

## Bölüm 43

# ONKOLOJİ HASTALARINDA GRİP AŞISI UYGULAMALARI

**Betül ERSÖZ ACAR<sup>1</sup>**

### GİRİŞ

Grip, influenza virüslerinin neden olduğu akut solunum yolu hastalığıdır. Üst, alt veya tüm solunum yolları etkilenebilir ve sıklıkla sistemik bulgular eşlik eder. A, B ve C olmak üzere üç tip mevsimsel grip virüsü vardır. İnsan İnfluenza A ve B virüsleri, kış aylarında mevsimsel epidemilere neden olur ve tüm toplumun yaklaşık %10'unu etkiler. İnfluenza C ise A ve B tiplerinden daha az sıklıkla görülür ve daha hafif solunum yolu hastalıklarına neden olur. İnfluenza tip A, virüs yüzeyindeki glikoproteinlerin(Hemaglütinin ve Nöraminidaz) farklı çeşit ve kombinasyonlarına göre alt tiplere ayrılır. İnfluenza tip B ise Yamagata ve Victoria soylarına ayrılır<sup>(1)</sup>.

İnfluenza virüsünde antijenik kaymalar veya sapmalar olabilir. Antijenik kayma virüste majör değişime neden olarak, yeni bir alt tip ortaya çıkarır. En çok influenza A da görülür ve 2009 yılında H1N1 pandemisine neden olmuştur. Antijenik sapma ise influenza alt tiplerinde neredeyse her yıl, hemaglütinin ve nöraminidaz glikoproteinlerinde mutasyon gelişmesidir. Bu mutasyonlar epidemilere neden olur, ülkemizde influenza A (H1N1, H3N2) ve B suşları grip hastalığına neden olmaktadır<sup>(2)</sup>.

İnfluenza virüsü, bağışıklık sistemi normal kişilerde küçük komplikasyonlara neden olsa da büyük iş gücü kaybına neden olur. Baş ağrısı, ateş, kas ağrısı, üşüme, burun tıkanıklığı, öksürük ve boğaz ağrısı başlıca grip semptomlarıdır. İnflu-

enzanın majör komplikasyonu pnömonidir ve en sık olarak sekonder bakteriyel pnömoni ile birlikte görülür. Primer influenza pnömonisi nadir gelişir ancak şiddetli bir durumdur. Küçük çocuklarda otitis media ve bronşiolit yapabilir. Ayrıca febril konvulziyonlar, Reye sendromu(ateş, kusma, karaciğerin yağlı infiltrasyonu, dezoryantasyon ve koma ile seyredabilen akut ensefalit tablosu) ve miyokardit yapabilir<sup>(3)</sup>.

İnfluenza ilişkili ana morbidite nedeni, altta yatan kronik hastalıkların kötüleşmesidir. Komplikasyonlar sıklıkla yüksek riskli kişilerde görülür. Kardiyovasküler veya solunum sistemi hastalığı olanlar, diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, bakımevi ve sağlık çalışanları, 65 yaş üstü tüm kişiler, 2 yaşın altındaki çocuklar ve hamile kadınlar yüksek riskli grupları oluşturur<sup>(4)</sup>.

Ayrıca hematolojik veya solid kanseri olanlar, kemoterapi verilen veya kemik iliği nakli(KİT) gibi immünsüpresif tedavi uygulanan hastalar da yüksek risk gruplarını oluştururlar<sup>(5)</sup>.

Kanser hastalarında genel popülasyona göre, influenza ilişkili hastaneye yatış dört kat daha fazladır ve komplikasyonlar daha şiddetlidir. Bu hastaların daha çok etkilenmesinin ana nedeni immün defekt ve nötropenidir. İnfluenza ilişkili ciddi komplikasyonlarda ölüm oranı %9-10'lara varmaktadır<sup>(6)</sup>. Ek olarak, İnfluenza ve komplikasyonları kemoterapi tedavisinin ara verilmesine veya kesilmesine ve kanserin kontrol dışına çıkmasına neden olabilir.

<sup>1</sup> Uzman Dr, Edirne Sultan I. Murat Devle hastanesi, ersozacar@gmail.com

eklem ağrısı, kas ağrısı, üşüme, ateş, boğaz ağrısı, nezle, baş dönmesi, titreme, bulantı, terleme, iş-tahsızlık, baş ağrısı, öksürük, nefes darlığı, ishal, kaşıntı, bayılma, göğüs ağrısı, deride döküntü) görülebilir. Geç (ilk 5 günden sonra) yan etkiler ise; kol ve bacaklarda güç ve duyu kaybı, çarpıntı, göğüs ağrısı, iştah değişikliği, lenf bezlerinde şiş-lik ve sarılıktır<sup>(32)</sup>. Yapılan çalışmalarda yan etkiler bağışıklık sistemi bozulmuş olanlarda veya im-münsüpresif kişilerde, sağlıklı kişilere göre daha sık ve daha şiddetli olduğu saptanmamıştır<sup>(33)</sup>.

