

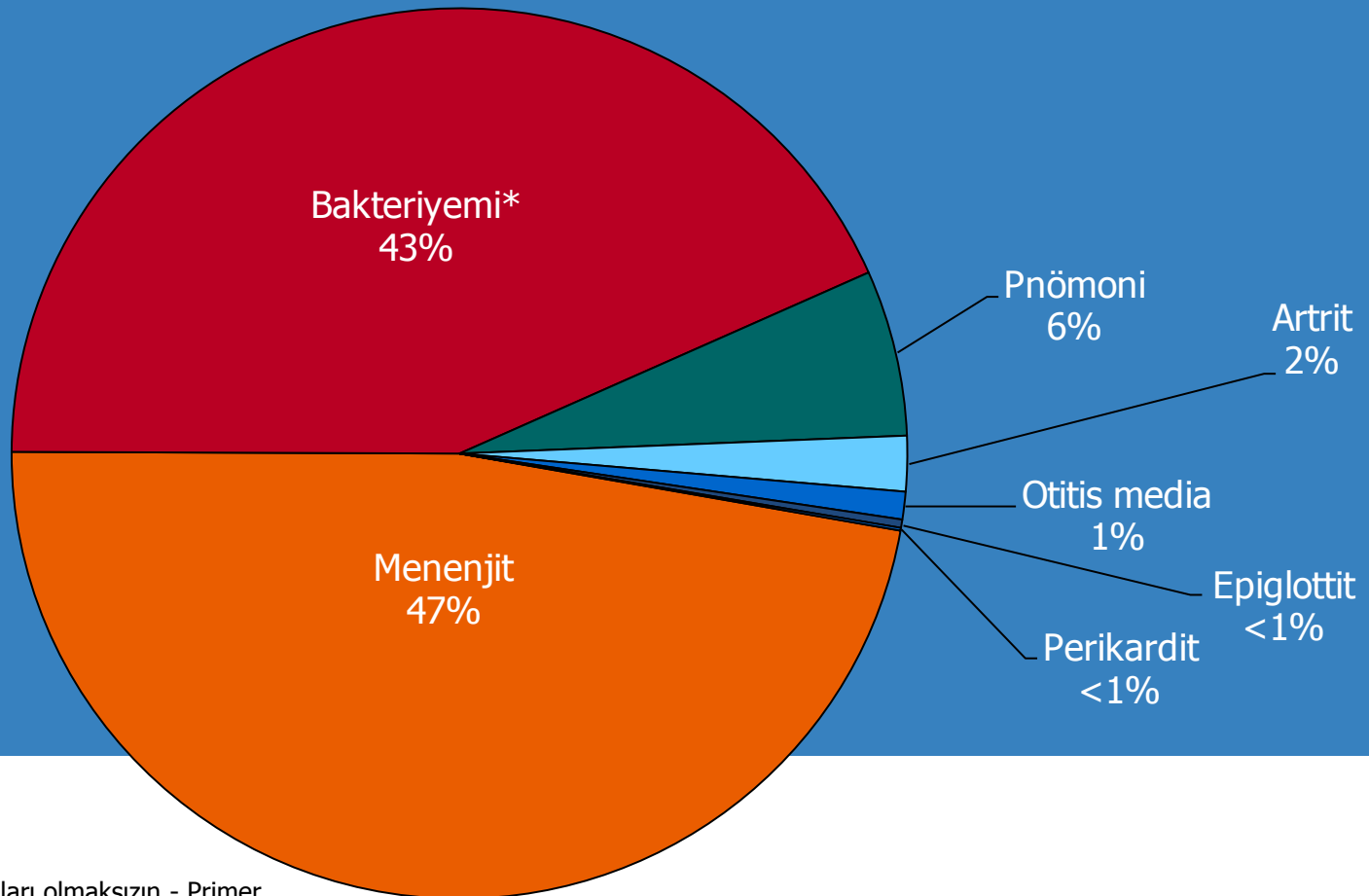
Meningokok Aşıları

Prof Dr. Ufuk Beyazova

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

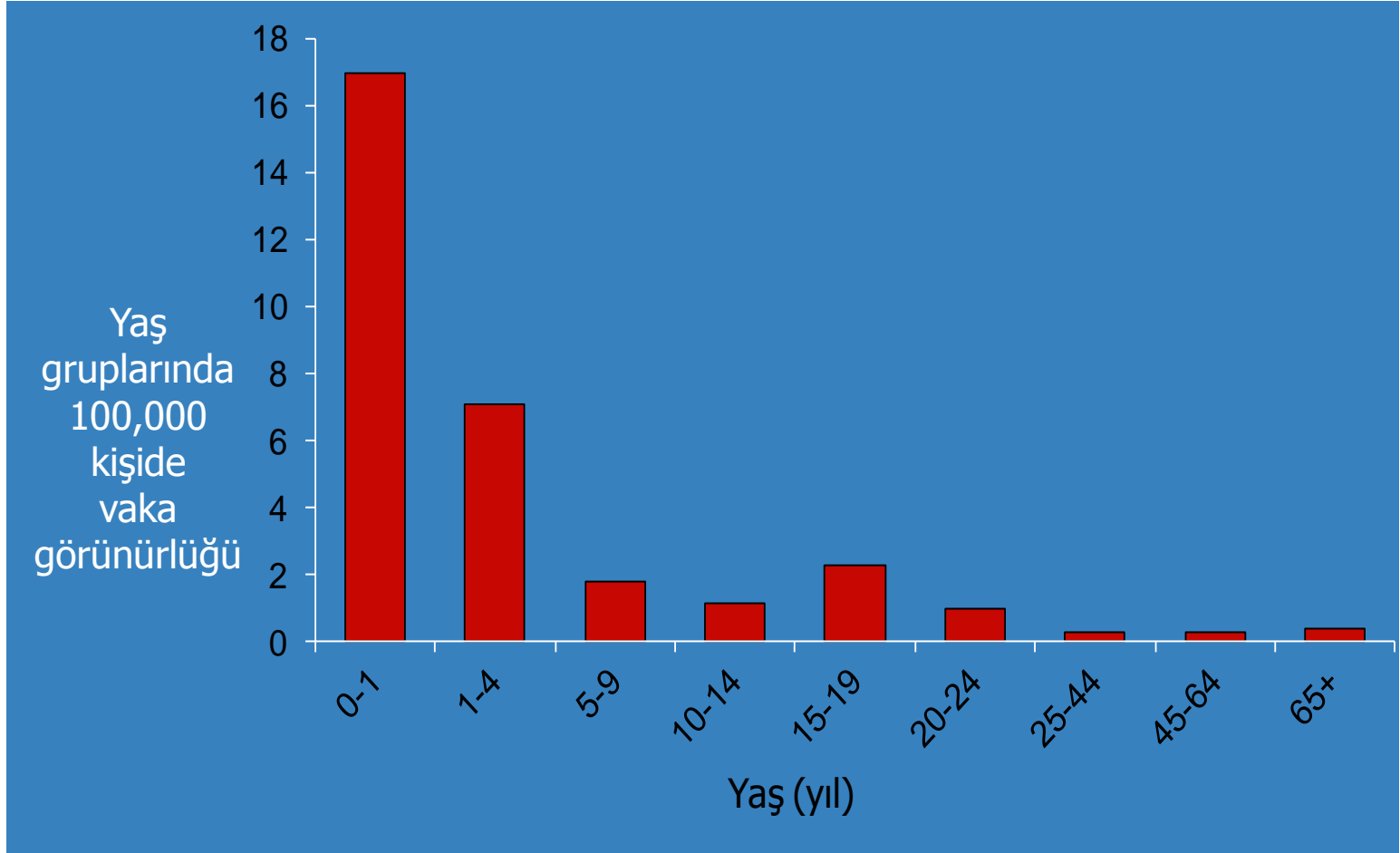
Sosyal Pediatri Anabilim Dalı

Meningokok Hastalığının Klinik Biçimleri



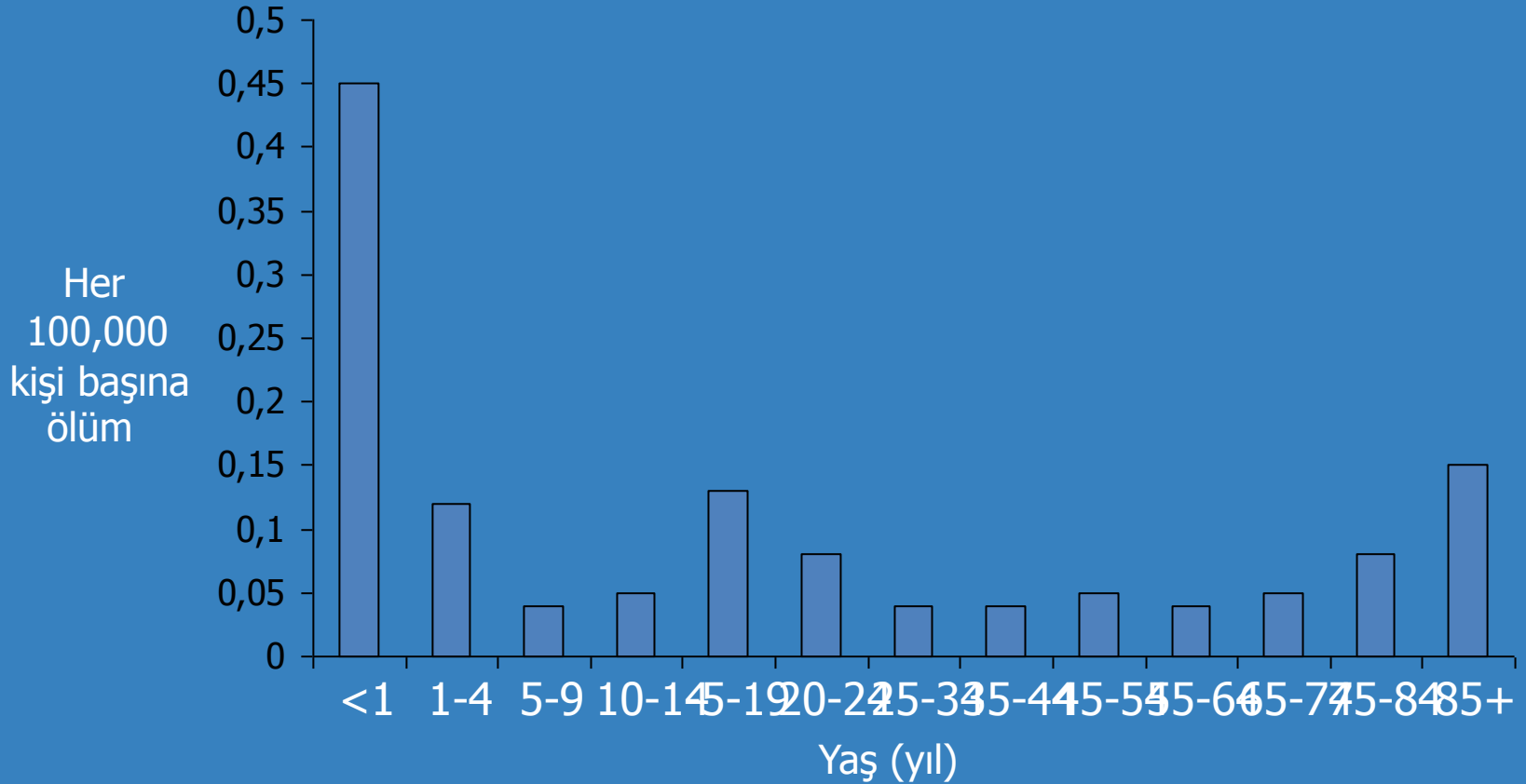
*Diğer klinik sendromları olmaksızın - Primer.
Rosenstein NE, et al. *J Infect Dis.* 1999;180:1894-1901.

Meningokok hastalığı yaş dağılımı(ABD)

