

# Yaşamın 3, 5 ve 11. Aylarında Hib Konjugat Aşısı ile Birlikte Altılı Tek Enjeksiyon veya İki Ayrı Enjeksiyon Şeklinde Uygulanan DTBa-HBV-IPV Karma Aşısının İmmunojenite ve Reaktojenitesinin Değerlendirilmesi

EVALUATION OF THE IMMUNOGENICITY AND REACTOGENICITY OF A DTPA-HBV-IPV COMBINATION VACCINE CO-ADMINISTERED WITH A HIB CONJUGATE VACCINE EITHER AS A SINGLE INJECTION OF A HEXAVALENT COMBINATION OR AS TWO SEPARATE INJECTIONS AT 3, 5 AND 11 MONTHS OF AGE

Giovanni GABUTTI,<sup>a</sup> Fred ZEPP,<sup>c</sup> Lode SCHUERMAN,<sup>f</sup> Pietro DENTICO,<sup>b</sup> Francesco BAMFI,<sup>d</sup> Renato SONCINI,<sup>d</sup> Peter HABERMEHL,<sup>c</sup> Markus KNUF,<sup>e</sup> Pietro CROVARI<sup>c</sup> and The Cooperative Italian Group for The Study of Combined Vaccines<sup>g,\*</sup>

From the <sup>a</sup>Laboratory of Hygiene, Di.S.Te.B.A., University of Lecce, <sup>b</sup>Department of Clinical Medicine, Immunology and Infectious Diseases, Chair of Tropical Medicine, University of Bari, <sup>c</sup>Department of Health Sciences, Hygiene and Preventive Medicine Section, University of Genova, <sup>d</sup>Medical Directorate and Former Medical Directorate, GlaxoSmithKline, Verona, GlaxoSmithKline, Verona, Italy, <sup>e</sup>Kinderklinik Johannes-Gutenberg, University of Mainz, Germany, <sup>f</sup>GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium, and <sup>g</sup>Members of the Cooperative Italian Group for the study of combined vaccines.

© Gabutti G, Zepp F, Schuerman L, Dentico P, Bamfi F, Soncini R, Habermehl P, Knuf M, Crovari P, and The Cooperative Italian Group for the Study of Combined Vaccines. Evaluation of the Immunogenicity and Reactogenicity of a DTPa-HBV-IPV Combination Vaccine Co-administered with a Hib Conjugate Vaccine Either as a Single Injection of a Hexavalent Combination or as Two Separate Injections at 3, 5 and 11 Months of Age. *Scand J Infect Dis* 2004;36:585-92.

## Özet

Konjuge bir *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) aşısının, difteri (D), tetanus (T), hücre içermeyen boğmaca (Ba), hepatit B (HBV) ve tip 1, 2 ve 3 polyo virüsü (IPV) içeren aşı ile uygulama anında karıştırılmasıyla elde edilen karma DTBa-HBV-IPV/Hib aşısı (Grup 1), birbirlerinden ayrı olarak uygulanan DTBa-HBV-IPV ve Hib (Grup 2) aşıları ile, 3, 5 ve 11. ayları kapsayan bir şema uyarınca karşılaştırılmıştır (s= 440). Üç polyo virüsüne karşı oluşan antikorları saptamak için bir mikroneutralizasyon testi (sınır değer 1:8 sulandırım), anti-HBs antikorları için RİA (sınır değeri 10 mIU/mL) ve diğer tüm aşı antijenlerine karşı antikorları ölçmek için de ELİSA (anti-tetanus ve anti-difteri antikorları için sınır değeri 0.1 IU/mL; hücre içermeyen 3 farklı boğmaca antijenine karşı oluşmuş antikorlar için 5 ELU/mL ve anti-PRP antikorları için 0.15 µg/mL) testleri kullanılmıştır. Hem 2. hem de 3. dozdan 1 ay sonra, her iki grupta da benzer tipte bağışık yanıtlar elde edilmiştir. Ancak, 2. dozdan 6 ay sonra, tetanus antikorları hala  $\geq 0.1$  IU/mL olan hastaların oranının, 2. grupta daha düşük olduğu ve 3. dozdan önce, anti-PRP, anti-difteri ve anti-polyo tip 1 antikorlarının persistansının, 1. Grup lehine hafif bir farklılık gösterdiği saptanmıştır. Ortaya çıkan beklenen genel ve yerel belirtiler, iki grupta benzer bulunmuştur. DTBa-HBV-IPV/Hib kombine aşısı, 3, 5 ve 11. ayları kapsayan şema uyarınca uygulandığı takdirde, immunojenik özelliğe sahiptir ve iyi tolere edilmektedir. Dolayısıyla, beşli DTBa-HBV-IPV aşısı ile tek değerli Hib aşısının ayrı ayrı yapılmasına göre daha uygulanabilir olduğu söylenebilir.

## Abstract

A combined DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine containing diphtheria (D), tetanus (T), acellular pertussis (Pa), hepatitis B (HBV) and types 1, 2 and 3 inactivated polioviruses (IPV) extemporaneously mixed with a conjugated *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine (Group 1) was compared to the DTPa-HBV-IPV and Hib vaccines (Group 2) administered separately at 3, 5 and 11 months of age (n= 440). A microneutralization assay was used to detect antibodies against the 3 polio virus types (cut-off 1:8 dil), RIA for anti-HBs antibodies (cut-off 10 mIU/mL) and ELISA for antibodies against all other vaccine antigens (cut-off: 0.1 IU/mL for anti-tetanus and anti-diphtheria antibodies; 5 ELU/mL for antibodies against each of the 3 acellular pertussis antigens and 0.15 µg/mL for anti-PRP antibodies). Similar immune responses were observed in both groups 1 month after dose 2 as well as after dose 3. Six months after dose 2 however, the proportion of subjects maintaining an anti-tetanus antibody concentration  $\geq 0.1$  IU/mL was lower in Group 2 and a slight group difference in favour of Group 1 was also observed for anti-PRP, anti-diphtheria and anti-polio type 1 antibody persistence prior to the third dose. The overall incidence of local and general solicited symptoms was similar in both groups. One subject discontinued study vaccination following an SAE considered to be related to vaccination. The DTPa-HBV-IPV/Hib combined vaccine is immunogenic and well tolerated when administered according to a 3, 5 and 11 month vaccination schedule and can therefore be considered as a feasible alternative to the separate administration of the pentavalent DTPa-HBV-IPV and the monovalent Hib vaccines.

Turkiye Klinikleri J Microbiol-Infec 2004, 3:81-90

Yazışma Adresi/Correspondence: G. GABUTTI

Laboratory of Hygiene, Department of Biological and Environmental Sciences and Technologies, Faculty of Sciences, University of Lecce, Italy, Via Provinciale Lecce-Monteroni, IT-73100 Lecce, ITALY giovanni.gabutti@unile.it

Yeni aşıların birçoğunun güvenilir ve immunojenik olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, ebeveynlerin ve uzmanların, mevcut aşılama şema-

larını daha da karmaşık hale getiren yeni aşılı kabullenmeleri güçtür.<sup>1,2</sup> Bu nedenle, çok sayıda antijenin aynı anda uygulanmasına olanak tanıyarak, hekim ziyaretlerinin ve enjeksiyonların sayısını azaltmak amacıyla, yeni karma aşılar geliştirilmiştir. Bu aşılar, hasta uyumunu arttırmakta, en yüksek düzeyde korunma sağlamakta ve işleme ilişkin masrafları azaltmaktadır.<sup>3</sup> Çok çeşitli karma aşılar geliştirilmiştir; bunlar arasında, DTB, DTBa, DTBa-HBV, DTBa-IPV/Hib<sup>4</sup> ve yakın zamanda kullanıma sunulmuş olan beşli DTBa-HBV-IPV<sup>5-7</sup> ile altılı DTBa-HBV-IPV/Hib (8-10, Zepp F., yayınlanmamış veriler) aşılı sayılabilir.

