

MENİNGOKOK AŞILARI

Dr. ÇİĞDEM KADER

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

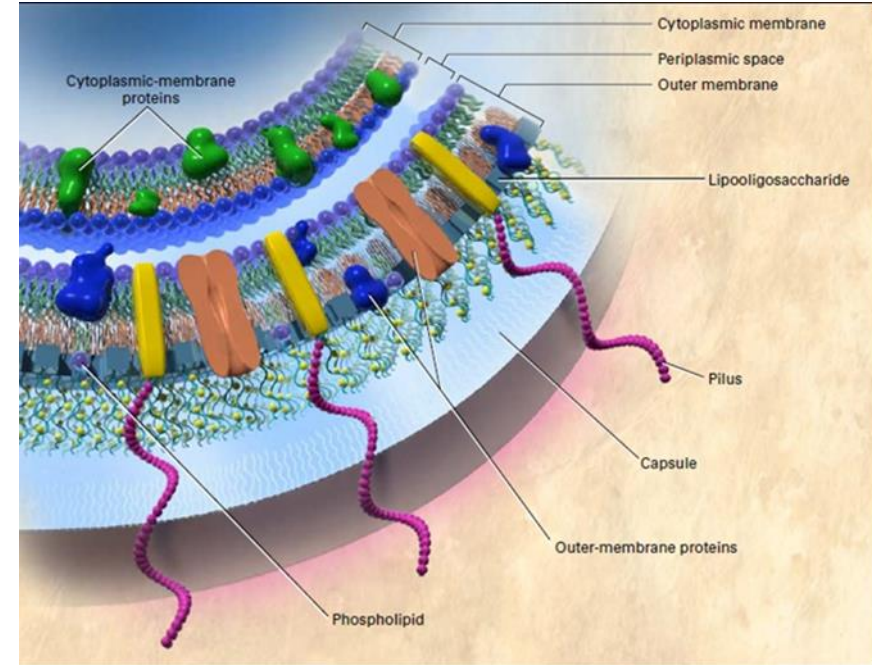
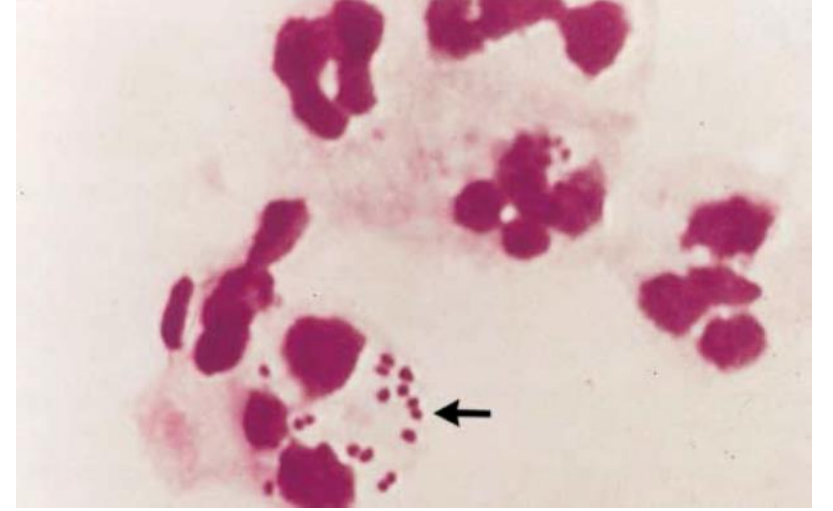
Meningokok Hastalığı; Tarihçe

- 16. y.y'da meningokokal hastalık benzeri raporlar
- 1805'de ilk kez hastalık tanımlanmış
- Etken; *Neisseria meningitidis*
 - 1884'de BOS'da gösterildi
 - 1887'de kültürde üretildi.
- 1896 sağlıklı kişilerin nazofarenksinde taşıyıcılık,
- 1909 serogruplar tanımlandı
- I. Dünya Savaşı sırasında önemli salgınlar

Meningokok Enfeksiyonu

Etken *Neisseria meningitidis*

- ❖ Aerobik gram-negatif diplokok
- ❖ Sporsuz, hareketsiz, polisakkarit yapıda kapsül
- ❖ Her yıl; 500,000 invazif meningokokal hastalık
 - ❖ 50,000-150,000 ölüm.
- ❖ Mortalite oranı: %10-14
- ❖ Yaşayanlarda ciddi sekeller: %5-30



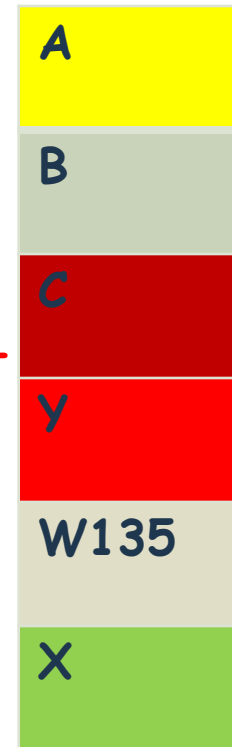
Meningokok Enfeksiyonu

- Tek kaynak: İnsan (asemptomatik taşıyıcılar)
 - Aseptomatik taşıyıcılık %3-25
 - Ergenlerde %25
 - Yetişkinlerde %5-11
- Bulaşma: Yakın temas (farengeal sekresyonlarla damlacık enfeksiyonu)
- Geç kış ve ilkbahar başlangıcında sık görülür.
- Akut hastalık 3 şekilde görülür:
 - Menenjit
 - Menenjit ile birlikte meningokoksemi
 - Menenjit olmadan meningokoksemi
- Menenjit intrakraniyal basınç artışı ile birlikte olabilir

