

Konjuge Meningokok ve Pnömonokok Aşıları

Ener Çağrı DİNLEYİCİ

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Eskişehir

Kapsüllü bakteriler (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*) çocuklar ve erişkinlerde invaziv ve non-invaziv enfeksiyonların en sık nedenleri arasında yer almaktadır. Başlangıçta bu etkenlere yönelik polisakarit aşılar geliştirilmiş olup uzun süreden beri kullanılmaktadır. Ancak polisakarit aşuların antikor yanıtı 2 yaşından küçük çocuklarda düşük ve kısa süreli-dir. Bunun yanında polisakarit aşuların taşıyıcılık üzerine etkisinin kısıtlı olması nedeni ile aşılınmayan bireylerde etkinlik (herd immünite) bulunmamaktadır. Polisakarit aşuların uygulanmasını takip eden yıllar içerisinde antikor yanıtı azalmakta ve tekrar doz uygulamalarında antikor yanıtı daha düşük (*hyporesponsiveness*) düzeyde olmaktadır.¹⁻³ Polisakarit aşuların bu dezavantajlarından dolayı konjuge aşuların geliştirilmesi yönünde çalışmalara başlanmıştır. İlk olarak *Haemophilus influenzae type B*'ye yönelik konjuge aşı geliştirilmiş ve aşının uygulamasını takip eden dönemde etken ile ilişkili hastalıkların sıklığında belirgin azalma sağlanmıştır.⁴ Konjuge pnömokok aşularının ilk jenerasyonu olan 7 değerlikli konjuge pnömokok aşısı (PCV7, Prevnar®, Pfizer®) 2000 yılından itibaren ABD'de kullanılmaya başlanmış ve özellikle ülkemiz de dahil olmak üzere gelişmiş ülkelerde yaygın kullanılmaya başlanmıştır. PCV7'den 10 yıl sonra, aşının kapsama oranı genişletilmiş, 10 değerlikli (PCV10, Synflorix®, GSK®) ve 13 değerlikli (PCV13, Prevnar 13®, Pfizer®) konjuge pnömokok aşuları kullanıma girmiştir. Monovalan konjuge meningokok C aşısı başta İngiltere olmak üzere birçok ülkede rutin aşı takviminde uygulanmaktadır. Dört serogrup içeren konjuge meningokok aşularının ilki difteri toksoidi ile meningokok A, C, Y ve W135 polisakaritlerinin konjuge edildiği aşı MenACWY-D'dir (Menactra®, Sanofi Pasteur®). 2010 yılında aynı kapsül antijenlerin CRM197 ile konjuge edilmesi ile elde edilen diğer aşı olan MenACWY-CRM ruhsat almıştır (Menveo®, Novartis®). 4 polisakaritin tetanus toksoidi ile konjuge edildiği meningokok aşısı (MenACWY-TT, GSK®) ve meningokok B polisakaritine yönelik aşı çalışmaları devam etmektedir. Prevnar®, Prevnar13®, Synflorix® ülkemizde ruhsatlı olup, Menactra® ve Menveo® ise ruhsat aşamasındadır.

Konjuge Meningokok Aşıları

Neisseria meningitidis, tüm dünyada çocuk ve erişkinlerde menenjit ve sepsisin en sık nedenleri arasında yer almaktadır. Meningokok enfeksiyonu; hızlı başlangıçlı seyreden, erken tanı ve tedavilerinin bulunduğu kişilerde bile ciddi sekellere ve erken dönemde ölümlere yol açabilen bir klinik tablodur. Erken dönem bulguları non-spesifik olup, birçok viral enfeksiyon ile benzerlikler göstermektedir. Meningokokal hastalıkların ölüm oranı ortalama olarak %10'dur, hastalık sonrası yaşayan kişilerde ise %11-19 oranında ciddi sekellere (sağırılık, konvülsiyonlar, ampütasyon, mental retardasyon) yol açmaktadır.⁵ Toplu yaşam alanları veya endemik bölgelere seyahat ciddi risk gruplarını oluşturmaktadır.⁵⁻⁶ Meningokok enfeksiyonları aşı ile engellenebilir hastalıklar arasında üst sıralarda yer almakta olup, tüm dünyada etkin ve güvenilir meningokok aşuları ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.⁷ Meningokokal hastalıklara neden olan 13 serogrup tanımlanmış olup en sık hastalık oluşturan serogruplar, A, B, C, Y, W135 ve X'tir. Serogruplar coğrafi bölgelere ve yaş gruplarına göre farklı dağılımlar göstermektedir.⁶⁻⁸ Ülkemizde Ceyhan ve ark.'nın⁹ yaptıkları çalışmada meningokok tüm yaş gruplarında menenjit olgularında en sık nedenler arasında saptanmıştır. Ülkemizde serogrup C ile oluşan hastalık tablosu görülmezken, serogrup B ve W135 en sık serogruplar arasında yer almaktadır. Serogrup A ve Y de aynı çalışmada etken olarak izole edilmiştir.⁹ Meningokokal hastalık riski en sık 5 yaşından küçük çocuklarda görülmekte olup, 2. pik adölesan döneminde görülmektedir.⁶ Epidemiyolojik ve yaşa bağlı meningokok serogruplarındaki değişimlerden dolayı ülkelerin meningokok aşısı tercihinde, ülkedeki meningokok seroepidemiolojisi temel ölçüt olmalıdır. Halen tüm meningokok serogruplarını kapsayan ve tüm coğrafi bölgelere uygun bir meningokok aşısı henüz yoktur.⁷

Konjuge meningokok aşularının immünojenitesinin değerlendirilmesi, primer aşılamaı takip eden 1. ayın sonunda serolojik tetkikler ile yapılmaktadır. Fonksiyonel anti meningokokal serogrup A, C, Y, W135 aktivitesi

(SBA), meningokokal polisakarit spesifik IgG, cut-off değerinin üzerinde antikor titresine ulaşan olgu yüzdesi kullanılmaktadır. Serokonversiyon, her antijen için SBA titrelerinin aşılama sonrasında >1:8 olması ve aşılama-yı takip eden 1. ayda SBA titrelerinin 4 kat yükselmesi olarak belirlenmiştir.¹⁰ Yeni geliştirilen konjuge aşılarda 2 yaşından büyük kişilerde polisakarit aşılarda 2 yaşından küçük çocuklarda ise konjuge meningokok C aşısı ile yapılmaktadır.

