

Panel 7 sunuları

KOMBİNE AŞILAR GÜVENLİ VE ETKİN Mİ ?

Yöneten: **Müjgan SIDAL**

- Bakteri-bakteri kombine aşılarının etkinlikleri
Müjgan SIDAL
- Bakteri-virus kombine aşılarının etkinlikleri
Sevtap VELİPAŞAOĞLU, Olcay YEĞİN
- Virus-virus kombine aşılarının etkinlikleri
Selim BADUR

BAKTERİ – BAKTERİ KOMBİNE AŞILARININ ETKİNLİKLERİ

Müjgan SIDAL

İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Çapa, İSTANBUL

ÖZET

Kombine aşılar iki veya daha fazla antijenin fizik olarak tek bir preparatta sunulmasıdır. Bu konsept simultane olarak birbirinden ayrı uygulanan veya aynı anda ayrı yerlere uygulanan aşılarından farklıdır. Bazı araştırmalar tek uygulamanın daha farklı cevap oluşturduğunu vurgulamaktadır.

Kombine aşıların aşı komponentlerinden bir tanesi endike olduğunda , diğer komponente karşı bir kontrendikasyon bulunmadıkça çocukluk çağında yapılması hastalıkların mortalite ve morbiditede azalmaya neden olmaktadır.

Anahtar sözcükler: etkinlik, güvenilirlik, kombine aşılar

SUMMARY

Efficacy of Combined Bacterial Vaccines

There will be an increasing demand for safe and effective combination vaccines as more paediatric vaccines are developed and licensed for new indications. The successful introduction of new combination vaccines into the childhood immunization schedule has the potential to improve vaccine coverage and thus reduce morbidity and mortality from childhood infections, and also possibly to reduce the cost of vaccines and their delivery.

Key words: combined vaccines , effectivity, safety

Sağlık alanındaki en büyük başarılarından biri aşıların kullanımı ile enfeksiyon hastalıklarının belirgin şekilde azalmasıdır. Günümüzde 20 farklı enfeksiyon hastalığına karşı aşı geliştirilmiştir. Aşılama ile yalnız aşı yapılan çocuk değil, çocuğun içinde yaşadığı toplum da korunur.

Bu hastalıklardan korunabilmek için ilk 2 yılda çocuğun yaklaşık 25 kez aşı olması gerekmektedir. Enjeksiyon sayısının çokluğu, ziyaret sıklığını, aşıya uyumun ayarlanmasını ve maliyet artışını da beraberinde getirmektedir. Çözüm birden fazla antijenin bir arada verilmesidir.

İki veya daha fazla canlı veya inaktif mikroorganizma veya purifiye antijenin doğrudan veya üretim aşamasında karıştırılması ile kombine aşıları geliştirmiştir.

Kombine aşılar çocuklara, ailelerine ve toplum sağlığına şu yönleri ile yararlıdır:

Kombine aşıların çocuğa yararı

- Enjeksiyon sayısını azaltır (Bir çocuk hayatının ilk 2 yılında eğer tek tek aşılanacak olursa yaklaşık 20-25 kez enjeksiyon gerekir. Kombinasyon ile bu sayı yaklaşık % 50 düşebilir).
- Ağrılı işlem sayısını azaltır.
- Aşı ziyaretinin sayısı azalır.
- Aşı programına hasta uyumu artar.

Toplum sağlığına yararı

- Aşılama oranı artar.
- Daha fazla sayıda hastalığa karşı korunma sağlanır.
- Aşı programları basitleşir.
- Sağlık çalışanlarının iş yükü azalır.
- Aşılamının maliyeti azalır.

Bu avantajlar nedeni ile kombine aşı uygulamalarında hata yapabilme olasılığı da azalmaktadır.

Kombine aşılarında antijenin diğer antijenler ve/veya kimyasal yapılarla geçimsizlik nedenleri

- Aşıdaki katkı maddeleri ile antijenler arasındaki interferans
- Antijenler arası yarış
- Taşıyıcı protein ile antijen arasındaki interferans olabilir.

Kombine aşı uygulamalarının dezavantajları

- İmmünojenitede azalma
- Reaktojenitede artış
- Aşıların raf ömrünün kombinasyondaki tüm antijenler için ayrı ayrı değerlendirilmesi gereği
- Kombine aşı geliştirilmesinin maliyetinin yüksek olması
- Her ülkede kullanılacak aşı kombinasyonlarının birbirinden farklı olması
- Gelişmekte olan ülkelerde genel sağlık kontrolüne

fırsat veren aşı ziyaret sayısının azalması.

