



*TÜRK DÜNYASI UYGULAMA ve ARAŞTIRMA
MERKEZİ
HALK SAĞLIĞI DERGİSİ*

SITMA AŞILARINDAKİ GELİŞMELER

Sevil Akbulut Zencirci, Selma Metintaş

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Nasıl atıf yaparım

Zencirci SA, Metintaş S. Sıtma aşılardaki gelişmeler. Türk Dünyası Uygulama Ve Araştırma Merkezi Halk Sağlığı Dergisi. 2017; 2(1),33-38.



SITMA AŞILARINDAKİ GELİŞMELER

Sevil Akbulut Zencirci, Selma Metintaş
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Özet: Sıtma tropik ve subtropik bölgelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Sıtma ile mücadelede 2000 yılından bu yana mevcut sıtma kontrol önlemlerinin yaygınlaşması ile önemli başarılar elde edilmiştir. Fakat bu önlemlere erişimin kısıtlı olduğu bölgeler bulunması, insektisit ve çoklu ilaç direnci gibi nedenler sıtmayla mücadele ve eliminasyon için sıtmaya karşı etkin bir aşının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Günümüzde faz 3 değerlendirmesi yapılmış ve pilot uygulamaya geçmesi planlanan tek aşı RTS,S/AS01 aşısıdır ve diğer aşılarından 5-10 yıl öndedir. Pilot uygulama ile olası eksikliklerin anlaşılıp giderilmesi, gerekirse diğer önlemlerle birleştirilmesi eliminasyon hedefine katkı sağlayacaktır. *P. falciparum* morbidite ve mortalitesindeki düşüş trendinin sürmesi halinde de önümüzdeki yıllarda çalışmaların *P. vivax*'a yönelmesi muhtemeldir.

Anahtar sözcükler: Sıtma, Aşı, Pre-Eritrositik Aşılar, Kan-Dönemi Aşılar, Bulaşı Önleyen Aşılar

PROGRESS FOR MALARIA VACCINES

Abstract: Malaria continues to be a major public health problem in tropical regions. In the struggling against malaria, significant achievements have been obtained with the spread of present malaria control precautions since 2000. However causes such as existing areas limited access to these precautions and insecticide and multidrug resistance exhibits an effective vaccine against malaria is required for struggling and eliminating malaria. RTS, S / AS01 is only vaccine at phase 3 evaluation has been done and planned to do pilot implementation and the vaccine is 5-10 years ahead than other vaccines. Understanding and eliminating possible deficiencies with pilot implementation, and if necessary combining with other precautions will contribute the elimination goal. If the trend in declining malaria morbidity and mortality continues, it is likely that research will be directed to *P. vivax* in coming years.

Key words: Malaria, Vaccine, Pre-Erythrocytic Vaccine, Blood-Phase Vaccine, Vaccine-Preventing Vaccine

Yazışma Adresi: Sevil Akbulut Zencirci Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
E-mail:sevilakbulut83@gmail.com
Geliş tarihi: 10.01.2017, Kabul tarihi: 10.07.2017

Sıtma tropik bölgelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, 2015 yılında yaklaşık olarak 438.000 kişi sıtmadan ölmüştür, bu ölümlerin %90'ından fazlası ise Sahra-altı Afrika'da meydana gelmiştir. Sıtma ölümlerinin büyük kısmı 5 yaşın altındaki Afrikalı çocuklarda meydana gelmiştir. Dünya genelinde 2015 yılında görülen yeni klinik sıtma vaka sayısının yaklaşık 214 milyon civarında olduğu tahmin edilmektedir [1].

