

## Konjuge pnömokok aşılı ve kulak burun boğaz alanındaki etkileri

### Conjugate pneumococcal vaccines and influence on the ear, nose and throat area

Dr. Ahmet Almaç, Dr. F. Demir Kuru

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Pnömokok aşılılarının önemi, pnömokok enfeksiyonlarının görülme sıklığının ve antibiyotiklere karşı dirençlerinin giderek yükselmesine bağlı olarak artmıştır. Konjuge pnömokok aşısı 2000 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu konjuge aşının önemli bir özelliği iki aydan sonra infantlarda bağışıklık yaratabilmesidir. Böylece, konjuge pnömokok aşılı bize iki yaş altı çocukları invaziv ve ölümcül pnömokoksik enfeksiyonlara karşı koruma imkanı sağlamıştır. İlk konjuge pnömokok aşısı (PCV7), ABD'de en sık rastlanan yedi pnömokok serotipini içermektedir. Pnömokoklar, aynı zamanda akut otitis media (AOM) ve tekrarlayan akut otitis mediada en önemli bakteriyel ajandır. Akut otitis media infant yaş grubunun en sık görülen bulaşıcı hastalıklarından biridir ve tedavisine direnç son on yılda hızla yükselmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde PCV7 aşısı ulusal aşılama programına alındıktan sonra AOM görülme sıklığı ve timpanostomi tüpü uygulamalarında istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür. PVC7, Türkiye'de 2008 yılında ulusal aşılama programına dahil edilmiştir. Bu nedenle ülkemizde de üst solunum enfeksiyon hastalıkları ve özellikle AOM görülme sıklığında azalma beklenebilir.

**Anahtar Sözcükler:** Akut otitis media; pnömokok konjuge aşı; pnömokok.

The importance of anti-pneumococcal vaccines has increased due to the gradually increasing incidence rate of pneumococcal infections and their antibiotic resistance. Conjugate pneumococcal vaccine began to be used routinely in the USA in 2000. An important property of this conjugate vaccine is the ability to create immunity in infants after two months. Thus, conjugate vaccines allow us to protect children below the age of two years against to invasive and mortal pneumococcal infections. The first pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) contains the seven most common pneumococcal serotypes in the USA. Pneumococci are also the most important bacterial agents in acute otitis media (AOM) and recurrent acute otitis media. Acute otitis media is the most common infectious disease in childhood and resistance to treatment has rapidly increased over the last decade. The incidence of AOM and applications of tympanostomy tubes saw statistically significant decreases in the USA after implementation of PCV7 in national immunization programs. PCV7 was implemented in the national immunization program in Turkey in 2008. For this reason, reductions in the incidence of upper respiratory tract infectious diseases and especially AOM should be expected in our country.

**Key Words:** Acute otitis media; pneumococcal conjugate vaccine; pneumococci.

Pnömokoklar, ilk kez 1881'de Fransa'da Pasteur tarafından izole edilmiş ve *Micrococcus pasteurii* olarak adlandırılmıştır. 1926'da balgamda gram

boyası ile görüntüsü dikkate alınarak *Diplococcus pneumoniae* olarak tanımlanmıştır. 1974'te sıvı besiyerindeki morfolojisi dikkate alınarak *Streptococcus*

*pneumoniae* (*S. pneumoniae*) olarak günümüzdeki tanımlama kullanılmaya başlanmıştır. *S. pneumoniae* gram (+),  $\alpha$ -hemolitik, ovoid şekilli, tek, ikili veya 3-4'lü zincirler yapan bir bakteridir. Kapsül polisakkarit yapısına bağlı yaklaşık 90 farklı pnömokok serotipi vardır. Sağlıklı çocukların nazofarenksinde %40-60, yetişkinde ise %5-10 arasında doğal florada yer almaktadır.<sup>[1]</sup>

*S. pneumoniae*, invazif (menenjit, bakteriyemi) ve invazif olmayan (pnömoni, akut otitis media, rinosinüzit) enfeksiyonlara yol açabilmektedir.<sup>[1-3]</sup> İnvazif olmayan pnömokoksik hastalıklar her yaşta görülebildiği halde, invazif pnömokoksik hastalıklar (İPH) iki yaş altı ve 65 yaş üstü kişilerde daha sıklıkla görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre dünyada her yıl 1.6 milyon insan pnömokoksik enfeksiyonlardan kaybedilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde her yıl 175 bin pnömokoksik pnömoni görülmekte ve yaşlılarda mortalite %5-7 arasında değişmektedir.<sup>[4]</sup>