Kombine aşıların klinik değerlendirilmesi için, güvenlik, immunojenite ve etkinlik araştırmalarının yapılması gerekir. Kombine aşıların güvenli olabilmesi için yan etkilerinin her bir komponentin tek tek yan etkilerinden daha fazla olmaması gerekir. Bunu belirleyebilmek için çok iyi yan etki bildirim sisteminin kurulması gerekir. Kombine aşılar da immunojeniteyi değerlendirmede FDA'nın kuralları esas alınmalıdır. Buna göre: Kombine aşı ile elde edilecek antikor cevabı her bir komponent için elde edilecek antikor cevabı kadar ya da % 10'u geçmeyecek kadar düşük olabilir. Kombine aşı ile elde edilen antikor cevabı aşısındaki komponentlerin tek tek uygulanmasından elde edilecek cevaptan düşükse koruyucu antikor düzeyi esas alınmalıdır.

Bir ülkede kullanılacak kombine aşılar karar verilirken, önceliği olan hastalıklar belirlenmeli, hastalıkların epidemiyolojileri, immun cevap ve ülkenin aşılama takvimi ile aşılama esasları göz önünde bulundurularak her yaş grubuna (çocuk, adolesan, erişkin, gebe, asker, yaşlı....) özel kombine aşılar geliştirilmelidir.

Bakteri – bakteri kombine aşıları

DTB:

- Kullanıma giren ilk kombine aşıdır.
- 1943'te geliştirilmiş ve 1948'de A.B.D.'de lisans almıştır.
- Aşının Al tuzlarına adsorbsiyonu immunojenitesini artırır yan etkilerini azaltır.
- Boğmaca aşısı güçlü bir adjuvandır ve kombine aşı diğer iki aşının tek tek uygulanmasından daha iyi koruma sağlar.

DTaP aşısı:

Bu aşı dünyadaki bir çok ülkede lisans almıştır. Tam hücre boğmaca aşısına oranla daha zayıf difteri ve tetanos antikor cevabı oluşturmaktadır. Ancak yapılan çalışmalar asellüler boğmaca aşısının korunma düzeyinde antikor oluşturduğunu göstermektedir.

DTB ve DTaB kombinasyonları :

DTB'ya eklenenler: DTB/Konjuge Hib
DTaB'ye eklenenler: DTaB/Hib

Difteri, tetanoz, boğmaca, influenza (DTP-Hib) aşıları

DBT-Hib aşısı 1993 yılından bu yana kullanılmaktadır. DBT aşısı ile yapılan çalışmalar Hib aşılarının ayrı ayrı uygulanmasına göre DBT-Hib kombinasyonu ile aşılanmanın her dört antijene karşı yeterli düzeyde antikor yanıtı elde edildiğini ve yan etki sıklığında bir artış olmadığını göstermiştir.

Çalışmaların çoğu tam hücreli DTP aşısı ile konjuge Hib aşısının aynı enjektörde karıştırılması halinde Hib poliribonil ribitol-fosfata (PRP) karşı gelişen antikor titresinin anlamlı ölçüde az olduğunu göstermektedir.

Benzer antikor cevabı DTaP + Hib kombinasyonu aşılar da gösterilmiştir.

Son zamanlarda yapılan iki büyük çalışmada 3, 4, 5. aylarda ve 2, 4, 6. aylarda DTaP, PRP-T kombine aşısı yapılanlarda antikor cevabının, aynı yaşlarda aşıların ayrı ayrı uygulamasına oranla, anlamlı derecede daha az olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda çocukların % 95-96'sı aşılanmış ve koruyucu antikor titresi 3. dozdan sonra 0.15 µg/ml veya biraz daha düşük bulunmuştur. İngiltere'de yapılan bir başka çalışmada 2, 3, 4. aylarda çocukların % 82'si aşılanarak bu sonuca erişilmiştir.

Schmit ve arkadaşları DTaP ve PRP-T ile primer aşılamadan 12 ay sonra anti-Hib antikorlarının bu aşığı miks alanlara oranla anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu çocukların % 64'ünde aşılamadan 12 ay sonra anti-Hib antikor titresinin 0.15 µg/ml daha az olduğu, DTaP ve PRP-T aşılarının ayrı uygulaması halinde çocukların % 97'sinde yeterli antikor titresi saptanmıştır. Bu çalışmalara katılanların % 97'den fazlasında dördüncü booster doz ile Hib antikor titresi 1.0 µg/ml veya daha fazla bulunmuştur.

Pichicero ve arkadaşları 2, 4 ve 6. aylarda aşılanan çocuklarda tetanoz toksoidine karşı gelişen antikorların geometrik ortalamasının kombine DTaP-PRP-T aşısı alanlarda, aşıları ayrı ayrı alanlara oranla, daha az olduğunu göstermişlerdir. Bütün çocuklarda koruyucu antikor titresi 0.1 µg/ml veya daha fazla bulunmuştur. Antikor cevapları farklı olmakla birlikte, tek tek veya kombine DTaP, Hib aşıları arasında reaktifitede artış yönünde bir beraberlik yoktur.

