

# Konjuge Pnömonokok Aşılarında Son Gelişmeler: 13-Valanlı Konjuge Pnömonokok Aşısı

*Recent Advances in Pneumococcal Conjugate Vaccines: A 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine*

Mehmet Ceyhan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi,  
Ankara, Türkiye

## Özet

*Streptococcus pneumoniae* (pnömonokok) tüm dünyada çocuklarda ciddi enfeksiyon hastalıklarına neden olarak ölümlere yol açan önemli bir etkidir. Pnömonokok enfeksiyonlarını önlemek üzere 2000 yılında kullanıma sunulan 7 valanlı Konjuge Pnömonokok Aşısı (KPA7) aşısı ülkemizde Kasım 2008'den beri ulusal çocuk aşılama takvimine dahil olarak uygulanmaktadır. Dünyanın farklı bölgelerinden gelen veriler KPA7 uygulaması ile bu aşının kapsamına giren serotiplere bağlı olan enfeksiyonların önemli oranlarda azaldığını hatta bazı bölgelerde neredeyse eradike edildiğini göstermektedir. Öte yandan başta 19A serotipi olmak üzere KPA7'de yer almayan serotiplere bağlı enfeksiyonlarda göreceli bir artış görülmektedir. Bu nedenlerle Türkiye dahil birçok ülkede 13 valanlı Konjuge Pnömonokok Aşısı (KPA13) uygulamasına geçilmiştir. Bu yazıda KPA7 uygulamasına ve sonuçlarına ilişkin bilgiler ve KPA13'e geçiş konusu gözden geçirilmiştir. (*J Pediatr Inf 2011; 5: 68-73*)

**Anahtar kelimeler:** *Streptococcus pneumoniae*, konjuge pnömonokok aşısı, KPA7, KPA13

## Abstract

*Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) is an important cause of serious infectious diseases, leading to death among children all over the world. The 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7), which was introduced in 2000 to prevent pneumococcal infections, was included in the Childhood National Immunization Program of Turkey in November 2008 and has been used since then. Data from various regions of the world have shown that the frequency of infections due to serotypes included in the PCV7 has substantially decreased, and these infections have almost been eradicated in some regions with PCV7 vaccination. On the other hand, there is a relative increase in the frequency of infections due to serotypes such as 19A, which are not included in the PCV7. Therefore, many countries, including Turkey, have implemented the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) immunization program. In this paper, data regarding PCV7 immunization and outcomes, as well as the switch from PCV7 to PCV13, were reviewed. (*J Pediatr Inf 2011; 5: 68-73*)

**Key words:** *Streptococcus pneumoniae*, pneumococcal conjugate vaccine, PCV7, PCV13

Geliş Tarihi: 10.05.2011  
Kabul Tarihi: 29.05.2011

**Yazışma Adresi:**  
**Correspondence Address:**  
Dr. Mehmet Ceyhan  
Hacettepe Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Çocuk  
Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Pediatrik  
Enfeksiyon Hastalıkları  
Ünitesi,  
06100, Sıhhiye, Ankara,  
Türkiye  
Tel.: +90 312 311 49 63  
Faks: +90 312 311 23 98  
E-posta:  
mceyhan@hacettepe.edu.tr  
doi:10.5152/ced.2011.25

## Giriş

*Streptococcus pneumoniae* (pnömonokok) tüm dünyada çocuklarda ciddi enfeksiyonlara neden olarak ölümlere yol açan önemli bir etkidir. Her yıl yaklaşık 800 000 çocuk pnömonokok hastalıklarından ölmektedir (1). Toplumsal kaynaklı pnömoni, akut sinüzit, akut "otitis media" ve bakteriyemilerde ilk sırada, bakteriyel menenjitte ise meningokokla birlikte ilk sırada etken olan *S. pneumoniae*, osteomyelit, septik artrit, endokardit, peritonit, perikardit ve beyin apselerine de neden olan önemli etkenler arasındadır (2).

Pnömonokokların dünyada her yıl yaklaşık 14.5 milyon ciddi hastalık epizoduna neden olduğu tahmin edilmektedir. *S. pneumoniae* 1-59 aylık çocuklarda tüm ölümlerin %11'inden sorumludur (HIV-pozitif çocuklardaki pnömonokokal ölümler hariç) (3). Avrupa'da çocuklarda rapor edilen invaziv pnömonokok hastalığı (IPH) hızı <2 yaş çocuklarda İsveç'te 100 000'de 1.7 iken İspanya'da 93.5-174 gibi yüksek oranlardadır (4). Ülkemizde surveyans çalışmaları yetersiz olduğundan diğer ülkelerin verilerine göre yapılan tahmini bir hesaplama Türkiye'de pnömonokoklara bağlı yılda yaklaşık 250 menenjit, 2 500 bakteri-

yemi, 250 000 pnömoni ve 2 500 000 "otitis media" olgusu görüldüğü söylenebilir (2).

