



doi • 10.5578/tt.5926

Tuberk Toraks 2014;62(2):154-159

Geliş Tarihi/Received: 23.07.2013 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 21.04.2014

DERLEME
REVIEW

Akciğer hastalıklarında pnömokok hastalıkları riski ve erişkin aşılmasının önemi

Abdullah SAYINER¹
Arzu MİRİCİ²
Aykut ÇİLLİ³
Esra UZASLAN⁴
Murat AKOVA⁵
Mustafa Hikmet ÖZHAN¹
Oğuz KILINÇ⁶

- ¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
² Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Ege University, Izmir, Turkey
³ Çanakkale 18 Mart Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye
⁴ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Canakkale 18 March University, Canakkale, Turkey
⁵ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye
⁶ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Akdeniz University, Antalya, Turkey
⁴ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
⁴ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey
⁵ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
⁵ Unit of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey
⁶ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
⁶ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey

1. UZLAŞI RAPORUNUN AMACI ve SÜREÇ ÖZETİ

1.1. Giriş

Streptococcus pneumoniae'nin neden olduğu pnömokok hastalıkları tüm dünyada her yıl 1.600.000 kişinin ölümüne yol açmaktadır (1,2). Invaziv hastalık insidansı 18-34 yaş arası kişilerde 100.000'de 3.8 iken, 65 yaş ve üzeri yetişkinlerde 36.4'tür (3). Pnömokok hastalıklarının sıklığı ve mortalitesi 50 yaşından itibaren hızla artmaktadır (4,5). Yaşın yanı sıra, belirli risk faktörleri de [kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) astım, sigara vb.] pnömokok hastalığı geçirme olasılığını artırmaktadır (6,7).

Belirli komorbiditesi olan kişilerde pnömokok hastalıklarının daha sık görülebileceği ve daha ölümcül seyredebileceği gösterilmiştir. Invaziv pnömokok hastalığının insidansının sağlıklı erişkinlerde 100.000 kişide 8.8 iken, diyabetli yetişkinlerde 51.4, kronik akciğer hastalığı olan kişilerde 62.9, kronik kalp has-

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Aykut ÇİLLİ
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları
Anabilim Dalı, ANTALYA - TURKEY
e-mail: aykutcilli@hotmail.com

talığı olan kişilerde 93.7 ve alkol kullanımı olan kişilerde 100.4 düzeyinde olduğu bildirilmiştir (8).

KOAH olan hastalarda pnömokok infeksiyonu insidans verisi azdır fakat bu hastalar pnömokok infeksiyonları için risk altında olarak değerlendirilir. Pnömonisi olan hastalar arasında, KOAH en fazla bildirilen komorbitedir. Pnömonisi olan KOAH'lı hastalarda hastaneye yatışlar, hava yolu obstrüksiyonunun şiddetiyle artmaktadır (9).

Alevlenmeler [Toplumda Gelişen Pnömoniden (TGP) daha az ciddi bir hastalık olarak görülmeyle birlikte] KOAH'lı hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir (9). Özellikle 65 yaş üzeri KOAH'lılar TGP açısından risk altındadır (10). Bazı çalışmalarda, eşlik eden KOAH'ın TGP mortalitesini artırdığı bildirilmiştir (11-13).

Kronik bronşitte alevlenmelerin yaklaşık %50'si bakteriyel infeksiyonlarla oluşur. Pnömokoklar bakteriyel alevlenmelerin yaklaşık 3'te 1'inden sorumludur. Solunum yolunda sürekli bakteriyel kolonizasyonu olan KOAH'lı hastalarda artmış alevlenme riski vardır (9).

TGP olgularının çoğunda etkenleri izole etmek mümkün olmamaktadır. Bu mümkün olsa da zaman almaktadır. Ülkemizde TGP olgularını kapsayan çalışmalara genel olarak bakıldığında, etyolojik ajan saptama oranlarının %21-%62.8 arasında değiştiği görülmektedir (14).

Otuz yıllık bir dönemde yayınlanmış 122 çalışmanın kapsandığı bir meta-analizde pnömokokların TGP'lerin %66'sından sorumlu olduğu gösterilmiştir (15). İnfluenza ve pnömokok aşısı ile immünizasyon (sigarayı bırakma, inhale uzun etkili bronkodilatörler veya inhale kortikosteroid tedavileri ile beraber) KOAH'lı hastalarda alevlenmeleri azaltmak için etkili olabilecek stratejilerden birkaçıdır (9). Aşılar pnömoni sıklığını ve/veya ağırlığını da azaltabilir.

