

MENİNGOKOK İNFEKSİYONLARINDA KORUNMA

Ener Çağrı DİNLEYİCİ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR
enercagri@gmail.com

ÖZET

İnvaziv meningokok infeksiyonları her yıl dünyada 500,000 kişinin hastalanmasına ve 50,000 kişinin yaşamını kaybetmesine neden olan ciddi bir hastalık nedenidir. İnvaziv meningokok infeksiyonlarından aşı ile korunmada iki yaklaşım bulunmaktadır: İlki serogrup A, C, W135 ve Y'ye yönelik dört değerlikli konjuge aşı, ikincisi de serogrup B aşılardır. Halen dünyada ruhsat alan dört değerlikli üç konjuge meningokok aşısı bulunmaktadır (MenACWY-D, MenACWY-CRM, MenACWY-TT). Her üç aşı da dört serogrubun infeksiyonlarına yönelik koruyuculuk sağlamaktadır ancak konjugasyon teknolojisi, ruhsat ve etkinliklerine göre farklılıkları bulunmaktadır. Meningokok serogrup B için iki yeni aşı geliştirilmiş olup (4CMenB ve rLP2086), klinik çalışmalarda her iki aşı da güvenilir ve immünolojik olarak bulunmuştur. Meningokok aşılarının etkililiği, aşılama sonrası hastalık epidemiyolojisinin değişen ve daha önceden tahmin edilemeyen seroepidemiolojisi neden ile düzenli olarak takip edilmelidir.

Anahtar sözcükler: invaziv meningokok infeksiyonu, korunma, meningokok aşıları

SUMMARY

Prevention for Meningococcal Infections

Invasive meningococcal disease is a serious condition, affecting more than 500,000 people worldwide, resulting in approximately 50,000 deaths. There are two different vaccine strategies against meningococcal disease: first one is vaccines for serogroup A, C, W135 and Y; and second one is vaccine for serogroup B. Currently, there are three licensed conjugated quadrivalent meningococcal vaccines worldwide (MenACWY-D, MenACWY-CRM, MenACWY-TT). All of these vaccines can prevent four serogroups of meningococcal disease, and have similarities and differences according to conjugation, licensure and efficacy. The novel meningococcal B vaccines (4CMenB and rLP2086) have been currently developed and proven safe and immunogenic in clinical trials. The effectiveness of all meningococcal vaccination programs should be followed-up continuously due to changing/unexpected course of meningococcal disease seroepidemiology.

Keywords: invasive meningococcal disease, meningococcal vaccines, prevention

İnvaziv meningokok infeksiyonları tüm dünyada halen ciddiyeti koruyan infeksiyon hastalıkları arasında yer almaktadır. Her yıl dünyada 500,000 infeksiyon olgusu, 50,000 ölüm ve tüm tedavilere rağmen hastalık sonrası yaşayan kişilerde ise % 10-20 oranında ciddi sekellere yol açmaktadır⁽¹⁹⁾. Meningokok infeksiyonları ülkemizde de ciddi infeksiyon etkenleri arasında önemini korumaktadır ve meningokok serogrup epidemiyolojisi yıllar içerisinde ciddi değişiklikler göstermektedir⁽¹⁵⁾. Bu çalışmada konjuge kuadrivalan meningokok aşıları (MenACWY-D, MenACWY-CRM ve MenACWY-TT) ve yeni geliştirilmekte olan meningokok B aşıları (4CMenB ve rLP2086) ile ilgili son gelişmeler

değerlendirilmiştir.

MenACWY-D (Menactra®; Sanofi-Pasteur®)

Meningokok serogrup A, C, Y ve W kapsül polisakaritleri difteri toksoidine konjuge edilmiştir. Adjuvan ya da prezervatif içermektedir, intramuskuler uygulanmaktadır. MenACWY-D'nin 2-10 yaş arası çocuklarda, adölesanlarda ve erişkinlerde etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir⁽³⁹⁾. MenACWY-D; 2005 yılında FDA tarafından onaylanmış ve 11-12 yaş grubundaki tüm adölesanlara ve risk grubunda olan 2-55 yaş arasındaki kişilere uygulanması önerilmiştir⁽⁵⁾. 2007 yılı Ekim ayında 2-10 yaş arasındaki çocuklara invaziv hastalık riskinin

arttığı durumlarda MenACWY-D yapılması önerilmiştir⁽¹¹⁾. FDA 2011 yılında MenACWY-D için dokuz aylıktan itibaren uygulamaya onay vermiştir⁽⁸⁾. Bu onay ile birlikte, meningokok infeksiyonlarının en sık görüldüğü küçük çocuklar için aşılama olanağı olmuş, aynı zamanda konjuge aşıların tercih edilme nedeni olan iki yaşından önce kullanma ve taşıyıcılıktan korunma konusunda avantaj sağlanmıştır. Aşı, dokuzuncu ayda uygulandığında üç ay sonrasında ikinci doz uygulaması önerilmektedir. 9. aydan itibaren aşının uygulanması ile ilgili 3700 çocuk içeren dört klinik çalışmada aşının iyi tolere edildiği gösterilmiştir⁽⁴²⁾.

MenACWY-D ile ilgili çocuklarda yapılan çalışmalarda antikor titrelerinin zaman içerisinde azaldığı, özellikle iki yaşında tek doz aşılama olguların, yarısından fazlasının antikor düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir⁽²³⁾. Adölesanlarda yapılan çalışmalarda MenACWY-D sonrasında antikor titrelerinin yüksek olduğu ve rapel doz MenACWY-D yapılan olgularda antikor yanıtının serogrup A dışındaki serogrurlara ilk kez aşı uygulanan kişilere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir^(5,27).