İnvazif bir hastalık olan pnömokoksik bakteriyemi, pnömoni hastalarının %25-30'unda görülebilir. Bakteriyemide genel olarak %20 ölüm oranı verilmektedir. Yaşlılarda ölüm oranları %60'lara yükselmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 50 binden fazla pnömokoksik bakteriyemi kaydı bulunmaktadır. Menenjitlerde bakteriyel etken olarak pnömokoklar %13-19 arasında yer tutmaktadır. Yine ABD'de her yıl 3-6 bin arasında pnömokoksik menenjit görülmektedir. Pnömokoksik menenjitte ölüm oranı yaklaşık %30 iken, yaşlılarda bu oran %80'lere çıkmaktadır.<sup>[2-4]</sup>

İmmün yetmezlikli hastalıkların giderek arttığı dünyamızda, hızla yükselen pnömokok direnci de dikkate alındığında pnömokok aşuları çok büyük önem kazanmaya başlamıştır. Pnömokoklara karşı ilk aşı uygulamaları ABD'de 1983 yılında gerçekleştirilmiştir. Yirmi üç pnömokok suşuna karşı hazırlanan ilk polisakkarid aşı (Pneumo-23®), 2-65 yaş arası riskli kişilerde ve 65 yaş üstü yaşlılarda endikasyona sahip idi. İnvazif pnömokoksik hastalıkların %80'i iki yaş altında görülmektedir ve bu yaş grubunda 23 valan polisakkarid aşular bağışıklık yaratmamaktadır.<sup>[3-5]</sup>

İki yaş altı çocuklarda bağışıklık yaratabilen konjuge aşuların ilki, 2000 yılında ABD'de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanarak uygulanmaya başlayan 7 valan pnömokok aşısıdır (Prevenar®). Bu yeni aşıda, pnömokok kapsül polisakkaridleri, non-toksik difteri proteini (CRM197) ile konjuge edilmektedir. Bu

şekilde doğum sonrası iki aydan sonra T hücreleri bu aşıya antijenik yanıt verebilmekte ve immünite yaratabilmektedir. Aşı, koruyucu civa bileşiği thiomersol içermemektedir.<sup>[5-7]</sup> Yedi valan konjuge pnömokok aşı (PCV7) 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F serotiplerini içermektedir. Bu serotipler, ABD'de altı yaşından küçük çocuklarda İPH'ye neden olan pnömokok serotiplerinin %60-80'ini kapsamaktadır. Diğer taraftan bu serotipler, antibiyotiklere en dirençli pnömokok serotipleridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, PCV7 rutin uygulamalarından sonra beş yaş altı çocuklarda invazif pnömokoksik hastalıklar yaklaşık %80 düzeyinde azalmıştır.<sup>[3,7,8]</sup>

İnvazif pnömokoksik hastalıklara neden olan serotipler yaşa, yöreye ve ülkeye göre değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle, ABD'de PCV7 serotipleri, İPH'leri yaklaşık %80 oranında önleyebilirken, Fransa'da %60, İtalya'da %70-75, İsveç'te %50-60 düzeyinde önleyebilmektedir, ülkemizde yapılan bir çalışmaya göre ise bu oran %63 olarak bildirilmiştir.<sup>[2,3,9]</sup>

Konjuge pnömokok aşular içerdiği serotiplere karşı çocukta yarattığı direkt bağışıklığın yanı sıra zaman içinde toplumdaki tüm bireylerde indirekt bir immünite ile dirençli pnömokok serotiplerinin solunum yolu florasında azalmasına yol açmaktadır.<sup>[8,10]</sup>

Günümüz dünyasında 76 ülkede PCV7 aşısı satış lisansı almıştır. Türkiye de dahil 16 ülke ise PCV7'yi ulusal aşılama programlarına dahil etmişler ve rutin olarak kullanmaya başlamışlardır.<sup>[3]</sup>

Konjuge pnömokok aşının rutin uygulamalarından sonra özellikle İPH'ler açısından olumlu gelişmelerin yanında PCV7 serotipleri dışındaki bazı pnömokok serotiplerinde artışlar ve direnç yükselmeleri de dikkat çekmektedir. PCV7 dışındaki bu serotipler 1, 3, 5, 6A, 7F ve 19A'dır. İleride yeni pnömokok aşı formülasyonlarında bu serotiplerin de yer alması önerilmektedir.<sup>[3]</sup>

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da daha geniş serotip kapsamlı aşı geliştirme çalışmaları sonuç vermiştir (Şekil 1). On pnömokok serotipi içeren anti-pnömokok aşı PCV10 (Synflorix®) Avrupa'da geliştirilmiş ve pek çok ülkede kullanılmaya başlanmıştır.<sup>[11]</sup> On üç valan pnömokok aşı (Prevenar13®) ABD'de FDA tarafından 24 Ocak 2010'da onaylanmıştır. Ancak geliştirilen bu yeni pnömokok aşular lisans almasına karşın başta ABD olmak üzere 50'ye yakın ülkede henüz ulusal aşılama programlarına girememişler ve rutin olarak