*S. pneumoniae*, aşı ile mücadele için zorlu bir patojendir. Polisakkarit yapıda farklı antijenik özelliklere dayanan 90'dan fazla kapsüler serotipi vardır. Bu nedenle bağışıklık yanıtı serotip spesifiktir. Klinik kullanımda iki tip aşı bulunmaktadır: Pnömonokokal polisakkarit aşı ve konjuge pnömonokok aşısı (KPA). Polisakkarit aşılar 1980'lerin ortasından beri mevcuttur ve 23 serotipten elde edilen kapsüler polisakkaritleri içerir (5). Polisakkaritlerin başlıca B-hücre bağımlı immün cevap oluşturması nedeniyle bu aşılar immün sistemleri henüz immatür sayılan iki yaşından küçük çocuklara uygulanmamaktadır. Polisakkarit aşılar mukozal immüniteyi indüklemeyi ve taşıyıcılık oranlarını etkilemez (5). Konjuge pnömonokok aşıları (KPA) aşılı kapsüller polisakkaritlerin immünojenik bir proteine bağlanması ile bu sorunun üstesinden gelmiştir. KPA, B ve T hücre cevabı oluşturarak hem humoral hem mukozal immüniteyi indükler ve aşının kapsadığı serotiplere karşı etkili korunmanın yanı sıra taşıyıcılık oranlarını da azaltarak bu serotiplerin eradike olmasını sağlar (5).

### 7-Valanlı Konjuge Pnömonokok Aşısı (KPA7)

7-valanlı konjuge pnömonokok aşısı (KPA7) çocukluk döneminde en sık rastlanan serotiplerden yedi tanesine ait kapsüler polisakkaritleri içermektedir (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F). Bu polisakkaritler toksik olmayan bir difteri toksoid proteini olan CRM197 ile konjuge edilmiştir (5). Yetmiş ülkeden 60090 izolatı kapsayan 1292 çalışmanın gözden geçirildiği bir meta-analizde invazif pnömonokok hastalığının  $\geq 70\%$ 'inden 6-11 adet serotipin sorumlu olduğu belirlenmiştir. Global olarak en fazla görülen serotipler 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F, 23F olarak saptanmıştır ve bu serotiplerin Afrika'da >300 000, Asya'da 200 000 ölümden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (1). Avrupa'da <2 yaş çocuklarda IPH vakalarının %60-80'i KPA7 serotipleri ile oluşmaktadır (4).

KPA7 (Prevnar®/Prevenar®, Pfizer Inc.) 2000 yılında Food and Drug Administration (FDA) tarafından bebekler ve küçük çocuklarda uygulanmak üzere onaylanmıştır (6). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) KPA7'nin etkili ve güvenli olduğunu onaylayarak 2007 yılında ulusal aşılama programlarına KPA'nın dahil edilmesini önermiştir (6). Mayıs 2009 itibarıyla KPA7 aşısı 90'ın üzerinde ülkede onaylanmış ve 36 ülkede ulusal aşılama programlarına dahil edilmişti (7). Ülkemizde de KPA7 Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi ile (Sayı: B100TSH0110005. Tarih: 13.03.2009/7941) Kasım 2008'den itibaren ulusal aşılama takvimine dahil edilmiştir.

Dünyanın birçok farklı bölgesinde aşılama uygulanan ülkelerde KPA7'nin IPH üzerine koruyucu etkisi ve güvenliliği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (8-15). Aşı sonrası

dönemde pnömoniyeye bağlı hastane yatışlarında da azalma olduğu saptanmıştır (16-18). ABD'de aşı sonrası dönemde <2 yaş çocuklarda tüm-etkenlerle oluşan pnömoni nedeniyle hastaneye yatışlarda %39 azalma, pnömonokokal pnömoniyeye bağlı yatışlarda %65 azalma olmuştur (18). Aşı uygulamasının 1 yıl gibi kısa bir sürede bile etkisini gösterdiği ve Danimarka'da <2 yaş çocuklarda IPH insidansında %57 azalma olduğu bildirilmiştir (8). ABD'de yedi yıllık KPA7 uygulaması sonrası yapılan değerlendirmede <5 yaş çocuklarda tüm IPH insidansının %76 azaldığı, aşı serotipleri ile oluşan IPH'lerin insidansının ise %99.6 azalarak neredeyse eradike edildiği saptanmıştır (9). İtalya'da yaygın aşılama sonrası pnömonokokal pnömonilerin %70.5'inin önlenildiği gözlenmiştir (10). İspanya'da <5 yaş çocuklarda KPA7 serotipleri ile IPH insidansında %85 azalma kaydedildiği bildirilmiştir (11). Norveç'te aşı serotipleri ile IPH sıklığı aşı uygulamasından iki yıl önceki dönemde 100 000'de 47.1 iken aşı sonrası 13.7'ye düşmüş ve aşı programının etkinliği %74 olarak tahmin edilmiştir (12). Avustralya'da KPA7 serotiplerinin neden olduğu hastalık hızlarında <2 yaş çocuklarda aşılama programı sonrasında %78 azalma kaydedildiği bildirilmiştir (13). Tayvan'da KPA7 uygulamasının başlamasından sonra IPH insidansında %38.5 azalma olduğu rapor edilmiştir (14). Hong Kong'da <5 yaş çocuklarda aşı öncesi KPA7 serotipleri %89.5 iken aşılama başladıktan sonra %65.7'ye azalmıştır (15). IPH'nin yanı sıra KPA7 aşısı uygulamasına bağlı olarak akut "otitis media" enfeksiyonlarına bağlı başvurularda %40'ı aşan azalma kaydedildiği rapor edilmektedir (19,20).