MenACWY-D ile diğer Td aşılarının birlikte uygulanmasında etkinlik ve güvenilirlik açısından sorun bulunmamaktadır. MenACWY-D ile diğer adölesan dönemde uygulanan aşılar ile ilgili (Hepatit A ve B, HPV gibi) henüz veri bulunmamaktadır. MenACWY-D yan etki profili yönünden güvenilir olduğu gösterilmiştir⁽³⁹⁾. Ateş ve lokal reaksiyonlar kabul edilebilir sınırdadır olup, genelde polisakkarit aşılara göre daha sık gözlenmiştir^(5,11,24,27,41,42). Aşının onaylanması ve ABD’de rutin kullanıma girmesini takip eden dönemdeki yan etki bildirimleri ruhsat öncesi dönemdeki sıklıkla benzerlikler göstermiştir. ABD’de konjuge meningokok C aşısı ve Menactra® kullanımını takip eden dönemde invaziv meningokok infeksiyonları sıklığında belirgin azalma olmuştur. Ancak, aşı uygulamalarına rağmen 18 yaş civarında görülen hastalık pikinin devam ettiği not edilmiştir. 2009 yılında 13-17 yaş arası adölesanların % 53’ünün en az bir doz aşı olduğu dönemde serogrup C ve serogrup Y ilişkili hastalık 11-14 yaş grubunda % 74 azalırken, 15-18 yaş grubunda bu azalma % 27 düzeyinde olmuştur. 2010 yılında CDC 12

aşılı kişide (beşinde meningokok infeksiyonu için risk tanımlanmış) meningokok C ve Y infeksiyonları bildirmiş, olguların ortalama yaşı 18 (16-22 yıl) ve aşılamanın üzerinden geçen zaman ise ortalama 3.2 yıl olarak saptanmıştır. Aşı etkinliği 5 yıllık sürede % 78 olarak saptanmıştır, aşıdan sonraki ilk yıl için etkililik % 91, ikinci yıl ise % 58 olarak saptanmıştır. Henüz “herd immünite”ye dair veri gözlenmemiştir⁽⁹⁾.

MenACWY-CRM (Menveo, Novartis)

MenACWY-CRM (Menveo, Novartis), 10 g meningokok A “intermediate” oligosakkarit zinciri ve 5 g meningokok C, W135 ve Y oligosakkaritlerinin non-toksik difteri proteini CRM197’nin N terminaline ve lizin amino grubuna kovalen bağlanmasıyla elde edilmektedir⁽²⁾. 2010 yılı Şubat ayında FDA tarafından 11-55 yaş arasında tek doz uygulama için onaylanmıştır⁽⁹⁾. 2011 yılı Ocak ayında FDA Menveo’nun kullanım yaşı 2-55 yaş olarak düzenlenmiştir⁽¹⁰⁾. Bunun yanında EMEA onayı 11 yaşından büyük kişilerde uygulanabileceği şeklinde olup, özellikle 55 yaşın üzerinde uygulanabilmektedir.

MenACWY-CRM ile 2., 3., 4. ay ve 2., 4., 6. aylarda yapılan çalışmalarda etkin serokonversiyon yanıtı alındığı gösterilmiştir (% 93-97 ve % 81-99)⁽⁶⁾. İkinci ve 4. ayda yapılan aşı şemasında C, Y ve W135 için yeterli antikor titresine ulaşan olgu yüzdesi % 84-91 oranında iken, serogrup A için % 60-66 düzeyindedir⁽⁵¹⁾. Adjuvan içermeyen formun 2. ve 4. ayda uygulanmasında ise serokonversiyon MenC için % 86-% 93, MenW-135 için % 82-95, MenY için % 74-% 91 olurken Men A için % 50-57 oranında sağlanabilmiştir⁽⁴⁰⁾. İlk doz uygulamasının 6. ayda yapılması ve 2. dozun bir yaşında yapılması durumunda serokonversiyon MenA için % 86, Men C, W135 ve Y için % 100 olarak saptanmıştır⁽²⁴⁾. 12-24 ay arası çocuklarda iki doz aşısının uygulanması gereklidir ve iki doz aşı uygulaması sonrasında koruyucu antikor titresini % 91-96 oranında sağlanabilmektedir⁽⁵⁷⁾. 2-10 yaş arası çocuklarda tek doz MenACWY-CRM uygulaması sonrası olguların % 82-95’inde aşılama olmadan bir ay sonrasında yeterli koruyuculuk düzeyine ulaşılmıştır⁽⁶⁾. 11-18 yaş arası adölesanlarda tek doz adjuvansız MenACWY-CRM

uygulamasının dört serogrup için % 75-96 oranında koruyuculuk sağladığı gösterilmiştir^(13,52). Adölesanlarda aşılama sonrasında C, Y ve W135 için hSBA 1:8 olan olgu yüzdesi % 77, % 82, % 93 düzeyinde olurken, Men A için bu oran % 29 düzeyindedir⁽²⁶⁾. 12. ayda tek doz MenACWY-CRM uygulanan olgularda MenC için immünojenisitenin, tek doz MenC konjuge aşı uygulananlar ile benzer olduğu gösterilmiştir⁽²⁴⁾. Adölesanlarda yapılan tüm çalışmalarda, Menveo'nun tüm serogruplara karşı kuvvetli antikor yanıtı sağladığı immunolojik göstergeler ile (hSBA GMT, hSBA titresini > 4-8 olan olgu yüzdesi, antikor titresinde aşılama sonrası 1. ayda dört kat artış gösteren olgu yüzdesi) saptanmıştır.