Bu makalede sunulan klinik çalışma, 3, 5 ve 11. aylarda uygulanan (İskandinavya ülkelerinde ve İtalya'da halihazırda önerilen aşılama şeması) beşli DTBa-HBV-IPV/Hib aşısının<sup>11</sup> immunojenite ve reaktogenitesinin, aynı anda farklı vücut bölgelerine ayrı ayrı uygulanan DTBa-HBV-IPV ve Hib aşılarının ile karşılaştırılması amacıyla yapılmıştır. Bu çalışmanın birincil amacı, her iki aşı grubunun, ikinci dozdan 1 ay sonra anti-PRP konsantrasyonu  $\geq 0.15$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  olan çocukların oranı açısından eşdeğer olduğunu ortaya koymaktır. İkincil amaçlar ise, tüm aşı antijenlerine karşı oluşan bağışık yanıtın, 2. dozdan 1 ay sonra ve 3. dozdan önce ve 1 ay sonra her iki grupta, eşdeğerliğini ölçmek ve incelenen aşılıların reaktogenitesini değerlendirmektir.

## Gereç ve Yöntem

### Çalışma planı

Ocak ve Haziran 1999 tarihleri arasında, 12 ile 16 haftalık sağlıklı bebeklere, bu açık, faz III, randomize çalışmaya katılmak üzere, Almanya ve İtalya'daki 24 merkezden çağrı yapılmıştır (merkezlerin çoğuna, 8-46 olgu başvurmuştur). Çalışma başlamadan önce, bebeklerin ebeveynlerinden veya velilerinden bilgilendirilmiş onay alınmıştır. Bu çalışma, çalışmaya katılan her bir merkezin Kurumsal İnceleme Kurulu'ndan onay almıştır. Çalışmaya dahil edilme aşamasında akut bir hastalığı olan, herhangi bir aşının içeriğine alerjik reaksiyon öyküsü bulunan, doğumdan itibaren veya çalışma süresince immunglobulin veya kan ürünleri kullanan ya da bağışıklığı baskılayıcı tedavi gören, daha

önce, çalışmada kullanılacak olan aşılarından herhangi biriyle aşılanmış olan veya başka bir çalışmaya dahil edilmiş olan çocuklar, bu çalışma için uygun bulunmamıştır.

Ayrıca, boğmaca aşılması için bilinen standart kontrendikasyonlar ve önlemler, bu çalışma için de geçerli kabul edilmiştir. Bunlar arasında, aşılamadan sonra aşırı duyarlılık reaksiyonunun ortaya çıkması, aşılamadan sonraki 7 gün içinde ansefalopati gelişmesi, 48 saat içinde rektal ısının  $\geq 40.5^\circ\text{C}$  olması, 48 saat içinde kolaps veya şok benzeri bir durum gelişmesi, 3 gün içinde konvülsiyon görülmesi ve yine 48 saat içinde, 3 saatten daha uzun bir süre boyunca, persistan ve yatıştırılmayan ağlama olması sayılabilir.<sup>12</sup>

Toplam 440 çocuk, rasgele biçimde (1:1 oranında olacak şekilde) iki gruba ayrılmıştır. Gruplardan birine, DTBa-HBV-IPV ile uygulama anında karıştırılan konjuge Hib aşısı tek enjeksiyon şeklinde yapılmış (Grup 1), diğer gruba ise iki ayrı enjeksiyonda DTBa-HBV-IPV ve konjuge Hib aşılı uygulanmıştır (grup 2). Aşılı, yaşamın 3, 5 ve 11. aylarında yapılmıştır.

### Aşılı

Araştırma amacıyla kullanılan aşılı, GSK Biologicals (Rixensart, Belçika) tarafından üretilmiştir. 1. grupta, liyofilize bir Hib aşısı, sıvı haldeki DTBa-HBV-IPV aşısı ile sulandırılmış ve sağ üst bacağın anterolateral kısmına 0.5 mL'lik tek enjeksiyon şeklinde, kas içine uygulanmıştır. 2. grupta ise Hib aşısı 0.5 mL steril serum fizyolojik ile sulandırılmış ve sol üst bacağın anterolateral kısmına, DTBa-HBV-IPV aşısı ise sağ üst bacağın anterolateral kısmına ayrı ayrı uygulanmıştır.

DTBa-HPV-IPV aşısının her 0.5 mL'lik enjektörde edilebilir süspansiyon dozunda şunlar bulunmaktadır: 25  $\mu\text{g}$  PT (pertussis toksoidi), 25  $\mu\text{g}$  FHA (filamentöz hemaglutinin), 8  $\mu\text{g}$  pertaktin (PRN) (dış membran proteini),  $\geq 30$  IU (25 Lf) difteri toksoidi,  $\geq 40$  IU (10 Lf) tetanus toksoidi, 10  $\mu\text{g}$  rekombinan hepatit B virüsü yüzey antijeni (HBsAg), 40 D ünitesi tip 1 polyo antijeni (Mahoney), 8 D ünitesi tip 2 polyo antijeni (MEF-1), 32 D ünitesi tip 3 polyo antijeni (Saukett) ve 0.7 mg alüminyum (hidroksit ve fosfat tuzları karı-

şımı şeklinde). Her Hib aşısı dozunda şunlar bulunmaktadır: 20-40 µg tetanus toksoidine bağlanmış 10 µg PRP (poliribozil ribitol fosfat). Altılı aşıda bulunan konjuge Hib elemanı, alüminyum fosfat üzerine adsorbe edilmiştir.

Çalışma sonladıktan kısa bir süre sonra, çalışmada kullanılan aşular Avrupa'da, birincil aşılama ve yaşamın 2. yılında rapel uygulaması için, sırasıyla Infanrix™ hexa ve Infanrix™ penta adıyla lisans almıştır.

### ***İmmunojenitenin değerlendirilmesi***

Her olgudan, ilk aşı dozu yapılmadan hemen önce, 2. dozdan 1 ay (21-49 gün) sonra ve 3. dozdan hemen önce ve 1 ay (21-49 gün) sonra kan örnekleri alınmıştır. Serum örnekleri, -20°C'de saklanmış ve incelemeler, GSK Biologicals'ın Rixensart, Belçika'daki laboratuvarlarında, örneklerin hangi gruba ait olduğunu bilmeyen teknisyenler tarafından yapılmıştır. Anti-difteri ve anti-tetanus antikorları, enzim işaretli immunsorbent testi (ELİSA) kullanılarak niceliksel olarak belirlenmiştir. Nötralizasyon testinde  $\geq 0.01$  IU/mL düzeyindeki titreler genellikle koruyucu olarak kabul edilmektedir. ELİSA testi ile nötralizasyon testi arasındaki ilişkinin,  $< 0.1$  IU/mL değerindeki titrelerde optimal olmayacağı dikkate alınarak, ELİSA testi için sınır değeri, keyfi ve tutucu bir yaklaşımla, 0.1 IU/mL olarak belirlenmiştir.