Yurdumuzda mevcut bakteriyel kombine aşılar.

Difteri, tetanoz, boğmaca aşıları:	
DTCoq (DTwP)	Aventis Pasteur
DiTePer Anatoxal	Berna
Tripacel (DTaP)	Aventis Pasteur
Infanrix (DTaP)	GSK
Acelluvax DTP	Berk
Difteri, tetanoz, boğmaca, influenza tip b aşıları:	
TETRac Hib (DTP Hib)	Aventis Pasteur
Difteri, tetanoz, boğmaca, inaktif polio, influenza tip b aşıları:	
Pentact Hib (DTP, Hib, IPV)	Aventis Pasteur
Infanrix-IPV-Hib (DTaP, Hib, IPV)	GSK
Poliacel (DTaP, Hib, IPV)	Aventis Pasteur

KAYNAKLAR

1. Bell F, Heath P, Shackley F et al: Effect of combination with an acellular pertussis, diphtheria, tetanus vaccine on antibody response to HIB vaccine (PRP-T) , Vaccine 1998;16:637-42.
2. Choo S, MD, Finn A: Pediatric combination vaccines, Curr Opin Pediatr 1999;11:14-20.
3. Dagan R, Botujansky C, Watemberg N et al: Safety and immunogenicity in young infants of Haemophilus influenzae type b-tetanus conjugate vaccine, mixed in same syringe with diphtheria-tetanus-pertussis enhanced inactivated polio virus vaccine, Pediatr Infect Dis J 1994;13:356-61.

4. Edwards KM, Meade BD, Decker MD et al: Comparison of 13 acellular pertussis vaccines. Overview and serologic response, *Pediatrics* 1995; 96:548-57.
5. Eskola J, Ward J, Dagan R et al: Combined vaccination of *Haemophilus influenzae* type b conjugate and diphtheria – tetanus – pertussis containing acellular pertussis, *Lancet* 1999;354(9195):2063-8.
6. Ferreccio C, Clemens J, Avendano A et al: The clinical and immunologic response of Chilean infants to *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide–tetanus protein conjugate vaccine coadministered in the same syringe with diphtheria – tetanus toxoids – pertussis vaccines at two, four and six months of age, *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:764-71.
7. Guess HA: Combination vaccines: Issues in evaluation of effectiveness and safety, *Epidemiol Rev* 1999;21 (2):89-95.
8. Jones IG, Tyrrell H, Hill A, Horobin IM, Taylor B: Randomized controlled trial of combined diphtheria, tetanus, whole – cell pertussis vaccines administered in the same syringe and separately with *Haemophilus influenzae* type b vaccine at two, three and four month of age, *Vaccine* 1998;16: 109-13.
9. Kanra G, Silier T, Yurdakök K, Başkan J et al: Primer DTaP+PRP-T ve 12-14 ayda PRP boosterden sonra antikor cevapları, 15th ESPID, Paris (1997).
10. Klein DL: Multicenter acellular pertussis vaccine trial: a National Institutes of Health perspective, *Pediatrics* 1995;96:547-8.
11. Pichichero ME: New combination vaccines, *Pediatr Clin North Am* 2000;47(2):407-24.
12. Pichichero ME, Latiolais T, Bernstein DI et al: Vaccine antigen interactions after a combination diphtheria–tetanus toxoid–acellular pertussis / purified capsular poly–saccharide of *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid vaccine in two, four and six month old infants, *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:863-70.
13. Plotkin SA, Fletcher MA: Combination vaccines and immunization visits, *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:103-5.
14. Poolman J, Kanfhold A, De grave D, Goldblatt D: Clinical relevance of lower Hib response in DTPa – based combination vaccines, *Vaccine* 1999;19:2280-5.
15. Schmitt HJ, Zepp F, Muschenborn S et al: Immunogenicity and reactogenicity of a *Haemophilus influenzae* type b-tetanus conjugate vaccine when administered separately or mixed with concomitant diphtheria – tetanus – toxoid and acellular pertussis vaccine for primary and for booster immunizations, *Eur J Pediatr* 1998;157:208-14.
16. Sıdal M: Türkiye’de bulunan aşılar, aşı tipleri, uygulama şekilleri, “Özkınay C (ed): Çocuk Sağlığında Aşılar” kitabında s. 29-37, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, İstanbul (2003).
17. VAERS Working Group: An overview of the vaccine adverse event reporting system, *Vaccine* 1999;17:2908-17.