Mevcut iki konjuge aşının (MenACWY-D ile MenACWY-CRM) karşılaştırılmasının yapıldığı adölesan çalışmasında MenACWY-CRM'in hSBA titresini 1:8'in üzerinde olan olgu yüzdesinin Men A, Y ve W135 için daha yüksek olduğu saptanmıştır ancak bu bulgunun klinik koruyuculuk üzerinde etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir. Tek doz MenACWY-CRM uygulaması sonrası, 2-5 yaş grubunda ve 5-10 yaş grubunda, serogrup A, C, Y ve W135 için serolojik yanıtın MenACWY-D ile benzer olduğu gösterilmiştir⁽¹³⁾. Yan etki sıklığı MenACWY-CRM ve MenACWY-D arasında benzer bulunmuştur. Erişkinlerde Menveo ve Menactra'nın karşılaştırıldığı çalışmalarda da her iki aşının immünojenisite ve reaktogenisitesinin benzer olduğu gösterilmiştir⁽⁵²⁾. MenACWY-CRM, çocukluk çağı aşı takviminde yer alan difteri, tetanoz, asellüler boğmaca, IPV, HiB, HepB ve bunların kombine formları, Tdap ile uygulanabilmektedir^(1,20,25,26,40,51). MenACWY-CRM uygulaması sonrası Tdap uygulaması ile yanıtta değişiklik olmazken, Tdap sonrası 1. ayda MenACWY-CRM uygulananlarda W135 yanıtında düşme olduğu gözlenmiştir⁽¹⁾. Klein ve ark.⁽²⁹⁾, MenACWY-CRM ile 12. ayda MMRV uygulamasının immünojenik ve güvenilir olduğunu göstermişlerdir. Klein ve ark.⁽³⁰⁾, MenACWY-CRM ile 2, 4, 6 ve 12. aylarda uygulanan diğer çocukluk çağı aşıları ile birlikte uygulamasının immünojenik ve güvenilir olduğunu göstermişlerdir.

MenACWY-CRM tüm yaş gruplarında yan etki profili yönünden iyi tolere edildiği göz-

lenmiştir. Enjeksiyon yerinde eritem ve ağrı en sık bildirilen yan etkilerdir. Rapel doz uygulaması gerektiğinde, bir önceki dozda uygulanan aşının aynısının uygulanma zorunluluğu yoktur⁽¹³⁾. Bunun yanında MenACWY-CRM'in 55 yaşın üzerindeki kişilerde de güvenilir olduğu gösterilmiştir. Latin Amerika'da 65 yaşından büyük 2,831 erişkinde yapılan çalışmada, aşının tüm serogruplar için immün yanıt oluşturduğu gösterilmiştir⁽⁵²⁾. Menveo®'nun uygulamaya girdiği ülkelerdeki etkinlik verileri henüz değerlendirilmeye başlanmıştır.

MenACWY-TT (Nmenrix®, GSK®)

MenACWY-TT, meningokok A, C, W135 ve Y serogruplarının tetanoz toksoid ile konjuge edilmesi ile elde edilmiştir. Serogrup A ve C'nin konjugasyonunda yeni bir "spacer" molekülü kullanılarak bu serogruplara yönelik immünojenik yanıtın artırılması hedeflenmiştir. Spacer molekülünün serogrup A ve C konjugasyonunda kullanılmasının nedeni, daha önceden farklı konjuge aşılar ile yapılan çalışmalarda özellikle serogrup A ile ilgili antikor yanıtının diğer serogruplara göre düşük saptanmasıdır. Ostergaard ve ark.⁽³⁷⁾ tarafından aşının 15-25 yaş arasında adölesan ve genç erişkinlerde immünojenik olduğu, iyi tolere edildiği ve yan etki profilinin yönünden polisakarit aşı ile benzer olduğu görülmüştür. Avrupa'da EMEA tarafından onaylanmıştır.

Knuf ve ark. tek doz MenACWY-TT uygulamasının, 12-14 ay grubunda ve 3-5 yaş grubunda immünojenik ve güvenilir saptanmıştır ve aşının yapısında kullanılan spacer teknolojisinin aşı antikor yanıtının adölesanlardaki benzer şekilde özellikle serogrup A immün yanıtı üzerine olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir. Vesikari ve ark.⁽⁵⁴⁻⁵⁵⁾ 1-2 yaş grubunda ve 2-10 yaş grubunda MenACWY-TT immünojenisitesinin 3 yıl süre ile devamlılık gösterdiğini bildirmişlerdir. MenACWY-TT'nin hem infant döneminde, hem erken çocukluk döneminde iyi tolere edilmiştir. Klein ve ark.⁽³¹⁾, MenACWY-TT'nin 12. ayda tek doz, 9 ve 12. ayda 2 doz uygulamasının etkin ve güvenilir olduğu, aşılama sonrası antikor düzeyinin her iki doz uygulamasında da persiste ettiğini göstermişlerdir. Knuf ve ark.⁽³²⁾, 2-10 yaş arasındaki çocuklar-

da aşının immunojenisitesini değerlendirdikleri açık etiketli çalışmada, aşının tek doz uygulamasının immunojenik ve güvenilir olduğu gösterilmiştir.

Memish ve ark.⁽³⁶⁾ 2007-2009 yılları arasında Filipinler, Hindistan, Lübnan ve Suudi Arabistan'da yürüttükleri Faz 3 çalışmasında 2-10 yaş arasındaki çocuklarda MenACWY-TT yanıtının polisakarit aşya göre belirgin yüksek olduğu, rSBA aşı yanıtının ve ortalama GMT titrelerinin kontrol grubundan yüksek olduğu, iyi tolere edildiği ve yan etki sıklığı yönünden polisakarit aşı ile benzer olup, ciddi yan etki görülmediği bildirilmiştir. Filipinler ve Suudi Arabistan'da MenACWY-TT etkinliğini 11-17 yaş grubunda yeterli aşı yanıtının % 85-97'sinde sağlandığı, iyi tolere edildiği, ciddi yan etki görülmediği gösterilmiştir^(4,7). Dbaiibo ve ark.⁽¹⁴⁾, daha önceden polisakarit aşı ile aşılanmış kişilerde MenACWY-TT'nin immunojenik ve güvenilir olduğunu göstermişlerdir.

MenACWY-TT ile mevcut konjuge meningokok aşılardan karşılaştırılması ile ilgili yayınlanmış tek çalışma MenACWY-D ile karşılaştırma çalışmasıdır. Baxter ve ark.⁽³⁾ ABD'de, 11-25 yaş arası 784 sağlıklı adolesan ve genç erişkinde yürüttükleri Faz II randomize kontrolü çalışmada, MenACWY-TT etkinliğini MenACWY-D (Menactra) ile karşılaştırmışlardır. Aşılamanın 1. ayında MenACWY-TT grubunda % 82-96, MenACWY-D grubunda % 71-98 olguda \geq 1:8 hSBA titresi sağlanmıştır. Serogrup A, Y ve W135 için hSBA titresi \geq 1:4 ve \geq 1:8 olan olgu yüzdesinin MenACWY-TT grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak her iki aşının arasındaki immünolojik yanıt arasındaki bu farkın klinik koruyuculuk üzerine etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Her iki aşıda iyi tolere edilmiş olup, yan etki profili benzer olarak saptanmıştır.