Meningokok enfeksiyonlarının en sık görüldüğü yaş gruplarından birinin 2 yaşından küçük çocuklar olup polisakarit aşılarda bu yaş grubunda etkisiz olması konjuge aşılarda geliştirilmesi çalışmalarını hızlandırmıştır. İlk olarak monovalan konjuge meningokok C aşısı geliştirilmiş, ABD ve birçok Avrupa ülkesinde rutin aşı takvimine girmiştir. İngiltere’de konjuge meningokok C aşısının rutin uygulamaya girmesini takip eden dönemde, meningokok enfeksiyonlarının sıklığında belirgin azalma sağlanmıştır. Meningokok C konjuge aşısı infant, çocuk, adölesan ve genç erişkinlerde immunojeniktir. Aşının rutin uygulamaya girdiği 1999 yılından günümüze serogrup replasmanına bağlı taşıyıcılık ya da hastalık bildirilmemiştir. İngiltere’de 1999 yılında tüm bebeklerde 2., 3. ve 4. aylarda aşılama ve catch-up kampanyası yapılmış, daha sonrasında büyük çocuk, adölesan ve 23 yaşına kadar olan genç erişkinlerde aşılama yapılmıştır. Aşının yaygın uygulamaya girmesi ile birlikte, taşıyıcılık oranlarında azalmaya paralel aşılama yapılmayan kişilerde hastalık sıklığında azalma (herd immünite) sağlanmıştır. Konjuge meningokok C aşısı uygulayan ülkelerde iki farklı yaklaşım tercih edilmektedir. İngiltere’de primer aşılama ile birlikte, tüm adölesanlara aşılama yapılırken, Hollanda ve Avustralya’da 12. ayda ilk doz, adölesan dönemde ise rapel doz uygulanmaktadır.⁸ Ülkemizde meningokok serogrup C ile ilişkili hastalık tablosu görülmediğinden monovalan konjuge meningokok C aşılarının ülkemizde kullanılması düşünülmemiştir. Bazı ülkelere en sık serogrup olan serogrup C ile *H. influenzae tip B* konjugasyonu olan aşı (Menitorix®, GSK®) rapel aşılama enjeksiyon dozunun azaltılması amacı ile tercih edilmektedir. Bu kombinasyona serogrup Y eklenmesi ile elde edilen aşının (Hib-MenCY-TT) immunojenik ve güvenilir olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.¹¹

Afrika’da menenjit kuşağı diye tanımlanan bölgede epidemik menenjitlere neden olan serogrup A, menenjit olgularının %10’da ölümle sonuçlanmaktadır. 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü ile PATH arasındaki işbirliği sonucunda, bu bölgede kullanılmak üzere konjuge meningokok A aşısı (MenAfriVac®) geliştirilmiştir. Aşı ilk olarak 2010 yılı Aralık ayında Burkina Faso’da, 2011 yılında ise Mali ve Nijer’de uygulamaya başlanmıştır. İlk hedef olarak 1-29 yaş arası 20 milyon kişinin aşılama ve aşının 22 ülkede daha uygulamaya sokulması şeklinde.¹² Bu yaklaşım ile hastalığın yaş grubunda etkinlik yanında, 10 yılda bir tekrarlayan epidemilerden de koruyuculuk sağlanması hedeflenmiştir. Aşılama sonrası, aşının hastalık ve taşıyıcılık etkinliği, Burkina Faso’ya ait geçmiş verileri ile karşılaştırma olanağı sağlayacaktır.¹³

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

MenACWY-D; 2005 yılında FDA tarafından onay almış ve aynı yıl meningokok enfeksiyonu için 11-12 yaş grubundaki tüm adölesanlara ve risk grubunda olan 2-55 yaş arasındaki kişilere uygulanması önerilmiştir.¹⁴ 0.5 ml tek doz aşı her bir serogruptan 4 g içermekte (A, C, Y, W135) ve kapsül polisakaritleri 4.8g difteri toksoidine konjuge edilmiştir. Adjuvan ya da prezervatif içermektedir, intramuskuler uygulanmaktadır.¹⁵ Ülkemizde ruhsat aşamasındadır. Yapılan çalışmalarda MenACWY-D’nin 2-10 yaş arası çocuklarda, adölesanlarda ve erişkinlerde etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir.¹⁵ 2007 yılı Ekim ayında 2-10 yaş arasındaki çocuklara invaziv hastalık riskinin arttığı durumlarda MenACWY-D yapılması önerilmiştir.¹⁶ FDA 2011 yılında MenACWY-D için 9 aylıktan itibaren uygulamaya onay vermiştir. Bu onay ile birlikte, meningokok enfeksiyonlarının en sık görüldüğü küçük çocuklar için aşılama olanağı olmuş, aynı zamanda konjuge aşılarda tercih edilme nedeni olan 2 yaşından önce kullanma ve taşıyıcılıktan korunma konusunda avantaj sağlanmıştır. Aşı, 9. ayda uygulandığında üç ay sonrasında 2. doz uygulaması önerilmektedir. 9. aydan itibaren aşının uygulanması ile ilgili 3700 çocuk içeren 4 klinik çalışma yapılmış, aşının iyi tolere edildiği gösterilmiştir.¹⁷

Adölesanlarda yapılan çalışmalarda MenACWY-D sonrasında antikor titrelerinin aşılama yapılmayan adölesanlara göre yüksek olduğu saptanmıştır ve rapel doz MenACWY-D yapılan olgularda antikor yanıtının iyi olduğu, serogrup A dışındaki serogrurlara ilk kez aşı uygulanan kişilere göre daha yüksek yanıt olduğu görülmüştür.^{14,18} MenACWY-D ile ilgili çocuklarda yapılan çalışmalarda antikor titrelerinin zaman içerisinde azaldığı, özellikle 2 yaşında tek doz aşılama olguların, yarısından fazlasının antikor düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir.¹⁹

MenACWY-D ile diğer Td aşılarının birlikte uygulanmasında etkinlik ve güvenilirlik açısından sorun bulunmamaktadır. MenACWY-D ile diğer adölesan dönemde uygulanan aşılarda ilgili (Hepatit A ve B, HPV gibi) henüz veri bulunmamaktadır. MenACWY-D yan etki profili yönünden güvenilir olduğu gösterilmiştir.¹⁵ Ateş ve lokal reaksiyonlar kabul edilebilir sınırdan olup, genelde polisakarit aşılara göre daha sık gözlenmiştir.¹⁴⁻²⁰ Aşının onaylanması ve ABD’de rutin kullanıma girmesini takip eden dönemdeki yan etki bildirimleri ruhsat öncesi dönemdeki sıklıkla benzerlikler göstermiştir. Ekim 2005 tarihinde aşı yan etki bildirim merkezi, MenACWY-D uygulanan kişilerde nadiren Guillain Barre sendromu olguları saptamışlardır (2005-2008 arasında 33 olgu saptanmıştır, genellikle aşılama sonrası 9-15. günde).¹⁵ Ancak yapılan değerlendirmelerde meningokokal hastalık riskinin aşı ile ilişkili olabilecek Guillain Barre sendromuna göre çok daha fazla olması nedeni ile CDC adölesanlarda rutin uygulamaya devam edilmesi gerektiği yönünde fikir bildirmiştir.²¹

