

ERİŞKİNDE YENİ AŞILAR

Gaye USLUER

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR
gaye.usluer@gmail.com

ÖZET

Çocuklarda aşılama programları dünyada yaygın olarak ve başarıyla uygulanmaktadır. Çocukların büyük bölümü okul öncesinde aşılanmakta, bu nedenle de aşıyla önlenbilir hastalıklardan çok az çocuk ölmektedir. Son zamanlarda özellikle 65 yaş ve üzeri erişkinlerde de aşılanma oranlarında düzelme olmakla birlikte, erişkinde aşılanma oranları çocuklardan daha düşüktür. Erişkinlerde temel hedefler difteri, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve tetanozun elimine edilmesi, hepatit A ve B'de en az % 75 azalmanın sağlanması, pnömokok ve influenza aşılarına ise % 90 uyumun sağlanmasıdır. Bu yazıda erişkinde yeni aşılar anlatılmıştır.

Anahtar sözcükler: boğmaca aşısı, erişkin aşılaması, konjuge pnömokokkal aşılar, varisella zoster aşısı

SUMMARY

New Vaccines for Adults

Pediatric immunization programs have been very successful worldwide; the majority of preschool children are immunized against targeted diseases and few children die annually of vaccine preventable diseases. There have also been marked improvements in immunization rates in adults 65 years and older, although the rates are lower than in children. Specific goals directed at adults include: elimination of diphtheria, measles, mumps, rubella, and tetanus; at least a 75 percent reduction in the number of cases of hepatitis A and B; and 90 percent compliance with routine administration of pneumococcal and influenza vaccines. In this review, new vaccines for adults are described.

Keywords: adult vaccination, conjugate pneumococcal vaccines, pertussis vaccine, zoster vaccine

İnfeksiyon hastalıkları tüm yaşlar için önem taşımakta olup, erişkinlerin de çocuklarda olduğu gibi aşılanmaları gerekmektedir. Seyahat aşılamaları ve özel konaktaki aşılamalar dışında sağlıklı erişkinlerde en önemli üç aşı arasında: 50 yaş üzerindeki herkes için her yıl uygulanmak üzere influenza aşısı, 65 yaş üzerindeki herkes için pnömokok aşısı ve yaşam boyu tetanoz-difteri (Td) "booster" aşısı olmazsa olmaz aşılar olarak önem taşımaktadır. Bunun yanı sıra günümüzde erişkinler için yeni aşılar da listeye girmektedir.

Varisella zoster aşısı

Varicella-zoster virus (VZV), çocuklarda suçiçeği etkenidir. Bu çocukların çoğu tamamen iyileşirlerse de öykü bununla sona ermemektedir. Virus ölmekte ya da elimine edilememekte, sinir sisteminin bir bölümünde –duyusal sinir ganglionlarında - gizlenmektedir. İnsanların

çoğunda virus yaşam boyu dormant kalmaktadır. Ancak % 15'inde ileri yaşlarda aktive olma ve zona hastalığının nedeni olmaktadır.

Zonalı hastaların çoğu 60 yaşın üzerindedir. Bir kısmının bağışıklık sistemi baskılanmıştır. Zona bir duyuşal sinir boyunca, vücudun bir bölümünde veziküllerle ortaya çıkar. Hastaların çoğu tamamen iyileşmekte, ancak bir kısmında ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Yaklaşık 1/3'ünde ise uzun süreli ağrı-post herpetik nöralji- olabilmektedir⁽¹⁰⁾.

Birçok çalışmada yaşla bağlantılı olarak VZV'a özgül hücrel immünitenin azaldığı gösterilmiştir. İmmünite azalmasına karşın VZV antikorları varlığını sürdürmektedir.

Zona aşısı yeni bir aşı olup, pediatrik varisella aşısına benzemektedir. Fakat suçiçeği aşısından daha fazla dozda zayıflatılmış VZV içermektedir.