Knuf ve ark.⁽³³⁾ 12-23 aylık 793 çocukta MenACWY-TT ile DTaP-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa[®]) ile birlikte uygulandığında, tek başına MenACWY-TT uygulaması ile benzer etkinlik ve güvenilirlikte olduğunu göstermişlerdir. Araştırmacılar, mevcut konjuge meningokok aşılardan karşılaştırılması ile ilgili yayınlanmış tek çalışma MenACWY-D ile karşılaştırma çalışmasıdır. Baxter ve ark.⁽³⁾ ABD'de, 11-25 yaş arası 784 sağlıklı adolesan ve genç erişkinde yürüttükleri Faz II randomize kontrolü çalışmada, MenACWY-TT etkinliğini MenACWY-D (Menactra) ile karşılaştırmışlardır. Aşılamanın 1. ayında MenACWY-TT grubunda % 82-96, MenACWY-D grubunda % 71-98 olguda \geq 1:8 hSBA titresi sağlanmıştır. Serogrup A, Y ve W135 için hSBA titresi \geq 1:4 ve \geq 1:8 olan olgu yüzdesinin MenACWY-TT grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak her iki aşının arasındaki immünolojik yanıt arasındaki bu farkın klinik koruyuculuk üzerine etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Her iki aşıda iyi tolere edilmiş olup, yan etki profili benzer olarak saptanmıştır.

aşının antikor yanıtı üzerinde arttırıcı ve diğer aşılardan farklı olarak interferans etkisi ile olduğunu belirtmişlerdir. Vesikari ve ark.⁽⁵⁸⁾ MenACWY-TT aşısının 12. ayda MMRV (kızamık-kızamıkçık-kabakulak-suçiçeği aşısı) ile birlikte uygulandığında iyi tolere edildiğini ve immünojenik olduğunu göstermişlerdir. Ostergaard ve ark.⁽³⁷⁾ 15-19 yaş arasında tek doz MenACWY-TT uygulamasından sonra 42 ay süreli izlem sonrasında seroproteksiyonun üç yıldan uzun süre devam ettiğini göstermişlerdir.

MenACWY-TT ile adolesan, çocuk ve infantlarda yapılan çalışmalarda aşının iyi tolere edildiği, immünojenik ve mevcut meningokok aşılardan karşılaştırılması ile ilgili yayınlanmış tek çalışma MenACWY-TT 12-23 ay arası infantlarda kuvvetli immünojenik olduğu gösterilmiştir ve tek doz uygulama ile yeterli antikor yanıtının sağlandığı gösterilmiştir. Ostergaard ve ark.⁽³⁸⁾ MenACWY-TT ile hepatit ve hepatit B aşısı (Twinrix) kombinasyonunun 11-17 yaş grubunda birlikte uygulanmasının her iki aşının da immünolojik yanıt ve güvenilirliği yönünden sorun oluşturmadığını göstermişlerdir.

Konjuge meningokok aşılardan uygulama önerileri

Halen çocukluk çağında rutin meningokok aşılması önerilmemektedir. 2013 yılında ACIP, bir yaşından küçük çocuklarda hem meningokok serogrup C ve Y hem de Hib'den koruyuculuğunun gösterilmesi nedeniyle 6 haftalıktan sonra HibMenCY-TT ile aşılama önerilmiştir⁽⁸⁾. MenACWY-D 9. aydan sonra uygulanabilmektedir. ACIP, 11-18 yaş arasındaki tüm adolesanlara, 2-55 yaş arasında invaziv meningokok enfeksiyonları için risk grubundaki kişiler, bu yıl üniversiteye başlayan, 5 yıl veya daha önce polisakarit/konjuge meningokok aşısı olmuş kişilere dört değerlikli (A, C, W, Y) konjuge meningokok aşısı yapılmasını önermektedir. Konjuge meningokok aşısının kullanımının 5. yılı ile birlikte antikor titrelerinde azalma olması nedeniyle adolesanlarda 16 yaşından itibaren 2. doz aşılama yapılması önerilmiştir. Bu nedenle ACIP, 11-12.yaşta ilk doz dört değerlikli konjuge meningokok aşısı yapılmasını (Menactra[®] ya da Menveo[®]), 16. yaşta ise rapel doz uygulamasını önermektedir. İlk doz uygulamasını 13-15 yaş

arasında olan adölesanlarda 16-18 yaşta ikinci doz uygulaması önerilmektedir. 16 yaşından sonra ilk dozu olan kişilerde ise rapel doz önerilmemektedir. 21 yaşından büyük olan ve meningokok infeksiyonu için tanımlanmış risk grubunda olmayanlara rutin meningokok aşısı önerilmemektedir. Terminal kompleman eksikliklerinde (C5-C9, properdin, Faktör H, Faktör D eksikliği) ve aspleni durumlarında iki ay ara ile iki doz meningokok aşısı yapılması, her 5 yılda bir ise rapel doz yapılması önerilmektedir. Tekrar doz 2-6 yaş arasındaki aşılamalar sonrasında üç yıl içinde, 7 yaşından büyük çocuklarda 5 yılda bir uygulanmaktadır. 11-18 yaş arası HIV pozitif adölesanlarda da iki ay ara ile iki doz primer aşılamaya önerilmektedir. Meningokok laboratuvarlarında çalışanlarda, hacılarda ve Sahra Afrikası'na seyahat edenlerde tek doz aşı yapılması önerilmektedir⁽⁸⁻¹¹⁾. Ülkemizde Menactra ve Menveo 2012 yılı içerisinde kullanıma girecektir. Ülkemizde hacı ve ümre nedeni ile Suudi Arabistan'a gidecekler MenACWY-CRM (Menveo, Novartis) ve askerlere rutin dört değerlikli polisakarit meningokok aşısı uygulanmaktadır (Mencevax®, GSK®)⁽¹⁵⁾.