ABD’de konjuge meningokok C aşısı ve Menactra® kullanımını takip eden dönemde invaziv meningokok enfeksiyonlarının sıklığında azalma gözlemlenmiştir.²²

siyonları sıklığında belirgin azalma olmuştur. Ancak, aşı uygulamalarına rağmen 18 yaş civarında görülen hastalık pikinin ise 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 enfeksiyonu için risk tanımlanmış) meningokok C ve Y enfeksiyonları bildirmiş, olguların ortalama yaşı 18 (16-22 yıl) ve aşılamanın üzerinden geçen zaman ise ortalama 3.2 yıl olarak saptanmıştır. Aşı etkinliğine yapılan değerlendirmede, 2010 yılında Menactra® için 5 yıllık sürede %78 olarak saptanmıştır, aşından sonraki ilk yıl için etkililik %91, 2. yıl ise %58 olarak saptanmıştır, adölesanlarda ve bazı risk gruplarında 5 yıl sonrasında tekrarlanması planlanmıştır. ABD'de henüz herd immüniteye dair veri henüz gözlenmemiştir.²²

MenACWY-CRM (Menveo, Novartis)

MenACWY-CRM (Menveo, Novartis), 10 g meningokok A intermediate oligosakarid zinciri ve 5g meningokok C, W135 ve Y oligosakaritlerinin non-toksik difteri proteini CRM₁₉₇'nin N terminaline ve lizin amino grubuna kovalan bağlanmasıyla elde edilmektedir.²³ Aliminyum adjuvanlı formda immunojenisite yönünden fark olmaması nedeni ile adjuvansız form MenACWY-CRM, 2010 yılı Şubat ayında FDA tarafından 11-55 yaş arasında tek doz uygulama için onaylanmıştır.²⁴ 2011 yılı Ocak ayında FDA Menveo'nun kullanım yaşı 2-55 yaş olarak düzenlenmiştir.²⁵

MenACWY-CRM ile 2.3.4. ay ve 2.4.6. aylarda yapılan çalışmalarda etkin serokonversiyon yanıtı alındığı gösterilmiştir (%93-97 ve %81-99).²⁶ 2. 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.²⁶ 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.²⁷ İlk doz uygulamasının 6. ayda yapılması ve 2. dozun 1 yaşında yapılması durumunda serokonversiyon MenA için %86, Men C, W135 ve Y için %100 olarak saptanmıştır.²⁸ 12-24 ay arası çocuklarda 2 doz aşısının uygulanması gereklidir ve iki doz aşı uygulaması sonrasında koruyucu antikor titresini %91-96 oranında sağlanabilmektedir.²⁹ 2-10 yaş arası çocuklarda tek doz MenACWY-CRM uygulaması sonrası olguların %82-95'inde aşılama 1 ay sonrasında yeterli koruyuculuk düzeyine ulaşılmıştır.³⁰ 11-18 yaş arası adölesanlarda tek doz adjuvansız MenACWY-CRM uygulamasının 4 serogrup için %75-96 oranında koruyuculuk sağladığı gösterilmiştir.³¹⁻³² 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.³¹ 12. ayda tek doz MenACWY-CRM uygulanan olgularda MenC için immunojenisite, tek doz MenC konjuge aşı uygulananlar ile benzer olduğu gösterilmiştir.²⁸ Adölesanlarda yapılan tüm çalışmalarda, Menveo'nun

tüm serogrurlara karşı kuvvetli antikor yanıtı sağladığı immunolojik göstergeler ile (hSBA GMT, hSBA titresini >4-8 olan olgu yüzdesi, antikor titresinde aşılama sonrası 1. ayda 4 kat artış gösteren olgu yüzdesi) saptanmıştır.

Mevcut 2 konjuge aşının (MenACWY-D ile MenACWY-CRM) karşılaştırılmasının yapıldığı adölesan çalışmasında MenACWY-CRM'in hSBA titresini 1:8 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. Yan etki sıklığı MenACWY-CRM ve MenACWY-D arasında benzer bulunmuştur. Erişkinlerde Menveo ve Menactra'nın karşılaştırıldığı çalışmalarda da her iki aşının immunojenisite ve reaktogenisitesinin benzer olduğu gösterilmiştir.³² MenACWY-CRM, çocukluk çağı aşı takviminde yer alan difteri, tetanoz, asellüler boğmaca, IPV, HiB, HepB ve bunların kombine formları, Tdap ile uygulanabilmektedir.^{26-27,32-34} CRM197'in taşıyıcı protein olarak kullanan diğer aşı olan PCV-7 ile birlikte uygulamada herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir.²⁶⁻²⁷ MenACWY-CRM uygulaması sonrası Tdap uygulaması ile yanıtta değişiklik olmazken, Tdap sonrası 1. ayda MenACWY-CRM uygulananlarda W135 yanıtında düşme olduğu gözlenmiştir.³³

MenACWY-CRM tüm yaş gruplarında yan etki profili yönünden iyi tolere edildiği gözlenmiştir. Enjeksiyon yerinde eritem ve ağrı en sık bildirilen yan etkilerdir. MenACWY-CRM ile Guillain Barre sendromu gelişimi bildirilmemiştir. Rapel doz uygulaması gerektiğinde, bir önceki dozda uygulanan aşının aynısının uygulanma zorunluluğu yoktur.³⁵ Bunun yanında MenACWY-CRM ile 55 yaşın üzerindeki kişilerde de güvenilir olduğu gösterilmiştir. Latin Amerika'da 65 yaşından büyük 2831 erişkinde yapılan çalışmada, aşının tüm serogrurlar için immün yanıt oluşturduğu gösterilmiştir.³⁶ Menveo®'nun uygulamaya girdiği ülkelerdeki etkinlik verileri henüz değerlendirmeye başlanmıştır.

MenACWY-TT (GlaxoSmithKline®)

MenACWY-TT, 4 meningokok serogrup içermekte (A, C, Y, W135), taşıyıcı protein olarak ise tetanus toksoidi kullanmaktadır. Aşı ile ilgili yapılan çalışmalarda adölesanlarda immünojenik ve güvenilir bulunmuştur. Ostergaard ve ark. (37) iki ayrı çalışmada MenACWY-TT'nin etkinlik ve güvenilirliğini erişkinlerde ve adölesanlarda çalışmışlardır. İlk çalışma 18-25 yaş arasında sağlıklı erişkinlerde Belçika'da, 2. çalışma ise 15-19 yaş arasındaki sağlıklı adölesanlarda Danimarka'da yapılmış ve aşının iyi tolere edildiği ve immünojenik olduğu gösterilmiştir. Ciddi yan etki bildirilmemiş olup, yan etki profili değerlendirildiğinde enjeksiyon yerinde ağrı en sık bulgu olarak saptanmıştır.³⁷ Knuf ve ark.³⁸ tek doz MenACWY-TT'nin 12-14. ayda tek doz ve 3-5 yaş arası çocuklarda tek doz uygulanmasının etkinliği değerlendirdikleri randomize kontrollü çalışmayı 2005-2006 yılları arasında Avus-

turya ve Almanya'da gerçekleştirmişlerdir. Çalışma grubunda aşının immünojenik olduğu, tüm serogruplarda %90'dan fazla serokonversiyon sağladığı gösterilmiştir.