Pnömonokok suşlarının penisiline duyarlılıklarında azalma olması tüm dünyada gözlenen bir sorundur. Aşının kullanıma girmesi ile penisiline duyarlı olmayan pnömonokok enfeksiyonlarında da belirgin azalma olduğu kaydedilmiştir. Penisiline duyarlı olmayan suşlarla oluşan enfeksiyonlar <2 yaş çocuklarda 100 000'de 70.3 vakadan 13.1 vakaya azalma ile %81 düşüş göstermiştir (21).

### KPA7 Sonrası Dönemde Seroepidemioloji

KPA7 aşılamasının uygulandığı bölgelerde aşılama sonrası serotip dağılımlarında değişimler olduğu rapor edilmektedir (22-26). Serotip 19A birçok çalışmada KPA7 aşısının kapsamı dışında kalan serotipler içinde en yaygın görülenidir (9,27-29). Aşı uygulamasının yanı sıra antibiyotik kullanım paterni veya uzun dönemde değişim süreci sonucu da farklı serotiplerle enfeksiyonlar ortaya çıkabilmektedir. Aşının henüz uygulanmadığı bazı bölgelerde de Serotip 19A artışı gözlemlendiği bildirilmektedir (30). Asemptomatik taşıyıcılar arasında KPA7 kapsamı dışındaki serotiplerde belirgin artış olmakta ve sonuç olarak pnömonokok taşıyıcılarının prevalansında değişim hiç olmamakta veya çok az olmaktadır. KPA7 dışı serotiplerle taşıyıcılıktaki artışa oranla bu serotiplerle olan enfeksi-

yonlardaki artış göreceli olarak daha azdır. Bu konuda yapılmış birçok çalışmadan örnek vermek gerekirse; KPA7 dışı serotiplerle taşıyıcılık oranlarında değişime karşılık IPH insidansındaki değişim oranları sırasıyla ABD’de +%100’e karşılık -%16, Kanada’da +%90’a karşılık -%61, Fransa’da +%85’e karşılık -%8 İspanya’da +%38’e karşılık +%2 olarak bildirilmektedir (30). Bu durum aşı sonrası serotip değişiminin gerçekte olduğu boyuttan daha az fark edilmesine neden olmaktadır. Hastalık artışının taşıyıcılık artışından az olması, değişen serotiplerin invaziv özelliklerinin farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Hastalık verilerine dayanan takipler gerçek serotip değişimlerini doğru yansıtmayabilir ve olduğundan az tahminlere neden olabilir. Bu nedenle gelecekteki KPA7 dışı serotiplere bağlı potansiyel enfeksiyonlara karşı dikkatli olunmalıdır (30).

ABD’de aşı serotiplerinin azalmasının bir sonucu olarak KPA7’nin kapsamı dışında kalan serotiplerin -başlıca 19A olmak üzere- göreceli olarak bir artış gösterdiği bildirilmektedir (9). Benzer durum Avrupa ülkelerinde de rapor edilmektedir. Fransa’da 2001-2007 yıllarında 19A yalnızca IPH’ta değil aynı zamanda akut “otitis media” vakalarında da majör serotip olarak rapor edilmiştir (31). Komşu ülke Yunanistan’da <5 yaş çocuklarda IPH ve akut “otitis media” enfeksiyonlarının çoğunda KPA7-dışı serotiplerin etken olduğu ve en sık görülen serotipler arasında 19A’nın yer aldığı bildirilmiştir (32). İspanya’da aşı uygulaması sonrası KPA7 serotiplerine bağlı enfeksiyonlarda azalmaya karşılık serotip 19A ve 7F ile enfeksiyonların arttığı ve tüm serotiplere bağlı IPH insidansında toplamda önemli bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (11). Tayvan’da aşılama sonrası serotip 19A oranı %0.5’ten %11.5’e yükselmiştir (14). Hong Kong’da 19A serotipleri aşı öncesi görülmezken yaygın aşılama sonrası %12.9’a yükselmiştir (15). Türkiye’de 2001-2004 yılları arasında <2 yaş çocuklarda IPH izolatlarının serotip dağılımını değerlendiren çalışmalarında Yalçın ve ark. potansiyel olarak KPA7 ile önlenabilir serotip oranını %63 olarak bildirmiştir (33). Ülkemizde aşılamanın başladığı dönemin hemen öncesinde yaptığımız çalışmada biz de KPA7 kapsama oranını <2 yaş çocuklarda %68 olarak saptadık (34). Bu çalışma sonuçlarına göre KPA aşılama öncesi 0-5 yaş çocuklarda IPH etkeni serotiplerin KPA7 ve KPA13 ile kapsama oranları Şekil 1’de gösterilmiştir.