Meningokok B aşıları **4CMenB Aşısı (Bexsero, Novartis)**

2013 yılında başında ruhsat almış ve global kullanıma uygun ilk meningokok B aşısıdır. 4CMenB aşısı ile ilgili çalışmalar Tettelin ve ark.⁽⁵³⁾ meningokok B genomunun sekans analizini tamamlamaları sonrasında başlamıştır. Genomik teknolojisi ile aşı üretiminin ilk örneği olan 4CMenB aşısı "reverse vaccinology" olarak tanımlanmaktadır. Genom sekans analizi sonrası saptanan 600 antijenden *Escherichia coli*'de sekansı yapılan aday antijenler ile fareler aşılanmış ve bu işlem sonrası daha önceden tanımlanmamış 90'dan fazla yüzey protein tanımlanmış ve bunlardan 29'unun antikor oluşumunu uyardığı gösterilmiştir^(44,48). Bu antijenlerden beş tanesi aşı adayları olarak seçilmiş ve beş komponent MenB aşısı olarak çalışmalara başlanmıştır [giuliani]. Beş antijenden dördü füzyon proteinleri olarak eksprese edilmiştir: (GNA2132: neisserial heparin binding antigen ile GNA1030, factor H binding protein (fHbp: GNA2091 ve GNA1870)), beşinci antijen ise epitel hücrelerine adezyon ve

invazyondan sorumlu NadA antijenidir (GNA1994)^(12,21). Adjuvan olarak alüminyum hidroksit kullanılmıştır. Beş komponentli aşı ile yapılan çalışmalarda, 85 farklı meningokok B örneğinin % 77.7'sine karşı bakterisidal antikor titresi sağlanmıştır. rMenB olarak adlandırılan aşı adayları ile 2008 yılında NZ98/254 suşu OMV antijeni içeren ve içermeyen formlar ile faz çalışmalarına başlanmıştır. Faz 2 çalışmada, 150 infanтта, 2., 4., 6. ayda primer aşılamaya sonrasında referans suşlar için SBA titresi > 1:4 üzerinde olan olgu yüzdesi % 85-96, 12. ayda yapılan rapel doz sonrasında ise % 93-100 oranında saptanmıştır⁽¹⁷⁾. Faz 2 çalışmalar sonrasında aşısının immünojenik ve güvenli olduğu gösterilmiştir. NZ98/254 suşu OMV antijeni eklenmesinin aşının koruyuculuk/kapsama oranında artış sağladığı gösterilmiştir. rMenB ile OMV içeren form ile her beş meningokok serogrubunun dördüne % 90'dan fazla serum bakterisidal antikor titresi (tek başına rMenB ile sadece üç suşa yanıt alınırken) sağlandığı gösterilmiştir⁽⁵⁰⁾. 4CMenB ile 3600 çocukta yürütülen Faz 3 çalışmada, 2, 4, 6. aylarda üç doz aşı uygulaması ile aşılamadan bir ay sonra, MenB suşları 5/99, NZ98/254 ve H44/76 için serum bakterisidal antikor titresi 1:5'in üzerinde olan olgu yüzdesi sırası ile % 100, 84 ve % 100 olarak saptanmıştır⁽⁵⁶⁾. 4CMen B ile parasetamol uygulaması birlikte yapıldığında aşı yanıtının değişmediği gösterilmiştir⁽¹⁶⁾. 4CMenB ile yapılan çalışmalarda diğer aşılar ile (difteri, tetanus, pertactin, pertussis, FHA, polio 1, polio 2, polio 3, HBV, PRP-Hib) birlikte uygulamanın aşı etkinliği ve güvenilirliğinde değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir^(16,22). Santoloya ve ark.⁽⁴⁷⁾ Şili'de 4CMenB aşısı etkinliğini 11-16 yaş arasındaki 1631 adölesanda değerlendirmiş, 6 ay ara ile iki doz aşı uygulaması ile etkin korunma sağlayacak antikor düzeyi sağladığını göstermişlerdir. 4CMenB immünojenitesi ve güvenilirliği, mikrobiyoloji laboratuvarı çalışanlarında da değerlendirilmiş, üç doz 4CMenB uygulaması sonrası tek doz MenACWY-CRM uygulanmış, tüm uygulanan kişilerde aşının iyi tolere edildiği ve yeterli immün yanıt oluşturduğu gösterilmiştir⁽²⁸⁾.

4CMenB'nin farklı coğrafi bölgelerdeki etken meningokok B serogrubu üzerine etkisini değerlendirmek üzere Meningococcal Antigen

Typing System (MATS) diye tanımlanan bir teknik geliştirilmiştir. MATS sistemi ile farklı meningokok B suşlarının Factor H binding protein, Neisserial Heparin Binding Antigen, Neisserial Adhesin A) ve PorA yönünden kapsama oranı hesaplanması yoluna gidilmiştir. 2007-2008 yıllarında, 1052 meningokok B suşu üzerinde yapılan bir çalışmada (İngiltere, Fransa, Almanya, Norveç ve İtalya), 4CMenB kapsama oranı % 78 olarak bulunmuştur ve kapsanan suşların % 64'ünde bakterisidal antikorlar birden fazla antijen için sağlanmıştır⁽⁴³⁾.