MenACWY-TT ile adölesanlarda yapılan çalışmalarda, 12-14 yaş grubundaki olguların %97.6-100'ünde serokonversiyon sağlanmıştır.³⁸ Çalışmalarda MenACWY-TT iyi tolere edilmiş ve ciddi yan etki gözlenmemiştir. Enjeksiyon yerinde kızarıklık 12-14 ay grubunda en sık görülen yan etki olarak görülmüştür. İrritabilite bazı olgularda görülürken, ateş yalnızca bir olguda gözlenmiştir.³⁸ Aşının yapısında bulunan spacer teknolojisinin serogrup A ve C için avantaj sağladığı gösterilmiştir. Sonuç olarak TT konjuge aşı hem infant döneminde, hem erken çocukluk döneminde iyi tolere edilmiştir. TT konjuge aşı ile kontrol grubundaki aşılarla göre daha uzun süreli yanıt sağlandığı gösterilmiştir.³⁷⁻⁴⁰ MenACWY-TT ile ilgili onay süreci ve çalışmalar devam etmektedir.

Konjuge Meningokok Aşılıarı Uygulama Önerileri

ACIP, 11-18 yaş arasındaki tüm adölesanlara, 2-55 yaş arasında invaziv meningokok enfeksiyonları için risk grubundaki kişilere, bu yıl üniversiteye başlayan, 5 yıl veya daha önce polisakarit/konjuge meningokok aşısı olmuş kişilere 4 değerlikli (A, C, W, Y) konjuge meningokok aşısı yapılmasını önermektedir. Konjuge meningokok aşısının kullanımının 5. yılı ile birlikte antikor titrelerinde azalma olması nedeni ile adölesanlarda 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 enfeksiyonu için tanımlanmış risk grubunda olmayanlara rutin meningokok aşısı önerilmemektedir. Terminal kompleman eksikliklerinde (C5-C9, properdin, Faktör H, Faktör D eksikliği) ve aspleni durumlarında 2 ay ara ile 2 doz meningokok aşısı yapılması, her 5 yılda bir ise rapel doz yapılması önerilmektedir. Tekrar doz 2-6 yaş arasındaki aşılamalar sonrasında 3 yıl içinde, 7 yaşından büyük çocuklarda 5 yılda bir uygulanmaktadır. 11-18 yaş arası HIV pozitif adölesanlarda da 2 ay ara ile 2 doz primer aşılama önerilmektedir. Meningokok laboratuvarlarında çalışanlarda, hacilerde ve Sahra Afrikası'na seyahat edenlerde tek doz aşı yapılması önerilmektedir.²² Ülkemizde konjuge meningokok aşısı bulunmamaktadır. Hacı ve ümre nedeni ile Suudi Arabistan'a gideceklere ve askerlere rutin 4 değerlikli polisakarit meningokok aşısı uygulanmaktadır (Mencevax®, GSK®).

Meningokok Serogrup B Aşılıarı

Serogrup B ilişkili meningokok hastalık tüm dünyada ciddi morbidite ve mortalite nedenidir ve halen dünyada küresel kullanıma uygun ruhsatlı bir meningokok B aşısı bulunmamaktadır. Meningokok B polisakarit aşısı ile il-

gili çalışmalar serogrup B'nin kapsülündeki α 2-8-linked polisialik asit ile fetal beyin hücrelerinin adezyon moleküllerinin benzer olması nedeni ile mümkün değildir ve aynı zamanda kapsül zayıf immünojeniktir. 2008 yılında Novartis tarafından infant ve adölesanlarda, rekombinant konjuge meningokok B aşılıarı (rMenB) ile ilgili çalışmalara başlanmıştır. 150 infanta 2, 4 ve 6 aylarda rMenB uygulanan Faz II çalışmasında, aşının immünojenik olduğu 3 ayrı referans suşa yönelik SBA titesi >4 olan olgu yüzdesinin %89, %96 ve %85 olduğu ve 12. ayda uygulanan rapel doz ile antikor yanıtının %98-100 düzeyine ulaştığı gösterilmiştir. Rekombinant meningokok antijenine, dış membran veziküllerinin eklenmesi ile birlikte porA antijeni dış membran veziküllerini de içereceğinden aşı adayının kapsama oranında belirgin bir yükselme sağlanacaktır. rMenB ile ilgili çalışmalar Faz III aşamasın geçmiş ve onay aşamasına gelmiştir. Wyeth tarafından geliştirilen faktör H bağlayıcı protein ile iki protein varyantı içeren aşı (rLP2086) ile erişkinlerde yapılan çalışmalarda aşının güvenilir olduğu ve olguların %87'sinde 5 antijene antikor yanıtı sağladığı gösterilmiştir. Aşılı kişilerden alınan serum örneklerinin invaziv meningokok enfeksiyonu izolatlarının büyük bölümünü öldürdüğü gösterilmiştir. Reverse vaccinology çalışmaları ile küresel kullanıma uygun ve serogrup B dışında diğer tüm meningokok serogruplarına da etkili olabilecek bir aşı için antijen adaylarının belirlenmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir.⁴¹

Konjuge Pnömokok Aşılıarı

Pnömokok enfeksiyonları tüm dünyada 5 yaş altı çocuklarda en önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. Pnömokok enfeksiyonlarına bağlı morbidite ve mortalitenin önlenmesinde en önemli yöntem çocuklarda pnömokok aşısının uygulanmasıdır.⁴² Konjuge pnömokok aşılıarının ilk temsilcisi olan PCV-7 gelişmiş ülkelerde en sık invaziv hastalık etkeni olan yedi *S. pneumoniae* serotipini içermektedir ve bağlayıcı protein olarak non-toksik difteri proteini olan CRM197 bulunmaktadır. 3 doz PCV7 uygulamasının tüm aşı serotiplerine karşı %82-100 oranında antikor yanıtı sağladığı, 12. ayda uygulanan rapel doz ile antikor yanıtının pekiştirildiği, diğer tüm çocukluk çağı aşılıarı ile birlikte güvenle uygulanabildiği gösterilmiştir. 2000'li yılların başından itibaren PCV7'nin aşı takvimine girmesi ile birlikte, aşı serotiplerine bağlı invaziv pnömokok enfeksiyonlarında hızlı bir azalma, bunu takip eden dönemde de aşı yapılmayan ancak pnömokok enfeksiyonları için duyarlı yaş gruplarında invaziv pnömokok enfeksiyonlarında azalma gözlenmiştir. Aşının yaygın kullanıma girmesini takiben, tüm dünyadan aşıya bağlı menenjit, pnömoni, otit ve ilişkili komplikasyonlarında, nazofaringeal taşıyıcılıkta ve çoğul antibiyotik dirençli pnömokok suşlarında azalma olduğunu gösteren çalışmalar yayımlanmıştır. PCV-7; 2000 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde ulusal aşı takvimine dahil edilmiş olup, sonrasında da ülkemizde dahil olmak üzere birçok ülke aşı takvimine alınmıştır.⁴³