Anti-HBs antikorunun konsantrasyonları, sınır değeri 10 mIU/mL olan ticari bir radyoimmün deney (AUFSAB, Abbott, Illinois, ABD) kullanılarak ölçülmüştür. Anti-polyo antikorlarının ölçümü için, bir mikronötralizasyon testi kullanılmış ve testin sınır değeri, 1:8 olarak belirlenmiştir. Anti-PRP antikorlarının (sınır değeri 0.15 µg/mL) ve 3 farklı *Bordetella pertussis* antijenine karşı oluşan antikorların (PT, FHA, PRN, sınır değeri 5 El.Ü/mL) saptanması için ELİSA testi kullanılmıştır.

*B. pertussis* antijenlerine karşı oluşanlar hariç tüm antikorlar için, testin sınır değerine eşit veya bunun üzerindeki değerler koruyucu olarak kabul edilmiştir. *B. pertussis* için bir korunma değeri belirlenemediğinden, aşıya yanıt aşağıdaki ölçütlerle değerlendirilmiştir: başlangıçta seronegatif

olan çocuklarda, aşılama sonrası antikor konsantrasyonlarının sınır değerinin üzerine çıkması veya başlangıçta seropozitif olan çocuklarda, aşılamadan sonraki antikor konsantrasyonlarının, aşılamadan önceki konsantrasyonlara eşit veya daha yüksek olması (bu durumda, anneden geçen antikorların, yaklaşık 40 gün kadar olan yarılanma ömrü dikkate alınmış olur).<sup>13</sup>

### ***Reaktojenitenin değerlendirilmesi***

Yerel veya genel yan etkilere ilişkin veriler, günlük kartları kullanılarak elde edilmiştir. Ortaya çıkan beklenen yerel (ağrı, kızarıklık ve şişlik) ve genel (ateş, mızızlık, uyku hali ve iştahsızlık) yan etkiler, aşılama gününde ve bunu izleyen 3 gün boyunca kaydedilmiştir. Yan etkiler, 3 dereceli bir ölçek üzerinden, "3" en şiddetli etkiyi gösterecek şekilde değerlendirilmiştir. Her enjeksiyon bölgesindeki kızarıklık ve şişliğin çapları ve rektal vücut ısıları, çalışmacılar tarafından ölçülmüştür. Çapı  $> 20$  mm olan kızarıklık ve şişlik, 3. dereceden bir yan etki olarak değerlendirilmiştir. Vücut ısısının  $\geq 38.0^\circ\text{C}$  olması ateş olarak kabul edilmiş ve ısının  $> 39.5^\circ\text{C}$  olması, 3. dereceden ateş olarak değerlendirilmiştir. Tüm diğer belirtilerin şiddet derecesi, çocukların ebeveynleri veya velileri tarafından belirlenmiştir. Ekstremitelerden biri hareket ettirildiğinde veya spontan ağrı olduğunda çocuğun ağlaması, 3. dereceden ağrı olarak tanımlanmıştır. Mızızlığın 3. derecesi, yatıştırılmayan veya normal aktiviteyi engelleyen ağlama, 3. dereceden iştahsızlık ise çocuğun hiç yememesi şeklinde tanımlanmıştır. Tüm diğer belirtiler için 3. derece tanımı, normal aktivitenin engellenmesi halinde yapılmıştır.

Ayrıca, yukarıdaki listede bulunmayan, ancak aşılamadan sonraki ilk 30 gün içinde ortaya çıkan tüm yan etkiler ve tüm çalışma dönemi boyunca görülen ciddi yan etkiler (CYE) kaydedilmiştir.

### ***İstatistiksel inceleme***

Her bir antijen için, ortalama geometrik ortalama antikor konsantrasyonu/titresi (GOK'ler/GOT'ler) ve aşıya yanıt veren veya sınır değerinin üzerinde antikor düzeyleri bulunan çocukların oranları, %95 güven aralıkları (GA) ile hesaplan-

mıştır. Birincil ve ikincil noktasal sonuçların her biri için eşdeğerlik hipotez testleri yapılmıştır. Hib için (birincil noktasal sonuç: Anti-RPR antikor konsantrasyonunun  $\geq 15 \mu\text{g/mL}$  olması) ve difteri, tetanus, hepatit B ve polyovirüs tip 1, 2, 3'e ait serolojik koruyuculuk oranları için (ikincil noktasal sonuç), gruplar arası farklılığın kesin %90 GA'nın (StatXact™ 3.0, 1995 kullanılarak hesaplanmıştır), testten önce belirlenen  $-10\%$  ile  $+10\%$  (veya 3. aşı dozundan sonra  $\geq 0.15 \mu\text{g/mL}$ 'lik anti-PRP yanıtı için  $-5\%$  ile  $+5\%$ ) arasındaki sınırların içinde olması halinde, elde edilen bağışık yanıtlar eşdeğer kabul edilmiştir. Gruplar arasındaki, GOT oranlarına ilişkin %90 GA'nın (antikor konsantrasyonlarının logaritması üzerinde tek yönlü ANOVA modelinden elde edilmiştir), önceden tanımlanmış olan 0.67 ile 1.5 arasındaki sınırların içinde olması halinde, boğmaca antijenlerine karşı elde edilen bağışık yanıtın her iki aşı grubunda eşdeğer olduğu sonucuna varılmıştır. Belirli bir zaman noktasında eşdeğerlik riskinin hatalı yorumlanmasını kontrol edebilmek için, testlerde bir değerlendirme önceliği belirlenmiştir. Buna göre, tüm antijenler için 1 zaman noktasında eşdeğerlik sonucu elde edildiği takdirde, bir sonraki zaman noktası incelenebilecektir. Her grupta, her belirti için bir rapor (yerel veya genel) olacak şekilde, dozların yüzdelerine göre belirtilerin insidans oranları (toplam ve 3. dereceden), kesin %95 GA ile birlikte hesaplanmıştır.

### Bulgular

Çalışmaya toplam 440 çocuk dahil edilmiş (ortalama yaş 13.3 hafta; 9-17 hafta arasında), 414 çocuk çalışmayı tamamlamıştır (her grupta 207). Çalışmayı tamamlayamayan 26 çocuktan 2 (her gruptan 1 çocuk)'si CYE, 1. gruptaki bir başka çocuk ise ciddi olmayan bir yan etki gelişmesi nedeniyle çalışmadan ayrılmıştır. Diğer olguların tümünde, çalışmadan ayrılma nedeni, yan etkiye bağlı değildir.

