

## ÇOCUKLUK ÇAĞI AŞILAMASINDA YENİLİKLER

Nuran SALMAN

İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları,  
Klinik İmmunoloji Bilim Dalı, İSTANBUL  
nsalman@istanbul.edu.tr

### ÖZET

*Pnömonokok enfeksiyonları 5 yaş altındaki çocuklarda ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan enfeksiyonlardır. Yedi valanlı konjuge pnömonokok aşısının çocukluk çağı rutin aşı takvimine sokulmasından sonra pnömonokoka bağlı invazif hastalık, pnömoni ve otit azalmıştır. Aşı içerisinde olmayan serotiplerle enfeksiyon olması, coğrafi bölgelerde serotip farklılıkları, aşı dışı serotiplerde artış yeni pnömonokok aşılara gereksinimi doğurmuştur. 10 valanlı pnömonokok aşısı ilave olarak 1, 5 ve 7F'yi içermekte ve protein D'ye bağlanmaktadır. 13 valanlı aşı da ilave olarak 1,3,5,6A,7F ve 19A içermektedir. Her iki aşı da güvenilir ve immunojen bulunmuştur.*

*Meningokokkal enfeksiyonlar ölümlü sonuçlanabilen en önemli meninjit ve septisemi nedenlerindedir. Yeni meningokok aşuları polisakarit ve protein konjuge C veya A,C,Y,W135 aşılarıdır. Rutinde kullanılmamasına karşın serogrup B'ye karşı OMV aşuları bazı ülkelerde denenmiştir.*

**Anahtar sözcükler:** konjuge pnömonokok aşuları, meningokok aşuları, PCV-13, PHID-CV

### SUMMARY

#### Progresses in Childhood Vaccination

*Pneumococcal infections are the cause of serious morbidity and mortality in children under the age of 5. The introduction of 7-valent conjugated pneumococcal vaccine into the routine childhood vaccination schedule was effective in preventing pneumococcal invasive disease, pneumonia and otitis. Non-vaccine serotypes also caused serious infections and there were a rise in some of them. Serotype distribution also varied according to the geographic region. These factors contributed to the search for new pneumococcal vaccines. The 10-valent pneumococcal vaccine contains additional serotypes 1, 5 and 7F. It uses protein D as a carrier protein; 13-valent conjugated vaccine additionally covers serotypes 1,3,5,6A,7F and 19A. Both vaccines were safe and immunogenic.*

*Meningococcal infection remains the most important cause of meningitis and septicemia leading to death. New meningococcal vaccines are conjugated polysaccharide vaccines; C or A,C,Y,W135. OMV vaccines against serogroup B has never been routinely used; limited usage in some countries were reported.*

**Keywords:** conjugated pneumococcal vaccines, meningococcal vaccines, PCV-13, PHID-CV

Çocukluk çağı aşılamasında en güncel yenilikler yeni pnömonokok aşuları ve meningokok aşılarında bulunmaktadır.

#### Yeni pnömonokok aşuları

Tüm dünyada pnömonokok enfeksiyonları 5 yaş altı çocuklarda ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır<sup>(22)</sup>. Bu nedenden dolayı pnömonokok enfeksiyonlarından korunmada pnömonokok aşılarının uygulanması çok önem kazanmıştır. 2000'li yıllarda A.B.D.'de ilk uygulanan 7 valanlı pnömonokok aşısı, yaygın kullanımdan

sonra; meninjit gibi invazif pnömonokok enfeksiyonlarını azaltmış ve ilave olarak pnömoni, nazofarenjeal taşıyıcılık insidansında ve çoklu dirençli pnömonokok şuşlarında azalmaya neden olmuştur<sup>(8)</sup>. Ülkemizde 2009 yılında bu aşı rutin aşı takvimine girmiştir.

Yedi valanlı pnömonokok aşısının bu başarısına karşın daha detaylı epidemiyolojik veriler ve buna bağlı olarak coğrafi bölgeler arası serotip dağılımı farklılıkları, 7 valanlı aşı içerisinde olmayan şuşlarla oluşan ciddi enfeksiyonlar ve antibiyotik direncinde artış olması (19A gibi)

yeni aşı çalışmalarına neden olmuştur<sup>(5,17,25)</sup> Halen ruhsat almış 2 yeni konjuge pnömokok aşısı bulunmaktadır: 10 valanlı PHID-CV aşısı (Synflorix-GSK) ve 13 valanlı PCV aşısı (Prevenar 13-Pfizer).