PCV-7 yaygın kullanımı ve ülkelerin epidemiyolojik verilerinin yakın takibi ile birlikte coğrafi bölgeler arasındaki serotip dağılımındaki belirgin farklılıkların gözlenmesi (bazı bölgelerde serotip 1 ve 5 sıklığının yüksek olması); PCV-7 öncesi ve sonrası dönemde bazı serotiplere bağlı enfeksiyonlarda ve antibiyotik direncinde artış olması (serotip 19A) araştırmacıları yeni aşı çalışmalarına yönlendirmiştir.⁴³ Bu amaçla üzerinde çalışılan 10 değerlikli konjuge pnömokok aşısı (PHiD-CV) 2009 yılı Ocak ayında European Medicine Agency (EMA) tarafından onaylanmış ve ülkemizde dahil olmak üzere birçok ülkede ruhsat almıştır.⁴⁴ 13 değerlikli konjuge pnömokok aşısı (PCV-13) ise Food and Drug Administration (FDA) tarafından 2009 yılında onay almıştır ve 2011 yılından itibaren ülkemizde de rutin aşı şemasına girmiştir.⁴⁵

10-Değerlikli Konjuge Pnökokok Aşısı (Phid-Cv, Synflorix, Gsk®)

Protein D konjuge pnömokok aşısı ile ilgili ilk çalışmalar 11-değerlikli konjuge pnömokok aşısı ile başlamıştır (11-Pn-PD).⁴⁶ 11-Pn-PD etkinliği Prymula ve ark.⁴⁶ tarafından Çek Cumhuriyeti ve Slovakya’da yürütülen randomize kontrollü çalışmada klinik bulgu veren otitis media ataklarında %33.6, kültür ile doğrulanmış bakteriyel otitis media ataklarında %42.1, kültür ile doğrulanmış pnömokokal otit ataklarında %51.5, aşı ile ilişkili veya aşının çapraz koruyucu olduğu suşlara bağlı otit ataklarında %65.5 azalma olduğu saptanmıştır. Protein D ile ilişkili olarak aşının *H. influenzae*’ya bağlı otit ataklarında %35.3 olarak koruyucu olduğu saptanmıştır. POET çalışmasında elde edilen yüksek koruyuculuk rakamlarının aşıda taşıyıcı protein olarak kullanılan protein D’ye ile tiplendirilemeyen *H. influenzae* (non-typeable *Haemophilus influenzae*- NTHi) bağlı otitis media olgularında etkili olduğu düşünülmüştür.⁴⁶ POET çalışmasında uygulanan 11-Pn-PD aşısı içerdiği serotip 3 için immünojenik olmakla birlikte, serotip 3’e bağlı otit olgularında koruyucu olduğunun gösterilememesi nedeniyle aşı bileşeninden çıkarılmış ve araştırmalar 10- değerlikli konjuge pnömokok aşısı (PHiD-CV) olarak devam etmiştir. PHiD-CV (Synflorix), PCV-7 içerisindeki serotiplere (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) ek olarak serotip 1, 5, ve 7F içermektedir. Aşı içerisindeki 8 serotipin her biri taşıyıcı protein olarak nontypeable *Haemophilus influenzae* D Proteinine bağlıdır. Geriye kalan 2 serotipten serotip 18 C tetanoz toksoidine, serotip 19F’te difteri toksoidine taşıyıcı protein olarak bağlanmıştır.⁴⁴ Protein D 42kDa ağırlığında tüm *H. influenzae* tiplerinde bulunan bir yüzey protein olup, NTHi için glycerophosphodiester phosphodiesteraz aktivitesini uyaran bir virülans faktörüdür.⁴⁷

Vesikari ve ark.⁴⁸ randomize kontrollü çalışmalarında 1650 çocuğa 2., 3., ve 4. ayda PHiD-CV veya PCV-7 uygulamışlar ve kafa-kafaya değerlendirmede PHiD-CV, PCV-7 ile ortak 5 serotipte “non-inferiority” kriterini sağladığı gösterilmiştir. Primer aşılama sonrası antikorların geometrik ortalamaları (GMC) karşılaştırıldığında ortak 7 serotip için PHiD-CV’nin PCV-7’ye göre tüm ortak serotiplerde düşük olduğu saptanmıştır ancak OPA titreleri yönünden yapılan karşılaştırmada her iki aşı

için benzer sonuçlar elde edilmiştir. 10 değerlikli aşıda bulunan serotip 1, 5, ve 7F’e yönelik serokonversiyon %97-99 düzeyindedir. Rapel doz öncesi bu oranlarda düşme olmakla birlikte rapel doz sonrası ek serotiplere ait antikor yanıtında belirgin artış olduğu gözlenmiştir (%85-95.5). Daha önceden PCV-7 ile aşılanmış çocuklarda, PHiD-CV rapeli sonrası serotip 1 ve 5’e OPA yanıtı düşük olurken, serotip 7F için belirgin OPA yanıtı sağlanmıştır.⁴⁸

Bermal et al.⁴⁹ Filipinlerde 6., 10., 14 haftada 3 kez aşılanan sağlıklı infantlarda PHiD-CV ve PCV-7 etkinliğini araştırmak üzere planladıkları çalışmada, PHiD-CV’nin ortak serotipler için immünojenik olduğu ve “non-inferiority” kriterini sağladığı, ek serotipler için ise immünojenik olduğunu göstermişlerdir. Filipinler’de, aşı sonrası yeterli antikor titresine ulaşan çocuk sayısı Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalara göre belirgin yüksek olarak saptanmıştır. Bermal ve ark.⁴⁹ PHiD-CV etkinliğini aşı içerisinde yer almayan serotip 6A ve 19A içinde araştırmışlar ve çalışma sonucunda serotip 19A için eşik değerin üzerinde antikor yanıtı oluşturan hasta yüzdesinin PHiD-CV grubunda PCV-7’e göre yüksek olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada Bermal ve ark.,⁴⁹ Polonya’da 285 çocukta 2., 4. ve 6. ayda uygulanana primer aşılama sonrası PHiD-CV ve PCV-7 etkinliğine bakmışlar ve çalışma sonucunda Vesikari ve ark.⁴⁸ çalışmasına benzer sonuçlar saptanmıştır. Polonya çalışmasında, Filipinler çalışmasında olduğu gibi serotip 19A için antikor yanıtı oluşturan çocukların yüzdesinin PCV-7’e göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Wysocki ve ark.⁵⁰ PHiD-CV immünojenitesini diğer çocukluk çağı aşısı ile değerlendirdikleri çalışmalarında, primer aşılama sonrası OPA yanıtının ortak serotipler için benzer olduğu göstermişlerdir.⁵⁰