Reaktojenite ve immunojenitenin birincil analizleri, 'protokol uyarınca (PU)' serilerine dayanılarak yapılmıştır ve analiz için protokolde belirlenmiş ölçütlere uyan tüm değerlendirilebilir çocukları kapsamaktadır. Çalışmaya dahil edilen 440

çocuktan 5'i, reaktogeniteye ilişkin verilerin kayıp olması nedeniyle, PU reaktogenite analizinden çıkarılmıştır. Ayrıca, aşılama şemasına uyum göstermemesi ( $s=62$ ), kan örneği toplama şemasına uyum göstermemesi ( $s=17$ ) veya protokol ihlali ( $s=4$ ) nedenleriyle, 83 çocuk da PU immunojenite analizine dahil edilmemiştir. Verileri bulunan tüm çocuklar üzerinde gerçekleştirilen immunojenite analizinin sonuçları, PU analizleri ile uyumlu bulunmuştur (%95 GA'nın çakışması bunu teyit etmektedir); bu saptama, PU analizinden dışlanmanın, tedavi ile ilişkili olmadığını ve bulgularda önyargıya yol açmadığını (verileri gösterilmemiştir) ortaya koymaktadır.

### İmmunojenite

İkinci dozdan 1 ay sonra, 1. gruptaki çocukların en az %93.7'sinde ve 2. gruptaki çocukların da %92.8'inde, anti-PRP antikorlarının konsantrasyonu,  $\geq 0.15 \mu\text{g/mL}$  düzeyine ulaşmıştır (Tablo 1). Gruplar arasındaki farklılığın %90 GA, önceden belirlenen eşdeğerlik sınırları içinde bulunduğu birincil noktasal sonuç elde edilmiştir (Tablo 2). 1. gruptaki çocukların %90.1'inde ve 2. gruptaki çocukların ise %82.7'sinde, bu anti-PRP antikor düzeyleri, 3. aşı yapıncaya dek korunmuştur. Her iki gruptaki tüm çocuklarda anti-PRP antikor konsantrasyonları, 3 dozluk aşı şeması tamamlandıktan sonra  $\geq 0.15 \mu\text{g/mL}$  düzeyine ve yine her iki grupta, çocukların %98'inden fazlasında,  $\geq 1.0 \mu\text{g/mL}$  düzeyine ulaşmıştır (Tablo 1). Serolojik zaman noktalarının her birinde, her iki gruptaki anti-PRP antikor GOT'leri benzer bulunmuştur; 1. ve 2. gruplarda, 3. dozdan 1 ay sonra bu değerler sırasıyla  $37.7 \mu\text{g/mL}$  ve  $32.2 \mu\text{g/mL}$ 'dir (Tablo 3).

Her iki grupta da, 2. dozdan 1 ay sonra, hepatit B'ye karşı yüksek düzeyde ( $>96\%$ ) korunma oranları elde edilmiş ve bu oranlar, 3. aşı dozu uygulanıncaya kadar devam etmiştir (Tablo 1). Anti-HBs antikor GOT'leri, her iki grupta ve tüm zaman noktalarında benzer bulunmuştur (Tablo 3). Her iki grupta da, ikinci dozdan 1 ay sonra, difteri için  $>97.0\%$ , tetanus içinse  $>99.0\%$  korunma oranlarına ulaşılmıştır (Tablo 1). Üçüncü aşının uygulanmasından önce, anti-tetanus antikor konsantrasyonu

**Tablo 1.** Serumdaki koruyuculuk ve aşıya yanıt oranları; %95 GA ile birlikte (immunojenite analizi için PU serisi).

Antikor	DTBa-HBV-IPV/Hib (s=177)			DTBa-HBV-IPV ve Hib (s= 175)		
	II sonrası	III öncesi	III sonrası	II sonrası	III öncesi	III sonrası
Anti-PRP	93.7	90.1	100	92.8	82.7	100
≥0.15 µg/mL	(89.0, 96.8)	(84.4, 94.2)	(97.9, 100)	(87.7, 96.2)	(75.8, 88.3)	(97.8, 100)
≥1.0 µg/mL	62.9	49.7	99.4	66.9	43.6	98.2
	(55.2, 70.0)	(41.7, 57.7)	(96.9, 100)	(59.2, 74.0)	(35.7, 51.8)	(94.9, 99.6)
Anti-HBs	98.3	96.9	98.9	96.4	98.7	100
≥0.10 mIU/mL	(95.0, 99.6)	(92.9, 99.0)	(95.9, 99.9)	(92.4, 98.7)	(95.5, 99.8)	(97.8, 100)
Anti-difteri	97.1	84.0	100	97.6	82.1	100
≥0.1 IU/mL	(93.5, 99.1)	(77.4, 89.2)	(97.9, 100)	(94.0, 99.3)	(75.1, 87.7)	(97.8, 100)
Anti-tetanus	100	94.4	100	99.4	80.8	100
≥0.1 IU/mL	(97.9, 100)	(89.7, 97.4)	(97.9, 100)	(96.7, 100)	(73.7, 86.6)	(97.8, 100)
Anti-polyo tip 1	98.8	89.3	100	97.4	93.7	100
≥1:8	(95.6, 99.9)	(83.3, 93.8)	(97.6, 100)	(93.4, 99.3)	(88.3, 97.1)	(97.4, 100)
Anti-polyo tip 2	95.0	84.5	100	94.7	84.3	100
≥1:8	(90.4, 97.8)	(77.6, 89.9)	(97.5, 100)	(89.9, 97.7)	(77.2, 89.9)	(97.4, 100)
Anti-polyo tip 3	99.4	95.3	100	99.3	94.3	100
≥1:8	(96.6, 100)	(90.6, 98.1)	(97.5, 100)	(96.3, 100)	(89.1, 97.5)	(97.4, 100)
Anti-PT	100		100	99.4		100
AY oranı	(97.8, 100)		(97.8, 100)	(96.6, 100)		(97.8, 100)
Anti-FHA	98.7		100	100		100
AY oranı	(95.4, 99.8)		(97.8, 100)	(97.5, 100)		(97.7, 100)
Anti-PRN	100		100	98.8		100
AY oranı	(97.9, 100)		(97.9, 100)	(95.6, 99.9)		(97.7, 100)

Anti-PT, anti-FHA ve anti-PRN hariç tüm antijenler için serolojik koruyuculuk oranları; AY= Anti-PT, anti-FHA ve anti-PRN için aşıya yanıt oranları; başlangıçta seronegatif olan çocuklarda, aşılamadan sonra antikor konsantrasyonlarının, ≥5 El.Ü/mL düzeyine yükselmesi veya başlangıçta seropozitif olan çocuklarda, aşılamadan sonraki antikor konsantrasyonlarının, aşılamadan önceki konsantrasyonlara eşit veya daha yüksek olması; %95 GA= %95 GA; s= İmmunojenite analizi için PU serisine dahil edilen çocukların sayısı; II sonrası= İkinci aşı dozundan 1 ay sonraki kan örneği; III öncesi/sonrası= Üçüncü aşı dozundan hemen önceki/1 ay sonraki kan örneği.

**Tablo 2.** Serumdaki koruyuculuk oranları ve boğmaca antikorlarının GOK oranları açısından gruplar arasındaki farklılıklara göre eşdeğerlik testleri (immunojenite analizinde PU serisi).