Neisseria meningitidis

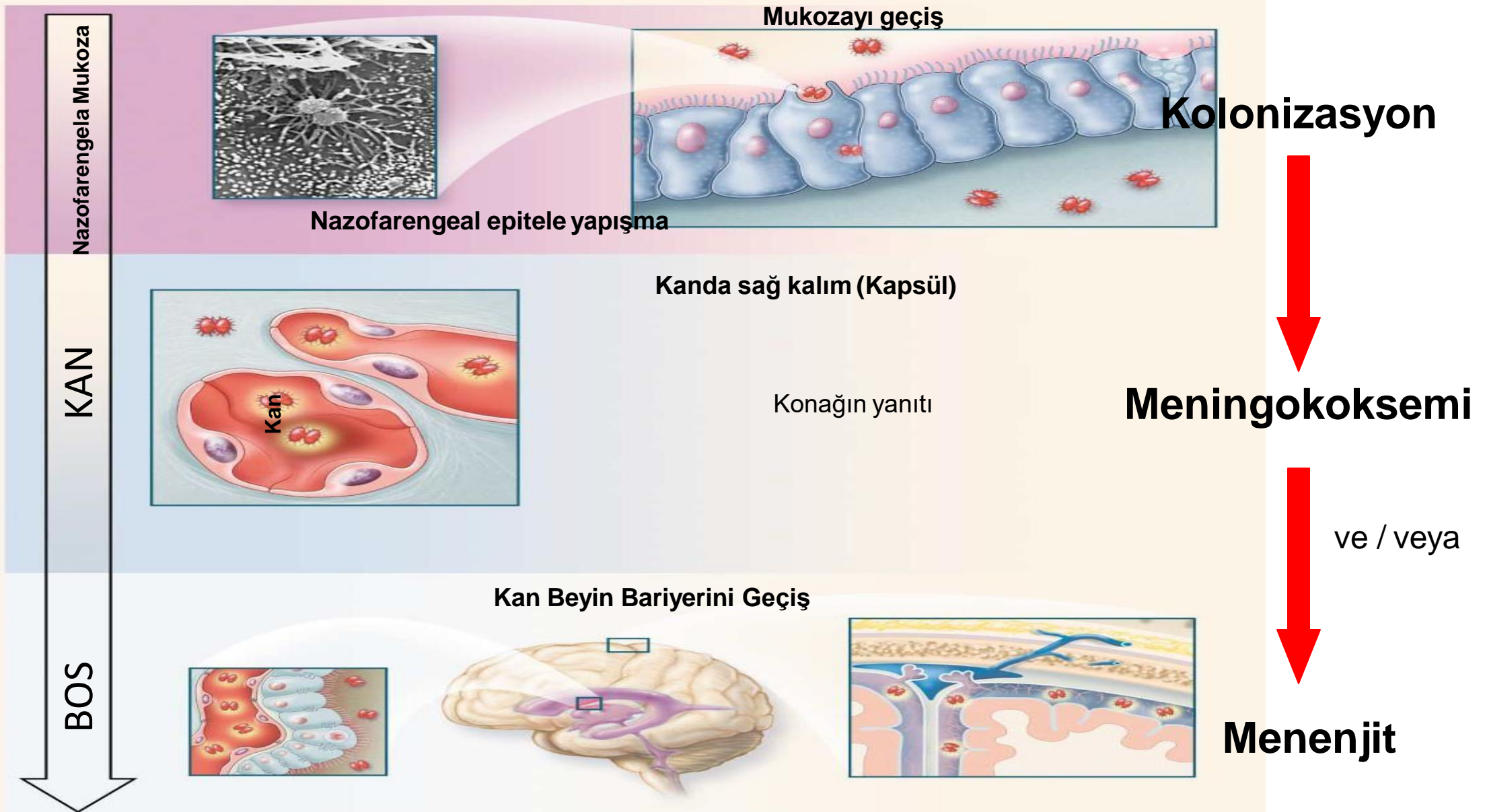


13 SEROGRUP



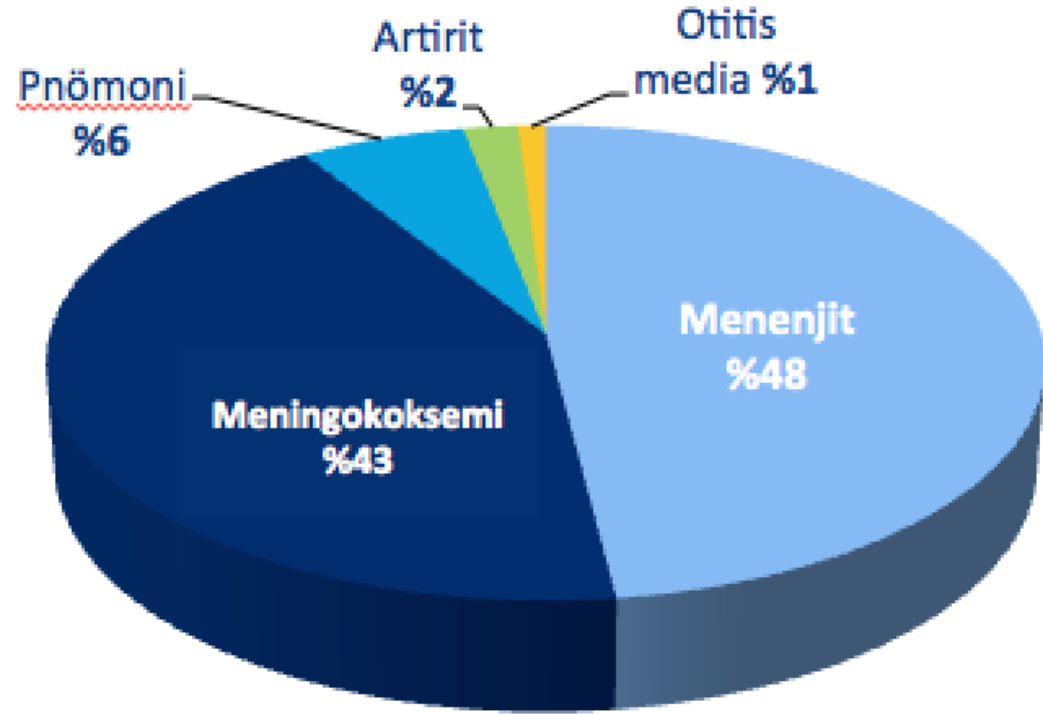
İNSANLARDA EN SIK HASTALIK YAPAN 6 SEROGRUP

Patogenez



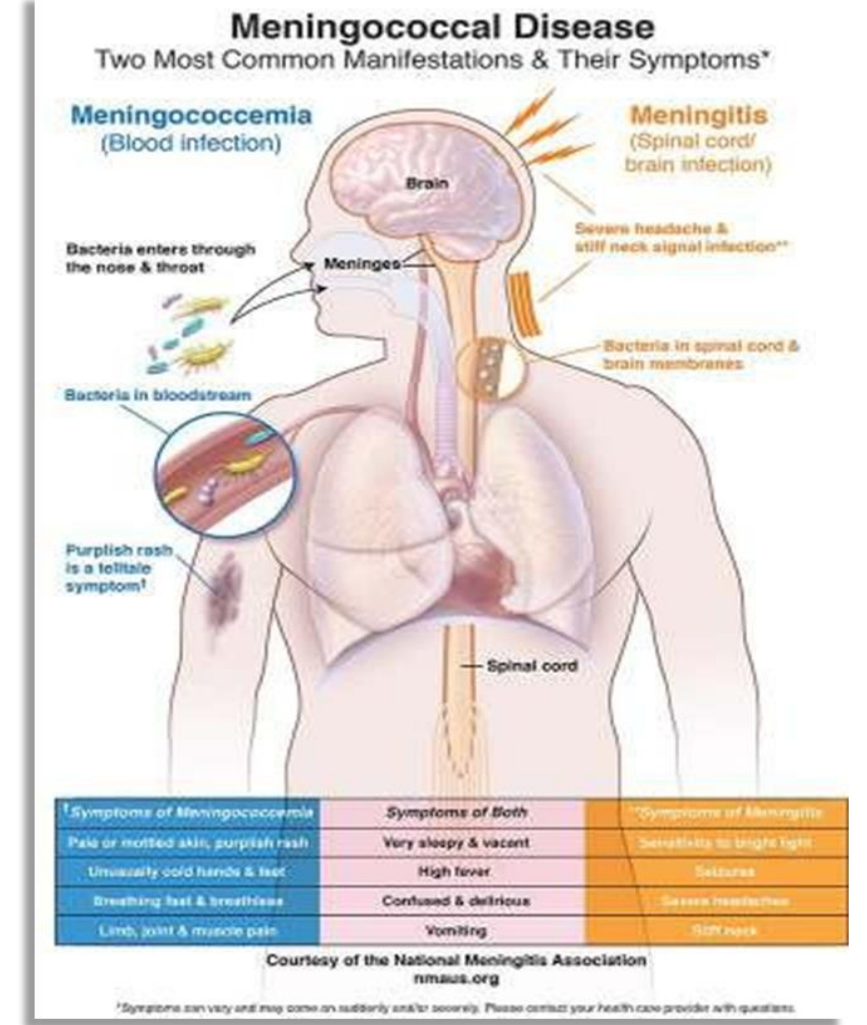
Klinik; Hastalık spektrumu

- Sporadik ve epidemik menenjit
- Septisemi
- Bakteriyemi
- Kronik bakteriyemi
- Pnömoni
- Septik artrit
- Perikardit
- Konjonktivit
- Epiglotit
- Otit
- Sinüzit
- Üretrit
- Proktit



İnvazif meningokok hastalığı (İMİH)

- En yaygın üç klinik tablo
 - Menenjit
 - Menenjit ile birlikte meningokoksemi
 - Meningokoksemi



İnvazif meningokok hastalığı (İMİH) Klinik Bulgular



Erken semptomlar spesifik değildir¹

- Ateş
- Bulantı ve kusma
- İritabilite
- İştah kaybı ya da beslenme güçlüğü
- Baş ağrısı
- Boğaz ağrısı
- Burun akıntısı veya tıkanıklık

Klasik semptomlar geç ortaya çıkar...¹

- Hemorajik döküntü
- Boyun ağrısı ve ense sertliği
- Fotofobi

Hastaneye başvuru saati ~ 19 saat (ortanca)

Geç semptomlar ölüme yol açabilir...¹

- Konfüzyon ya da delirium
- Nöbet
- Bilinç kaybı

İnvazif meningokok hastalığı (İMİH)

Prognoz

Sekeller

Mortalite

- Tedavisiz olgularda %50-60
- Tedaviye rağmen %10-20
- Purpura fulminansda %70-100

Sekel

- Hayatta kalanlarda %10-20 kalıcı sekeller gelişir

- Nörolojik disfonksiyon
- İşitme bozuklukları
- Skar/greftler
- Eksremite amputasyonu
- Motor bozukluklar
- Kardiyovasküler yetmezlik
- Büyüme bozuklukları
- Böbrek yetmezliği

Epidemiyoloji

- Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre; invaziv meningokokal hastalık insidansı Avrupa'da 0.2-14/100.000, %85'inden **serogrup B ve C** sorumlu
- ABD'de son 10 yılda yıllık insidansı 1-2/100.000 düzeyinde
- Menenjit kuşağı adı verilen, Afrika kıtasında Sahra altı bölgede her 5- 10 yılda bir büyük epidemiler yaşanmakta ve bu epidemilerde en sık etken **serogrup A**
- Yıllık endemi hızı 10-25/100.000 olup büyük epidemilerde yıllık hız 1000/100.000'e kadar artabilmekte
- Bu bölgede vakalar özellikle kuru mevsimlerde artmaktayken yağmurlu mevsimlerde azalmakta



- Konjuge monovalan meningokok A aşısının yaygın olarak uygulanması sonrasında, serogrup A enfeksiyonları ve taşıyıcılığında belirgin azalma, sağlanmış
- Serogrup W sıklığında artış var
- Ortadoğu ve Afrika'da serogrup W büyük epidemilere neden olmuş



İnvazif Meningokokkal Hastalık (İMİH) İnsidansı (Her 100.000 kişide)



