

*Panel 2 sunuları*

**YENİ AŞILAR**

Yöneten: **Işık YALÇIN**

- Yeni pnömokok aşıları  
**Emre ALHAN**
- Rotavirus aşıları  
**Mehmet CEYHAN**
- Human papillomavirüs aşıları  
**Güzin ÖZARMAĞAN, Zeynep TOPKARCI**

## YENİ PNÖMOKOK AŞILARI

Emre ALHAN

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, ADANA  
dremre.alhan@isnet.net.tr

### ÖZET

*Streptococcus pneumoniae*, menenjit, septisemi ve pnömoni gibi çocukluk çağının invazif hastalıklarının en sık nedenlerinden biridir. İki yaşın altındaki çocuklar, yaşlılar ve immün eksikliği olan hastalar pnömokok hastalığı için risk altındadırlar. Polisakkarid antijenleri içeren aşılarda, 2 yaşın altındaki çocuklarda yeterli koruyuculuk sağlayamamaktadır. 2000 yılında ruhsat alan 7-valan konjuge pnömokok aşısının immunojenitesi bir çok klinik çalışmada araştırılmıştır ve yapılan çalışmalar, bu aşının tüm yaş gruplarında immunojenik olduğunu göstermiştir. Öte yandan tüm ülkelerde ilaca dirençli pnömokoklar önemli bir sorun haline geldiğinden, aşılama daha ön plana geçmiştir.

**Anahtar sözcükler:** aşılama, *Streptococcus pneumoniae*

### SUMMARY

#### New Pneumococcal Vaccines

*Streptococcus pneumoniae* is the most common pathogen in childhood invasive diseases like meningitis, septicemia and pneumonia. Children under 2 years of age, elderly and immunocompromised patients are under ultimate risk for pneumococcal disease. Polysaccharide vaccines does not sufficiently protect children under 2 years of age. In year 2000, a 7-valent conjugated pneumococcal vaccine was investigated thoroughly by researchers and was proved to have immunogenicity against pneumococcal diseases in all age groups. In many countries drug resistant *Pneumococcus* has increased the importance of pneumococcal vaccines and for this reason, vaccination against *S.pneumoniae* have been considered to be a major aim for immunization.

**Keywords:** *Streptococcus pneumoniae*, vaccine

*Streptococcus pneumoniae*, menenjit, septisemi ve pnömoni gibi çocukluk çağının invazif hastalıklarının en sık nedenlerinden biridir. Beş yaşın altında, her yıl yaklaşık bir milyon çocuk pnömokok hastalığı nedeni ile yaşamını yitirmektedir. *S.pneumoniae* ayrıca otitis media ve sinüzit gibi sık rastlanan solunum yolu enfeksiyonlarının da ana nedenlerinden biridir ki, çocukluk çağında görülen otitis media olgularının % 30-50'sinin, sinüzit ve pnömoni olgularının önemli bir oranının nedeni *S.pneumoniae*'dir. İki yaşın altındaki çocuklar, yaşlılar ve immün eksikliği olan hastalar pnömokok hastalığı için risk altındadırlar<sup>(6,14)</sup>.

*S.pneumoniae*'nin nasofaringeal kolonizasyonu sıktır. İnsanların büyük çoğunluğu yaşamlarının erken evrelerinde bu mikroorganizma ile en az bir kez kolonize olurlar. Kalabalık ortamlar, çocuk yuvaları ve hastane ortamında kolonizasyon riski daha da artar. Kolonizasyon immün sistemin yeteri kadar

çalışması nedeni ile genellikle hastalıkla sonuçlanmaz. Ancak viral enfeksiyon, malnütrisyon veya mukozanın lokal harabiyeti gibi konakla patojen arasındaki dengelerin bozulması invazif hastalığın meydana gelmesiyle ilişkilidir<sup>(11,12)</sup>.

Öte yandan, son yıllarda ilaç-dirençli pnömokok prevelansı dramatik şekilde artmıştır<sup>(1,14)</sup>.

*S.pneumoniae*'nin polisakkarid kapsülü, mikroorganizmanın granülositler ve makrofajlar tarafından fagositozuna karşı koruyan en önemli virülans faktörüdür. Günümüze dek 90'dan fazla farklı kapsül serotipi tanımlanmıştır. 20. yüzyılda pnömokok aşısı üretiminde aşı komponentlerinin seçiminde polisakkaridlerin kombinasyonuna odaklanılmıştır<sup>(6,11-12,14)</sup>.