Antikor	Grup farklılıkları (Grup 2-Grup 1); %90 GA ile		
	II sonrası	III öncesi	III sonrası
Anti-PRP	-0.94	-7.37	0.0
≥0.15 µg/mL	(-7.38, 4.89)	(-15.39, 0.15)*	(-3.23, 3.00)
Anti-HBs	-1.85	1.83	1.15
≥10 mIU/mL	(-6.89, 2.66)	(-2.4, 7.22)	(-1.91, 5.31)
Anti-difteri	0.48	-1.9	0.0
≥0.1 IU/mL	(-3.93, 5.61)	(-10.43, 6.08)*	(-3.23, 3.00)
Anti-tetanus	-0.60	-13.68	0.0
≥0.1 IU/mL	(-4.28, 2.53)	(-21.49, - 6.57)*	(-3.23, 3.00)
Anti-polyo tip 1	-1.40	4.33	0.0
≥1:8	(-6.55, 2.93)	(-2.49, 11.86)*	(-3.93, 3.44)
Anti-polyo tip 2	-0.29	-0.17	0.0
≥1:8	(-6.61, 5.41)	(-9.12, 7.98)	(-3.86, 3.55)
Anti-polyo tip 3	-0.05	-0.98	0.0
≥1:8	(-4.36, 3.65)	(-7.66, 5.04)	(-3.87, 3.51)
GOK oranları (Grup 2/Grup 1); %90 GA ile			
Antikor	II sonrası	III öncesi	III sonrası
Anti-PT	1.10	1.14	1.08
	(1.00, 1.20)	(1.02, 1.26)	(0.99, 1.18)
Anti-FHA	1.24	1.17	1.13
	(1.12, 1.37)	(1.06, 1.29)	(1.04, 1.22)
Anti-PRN	1.00	0.96	0.88
	(0.88, 1.14)	(0.84, 1.11)	(0.80, 0.97)

1. Grup= Beşli DTBa-HBV-IPV/Hib aşısının tek enjeksiyonu; Grup 2 = DTBa-HBV-IPV ve Hib aşılarının ayrı ayrı enjeksiyonu; s= İmmunojenite analizi için PU serisine dahil edilen çocukların sayısı; II sonrası= İkinci aşı dozundan 1 ay sonraki kan örneği; III öncesi/sonrası= Üçüncü aşı dozundan hemen önceki/1 ay sonraki kan örneği; %90 GA= Grup farklılıklarına veya GOK oranına ilişkin kesin %90 güven aralığı; (\*) grup farklılıklarına veya GOK oranına ilişkin %90 GA, protokolle tanımlanan eşdeğerlik klinik sınırlarının içinde değil.

**Tablo 3.** Her bir aşı antijenine karşı oluşan antikorların GOK/GOT değerleri ve %95 GA (immunojenite analizinde PU serisi).

Antikor	DTBa-HBV-IPV/Hib (s= 177)			DTBa-HBV-IPV ve Hib (s= 175)		
	II sonrası	III öncesi	III sonrası	II sonrası	III öncesi	III sonrası
Anti-PRP (µg/mL)	2.6 (1.9, 3.4)	1.1 (0.8, 1.3)	37.7 (31.5, 45.1)	2.7 (2.0, 3.7)	0.8 (0.6, 1.0)	32.2 (26.4, 39.2)
Anti-HBs (mIU/mL)	623.3 (488.2, 795.8)	206.4 (166.7, 255.4)	5198.9 (4172.8, 6477.4)	740.5 (577.8, 949.1)	252.3 (207.0, 307.5)	6695.1 (5445.1, 8232.0)
Anti-difteri (IU/mL)	1.6 (1.3, 1.8)	0.3 (0.2, 0.3)	3.9 (3.5, 4.5)	1.7 (1.4, 2.0)	0.3 (0.3, 0.4)	3.8 (3.4, 4.4)
Anti-tetanus (IU/mL)	1.5 (1.3, 1.8)	0.4 (0.4, 0.5)	4.9 (4.4, 5.4)	1.1 (0.9, 1.3)	0.3 (0.3, 0.4)	4.6 (4.0, 5.2)
Anti-polyo tip 1 (1: sul)	201.1 (161.3, 250.7)	43.2 (34.7, 53.7)	1371.5 (1125.2, 1671.7)	203.6 (162.7, 254.8)	44.7 (36.8, 54.4)	1194.2 (1027.4, 1388.0)
Anti-polyo tip 2 (1: sul)	119.2 (91.5, 155.1)	31.3 (25.3, 38.8)	1341.4 (1124.9, 1599.5)	139.4 (105.9, 183.5)	30.0 (24.0, 37.5)	1010.9 (854.8, 1195.6)
Anti-polyo tip 3 (1: sul)	467.8 (387.9, 564.2)	71.6 (58.6, 87.4)	2298.4 (2001.5, 2639.4)	432.9 (355.4, 527.2)	65.1 (52.6, 80.5)	1945.8 (1658.4, 2283.0)
Anti-PT (EL.Ü/mL)	66.1 (59.8, 73.1)	16.2 (14.7, 18.0)	131.6 (119.4, 145.0)	72.6 (65.8, 80.0)	18.5 (16.3, 20.8)	142.9 (130.1, 156.9)
Anti-FHA (EL.Ü/mL)	156.7 (140.7, 174.6)	59.6 (53.5, 66.4)	445.2 (408.6, 485.2)	194.5 (174.9, 216.2)	69.9 (62.6, 78.0)	502.0 (462.6, 544.8)
Anti-PRN (EL.Ü/mL)	157.1 (135.9, 181.5)	32.0 (27.5, 37.2)	391.8 (351.6, 436.6)	157.6 (136.4, 182.1)	30.9 (26.4, 36.1)	347.2 (312.8, 385.3)

GOK/GOT= Geometrik ortalama antikor konsantrasyonu/titresi; %95 GA= %95 güven aralıkları; s= İmmunojenite analizi için PU serisine dahil edilen çocukların sayısı; II sonrası= İkinci aşı dozundan 1 ay sonraki kan örneği; III öncesi/sonrası= Üçüncü aşı dozundan hemen önceki/1 ay sonraki kan örneği.

≥0.1 IU/mL düzeyine ulaşan çocuklar açısından, iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmıştır (1. grupta %94.4, 2. grupta %80.8). Üçüncü dozdan önce difteri antikoru konsantrasyonu ≥0.1 IU/mL olan çocukların oranı açısından da küçük bir farklılık olduğu göze çarpmıştır (1. grupta %84.0, 2. grupta %82.1). Üçüncü aşından 1 ay sonra, her iki gruptaki tüm çocuklarda, 3 ayrı polyo virüsünün her birine karşı koruyucu antikor titreleri elde edilmiştir; çocukların %95-99'unda, ikinci dozdan sonra bu koruyucu titrelere ulaşılmıştır (Tablo 1). Üç boğmaca antijenine karşı elde edilen antikorlar açısından aşuya yanıt oranları (Tablo 1) ve farklı zaman noktalarındaki anti-pertussis antikorları GOT'lerinin (Tablo 3), her iki grupta benzer olduğu görülmüştür. Aşılamadan önce, boğmaca antijenlerinden birine karşı seronegatif olan tüm olgularda, dozun uygulanmasının ardından iki zaman dilimi geçtikten sonra, aşuya yanıt oluşmuştur.