İmmünoterapi, bazı malignitelerde ve bu ma-lignitelerin tüm aşamalarında standart tedavi haline gelmiştir. Bağışıklık sistemi, malign hü-crelerin proliferasyonunu tespit edip, kontrol et-medeki kritik rol oynar. İmmün checkpoint inhi-bitörleri(ICI), yani programlanmış hücre ölümü proteinleri(PD-1) veya sitotoksik T lenfosit ilişkili proteinleri(CTLA) inhibitörleri gibi tedaviler an-titümör yanıtı ortaya çıkarmak için T hücre akti-vitesini artırır<sup>(34)</sup>.

İnfluenza aşısının immün checkpoint inhibi-törleri verilen hastalarda, etkinliği, güvenliği ve bağışıklık ile ilişkili yan etkiler(biYE) üzerinde etkisi tam belirlenememiştir. Eş zamanlı ICI teda-visinin influenza aşısı üzerine etkisi hakkında çe-şitli bilgiler vardır. Bu ajanların immünite ilişkili yan etkileri(döküntü, kolit, hormonal anormallik-ler, pnömoni) arttırdığını belirten yayınlar da var, bu ajanların immünite ilişkili yan etkileri kötüleş-tirmedini belirten yayınlar da var<sup>(35)</sup>.

Laubli H ve ark'larının PD-1 blokajı verdik-leri ve inaktif trivalan influenza aşısı uyguladık-ları solid kanserlerli( Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri, Böbrek Hücreli Kanser ve Melanom) hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, aşı sonra-sı antikor titreleri kanser hastalarında ve sağlıklı kişilerde benzer bulunmuş, aşının uygulandığı deltoid kasta lokal irritasyon her iki grupta ben-zer bulunmuş, ama immünite ilişkili yan etkiler kanser hastalarının yarısında görülmüş. En çok döküntü(%13) ve artrit(%13), sonrada kolit(%8.7) yan etkilerini saptamışlar. Ayrıca nadir yan etki-lerden, ensefalit ve periferik nöropatinin de gelişt-iğini belirtmişler<sup>(36)</sup>.

Ancak Gwynn ve ark'larının yaptıkları pros-pektif bir çalışmada, inaktif grip aşısının ICI alan hastalarda hafif yan etkiler olsa da bu ilaçların güvenle uygulanabileceğini ve ICI değiştirmesine engel olmadıklarını belirtmişlerdir<sup>(37)</sup>.

## KEMOPROFİLAKSİ

Aynı evde kalma, bir metreden yakın konuşma mesafesinde kalma veya hasta kişilere bakım ver-me gibi durumlar riskli temas olarak tanımlanır. Bu kişilere oseltamivir veya zanamivir profilaksi verilmelidir. Ayrıca antijenik kaymalar oluşmuş-sa, aşının etkinliği azalacağından, profilaksi veril-mesi düşünülmelidir. Grip olan kişi ile temas iki günü geçmişse profilaksi uygulanmamalıdır<sup>(38)</sup>.

## SONUÇ

Kanser hastalarında, influenza ilişkili komplikas-yonların şiddetinin daha yüksek ve mortalitenin daha fazla görülmesi nedeniyle, tüm hastalara grip aşısı önerilmelidir. Standart doz aşının etkinliği-nin daha düşük olması sebebiyle, yüksek doz inak-tif trivalan aşı uygulanmalıdır. Ayrıca kanser has-talarında verilen kemoterapi rejimlerine göre veya altta yatan maligniteye göre, daha spesifik gruplar üzerinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** İnfluenza, Aşı, Kanser

## KAYNAKÇA

1. Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, et al. Clinical and so-cioeconomic impact of seasonal and pandemic influen-za in adults and the elderly. Hum Vaccin Immunother 2012;8(1):21-28.
2. Yılmaz N, Yıldırım RC, Artuk Ç. Çocuk ve erişkinlerde İnfluenza A ve B virüs antikor seroprevalansının araştırılması. Mikrobiyol Bult 1998;32:329-335.
3. Angelo SJ, Marshall PS, Chrissoheris MP, et al. Clinical characteristics associated with poor outcome in patients acutely infected with Influenza A. Connecticut Medicine 2004;68:199-205.
4. Glezen WP. Clinical practice. Prevention and treatment of seasonal influenza. N Engl JMed 2008; 359:2579-2585.
5. Issa NC, Fishman JA. Infectious complications of anti ly-mphocyte therapies in solid organ transplantation. Clin-ical Infectious Diseases 2009;48(6):772-786.
6. Cooksley CD, Avritscher EB, Bekele BN, et al. Epidemi-ology and outcomes of serious influenza-related infecti-ions in the cancer population. Cancer 2005;104:618-628.
7. Vinograd I, Baslo R, Eliakim-Raz N, et al. Factors as-sociated with influenza vaccination among adult can-cer patients: a case-control study. Clin Microbiol Infect 2014;20(9):899-905
8. Centers for Disease Control and Prevention, Natio-nal Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD) (2016). Influenza Signs and Symptoms and the Role of Laboratory Diagnostics. (14/01/2020 tarihinde <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/labprocedures.htm> adresinden ulaşılmıştır.)