Erişkinlerde VZV aşılması sonrasında

CD4+ T-hücre cevabıyla HZ insidansının ve post herpetik nöraljinin azaldığı gösterilmiştir. Zoster aşısı ≥60 yaşında uygulandığında, akut ve kronik ağrıyı azaltmakta, bunu da muhtemelen VZV-özgül immün cevabı artırarak yapmaktadır^(6,10).

Zoster aşısı, HZ ve onun komplikasyonlarının önlenimi için 60 yaş üzerindeki kişiler için onaylı bir aşıdır. ABD ve Avrupa'da immün kompetan bireylerde onay almıştır. Yakın zamanda 50-59 yaş için de onaylanmıştır. Canlı bir aşı olması nedeniyle immün düşük kişilerde kullanılmamalıdır. Koruyuculuk süresinin ne kadar olduğu ya da "booster" doz gerekip gerekmediği ise bilinmemektedir^(6,12).

Boğmaca aşısı ("booster" doz)

Boğmaca aşısı tetanoz ve difteri aşılarıyla birlikte rutin çocuk aşıları arasında bulunmaktadır. Uzun yıllardan beri primer DTB bağışıklaması ardından Td aşılması her 10 yılda bir olmak üzere devam ettirilirken süreç içinde boğmaca komponentine koruyuculuğun azaldığı görülmüştür.

Son yıllarda erişkinlerde yeniden boğmaca bildirimleri ile karşılaşmaya başlanmıştır. Aslında erişkinlerde ve adölesanda boğmaca çok ciddi bir infeksiyon değildir. Hastaların çoğu antibiyotik kullanmaksızın tamamen iyileşmektedir. Fakat bu kişiler infeksiyonu çevrelerindeki duyarlı kişilere -özellikle henüz aşılanmamış ya da bağışık olmayan infantlara- bulaştırdıkları için önem taşırlar⁽⁵⁾.

TdaP (difteri tetanoz aselüler boğmaca), yeni bir formülasyon olup, Td'ye aselüler boğmaca aşısının eklenmesiyle elde edilmiştir.

İki adet yeni aşı bulunmaktadır. Boostrix 10-18 yaş için kullanım onayı almıştır. Adacel ise 11-64 yaş için kullanım onayı almış olan bir diğer benzer aşıdır. Adolesanlar ilk Td uygulamasından 5 yıl sonra TdaP ile "booster" olmalıdırlar. Erişkinlerde ise son Td aşılmasından 10 yıl sonra Tdap uygulanmalıdır. Tdap gebelerde önerilmemektedir. Ancak bu kişilerde kullanımını engelleyen ciddi bir olumsuzluk da bildirilmemiştir^(4,9).

Etkinlik: Aselüler boğmaca aşısının etkinliği ve güvenilirliği adölesan ve erişkinlerde randomize, plasebo-kontrollü çalışmalarda araştır-

ılmıştır. En büyük randomize kontrollü çalışmada, 4480 adölesan ve erişkin yer almaktadır (yaş: 11-64 arası). Tdap gerek immün yanıt gerekse güvenilirlik açısından Td ye benzer bulunmuştur⁽⁴⁾.

Aselüler boğmaca aşısının etkinliği ([Td] olmaksızın) bir randomize çalışmada adölesan ve erişkinlerde araştırılmıştır⁽⁴⁾. Yaşları 15-65 arasında olan sağlıklı erişkinlere aselüler boğmaca aşısı ya da hepatit A aşısı uygulanmıştır. Aşı etkinliği % 92 bulunmuştur.

Kimlerde kullanılmalı: Adölesanlarda 11-18 yaş arasında tek doz "booster" Tdap uygulanmalıdır.

Erişkinlerde 19-64 yaş arasında tek doz Tdap uygulanmalıdır. Erişkinlerde 65 yaş ve üzerinde olup daha önce Tdap uygulanmamış olanlara da bir doz Tdap yapılmalıdır.

Bu yaş grubunda olup, infantlarla yakın teması olanlara Tdap mutlaka uygulanmalıdır. Bu yaş grubunda olan şişman kişiler ile astım hastaları mutlaka aşılanması gerekenler arasındadır⁽⁷⁾.