### Reaktojenite

Aşılamadan sonraki 4 günlük izlem süresi içinde görülen yan etkilerin toplam insidansı, en-

jeksiyonların birlikte veya ayrı ayrı yapılması ile ilişkili olmaksızın, gruplar arasında benzer bulunmuştur; bu sonuç, hem yan etki bildirilen çocukların sayısı (veriler gösterilmemiştir) hem de belirtilerin ortaya çıkmasına yol açan doz sayıları için geçerlidir (Tablo 4). Bireysel olarak ortaya çıkan beklenen yerel ve genel belirtilerin (herhangi bir şiddet derecesinde ve 3. dereceden) insidansı da her iki grupta birbirine yakındır. En sık bildirilen beklenen yerel belirti kızarıklık (Tablo 4), genel belirti ise öncelikle mızızlık ve bunun ardından ateş olmuştur (Tablo 5). Normal günlük aktiviteleri engelleyecek düzeyde mızızlık (3. dereceden), DTBa-HBV-IPV ile Hib aşılarının ayrı ayrı uygulanmasından sonra, diğer uygulamaya göre daha sık bildirilmiştir. Ortaya çıkan beklenen belirtilerin insidansları, 3 dozluk aşılama şeması boyunca sabit bulunmuştur. Sadece ateş için, izleyen dozlarda sıklığın artması şeklinde bir eğilim belirlenmiştir.

Otuz günlük izlem süresi içinde, araştırmacılar tarafından aşılamaya bağlı olduğu düşünülen, en az 1 beklenmedik belirtisi olan çocukların sayısı azdır

**Tablo 4.** Her dozdan sonraki 4 günlük izlem süresi içinde ortaya çıkan beklenen yerel belirtilerin (herhangi bir şiddet derecesinde ve 3. derece) insidansı (reaktojenite analizi için PU serisi).

Ağrı	Doz	DTBa-HBV-IPV/Hib			DTBa-HBV-IPV			Hib	
		s	%	(%95 GA)	s	%	(%95 GA)	%	(%95 GA)
	1. Doz	218	19.3	(14.3, 25.1)	216	11.6	(7.6, 16.6)	10.6	(6.9, 15.5)
	2. Doz	212	15.6	(11.0, 21.2)	207	18.4	(13.3, 24.3)	15.5	(10.8, 21.1)
	3. Doz	206	21.4	(16.0, 27.6)	205	14.6	(10.1, 20.2)	13.2	(8.9, 18.6)
	Herhangi bir doz	636	18.7	(15.8, 22.0)	628	14.8	(12.1, 17.8)	13.1	(10.5, 15.9)
	Herhangi bir 3. derece	636	1.6	(0.8, 2.9)	628	.1	(0.4, 2.3)	0.5	(0.1, 1.4)
Kızarıklık	1. Doz	218	23.9	(18.4, 30.1)	216	17.6	(12.8, 23.3)	16.2	(11.6, 21.8)
	2. Doz	212	26.9	(21.0, 33.4)	207	27.5	(21.6, 34.2)	18.8	(13.8, 24.8)
	3. Doz	206	28.6	(22.6, 35.3)	205	22.4	(16.9, 28.8)	19.0	(13.9, 25.1)
	Herhangi bir doz	636	26.4	(23.0, 30.0)	628	22.5	(19.2, 25.9)	18.0	(15.1, 21.2)
	Herhangi bir 3. derece	636	3.8	(2.4, 5.6)	628	1.8	(0.9, 3.1)	1.3	(0.6, 2.5)
Şişlik	1. Doz	218	22.9	(17.5, 29.1)	216	16.7	(12.0, 22.3)	10.6	(6.9, 15.5)
	2. Doz	212	21.7	(16.3, 27.9)	207	16.9	(12.1, 22.7)	12.1	(8.0, 17.3)
	3. Doz	206	22.3	(16.8, 28.6)	205	17.1	(12.2, 22.9)	12.2	(8.0, 17.5)
	Herhangi bir doz	636	22.3	(19.1, 25.8)	628	16.9	(14.0, 20.0)	11.6	(9.2, 14.4)
	Herhangi bir 3. derece	636	4.1	(2.7, 5.9)	628	2.9	(1.7, 4.5)	1.0	(0.4, 2.1)

Başlık: s= Belirlenen reaktöjenite bulguları olan dozların sayısı; %95 GA= %95 güven aralıkları; 1., 2., 3. Dozlar ve Herhangi bir doz= 1., 2., 3. dozların veya herhangi bir dozun ardından, şiddeti gözlemlenmeden ortaya çıkan belirtilerin insidansı; herhangi bir 3. derece= Herhangi bir dozun ardından ortaya çıkan, 3. dereceden belirtilerin (3. dereceden kızarıklık ve şişlik, >20 mm çapındaki kızarıklık veya şişlik olarak tanımlanır; 3. dereceden ağrı, ekstremiteleri oynatıldığında veya spontan ağrı ortaya çıktığında ağlayan bebek şeklinde tanımlanır) insidansı.

**Tablo 5.** Her dozdan sonraki 4 günlük izlem süresi içinde ortaya çıkan beklenen genel belirtilerin (herhangi bir şiddet derecesinde ve 3. derece) insidansı (reaktojenite analizi için PU serisi).

	Doz	DTBa-HBV-IPV/Hib			DTBa-HBV-IPV ve Hib		
		s	%	(%95 GA)	s	%	(%95 GA)
Ateş	1. Doz	217	24.4	(18.9, 30.7)	216	18.5	(13.6, 24.4)
	2. Doz	212	32.5	(26.3, 39.3)	207	23.2	(17.6, 29.5)
	3. Doz	206	31.1	(24.8, 37.9)	205	28.8	(22.7, 35.5)
	Herhangi bir doz	635	29.3	(25.8, 33.0)	628	23.4	(20.1, 26.9)
	Herhangi bir 3. derece	635	0.9	(0.3, 2.0)	628	1.3	(0.6, 2.5)
Mızızlık	1. Doz	217	32.7	(26.5, 39.4)	216	34.7	(28.4, 41.5)
	2. Doz	212	31.1	(25.0, 37.8)	207	33.8	(27.4, 40.7)
	3. Doz	206	25.2	(19.5, 31.7)	205	25.9	(20.0, 32.4)
	Herhangi bir doz	635	29.8	(26.2, 33.5)	628	31.5	(27.9, 35.3)
	Herhangi bir 3. derece	635	0.9	(0.3, 2.0)	628	4.0	(2.6, 5.8)
Uyku hali	1. Doz	217	30.9	(24.8, 37.5)	216	29.6	(23.6, 36.2)
	2. Doz	212	25.0	(19.3, 31.4)	207	25.6	(19.8, 32.1)
	3. Doz	206	21.4	(16.0, 27.6)	205	19.5	(14.3, 25.6)
	Herhangi bir doz	635	25.8	(22.5, 29.4)	628	25.0	(21.7, 28.6)
	Herhangi bir 3. derece	635	0.6	(0.2, 1.6)	628	1.6	(0.8, 2.9)
İştahsızlık	1. Doz	217	20.7	(15.5, 26.7)	216	21.3	(16.0, 27.4)
	2. Doz	212	16.0	(11.4, 21.7)	207	15.0	(10.4, 20.6)
	3. Doz	206	17.5	(12.6, 23.4)	205	18.5	(13.5, 24.5)
	Herhangi bir doz	635	18.1	(15.2, 21.3)	628	18.3	(15.4, 21.6)
	Herhangi bir 3. derece	635	0.6	(0.2, 1.6)	628	1.4	(0.7, 2.7)

s= Belirlenen reaktöjenite bulguları olan dozların sayısı; %95 GA= %95 güven aralıkları; 1., 2., 3. Dozlar ve Herhangi bir doz= 1., 2., 3. dozların veya herhangi bir dozun ardından, şiddeti gözlemlenmeden ortaya çıkan belirtilerin insidansı (ateş, rektal vücut ısısının  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$  olması şeklinde tanımlanmıştır); herhangi bir 3. derece= Herhangi bir dozun ardından ortaya çıkan, 3. dereceden belirtilerin (3. dereceden ateş, rektal ısının  $>39.5^{\circ}\text{C}$  olması şeklinde tanımlanmıştır; 3. dereceden mızızlık, uyku hali ve iştah kaybı, normal günlük aktiviteleri engelleyecek ölçüde olmaları halinde bildirilir) insidansı.

