

BAKTERİ-VİRUS KOMBİNE AŞILARININ ETKİNLİKLERİ

Sevtap VELİPAŞAOĞLU, Olcay YEĞİN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ANTALYA

ÖZET

Kombine aşilar sağladıkları injeksiyon sayısı azlığı, sağlık viziti sayısında azalma, depolama ve taşıma kolaylıkları gibi nedenlerle tercih edilmektedir. Ancak kombinasyonlar kimyasal ve/veya fiziksel değişiklikler sonucunda ya da bağışıklık sistemi ile farklı yönde etkileşim sonucunda aşı etkinliklerini değiştirebilmektedir. Bakteri-virus aşı kombinasyonları antijenik yarış, epitopa özgül baskılanma, artmış ya da azalmış adjuvan etkiler sonucunda ayrı ayrı verilen antijenlere göre daha farklı bağışıklık yanıtı oluşturabilmektedir. Burada sayıları giderek artan bakteri-virus aşı kombinasyonlarından DBT/IPV, DaBT/IPV, DBT/IPV/Hib, DaBT/IPV/Hib, DBT/IPV/Hib/HBV ve Hib/HBV aşılarının etkinliklerine değinilmiştir.

Anahtar sözcükler: bakteri, kombine aşı, virus

SUMMARY

The Efficacy of Bacterium-Virus Combined Vaccines

Combined vaccines are frequently preferred since they lessen the injections and health care visits, as well as their easier transportation and storage conditions. However chemical and physical changes inherent to particular combinations or interferences with immune system may alter their immunogenicity. Due to antigenic competition, epitope specific suppression, augmented adjuvant effects or diminished adjuvant effects, combined bacteria-virus vaccines can cause different immune responses than separately given antigens. The immunogenicity of DTP/IPV, DTaP/IPV, DTP/IPV/Hib, DTaP/IPV/Hib, DTP/IPV/Hib/HBV and Hib/HBV vaccines are discussed under this topic.

Key words: bacteria, combined vaccines, virus

“Kombine aşı” terimi 1) aynı hastalığı oluşturan farklı suşları veya serotipleri içeren aşilar, 2) farklı hastalığı oluşturan farklı mikroorganizmaları kapsayan aşilar, 3) ilk ikisini bir arada içeren aşilar için kullanılır. Birinciye örnek olarak 3 farklı serotip içeren inaktive polio aşısı (IPV), ikinciye örnek olarak karma aşı (difteri-boğmaca-tetanoz aşısı: DBT), üçüncüye örnek olarak ise DBT/IPV kombine aşiları sayılabilir.

Ulusal aşı şemasında kombine aşilar bulunmasa bir çocuğun 18. ayına kadar 29 ayrı doz aşı, Amerika’daki bir çocuğun ise Amerikan aşı şemasına göre 60 ayrı doz aşı alması gerekirdi. Kombine aşilarla ülkemizde bu sayı 13’e, ABD’de 20’ye düşmektedir.

Bugün çocuk yaş grubunda çok yaygın şekilde uygulanmakta olan difteri, tam hücre ya da aselüler boğmaca, tetanoz, pnömokok, *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) aşısı gibi bakteriyel aşilar ve hepatit B (HBV), inaktive polio aşısı (IPV), kızamık, kızamıkcık, kabakulak, suçiçeği, hepatit A, influenza gibi viral aşiları kullanarak yüzlerce farklı bakteri-virus aşı kombinasyonu üretmek mümkündür.

Kombine aşiların başlıca olumlu özelliği enjeksiyon ve aşı viziti sayısını azaltması, aşı şemasına uyumu artırması, taşıma ve depolama masraflarını azaltması, aşı kayıtlarının daha kolay tutulmasını sağlamasıdır. Aşı viziti sayısını azaltması

özellikle şemanın gerisinde kalmış, hızla aşılması gereken çocuklarda önemli avantaj yaratmaktadır.