EMA, başlangıçta PHiD-CV ruhsatlandırması sırasında aşısı 6 hafta ile 2 yaş arasındaki çocuklarda 3 + 1 doz şeması ile uygulamasını önermiştir.⁵¹ EMA 2011 yılında PHiD-CV’nin 5 kullanımında üst yaş sınırı 5 yaş olarak belirlemiştir.⁵² Bununla birlikte İngiltere, İskandinav ülkeleri, ve İtalya gibi PCV-7’yi 2+1 doz şeması ile takvime alan ülkelerde olumlu sonuçlar bildirilmesi, PHiD-CV ile de 2+1 şemasında uygulama ile ilgili çalışmalar için yol gösterici olmuştur.⁴³ 2+1 şeması ile uygulanan PHiD-CV ile PCV-7 immünojenitesinin benzer düzeylerde olduğu gösterilmiştir.⁵³

PHiD-CV’nin diğer çocukluk çağı aşısı ile birlikte uygulanmasının etkin ve güvenilir olduğunu gösterilmiştir. Farklı kombinasyonlarda ve şemalarda uygulanan hepatit B, asellüler boğmaca, polio, tetanoz, difteri, meningokok C, HiB antijenlerinin PHiD-CV le birlikte uygulanmasının immünojenite üzerine olumsuz etkisi bulunmadığı gösterilmiştir. Taşıyıcı protein olarak kullanılan Protein D ile diğer çocukluk çağı aşısındaki antijenler ile de olumsuz bir etkileşim saptanmamıştır.⁵⁴ Chevallier ve ark.⁵⁵ 4004 çocukta PHiD-CV ile PCV-7 için primer aşılama ve rapel aşılama sonrası yan etki yönünden fark saptamamışlardır. PHiD-CV ile yapılan maliyet-etkinlik analizi çalışmalarında aşının özellikle

otit etkinliği göz önüne alındığında maliyet-etkin olduğu gösterilmiştir.⁵⁶⁻⁵⁷

Sonuç olarak PHiD-CV ile ilgili yapılan çalışmalar aşının etkin ve güvenilir olduğu yönündedir. Güney Amerika'da yapılan ve aşının pnömönideki etkinliği ile ilgili COMPAS çalışmasının sonuçları, aşının tüm nedenlere bağlı pnömönilerde %20'den fazla azalma sağladığını göstermektedir.⁵⁸ Bu etkinin yanında aşının NTHi ilişkili hastalıklardan koruyuculuğu ile ilgili çalışmalar henüz sonuçlanmamıştır.⁵⁹ Sonuç olarak PHiD-CV özellikle PCV-7'ye ek serotipler –özellikle serotip 1 ve 5'in ciddi problem olduğu ülkelerde- ile pnömokok enfeksiyonların kontrolünde ciddi katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Aşı 2011 yılı içerisinde GAVI desteği ile Kenya'da ulusal aşı takvimine alınmıştır. Aşının rutin uygulamaya girdiği bölgelerdeki hastalık sürveyansı aşı etkinliği konusunda net fikir verecektir.

13-Değerlikli Konjuge Pnömonok Aşısı (Pcv-13)

13- değerlikli konjuge pnömokok aşısı (PCV-13, Pfizer®) PCV-7 ile aynı taşıyıcı proteini kullanmakta ve PCV-7 de bulunan serotiplere ilave olarak 6 ek serotip (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) içermektedir.⁴⁵ PCV-13 ile ilgili ilk Faz-1 çalışmasında erişkinlerde polisakarit aşından daha immünojenik olduğu gösterilmiştir. PCV-13'ü sağlıklı infantlarda, 2.,4.,6. ve 12-15. aylarda uygulamış ve tüm serotipler için %92-100 serokonversiyon olduğunu göstermişlerdir. 12-15. aylarda uygulanan rapel doz sonrası immün yanıtın, rapel doz öncesine göre belirgin arttığını göstermişlerdir.⁴⁵

Grimprel ve ark.⁵⁹ Fransa'da PCV-13'ü 2., 3., 4. aylarda diğer rutin çocukluk çağı aşıları ile birlikte uyguladıkları çalışmalarında, PCV-13'ün tüm serotipler için yeterli antikor yanıtı oluşturduğunu saptamışlardır. Kieninger ve ark.,⁶⁰ Almanya'da 604 çocukta 2., 3., 4. ve 12-15. ayda uygulanan 4 doz PCV-13 ve PCV-7 etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında, ortak serotipler için antikor titreleri ve OPA yanıtı açısından PCV-13'ün PCV-7'e benzer olduğunu göstermişler, rapel doz sonrası antikor yanıtının yeterli düzeylere ulaştığını bildirmişlerdir. PCV-13'ün içerdiği ek 6 serotip için, fonksiyonel OPA yanıtının PCV-7'ye göre 10-100 kat yüksek olduğu saptanmıştır. Klinger ve arkadaşları⁶¹ İngiltere'de 2. ve 4. aylarında iki doz PCV-13 ve PCV-7 uygulanan 278 sağlıklı çocukta yürüttükleri çalışmalarında, PCV-13 İngiltere rutin aşı takviminde birlikte uygulandığı diğer çocukluk çağı aşıları ile immünojenik olarak saptanmıştır.⁶²

PCV-13 ile ilgili yapılan güvenlik çalışmaları sonucunda, PCV-13'ün çocuk ve erişkinlerde iyi tolere edildiği gözlenmiştir. Faz çalışmaları sırasında PCV-13 ile ilgili ciddi bir yan etki bildirimi olmamıştır. Yan etki profili yönünden PCV-7 ile yapılan karşılaştırmalı Faz III çalışmalarında ateş, lokal enjeksiyon yeri reaksiyonu sıklığı açısından PCV-13 ile PCV-7'nin benzer olduğu gösterilmiştir. PCV-13 ile ilgili Faz 3 çalışmalarına göre PCV-13 ile diğer çocukluk çağı aşılarının güvenle yapılabileceğini, aşıların birlikte uygulanmasının hem PCV-13 hem

de beraber uygulanan aşıların immünojenitesi üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir.⁶³