(1. grupta %2.3, 2. grupta %1.8) ve bunların çoğunun hafif ve geçici olduğu gözlemlenmiştir. Çalışma dönemi boyunca 20 CYE (her grupta 10)

bildirilmiş, ancak bunlardan sadece biri (2. grupta, ilk dozun yapıldığı gün ortaya çıkan obstrüktif bronşit), araştırmacılar tarafından olasılıkla aşuya

bağlı olarak değerlendirilmiştir. Bu olgu, 1. gruptan, aşıya bağlı olmayan konjenital sitomegalovirüs ansefalopatisi tanısı alan bir başka olgu ile birlikte çalışmadan ayrılmıştır.

### Tartışma

Sürekli olarak yeni aşı/antijenlerin kullanıma sunulması, bağışıklama programlarının strateji ve hedeflerine ve bunların yanı sıra, kullanıcılar ve uzmanlar tarafından bu aşı/antijenlerin kabul görmesine ilişkin yeni tartışmalar yaratmıştır. Güvenli ve etkin aşılardan kullanıma sunulması yalnızca bir başlangıç noktasıdır; yeni bir aşının yaygın olarak kullanılması, bu aşının, zaten kalabalık olan aşılanma takvimine dahil edilmesiyse olasıdır.<sup>14</sup> Bu nedenle, aynı anda birden çok antijenin uygulanabileceği karma aşılar büyük önem verilmektedir. Bu aşılar, enjeksiyon sayısını azaltarak, özellikle zorunlu olmayan bağışıklamalar için, kapsama oranını arttırmakta ve aşıların, ebeveynler ve uzmanlar tarafından daha fazla kabul görmesini sağlamaktadır.<sup>1,15</sup> Günümüze değin edinilen deneyimler, karma bir aşı oluşturma kavramının, sadece birkaç antijeni bir araya getirmekten ibaret olmadığını ortaya koymuştur. Böyle bir aşının hazırlanabilmesi için, kullanılacak çeşitli antijenlerin birbiriyle uyumlu olduğu ve ebeveynler ve uzmanların kabul edebileceğinden daha fazla reaktogenite yaratmadan immunojenite gösterdiği doğrulanmalıdır.<sup>8,14</sup> Bu bağlamda, bu çalışma, 3., 5. ve 11. aylarda uygulanan altılı bir aşının (difteri ve tetanus toksoitleri, rekombinan HBsAg, *B. pertussis*'in PT, FHA ve PRN antijenleri, tip 1, 2 ve 3 polyo virüsleri ve Hib konjugat aşısı içeren) immunojenitesini ve reaktogenitesini, aynı şema uyarınca birbirlerinden ayrı uygulanan Hib (PRP-T) ve DTBa-HBV-IPV karma aşılarınıninkine karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır. Bu aşılanma şeması ilgi uyandırmakla birlikte,<sup>16</sup> 2. ve 3. dozlar arasındaki zaman diliminde koruyucu yanıt gereksinimi, önemli bir engel oluşturmaktadır.<sup>17,18</sup>

Aşı antijenlerine karşı elde edilen bağışık yanıt değerlendirildiğinde, 3 dozluk aşılanma şeması tamamlandığında, her iki grupta da, HBsAg'ye %98.9, tüm diğer antijenlere ise %100 koruyucu

yanıt geliştiği görülmüştür. İstatistiksel incelemeler, gruplar arasında, 2. ve 3. dozlardan 1 ay sonra elde edilen serolojik yanıt açısından anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur. PRP'ye karşı  $\geq 0.15$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  değerindeki antikor yanıtı (çalışmanın birincil noktasal sonucu) ve difteri ve tetanus toksoitlerine, HBsAg'ye ve 3 polyo tipine karşı antikor yanıtları açısından iki grup arasındaki koruyuculuk oranlarına ait %90 GA'nın, önceden belirlenmiş olan eşdeğerlik aralığının içinde bulunduğu belirlenmiştir (Tablo 2). Benzer şekilde, anti-PT, anti-FHA ve anti-PRN antikorları için GOK oranlarının %90 GA da önceden belirlenmiş olan eşdeğerlik sınırları içinde bulunmuştur (Tablo 3).

PRP'nin, hücre içermeyen pertussis antijenleri ile birlikte kullanılması halinde, ayrı bir enjeksiyon şeklinde uygulanmasına göre, daha düşük bir bağışık yanıt oluşturduğu bilinmektedir.<sup>19-24</sup> Ancak, sunulan bu çalışmada, DTBa-HBV-IPV/Hib aşısının 2. dozundan 1 ay sonra, anti-PRP antikor düzeyleri 0.15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  veya üzerinde olan çocukların oranı, ayrı uygulanan Hib aşısının 2. dozundan sonrakiyle benzer bulunmuştur. Üçüncü aşı dozu uygulanmadan önce, anti-PRP koruyuculuk oranları ve antikor konsantrasyonları, 1. grupta daha yüksek bulunmuştur (grup 1 ve 2'deki anti-PRP konsantrasyonu  $\geq 15$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  olan hastaların oranı sırasıyla %90.1 ve %82.7; anti-PRP antikoru GOK'leri 1.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ve 0.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Tetanus yanıtında da benzer bir farklılık göze çarpmaktadır (Grup 1'de olguların %94.4'ünde anti-tetanus antikor konsantrasyonu  $\geq 0.1$  IU/mL değerini korurken, grup 2'de bu oran %80.8'dir ve anti-tetanus antikorlarının GOK'leri sırasıyla 0.4 IU/mL ve 0.3 IU/mL'dir). Her iki grupta da aynı sıvı DBTa-HBV-IPV aşı kümesi kullanılmış olduğundan, bu bulguları yorumlamak mümkün değildir. Ayrıca, daha önce altılı DBTa-HBV-IPV/Hib aşısı ile, ayrı ayrı uygulanan beşli DBT-a-HBV-IPV ve Hib aşılarını karşılaştıran çalışmalarda bu tür bir farklılık görülmemiştir.<sup>9</sup> Bu ve gözlemlenen diğer farklılıklar (Tablo 2) dikkate alındığı takdirde, 3. dozdan önce, anti-PRP, anti-tetanus, anti-difteri ve anti-polyo tip 1 koruyuculuk oranları açısından her iki grubun eşdeğer olduğu sonucuna varmak olası