Factor H-binding protein (rLP2086, Pfizer)

Pfizer 4CMenB ile aynı dönemde tanımlanan fHbp ile birlikte içerisinde iki protein varlığı (rLP2086) içeren aşı adayları ile ilgili çalışmaları devam etmektedir. 2004 yılında Fletcher ve ark.⁽¹⁸⁾ *N.meningitidis* 2086 proteinin lipidasyonu sonrası geliştirdikleri aşı adayının LP2086 proteini içerdiğini (fHbp) bildirmişlerdir. 2005 yılında Zhu ve ark.⁽⁵⁹⁾ deneysel çalışmalarında rLP2086 ile aşılamanın *N.meningitidis* ile nazal kolonizasyonda azalma sağladığını, kuvvetli immün yanıt sağlandığı ve farklı meningokok B suşları için çapraz korunma sağladığını göstermişlerdir. Sheldon ve ark.⁽⁴⁹⁾ 18-40 yaş arasında sağlıklı erişkinlerde yürüttükleri Faz 1 çalışmada 0., 2. ve 6. ayda uygulanan rLP2086'nin immünojenik ve güvenilir olduğunu göstermişlerdir. Marshall ve ark.⁽³⁴⁾ 18-26 ay arasındaki 99 süt çocuğunda yürüttükleri Faz 1 çalışmada, rLP2086'nin immünojenik ve güvenilir olduğunu göstermişlerdir. Benzer şekilde aşının 8-14 yaş grubundaki çocuklarda da immünojenik ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Richmond ve ark.⁽⁴⁵⁾ adölesanlarda yürüttükleri Faz 2 çalışmada rLP2086 uygulamasının güvenilir olduğu ve olguların büyük bölümünde yeterli antikor yanıtı sağladığını göstermişlerdir. Araştırmacılar aşının 18-25 yaş arası genç erişkinde de iki ayrı doz içeriği ile, üç doz uygulamada immünojenik olduğunu göstermişlerdir⁽⁴⁶⁾. Marshall ve ark.⁽³⁵⁾ rLP2086'nin 18-40 yaş arasındaki erişkinlerde tek doz uygulamasının immünojenik ve güvenilir olduğunu göstermişlerdir.

Meningokok B aşıları ile ilgili aşı çalışmaları 2000'li yılların başından itibaren hızlı gelişmeler göstermiş ve olumlu sonuçlar elde edil-

meye başlanmıştır. Monovalan konjuge meningokok A aşısının Afrika'da yaygın uygulanması sonrası menenjit kuşağında meningokok A infeksiyonlarına belirgin azalma sağlanması, serogrup A, C, Y ve W135 içeren üç adet konjuge meningokok aşısının uygulamasına yönelik gelişmeler ve geliştirilmekte olan meningokok B aşıları, meningokok infeksiyonlarına yönelik mücadelede belirgin yol katedilmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Arguedas A, Soley C, Loaiza C et al. Safety and immunogenicity of one dose of MenACWY-CRM, an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, when administered to adolescents concomitantly or sequentially with Tdap and HPV vaccines, *Vaccine* 2010;28(18):3171-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.02.045> PMID:20189491
2. Bardotti A, Averani G, Berti F et al. Physicochemical characterisation of glycoconjugate vaccines for prevention of meningococcal diseases, *Vaccine* 2008;26(18):2284-96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.01.022> PMID:18378363
3. Baxter R, Baine Y, Ensor K, Bianco V, Friedland LR, Miller JM. Immunogenicity and safety of an investigational quadrivalent meningococcal ACWY tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy adolescents and young adults 10 to 25 years of age, *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(3):e41-8. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e3182054ab9> PMID:21200360
4. Bernal N, Huang LM, Dubey A et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine in adolescents and adults, *Hum Vaccin* 2011; 7(2):239-47. <http://dx.doi.org/10.4161/hv.7.2.14068> PMID:21343698
5. Bilukha OO, Rosenstein N. National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR Recomm Rep* 2005;54(RR-7):1-21. PMID:15917737
6. Black S, Klein NP, Shah J, Bedell L, Karsten A, Dull PM. Immunogenicity and tolerability of a quadri-

- valent meningococcal glycoconjugate vaccine in children 2-10 years of age, *Vaccine* 2010;28(3):657-63.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.10.104>
 PMid:19895922
7. Borja-Tabora C, Montalban C, Memish Z et al. Immunogenicity of one dose of an investigational meningococcal tetravalent tetanus-toxoid conjugate (MenACWY-TT) vaccine in 11-17 years old, Presented at: 6th Annual Meeting of the World Society for Pediatric Infectious Diseases - WSPID, (Abstract 568), Buenos Aires, Argentina, 18-22 November, (2009).
 8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Infant meningococcal vaccination: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommendations and rationale, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62(3):52-4.
 PMid:23344698
 9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a meningococcal conjugate vaccine (Menveo) and guidance for use - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59(9):273.
 PMid:20224545
 10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a meningococcal conjugate vaccine for children aged 2 through 10 years and updated booster dose guidance for adolescents and other persons at increased risk for meningococcal disease Advisory Committee On Immunization Practices (ACIP), 2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60(30):1018-9.
 PMid:21814165
 11. Centers for Disease Control and Prevention. Report from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): decision not to recommend routine vaccination of all children aged 2-10 years with quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MCV4), *MMWR* 2008;57(17):462-5.
 PMid:18451758
 12. Comanducci M, Bambini S, Brunelli B et al. NadA, a novel vaccine candidate of *Neisseria meningitidis*, *J Exp Med* 2002;195(11):1445-54.
<http://dx.doi.org/10.1084/jem.20020407>
 PMid:12045242 PMCid:2193550
 13. Cooper B, DeTora L, Stoddard J. Menveo®: a novel quadrivalent meningococcal CRM197 conjugate vaccine against serogroups A,C,W-135 and Y, *Expert Rev Vaccines* 2011;10(1):21-33.
<http://dx.doi.org/10.1586/erv.10.147>
 PMid:21162617
 14. Dbaibo G, Van der Wielen M, Reda M et al. The tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine is immunogenic with a clinically acceptable safety profile in subjects previously vaccinated with a tetravalent polysaccharide vaccine, *Int J Infect Dis* 2012;16(8):e608-15.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2012.04.006>
 PMid:22704725
 15. Dinleyici EC, Ceyhan M. The dynamic and changing epidemiology of meningococcal disease at the country-based level: the experience in Turkey, *Expert Rev Vaccines* 2012;11(5):515-8.
<http://dx.doi.org/10.1586/erv.12.29>
 PMid:22827237
 16. Esposito S et al. Tolerability of a three-dose schedule of investigational, multicomponent meningococcal serogroup B vaccine and routine infant vaccines in a lot consistency trial. Presented at 17th International Pathogenic *Neisseria* Conference, Banff, Canada, 11-16 September (2010).
 17. Findlow J, Borrow R, Snape MD et al. Multicenter, open-label, randomized phase II controlled trial of an investigational recombinant Meningococcal serogroup B vaccine with and without outer membrane vesicles, administered in infancy, *Clin Infect Dis* 2010;51(10):1127-37.
<http://dx.doi.org/10.1086/656741>
 PMid:20954968
 18. Fletcher LD, Bernfield L, Barniak V et al. Vaccine potential of the *Neisseria meningitidis* 2086 lipoprotein, *Infect Immun* 2004;72(4):2088-2100.
<http://dx.doi.org/10.1128/IAI.72.4.2088-2100.2004>
 PMid:15039331 PMCid:375149
 19. Gardner P. Prevention of meningococcal disease, *New Engl J Med* 2006;355(14):1466-73.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp063561>
 PMid:17021322
 20. Gasparini R, Conversano M, Bona G et al. Randomized trial on the safety, tolerability, and immunogenicity of MenACWY-CRM, an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, administered concomitantly with a combined tetanus, reduced diphtheria, and acellular pertussis vaccine in adolescents and young adults, *Clin Vaccine Immunol* 2010;17(4):537-44.
<http://dx.doi.org/10.1128/CVI.00436-09>
 PMid:20164251 PMCid:2849330
 21. Giuliani MM, Adu-Bobie J, Comanducci M et al. A universal vaccine for serogroup B meningococcus, *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(29):10834-9.
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0603940103>