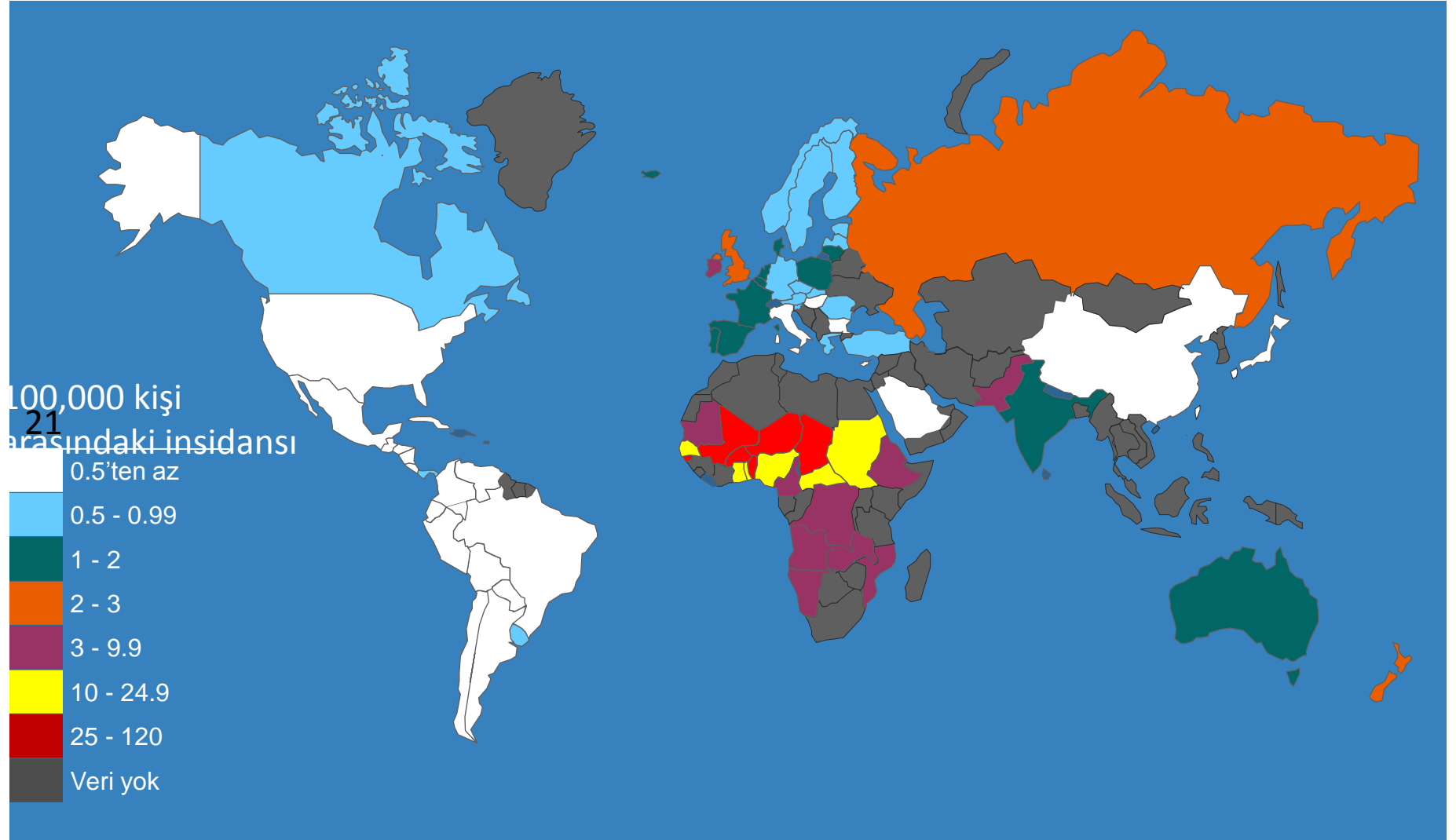


Meningokok Hastalığına Bağlı Ölüm Oranları - Yaş Gruplarına Göre

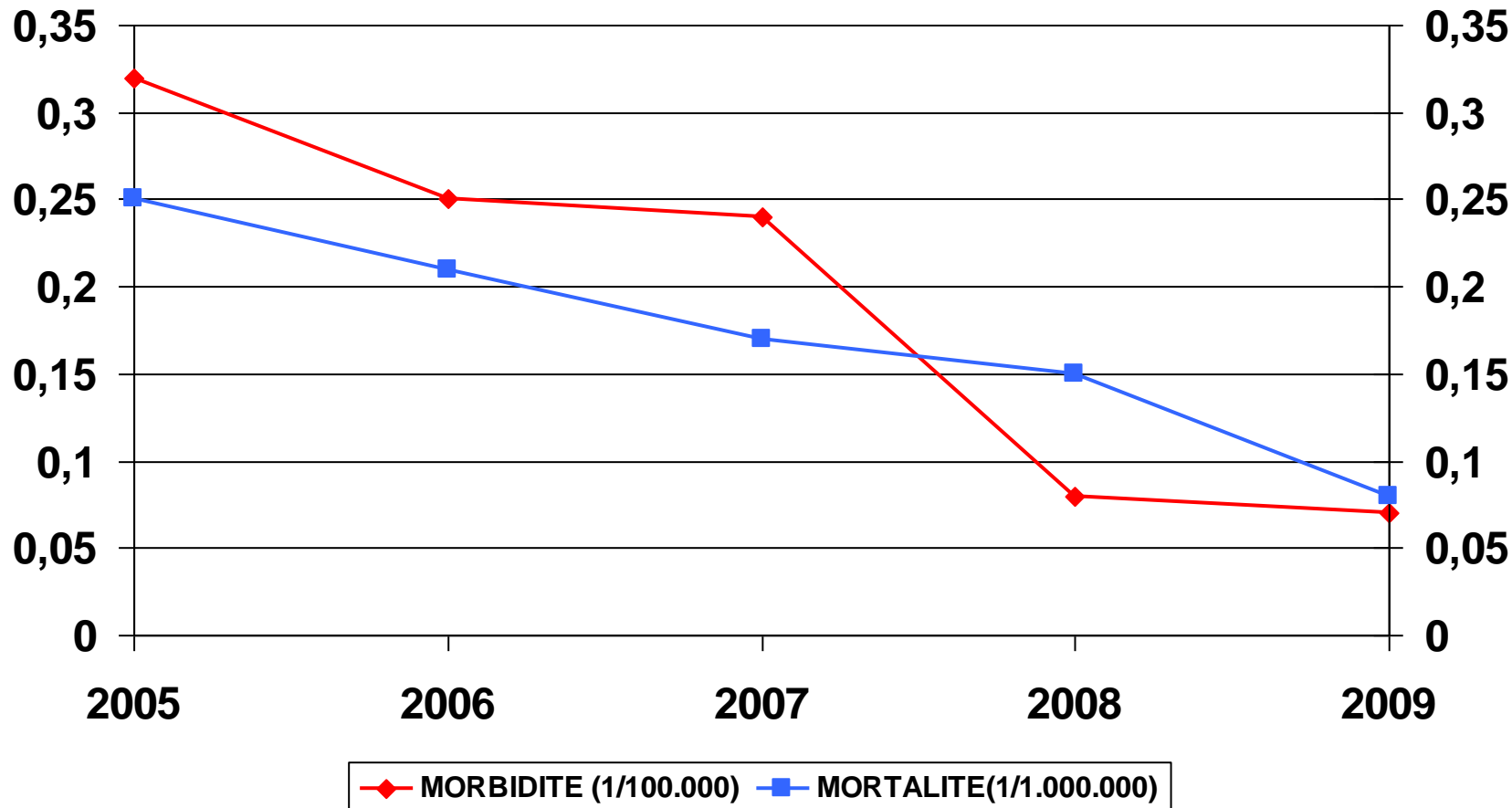
A.B.D., 1999-2005



Dünyada meningokok enfeksiyonları

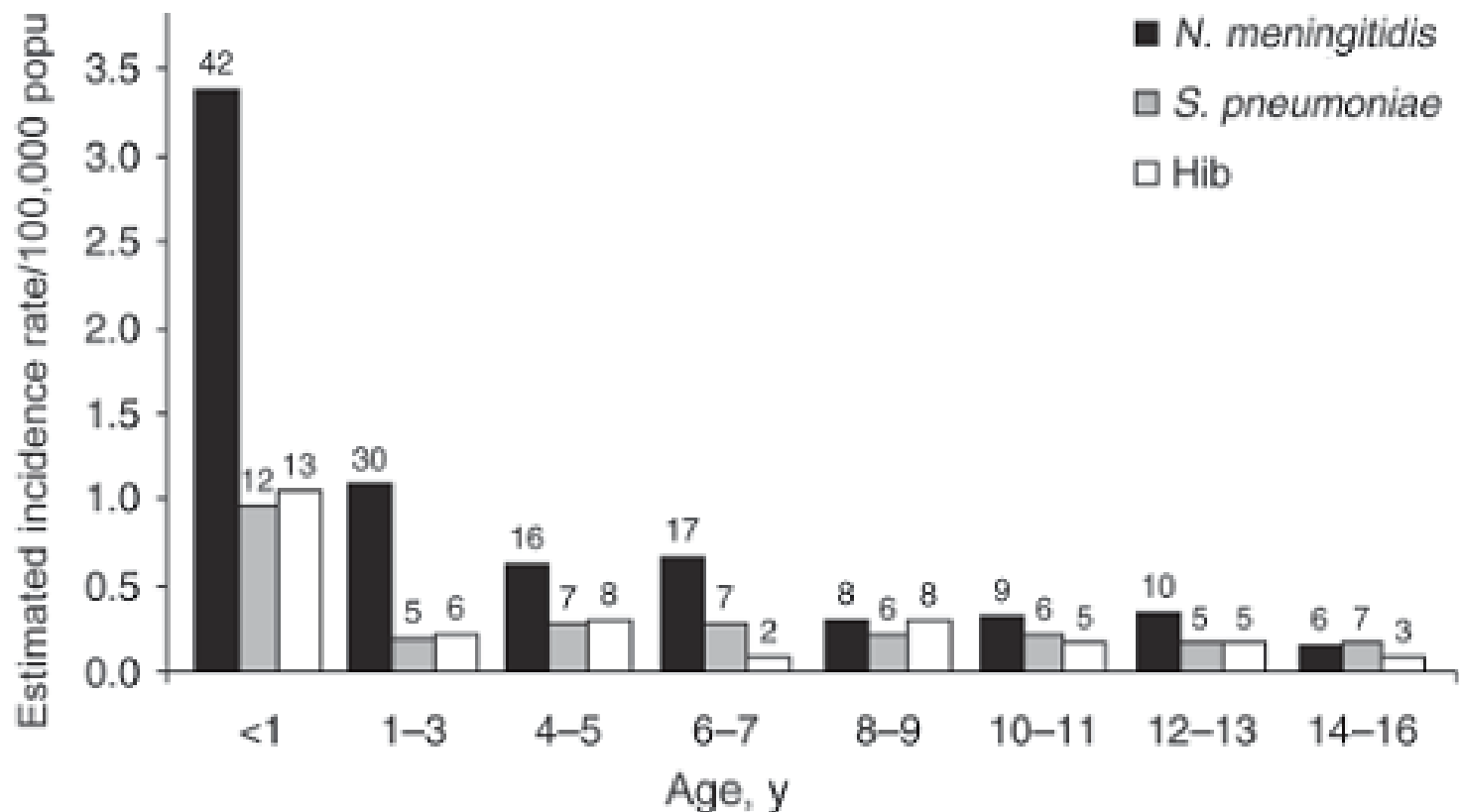


Meningokokal Hastalık Hızlarının Dağılımı (Türkiye, 2005-2009)



A Prospective Study of Etiology of Childhood Acute Bacterial Meningitis, Turkey

