

PNÖMOKOK AŞILARI

Gaye USLUER

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
ESKİŞEHİR
gusluer@ogu.edu.tr

ÖZET

Streptococcus pneumoniae erişkinlerde toplum kökenli pnömoni ve bakteriyel menenjitlerin en önemli nedenleri arasında bulunmaktadır. Günümüzde erişkin aşılama polisakkarit pnömokok aşısı 65 yaşın üzerindeki kişilerle, 2-64 yaş arasında olup pnömokok hastalığı için yüksek risk taşıyanlarda önerilmektedir. Bunların yanı sıra bakım evlerinde yaşayan kişiler ve bunların bakımlarından sorumlu olanlara da aşılama önerilmektedir. Polisakkarit aşısı güvenilir, invaziv hastalığa karşı etkili ve maliyet etkin olmasına karşın toplumda genel aşılanma oranı düşüktür.

Anahtar sözcükler: bakteremi, menenjit, pnömokokal hastalık, pnömoni, *Streptococcus pneumoniae*

SUMMARY

Pneumococcal Vaccines

Streptococcus pneumoniae remains as the most common cause of community-acquired pneumonia and bacterial meningitis in older adults. Current recommendations for immunization practices suggest providing pneumococcal polysaccharide vaccine to all adults age 65 and older and to persons age 2 to 64 with chronic illnesses that place them at higher risk for pneumococcal disease. In addition, vaccination status should be assessed for residents of nursing homes and long-term care facilities on admission and vaccine should be administered as needed. Although the polysaccharide vaccine is safe, effective against invasive disease, and cost-effective, many older adults have not yet received the vaccine.

Keywords: bacteremia, meningitis, pneumococcal disease, pneumonia, *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae pnömoni, menenjit ve sepsis gibi ağır klinik tablolar yanında oluşturduğu daha hafif seyirli hastalıklar ile hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde çok sayıda kişiyi etkilemektedir. Avrupa'da çeşitli ülkelerde invaziv pnömokok enfeksiyonlarının sıklığı, 1 yaş altı çocuklarda 100,000'de 26.5 ile 45.3, 5 yaş altı çocuklarda ise 9.3 ile 24.2 arasında değişmektedir^(3,6).

Antibiyotiklerin keşfinden önce pnömokok bakteremisi olan ve hastaneye yatırılan hastaların % 70'ten fazlası kaybedilirken, günümüzde tedavi olanaklarındaki gelişmeye karşın yüksek mortalite oranları devam etmektedir^(6,13).

Ciddi seyirli pnömokok enfeksiyonları için risk grupları arasında 2 yaş altı çocuklar, 65 yaş üzerindeki erişkinler ve bağışıklık yetmezliği olan hastalar bulunmaktadır. Otitis media, sinü-

zit ve pnömoni olgularının ise yaklaşık % 30-50'sinden pnömokoklar sorumlu tutulmaktadır. İnsanlarda genellikle yaşamlarının ilk yıllarında pnömokok kolonizasyonu olmaktadır. Özellikle kalabalık yaşam koşullarında kolonizasyon daha kolay oluşmakta, kolonizasyon enfeksiyon ile doğrudan ilişkili olmasa da konak ve patojen arasındaki dengenin bozulduğu durumlarda hastalık gelişmektedir^(2,6).

Pnömokok enfeksiyonlarında diğer bir sorun da bu bakteriye karşı gelişen antimikrobiyal dirençtir. Bu da tedavide kullanılabilecek antibiyotik seçiminde kısıtlanma sonucunu getirmektedir. Bu noktada özellikle risk gruplarında pnömokok aşılarının kullanımı öncelikli olarak gündeme gelmektedir.

POLİSAKKARİT PNÖMOKOK AŞILARI

S.pneumoniae'nin 90 serotipi tanımlanmıştır. 1979 yılında kullanım onayı alan 14 serotipi içeren aşidan sonra, 1983 yılında 23 serotipi içeren aşı kullanıma girmiştir (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F ve 33F). Bu serotipler erişkin infeksiyonlarındaki etkenlerin % 85-90'ını, çocuklarda ise % 100'ünü kapsamaktadır. 23-valan aşının koruyuculuk oranı immünkompetan erişkinlerde (bakteremi ve menenjitin önlenmesi) % 61-75 arasında değişmektedir. 5 yaş ve üzerine koruyuculuk % 57 ve üzerinde bildirilmiştir. Bazı serotipler arasında da (örneğin serotip 6A ile 6B arasında) çapraz koruyuculuk söz konusudur^(2,3).