### 10-valanlı konjuge pnömokok aşısı

PHID-CV aşısı 7 valanlı pnömokok (PCV-7) aşısı içerisinde olan 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F serotiplerine ilave olarak serotip 1, 5 ve 7F'yi içermektedir. Bu serotiplerin çoğu yeni bir taşıyıcıdan protein D ile konjuge edilmiştir<sup>(26)</sup>. Protein D 42 kDa ağırlığında bir yüzey proteindir ve tiplendirilmeyen *Haemophilus influenzae*'den elde edilir. Protein D virulans faktörü olarak görev yapmaktadır<sup>(9)</sup>.

Geniş randomize kontrollü bir çalışmada 1650 bebeğe 2., 3. ve 4. ayda PHID-CV veya PCV-7 yapılmış ve son dozdan sonra antikor titresine ELISA ile bakılmış, antikor fonksiyonu ise OPA ile ölçülmüştür. DSÖ'nün kriterlerine göre PHID-CV, PCV-7 ile karşılaştırıldığı zaman 10 serotipin 8'i PCV-7'den daha az immunojen bulunmamış; serotip 6B ve 23F'de antikor yanıtı düşük olmasına karşın OPA titreleri artmıştır<sup>(27)</sup>. 400 Filipinli bebekte yapılan çalışmada PHID-CV'nin PCV-7 ile olan ortak serotipler ve ek serotipler için immunojen bulunmuştur<sup>(10)</sup>. PHID-CV'nin diğer çocukluk çağı aşıları ile etki-leşim konusunda Knuf ve ark.<sup>(19)</sup> 5 randomize kontrollü çalışmayı değerlendirmiş ve PHID-CV'nin diğer çocukluk çağı aşıları ile beraber uygulanmasının etkin ve güvenilir olduğunu göstermiştir. PHID-CV'nin en önemli klinik çalışması bu aşısının prekürsoru olan 11-valanlı konjuge pnömokok aşısı ile yapılan çalışmadır. Bu çalışmada 11 valanlı protein D'ye konjuge pnömokok aşısı otitis media ataklarını % 33.6 ve kültür ile kanıtlanmış pnömokoksik otiti % 51.5 oranında azalttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, muhtemelen protein D'ye bağlı olarak, tiplendirilmeyen *H.influenzae*'ye bağlı otit ataklarını da % 35.3 oranında koruduğu saptanmıştır<sup>(23)</sup>.

Chevallier ve ark.<sup>(4)</sup>'nin çalışmasında PHID-CV ile PCV-7'nin reaktogenisitesi arasında fark bulunmamıştır.

### 13-valanlı konjuge pnömokok aşısı (PCV-13)

13-valanlı konjuge pnömokok aşısı (PCV-

13) PCV-7 gibi CRM 197 adlı aynı taşıyıcı proteini kullanmakta ve PCV-7'deki 7 serotipe ilave olarak 6 serotip daha (1,3,5,6A,7F,19A) içermektedir<sup>(7)</sup>.

Bryant ve ark.<sup>(2)</sup> PCV-13'ü sağlıklı bebeklerde uygulamışlar ve primer aşılama sonrası olguların % 92-100'ünde koruyucu düzeyde antikor oluştuğunu ve rapel dozdan sonrası immün yanıtın ise rapel doz öncesine göre belirgin olarak arttığını göstermişlerdir. Fransa'da randomize çift, kör ve çok merkezli çalışmada PCV-13'ün tüm serotipler için yeterli antikor yanıtı oluşturabildiğini göstermişlerdir<sup>(14)</sup>.

PCV-13 güvenlik çalışmaları PCV-13'ün çocuklarda, daha evvel PCV-7 ile aşılanmış çocuklarda ve erişkinde emniyetle kullanılabileceğini göstermiştir. PCV-13'ün diğer çocukluk çağı rutin aşıları ile beraber güvenle uygulanabileceği ve PCV-13'ün diğer eş zamanlı uygulanan aşıların immunojenitesini azaltmadığı gösterilmiştir<sup>(10,28)</sup>. Yeni bir çalışmada PCV-13'ün riskli çocuklarda PHID-CV ile kombine edilmesinin (2+2 şeklinde) yararlı olabileceği gösterilmiştir<sup>(20)</sup>. Ülkemizde de 2011 yılında PCV-13 uygulamasına geçilmiştir.