7-valant	Carrier: CRM <sub>197</sub>	4	6B	9V	14	18C	19F	23F									
10-valant	H. influenzae Protein D, Tetanus and Diphtheria Toxoid	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F						
13-valant	Carrier: CRM <sub>197</sub>	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A			

Şekil 1. 7, 10 ve 13 valant konjuge pnömokok aşıları ve içerdiği pnömokok serotipleri (Isaacman DJ, 2010).

kullanılmamışlardır.<sup>[12-16]</sup> PCV7 serotiplerine ek olarak 1, 5 ve 7F serotiplerinde içeren PCV10, İPH'leri %80-85 düzeyinde önleyebilmektedir. PCV13 ise PCV10'a ek olarak 3, 6A ve 19A serotiplerini de içermektedir. PCV13 geniş serotip içeriği ile İPH'leri %90-95 düzeyinde önleyebilecek etkinlik göstermektedir. PCV10 ve özellikle PCV13'ün gelecekte PCV7'nin yerini alabileceği öngörülmektedir.<sup>[3,12-16]</sup>

Uluslararası düzeyde aşının sağlıkta ekonomik boyutu da tartışılmaktadır. Başlangıçta 100 \$ maliyeti olan PCV7 günümüzde 25 \$'a kadar düşmüştür. Dört aşılik kür yerine üç aşılik uygulamanın yeterli bağışıklığı sağladığı ve daha ekonomik olduğu ileri sürülmektedir.<sup>[17]</sup> Serotip içerikleri ile pnömokok aşuların, üretildiği ülkede en etkin olacağını, etkinliğin kıtadan kıtaya, ülkeden ülkeye ve hatta yöreden yöreye değişebileceğini de belirtmemiz gerekiyor.<sup>[2,3,9]</sup>

Konjuge antipnömokok aşuların lokal ve sistemik yan etkileri hafif ve zayıftır. Bu yönden genellikle uygulamaları güvenli olarak kabul edilmektedir.<sup>[3-7]</sup>

Kulak burun boğaz hastalıkları alanında, infantlarda en sık görülen enfeksiyonlardan biri olan akut otitis media (AOM)'da %30-50 arasında değişen oranlarla en sık rastlanan bakteriyel etken *S. pneumoniae*'dir. Akut rinosinüzitte en sık rastlanan etkenlerin başında yine *S. pneumoniae* gelmektedir.<sup>[18]</sup> PCV7 serotiplerinden beşi (19F, 6B, 23F, 14, 9V) AOM'de etken olan ve direnç düzeyleri yüksek pnömokoklardır. Farklı ülkelerde, PCV7 serotipleri AOM serotipleri ile %57-85 düzeyinde örtüşmektedir.<sup>[19,20]</sup>

PCV7'nin rutin uygulamalarından sonra pnömokoklara bağlı AOM'lerde %34, tüm AOM'lerde %6-8 oranında azalma belirlenmiştir.<sup>[7,9,18,21]</sup> Dünya Sağlık Örgütü raporlarına göre PCV7 rutin uygulamalarından 3.5 yıl sonra tekrarlayan AOM oranları %10-26 arasında azalma göstermiştir.<sup>[4]</sup> Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 30 milyon AOM görülmektedir. PCV7 aşısı yaklaşık 2.5 milyon AOM azalması sağlamıştır. Yine reküren AOM ve orta kulak efüzyonlarında yapılan 500 bin timpanostomi tüpü uygulamasında %24 düzeyinde azalma gözlenmiştir.<sup>[20-22]</sup> Bu bulgular PCV7'nin, AOM'yi ne ölçüde etkilediğini ve bununla ilişkili ekonomik boyutuda ortaya çıkarmaktadır.<sup>[7,22]</sup>

PCV7 rutin uygulamalarından sonra AOM mikrobiyolojisinde de değişiklikler dikkat çekmektedir. Aşı dışı pnömokok serotipleri, tiplendirilemeyen *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catharralis* oranları yükselme eğilimi göstermektedir.<sup>[22,23,24]</sup> Ancak dirençli pnömokokların bakteriyel florada azalmasının tedavi başarısızlığını azalttığı, AOM'ye bağlı morbidite ve mortalite oranlarının da düştüğü belirtilmektedir.<sup>[20-24]</sup>

Konjuge pnömokok aşuların rutin aşılama programlarına girmesi AOM, sekel ve komplikasyonları açısından yukarıda belirtilen olumlu gelişmeler ve iyimser beklentilerin yanı sıra, uzun vadede bazı belirsizliklere de yol açabileceği göz ardı edilmemelidir. Konjuge pnömokok aşuların ekonomik boyutu, yabancı aşuların etkisiz kalma olasılığı, kendi ülkemiz serotiplerine uygun aşı geliştirilmesi sorunu, daha dirençli pnömokok serotipleri ve bakterilerin ortaya çıkması olasılığı ve özellikle antibiyoterapi olmak üzere halen geçerli tedavi

yaklaşımlarını değiştirmenin getireceği belirsizlikler gibi sorular da tartışmaya açıktır.