Polisakkarit aşılar 2 yaş altındaki çocuklarda ise yeterli koruyucu antikor oluşumunu sağlayamamaktadır. Mevcut aşının otitis media üzerine de koruyucu etkisi bulunmamaktadır^(3,8).

Aşılama sonrasında polisakkarit antijenlerine karşı oluşan antikorların seviyesi bir hafta sonra yükselmeye başlamakta ve sağlıklı erişkinlerde yaklaşık 5 yıl süreyle aşılama öncesi değerlerin üzerinde bulunmaktadır. Oluşan antikorların düzeyi yaşlılarda ve zeminde risk sayılabilecek hastalığı olan kişilerde daha hızlı düşmektedir. Bağışık yanıt ise aşı içindeki tüm serotipler için aynı düzeyde olmayabilmektedir⁽⁴⁾.

Yaşı 65 ve üzerinde olan ve immün yetmezliği olmayan yaşlılarda aşıya yanıt oranı % 75'tir. Yapılan maliyet-etkinlik çalışmalarında 65 yaş üstü bireylerde aşının maliyet-etkin olduğu gösterilmiştir⁽¹⁶⁾.

Polisakkarit aşılarda 2 yaş altındaki çocuklarda uygulanamaması, immün düşkün kişilerde daha düşük etkinliğe sahip olması, akut otitis medianın önlenmesi önemli dezavantajları olarak görülmektedir. Polisakkarit aşı ile sağlanan bağışıklıkta T-hücrelere bağlı bağışık yanıtın olmaması ve buna bağlı olarak koruyuculuk süresinin kısa olması ve aynı zamanda içerdiği penisiline dirençli bazı serotiplerin antijenik özelliğinin düşük olması da olumsuz özelliklerindedir. Bu olumsuzluklar nedeniyle yeni aşı

çalışmaları da devam etmektedir^(5,8).

Kimlere ?

Polisakkarit aşı günümüzde 65 yaş üzerindeki kişiler, 5 yaş ve üzerinde olup kronik hastalığı nedeniyle invaziv pnömokok hastalığı ve buna bağlı ölüm riski taşıyan çocuklar, anatomik veya işlevsel aspleni olan bireylere, immün düşkün hastalara önerilmektedir. Ayrıca toplumsal yaşam koşulları nedeniyle risk altında olan gruplara da aşı önerilmektedir^(11,15).

Pnömonok infeksiyonları için yeni bir risk grubu da HIV pozitif hastalardır. HIV negatif kişilere göre pnömokok hastalığı riskleri 40 kat daha fazladır, dolayısıyla bu hastalarda polisakkarit aşı kullanımı önemli bir koruyucu yöntem olarak görünmektedir. Ancak HIV pozitif kişilerde aşıya yanıtın zayıf olması yanında koruyuculuk süresinin 3 yılın altında olması dezavantaj olarak görülmektedir. Bu hastalarda konjuge aşı yapılması da çözüm olmamaktadır. Günümüzde yeni aşılar geliştirilinceye kadar bu hastaların 3 yılda bir polisakkarit aşı ile bağışıklanması önerilmektedir. Ancak Afrika'da yapılan bir çalışmada HIV-1 ile infekte hastaların polisakkarit aşı ile aşılananlarda sık yan etkiler yanında, aşılanmayanlara göre daha çok pnömoni görüldüğü bildirilmiştir⁽¹⁰⁾.

Etkinlik ve maliyet

Yapılan çeşitli çalışmalarda aşının pnömokokal bakteremide etkin olduğu gösterilmiştir. Pnömoni gelişimi üzerine -bakteremi olmaksızın- yapılan çalışmaların sonuçları çeşitlilik göstermektedir. Yakın zamanda yapılan bir kohort analizinde aşının pnömoni nedeniyle hastaneye yatışı önlemediği, ancak bakteremi gelişme sıklığını % 50 azalttığı gösterilmiştir⁽¹⁵⁾.