Sıtmaya dişi anofel sivrisineğin taşıdığı Plazmodyum (P.) cinsi parazitler neden olur. Hastalık ateş, titreme ve grip benzeri belirtilere, tedavi edilmezse ciddi komplikasyonlara ve ölüme neden olabilir [2]. P. falciparum enfeksiyonuna bağlı morbidite yelpazesi, hafif derecede ateşli hastalıktan, komanın eşlik ettiği yaşamı tehdit eden hastalıklara, solunum sıkıntısına, şiddetli anemiye veya şoka kadar değişebilir. Özellikle küçük çocuklarda ve bağışık olmayan yetişkinlerde 24 saat içinde klinik tablo hafif bir durumdan hayatı tehdit eden bir hastalığa dönüşebilir. Çocuklarda şiddetli sıtma ağır anemi, serebral sıtma veya metabolik asidozla kendini gösterir [3, 4]. Plazmodyum türlerinden beşinin insanlarda hastalığa neden olduğu bilinmektedir. Sıtma ile ilişkili ölümlerin ise %90'ından fazlasına P. falciparum neden olmaktadır ve sıtma aşısı üzerine yapılan çalışmalarda da benzer şekilde P. falciparum üzerine bir eğilim vardır [5]. Sıtmaya karşı doğal bağışıklık, sıtma enfeksiyonuna tekrarlayan şekilde maruz kalındığında kademeli olarak kazanılmakta, hastalığın şiddetli formları geçirildiğinde ise daha hızlı kazanılmaktadır. Sonuçta yaşın ilerlemesiyle öncelikli olarak şiddetli sıtmaya karşı sürekli bağışıklık kazanılmış olur. Çok yüksek bulaşın olduğu bölgelerde sıtma ölümlerinin görülme yaşı 2 yaşına kadar düşmeye başlar,

beraberinde çocukluk döneminin sonlarında veya ergenlikte kazanılmış kısmi bağışıklık ile akut febril sıtma insidansında düşme olur. Doğal kazanılan bağışıklığın altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır. Mevcut önleyici müdahalelerin kullanılması doğal kazanılmış bağışıklığın gelişimini geciktirebilmektedir [3].

Dünya genelinde 2000 yılından 2015 yılına kadar sıtmadan ölüm sayısı %60 oranında düşmüştür [1]. Elde edilen bu kazanımlar, DSÖ tarafından önerilen uzun-ömürlü insektisit ağları (Long-Lasting Insecticidal Nets: LLIN), ev içi kalıcı insektisit spreylelerinin kullanımı (indoor residual spraying :IRS), kalite-güvencesi (quality assured) olan hızlı tanı testlerinin (rapid diagnostic tests: RDTs) kullanımı ve artemisinin kombinasyon tedavisine (artemisinin-combination therapies: ACT) erişimi içeren mevcut sıtma kontrol önlemlerinin yaygınlaşması ile ilişkilendirilmiştir [3]. Ancak bu müdahalelere ulaşamayan birçok insan bulunmakta ve DSÖ mevcut kontrol önlemlerinin acil olarak artırılmasını talep etmektedir [1]. İlaveten insektisitlere dirençin sivrisineklerde hızla yayılması ve sıtmanın birinci basamak tedavisi olan ACT'ye direnç gelişmesi bu programların etkinliğini azaltmaktadır [3, 6].

Sıtma hastalığının tanı ve tedavisindeki sorunlar nedeniyle aşı hizmetleri tüm enfeksiyon hastalıklarının korunmasında olduğu gibi öncelik ve önem kazanmaktadır. DSÖ tarafından 2006 yılında başlatılmış olan Sıtma Aşısı Teknoloji Yol Haritasında, 2015'e kadar, şiddetli hastalık ve ölümlerle mücadelede yüzde 50'den fazla koruyucu etkinliğe sahip olan ve koruyuculuğu bir yıldan fazla süren birinci nesil sıtma aşısının geliştirilmesi ve ruhsatlandırılması için hedef belirlenmiştir [7]. Yol haritasının 2013'teki son güncellemesinde ise 2030 yılına kadar P.falciparum ve P. vivax'a yönelik klinik sıtmaya karşı en az %75'lik koruyucu etkinliğe sahip sıtma aşılarının

geliştirilmesi ve eliminasyon sağlamak için bulaşı önleyecek aşuların geliştirilmesi hedeflenmiştir [8].

Etkili bir sıtma aşısının geliştirilmesinde, sıtma aşısı aday antijenlerini belirlemek için standardize özgün genom seçme stratejileri hala araştırılmaktadır [9]. Plazmodyumun çok evreli yaşam döngüsü safhalarının karmaşık olması ve bu safhalarda birçok antijen üretmesi dolayısıyla parazitin farklı hayat evreleri için birbirinden farklı bağışıklık mekanizmalarına ihtiyaç bulunması nedeniyle zorluklar yaşanmaktadır [10, 11].