Yetişkin pnömokok aşılması, önemli sağlık otoriteleri [T.C. Sağlık Bakanlığı, Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği, Türk Toraks Derneği, Amerika Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC*)], Amerikan Toraks Derneği) tarafından önerilmektedir (16-20):

Belirli komorbidesi olan yetişkinlerde de pnömokok aşılması önerilmektedir:

"GOLD" (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) 2013, 65 yaş ve üstü hastalar ile kalp hastalığı gibi ciddi komorbidesi olan veya ileri dere-

cede hava yolu obstrüksiyonu olan daha genç KOAH hastalarına ve Amerikan Bağışıklama Danışma Komitesi (*Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP*) ise 19-64 yaş aralığında astım hastalarına pnömokok aşılmasını önermektedir (21,22).

Aşılar hastalıkları, sakatlıkları ve ölümleri engellemenin etkili yoludur (23).

Aşı çalışmaları iki aşamadan oluşur:

Pre-klinik çalışmalar hayvanlar üzerinde yapılır ve şunları içerir: İlgili antijenin bulunması, aşı konseptinin yaratılması, hayvanlarda ve test tüplerinde aşı etkinliğinin tespiti, iyi üretim tekniklerine göre aşının üretimi.

Klinik çalışmalar aşının insan üzerinde test edildiği çalışmalardır. Uzun yıllar süren dört basamaktan oluşur (Faz I- Faz IV).

Aşı çalışmalarında öncelikli olarak aşının etkinliğini ve immünojenitesini değerlendirmek üzere Faz I çalışmaları yapılır. Aşı, çalışmaya katılanlar arasında güvenli ve immünojenik bulunduğu takdirde Faz II klinik çalışmalarına başlanır. Faz II aşı çalışmaları ise aşı güvenliliğini, yan etkilerini ve immünojenitesini değerlendirir. Faz III aşı çalışmalarında hastalık durumunda aşının etkinliği, güvenliliği ve immünojenitesi değerlendirilir (24,25). Faz IV'te ise pazarlama sonrası çalışmalar, güvenlilik, süreyans ve etkinliği araştırılır (24).

13 VALANLI KONJUGE PNÖMOKOK AŞISI (KPA)

S. pneumoniae 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ve 23F serotiplerini kapsamaktadır ve 50 yaş ve üzeri yetişkinlerde pnömokok pnömonisi ve invaziv pnömokok hastalıklarına karşı aktif bağışıklama için endikedir (25).

İmmünolojik olarak KPA sonrası oluşan antikorun kalitesi veya afinitesi polisakkarit pnömokok aşısı (PPA)'na göre çok daha yüksektir (3).

KPA daha uzun ömürlü ve daha güçlü immünglobulin G tipi antikor yanıtı sağlar ve bağışıklık hafızası oluşturur (26,27).

Yetişkin KPA13'ün onayı KPA13 ile PPA23'ün antikor cevabının karşılaştırıldığı immünojenite çalışmalarına dayanmaktadır (3).

Pediyatrik klinik verilere dayanarak, aşının güvenlilik verilerinin yetişkinlerde olumlu olabileceği sonucuna varılsa da, yetişkinlerde KPA'nın klinik sonuçlarına ilişkin veriler yeni yayınlanmaktadır.

Aşılama izleyen 14 gün içinde görülen çoğunlukla hafif ve orta şiddette advers olaylar birlikte, KPA13 ile aşılananlarda %0.2-%1.4 oranında, PPA23 ile aşılananlarda %0.4-%1.7 oranında ciddi advers olaylar görülebilir (28).

KPA'nın KOAH ve astım alevlenmelerini sınırlaması ve önlemesi klinik beklentiler arasında olmakla birlikte, henüz bu risk gruplarındaki çalışmalar olgunlaşma aşamasındadır.

Hollanda'da 58 merkezli, yaklaşık 85.000 kişinin alındığı "Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoni Bağışıklama Çalışması"nda (CAPiTA) KPA 13'ün, çalışmanın birincil amacı doğrultusunda, 65 yaş ve üzeri erişkinlerde aşı tipinin toplumda gelişen pnömonileri önlediği gösterilmiştir. Bu çalışma, erişkinlerde aşı tipi pnömokokal toplumda gelişen pnömonide ve daha da önemlisi bakteremik olmayan/invaziv olmayan aşı tipi pnömokokal toplumda gelişen pnömonide kayda değer bir düşüş olduğunu açıkça göstermesi açısından önemlidir.

CAPiTA, ayrıca ikincil çalışma amaçlarına da ulaşmıştır: Yani bakteremik olmayan/invaziv olmayan aşı tipi pnömokokal toplumda gelişen pnömoni ve aşı tipi invaziv pnömokokal hastalıklarda belirgin düşüşler görülmüştür. KPA 13 ile aşılanmış hastalarda, plasebo uygulanan hastalara kıyasla %45.56 oranında daha az aşı tipi toplumda gelişen pnömoni ilk epizoduna rastlanmıştır (p= 0.0006).