1. Campagne G, et al. *Bull World Health Organ.* 1999;77:499; Campagne G, et al. *Bull Soc Pathol Exot.* 1999;92:118
2. WHO. *Wkly Epidemiol Rec.* 2003;78:294
3. Wilder-Smith A, et al. *Clin Infect Dis.* 2003;36:679
4. Harrison LH, et al. *JAMA.* 2001;286:694
5. CDC. *MMWR Recomm Rep.* 2000;49(RR-7):13
6. Neal KR, et al. *Epidemiol Infect.* 1999;122:351

7. Brundage, JF, et al. *Clin Infect Dis.* 2002;35:1376
8. Spiegel A, et al. *Santé.* 1996;6:383
9. CDC. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 2003;50:1
10. Squires SG, et al. *Can Commun Dis Rep.* 2000; 26:177
11. EU-IBIS, Meningococci Network. Available at http://www.euibis.org/meningo/n_meningitidis_network.htm.

Meningokokal hastalık risk faktörleri

- **Temasla ilgili risk faktörleri**

- Hasta ile yakın temas
- Aynı evde yaşayanlar, sağlık çalışanları
- Rutin olarak N. meningitidis ile çalışan mikrobiyologlar
- Salgın esnasında toplumda risk altındaki kişiler
- Endemik bölgede yaşayan veya buraya seyahat edenler
- Yurtta kalan 1.sınıf üniv. öğrencileri
- Askerler

- **Yaş:** <1 yaş bebekler, 16-23 ve >65 yaş

- **Medikal durumlar**

- Fonksiyonel veya anatomik aspleni
- Persistant komleman komponentlerinde yetersizlik
- C3, C5-9, properdin, faktör H, faktör D,
- Eculizumab kullananlar
- HIV enfeksiyonu

Taşıyıcılık Risk faktörleri

- Yatılı okulda kalmak
- Aktif/pasif sigara içiciliği
- Kalabalık sosyal ortamda bulunmak
- Samimi şekilde öpüşme

MacLennan J. (UK) Emerg Infect Dis 2006; 12(6):950-7; Cassio de Moraes J (Brz) Pediatr Infect Dis J 2015;

- Üst solunum yolu enfeksiyonu (son 3 ay)

Cassio de Moraes J (Brz) Pediatr Infect Dis J 2015;

- Hac/ Umre ziyareti

Ceyhan M. Clin Vaccine Immunol 2013

- Hac / Umre ziyareti yapanlarla aynı evde bulunmak

Tekin RT. Human vaccines and immunotherapeutics,2017

Hac ve Umre

- Hac ve umre dönemlerinde hacılarda meningokok taşıyıcılığı ve bulaş nedeniyle salgınlar bildirilmiş
- Her yıl 3 milyon hacı adayı Mekke ve Medine'yi ziyaret ediyor
- Geçmişte Mekke'de %80 taşıyıcılık bildirilmiş
- Salgınlar nedeniyle 1986'dan beri A ve C serogruplarına karşı MPS aşısı mecburi tutulmuş
- 2000 ve 2001 yıllarında serogrup W ile 2 büyük salgından sonra kuadrivalan (A, C, Y, W) aşıya geçilmiş
- Aşılamalardan sonra hacılarda taşıyıcılık oranı ülkeye girerken <%5, dönerken %0 - % 0.6