Günümüzde halen lisansı bulunan bir sıtma aşısı bulunmamaktadır. Radyasyonla zayıflatılmış sporozoitlerle insanların aşılama daha sonra sıtmaya maruz kalan gönüllülerde yüksek oranda koruma sağlamıştır [9]. Ancak bu model her bir gönüllünün yüzlerce sivrisinek tarafından ısırılmasını gerektirdiğinden kitlesel aşılama için pratik olmadığı eleştirilerini başlatsa da immün cevabın araştırılması yönünden önemli bir keşif olarak kabul edilmiştir [12]. Bu çalışmadan yola çıkılarak tam organizma yaklaşımıyla *P. falciparum* sporozoit aşısı (PfSPZ) geliştirilmiştir. Aşı radyasyonla zayıflatılmış, metabolik olarak aktif ama çoğalmayan şekilde dondurulan sporozoitlerden oluşan bir preparattır. Aşı yüksek düzeyde koruyuculuk sağlamasına rağmen, zayıflatılmış canlı parazitlerin geniş ölçekli üretimi ve sahada kullanımı ile ilgili birçok teknik, lojistik gerektirmesi ve ruhsatlandırma ile ilgili sorunların olması bu başarıya gölge düşürmektedir [5, 13]. Son zamanlarda subunit aşulara dayalı alternatif bir yaklaşım benimsenmiştir. Subunit aşular 3 grupta toplanmaktadır.

1. Pre-eritrositik aşular: Karaciğerdeki sporozoit girişini ve gelişimini önlemeyi hedef alırlar [14]. Sporozoitleri nötralize eden humoral immün cevabın oluşumunu amaç edinmiştir. Preeritrositik aşularda antijen seçiminde aşı ile kazanılmış anti-

CircumSporozoit (anti-CS) antikörlerinin koruyucu olabileceğinin gösterilmesi ile sporozoitlerdeki en belirgin antijen olan Circumsporozoit (CS) ön plana çıkmıştır [15]. CS'nin yanında sporozoit ve enfekte hepatositteki çeşitli antijenleri hedef alan aşı çalışmaları da mevcuttur [5]. Bu tip bir aşı twist aşısı olarak idealdir, çünkü klinik hastalığı önleyebilir.

2. Kan dönemi (aseksüel) aşular: Merozoit invazyonunu ve eritrosit içi gelişimi hedeflerler[14]. Kan dönemi aşuları doğal kazanılmış bağışıklığı uyarmakta olup, merozoit antijenleri ve parazitin kan dönemindeki çeşitli antijenlerini hedef almaktadır [5]. Bu döneme yönelik geliştirilecek aşı hastalık yükünü azaltan bir aşı olarak hizmet eder.

3. Bulaşı önleyen aşular: Sivrisinekte parazit oluşumunu önlemek için seksüel ve sporogonik evreyi hedef alan aşulardır [14]. Bulaşı önleyen aşular; esasen sivrisineğin konakçıdaki yaşam evresinde ekprese edilen gametosit veya ookist antijenlerini hedefleyerek sivrisineğin ısırma esnasında kanla birlikte aldığı antikör ve komplemanlarla etkili olur. Sivrisinek içinde parazit olgunlaşırken antikörlere maruz kalır ve böylece seksüel dönemde çoğalma önlenir [10, 14]. Bulaşı önleyen aşular, aşılama bireylerde hastalığı önlememle birlikte, aşılama bireylerden kan emen sivrisinekler aracılığıyla hastalığın daha da fazla yayılmasını önler ve eliminasyon çabalarına önemli katkı sağlayabilir [10, 14]. Bu tip aşular özellikle düşük endemisite bölgelerinde yararlı olur.

P. vivax'ın kontrolü parazitin karaciğerdeki hipnozoit formlarının nüks kapasitesi olması nedeniyle *P. falciparum*dan daha zordur. Parazitin in vitro kültüründe de sorunlar vardır. Parazitin doğası gereği araştırmalar daha fazla maliyetli, lojistik açıdan zorlayıcı olmakta dolayısıyla yavaş ilerlemektedir [16]. Az sayıda klinik çalışma bulunmakla birlikte *P. falciparum* morbidite ve mortalitesindeki düşüş trendinin sürmesi

halinde önümüzdeki yıllarda çalışmaların P. vivax'a yönelmesi muhtemeldir [5].

Günümüzde P.falciparum için 30'dan fazla sıtma aşısı adayı çalışmaları ileri prelinik ya da klinik evre aşamasındadır[17].