Erişkinlerde ≥65 yaş üzerinde Tdap immünizasyonu yapılması yaşlılarda ve onların teması oldukları kişilerde boğmaca riskinin azaltılmasında önemlidir.

Tdap son Td dozunun intervaline bakılmaksızın uygulanabilir. ACIP'in önceki rehberinde son Td uygulamasından sonra en az iki yıllık interval önerilmekteydi. Gelecekte Tdap'ın her 10 yılda bir uygulanmak üzere Td'nin yerini alacağı düşünülmektedir^(7,11).

Sağlık personeli: Boğmaca riski taşımaktadırlar. Çok sayıda sağlık hizmeti ilişkili boğmaca salgını bildirilmekte olup, morbidite ve mortalite açısından önem taşımaktadır. Tdap aşılması sağlık hizmeti ilişkili infeksiyonların kontrolü açısından da önemlidir.

Aşısız sağlık personeli hastayla temastan sonra tek doz Tdap ile aşılanmalıdır. Son Td dozunun ne zaman yapıldığı önemli değildir⁽¹¹⁾.

Pnömonokok aşıları

Pnömonokokal polisakkarit aşıların immünojenitesi infantlarda düşük olduğundan çeşitli yeni aşı araştırmaları yapılmaktadır. Yeni aşı araştırmalarında bir yandan kapsül dışı virulans faktörleri kullanılmaya çalışılırken öte yandan

bir taşıyıcı proteinle hazırlanan konjuge aşılar gündemdedir⁽⁸⁾.

1) Protein aşılar

Aşılarda kullanılabilecek potansiyel proteiner nöraminidaz, otolizin, pnömolizin, pnömokokal yüzey protein A(Psp A) ve pnömokokal yüzey adezin A(Psa A)'dır.

Pnömolizin, pnömokokların tüm tipleri tarafından oluşturulan bir sitolitik toksindir. Farelerde inaktive pnömolizin yada rekombinant pnömolizin ile aşılamalarda pnömokok infeksiyonlarına karşı korunmayı arttırdığı ve sağ kalımda artma olduğu gösterilmiştir.

PsaA tüm pnömokoklarda bulunan bir yüzey proteindir. Farelerde uygulandığında pnömokok infeksiyonlarına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir⁽⁸⁾.

2) Konjuge aşılar

Kapsül antijeni bir taşıyıcı proteine bağlandığında oluşan antikor yanıtı T hüresine bağımlı olmakta, bunun sonucunda immün cevap hem daha güçlü olmakta hem de immün hafıza oluşmaktadır. Tekrarlayan enjeksiyonda ise hem antikor titresi, hem de afinitesi artmaktadır.

PCV13 aşısı, pnömokokların kapsül antijeninin non toksik difteri proteinine bağlanmasıyla elde edilen, 13 serotip içeren bir aşıdır.

PCV13 içeriğindeki serotipler erişkin infeksiyonlarında sık etken olan pnömokok serotipleridir. 2010 yılından beri PCV13 infantlar ve çocuklarda PCV 7'nin yerini almıştır. 2012 itibariyle de yüksek riskli erişkinlerde kullanılmaya başlanmıştır.

13-valanlı konjuge pnömok aşısı 19 yaş ve üzerinde erişkinlerde, immün düşkün kişilerde, invazif pnömokokal hastalık ya da pnömokokal pnömöni riski yüksek olanlarda kullanılmaktadır⁽²⁾.

PCV13 ABD'de FDA tarafından ≥50 yaş erişkinlerde Aralık 2011 itibariyle kullanım onayı almasına karşın, ACIP sağlıklı erişkinlerde rutin olarak kullanılmasını önermemektedir.