Meningokok Aşıları Kimlere Öneriliyor

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)

- Yüksek (>10 olgu/100000 kişi/yıl) ve
- Orta düzey (2-10 olgu/100000 kişi/yıl) endemik bölgelerde rutin aşılama programlarında öneriyor
- İnsidansı <2/100000 olan ülkelerde ise tanımlanmış risk grubunda aşılama öneriyor

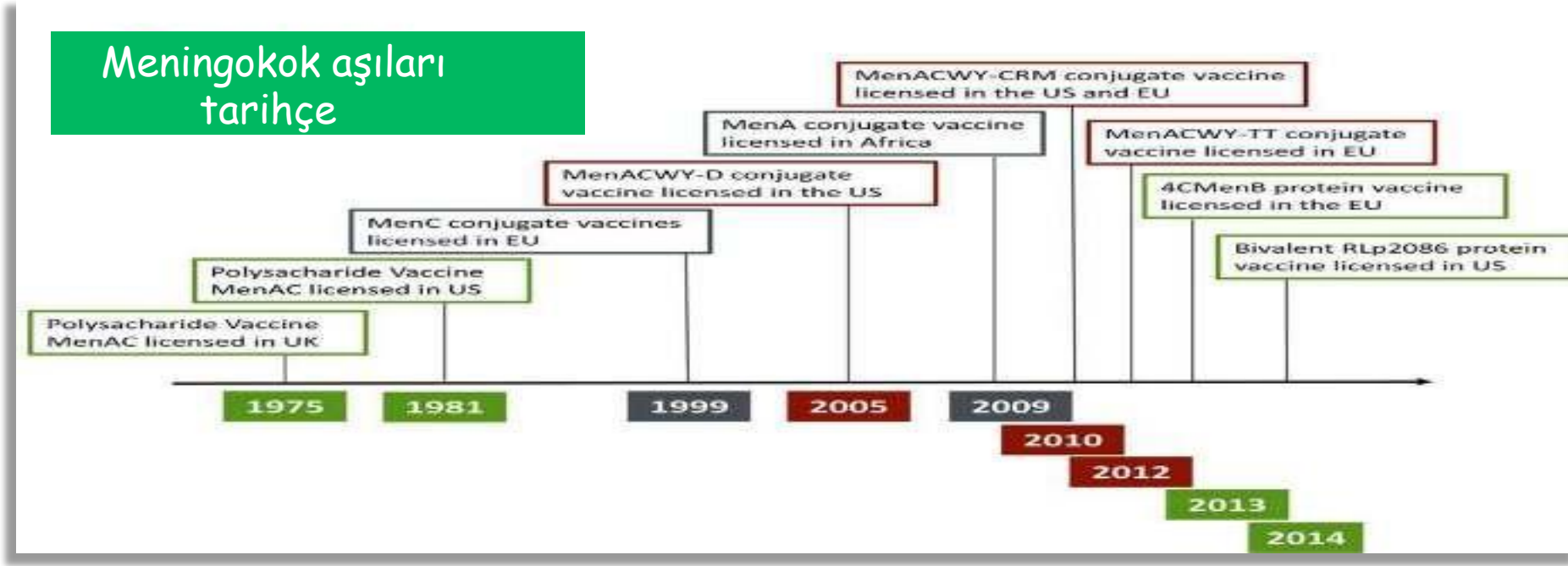
(örn: çocuklar, yatılı okul veya askeri birliklerdeki gençler gibi)

Kuadrivalan konjuge aşular rutin, monovalan aşular salgını önlemek için önerilmekte

AŞI İÇİN MUTLAK RİSK GRUPLARI

- N. meningitidis ile rutin olarak karŐılaŐan mikrobiyoloji laboratuvarı çalışanları
- Askeri birlikler
- Neisseria meningitidis için epidemik yada hiperendemik olan ülke ve bölgelere seyahat edenler
 - Hacılar
- Terminal kompleman komponenti eksikliği olanlar
- Fonksiyonel veya anatomik olarak aspleni
- HIV

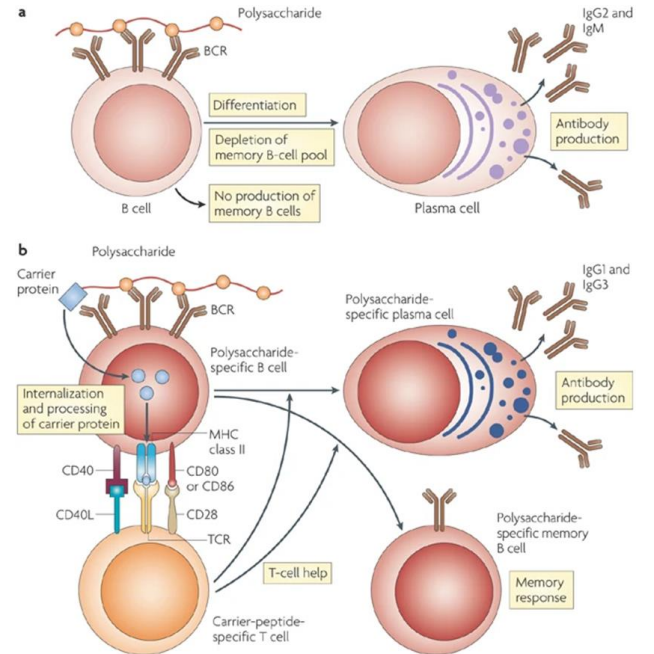
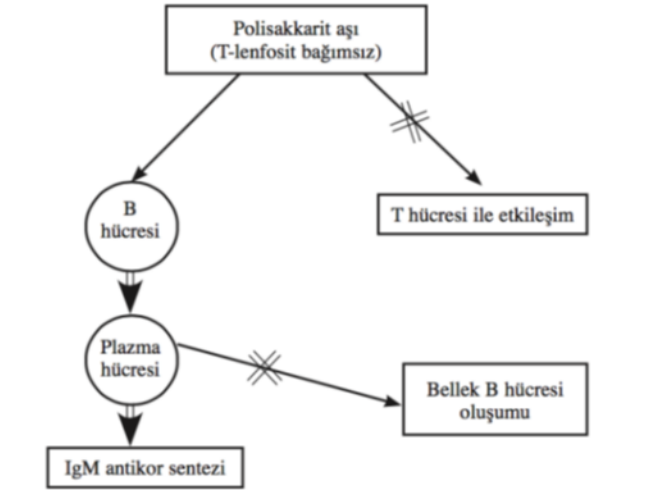
Meningokok aşuları tarihçe



- 1912'de ilk aşı adayları ısı ile inaktifleştirilmişti, fakat etkili bulunmadı ve çok fazla yan etki görüldü
- 1960'larda meningokok kapsüller polisakkarit (MPS) A ve C serogrup aşuları geliştirildi
- 1970 ve 1980'lerde A,C,Y ve W serogrup MPS aşuları askeri birliklerde ve sivil toplumlarda salgın önleme amaçlı kullanıldı