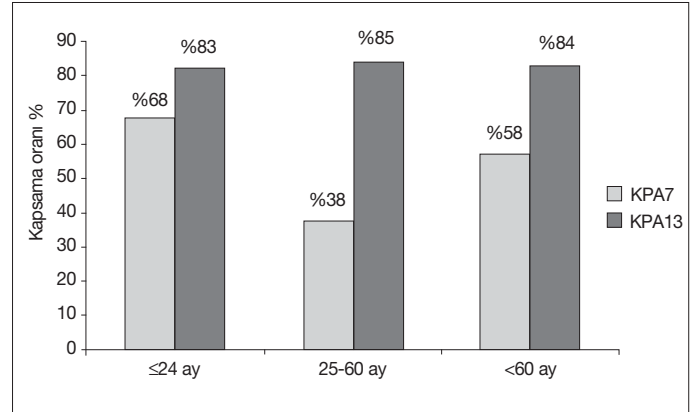
Bu bilgilerle ülkemizdeki KPA7 aşı uygulamasının <2 yaş çocuklarda IPH’nın %70 kadarını önleyeceğini öngörebiliriz. Bununla birlikte diğer ülkelerdeki sonuçlara benzer şekilde KPA7-dışı serotipler ile oluşan enfeksiyonlarda da önümüzdeki dönemde göreceli bir artış olmasını bekleyebiliriz. Yalçın ve ark.’nın çalışmasına ve bizim verilerimize göre ülkemizde çocuklarda IPH etkeni olarak KPA7-dışı serotipler arasında 19A yer almaktadır (33,34). Bu durumda aşı uygulaması sonrası ülkemizde de dünya-

nın çeşitli bölgelerinde rapor edildiği gibi 19A serotipine bağlı enfeksiyonlarda artış görülmesi uzak bir ihtimal değildir. Aşı öncesi dönemin verileri ile KPA13 aşısının <2 yaş çocuklarda IPH serotiplerini kapsama oranı %83’tür (34). Bu nedenle KPA13’ün kullanıma sunulmuş olması büyük önem taşımaktadır.

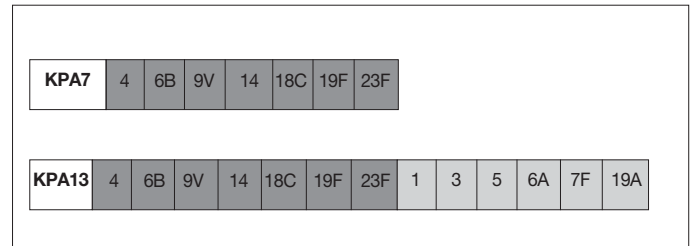
### 13-Valanlı Konjuge Pnömonokok Aşısı (KPA13)

IPH etkeni serotiplerin dağılımındaki değişiklik ve 19A serotipi başta olmak üzere KPA7-dışı serotiplerin ön plana çıkması KPA7’den daha geniş bir serotip kapsamı gösteren bir aşıya ihtiyaç duyulacağını göstermekteydi. Şubat 2010’da KPA13 (Prevenar13®, Pfizer Inc., NY, USA) T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılmıştır. KPA13 aşısı KPA7 ile aynı prosesle formüle edilmiş ve üretilmiştir ve KPA7’nin güvenilirliği ve etkililiğini gösteren çalışmalar temel alınarak altı hafta-59 aylık çocuklarda KPA7 yerine uygulanmak üzere onaylanmıştır. KPA13 aşısı KPA7 içinde bulunan yedi serotipe (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) ilave olarak altı serotip daha içermektedir (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) (Şekil 2). Aynı şekilde taşıyıcı proteini olarak CRM197 kullanılmıştır (6).

Ruhsatlandırma öncesi ve sonrası çalışmalarda KPA7 aşısına yönelik önemli bir güvenlik sorunu rapor edilmiştir. Genellikle enjeksiyon yerinde hafif ve sınırlı bir reaksiyon, %1’den az görülen ateş, kontrol gruba göre KPA7 ve KPA9 uygulananlarda reaktif solunum yolu hastalığına bağlı küçük bir artış (iki çalışmada gösterilen bu



Şekil 1. Ülkemizde aşılama öncesi IPH etkeni serotiplerin KPA7 ve KPA13 ile kapsama oranları



Şekil 2. KPA7 ve KPA13 aşılarnın içerdiği serotipler

etki üç yıl takipli bir çalışmada doğrulanmamıştır) görülebilmektedir. Ciddi advers olaylar da diğer çocukluk aşılardan için bildirilenler ile benzer sıklıktadır (6). Bu bilgilerle KPA13 aşısının da benzer güvenilirlik göstereceği öngörülmüştür.