PCV-13 ile yapılan mevcut çalışma sonuçlarına göre PCV-13 çocuklarda immünojenik ve güvenilir olduğu görülmektedir. Son epidemiyolojik çalışmalara göre PCV-13 tüm dünyada invaziv enfeksiyonlara neden olan pnömokok serotiplerinin %90'dan fazlasını içermektedir. Alaska'da PCV13 uygulaması dünyada en erken başlayan bölge olup, bu bölgede 13 serotipe bağlı invaziv hastalık görülmemiştir.⁶⁴ Bunun yanında PCV13 ile erişkinlerde yapılan çalışmalarda aşının immünojenik ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. PCV-13'ün erişkinlerde ve yüksek risk grubundaki hastalarda etkili olacağı beklenmekte ve başta serotip 19A olmak üzere pnömokok ile ilişkili enfeksiyonlardan korunmada erişkin popülasyonda uygulanması hedeflenmektedir. Şu anda erişkinlerde toplum kaynaklı pnömöniden korunmada PCV-13'ün etkisinin değerlendirildiği bir çalışma devam etmektedir.⁶⁵

ABD'de ve ülkemizde dahil olmak üzere birçok PCV7 kullanan ülkede PCV13'e geçilmiştir. GAVI ve AMC desteği ile PCV13 Nikaragua'da da uygulanmaya başlanmıştır. 2011 yılı itibari ile ACIP, 2-59 ay arasındaki tüm çocuklara ve 60-71 ay arasında pnömokok enfeksiyonları için risk grubunda olan tüm çocuklara PCV13 uygulamasını önermiştir. Daha önceden PCV7 dozu almamış 2-59 ay arası çocuklarda, aşı 2.,4., 6., 12 ve 15. aylarda uygulama önerilmektedir. Rapel doz uygulaması 12-15. aylarda olup, genellikle, son primer dozdan en az 8 hafta sonra uygulanmalıdır.⁶⁶

Daha önceden PCV7 ya da PCV13 uygulanmamış sağlıklı 7-11 ay arası bebeklerde 3 doz aşı (ilk 2 doz 2 ay ara ile, 3. doz 12-15. aylarda), 12-23 ay arasında 2 doz PCV13 uygulaması, 24-59 ay arasında sağlıklı çocuklara tek doz PCV13, 24-71 ay arasında, altta yatan hastalığı olan çocuklarda 2 doz PCV13 yapılması önerilmektedir. 24. aydan küçük bebeklerde daha öncede en az 1 doz PCV7 yapılmış olan çocuklarda aşılama PCV13 ile devam edilmesi önerilmektedir. 14-59 ay arasında daha önceden 4 doz PCV7 yapılmış sağlıklı çocuklarda ve risk gruplarında tek doz PCV13 yapılması yeterli olacaktır. 6-18 yaş arasında invaziv pnömokok enfeksiyonları için risk grubunda olan çocuklara (aspleni, orak hücreli anemi, HIV, koklear implant, BOS kaçağı) daha önceden PCV7 ya da polisakarit aşı yapıp yapılmadığına bakılmaksızın tek doz PCV13 yapılması önerilmektedir. 2 yaşından büyük çocuklarda PCV13 şemasını tamamladıktan 8 hafta sonrasında 23 valan polisakarit pnömokok aşısı yapılması önerilmektedir.⁶⁶

Çocuklarda ve erişkinlerde yeni konjuge aşılar üzerine çalışmalar devam etmektedir. Bunların arasında çocukluk çağı Salmonella typhi ve Shigella dysenteriae type 1 enfeksiyonlarından koruyucu konjuge aşılar ile ilgili aşılar bulunmaktadır. Salmonella typhi'nin, rekombinant mutant Pseudomonas aeruginosa ekzoprotein A ile konjugasyonundan elde edilen Vi-rEPA aşısının çocuklarda etkili olduğu gösterilmiştir. Grup B streptokok konjuge aşısı ile, annelerin aşılama ile yenidoğan dönemindeki enfeksiyon sıklığının azaltılabileceği düşünülmektedir.⁶⁷

Oral ve ya parenteral yoldan uygulanabilecek aşular için yeni konjugasyon proteinleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir. 15 serotip içeren pnömokok aşularını ile ilgili çalışmalar Faz II sonuçlarına gelinmiştir.⁴² Meningokok B aşısı ise ruhsat başvurusu aşamasına gelmiştir. Tüm dünyada mevcut durum, yeni aşuların geliştirilmesi yanında, mevcut aşuların hastalığın sık kullanıldığı bölgelere ulaştırılması, yaygın kullanılması ve başta çocuklar olmak üzere enfeksiyon hastalıkları ile ilişkili morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır.