9. Loulergue P, Mir O, Alexandre J, et al. Low influenza vaccination rate among patients receiving chemotherapy for cancer. *Ann Oncol* 2008;19:1658. doi: 10.1093/annonc/mdn531.
10. Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2013;12(9):1085-1094
11. Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and Reports* 2009;58:1-52.
12. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği, Erişkin Bağışıklama Çalışma Grubu. 2019. Erişkin Bağışıklama Rehberi. <https://www.ekmud.org.tr/emek/rehberler/1-ekmud-rehberleri>
13. Treanor JJ. Clinical practice. Influenza vaccination. *N Engl JMed* 2016;375(13):1261-1268.
14. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010;59(RR8):1-62.
15. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58:309-318.
16. Engelhard D, Mohty B, de la Camara R, et al. European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients: summary of ECIL- 4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, and ELN. *Transplant Infectious Disease* 2013;15(3):219-232.
17. Molinari NA, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML, et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine* 2007; 25:5086-5096
18. Meerveld-Eggink A, de Weerd O, van der Velden AM, et al. Response to influenza virus vaccination during chemotherapy in patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2011; 22:2031-2035.
19. Shehata MA, Karim NA. Influenza vaccination in cancer patients undergoing systemic therapy. *Clinical Medicine Insights. Oncology* 2014;8:57-64.
20. Hakim H, Allison KJ, Van de Velde LA, et al. Immunogenicity and Safety of High-Dose Trivalent Inactivated Influenza Vaccine Compared to Standard-Dose Vaccine in Children and Young Adults with Cancer or HIV Infection. *Vaccine* 2016; 34(27):3141-3148.
21. Jamsheda S, Walsh E, Dimitroff L, et al. Improved immunogenicity of high-dose influenza vaccine compared to standard-dose influenza vaccine in adult oncology patients younger than 65 years receiving chemotherapy: A pilot randomized clinical trial. *Vaccine* 2016;34:630-635.
22. Strowd RE, Russell G, Hsu FC, et al. Immunogenicity of high-dose influenza vaccination in patients with primary central nervous system malignancy. *Neuro-Oncology Practice* 2018;5(3):176-183.
23. Lo W, Whimbey E, Elting L, Couch R, Cabanillas F, Bodey G. Antibody response to a two-dose influenza vaccine regimen in adult lymphoma patients on chemotherapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:778-782.
24. Cheng FW, Chan PK, Leung WK, et al. Pandemic (H1N1) 2009 vaccine in paediatric oncology patients: one dose or two doses? *Br J Haematol* 2011; 154:408-409
25. Matsuzaki A, Suminoe A, Koga Y, et al. Immune response after influenza vaccination in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45:831-837.
26. Ariza-Heredia EJ, Chemaly RF. Practical review of immunizations in adult patients with cancer. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:2606-2614.
27. Chemaly RF, Vigil KJ, Saad M, et al. A multicenter study of pandemic influenza A (H1N1) infection in patients with solid tumors in 3 countries: early therapy improves outcomes. *Cancer* 2012;118(18):4627-4633.
28. Pauksen K, Linde A, Hammarstrom V, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as immunomodulating factor together with influenza vaccination in stem cell transplant patients. *Clin infect Dis*. 2000;30(2):342-348.
29. Engelhard D, Mohty B, de la Camara R, et al. European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients: summary of ECIL-4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, and ELN. *Transpl Infect Dis*. 2013 Jun; 15(3):219-232.
30. Ambati A, Boas LS, Ljungman P, et al. Evaluation of pretransplant influenza vaccination in hematopoietic SCT: a randomized prospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(6):858-864.
31. Pérez-Romero P, Bulnes-Ramos A, Torre-Cisneros J, et al. Influenza vaccination during the first 6 months after solid organ transplantation is efficacious and safe. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(11):1040e11-18.
32. Tadount F, Doyon-Plourde P, Rafferty E, et al. Is there a difference in the immune response, efficacy, effectiveness and safety of seasonal influenza vaccine in males and females? – A systematic review. *Vaccine xxx (xxxx) xxx*. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.091>
33. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. *MMWR Recomm Rep* 2016; 65(5):1-54.
34. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017;541:321-330.
35. Gopalakrishnan R, Johnson DB, York SY, et al. (2018). Impact of the influenza vaccination on cancer patients undergoing therapy with immune checkpoint inhibitors (ICI). *J Clin Oncol* 36, 26 May 2018, (pp. 3053) . Doi: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.3053.
36. Laubli H, Balmelli C, Kaufmann L, et al. Influenza vaccination of cancer patients during PD-1 blockade induces serological protection but may raise the risk for immune-related adverse events. *Journal for Immuno Therapy of Cancer* 2018;6(1):40.
37. Gwynn ME, DeRemer DL, Saunders KM, et al. Immune-mediated adverse events following influenza vaccine in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. *J Oncol Pharm Practice* 2019;0(0): 1-8. Doi: 10.1177/1078155219868758.
38. Gaitonde DY, Moore FC, Morgan MK. Influenza: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2019;100(12):751-758.