Mehmet Ceyhan,* Inci Yildirim,* Paul Balmer,† Ray Borrow,† Bunyamin Dikici,‡ Mehmet Turgut,§ Nese Kurt,§ Aysel Aydogan,¶ Cigdem Ecevit,¶ Yasar Anlar,# Ozlem Gulumser,# Gonul Tanir,** Nuran Salman,†† Nezahat Gurler,†† Nevin Hatipoglu,†† Mustafa Hacimustafaoglu,‡‡ Solmaz Celebi,‡‡ Yavuz Coskun,§§ Emre Alhan,¶¶ Umit Celik,¶¶ Yildiz Camcioglu,†† Gulden Secmeer,* Deniz Gur,## and Steve Gray†





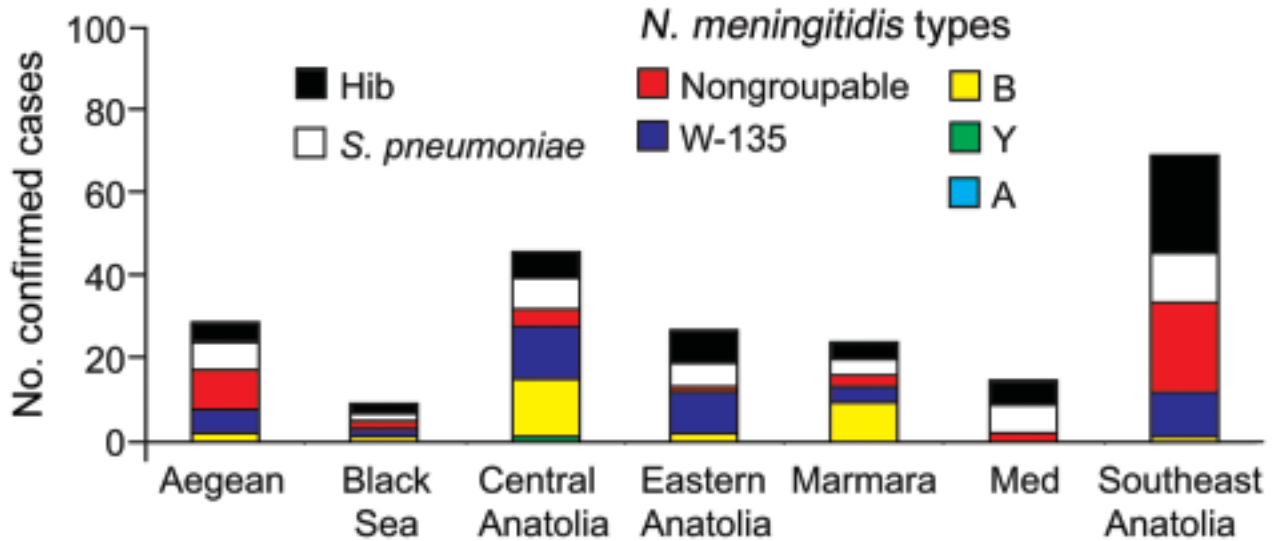
Yaşamın İlk Yılında İMH, Türkiye 2006-2012