Tek başına polisakkarid antijenleri içeren aşılarda, 2 yaşın altındaki çocuklarda yeterli koruyuculuk sağlayamamaktadır. Küçük çocuklar pnömokok hastalıkları için risk altında

olduklarından ve polisakkarid aşular bu çocuklarda yeterli immünizasyon sağlamadığından, aşı üreticilerini yeni arayışlara sürüklemiştir. Pnömonokokkal polisakkaridlerin, protein taşıyıcıya konjuge edilmesiyle geliştirilen aşuların erken çocuklukta dahi T-hücreye bağımlı cevap oluşturduğu anlaşılmıştır<sup>(11,12,14)</sup>.

Polisakkarid konjuge aşı Şubat 2000'de Amerika Birleşik Devletleri'nde lisans aldıktan sonra (Prevnar; Wyeth Lederle Vaccines) günümüzde bir çok gelişmiş ülkede de lisans alarak uygulanmaya başlanmıştır<sup>(2,3,7)</sup>. Aşı Amerika Birleşik Devletleri'nde ve diğer bir çok ülkede çocuklarda en sık rastlanan 7 serotipi içermektedir. Ancak pnömokok serotiplerinin dağılımı coğrafik bölgelere, yaşa ve pnömokokkal hastalıkların tipine göre farklılıklar gösterir, örneğin invazif pnömokok hastalığı (İPH), erişkinlerde çocuklara göre daha geniş bir serotip profili gösterir. Bundan başka, Avrupa ülkelerinde de İPH'na neden olan serotipler ABD'ne göre daha fazla sayıdadır. Bazı serotiplere - örneğin 1 ve 5- gelişmekte olan ülkelerde daha fazla rastlanırken, çok az sayıdaki Avrupa ülkesinde ancak nadiren görülürler. Ayrıca bazı serotipler - örneğin; 23F, 19F, 14, 9V- antimikrobiyal dirençle ilişkilidirler<sup>(6,11,12,14)</sup>.

Konjuge aşılarda, karbonhidratlar (pnömokokkal polisakkaridler) bir protein taşıyıcısına konvelesan olarak bağlanırlar. Bu amaçla tetanoz toksoidi, difteri toksoidi, CRM197 (difteri toksini 197'nin nontoksik mutant varyantı), *Neisseria meningitidis* dış membran protein kompleksi (DMPK) ve *Haemophilus influenzae* protein D gibi protein taşıyıcılar kullanılmıştır. Günümüze dek klinik etkinlikleri ve immunojeniteleri bakımından, içerdikleri serotiplere göre (monovalenden 11 valene kadar) farklılıklar gösteren 60'dan fazla konjuge pnömokok aşı çalışması yapılmıştır<sup>(6,11,12,14)</sup>.

Günümüze dek yapılan, içerdikleri serotip miktarı kadar protein taşıyıcıları da farklı olan aşı çalışmaları tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1:** Pnömonokok aşı çalışmaları.

Aşı	Yıl	İçerdiği serotipler	Taşıyıcı protein
Monovalen	1990	6A/6B, 12F	
Bivalen	1996	6A, 12F	
Tetralen	1998	6B, 14, 19F, 23F	
7-valen	1996-2000	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F,	23DMPK
7-valen *	1996-2000	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F,	23CRM197
Octavalen	2000	7 valen + 3	
9-valen	2000	1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23 F	
CRM197			
11-valen	2003	9 valen + 3, 7F	<i>H.influenzae</i>

\*Çocuklarda Avrupa'da 2 yaşına kadar, ABD'de ise 5 yaşına kadar ruhsat almıştır.

2000 yılından beri taşıyıcı protein olarak CRM197 kullanılan 7-valen aşıya, ABD'de 5 yaşına kadar, Avrupa'da ise 2 yaşına kadar olan çocuklarda kullanımı için ruhsat verilmiştir. Yakın gelecekte *N.meningitidis* ile konjuge edilmiş

9-valen ve *H.influenzae* ile konjuge edilmiş 11-valen aşının da kullanımına sunulması beklenmektedir.