PCV-13'ün erişkinlerde ve yüksek risk grubunda da etkili olabileceği düşünülmekte, bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

Pnömokok polisakkaritine temel olan serotip dağılımında değişimler ve buna bağlı olarak aşıların etkin olamayacağı endişesi ortak protein antijenleri içeren (PcsB, StkP gibi) yeni aşı arayışlarına sokmuştur<sup>(21)</sup>.

### Meningokok aşıları

*Neisseria meningitidis* tüm dünyada çocuklarda sepsis ve meninjitin en önemli nedenidir; her yıl 50,000 ölüme neden olmaktadır<sup>(18)</sup>.

Meningokok infeksiyonlarına neden olan serogruplar içerisinde en sık A,B,C,Y,W135 ve X grupları saptanmaktadır. Serogruplar yaşa ve coğrafi bölgelere göre farklı dağılım gösterebilmektedir. A.B.D.'de meningokok infeksiyonlarında süt çocuğu döneminde serogrup B öne çıkarken adolesan dönemde en sık serogrup C, erişkinlerde ise serogrup B ve Y saptanabilmektedir. Bölgelere göre baktığımızda ise serogrup A Asya'da ve özellikle Afrika'da (Meninjit kuşağı !) en sık hastalık etkeni iken serogrup B

Avrupa ve A.B.D.'de, endemik hastalıkta, daha ön plana çıkmaktadır<sup>(16)</sup>. Epidemiyolojik olarak bazen serogruplardan birinin görülme sıklığı artarak daha ön plana çıkabilmektedir. Örneğin A.B.D.'de tüm meningokok olguları içerisinde serogrup Y 1988 yılında % 2 oranında gözlenmekteyken 2007 yılında bu oran % 36'ya yükselmiştir<sup>(24)</sup>. Ülkemizde serotip WI35 2000'li yıllardan sonra Suudi Arabistan'a giden hacıların dönüşü ile saptanmış iken daha sonraki yıllarda serogrup B, WI35 ve Y çocukluk çağı meningokoksik meninjitin en sık etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>(3)</sup>. Meningokok hastalığı epidemiyolojisinin zamanla ve bölgesel olarak değişmesi bu hastalıktan korunmada mümkün olabileceğini düşündürmektedir<sup>(12)</sup>. Polisakkait kapsül meningokokun en önemli virulans faktörüdür ve aşı için gerekli antijeni sağlayabilmektedir<sup>(15)</sup>. Gotschlich ve ark.<sup>(11)</sup>'in çalışmaları ile ilk polisakkait aşılardan oluşturulmuştur. A ve C serogruplarını içeren polisakkait aşılardan kuadrivalan polisakkait aşılardan (A,C,Y,WI35) vardır. Bu aşılardan iyi tolere edilmekte ve yeterli düzeyde antikor yanıtı oluşturabilmesine karşın bağışıklık sürelerinin kısa olması, 2 yaş altında immunojenik olmaması ve nazofarengal taşıyıcılık üzerine etkili olmaması gibi dezavantajları vardır. Meningokokkal polisakkait aşılarının bir özelliği de tekrarlanan aşı dozunun birincil immunolojik yanıtı göre azalmış bir bağışıklık yanıtına yol açmasıdır (hyporesponsiveness)<sup>(27)</sup>.

### Konjuge aşılardan

Kapsül polisakkaitinin kimyasal olarak bir proteine bağlanarak bağışıklığın iyileştirmesine yardımcı aşılardır. İlk konjuge meningokok aşısı monovalan meningokokkal serogrup C aşısı dünya genelinde bir çok ülkede başarı ile kullanılmaktadır. A,C,WI35, Y serogruplarından polisakkaitler kullanılarak üretilen kuadrivalan meningokok konjuge aşılardan yurtdışında yaygın kullanılmakta olup henüz ülkemizde ruhsatlı değildir<sup>(6)</sup>. Halihazırda 2 yaş altındaki bebeklerde kullanılmak üzere ruhsatlandırılmış geniş çapta koruma sağlayacak kuadrivalan aşı bulunmamaktadır<sup>(6)</sup>.

Serogrup B immunojenik olmadığı için

polisakkait ve/veya konjuge aşı yapılamamıştır. Halen kapsül dışı, örneğin OMV aşılardan çalışmaları vardır.