	2006-2012			
	1-3 ay	4-6 ay	7-9 ay	10-12 ay
İMH Vaka Sayısı	10	11		1

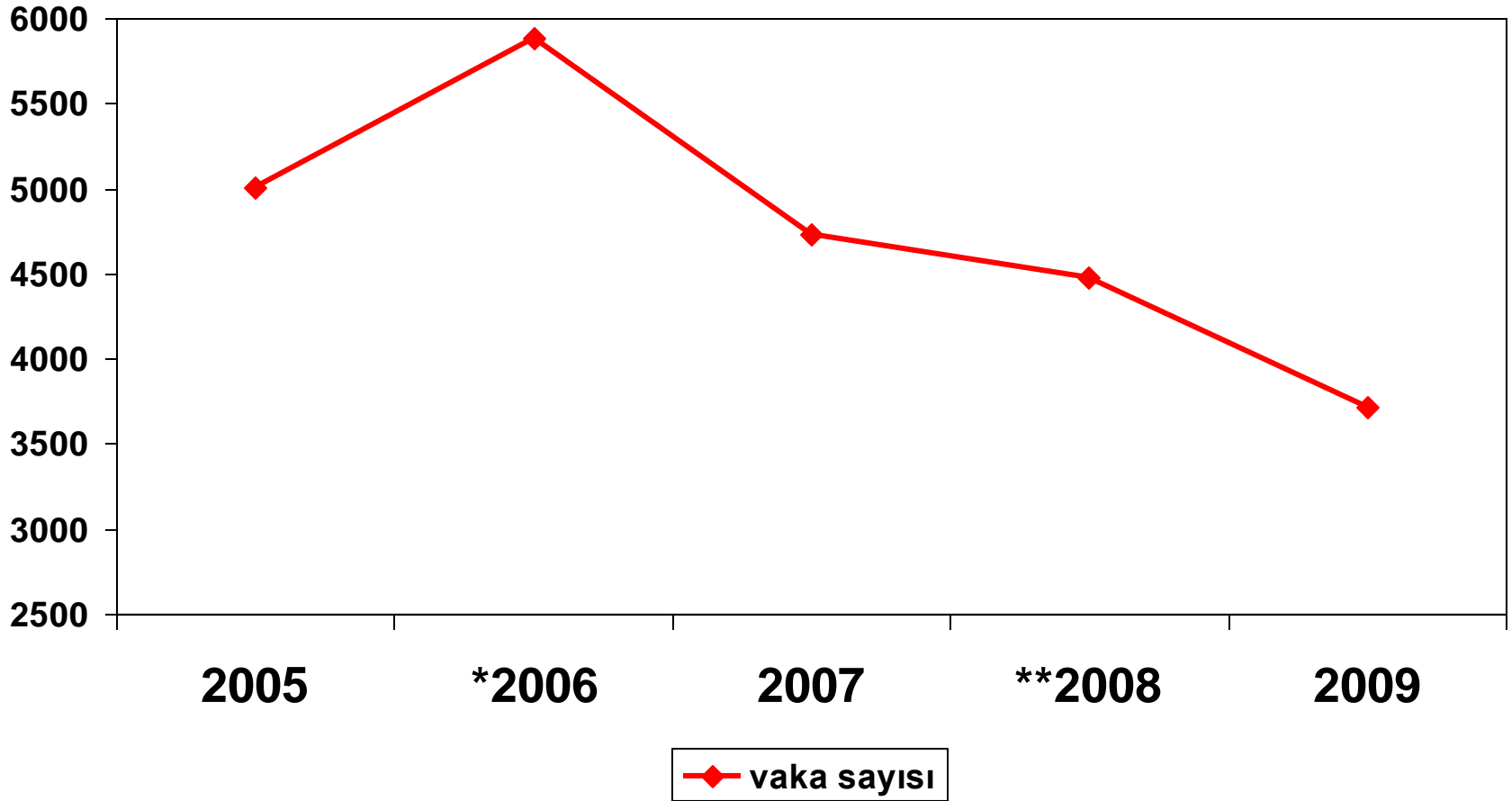
n=22, prospektif çalışma

**1 yaş altında, en yüksek İMH insidansı
yaşamın ilk 6 Ayındadır (% 95.4).**

Neisseria meningitidis serogrouplarının bölgelere göre dağılımı



Menenjit ve Benzeri Hastalıkların Yıllara Göre Dağılımı, (Türkiye, 2005-2009).

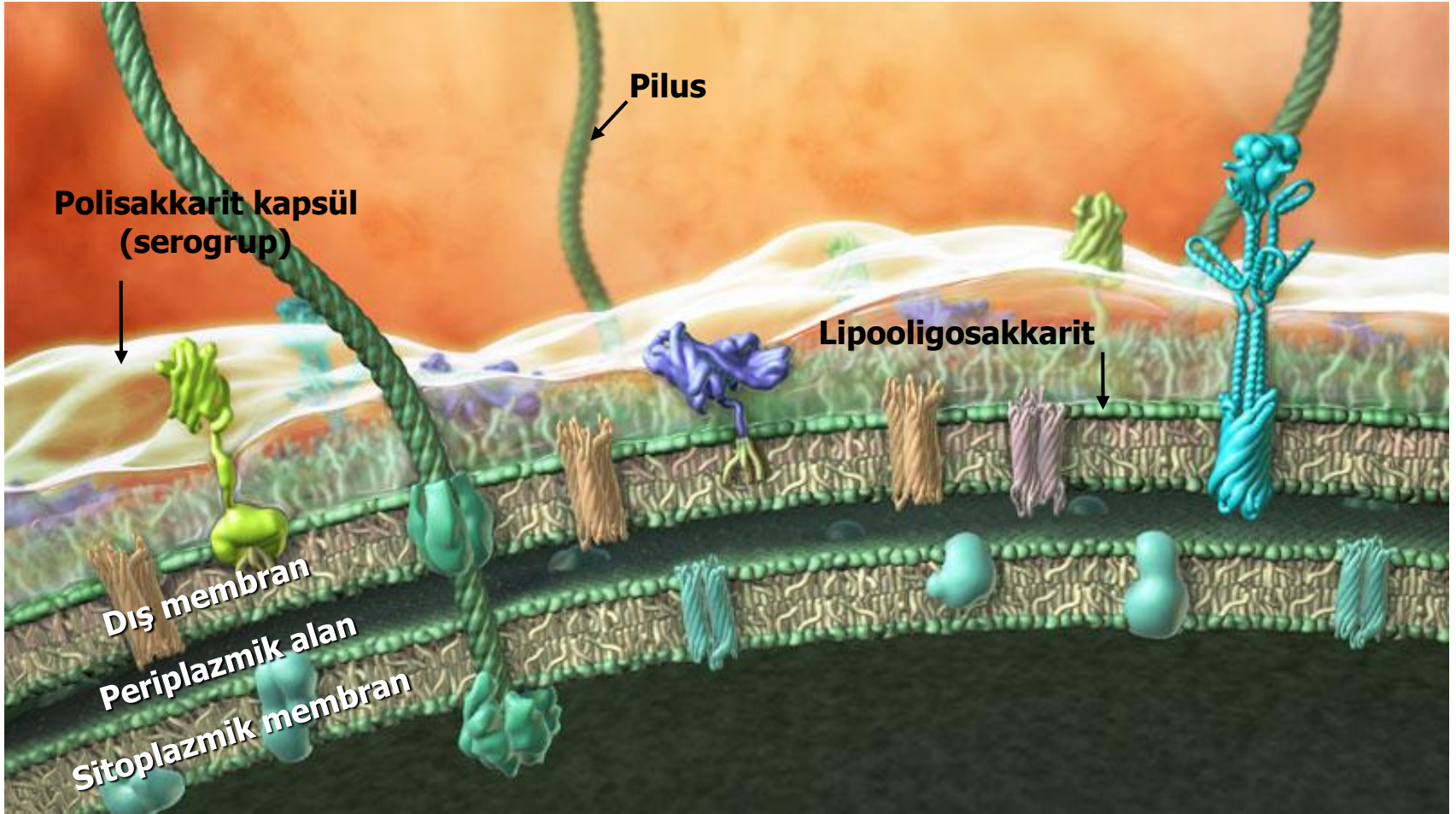


* Hib aşısının takvime eklenmesi (2006 yılı sonunda)