Pnömonokok aşularının etkinliğini göstermek için bir çok aşı çalışması yapılmış olup, pnömokokkal hastalıklarda nasofarinksdeki kolonizasyon anahtar rol oynadığından, pnömokok aşısının bu kolonizasyonu azaltıp azaltmadığı ve hastalığın yayılımını önleyip önlenmediği hakkında sayısız çalışma yapılmıştır. Değişik aşı formülleriyle yapılan çalışmaların hepsinde olmasa da, çoğunda nazofarinkteki kolonizasyonun % 50 dolaylarında azaldığı anlaşılmıştır.

Bundan sonra, gözler okul öncesi çağıdaki çocuklarda antibiyotiklere dirençli suşların yayılımının aşı ile önlenip önlenmediğine çevrilmiştir. Fransa ve İspanya gibi pnömokok direncinin yaygın olduğu bölgelerde yapılan çalışmalarda antibiyotiklere dirençli suşların azalması 7-valen aşuların rutin aşı çalışmalarına dahil edilmesi için önemli bir argüman oluşturmuştur.

ABD'de 37,668 çocukta yapılan klinik etkinlik çalışmasında tam olarak aşılardan çocuklarda İPH'nın % 97 oranında azaldığı tespit edilmiştir. Mart 2003'de güncelleştirilen bu çalışmada Kuzey Kaliforniya'da 1996 yılından beri bir veya daha fazla 7-valen pnömokok aşısı uygulanan 150,000 çocukta 1996'da 100,000'de 51.5 olarak görülen İPH'nın 2001'de 100,000'de 6.2'ye gerilediği bildirilmiştir<sup>(5)</sup>.

Konjuge pnömokok aşularının immunojenitesi bir çok klinik çalışmada araştırılmıştır ve yapılan çalışmalar, bu aşuların tüm yaş gruplarında immunojenik olduğunu göstermiştir<sup>(8-10)</sup>. Çalışmalarda genellikle aşı yapıldıktan sonra antikor titresinin geometrik ortalamasında 10 kata varan artış gözlenmiştir. Primer immünizasyondan sonra esas olarak IgG1 cevabı oluşurken, sekonder immünizasyondan sonra IgG1 ve IgG2 subgrupları ölçülebilir seviyelere gelmektedir<sup>(4)</sup>.

Polisakkarid aşulara nazaran, infantların antikor cevabı daha güçlüdür. Konjuge aşular ayrıca 6A ve 19A serotiplerine de kros-reaksiyon göstererek koruyucu antikor sağladıkları gibi, mukozal immüniteyi endükleyerek salgısal IgA ve IgG antikorlarını sağlarlar<sup>(14)</sup>.

Sağlıklı erişkinlerde ve yaşlılarda konjuge aşuların 23-valen polisakkarid aşulara nazaran daha güçlü antikor yanıtı oluşturduğuna dair daha ileri çalışmalara gereksinim vardır. Yaşlılarda pnömokokkal pnömoninin morbidite ve mortalitesinin ne denli yüksek olduğu düşünüldüğünde, konjuge aşuların invazif ve noninvazif pnömoniyi önleme olasılığı dikkat çekmektedir<sup>(6,11,12,14)</sup>.

Pnömonokok aşularına karşı cevap olarak gelişen antikor seviyeleri standart olarak ELİSA yöntemi ile saptanır. Ancak koruyucu antikor seviyesinin ne kadar olduğu tam olarak açık değildir<sup>(14)</sup>.

Finlandiya'da Escola ve ark.<sup>(9)</sup>'nın 7-valen CRM197 konjuge pnömokok aşısı kullanarak yaptıkları çift-kör randomize çalışmada, aşının herhangi bir nedenle gelişen akut

otitis media (AOM) epizodlarını % 6, kültürle kanıtlanmış pnömokok epizodlarını % 34, aşı serotipleri ile oluşan AOM epizodlarını ise % 57 oranında azalttığı tespit edilmiştir. Serotipler için koruyuculuk 19F için % 25 ile 6B için % 84 arasında değişmektedir. Aşı dışında kalan serotiplerde ise % 33 oranında bir azalma tespit edilmiştir<sup>(9)</sup>. Kilpi ve ark.<sup>(10)</sup> da buna benzer bir sonucu yayınlarken aksine Hollanda'da 383 çocuk hastada yapılan bir çalışmada ise pnömokok aşlarının kontrollere nazaran AOM ataklarını azaltmadığını yayınlamışlardır. ABD'de aşı kullanımı ile birlikte AOM vizitlerinin % 8.9, epizodlarının % 7, otit sıklığının % 9.3 ve ventilator tüp uygulamasının % 21.1 oranlarında azaldığı görülmüştür<sup>(14)</sup>.