- PMid:16825336 PMCID:2047628
22. Gossger N, Snape MD, Yu LM et al. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial, *JAMA* 2012;307(6):573-82. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.85> PMid:22318278
 23. Granoff DM, Morgan A, Welsch J. Immunogenicity of an investigational quadrivalent *Neisseria meningitidis* diphtheria toxoid conjugate vaccine in 2-year old children, *Vaccine* 2005;23(34):4307-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.03.031> PMid:15921829
 24. Halperin SA, Diaz-Mitoma F, Dull P, Anemona A, Ceddia F. Safety and immunogenicity of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine after one or two doses given to infants and toddlers, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29(3):259-67. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-009-0848-8> PMid:20033465
 25. Jackson LA, Baxter R, Reisinger K et al. Phase III comparison of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine with the licensed meningococcal ACWY conjugate vaccine in adolescents, *Clin Infect Dis* 2009;49(1):e1-10. <http://dx.doi.org/10.1086/599117> PMid:19476428
 26. Jackson LA, Jacobson RM, Reisinger KS, Anemona A, Danzig LE, Dull PM. A randomized trial to determine the tolerability and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in healthy adolescents, *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(2):86-91. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31818a0237> PMid:19116603
 27. Keyserling H, Papa T, Koranyi K et al. Safety, immunogenicity, and immune memory of a novel meningococcal (groups A, C, Y, and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine (MCV-4) in healthy adolescents, *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159(10):907-13. <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.159.10.907> PMid:16203934
 28. Kimura A, Toneatto D, Kleinschmidt A, Wang H, Dull P. Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine and a quadrivalent meningococcal CRM197 conjugate vaccine against serogroups A, C, W-135, and Y in adults who are at increased risk for occupational exposure to meningococcal isolates, *Clin Vaccine Immunol* 2011;18(3):483-6. <http://dx.doi.org/10.1128/CVI.00304-10> PMid:21177912 PMCID:3067382
 29. Klein NP, Shepard J, Bedell L, Odriljin T, Dull P. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine administered concomitantly with measles, mumps, rubella, varicella vaccine in healthy toddlers, *Vaccine* 2012;30(26):3929-36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.03.080> PMid:22504039
 30. Klein NP, Reisinger KS, Johnston W et al. Safety and immunogenicity of a novel quadrivalent meningococcal CRM-conjugate vaccine given concomitantly with routine vaccinations in infants, *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31(1):64-71. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31823dce5c> PMid:22094635
 31. Klein NP, Baine Y, Bianco V et al. One or two doses of quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine is immunogenic in 9-12 month old children, *Pediatr Infect Dis J* (2013). <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31828693c5>
 32. Knuf M, Romain O, Kindler K et al. Immunogenicity and safety of the quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT) in 2-10-year-old children: results of an open, randomised, controlled study, *Eur J Pediatr* (2013). <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-012-1924-0> PMid:23307281
 33. Knuf M, Pantazi-Chatzikonstantinou A, Pfltschinger U et al. An investigational tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid conjugate vaccine co-administered with Infanrix™ hexa is immunogenic, with an acceptable safety profile in 12-23-month-old children, *Vaccine* 2011;29(25):4264-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.03.009> PMid:21420417
 34. Marshall HS, Richmond PC, Nissen MD et al. Safety and immunogenicity of a meningococcal B bivalent rlp2086 vaccine in healthy toddlers aged 18-36 months: a phase 1 randomized-controlled clinical trial, *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(10):1061-8. PMid:22718089
 35. Marshall HS, Richmond PC, Nissen MD et al. A phase 2 open-label safety and immunogenicity study of a meningococcal B bivalent rLP2086 vaccine in healthy adults, *Vaccine* 2013;31(12):1569-75.