**KPA takvime eklenmesi (2008 yılı Kasım ayında)

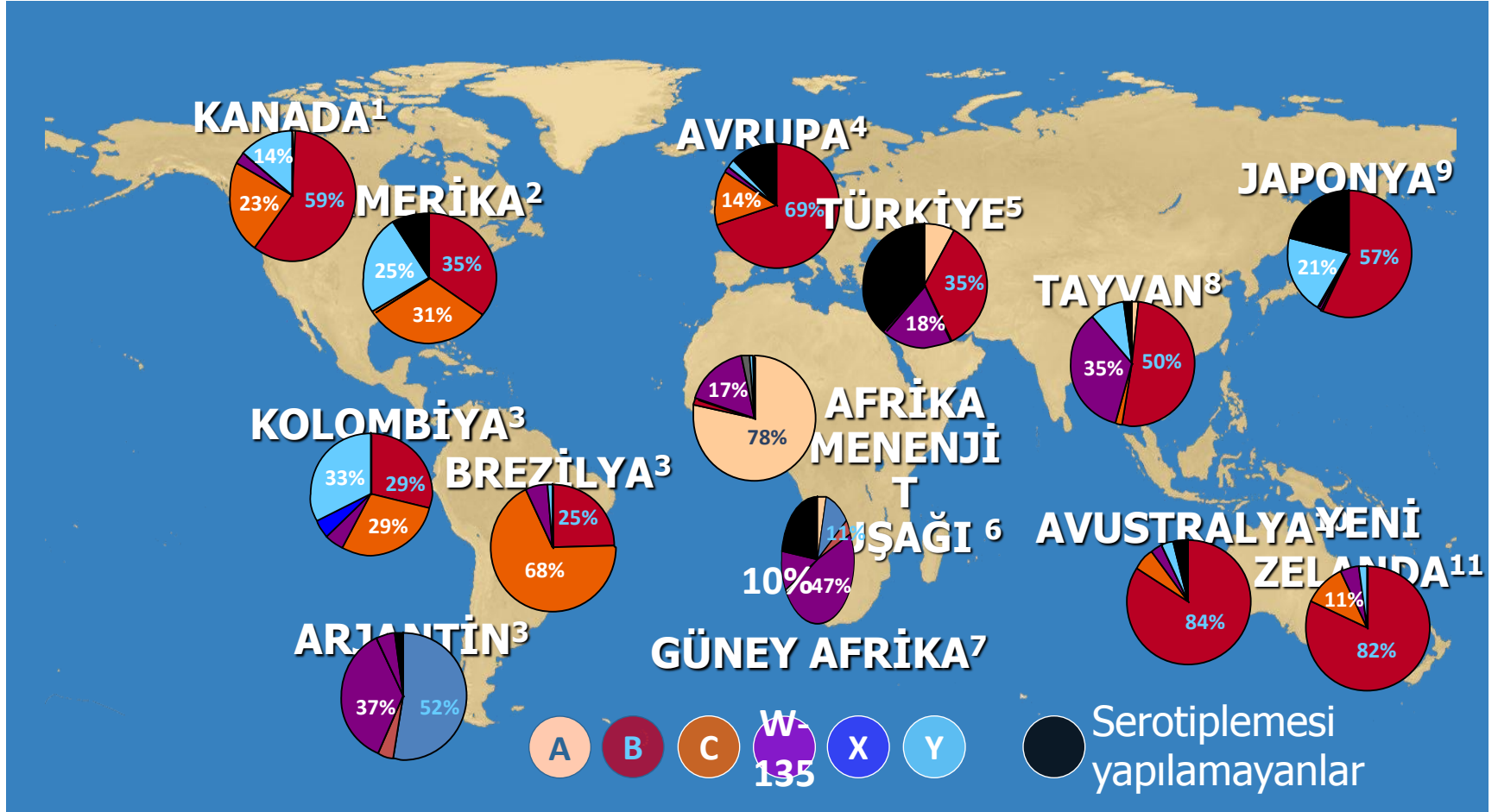
Türkiye Sağlık İstatistikleri Modülü (TSİM) verileri kullanılmıştır.

Neisseria meningitidis hücre yüzeyi



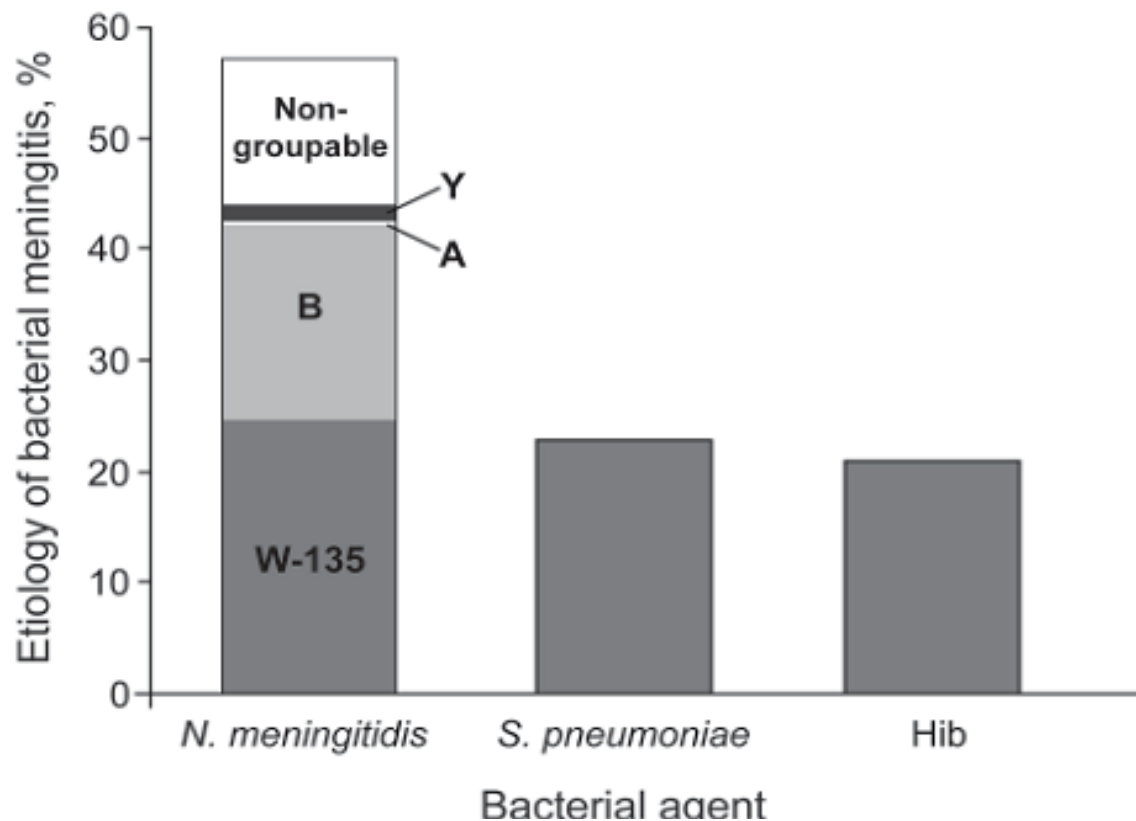
- 13 serogrubu vardır
- 5 serogrup en sık hastalığa yol açar:
- A, B, C, W135, Y
- Hastalığın sıklığı ve serotip dağılımı yıllar içinde değişmektedir

Serogrupların coğrafik dağılımı



A Prospective Study of Etiology of Childhood Acute Bacterial Meningitis, Turkey

Mehmet Ceyhan,* Inci Yildirim,* Paul Balmer,† Ray Borrow,† Bunyamin Dikici,‡ Mehmet Turgut,§ Nese Kurt,§ Aysel Aydogan,¶ Cigdem Ecevit,¶ Yasar Anlar,# Ozlem Gulumser,# Gonul Tanir,** Nuran Salman,†† Nezahat Gurler,†† Nevin Hatipoglu,†† Mustafa Hacimustafaoglu,‡‡ Solmaz Celebi,‡‡ Yavuz Coskun,§§ Emre Alhan,¶¶ Umit Celik,¶¶ Yildiz Camcioglu,†† Gulden Secmeer,* Deniz Gur,## and Steve Gray†



IVİH vakalarında serogrup dağılımı, Türkiye

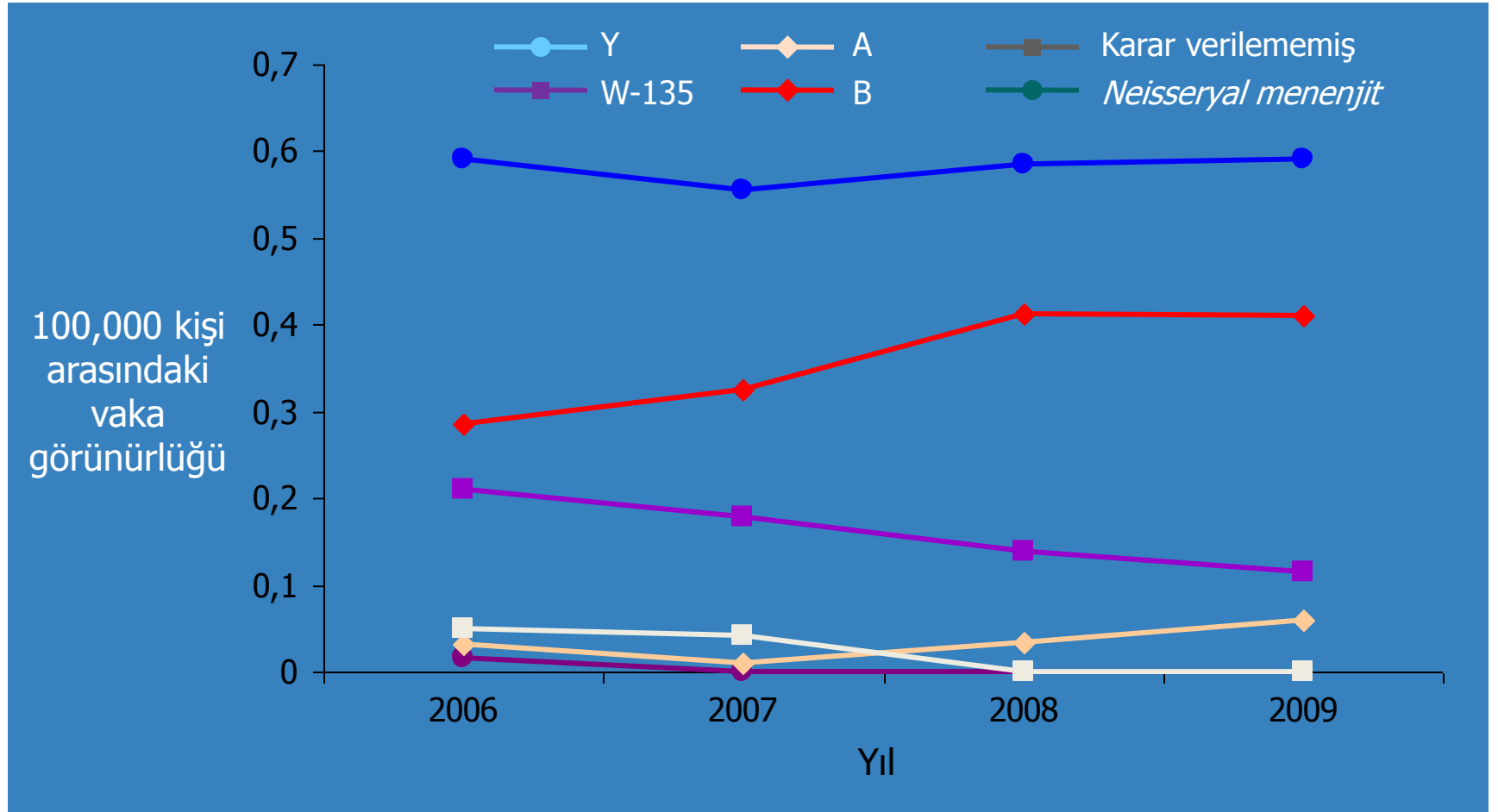
(1974-1991 ve 2006-2012)