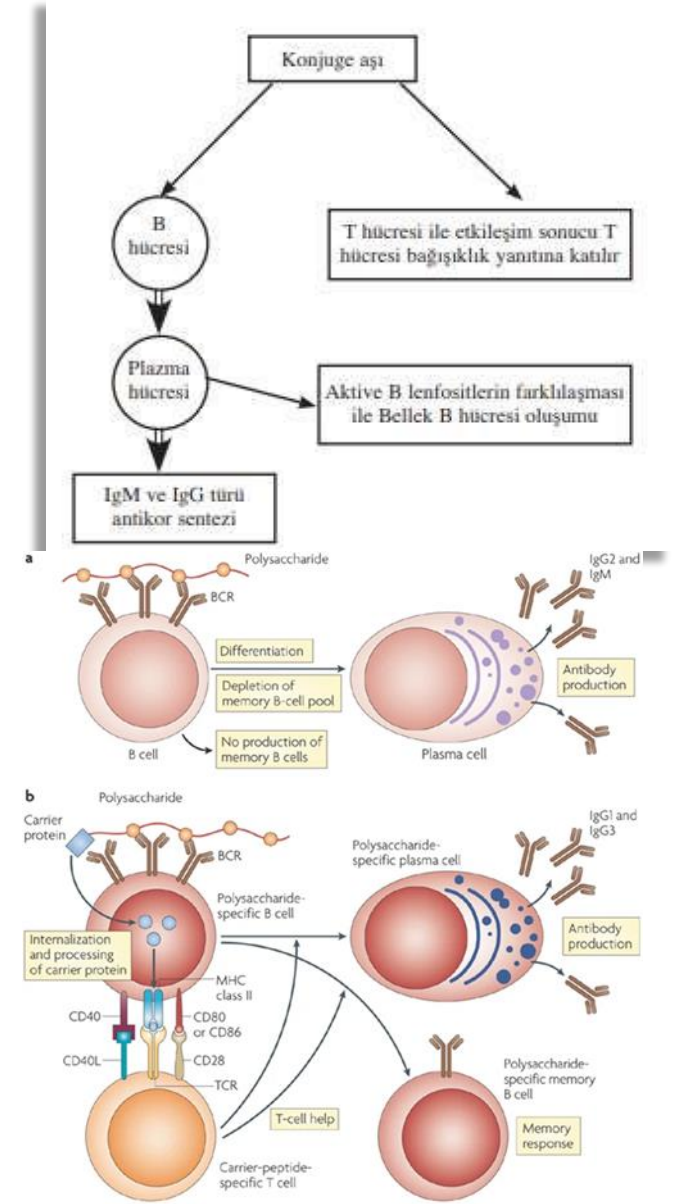
Polisakkarit Aşılar

- Etkinliği büyük çocuk ve yetişkinlerde %85'in üstünde
- 24 ay ve altındaki çocuklarda zayıf bağışıklık yanıtı
- B lenfosit cevabını stimüle ederek antikor oluşturur ancak T lenfositleri stimüle edemez
- T lenfosit ilişkili bellek cevap oluşturamaz
- Koruyuculuğu 3-5 yıl gibi kısa süreli
- *N. meningitidis* 'in nazofaringeal taşıyıcılığını azaltmaz
- Toplumsal bağışıklık sağlar
- Yolculuk öncesi ve askerlikte uygulanma

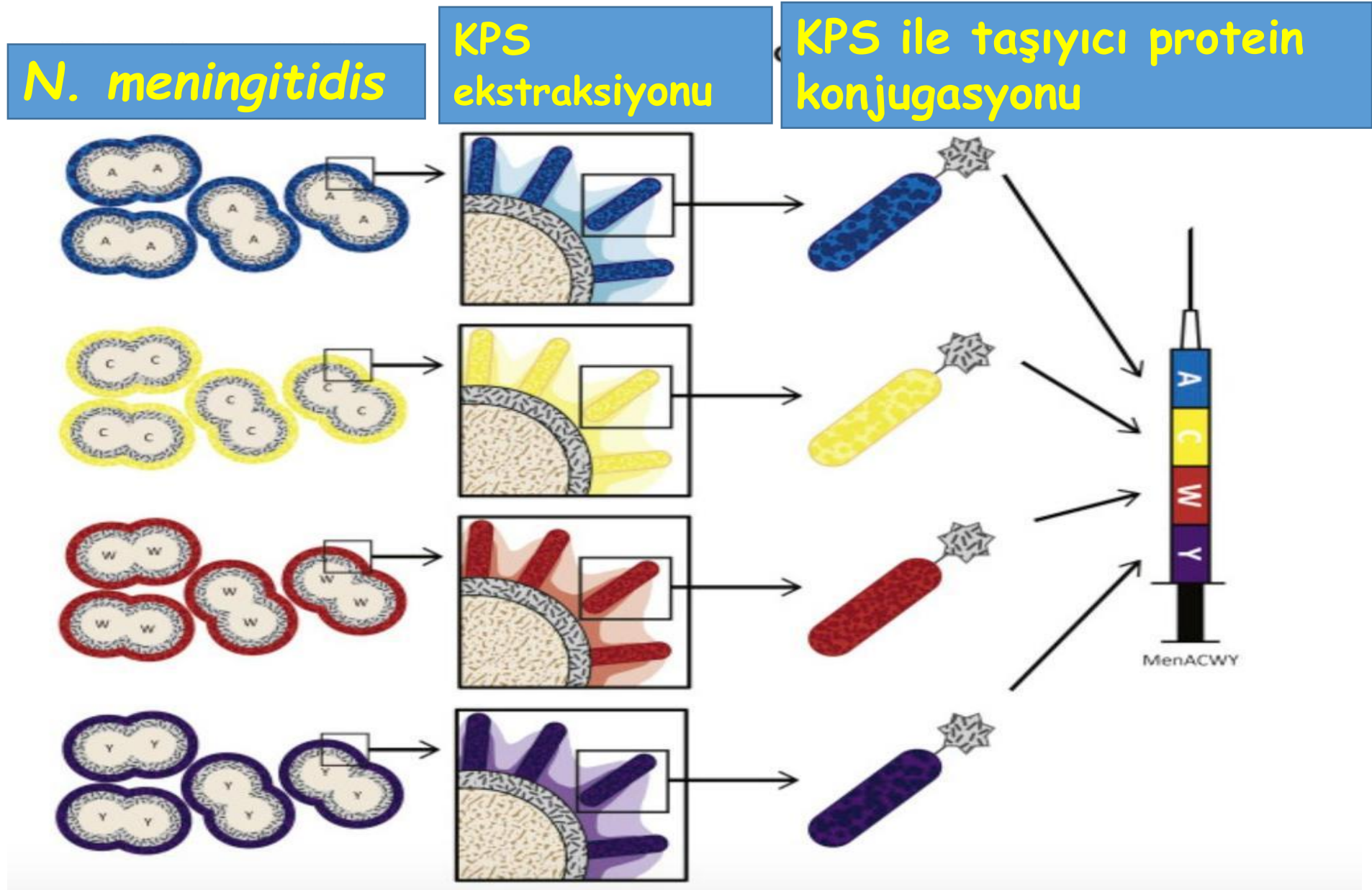


Konjüge Aşı

- Bakterinin polisakkarid antijenleri bir taşıyıcı proteine bağlanarak immün cevap artırılmış ve T lenfosit bağımlı cevaplar oluşturulmuş
- Tüm yaş gruplarında immünojenitesi fazla, uzun süre korunma sağlar, güvenli
- *N. meningitidis*'in nazofaringeal taşıyıcılığını azaltabilir
- Toplumsal bağışıklık sağlar
- Diğer aşılar ile eş zamanlı olarak uygulanabilir
- Kas içine uygulanır