PCV7'nin ulusal aşı programına alındığı 2008 ve sonrası doğumlu çocuklarda AOM ve rinovirüsler ile bu hastalıkların yaratabileceği sekel ve komplikasyonlar açısından bazı değişimler bekleyebiliriz. Ülkemizde, 1. 2. ve 3. basamak sağlık hizmetlerinde çok sık karşılaştığımız bu hastalıklar ve hastalıkların yaratacağı sekel ve komplikasyonlarla 2008 öncesi ve sonrası epidemiyolojik, mikrobiyolojik, klinik özellikler ve tedavi açısından karşılaştırmalı bilimsel araştırmalara açık hale gelmiştir.

#### KAYNAKLAR

- Musher DM. Streptococcus pneumoniae. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. Vol. 2. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. P. 2623-42.
- 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. *Int J Med Microbiol* 2010;300:237-47.
- Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among Streptococcus pneumoniae isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis* 2010;14:e197-209.
- Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization-WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2007;82:93-104.
- Galiza EP, Heath PT. Pneumococcal conjugate vaccines. A review. *Minerva Med* 2007;98:131-43.
- Picazo JJ. Management of antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae infections and the use of pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Microbiol Infect* 2009;15 Suppl 3:4-6.
- Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
- Darkes MJ, Plosker GL. Pneumococcal conjugate vaccine (Pnevnar; PNCRM7): a review of its use in the prevention of Streptococcus pneumoniae infection. *Paediatr Drugs* 2002;4:609-30.
- Yalçın I, Gürler N, Alhan E, Yaman A, Turgut M, Celik U, et al. Serotype distribution and antibiotic susceptibility of invasive Streptococcus pneumoniae disease isolates from children in Turkey, 2001-2004. *Eur J Pediatr* 2006;165:654-7.
- Dagan R. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on infections caused by antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae. *Clin Microbiol Infect* 2009;15 Suppl 3:16-20.
- Frierens F. Pnömonokok aşısında kapsama alanı genişletildi. *Medimagazine*; 12 Ekim 2009. s. 21.
- Scott DA, Komjathy SF, Hu BT, Baker S, Supan LA, Monahan CA, et al. Phase 1 trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine* 2007;25:6164-6.
- Dinleyici EC, Yargic ZA. Current knowledge regarding the investigational 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2009;8:977-86.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:258-61.
- Reinert RR, Paradiso P, Fritzell B. Advances in pneumococcal vaccines: the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine received market authorization in Europe. *Expert Rev Vaccines* 2010;9:229-36.
- Yeh SH, Gurtman A, Hurley DC, Block SL, Schwartz RH, Patterson S, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatrics* 2010;126:e493-505.
- Sohn HS, Suh DC, Jang E, Kwon JW. Economic evaluation of childhood 7-valent pneumococcal conjugate vaccination in Korea. *J Manag Care Pharm* 2010;16:32-45.
- Klein JO. Bacterial vaccines for prevention of acute otitis media. In: Alper C, Bluestone C, Casselbrant M, Dohar J, Mandel E, editors. Advanced therapy of otitis media. 1st ed. Hamilton: BC Decker; 2004. P. 134-38.
- Revai K, McCormick DP, Patel J, Grady JJ, Saeed K, Chonmaitree T. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization during acute otitis media. *Pediatrics* 2006;117:1823-9.
- Block SL, Hedrick J, Harrison CJ, Tyler R, Smith A, Findlay R, et al. Pneumococcal serotypes from acute otitis media in rural Kentucky. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:859-65.
- Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403-9.
- Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003 ;22:10-6.
- Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD, Kimura A, Chang I, Klugman KP. Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1999;180:1171-6.
- Jacobs MR, Good CE, Sellner T, Bajaksouzian S, Windau A, Anon JB. Nasopharyngeal carriage of respiratory pathogens in children undergoing pressure equalization tube placement in the era of pneumococcal protein conjugate vaccine use. *Laryngoscope* 2007;117:295-8.