Year	Represent s	n	Serogroup distribution in pediatric IMD patients							Ref.
			A	B	C	Y	W135	X	NG	
1974-1981	Central Anatolia	205	19.6 %	33.4 %	15.7 %	?	?	?	27 %	1
1990-1991	Egean	41	2 %	7 %	86 %	0 %	0 %	0 %	5 %	2
2006-2009	Turkey	47	2 %	62 %	4 %	2 %	2 %	2 %	28 %	3
2005-2006	Turkey	138	0.7 %	31.1 %	0 %	2.2%	42.7 %	0 %	23.2 %	4
2007-2008	Turkey	UK	8.3 %	35.1 %	0 %	0 %	17.6 %	0 %	39.0 %	5
2008-2009	Turkey	UK	4.92 %	47.5 %	0 %	1.64 %	18 %	0 %	27.94 %	5
2010-2011	Turkey	64	21.8 %	3.1 %	0%	0%	59.4 %	0 %	15.6 %	5

Serogrup W135'in hac kolnu ST-11 olduğu ülkemizdeki başka çalışmada gösterilmiştir (Abdullah Kilic, Rachel Urwin, Haijing Li, Mehmet A. Saracli, Charles W. Stratton, and Yi-Wei Tang. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, Jan. 2006, p. 222–224.)

1. Berkman E. Anakara'da menengokoksik menenjit salgını. *Mikrobiyol Bül* 1982;16:101-6.
2. Elmastaş H. Meningokoksemide epidemiyoloji. *T Klin Pediatr* 1992;1:58-61.
3. Bakır M. et al.) *J Pediatr Inf* 2011; 5 (Suppl 1): 272 (Oral presentation).
4. Ceyhan M, et al. WSPID, 19-22 November, 2009, Buenos Aires, Argentina (poster presentation).
5. Ceyhan M, et al. Unpublished data,

Türkiye 2006-2009 serogrup dağılımı



Günümüzdeki Meningokok Aşıları

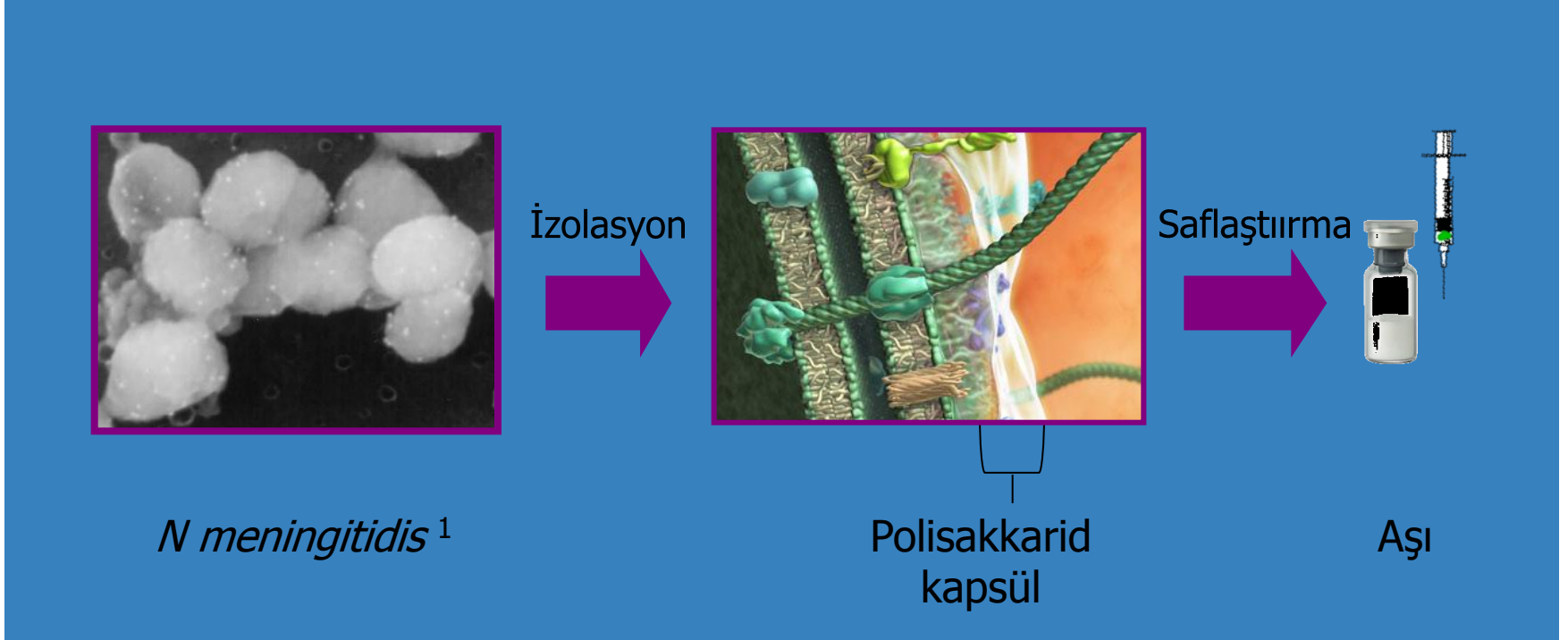
- Polisakkarid aşılar
 - *Neisseria meningitidis*'in kapsüler polisakkaridi
- Dış membran proteini içeren aşı
 - B grubu meningokokların dış membran proteini ve C grubu meningokok kapsül proteini
- Konjuge Aşılar
 - Kapsüler polisakkarid yüksek immünojenitesi olan bir proteine bağlıdır
 - Taşıyıcı protein; Difteri, Tetanoz toksoidi, Difteri çapraz reaktif materyali (CRM 197)



Ters vaksinoloji yöntemi aşıları

B grubu meningokokların DNA sından elde edilen aşılar

Polisakkarid Aşılar



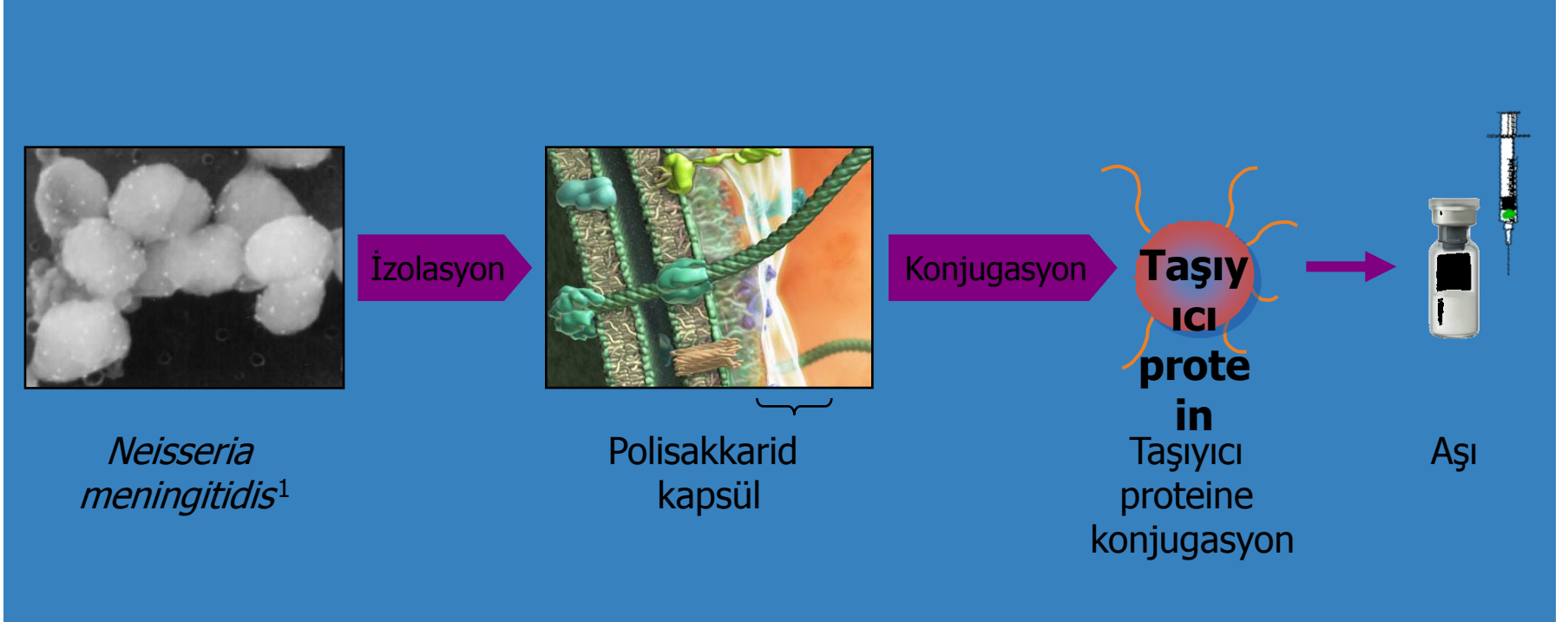
- Antigen: Özgül *Neisseria meningitidis* serogruplarından elde edilmiş saflaştırılmış kapsüller polisakkarid²
- Güvenilir ve etkin kullanım öyküsü²