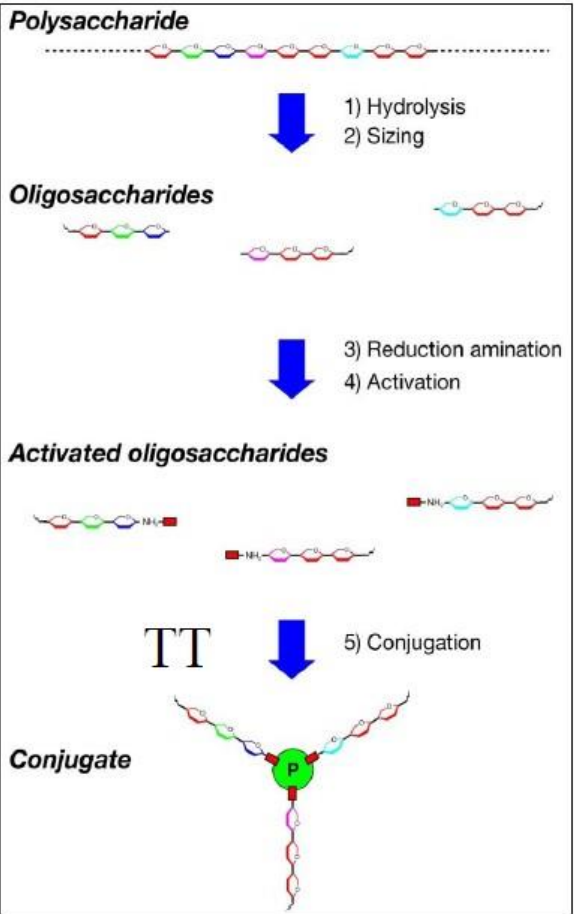


Konjuge (kuadrivalan) MenACWY aşıları

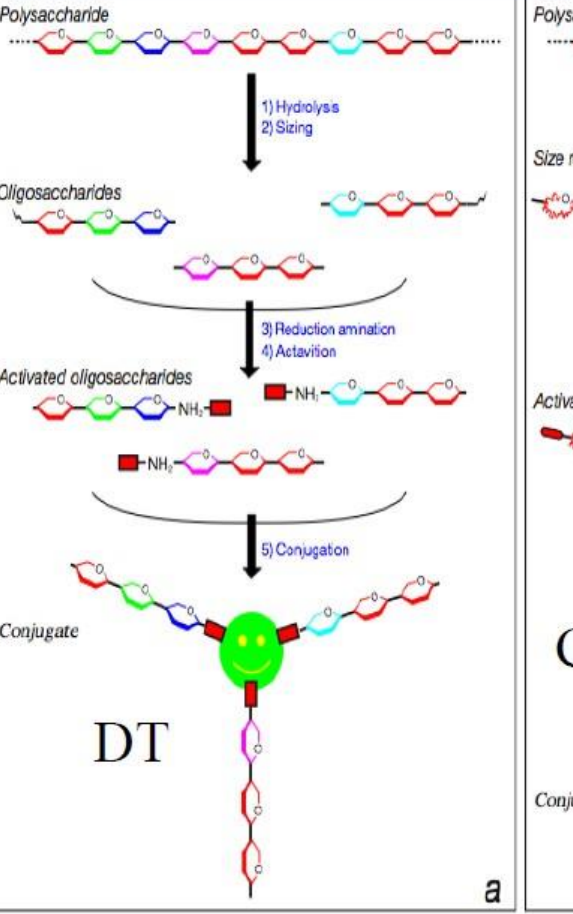


Konjugasyon işlemi

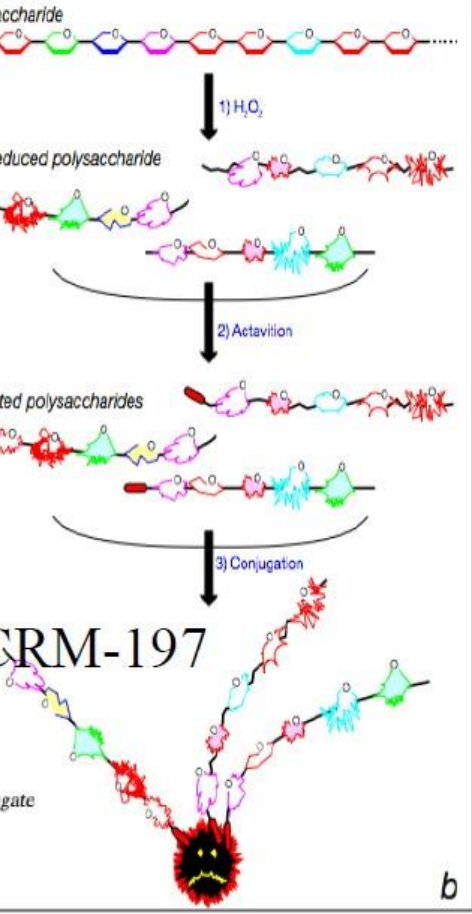
Nimenrix









Menactra



Menveo



MENİNGOKOK AŞILARI

AŞI	TAŞIYICI PROTEİN	SEROGRUP	DİĞER ANTİJENLER	
Nimenrix™	TT	A, C, W-135, Y	-	 Working together for a healthier world!  GSK GSK SANOFI PASTEUR  Baxter Nuron  GSK GSK Meningitis Vaccine Project  GSK GSK  Working together for a healthier world!
Menveo™	CRM ₁₉₇	A, C, W-135, Y	-	
Menactra™	DT	A, C, W-135, Y	-	
Neisvac-C™	TT	C	-	
Meningitec™	CRM ₁₉₇	C	-	
Menjugate™	CRM ₁₉₇	C	-	
Menitorix™	TT	C	Haemophilus type b	
Menhibrix™	TT	C, Y	Haemophilus type b	
MenAfriVac™	TT	A	-	
Mencevax™	-	A, C, W-135, Y	-	
Bexsero™	-	B	-	
Trumenba	-	B	-	

Kuadrivalan Konjuge Aşı MenACWY-CRM197 (Menveo, GSK)

- A, C, W-135 ve Y poligosakkaritlerinin non-toksik difteri proteini CRM197'ye kovalent bağlarla bağlanması ile elde edilmiş
- 2 ay-55 yaş FDA onayı, >2 yaş EMA onayı, Türkiye'de ruhsatlı
- Doz: 2-6 ay arasında (3+1), 7-23 ay arasında (1+1), 2 yaş üzeri tek doz
- Yan etki: Enjeksiyon yerinde ağrı, baş ağrısı, halsizlik, bulantı, miyalji