2008 yılı sonlarında kullanıma giren KPA13, 50'den fazla ülkede ruhsatlandırılmıştır (35). KPA13'ü ilk onaylayan ülke Şili olmuştur. ABD, Kanada, Avustralya gibi birçok ülkede onaylanan KPA13 Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından Aralık 2009'da ruhsatlandırılmıştır (35). Ülkemizde KPA13 aşısı Nisan 2011'den itibaren de Türkiye ulusal aşı takviminde KPA7'nin yerini almıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 07 Nisan 2011 tarih ve B100TSH0110005 sayılı yazısı ile).

ABD'de 2007 yılında <5 yaş çocuklarda IPH vakalarının %63'ünün KPA13 serotipleri ile oluştuğu ve potansiyel olarak KPA13 ile önlenbilir oldukları bildirilmiştir. 2009'da yapılan bir başka çalışmada IPH'larının yaklaşık %65'inin serotip 19A, 7F veya 3 ile oluştuğu gözlenmiştir (36). Ülkemizde <5 yaş çocuklarda IPH serotiplerinin dağılımı ve aşı kapsamına giren serotipler Şekil 3'te gösterilmiştir (34).

Eğer KPA7 ile sağlanan başarı KPA13 ile devam ettirilirse IPH vakalarındaki azalma tüm dünyada daha büyük oranlara ulaşacaktır.

### KPA13 Klinik Çalışmaları

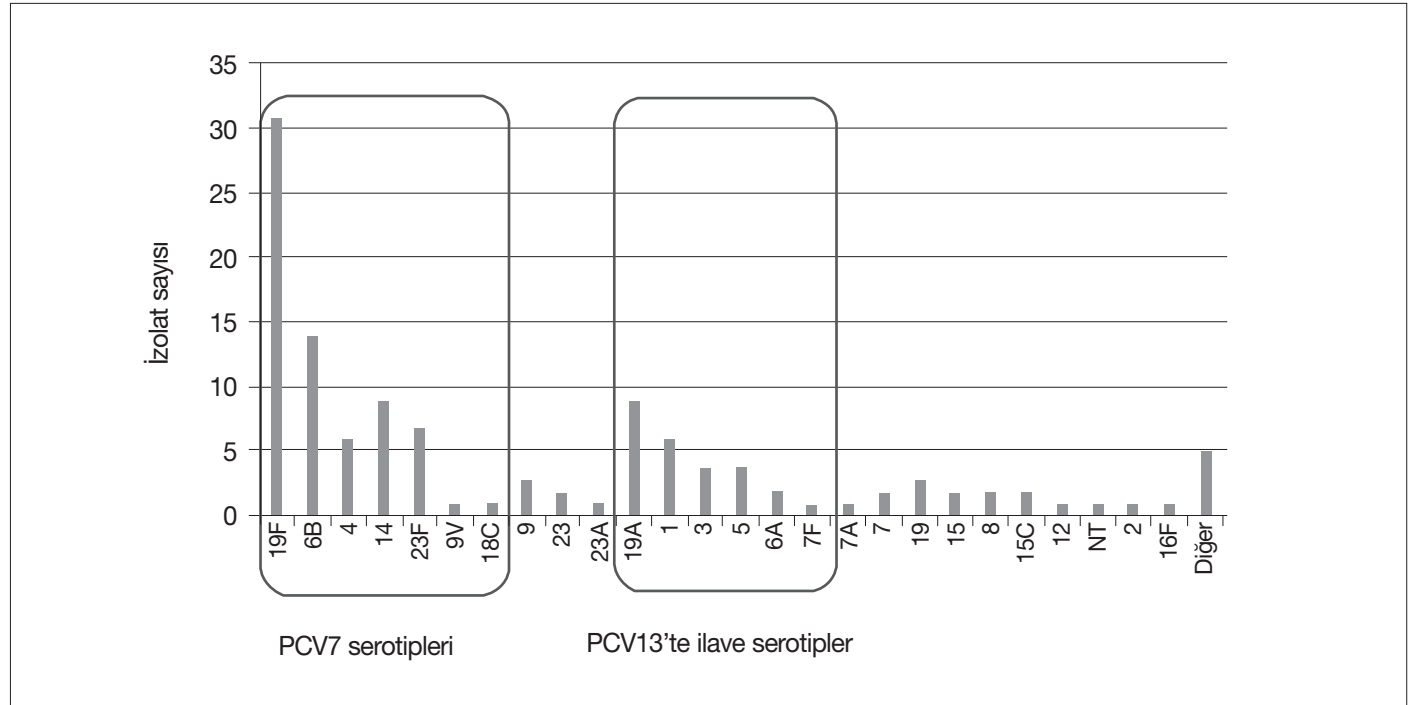
KPA7'nin etkililiği gösterilmiş olduğu için KPA13 için plasebo-kontrollü çalışma yapmak etik olarak uygun değildir. Bu gerçekten yola çıkarak DSÖ yeni KPA'ların KPA7 ile karşılaştırmalı çalışmaları değerlendirilmesine yönelik kriterleri belirleyen bir rapor yayınlamıştır.