### KAYNAKLAR

1. Bernal N, Szenborn L, Chrobot A et al. The 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHID-CV) coadministered with DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines: assessment of immunogenicity, *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(Suppl 4):S89-96.
2. Bryant KA, Block SL, Scott DA. Safety and immunogenicity of a toddler dose of a 13-valent conjugated pneumococcal vaccine, 6th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Infections (ISPPD), Reykjavik (2008).
3. Ceyhan M, Yıldırım I, Balmer P et al. prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey, *Emerg Infect Dis* 2008; 14(7):1089-96.
4. Chevallier B, Vesikari T, Brzostek J et al. Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHID-CV) when coadminister with routine childhood vaccines, *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(Suppl 4):S109-18.
5. Dagan R, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Greenberg D, Porat N. Introduction and proliferation of multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae isolates from a Korean hospital in 2007, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;63(3):271-8.
6. Dinleyici EÇ. Meningokokkal enfeksiyonlar ve erken koruma, *Aşı ve Yaşam* 2010;2(1):22-6.
7. Dinleyici EÇ. Yeni pnömokok aşılardan, *Klinik Tıp Pediatri* 2009;1(1):1-15.
8. Dinleyici EC, Yargıç ZA. Pneumococcal conjugated vaccines: impact of PVC-7 and new achievement in the postvaccine era, *Expert Rev Vaccines* 2008;7(9):1367-94.
9. Forsgren A, Riesbeck K, Janson H. Protein D of Haemophilus influenzae: a protective nontypeable H.influenzae antigen and a carrier for pneumococcal conjugate vaccines, *Clin Infect Dis* 2008;46(5):726-31.
10. Frenck R, Thompson A, Yeh S et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children previously immunized with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine, 7th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Book of Abstracts p.159,

- Tel Aviv (2010).
11. Gotschlich EC, Goldschneider I, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. IV. Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharides in human volunteers, *J Exp Med* 1969;129(6):1367-84.
  12. Granoff DM. Meningococcal vaccines, "Plotkin SA, Orenstein WA, Ofit PA (eds). Vaccines, 5th ed" kitabında.399-434, WBSaunders, Philadelphia (2008).
  13. Granoff DM, Pollard AJ. Reconsideration of the use of meningococcal polysaccharide vaccine, *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(8):716-22.
  14. Grimpel E, Scott D, Laudat F, Baker S, Gruber W. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccination to healthy infants in France, 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting, Washington DC (2008).
  15. Harrison LH. Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection, *Clin Microbiol Rev* 2006; 19(1):142-64.
  16. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease, *Vaccine* 2009;27 (Suppl 2):B51.
  17. Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes, *Lancet Infect Dis* 2005;5(2):83-93.
  18. Khatami A, Pollard AJ. The epidemiology of meningococcal disease and the impact of vaccines, *Expert Rev Vaccines* 2010;9(3):285-98.
  19. Knuf M, Szenbom L, Moro M et al. Immunogenicity of routinely used childhood vaccines when coadministered with the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate-vaccine (PHID-CV), *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(Suppl 4):S97-108.
  20. Leach AJ, Mulholland EL, Santosham M et al. Pneumococcal conjugate vaccines Synflor (PHID-CV) and Prevenar (13 PCV) in combination. A rct of a 2+2 early schedule for high-risk infants, 7th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Disease, Book of Abstracts p.163, Tel Aviv (2010).
  21. Nagy E. IC47, a novel protein-based pneumococcal vaccine: from bench to the clinic, 7th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Book of Abstracts p.21, Tel Aviv (2010).
  22. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP et al. Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates, *Lancet* 2009;374(9693):893-902.
  23. Prymula R, Peeters P, Chrobok V et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both Streptococcus pneumoniae and non-typeable Haemophilus influenzae: a randomised double-blind efficacy study, *Lancet* 2006; 367(9512):740-8.
  24. Racoosin JA, Whitney CG, Conover C, Diaz PS. Serogroup Y meningococcal disease in Chicago, 1991-1997, *JAMA* 1998;280(24):2094-8.
  25. Rückinger S, von Kries R, Siedler A, van der Linden M. Association of serotype of Streptococcus pneumoniae with risk of severe and fatal outcome, *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(2):118-22.
  26. Salman N. 10-bileşenli protein D'ye konjuge pnömokok aşısı, *Çocuk Enf Derg* 2010;4(Özel sayı 1):23-6.
  27. Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHID-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine, *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(Suppl 4):S66-76.
  28. Yeh S, Gurthman A, Block S et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in the United States, 7th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Book of Abstracts p.159, Tel Aviv (2010).