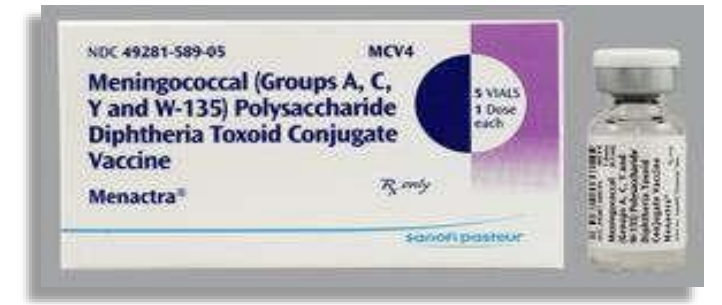


Kuadrivalan Konjuge Aşı MenACWY-TT (Nimenrix-Pfizer)



- A, C, W-135 ve Y serogruplarının tetanoz toksoid (TT) ile konjüge edilmesi ile geliştirilmiş
- ≥ 6 hafta EMA onaylı, FDA onayı yok, Türkiye'de onaylı
- Doz: 6 hafta - 6 ay; 2 ay arayla 2 doz, > 6 ay tek doz (12. ayda ek doz)
- ≥ 12 ay tek doz
- Diğer aşılarla aynı anda uygulanabilir
- Yan etki: Enjeksiyon yerinde ağrı, ateş, baş ağrısı, halsizlik, irritabilite, iştah kaybı, uyuşukluk

Kuadrivalan Konjuge Aşı MenACWY-DT (Menactra-Sanofi Pasteur)



- Kapsül polisakkaritleri (A, C, W-135, Y) + difteri toksoidi (DT)
- 2005 yılında FDA tarafından onaylanmış ve 11-18 yaş grubundaki tüm adolesanlara ve risk grubunda olan 2-55 yaş arasındaki kişilere uygulanması önerilmiştir.
- Ekim 2005 tarihinde aşı yan etki bildirim merkezi, 5 vakada Guillain-Barré Sendromu (GBS),
- 2006 yılında aşılardan sonraki ilk 6 hafta içinde GBS gelişen 11-19 yaş arası 15 vaka
- Yapılan değerlendirmelerde, meningokokal hastalık riskinin aşı ile ilişkili olabilecek GBS'ye göre çok daha fazla olması nedeni ile CDC adolesanlarda rutin uygulamaya devam edilmesi gerektiği yönünde fikir bildirmiştir
- Menactra bazı pnömokok alt tiplerine aşı cevabını engellemesi nedeniyle 13 valanlı pnömokok aşısıyla aynı anda tercih edilmemelidir
- 2011 yılında FDA 9 ay-55 yaş için onay vermiş, Türkiye'de onaylı
- EMA onayı yok
- Doz: 9-23 aylık çocuklara iki doz (3 ay ara) 2-55 yaş arasında tek doz

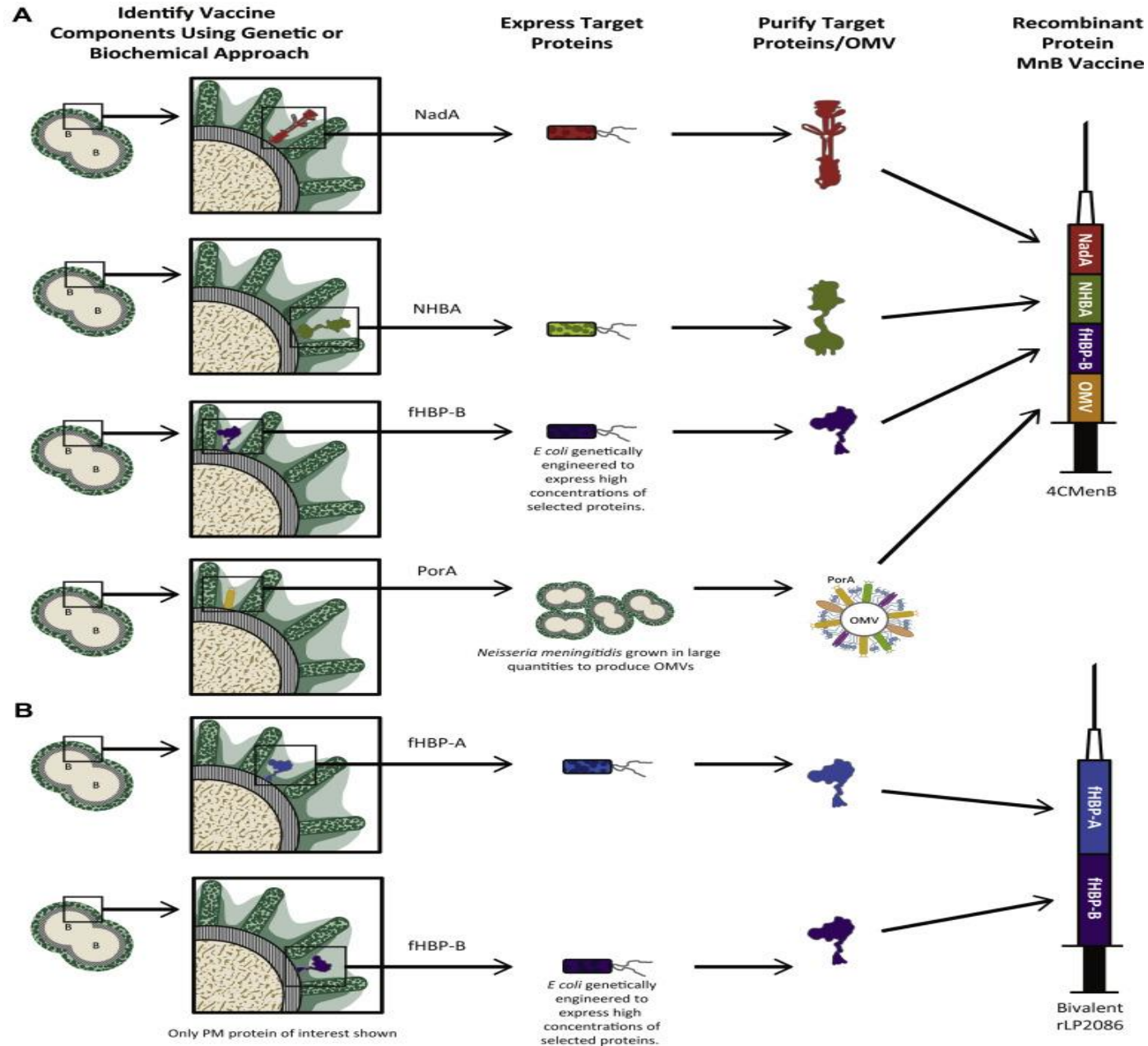
Konjuge Aşı kontrendikasyonları

- ✓ Ciddi hipersensitivite (ör; anafilaksi) varlığı
 - ✓ Önceki meningokokal aşıda ortaya çıkan veya
 - ✓ Aşı içeriğindeki herhangi bir bileşene karşı bilinen
- ✓ Dikkat edilmesi gereken durumlar
 - ✓ Akut hastalık varlığında, aşı ertelenebilir
 - ✓ Kanama bozuklukları; IM uygulamaya bağlı kanama ve hematom açısından dikkat
 - ✓ Meningokokal hastalık; aşının tedavi edici özelliği yok
 - ✓ İmmünsüpresif tedaviden en az 2 hafta önce uygulanmalı
 - ✓ İnaktive aşuların fetüs üzerine olumsuz etkisi gösterilmemiş olsa da yeterli veri yok, ancak mutlak endikasyon durumlarında aşıdan kaçınılmamalı