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.01.021>
PMid:23352429
36. Memish ZA, Dbaibo G, Montellano M et al. Immunogenicity of a single dose of tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y conjugate vaccine administered to 2- to 10-year-olds is noninferior to a licensed-ACWY polysaccharide vaccine with an acceptable safety profile, *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(4):e56-62.
<http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31820e6e02>
PMid:21278617
37. Ostergaard L, Van der Wielen M, Bianco V, Miller JM. Persistence of antibodies for 42 months following vaccination of adolescents with a meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT), *Int J Infect Dis* 2013;17(3):173-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2012.10.001>
PMid:23246368
38. Ostergaard L, Silfverdal SA, Berglund J et al. A tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine is immunogenic and well-tolerated when co-administered with Twinrix[®] in subjects aged 11-17 years: an open, randomised, controlled trial, *Vaccine* 2012;30(4):774-83.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.11.051>
PMid:22107850
39. Pace D, Pollard AJ, Messonier NE. Quadrivalent meningococcal conjugate vaccines, *Vaccine* 2009; 27(Suppl 2):B30-41.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.05.003>
PMid:19477560
40. Perrett KP, Snape MD, Ford KJ et al. Immunogenicity and immune memory of a nonadjuvanted quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants, *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(3):186-93.
<http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31818e037d>
PMid:19209097
41. Pichichero M, Casey J, Blatter M et al. Comparative trial of the safety and immunogenicity of quadrivalent (A, C, Y, W-135) meningococcal polysaccharide-diphtheria conjugate vaccine versus quadrivalent polysaccharide vaccine in two- to ten-year-old children, *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(1):57-62.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.inf.0000148928.10057.86>
PMid:15665711
42. Pina LM, Bassily E, Machmer A, Hou V, Reinhardt A. Safety and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants and toddlers: three multicenter phase III studies, *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(11):1173-83.
<http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e318268dfe4>
PMid:22814965
43. Plikaytis BD, Stella M, Boccadifuoco G et al. Interlaboratory standardization of the sandwich ELISA designed for MATS, a rapid, reproducible method for estimating the strain coverage of investigational vaccines, *Clin Vaccine Immunol* 2012;19(10):1609-17.
<http://dx.doi.org/10.1128/CVI.00202-12>
PMid:22875603 PMCid:3485892
44. Rappuoli R. Reverse vaccinology, a genome-based approach to vaccine development, *Vaccine* 2001; 19(17-19):2688-91.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X\(00\)00554-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X(00)00554-5)
45. Richmond PC, Marshall HS, Nissen MD et al. Safety, immunogenicity, and tolerability of meningococcal serogroup B bivalent recombinant lipoprotein 2086 vaccine in healthy adolescents: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial, *Lancet Infect Dis* 2012;12(8):597-607.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70087-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70087-7)
46. Richmond PC, Nissen MD, Marshall HS et al. A bivalent *Neisseria meningitidis* recombinant lipidated factor H binding protein vaccine in young adults: results of a randomised, controlled, dose-escalation phase 1 trial, *Vaccine* 2012;30(43):6163-74.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.07.065>
PMid:22871351
47. Santolaya ME, O’Ryan ML, Valenzuela MT et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study, *Lancet* 2012;379(9816):617-24.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61713-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61713-3)
48. Sette A, Rappuoli R. Reverse vaccinology: developing vaccines in the era of genomics, *Immunity* 2010;33(4): 530-41.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2010.09.017>
PMid:21029963 PMCid:3320742
49. Sheldon E, Schwartz H, Jiang Q, Giardina PC, Perez JL. A Phase 1, randomized, open-label, active-controlled trial to assess the safety of a meningococcal serogroup B bivalent rLP2086 vaccine in healthy adults, *Hum Vaccin Immunother* 2012;8(7):888-95.
<http://dx.doi.org/10.4161/hv.19983>
PMid:22832260
50. Snape M, Dawson T, Oster P et al. Immunogenicity of two investigational serogroup B meningococcal

- vaccines in the first year of life: a randomized comparative trial, *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(11):71-9.
51. Snape MD, Perrett KP, Ford KJ et al. Immunogenicity of a tetravalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants: a randomized controlled trial, *JAMA* 2008;299(2):173-84. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2007.29-c> PMID:18182599
 52. Stamboulian D, Lopardo G, Lopez P et al. Safety and immunogenicity of an investigational quadrivalent meningococcal CRM197 conjugate vaccine, MenACWY-CRM, compared with licensed vaccines in adults in Latin America, *Int J Infect Dis* 2010;14(10):e868-75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2010.03.017> PMID:20655261
 53. Tettelin H, Saunders NJ, Heidelberg J et al. Complete genome sequence of *Neisseria meningitidis* serogroup B strain MC58, *Science* 2000;287(5459):1809-15. <http://dx.doi.org/10.1126/science.287.5459.1809> PMID:10710307
 54. Vesikari T, Forstén A, Boutriau D, Bianco V, Van der Wielen M, Miller JM. Randomized trial to assess the immunogenicity, safety and antibody persistence up to three years after a single dose of a tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in toddlers, *Hum Vaccin Immunother* 2012;8(12).
 55. Vesikari T, Forstén A, Boutriau D, Bianco V, Van der Wielen M, Miller JM. A randomized study to assess the immunogenicity, antibody persistence and safety of a tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in children aged 2-10 y, *Hum Vaccin Immunother* 2012;8(12).
 56. Vesikari T, Esposito S, Prymula R et al and for the EU Meningococcal B Infant Vaccine Study group. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials, *Lancet* 2013;381(9869):825-35. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61961-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61961-8)
 57. Vesikari T, Ceddia F, Karvonen A et al. Immune response and immunological memory induced by a novel meningococcal AC WY-CRM conjugate vaccine (MenACWY) in toddlers, 23rd Annual Meeting of the European Society of Paediatric Infectious Diseases (ESPID) (2005).
 58. Vesikari T, Karvonen A, Bianco V, Van der Wielen M, Miller J. Tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine is well tolerated and immunogenic when co-administered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine during the second year of life: an open, randomized controlled trial, *Vaccine* 2011;29(25):4274-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.03.043> PMID:21443965
 59. Zhu D, Zhang Y, Barniak V, Bernfield L, Howell A, Zlotnick G. Evaluation of recombinant lipidated P2086 protein as a vaccine candidate for group B *Neisseria meningitidis* in a murine nasal challenge model, *Infect Immun* 2005;73(10):6838-45. <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.73.10.6838-6845.2005> PMID:16177362 PMCID:1230910

Eş Zamanlı Oturum: Panel 2 sunuları

ANTİBİYOGRAMIN KLİNİĞE YANSIMASI

Yönetenler: **Güner SÖYLETİR, İftihar KÖKSAL**

- EUCAST ve CLSI tercihleri:
Türkiye’de nereye gitmeliyiz?
Güner SÖYLETİR
- Antibiyogramın kliniğe yansması:
Klinisyen gözüyle antibiyogram
İftihar KÖKSAL