Polisakkarit aşılar

- İki yaş altında yeterli bağışıklık yanıtı oluşturmazlar
- Bağışıklık belleği oluşturmazlar
- Koruma süresi kısadır
- Pekiştirme etkisi yoktur
- Taşıyıcılığı önlemezler
- Toplumsal bağışıklık sağlamazlar
- Liyofilizedirler, deri altına uygulanırlar



Konjuge Aşılar



- Meningokokkal polisakkaridin taşıyıcı proteine kimyasal konjugasyonu²
- Polisakkarid aşılarla göre immunolojik açıdan üstünlük²

Konjuge aşılar



- Tüm yaş gruplarında immunojenik ve güvenlidir
- Antikor niteliği polisakarit aşıya göre daha yüksektir
- Nasofaringeal taşıyıcılığı azaltır
- Sıvı, tek dozluk ampullerde, kas içine uygulanır
- Toplumsal bağışıklık sağlar
 - Toplumsal bağışıklık için taşıyıcılık oranlarının düşürülmesi gerekir
 - Taşıyıcılığın azalması için aşılama oranlarının yüksek olması gerekmektedir.

MEN ACWY-D (Menactra)

- 2-55 yaş için kullanım onayı var (2005)
- 9-23 ayda 2 doz uygulama onayı aldı (2011)
- Bu yaşlarda risk gruplarına öneriliyor
- Bazı ülkelerde 11-12 yaştaki ergenlere uygulanıyor
- 0.5 ml kas içine uygulanır
- Aşıdan sonra SBA titreleri yüksek
- İstenmeyen etki yerel ağrı ve huzursuzluk

9-23 AY ARASI MENİNGOKOK ENFEKSİYONUNA KARŞI AŞILAMA

RİSK GRUBU	PRİMER AŞILAMA	RAPEL DOZ
Yüksek hastalık riski (İşlevsel ya da anatomik aspleni dışında)	3 ay ara ile 2 doz	Risk sürüyorsa 3 yıl sonrasında ilk pekiştirme
	Eğer 2.doz zamanında yapılmadıysa ilk karşılaşmada	Risk sürüyorsa 5 yıl ara ile pekiştirme dozu
İşlevsel ya anatomik aspleni olguları	2 ay ara ile 2 doz (PCV13 dozundan 1 ay sonra başlanması)	Risk sürüyorsa 3 yıl sonra ilk pekiştirme
		Risk sürüyorsa 5 yıl ara ile pekiştirme dozu

Yüksek risk grupları: Kompleman eksiklikleri (C5--C9, properdin, factor H, factor D), meningokok enfeksiyonları için endemik, hiperendemik ülkelere yolculuk, salgın durumları)

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011 Oct 14;60(40):1391-2.

MEN ACWY-CRM 197 (Menveo)

- 11-55 yaş arasında kullanım onayı var (2010)
- 2 yaş üstü tüm yaşlarda kullanım onayı aldı (2012)
- 2 aylıktan başlayarak kullanım için evre II ve III çalışmaları başarılı
- Aşıdan sonra SBA titreleri (MenACWY-D den) yüksek
- İstenmeyen etki yerel ağrı ve kızarıklık, ergenlerde bulantı ve baş ağrıları polisakkarit aşından fazla)
- Çocukluk çağı aşıları ile birlikte uygulanabilir. (Bir çalışmada Tdab ile uygulamada W135 serotipe karşı antikor gelişimi düşük çıkmış)

MEN ACWY TT (Nmenrix)


- Tetanoz toksoid ile konjuge, serogrup A ve C'nin konjugasyonunda yeni bir "bağlaç" molekülü içerir
- "Bağlaç" molekülünün kullanılmasının nedeni, daha önceki konjuge aşular ile özellikle serogrup A ya karşı antikor yanıtında düşüklük gözlenmesidir
- Değişik çalışmalarda iyi antikor yanıtı ve önemsiz istenmeyen etki bulunmuştur
- 12. ayda tek doz aşı ile oluşan antikorlar diğer konjuge meningokok aşularından yüksek bulunmuştur.
- Men ACWY-D ile karşılaştırıldığında bir çalışmada Men ACWY-TT ile daha yüksek antikor saptanmıştır
- Diğer aşularla eş zamanlı kullanılabilir, daha önce polisakkarit aşı alanlarda güvenlidir

Updated Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010

- 2010 ACIP ergenlere konjuge meningokok aşısı yapılmasını önerdi
- Gerekçeler: Ergen yaşta meningokok enfeksiyonları fazladır
- Ergenlerde nazofarengeal taşıyıcılık sıktır, küçüklere bulaştırabilirler



Aşı takvimi

- Ergenlerde meningokok enfeksiyonları için en riskli yaşlar 15-25 yaş grubu olarak kabul edilir
 - Aşıya karşı oluşan antikor düzeylerinin 5 yıl koruyucu düzeyde kaldığı gösterilmiştir
- 
- Bu gerekçelerle aşılama 11-12 yaşlarda bir doz, 16. yaşta pekiştirme dozu verilmesi biçiminde önerilmiştir
 - 15-16 yaşlarda tek doz aşının koruyucu olabileceğini gösteren çalışmalar da vardır, ancak iki doz aşılamada oluşan antikor düzeyleri daha yüksektir
 - İlk aşılama 16. yaştan sonra yapıldığında pekiştirme gerekmez
 - 21 yaştan büyüklere rutin uygulama gerekmez

- Konjuge meningokok aşısının ergenlikte uygulanan Tdab ya da HPV aşılılarıyla birlikte ayrı yerlerden uygulandığında yeterince immunojenik olduğu gösterilmiştir
- Ergenlerde uygulandığında istenmeyen etkileri polisakkarit aşıdan fazla değildir

Deeks ED Meningococcal quadrivalent (serogroups A, C, w135, and y) conjugate vaccine (Menveo): in adolescents and adults. *BioDrugs*. 2010 Oct 1;24(5):287-97.

- İstenmeyen etkiler arasında Guillian Barré sendromu bildirilmiştir

Guillian-Barre syndrome among recipients of Menectra meningococcal conjugate vaccine-United States.*MMWR* .2005;54;1023-25

Men C

- 1999 da İngiltere'de salgının kontrolu amacıyla uygulamaya girmiştir
- 2 yaş altında kullanılan ilk meningokok aşısıdır
- Hem bebeklerde hem erişkinlerde kullanılabilir
- Ergenlerde hastalık hızını %76 azaltmıştır
- Etkinliği ergenlerde %97, 2-4 ay arasında %66 dır.
- Bağışıklık kısa sürelidir (1 yıl)
- Avrupa Kuzey Amerika ve Avustralya da onaltı ülkede rutin kullanımdadır