KPA13'ün klinik çalışmaları bu kriterlere uyularak yürütülmüştür (37).

Randomize, çift-kör kontrollü bir çalışmada 286 sağlıklı çocuğa ikinci, dördüncü ve 12. ayda KPA7 veya KPA13 uygulanmış ve spesifik antikor cevapları beşinci, 12. ve 13. aylarda ölçülmüştür. Bu çalışmada iki aşının lokal reaksiyonları ve sistemik etkileri benzer bulunmuştur. KPA13'ün içerdiği tüm serotiplere immün cevap alınmış ve aşı iyi tolere edilmiştir (38). Polonya'da yapılan bir Faz III çalışmada karşılaştırılan iki KPA13 lotu arasında immünojenik cevap, güvenilirlik ve tolere edilebilirlik açısından fark saptanmamıştır (39). ABD'de yapılan maliyet etkinlik analizine göre KPA7'ye kıyasla KPA13 daha etkili ve tasarruf sağlayıcı bulunmuştur. On yıllık periyotta 106 000 IPH vakasını ve 2.9 milyon pnömoni vakasını önleyerek 11,6 milyar dolar tasarruf sağlayacağı öngörülmektedir (40). Bugüne kadar yapılan tüm klinik çalışmaların vardığı sonuç şudur: KPA13 aşısı yedi ortak serotipe karşı KPA7 aşısında görülen cevap ile kıyaslanabilir bir immün cevap oluşturmaktadır. Ek olarak altı yeni serotipe karşı da etkili antikor cevabı elde edilmektedir (37).

### KPA7'den KPA13'e Geçiş

İki aşının immün cevaplarının ve güvenlik profillerinin karşılaştırılabilir oluşu ve KPA13 aşısının KPA7'de mevcut olan yedi serotipi içeriyor olması nedeniyle immünizasyon şemasının herhangi bir noktasında KPA13 aşısına geçiş yapılabileceği bildirilmektedir (37). KPA7 ile aşılanmış olan 12 aylık çocuklarda iki doz KPA13 uygulaması önerilmektedir; ancak kitlesel aşılamalarda tek doz KPA13'de uygulanabilir. Ayrıca ilk yaş içindeki geçiş programı ile



Şekil 3. <5 yaş IPH serotiplerinin dağılımı



yalnızca iki doz KPA13 uygulanan çocuklarda da altı serotipe karşı yüksek cevap elde edildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte ilk yaşı içinde yalnız bir doz KPA13 uygulanan çocuklara ilişkin veri yoktur (37).

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) yeni KPA13 aşısının <2 yaş çocuklara evrensel immünizasyon kapsamında uygulanmasını önermektedir (36). AAP önerileri aşağıda özetlenmiştir:

- 1) KPA13 2-59 aylık tüm çocuklara ve IPH riskini artıran altta yatan nedeni olan 60-71 aylık çocuklara uygulanır.
- 2) Daha önce KPA7 veya KPA13 uygulanmamış 2-59 aylık çocuklara mevcut aşı şemasına uygun olarak KPA7 yerine KPA13 uygulanır.
- 3) KPA7 veya KPA13 ile aşılana başlanmış ancak aşı şeması tamamlanmamış olan çocuklarda 24 aydan küçük olanlarda o zamana kadar yapılmış olan dozlara göre eksikleri tamamlanır. 24-59 ay arası olanlarda ise kitlesel aşılamaalarda tek doz KPA13 uygulanır. 24-71 aylık yüksek riskli çocuklarda üç dozdan az KPA7 uygulanmış olanlara iki doz KPA13, en az üç doz KPA7 uygulanmış olanlara tek doz KPA13 uygulanması önerilir.
- 4) KPA7 dört dozu tamamlamış çocuklarda 14-59 aylık olanlara tek doz KPA13 önerilir. Yüksek riskli olan 14-71 aylık çocuklarda da tek doz KPA13 önerilir.
- 5) Yüksek riskli 6-18 yaş arası çocuklara önceki aşılara bakılmaksızın tek doz KPA13 önerilir.