ABD'de 7-valen pnömokok aşısı Haziran 2000'de lisans almış ve American Advisory Committee of Immunization Practice (ACIP) ve American Academy of Pediatrics (AAP) aşının ulusal aşı şemasına dahil edilerek, 20 ayın altındaki tüm çocukların bu aşı ile aşılanmalarını önermişlerdir. Aynı komiteler pnömokok enfeksiyonu için risk altında bulunan 24-59 ay arasındaki tüm çocukların aşılanması gerektiği kararını almışlardır. ABD'de aşı uygulaması 2., 4., 6. aylarda ve 18. ayda booster olarak 4 kez yapılmaktadır<sup>(2,3,7)</sup>.

Lisans aldığından beri ABD'de 30 milyon dozdan fazla aşı tüketilmiştir. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 1998-1999 yıllarında 100,000'de 24.3 olgu olan İPH insidansının 2001'de 100,000'de 17.3 olguya düştüğünü yayınlamıştır<sup>(7)</sup>.

7-valen aşı, ABD'de İPH'a neden olan pnömokok izolatlarının % 85'ini örterken, bu oran Avrupa'da % 60-70, Asya'da ise % 55'dir<sup>(13)</sup>. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada ise İPH'a neden olan serotiplerin yaşla değiştiği gözlenirken; yaşları 24 aydan küçük İPH olgularının % 63'ünün, yaşları 24 aydan büyük olan İPH olgularının ise % 89'unun mevcut aşı ile önlenilebilir olduğu bildirilmiştir<sup>(16)</sup>.

Pnömokok aşlarının erişkinlerde ve çocuklarda emniyetli olduğu ve iyi tolere edildiği demonstre edilmiştir. Ateş ve

enjeksiyon yerinde şişlik, ağrı ve kızarıklık gibi yan etkileri sık olmakla birlikte hafif ve kısa sürelidir<sup>(6,12,14)</sup>.

Genel olarak konjuge pnömokok aşları çocukluk çağının diğer aşilar ile beraber aynı anda yapılabilen ve diğer aşiların immunojenitesini etkilememektedir. Ancak Avrupa ülkelerinin bazılarında difteri, tetanoz ve asellüler boğmaca aşısı ile birlikte yapıldığında aşı antijenlerine karşı antikor cevabının azaldığı tespit edilmiştir. Schmidt ve ark.<sup>(14)</sup>'ları Almanya'da 7-valen pnömokok aşısı ile birlikte 5'li karma aşının (DtaP-IPV-Hib) uygulanması ile birlikte difteri antikorlarının daha yüksek bulmalarına karşılık boğmaca antikor titrelerinin azaldığını tespit etmişlerdir.

Bir çok Avrupa ülkesinde farklı aşı şemaları uygulanmakta olduğundan aşı uygulamasının nasıl yapılacağı kafa karıştırmaktadır. Bir çok sağlık otoritesi mevcut aşı çalışmalarının, kendi ülkelerinde uygulanan şemalardan farklı olması nedeni ile pnömokok aşısının genel aşı programına alınmasını tavsiye edememektedir. Elde yeteri kadar güvenilir data olmaması nedeni ile Almanya'da aşı rutin aşı programına dahil edilmemiştir<sup>(6,11,12,14)</sup>.