Günümüzde faz 3 değerlendirmesi yapılmış, pilot uygulamaya geçmesi planlanan tek aşı RTS, S/AS01 aşısıdır [18]. RTS,S/AS01, S P.falciparum sporozoidinin hepatositi enfekte etmesini önlemeye yönelik tasarlanmış bir pre-eritrositik evre aşısıdır. Bu aşı, humoral ve hücrel immün yanıtı başlattığı bilinen P. falciparum Circumsporozoite proteinin RTS hibrid polipeptidini (RTS) ve buna kovalen bağlı hepatit B yüzey antijenini (S) içerir. Aşıda AS01 adjuvan sistemi kullanılmıştır [3].

RTS, S/AS01 aşısının faz 3 çalışması, Sahra-altı Afrika'da bulunan 7 ülkede, 11 merkezde ilk aşılama anında 6-12 haftalık olan 6537 bebek ve 5-17 aylık olan 8922 çocuğa yapılmıştır [19]. Bebeklerde ilk üç dozdan sonra klinik sıtmaya karşı aşı etkinliği aşı uygulamasının 20'inci ayında %27.0 (% 95 Güven Aralığı 21.1-32.5), 32'inci ayında %20.3'e (13.6-26.5) ve 48'inci ayında 18.3'e (11.7-24.4) gerilediği bildirilmiştir [19]. Aşıya bir rapel dozun eklenmesinin, etkinliği % 18.3'ten %25.9'a (19.9-31.5) yükselttiği görülmüştür [19]. Çocuklarda klinik sıtmaya karşı aşı etkinliğinin ise daha iyi olduğu bildirilmiştir. Bu grup çocuklarda klinik sıtmaya karşı ilk üç dozdan sonra aşı etkinliği, aşı uygulamasının 20, 32 ve 48inci aylarında sırasıyla %45.1 (41.4-48.7), %35.2 (30.5-39.5), ve %28.3 (23.3-32.9) olarak rapor edilmiştir. Aşıya bir rapel dozun 18'inci ayda eklenmesi ise etkinliği %28.3'ten %36.3'e (31.8-40.5) yükseltmiştir. Aşının her iki yaş grubunda şiddetli sıtmaya karşı önemli koruma sağlamadığı gösterilmiştir [19]. En yüksek etkinliğin aşından yakın zaman sonra kaydedildiği ve koruyuculuğun zamanla azaldığı bildirilmiştir [19].

Aşı sonrası en ciddi yan etki, 5-17 aylık çocuklarda görülen menenjit olmuştur [19]. Menenjit, 5-17 aylık çocuklarda aşı uygulananların 21'inde ve kontrol grubunda ise 1 çocukta meydana gelmiştir [19]. Bu yaş grubundaki menenjitli olguların bir kısmında bakteriyel nedenler saptanırken, bazılarında saptanamasa da tam olarak açıklanamamakla beraber bu olguların aşının herhangi bir dozuyla zamansal ilişkisi olmadığından tesadüfi olabileceği düşünülmüştür [3].

Avrupa İlaç Ajansı (EMA) RTS,S/AS01'inin sıtmaya karşı 6 hafta-17 ay arasındaki çocukların aşılmasını onaylamıştır [20]. Fakat DSÖ, RTS,S/AS01'i daha geniş ülke düzeyinde rutin kullanmadan önce aşının 5-17 aylık bebeklerdeki koruyuculuğunun daha iyi tanımlanması, aşılamanın tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarını ne ölçüde etkilediği, faz 3 çalışmasında tanımlanan menenjit olgularındaki fazlalığın aşıyla ilişkili olup olmadığına incelenmesi gibi sebeplerle pilot uygulama önermiştir [3]. Faz 3 çalışmasında aşı etkinliği düşük olduğundan 6-12 haftalık bebeklerin ise pilot uygulamaya alınmamasına karar verilmiştir [3]. DSÖ gerekli alt yapıyı sağladıktan sonra sıtmanın önemli yük olduğu üç ülkede 2018 yılında pilot uygulamaya başlamayı planlamaktadır [21]. Sonuç olarak, dünyada sıtma kontrol önlemlerine erişimin kısıtlı olduğu bölgeler bulunması, insektisit ve çoklu ilaç direnci gibi nedenler sıtmayla mücadele ve eliminasyon için sıtmaya karşı etkin bir aşının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Halihazırda lisans almış bir sıtma aşısı yoktur. Ancak birden fazla sıtma aşısı adayı klinik çalışmalarda test edilmektedir ve bu aşılarda değişen güvenlik ve immunojeniteye sahip olduğu gösterilmiştir. Günümüzde RTS,S/AS01 aşısı diğer aşılardan 5-10 yıl ilerde. Pilot uygulama ile olası eksikliklerin anlaşılıp giderilmesi, gerekirse diğer önlemlerle