Endikasyonlar:

ACIP PCV13'ü erişkinlerde aşağıdaki

durumlarda önermektedir:

- BOS bütünlüğünün bozulmuş olması
- Kohlear implant
- Fonksiyonel ya da anatomik aspleni, orak hücreli anemi, diğer hemoglobinopatiler, konjenital aspleni veya edinsel aspleni
- Immüdüşkünlük durumları⁽¹⁾
 - o Konjenital veya edinsel immün yetmezlik, B veya T lenfosit yetmezliği, kompleman yetmezlikleri (özellikle C1, C2, C3, ve C4 yetmezlikleri) ve fagositik hastalıklar (kronik granülopatöz hastalıklar)
 - o HIV infeksiyonu - ACIP CD4 sayısı <200 hücre/mikroL olanlar için özel bir öneride bulunmamaktadır. Burada önerilen PCV13'ün viral supresyonun olduğu ve CD4 sayısı minimum 200 olduğunda uygulanmasıdır.
 - o Kronik renal yetmezlik
 - o Nefrotik sendrom
 - o Lökemi
 - o Hodgkin hastalığı
 - o Multiple myeloma
 - o Jeneralize malignensi
 - o İyatrojenik immün supresyon, glukokortikoidler ve radyasyon dahil
 - o Solid organ transplantasyonu

Uygulama Şeması:

- Daha önce PCV13 veya PPSV23 ile aşılanmamış olanlara, tek doz PCV13 verilmeli, takiben en az sekiz hafta sonra PPSV23 yapılmalıdır.
- Daha önce bir veya daha fazla PPSV23 uygulanmış olanlara, son dozdan en az bir yıl sonra olmak üzere tek doz PCV13 uygulanmalıdır.
- Ek PPSV23 uygulanması gerekenlere, PCV13'ten en az sekiz hafta sonra, PPSV23'ten en az beş yıl sonra uygulanmalıdır.

PCV13 diğer aşilarla aynı anda uygulanabilir. İnfluenza aşısı ile aynı anda uygulanmasının mahzuru bulunmamaktadır. 50 yaşın üzerinde olup, diğer difteri-toksoidi içeren aşilarla yapılması konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. PCV13 için revaksinasyon önerilmemektedir.

HIV infekte hastalarda konjuge pnömo-

kok aşılarının daha etkin olduğu gösterilmiştir. Bu aşıların yaygın kullanımında en önemli istenmeyen etki, aşıda bulunmayan serotiplerle nazofaringeal taşıyıcılığın ve pnömokokal hastalıkların artmasıdır. Konjuge aşıların mukozal immüniteyi uyarması ve aşıda yer alan serotiplerin taşıyıcılığını azaltması bu etki ile ilişkilendirilmektedir⁽¹⁾.

Diğer önemli bir nokta konjuge aşının polisakkarit aşığı göre daha az serotip içermesidir.

Oluşan antikorların devamlılığı PCV 13'te PPSV23'ten daha fazladır. KOAH'lı hastalarda yapılan bir çalışmada randomize olarak PPSV23 veya PCV7 uygulandığında, PCV7 ile daha fazla opsonofagositik aktivite oluşmuştur. Bir ayın sonunda altı serotipe karşı, bir yıl sonra beş serotipe karşı, iki yıl sonra en az dört serotipe karşı PPSV23'ten daha yüksek titrede antikor oluştuğu gösterilmiştir. PCV7 uygulandığında bir ay sonra dört serotipe karşı daha yüksek titrede IgG oluşumuna neden olurken, bir yıl sonra üç serotipe , iki yıl sonra en az bir serotipe karşı daha yüksek titrede IgG oluştuğu gösterilmiştir⁽³⁾.

“Herd” immunité: Polisakkarit aşığıdan farklı olarak, konjuge pnömokokal aşığı mukozal immüniteyi de uyarılmaktadır. Bu da nazofaringeal kolonizasyonu azaltılmaktadır. Alaska'da, çocuklara PCV7 uygulandığında, aşığı suşlarının taşıyıcılığında azalma olduğu, ancak sadece aşılı çocuklarda değil, erişkinlerde de bu azalmanın olduğuna dikkat çekilmiştir. PCV 7 kullanımı ile erişkinlerde taşıyıcılık oranı % 28'ten % 4.5'e inmiştir.