7-valen pnömokok aşısı ABD'de hızlı bir şekilde lisans almasına ve genel uygulamaya konmasına karşılık Avrupa ülkeleri bu aşiyı rutin aşı programına henüz dahil etmemiştir. Bugün pnömokok aşısını genel olmasa da Fransa ve İspanya risk gruplarına -aspleni, immün eksiklik, kronik hastalık, kreşe devam etme ve ailede ikiden fazla çocuk olması, vs- geniş olarak tavsiye etmektedir. Çeşitli Avrupa ülkelerinde tavsiye edilen pnömokok aşı uygulamaları tablo 2'de özetlenmiştir<sup>(14)</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Adam D: Global antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae, J Antimicrob Chemother 2002;50(Suppl 1):1-5.
2. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Preventing pneumococcal disease among infants and children. Recommendations

**Tablo 2:** Nisan 2004'e kadar Avrupa'da 7-valen pnömokok aşı önerileri.

Endikasyon	Avusturya	Belçika	Portekiz	Danimarka	Finlandiya	Fransa	Almanya	İrlanda	İtalya	İspanya	İngiltere
Aspleni				x		x	x	x	x	x	x
İmmün eksiklik				x	x	x	x	x	x	x	x
Diabetes mellitus				x	x	x	x	x		x	x
Kronik hastalık				x	x	x	x	x	x	x	x
BOS fistülü			x		x	x	x	x	x		
Koklea implantı						x					x
Herhangi bir hastalık									x		
Prematürite							x				
Kreşe devam						x			x	x	
Anne sütü almama						x					
Ailede 2'den fazla çocuk					x						
Genel uygulama	x	x									
Yukarıdaki önerilerle aşılanması hedeflenen kohort (%)	100	100	?	?	?	80-90	20	15-20	?	40	?

- of ACIP, *MMWR* 2000;49:1-35.
3. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine and antibiotic prophylaxis, *Pediatrics* 2000;106(2):362-6.
  4. Anttila M, Voutilainen M, Jantti V et al: Contribution of serospecific IgG concentrations, IgG subclasses and relative antibody avidity to opsonophagocytic activity against *Streptococcus pneumoniae*, *Clin Exp Immunol* 1999;118 (3):402-7.
  5. Black S, Shinefeld HR, Ling S et al: Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group, *Pediatr Infect Dis* 2000;19(3):187-95.
  6. Bogaert D, Hermans PW, Adrian PV, Rumke HC, de Groot R: Pneumococcal vaccines: an update on current strategies, *Vaccine* 2004;22(17-18):2209-20.
  7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Updated recommendations on the use of pneumococcal conjugate vaccine in a setting of vaccine shortage. Advisory Committee on Immunization Practices, *JAMA* 2002;287 (7):833-4.
  8. Dagan R: The potential effect of widespread use of pneumococcal conjugate vaccines on the practice of pediatric otolaryngology. The case of acute otitis media, *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12(6):488-94.
  9. Escola J, Kilpi T, Palmu A et al: Efficacy of pneumococcal conjugate vaccine on otitis media, *New Engl J Med* 2001;344(6):403-9.
  10. Kilpi T, Ahman H, Jokinen J et al: Protective efficacy of a second pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media in infants and children: randomized, controlled trial of a 7-valent pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer protein complex conjugate vaccine in 1666 children, *Clin Infect Dis* 2003;37(9):1155-64.
  11. Nurkka A, Joensuu J, Henckaerts I, Peeters P et al: Immunogenicity and safety of the eleven valent pneumococcal vaccine in infants, *Pediatr Infect Dis Child* 2004;23(11):1008-14.
  12. O'Brien KL, Santosham M: Potential impact of conjugate pneumococcal vaccines on pediatric pneumococcal diseases, *Am J Epidemiol* 2004;159 (7):634-44.
  13. Pelton SI, Dagan R, Gaines BM et al: Pneumococcal conjugate vaccines: proceedings from an Interactive Symposium at the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, *Vaccine* 2003; 21(15):1662-71.
  14. Reinert RR: Pneumococcal conjugate vaccines - in a European perspective, *Int J Med Microbiol* 2004;294(5):277-94.
  15. Schmitt HJ, Faber J, Lorenz I, Schmöle-Thoma B, Ahlers N: The safety, reactogenicity and immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7VPnC) concurrently administered with a combination DTaP-IPV-Hib vaccine, *Vaccine* 2003;21(25-26):3653-62.
  16. Yalcin I, Gurler N, Alhan E et al: Serotype distribution and antibiotic susceptibility of invasive *Streptococcus* disease isolates from children in Turkey, 2001-2004, *Eur J Pediatr* 2006 (in press).