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. *World Malaria Report 2015*.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/200018/1/9789241565158_eng.pdf Erişim tarihi: 09.02.2017
2. CDC and Malaria.
https://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/fsp/cdc_malaria_program_508.pdf Erişim tarihi: 09.02.2017
3. World Health Organization. (2016). *Malaria vaccine: WHO position paper—January 2016*. *Wkly Epidemiol Rec*, 91(4), 33-52.
4. World Health Organization. *Guidelines for the Treatment of Malaria*.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf Erişim tarihi: 09.02.2017
5. Schwartz, L., Brown, G. V., Genton, B., & Moorthy, V. S. (2012). A review of malaria vaccine clinical projects based on the WHO rainbow table. *Malaria journal*, 11(1), 11.
6. Dondorp, A. M., Nosten, F., Yi, P., Das, D., Physo, A. P., Tarning, J., ... & Ringwald, P. (2009). Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *New England Journal of Medicine*, 361(5), 455-467.
7. World Health Organization. *Background to development of vaccine roadmaps, to include priority areas for research, product development, capacities, and policy and commercialization*.
http://www.who.int/immunization/research/meeting_s_workshops/Background_development_vaccine_roadmaps_RSV_mar15.pdf?ua=1. Erişim tarihi: 09.02.2017
8. World Health Organization. *Malaria Vaccine Technology Roadmap November 2013*
http://www.who.int/immunization/topics/malaria/vaccine_roadmap/TRM_update_nov13.pdf?ua=1. Erişim tarihi: 09.02.2017
9. Takashima, E., Morita, M., & Tsuboi, T. (2016). Vaccine candidates for malaria: what's new?. *Expert Review of Vaccines*, 15:1, 1-3
10. Karanja, J. K., & Kiboi, N. G. (2016). Current Milestones towards Development of a Fully Deployable Anti-Malaria Vaccine-Future Hope for Malaria-Free World: A Review. *J Vaccines Vaccin*, 7(332), 2.
11. Soares, I. D. S., & Rodrigues, M. M. (1998). *Malaria vaccine: roadblocks and possible solutions*. *Brazilian journal of medical and biological research*, 31(3), 317-332.
12. Clyde, D. F. (1990). Immunity to *falciparum* and *vivax* malaria induced by irradiated sporozoites: a review of the University of Maryland studies, 1971-75. *Bulletin of the World Health Organization*, 68(Suppl), 9.
13. Proietti, C., & Doolan, D. L. (2015). The case for a rational genome-based vaccine against malaria. *Frontiers in microbiology*, 5:741.
14. Kuyucu N. (2012). *Gelecekteki Aşılar*. *Klinik Gelişim*, 25: 44-48.
15. White, M. T., Verity, R., Griffin, J. T., Asante, K. P., Owusu-Agyei, S., Greenwood, B., ... & Adjei, S. (2015). Immunogenicity of the RTS, S/AS01 malaria vaccine and implications for duration of vaccine efficacy: secondary analysis of data from a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet infectious diseases*, 15(12), 1450-1458.
16. Carlton, J. M., Sina, B. J., & Adams, J. H. (2011). Why is *Plasmodium vivax* a neglected tropical disease?. *PLoS neglected tropical diseases*, 5(6), e1160.
17. World Health Organization. *Tables of malaria vaccine projects globally "The Rainbow Tables"*.
http://www.who.int/immunization/research/development/Rainbow_tables/en/. Erişim tarihi: 09.02.2017.
18. WHO welcomes global health funding for malaria vaccine.
<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/funding-malaria-vaccine/en/>. Erişim tarihi: 09.02.2017.
19. Rts, S. C. T. P. (2015). Efficacy and safety of RTS, S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *The Lancet*, 386(9988), 31-45.
20. European Medicines Agency First malaria vaccine receives positive scientific opinion from EMA.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/07/WC500190447.pdf Erişim tarihi: 09.02.2017
21. *Questions and answers on RTS,S/AS01 malaria vaccine*.
<http://www.who.int/immunization/research/develop>

ment/malaria_vaccine_qa/en/. Erişim tarihi:
09.02.2017.

Teřekkür: Derleme yazının kaynak taramasında yardımcı olan Stj. Dr. Ömer Faruk BOLEL' e teşekkür ederiz.