Kaynaklar

- O'Brien KL, Santosham M. Potential impact of conjugate pneumococcal vaccines on pediatric pneumococcal diseases. *Am J Epidemiol*. 2004; 159: 634-644.
- O'Brien KL, Dagan R. The potential indirect effect of conjugate pneumococcal vaccines. *Vaccine*. 2003; 21: 1815-1825.
- Poolman J, Borrow R. Hyporesponsiveness and its clinical implications after vaccination with polysaccharide or glycoconjugate vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2011; 10: 307-322.
- Morris SK, Moss WJ, Halsey N. Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine use and effectiveness. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8: 435-443.
- Gardner P. Prevention of meningococcal disease. *New Engl J Med* 2006; 355: 1466-1473.
- Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. *Lancet* 2007; 369: 2196-2210.
- Khatami A, Pollard AJ. The epidemiology of meningococcal disease and the impact of vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2010; 9: 285-298.
- Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. 2009; 27 Suppl 2: B51-63.
- Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P, et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14:1089-1096.
- Balmer P, Borrow R. Serologic correlates of protection for evaluating the response to meningococcal vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2004; 3: 77-87.
- Nolan T, Lambert S, Robertson D, et al. A novel combined Haemophilus influenzae type b-Neisseria meningitidis serogroups C and Y-tetanus-toxoid conjugate vaccine is immunogenic and induces immune memory when co-administered with DTPa-HBV-IPV and conjugate pneumococcal vaccines in infants. *Vaccine*. 2007; 25: 8487-8499.
- Sow SO, Okoko BJ, Diallo A, et al. Immunogenicity and safety of a meningococcal A conjugate vaccine in Africans. *N Engl J Med*. 2011; 364: 2293-2304.
- Kristiansen PA, Diomandé F, Wei SC, et al. Baseline meningococcal carriage in Burkina Faso before the introduction of a meningococcal serogroup A conjugate vaccine. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18:435-443.
- 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: 1-21.
- Pace D, Pollard AJ, Messonier NE. Quadrivalent meningococcal conjugate vaccines. *Vaccine*. 2009; 27 Suppl 2: B30-41.
- 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: 462-465.
- <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm131170.pdf>
- 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: 907-913.
- 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: 4307-4314.
- 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: 57-62.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Guillain-Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine—United States, June 2005-September 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006; 55: 1120-1124.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines --- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011; 60: 72-76.
- Bardotti A, Averani G, Berti F, et al. Physicochemical characterisation of glycoconjugate vaccines for prevention of meningococcal diseases. *Vaccine* 2008; 26: 2284-96.
- 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: 273.
- 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: 1018-9.
- Snape MD, Perrett KP, Ford KJ, et al. Immunogenicity of a tetravalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 173-184.
- 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: 186-193.
- 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: 259-267.
- 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.
- Black S, Klein NP, Shah J, Bedell L, Karsten A, Dull PM. Immunogenicity and tolerability of a quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in children 2-10 years of age. *Vaccine*. 2010; 28: 657-63.
- 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: 86-91.
- Jackson LA, Baxter R, Reisinger K, Karsten A, Shah J, Bedell L, Dull PM; V59P13 Study Group. Phase III comparison of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine with the licensed meningococcal ACWY conjugate vaccine in adolescents. *Clin Infect Dis*. 2009; 49: e1-10.
- 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: 3171-3179.
34. Gasparini R, Conversano M, Bona G, Gabutti G, Anemona A, Dull PM, Ceddia F. 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: 537-544
 35. 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: 21-33.
 36. Stambouliau 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: e868–e875.
 37. Ostergaard L, Lebacqz E, Poolman J, Maechler G, Boutriau D. Immunogenicity, reactogenicity and persistence of meningococcal A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid candidate conjugate (MenACWY-TT) vaccine formulations in adolescents aged 15-25 years. *Vaccine*. 2009; 27: 161-168.
 38. Knuf M, Kieninger-Baum D, Habermehl P, et al. A dose-range study assessing immunogenicity and safety of one dose of a new candidate meningococcal serogroups A, C, W-135, Y tetanus toxoid conjugate (MenACWY-TT) vaccine administered in the second year of life and in young children. *Vaccine*. 2010; 28: 744-753.
 39. 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. Buenos Aires, Argentina, 18–22 November 2009 (Abstract 568).
 40. Vesikari T, Karvonen A, Lindbland N et al. Immunogenicity of one dose of an investigational meningococcal tetravalent tetanus-toxoid conjugate (MenACWY-TT) vaccine in toddlers and children after one year. Presented at: 6th Annual Meeting of the World Society for Pediatric Infectious Diseases – WSPID. Buenos Aires, Argentina, 18–22 November 2009 (Abstract 582).
 41. Granoff DM. Review of meningococcal group B vaccines. *Clin Infect Dis*. 2010; 50 Suppl 2: S54-65.
 42. Dinleyici EC. Current status of pneumococcal vaccines: lessons to be learned and new insights. *Expert Rev Vaccines*. 2010; 9: 1017-22.
 43. Dinleyici EC, Yargic ZA. Pneumococcal conjugated vaccines: impact of PCV-7 and new achievements in the postvaccine era. *Expert Rev Vaccines*. 2008; 7: 1367-1394.
 44. Dinleyici EC, Yargic ZA. New conjugated pneumococcal vaccine: 10-valent vaccine using protein D from nontypeable H. influenzae as the protein carrier (PHiD-CV). *Expert Rev Anti Infective Ther* 2009; 7: 1063-1074.
 45. Dinleyici EC, Yargic ZA. Current knowledge about an investigational 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-13). *Expert Rev Vaccines* 2009; 8: 977-986.
 46. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and nontypeable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006; 367(9512): 740-748.
 47. Forsgren A, Riesbeck K, Janson H. Protein D of *Haemophilus influenzae*: a protective nontypeable H. influenzae antigen and a carrier for pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: 726-731.
 48. Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28(4 Suppl): S66-76.
 49. Bernal N, Szenborn L, Chrobot A, et al. The 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) coadministered with DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines: assessment of immunogenicity. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28(4 Suppl):S89-96.
 50. Wysocki J, Tejedor JC, Grunert D, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with different neisseria meningitidis serogroup C conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28(4 Suppl): S77-88.
 51. http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Synflorix_1312009en.pdf.
 52. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/22743/SPC/>
 53. Silfverdal SA, Høgh B, Bergsaker MR, et al. Immunogenicity of a 2-dose priming and booster vaccination with the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28:e276-82.
 54. Knuf M, Szenborn L, Moro M, et al. Immunogenicity of routinely used childhood vaccines when coadministered with the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV). *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(4 Suppl): S97-S108.
 55. Chevallier B, Vesikari T, Brzostek J, et al. Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28(4 Suppl):S109-18.
 56. Dinleyici EC, Yargic ZA. 27th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Disease. *Expert Rev Vaccines*. 2009; 8(9):1143-9.
 57. Talbird SE, Taylor TN, Knoll S, Frostad CR, Garc'a Mart' S. Outcomes and costs associated with PHiD-CV, a new protein D conjugate pneumococcal vaccine, in four countries. *Vaccine*. 2010; 28 Suppl 6: G23-9.
 58. Tregnaghi W, Sáez-Llorens X, López P et al. Evaluating the efficacy of 10-valent non-typeable *Haemophilus influenzae* Protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) against community acquired pneumonia in Latin America. 29th Annual Meeting of European Society for Pediatric Infectious Disease, 6-11 June, The Hague, Netherlands. Abstract No: 1411.
 59. Palmu AA, Nieminen H, Jokinen J et al. FinIP: A cluster randomized trial of the Pneumococcal *Haemophilus influenzae* Protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Finland-update on study contact. 29th Annual Meeting of European Society for Pediatric Infectious Disease, 6-11 June, The Hague, Netherlands. Abstract No: 857.
 60. Grimprel E, Wysocki J, Boissard F, Thomas S, Mwawasi G, Reynolds D. Immunogenicity and safety of fully liquid DTaP(5)-IPV-Hib compared with DTaP(3)-IPV/Hib when both coadministered with a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) at 2, 3, 4, and 12 to 18 months of age: A phase III, single-blind, randomised, controlled, multicentre study. *Vaccine*. 2011.
 61. Kieninger DM, Kueper K, Steul K, et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine*. 2010;28: 4192-4203.
 62. 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. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29: e80-90.
 63. Gimenez-Sanchez F, Kieninger DM, Kueper K, et al. Immunogenicity of a combination vaccine containing diphtheria toxoid, tetanus toxoid, three-component acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio virus, and *Haemophilus influenzae* type b when given concomitantly with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2011; 29: 6042-48.
 64. Singleton R, Wenger J, Klejka JA et al. Impact of the 13 valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in Alaska Native children. Results of a clinical trial. 29th Annual Meeting of European Society for Pediatric Infectious Disease, 6-11 June, The Hague, Netherlands. Abstract No: 691.

65. Hak E, Sanders EA, Verheij TJ, et al. Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *Neth J Med* 2008; 66: 378-83.
66. 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). *MMWR Recomm Rep.* 2010; 59(RR-11): 1-18.
67. Seale A, Finn A. What is the best way to use conjugate vaccines? *Curr Opin Infect Dis.* 2011; 24: 219-24.