### KPA13 ile Yakalama Aşılması

KPA7 ile tam olarak aşılanmış çocuklarda bu aşısındaki serotiplere karşı korunma sağlanmaktadır ancak KPA13 içinde bulunan ilave altı serotip ile enfeksiyon geçirme riski devam etmektedir. KPA7 ile etkin aşılama rağmen yukarıda değinilen nedenlerle KPA7 dışı serotiplere bağlı enfeksiyonlarda artış olması toplumda IPH yükünün hâlâ problem olmasına yol açmaktadır. ABD'de 2006-2007 boyunca <5 yaş çocuklardaki hastalıkların %68'inin ilave altı serotip ile oluştuğu bildirilmektedir (37). ABD'de IPH hızı <12 ay çocuklarda en yüksek olmakla beraber (yaklaşık 40 vaka/100 000 kişi) üç ve beş yaş arası çocuklarda da yaklaşık 10 vaka/100 000 kişi hızda görülmektedir. KPA13 aşısı ile 16-59 aylık çocuklar aşılanırsa önümüzdeki 10 yılda ABD'de yaklaşık 13 000 vakanın önlenileceği tahmin edilmektedir (37). Bazı ülkelerde yapılan takiplerde, ilk yaş içindeki primer aşılamanın 0-1 yaş arasında oldukça etkili olduğu; ancak sonraki yıllarda bu etkinin azalabildiği görülmüştür. Bu nedenle iki yaş sonrası ek aşılama, etkinin devamlılığı açısından da önerilmektedir. Daha önce KPA7 ile aşılanması tamamlanmış 16-59 aylık çocuklarda tek doz KPA13 uygulaması ile önemli düzeyde bir hastalık yükünün önüne geçilebileceği düşünülmektedir. beş yaşına kadar olan çocuklarda KPA7'den KPA13'ye geçiş ve bir yakalama programı ile 16-59 aylık gruba tek doz KPA13 uygulamasının yararlı ve

tasarruf ettirici bir uygulama olduğu maliyet etkinlik analizine ilişkin model çalışmaları ile gösterilmiştir (37). Türkiye'de 25-60 aylık çocuklarda KPA7 kapsama oranı %38 iken KPA13 kapsama oranı %85'tir (Şekil 1) (34). Bu veriler ışığında KPA7 ile aşılması tamamlanmış olan çocuklara KPA13 ile yapılacak yakalama aşısının ülkemizde de önleyeceği hastalık yükü aşikârdır.

### Sonuç

KPA7'nin pnömonokok hastalıklarını azaltmadaki başarısı sonrasında 19A başta olmak üzere KPA7'nin kapsamadığı diğer serotiplerin birçok ülkede artış kaydetmesi sonucu KPA13 kullanıma sunulmuştur. KPA7 ile benzer güvenilirlik ve etkililiğe sahip olan KPA13 fazladan altı antijen daha içermektedir. KPA13'ün ulusal aşı programlarına dahil edilerek <2 yaş çocuklara uygulanması ve KPA7 dozlarını tamamlamış olan çocuklara da beş yaşına kadar ek bir doz yakalama aşısı önerilmektedir.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar aşağıda adı verilen firmalar için danışmanlık yapmış ya da bu firmalardan araştırma için maddi destek almıştır:

MSD, Sanofi Pasteur, GSK, Pfizer ve Novartis.

### Kaynaklar

1. Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS, et al. Systematic Evaluation of Serotypes Causing Invasive Pneumococcal Disease among Children Under Five: The Pneumococcal Global Serotype Project. *PLoS Medicine* 2010; 7:e1000348.
2. Ceyhan M. Çocuklarda pnömonokok enfeksiyonları ve aşılama. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2009; 52: 91-9.
3. 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: 893-902.
4. McIntosh ED, Fritzell B, Fletcher MA. Burden of paediatric invasive pneumococcal disease in Europe, 2005. *Epidemiology and Infection* 2007; 135: 644-56.
5. Pletz MW, Maus U, Welte T, Lode H. Pneumococcal vaccines: mechanism of action, impact on epidemiology and adaptation of the species. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2008; 32: 199-206.
6. Nuorti JP, Whitney CG; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports / Centers for Disease Control* 2010; 59: 1-18.
7. Schranz J. Pneumococcal conjugate vaccines: what do we know and what do we need? *Procedia in Vaccinology* 2009; 1: 189-205.
8. Harboe ZB, Valentiner-Branth P, Benfield TL, et al. Early effectiveness of heptavalent conjugate pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal disease after the introduction in the Danish Childhood Immunization Programme. *Vaccine* 2010; 28: 2642-7.

9. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *The Journal of Infectious Diseases* 2010; 201: 32-41.
10. Durando P, Crovari P, Ansaldi F, et al. Universal childhood immunisation against *Streptococcus pneumoniae*: the five-year experience of Liguria Region, Italy. *Vaccine* 2009; 27: 3459-62.
11. Guevara M, Barricarte A, Gil-Setas A, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease following increased coverage with the heptavalent conjugate vaccine in Navarre, Spain. *Clinical Microbiology and Infection* 2009; 15: 1013-9.
12. Vestrheim DF, Løvoll O, Aaberge IS, et al. Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. *Vaccine* 2008; 26: 3277-81.
13. Roche PW, Krause V, Cook H, et al. Invasive pneumococcal disease in Australia, 2006. *Communicable Diseases Intelligence* 2008; 32: 18-30.
14. Lu CY, Huang LM. How many is enough? Will conjugated pneumococcal vaccines with more serotypes and fewer doses work better? *Journal of the Formosan Medical Association* 2011; 110: 67-9.
15. Ho PL, Chiu SS, Ang I, Lau YL. Serotypes and antimicrobial susceptibilities of invasive *Streptococcus pneumoniae* before and after introduction of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine, Hong Kong, 1995-2009. *Vaccine* 2011; 29: 3270-5.
16. Koshy E, Murray J, Bottle A, Sharland M, Saxena S. Impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccination (PCV7) programme on childhood hospital admissions for bacterial pneumonia and empyema in England: national time-trends study, 1997-2008. *Thorax* 2010; 65: 770-4.
17. Jardine A, Menzies RI, McIntyre PB. Reduction in hospitalizations for pneumonia associated with the introduction of a pneumococcal conjugate vaccination schedule without a booster dose in Australia. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2010; 29: 607-12.
18. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* 2007; 369: 1179-86.
19. Zhou F, Shefer A, Kong Y, Nuorti JP. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997-2004. *Pediatrics* 2008; 121: 253-60.
20. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *The New England Journal of Medicine* 2001; 344: 403-9.
21. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *The New England Journal of Medicine* 2006; 354: 1455-63. Erratum in: *N Engl J Med* 2006; 355: 638.
22. [No authors listed] Changing epidemiology of pneumococcal serotypes after introduction of conjugate vaccine: July 2010 report. *Weekly Epidemiological Record* 2010; 85: 434-6.
23. Feikin DR, Klugman KP. Historical changes in pneumococcal serogroup distribution: implications for the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35: 547-55.
24. Jacobs MR, Good CE, Bajaksouzian S, Windau AR. Emergence of *Streptococcus pneumoniae* serotypes 19A, 6C, and 22F and serogroup 15 in Cleveland, Ohio, in relation to introduction of the protein-conjugated pneumococcal vaccine. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 47: 1388-95.
25. Imöhl M, Reinert RR, van der Linden M. Regional differences in serotype distribution, pneumococcal vaccine coverage, and antimicrobial resistance of invasive pneumococcal disease among German federal states. *International Journal of Medical Microbiology* 2010; 300: 237-47.
26. Imöhl M, Reinert RR, van der Linden M. Adult invasive pneumococcal disease between 2003 and 2006 in North-Rhine Westphalia, Germany: serotype distribution before recommendation for general pneumococcal conjugate vaccination for children <2 years of age. *Clinical Microbiology and Infection* 2009; 15: 1008-12.
27. Vestrheim DF, Høiby EA, Bergsaker MR, Rønning K, Aaberge IS, Caugant DA. Indirect effect of conjugate pneumococcal vaccination in a 2+1 dose schedule. *Vaccine* 2010; 28: 2214-21.
28. Mahjoub-Messai F, Doit C, Koeck JL, et al. Population snapshot of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A isolates before and after introduction of seven-valent pneumococcal Vaccination for French children. *Journal of Clinical Microbiology* 2009; 47: 837-40.
29. Rose M, Zielen S. Impact of infant immunization programs with pneumococcal conjugate vaccine in Europe. *Expert Review of Vaccines* 2009; 8: 1351-64.
30. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet* 2011 [Epub ahead of print]
31. Varon E, Janoir C, Gutmann L. Centre National de Référence des Pneumocoques (CNRP). Rapport d'activité 2008.
32. Syriopoulou V, Syrogiannopoulos G, Koutouzis E, et al. Pneumococcal serotypes after the introduction of the heptavalent conjugate vaccine in Greece. 28th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), 4-8 May 2010, Nice, France (Abstract)
33. Yalçın I, Gürler N, Alhan E, et al. Serotype distribution and antibiotic susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease isolates from children in Turkey, 2001-2004. *European Journal of Pediatrics* 2006; 165: 654-7.
34. Ceyhan M, Gürler N, Yaman A, et al. Serotype distribution and molecular epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates among children prior to routine vaccination with seven-valent conjugated pneumococcal vaccine in Turkey. 6th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID), 2009, Buenos Aires, Argentina (Poster presentation)
35. Reinert RR, Paradiso P, Fritzell B. Advances in pneumococcal vaccines: the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine received market authorization in Europe. *Expert Review of Vaccines* 2010; 9: 229-36.
36. Grijalva CG, Pelton SI. A second-generation pneumococcal conjugate vaccine for prevention of pneumococcal diseases in children. *Current Opinion in Pediatrics* 2011; 23: 98-104.
37. Paradiso PR. Advances in pneumococcal disease prevention: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for infants and children. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52: 1241-7.
38. Snape MD, Klinger CL, Daniels ED, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a 13-valent-pneumococcal conjugate vaccine administered at 2, 4, and 12 months of age: a double-blind randomized active-controlled trial. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2010; 29: 80-90.
39. Gadzinowski J, Albrecht P, Hasiec B, et al. Phase 3 trial evaluating the immunogenicity, safety, and tolerability of manufacturing scale 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2011; 29: 2947-55.
40. Rubin JL, McGarry LJ, Strutton DR, et al. Public health and economic impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in the United States. *Vaccine* 2010; 28: 7634-43.