Bu olumluluklara karşın etkinlikte azalma ya da yan etki sıklığında artma olasıdır. Kombine bakteri-virus aşilarının etkinliklerini tartışmak bir çok nedenle güçtür. Birincisi bazı mikrobik etkenlerden korunmayı gösteren belirteçler henüz netleşmemiştir. Örneğin boğmacadan korunma ölçütü olduğu kanıtlanmış herhangi bir serolojik belirteç bulunmamaktadır. İkincisi daha etkin olduğu söylenen aşının serolojik belirteci daha yüksek saptanabilir; ancak bunun biyolojik bir anlamı yoktur. Örneğin hepatit B yüzey antijenine karşı 10 IU/l’nin üzerinde antikor varlığı koruyucu sayılır. X ve Y olarak iki hepatit B aşısı bulunduğu, X’in 3 doz aşılama sonrası 120 IU/l düzeyinde antikor oluşturduğu, Y’nin ise 600 IU/l düzeyinde antikor oluşturduğu gözlenebilir. Bu koşulda X’in antikor yanıtı Y’ye göre 5 kat az olmasına karşın hastalıktan korumadaki etkinliği teorik olarak Y’ye eşittir.

Etkinliklerdeki değişiklikler antijenlerin ve kimyasal katkı maddelerinin birbiriyle (koruyucular, stabilizörler, tamponlar, tuzlar vb) geçimsizliği gibi kimyasal ve fiziksel nedenlerden veya immünolojik mekanizmalardan kaynaklanabilmektedir.

Bağışıklık yanıtında oluşan değişikliklerle ilgili pek çok gerekeç ileri sürülmüştür. Bunlardan başlıcaları antijenik yarış, epitopa özgül baskılanma (epitope spesifik supresyon), artmış adjuvan etkisi ya da azalmış adjuvan etkisidir.

Antijenik yarışın mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte tek antijene göre daha az yanıt anlamına gelir. MHC yapıları için küçük peptidlerin intraselüler yarış sonucunda hücre yüzeyinde sunum oranlarında meydana gelen değişikliklerin katkısıyla geliştiği düşünülmektedir.

Epitopa özgül baskılanma, bir taşıyıcıya karşı antikor varlığında, o taşıyıcı ile verilen haptenlere karşı bağışıklık yanıtının azalması anlamına gelir.

Artmış adjuvan etkisi ise bazı aşılarda bileşenlerinin (örneğin tam hücre boğmaca aşısı) özgül olmayan uyarıcı etkisinden kaynaklanmaktadır. Bunun bazı antijenlerin B hücre mitojeni ya da kompleman sisteminin güçlü aktivatörü gibi çalışmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Azalmış adjuvan etkisi ise antijenlerin adjuvanlara bağlanma kapasitesindeki farklılıklar sonucu birarada bulunan antijenlerin bazılarının adjuvandan ayrılması ile oluşur.

Ancak tüm bu potansiyel olumsuzluklara karşın bugün teorik veriler insanların 10^9 - 10^{11} arasında değişen sayıda spesifik antikor türü oluşturabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalar pek çok bakteri-virus aşısı kombinasyonunun tek tek uygulanan aşılarla göre kabul edilebilir düzeyde etkin olduğunu göstermektedir.

Yaygın kullanımda olan DBT/IPV, DaBT/IPV, DBT/IPV/Hib, DaBT/IPV/Hib, DBT/IPV/Hib/HBV ve Hib/HBV kombine aşılarının etkinliklerine aşağıda değinilecektir.

Kombine DBT/IPV aşılarının etkinlikleri

DBT/IPV aşısı kombinasyonunun etkinliğini DBT ile eş zamanlı ama ayrı yerlerden yapılan IPV ve OPV ile karşılaştıran pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların bir bölümü kombine aşıların ayrı ayrı uygulanan aşılarla kadar etkin olduğunu göstermiştir. Ama daha büyük çoğunluğunda kombine aşısı uygulananlarda boğmaca ve polioya karşı antikor yanıtının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı saptanmıştır. Ancak bu durumun klinik anlamlılığını gösteren epidemiyolojik bir veri bulunmamaktadır.

Kombine DaBT/IPV aşılarının etkinlikleri

Bu aşının bir önceki kombinasyondan farkı tam hücre değil, aselüler boğmaca aşısı içermesidir. Aselüler boğmaca aşılarında farklı firmalar farklı miktar ve kombinasyonlarda boğmaca antijenlerini içeren aşılar ürettikleri için karşılaştırma yapmak daha da zordur. Fransada yapılan bir çalışmada IPV aşısının etkinliğinin kombine verildiğinde arttığı, buna karşın pertusis toksin ve hemaglutinine yanıtın azaldığı gösterilmiştir. Yine de oluşan yanıtın iyi düzeyde olduğu sonucuna varılmıştır. Buna karşın Kanada'da 5 komponentli boğmaca aşısı kullanılarak yapılan DaBT/IPV kombinasyonunun, ayrı ayrı verilen DaBT, IPV aşılarına göre boğmaca ve polioya karşı daha yüksek yanıt oluşturduğu saptanmıştır.