Son zamanlara ait bir başka görüş etkinliğin artırılması için pnömokok aşısının 65 yaşını beklemeksizin 50 yaşında uygulanmasıdır. Özellikle sigara içen kişilerde pnömokok infeksiyonları için artmış risk nedeniyle öncelikle aşılama düşünülmelidir. Polisakkarit aşılarda kesin koruyuculuk süresi iyi tanımlanmamıştır ve ikinci bir dozun etkinliği konusunda bilgi bulunmamaktadır. Polisakkarit aşısının ikinci kez uygulanması güvenilir olmakla beraber, revak-

sinasyona immün cevap ile ilgili bazı farklı görüşler de bulunmaktadır. Polisakkarit aşılarda immün bellek oluşmadığından tekrarlanan doz booster etkisi göstermeyecektir ve antikor seviyesi başlangıç düzeyinin altına düşecektir^(1,16).

Yan etkiler

En sık görülen istenmeyen etki olguların % 30-50'sinde görülen enjeksiyon yerinde ağrı, şişlik ve kızarıklıktır. Bu bulgular genellikle 48 saat içinde kendiliğinden kaybolmaktadır. Yineleyen dozlarda lokal yan etkiler daha sık görülmektedir. Ateş ve miyalji gibi sistemik yan etkiler olguların % 1'inden azında görülür. Anafilaksi gibi ciddi yan etkiler ise çok nadirdir⁽³⁾.

Diğer aşılarda ile birlikte uygulanabilir. Grip aşısı ile birlikte farklı kollardan uygulanmasında sakınca yoktur.

Tabloda aşının uygulanması gereken kişi ya da gruplar görülmektedir.

Uygulama şeması

Genellikle tek doz yeterlidir. Yüksek riskli kişilerde, 10 yaş ve altındakilerde 3 yıl içinde, 10 yaş üzerinde 5 yıl veya daha sonra ek doz önerilir. 65 yaş üzeri sağlıklı bireylerde 65 yaşından önce aşı yapılmış ve 5 yıl geçmiş ise bir doz daha önerilir^(9,11,16).

Tablo: Aşının uygulanması zorunlu yüksek risk grupları.

- Konjestif kalp yetmezliği veya kardiyomiyopati, kronik kardiyovasküler hastalığı olanlar.
- Kistik fibrozis gibi kronik akciğer hastalığı olanlar (Astm hariç).
- Kronik böbrek yetmezliği veya nefrotik sendrom.
- İşlevsel veya anatomik aspleni (Orak hücreli anemi gibi).
- HIV enfeksiyonu (İmmünsüpresyon olmasa da asemptomatik olgular dahil).
- Hodgkin hastalığı, lenfoma, multipl miyelom, organ transplantasyonu, uzun süreli ve yüksek doz steroid tedavisi uygulananlar ve kemoterapi verilenler (Olanaklı ise en az 2 hafta önceden aşılanmalıdır).
- Diabetes mellitus.
- Alkolizm.
- Siroz.
- Beyin omurilik sıvısı kaçağı olanlar.
- Kohlear implantı olanlar.
- Elektif splenektomi uygulananlar (Olanaklı ise operasyondan en az 2 hafta önce aşılanmalıdır).
- Pnömonokok enfeksiyon ve komplikasyonları için riskli koşullarda yaşayan ve çalışan kişiler.
- Kronik obstrüktif akciğer (KOA) hastalığı olanlar. Bu grup için uygulama toraks dernekleri tarafından da desteklenmektedir.

Ne zaman uygulanmalıdır ?

Pnömonok aşısının uygulanmasında belirli bir zaman dilimi yoktur. Yıl içinde herhangi bir zamanda uygulanabilir.

Kontrendikasyonlar

Gebelik sırasında pnömonok aşılarda önerilmemelidir. Fötüse olabilecek etkileri bilinmemektedir. Bir çalışmada HIV'li hastalarda aşılanma sonrasında viral yükte geçici artış saptanmasına karşın bu hastalar pnömonok aşısı ile aşılanması öngörülen gruplar arasında yer almaktadır⁽¹²⁾.