KPA 13 grubu, plasebo grubuna göre %45 daha az bakteremik olmayan/invaziv olmayan aşı tipi toplumda gelişen pnömoni ilk epizodu (p= 0.0067) ve %75 daha az aşı- tipi invaziv pnömokokal hastalık ilk epizodu (p= 0.0005) geçirmiştir (29,30).

KAYNAKLAR

1. Ludwig E, Bonanni P, Rohde G, Sayiner A, Torres A. The remaining challenges of pneumococcal disease in adults. *Eur Respir Rev* 2012;21:57-65.
2. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2008;83:373-84.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:816-9.
4. Jansen AG, Rodenburg GD, de Greeff SC, Hak E, Veenhoven RH, Spanjaard L, et al. Invasive pneumococcal disease in the Netherlands: Syndromes, outcome and potential vaccine benefits. *Vaccine* 2009;27:2394-401.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2011. *Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Streptococcus pneumoniae*, 2010.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1997;46:1-24.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:1102-5.
8. Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis* 2005;192:377-86.
9. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O. Antipneumococcal Vaccination in COPD Patients, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Current Concepts and Practice*. Accessed date: 27 Mart 2013. Available from: http://cdn.intechopen.com/pdfs/30179/InTechAntipneumococcal_vaccination_in_copd_patients.pdf
10. Müllerova H, Chigbo C, Hagan GW, Woodhead MA, Miravittles M, Davis KJ, et al. The natural history of community-acquired pneumonia in COPD patients: a population database analysis. *Respir Med* 2012;106:1124-33.
11. Rello J, Rodriguez A, Torres A, Roig J, Sole-Violan J, Garnacho-Montero J, et al. Implications of COPD in patients admitted to the intensive care unit by community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006;27:1210-6.
12. Restrepo MI, Mortensen EM, Pugh JA, Anzueto A. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006;28:346-51.
13. Molinos L, Clemente MG, Miranda B, Alvarez C, del Busto B, Cocina BR, et al. Community-acquired pneumonia in patients with and without chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect* 2009;58:417-24.
14. Özlü T, Bülbül Y, Özsu S. Ulusal verilerle toplum kökenli pnömoniler. *Tüberk Toraks* 2007;55:191-212.
15. Lynch JP 3rd, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae: epidemiology, risk factors, and strategies for prevention*. *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30:189-209.
16. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde Çalışan Hekimler için Yaşlı Sağlığı Tanı ve Tedavi Rehberi 2010. Erişim tarihi: 2 Temmuz 2013. Available from: <http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/t3.pdf>
17. Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği. Erişkin Aşılama Önerileri 2009. Erişim tarihi: 2 Temmuz 2013. Available from: <http://www.tihud.org.tr/main/renderFile?id=184>
18. Özlü T, Bülbül Y, Alataş F, Arseven O, Coşkun AŞ, Çilli A, et al. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Toplumda Gelişen

2.6. Elli yaş üstü yetişkinlerde, daha önceden aşılama durumuna bakılmaksızın, her iki aşı ardışık uygulandığında, konjuge pnömokok aşısının önce yapılmasının daha yüksek antikör yanıtı sağladığı gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Sanford M. *Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed): in older adults. Drugs* 2012;72:1243-55.
2. Bonten M, Bolkenbaas M, Huijts S, Webber C, Gault S, Gruber W, et al. *Community Acquired Pneumonia Immunisation Trial in Adults (CAPiTA) Pneumonia* 3, 95(Abstract) (2014); Pfizer press release: www.pfizer.com/news/press-release/press-release_detail/pfizer_announces_positive_top_line_results_of_landmark_community_acquired_pneumonia_immunization_trial_in_adults_capita_evaluating_efficacy_of_prevenar_13

2.7. KPA 13 ile aşılanmış hastalarda, plasebo uygulanan hastalara kıyasla %45.56 oranında daha az aşı tipi toplumda gelişen pnömoni ilk epizoduna rastlanmıştır (p= 0.0006).

KPA 13 grubu, plasebo grubuna göre %45 daha az bakteremik olmayan/invaziv olmayan aşı tipi toplumda gelişen pnömoni ilk epizodu (p= 0.0067) ve %75 daha az aşı-tipi invaziv pnömokokal hastalık ilk epizodu (p= 0.0005) geçirmiştir. Dört yıllık izlemde aşının etkinliğinin olduğu gösterilmiştir. KPA 13'ün bu çalışmadaki güvenlilik profili daha önce erişkinlerde yürütülen çalışmalarla tutarlı bulunmuştur.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bildirilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release_detail/pfizer_presents_detailed_results_from_landmark_community_acquired_pneumonia_immunization_trial_in_adults_capita_evaluating_efficacy_of_prevenar_13
2. Bonten M, Bolkenbaas M, Huijts S, Webber C, Gault S, Gruber W, et al. *Community Acquired Pneumonia Immunisation Trial in Adults (CAPiTA) Pneumonia* 3, 95 (Abstract).