İngiltere'deki Aşılama Takvimi

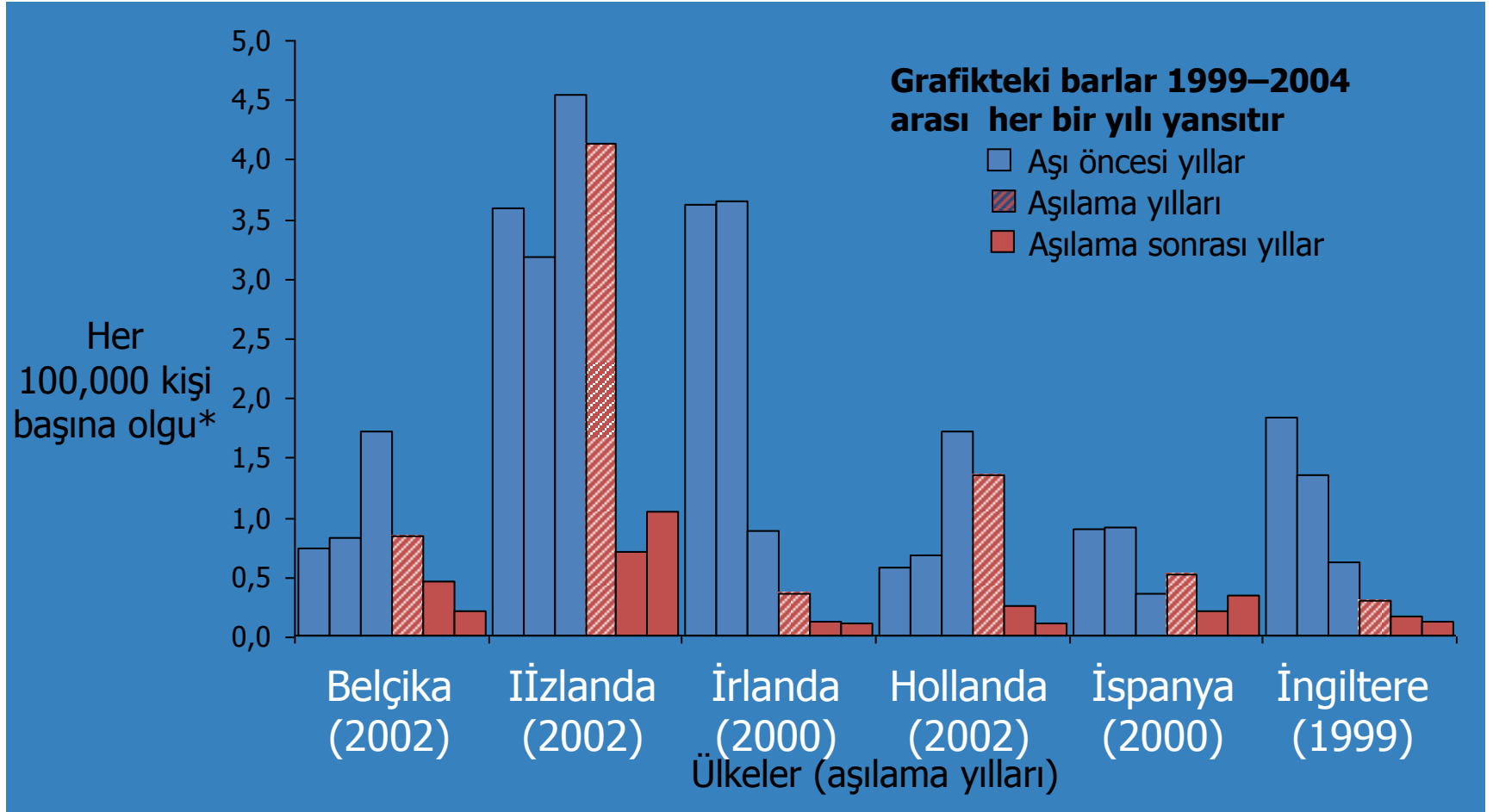
Bebekler, Çocuklar ve Yetişkinler

AŞI*	Age►	Doğum	2 Ay	3 Ay	4 Ay	12 aylıkken	13 aylıkken	3 yaş 4 ay – 5 yaş	13–18 yaş
Difteri , Tetanus, Pertussis (DTaP)			✓	✓	✓			✓	
Inaktive Polio Virus (IPV)			✓	✓	✓			✓	✓‡
<i>Haemophilus influenzae</i> tip b (Hib)			✓	✓	✓	✓			
Meningokok Serogrup C (MenC)				✓	✓	✓			
Pnömonokok (PCV)			✓		✓		✓		
Kızamık, Kabakulak, Rubella (MMR)							✓	✓	
Tetanus, Difteri (Td)									✓‡
Tuberküloz (BCG)		✓†							
Hepatit B (HepB)		✓†							

*Kombinasyon tedavisini işaret ediyor; †Sadece risk grubundakiler; ‡IPV ve Td kombine aşı olarak uygulandı.
Ulusal Sağlık Hizmetleri. Birleşik Krallık. <http://www.immunisation.nhs.uk/files/schedule.pdf>.

Serogrup C Konjuge Meningokok Aşısı Kullanarak Yapılan Aşılama Kampanyasının Uzun Süreli Sonuçları

Avrupa



*Meningokok serogrup C olguları
Trotter CL, et al. *FEMS Microbiol Rev.* 2007;31:101-107.

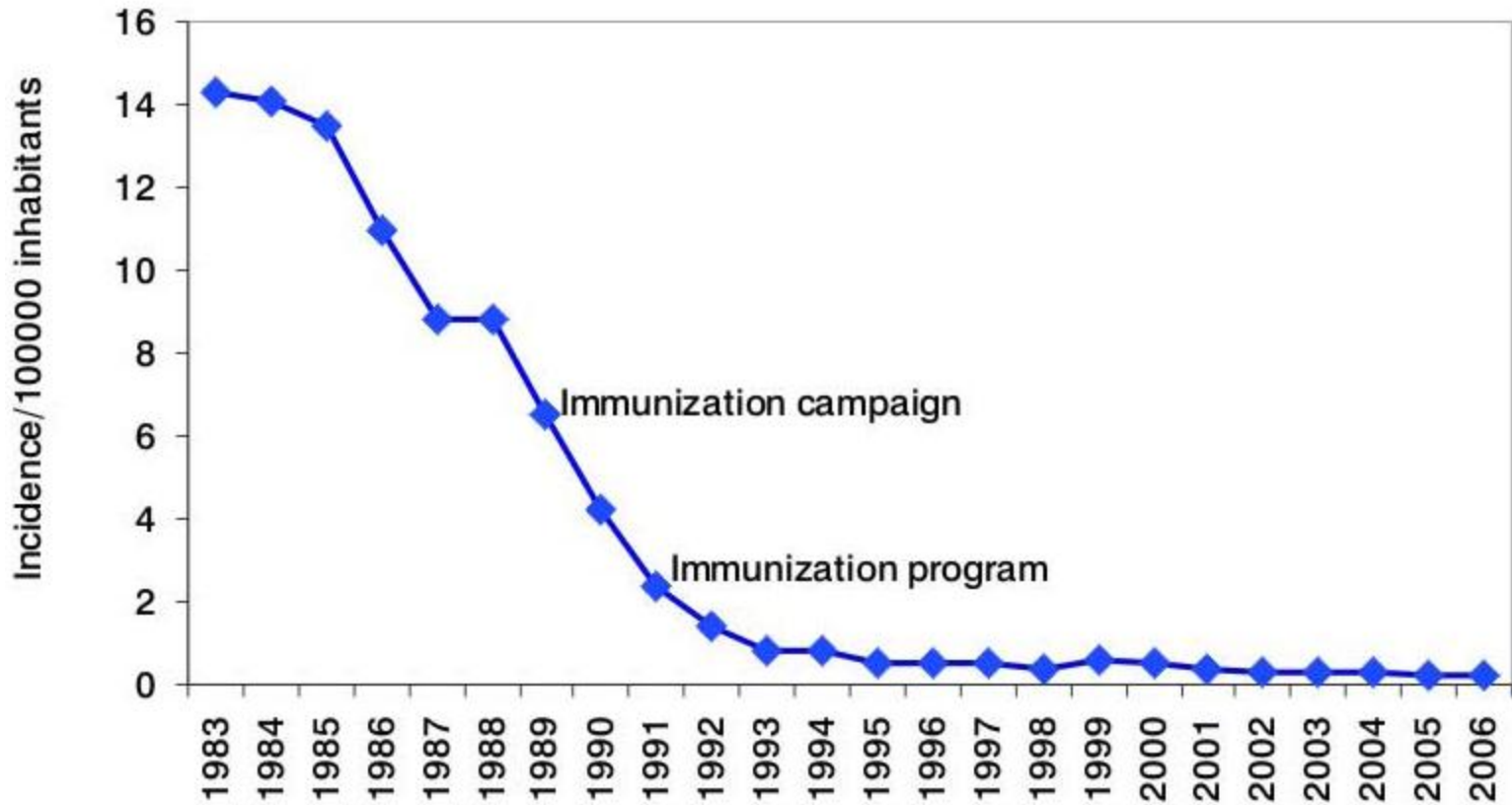
MEN A (MenAfriVac)

- Afrika'da menenjit kuşağında özellikle A serogrup sık görüldüğünden bu bölgede uygulanacak olan tek bileşenli aşıdır
- Burkina Faso, Mali ve Nijer'de 2010 da, Kamerun, Nijerya ve Çad'da 2011 de uygulanmıştır.
- Kampanyalarda 1-29 yaş grubuna uygulanmıştır
- Önemli bir istenmeyen etkisi gözlenmemiştir
- 2011 de aşıllılar arasında hiç hastalık gözlenmemiştir

Meningokok BC (VA-MENGOC-BC)

- Meningokok B'nin dış membran proteini purifiye edilip C grubu kapsül polisakkaridi eklenerek elde edilen aşı
- 1989 dan bu yana Küba ve 16 Güney Amerika ülkesinde 55 milyon doz uygulandı
- 1989-90 da 3 ay-24 yaş arası aşı kampanyası.
- 1991 den bu yana 3. ve 5. ayda 2 doz uygulanıyor
- Küba'da 1980 lerde insidans 14/100 000 den 2006 da 0.4/100 000 e düştü
-

Kübada meningokok hastalığı epidemiyolojisi



4C Men B

- Ters vaksinoloji yöntemiyle üretilmiş bir aşıdır.
- Genom türevi Neisseria antijenleri kullanılır
- NadA: neisserial adhesin A, fHbp: factor H bağlayıcı protein, NHBA: Neisseria heparin-bağlayıcı antigen, NZ PorA 1.4: porin A içeren 4 bileşenli aşı
 - 2, 4, 6, ve 12. aylarda dört doz ve ergenlerde 1-6 ay ara ile 2 doz olarak uygulanmış immunojenik bulunmuştur.
- İki bileşenli rekombinan lipoprotein 2086 aşısı ergenlerde immunojenik bulunmuştur



Katılmunuz için tesekkür ederim