Serogrup B Meningokok Aşıları

- Kapsül polisakkaridi ve insan nöral hücre adezyon molekülü arasındaki homoloji nedeniyle *N. meningitidis*'in serogrup B polisakkaridine karşı insanda immün tolerans bulunmaktadır.
- Bu nedenle serogrup B'nin kapsülü zayıf immünojendir.
- Aşığı immünojenik hale getirmek için bu polisakkaridin şeker yapısı modifiye edildiği takdirde, aşının oluşturacağı antikolar doku antijenleri ile çapraz reaksiyon gösterebilir ve bir otoimmün hastalığı tetikleyebilir.
- Bu nedenle serogrup B'nin bakterisidal antikolar oluşturma potansiyeli olan ve bakteri yüzeyinde eksprese edilen korunmuş proteinlerinin belirlenerek universal bir serogrup B aşısı geliştirilmesi için çalışılmıştır.

Rekombinanat MenB Aşılar



MenB-4C (Bexsero
GlaxoSmithKline)

MenB-FHbp
(Trumenba Pfizer)

Rekombinanat MenB Aşılar

	MenB-FHbp (Trumenba)	MenB-4C (Bexsero)
Lisans	USA	Avrupa, Kanada, Avustralya, USA
Türkiye		•2 ay-25 yaş •Risk gruplarına
İngiltere		•2 ay-25 yaş •Rutin
Kanada		•2 ay-25 yaş •Risk gruplarına
FDA	•10-25 yaş •Risk gruplarına	•10-25 yaş •Risk gruplarına

MenB-4C (Bexsero, GSK)



- *N. meningitidis*'in tüm genomunun sekanslanması ve rekombinan bir aşıda kullanılacak antijenik determinantların saptanması ile elde edilmiştir.
- Bu üretim modeli "reverse vaccinology" olarak tanımlanmaktadır.
- NadA: neisserial adhesin A, fHbp: factor H bağlayıcı protein, NHBA: Neisseria heparin bağlayıcı antigen, NZ PorA 1.4: porin A içeren 4 bileşenli aşı
- Doz: 2-4-6. aylarında 3 doz ve 12-23. aylarında 4. doz,
7-12. Aylar arası 2 doz ve 12-23. ay arası 3. doz
10-25 yaş, 1 ay arayla 2 doz
- Yan etki: Lokal ağrı eritem ve aşı yerinde sertlik, küçük çocuklarda ateş, iritabilite ve uykuya eğilim
- 2 ay-25 yaş, risk gruplarında öneriliyor, FDA ve EMA onayı var, Türkiye'de ruhsatlı

MenB-FHbp (Trumenba, Pfizer)

- Rekombinan protein bazlı aşı
- Meningokokal yüzey protein faktör H bağlayıcı proteinin (fHBP) tanımlanmış iki alt ailesinin her birinden bir varyant içeriyor
- FDA onayı 10-25 yaş, risk gruplarına
- Türkiye'de henüz ruhsatlı değil
- Doz: 2 (0-6 ay) veya 3 (0-1,2-6) doz im
- Yan etki: enjeksiyon bölgesinde ağrı, kızarıklık veya şişlik, yorgunluk, baş ağrısı, kas ağrısı, titreme, ateş, kusma, ishal, eklem ağrısı



Türkiye'de Meningokok Risk Grubu Aşılması

Hac ve Umre Ziyareti

- 2012 -2018 MPSV4 polisakkarit aşısı
- 2018- MenACWY konjuge aşısı



Askerler

- 1995 Polisakkarit aşısı
- 2018 -MenACWY konjuge aşısı



ACIP-2022 Önerileri

- **MenACWY:**
- Rutin aşılama: 11 veya 12 yaş; 16 yaşta rapel
- ≥ 2 ay meningokok hastalığı riski yüksek kişiler:
 - Anatomik veya fonksiyonel aspleni, kompleman eksikliği olan kişiler (örn. C3, C5-C9, Properdin, faktör H veya faktör D), kompleman inhibitörü (örn. Eculizumab [Soliris] veya ravulizumab [Ultomiris]) kullanımı, HIV enfeksiyonu
 - *Neisseria meningitidis* izolatlarına rutin maruz kalan mikrobiyologlar.
 - Bir salgın sırasında yüksek risk altındaki kişiler (örneğin, toplum veya organizasyon ortamlarında, erkeklerle [MSM] seks yapan erkekler arasında).
 - Meningokok hastalığının hiperendemik veya salgın olduğu ülkelere seyahat eden veya bu ülkelerde yaşayan kişiler.
 - Yurtlarda yaşayan aşılanmamış veya eksik aşılanmış birinci sınıf üniversite öğrencileri.
 - Askerler
- Daha önce aşılanmış kişilere, risk arttığında, ek doz yapılabilir

ACIP-2022 Önerileri

- **MenB aşıları:**
- Rutin aşılama: ≥ 10 yaş meningokok hastalığı riski yüksek kişiler
 - Anatomik veya fonksiyonel aspleni, kompleman eksikliği olan kişiler (örn. C3, C5-C9, Properdin, faktör H veya faktör D), kompleman inhibitörü (örn. Eculizumab [Soliris] veya ravulizumab [Ultomiris]) kullanımı, HIV enfeksiyonu
 - *Neisseria meningitidis* izolatlarına rutin maruz kalan mikrobiyologlar.
 - Bir salgın sırasında yüksek risk altındaki kişiler (örneğin, toplum veya organizasyon ortamlarında, erkeklerle [MSM] seks yapan erkekler arasında)
- 16-23 yaş grubunda 2-doz MenB aşısı (tercihen 16-18 yaş)
- Daha önce aşılanmış kişilere, risk arttığında, ek doz yapılabilir
- MenB-FHbp ve MenB-4C birbirinin yerine kullanılmaz, başlanan aşı ile devam edilir

ÖZET

- Meningokok hastalıkları özellikle çocukluk çağında olmak üzere önemli morbidite ve mortalite nedeni
- Meningokok hastalıklardan korunmanın en etkili ve güvenilir yolu aşılardır
- Kuadrivalan meningokok aşıları Ülkemizde mevcut
- Aşıların etkinliği yüksektir ve güvenilir koruma sağlar
- Yan etki profili diğer aşılarla benzerdir
- Rutin aşılarla birlikte uygulanabilir
- Ulusal aşı takvime alınmalı