İnfantlarda PCV7'nin yaygın kullanımı tüm yaş gruplarında aşığı serotiplerine bağlı pnömokok enfeksiyonlarında azalmaya neden olmuştur. Bunun nedeni aşığın infantlarda kolonizasyonu azaltılması ve bununla ilgili olarak popülasyonda pnömokok yayılımının azalmasıdır. ABD'de PCV7'inin kullanımıyla erişkin pnömoni insidansı bu serotipler için >% 90 azalmıştır. Aynı direkt ve indirekt etkiler PCV13 için de geçerlidir.

İmmünolojik etkiler: PCV bellek B hücrelerini de uyardığından, böyle bir aşığın uygulanmasından sonra polisakkarit aşığı uygulanması

durumunda antikor yanıtının daha yüksek olacağı düşünülebilir. Ancak çeşitli çalışmalarda böyle bir etki görülmemiştir. Bir açık-randomize çalışmada, konjuge aşığıdan altı ay sonra polisakkarit aşığı uygulandığında antikor yanıtının arttığı gösterilmiştir.

Bu nedenle her iki aşığın da uygulanması düşünülen durumlarda önce konjuge aşığın uygulanması tercih edilmelidir. Polisakkarit aşığın önce uygulanması durumunda ise konjuge aşığı bir yıl sonra uygulanmalıdır.

İstenmeyen etkiler: PCV13 ile en sık görülen istenmeyen etkiler lokal reaksiyonlar olup, eritem, ödem ve ağrıdır. Sistemik yan etkiler arasında halsizlik, baş ağrısı, titreme, döküntü, anoreksi, miyalji ve artralji bulunmaktadır.

Kontrendikasyonlar: Ciddi alerjik reaksiyon (örn. anafilaksi) durumunda uygulanmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61(40):816-9. PMID:23051612
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for adults aged 50 years and older, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61(21):394-5. PMID:22647745
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23), *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59(34):1102-6. PMID:20814406
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine from the Advisory Committee on Immunization Practices, 2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60(1):13-5. PMID:21228763

5. Chiappini E, Stival A, Galli L, de Martino M. Pertussis re-emergence in the post-vaccination era, *BMC Infect Dis* 2013;13:151.
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-151>
PMid:23530907 PMCid:3623740
6. Gnann JW Jr. Vaccination to prevent herpes zoster in older adults, *J Pain* 2008;9(1 Suppl 1):S31-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2007.10.007>
PMid:18166463
7. Halperin SA, Smith B, Russell M et al. An adult formulation of a five-component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids is safe and immunogenic in adolescents and adults, *Vaccine* 2000;18(14):1312-9.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X\(99\)00415-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X(99)00415-6)
8. Kaythy H, Eskola J. New Vaccines for the prevention of pneumococcal infections, *Emerg Infect Dis* 1996;2(4):289-98.
<http://dx.doi.org/10.3201/eid0204.9604>
9. Keitel WA, Muenz LR, Decker MD et al. A randomized clinical trial of acellular pertussis vaccines in healthy adults: dose-response comparisons of 5 vaccines and implications for booster immunization, *J Infect Dis* 1999;180(2):397-403.
<http://dx.doi.org/10.1086/314869>
PMid:10395855
10. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE et al and Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults, *N Engl J Med* 2005; 352(22):2271-84.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa051016>
PMid:15930418
11. Pichichero ME, Rennels MB, Edwards KM et al. Combined tetanus, diphtheria, and 5-component pertussis vaccine for use in adolescents and adults, *JAMA* 2005;293(24):3003-11.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.293.24.3003>
PMid:15933223
12. Vermeulen JN, Lange JMA, Tyring SK et al. Safety, tolerability, and immunogenicity after 1 and 2 doses of zoster vaccine in healthy adults >60 years of age, *Vaccine* 2012;30(5):904-10.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.11.096>
PMid:22154769