Kombine DBT/IPV/Hib aşılarının etkinlikleri

Bu kombinasyonun etkinliği ile ilgili birbirinden farklı sonuçlar veren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların bazıları kombine aşıda tüm bileşenler için yanıtın daha az olduğunu, ancak bunun koruyuculukla ilgili sorun çıkarmayacağını, bazıları boğmaca bileşenine yanıtın azaldığını, bazıları arttığını, bazıları ise tetanoz bileşenine yanıtın azaldığını ileri sürmüşlerdir. Sıklıkla IPV'ye karşı oluşan yanıtı değişmediği ya da çok küçük oranlarda azalabildiği/artabildiği saptanmıştır.

Ancak yapılan epidemiyolojik izlemler bu kombinasyonun yaygın kullanıma girdiği ülkelerde hastalık hızlarında artış saptamamıştır.

Kombine DaBT/IPV/Hib aşılarının etkinlikleri

Yukarıdaki kombinasyonda tam hücreli boğmaca aşısı yerine aselüler boğmaca aşısı kullanıldığında Hib bileşenine karşı yanıtın özellikle küçük yaşlardaki uygulamalarda azaldığı saptanmıştır. Bazı ülkeler (örneğin ABD) bu nedenle DaBT/IPV/Hib kombinasyonlarının primer aşılarda kullanılmamasını önermektedir.

Kombine DBT/IPV/Hib/HBV aşılarının etkinlikleri

DBT/IPV/Hib kombinasyonuna hepatit B aşısının kombine edilmesinin Hib bileşenine karşı oluşan yanıtı kısmen azalttığı, ancak bunun anlamlı olmadığı düşünülmektedir. Bu kombinasyonun diğerlerinden görece daha yeni olması uzun erimdeki etkinlik kararını güçleştirmektedir. Ancak şimdiki kadar yapılan tüm çalışmalar uygun bir alternatif olduğunu düşündürmektedir. Hepatit B bileşenine karşı yanıtın da ayrı uygulamalara göre daha az olduğu ama bunun biyolojik anlamlılık düzeyine ulaşmadığı bildirilmektedir.

Kombine Hib/HBV aşılarının etkinlikleri

Bu aşısı kombinasyonunun tek tek verilen antijenler kadar uygun bağışıklık yanıtı oluşturduğu kabul edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Center for Disease Control and Prevention (CDC): FDA approval for infants of a Haemophilus influenzae type b conjugate and hepatitis B combined vaccine, MMWR 1997;46:107-9.
2. Childrens Vaccine Initiative: Combination conundrums, CVI Forum 1998;16:2-13.
3. Committee for Proprietary Medicinal Products: Note for guidance on pharmaceutical and biological aspects of combined vaccines, London 1998, 1-14.
4. Crowcroft NS: What is good about new conjugate vaccines? Pharmaceut J 1999;263:703-4.
5. Dagan R, Eskola J, Leclerc C, Leroy O: Reduced response to multiple vaccines sharing common protein epitopes that are administered simultaneously to infants, Infect Imm 1998;66:2093-8.
6. Decker MD, Edwards KM: Combination vaccines, "Plotkin SA, Orenstein WA (eds): Vaccines, 3rd ed." kitabında sayfa 508-30.

7. Horn MI, McCarthy AM: Children's responses to sequential versus simultaneous immunization in injections, *J Ped Health Care* 1999;13: 18-23.
8. Mallet E, Belohradsky BH, Lagos R et al: A liquid hexavalent combined vaccine against diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, Hib and HB: review of immunogenicity and safety, *Vaccine* 2004;22:1343-57.
9. Offit PA, Quarles J, Gerber MA et al: Addressing parents' concerns: do multiple vaccines weaken or overwhelm the infants immune system? *Pediatrics* 2002;109:124-9.
10. West DJ, Hesley TM, Jonas LC: Safety and immunogenicity of a biavalent Hib/HB vaccine in healthy children. Hib-HB vaccine study group, *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:593-9.