aşı Şeması	n	%
Tek Doz 0-1-6	239	79,4
Tek Doz 0-1-2-12	3	1,0
Çift Doz 0-1-6	25	8,3
Çift Doz 0-1-2-6	28	9,3
Çift Doz 0-1-2-12	4	1,3
Tek Doz 0-1	2	0,7

Aşılanmanın başarısız olduğu yedi hastanın sadece birine tek doz aşı protokolü uygulandığı diğer altı hastaya çift doz aşı protokolü uygulandığı saptanmıştır. Altısı 50 yaş ve üstü iken, ikisinin diyabetik, beşinin romatizmal hastalık tanılı olduğu ve biyolojik ajan kullanmakta oldukları belirlenmiştir. Bu yedi hastaya 2. kez aşılanma prosedürü uygulanmıştır (Tablo 2). Bu hastaların tümünde antikor yanıtı elde edilmiştir.