KONJUGE PNÖMOKOK AŞILARI

Pnömonok kapsül polisakkaritinin bir taşıyıcı proteine bağlanmasıyla elde edilmişlerdir. Mevcut konjuge aşı pnömonoklara ait 7 serotipi içermektedir. T hücrelerine bağlı immün cevap oluşturmaları nedeniyle daha güçlü antikor yanıtı oluştururlar. Az sayıda serotip içermeleri ise polisakkarit aşılara göre dezavantaj konumundadır. Mevcut serotiplerle oluşan enfeksiyonlar için koruyuculuğu % 97.4 olup, nazofaringiyal pnömonok taşıyıcılığını azaltması önemli bir başka avantajdır.

Konjuge aşılarda tüm risk gruplarında uygulanabilmekle beraber, esas olarak 2 yaş altındaki çocuklar için ruhsatlandırılmıştır. 4-8 hafta aralıklarla 3 doz ve bir yıl sonra rapel olmak üzere 4 doz uygulanması gerekmektedir.

Önemli bir yan etkileri bulunmamaktadır⁽¹⁴⁾.

SONUÇ

Polisakkarit yapıdaki pnömonok aşılarda güvenli ve maliyet etkin aşılarda olmasına karşın yeni aşı araştırma çalışmaları da devam etmektedir. Özellikle yaşlı hastalarda yeni geliştirilecek aşılarda daha uzun süreli koruma sağlanması hedeflenmektedir. Konjuge aşılarda günümüzde çocuklar için kullanım onayı almış aşılardır. Ancak bu aşılarda erişkinler için uygun doz ve uygulama şemalarıyla etkinlikleri hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Yeni jenerasyon aşılarda pnömonoklara ait protein yapılarının kullanımı araştırma aşamasındadır⁽²⁾.

KAYNAKLAR

1. Artz AS, Ershler WB, Longo DL: Pneumococcal vaccination and revaccination of older adults, *Clin Microbiol Rev* 2003;16(2):308-18.
2. Bogaert D, Hermans PW, Adrian PV, Rümke HC, Groot R: Pneumococcal vaccines: an update on current strategies, *Vaccine* 2004;22(17-18):2209-20.
3. Butler JC, Shapiro ED, Carlone GM: Pneumococcal vaccines: History, current status, and future directions, *Am J Med* 1999;107(1A):S69-76.
4. Conaty S, Watson L, Dinnes J, Waugh N: The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomised controlled trials, *Vaccine* 2004;22(23-24):3214-24.
5. Fiore AE, Levine OS, Elliott JA, Facklam RR, Butler JC: Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine for preschool-age children with chronic disease, *Emerg Infect Dis* 1999;5(6):828-31.
6. Fritzell B: Epidemiology of invasive pneumococcal disease in Europe, *Curr Ther Res Clin Exp* 2002;63:A3-9.
7. Fry AM, Zell ER, Schuchat A, Butler JC, Whitney CG: Comparing potential benefits of new pneumococcal vaccines with the current polysaccharide vaccine elderly, *Vaccine* 2002;21(3-4):303-11.
8. <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/103/5/1035>
9. Jackson LA, Benson P, Sneller VP et al: Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine, *JAMA* 1999;281(3):243-8.
10. Mangtani P, Cutts F, Hall AJ: Efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in adults in more developed countries: the state of evidence, *Lancet Infect Dis* 2003;3(2):71-8.
11. Marshall GS: *The Vaccine Handbook*. Lippincott Williams&Wilkins, p.128-31, Philadelphia (2004).
12. Mieczkowski TA, Wilson SA: Adult pneumococcal vaccination: a review of physician and patient barriers, *Vaccine* 2002;20(9-10):1383-92.
13. Penn RL, Betts RF: Lower respiratory tract infections, "Betts RF, Chapman SW, Penn RL (eds): *A Practical Approach to Infectious Diseases*, 5th ed", kitabında s.295-371, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia (2003).
14. Reinert RR: Pneumococcal conjugate vaccines- a European perspective, *Int J Med Microbiol* 2004;294(5):277-94.
15. Watson L, Wilson BJ, Waugh N: Pneumococcal polysaccharide vaccine: a systematic review of clinical effectiveness in adults, *Vaccine* 2002;20(17-18):2166-73.
16. Whitney CG: Preventing pneumococcal disease: ACIP recommends pneumococcal polysaccharide vaccine for all adults age ≥ 65 , *Geriatrics* 2003;58(10):20-5.