değildir. Bu nedenle, 3. dozun ardından elde edilen immunojeniteye ilişkin yorumlar, özenle yapılmalıdır. Yine de, her iki grupta da 3. aşının, anti-tetanus ve anti-PRP de dahil olmak üzere, tüm aşı antijenlerinin antikor GOK/GOT'lerinde ciddi artışlar sağlamak suretiyle, rapel tipinde bir yanıt oluşturduğu, dikkate değer bir bulgudur. Bu yanıt, 1. gruptaki çocukların %99.4'ünde, 2. gruptakilerin ise %98.2'sinde, anti-PRP antikorlarının  $\geq 1.0$   $\mu\text{g/mL}$  düzeyine ulaşmasını ve difteri, tetanus ve her 3 polyo virüsü tipine karşı %100 koruyuculuk oluşmasını sağlamıştır. Antikor konsantrasyonlarında, bu görece genç yaşta (11 ay) gözlenen bu tür artışlar, bağışık belleğin indüklendiğinin ve dolayısıyla, 3. ve 5. aylarda uygulanan iki aşı dozunun ardından bağışıklık sisteminde etkin bir hazırlık olduğunun göstergesidir. Bu nedenle, 2. dozdan 6 ay sonra uygulanan 3. aşı dozu, sadece yüksek düzeyde anti-PRP yapımını indüklemekle kalmayıp, bireyin bağışık belleğini de güçlendiren bir rapel dozu olarak kabul edilebilir.<sup>25</sup>

Her iki grupta da, 2. dozun uygulanmasından 1 ay sonra gözlenen seropozitivite veya koruyuculuğun, yaşamın 2., 3. ve 4. aylarında uygulanan 3 dozluk birincil aşılama şemasından 1 ay sonra elde edilenlere yakın olduğunu vurgulamakta yarar vardır (9, Zepp F., yayınlanmamış veri). Ancak, antikor konsantrasyonları/titreleri, 2 aylık aralıklarla uygulanan 3 dozluk aşılama şemasından sonra elde edilenlerle kıyaslandığında, biraz daha düşük olabilir.<sup>10</sup> Taranger ve Carlsson ve arkadaşları<sup>17,18</sup> tarafından daha önce de gösterildiği gibi, yaşamın 2. yılında uygulanacak dördüncü rapel doz, 3., 5. ve 11. aylarda uygulanan 3 dozluk aşılama şemasında elde edilenden daha yüksek antikor düzeylerini her zaman sağlamayabilir.<sup>26</sup> Tüm bu aşılama şemaları ile farklı zaman noktalarında gözlenen yüksek yanıt ve koruyuculuk oranları ve bu çalışmada gösterilmiş olan immunolojik belleğin indüksiyonu göz önüne alındığında, antikor düzeylerinde gözlenen farklılıkların taşıdığı klinik önemin pek fazla olmayacağı söylenebilir.

Yerel ve genel yan etkilerin, genellikle hafif ve geçici olduğu bildirilmiştir. Konjuge Hib aşısının beşli DBTa-HBV-IPV aşısı ile birlikte kullanılması, yan etkilerin şiddetinde bir artışa neden

olmamıştır. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlenen tek farklılık, 3. dereceden mızızlık olmuştur; bu yan etki, aşılardan ayrı uygulandığı grupta daha sık bildirilmiş olmakla birlikte, çoklu karşılaştırmalar dikkate alınırca, tek başına bu bulguya dayanarak sonuç çıkarmak doğru değildir. Grup 2'deki olgulardan biri, ilk dozdan sonra, araştırmacılar tarafından olasılıkla aşılama ile ilişkili olarak nitelenen bir CYE'nin (obstrüktif bronşit nedeniyle hastaneye yatırılma) ortaya çıkmasının ardından, çalışmadan ayrılmıştır

Bu çalışmanın olası zayıf yönlerinden biri, PU analizine dahil edilemeyen çocukların görece yüksek oranıdır. Bunun başlıca nedeni, aşılama veya kan örneği toplama işlemlerine uyum sağlanmamış olmasıdır. Protokol ihlallerinin tedavi ile ilişkili olup olmadığını ve dolayısıyla, bulgularda seçici bir önyargıya neden olup olmadığını değerlendirmek için, bir toplam seri analizi yapılmış ve bunun sonuçları, PU sonuçları ile uyumlu bulunmuştur (sonuçlar gösterilmemiştir). Bu nedenle, bu makalede sunulan PU sonuçlarının geçerli olduğunu ve çalışmada kullanılan aşılardan immunojenite ve reaktogenite profillerine ilişkin doğru tahminleri yansıttığına inanıyoruz.

Bu bulgular, birleştirilmiş altılı (DTBa-HBV-IPV/Hib) aşının, 3, 5, 11 aylık şema uyarınca uygulandığı takdirde, 3. dozdan sonra olduğu kadar, 2. dozdan sonra da iyi tolere edildiğini ve yeterli bir bağışık yanıt oluşturduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle, bu aşının, beşli DTBa-HBV-IPV ve tek değerli Hib aşılarının ayrı ayrı uygulanmasına uygun bir alternatif olduğu söylenebilir.

#### KAYNAKLAR

1. Bonanni P, Bergamini M. Factors influencing vaccine uptake in Italy. *Vaccine* 2002;20:8-12.
2. Ellis RE. Development of combination vaccines. *Vaccine* 1999;17:1635-2.
3. Hadler SC. Cost benefit of combining antigens. *Biologicals* 1994;22:415-8.
4. Andre` FE. Development and clinical application of new polyvalent combined paediatric vaccines. *Vaccine* 1999;17:1620-7.
5. Gylca R, Gylca V, Benes O, Melnic A, Chicu V, Weisbecker C. A new DTPa-HBV-IPV vaccine co-administered with Hib, compared to a commercially available DTPw-IPV/Hib vaccine coadministered with HBV, given at 6, 10 and 14 weeks following HBV at birth. *Vaccine* 2000;19:825-33.

6. Zepp F, Schuind A, Meyer C, Sanger R, Kaufhold A, Willems P. Safety and reactogenicity of a novel DTPa-HBV-IPV combined vaccine given with commercial Hib vaccines in comparison with separate concomitant administration of DTPa, Hib, and OPV vaccines in infants. *Pediatrics* 2002;109:1-8.
7. Yeh SH, Ward JI, Partridge S, Marcy SM, Lee H, Jing J, et al. Safety and immunogenicity of a pentavalent diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and polio combination vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis* 2001;20:973-80.
8. Capiu C, Poolman J, Hoet B, Bogaerts H, Andre F. Development and clinical testing of multivalent vaccines based on a diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine: difficulties encountered and lessons learned. *Vaccine* 2003;21:2273-87.
9. Schmitt HJ, Knuf M, Ortiz E, Sanger R, Uwamwezi MC, Kaufhold A. Primary vaccination of infants with diphtheriatetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio virus and Haemophilus influenzae type b vaccines given as either separate or mixed injections. *J Pediatr* 2000;137:304-12.
10. Aristegui J, Dal-Re R, Diez-Delgado JD, Mare's J, Casanovas JM, Garcia-Corbeira P, et al. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio (DTPa-HB-IPV) vaccine, mixed with the Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugate vaccine and administered as a single injection, with the DTPa-IPV/Hib and hepatitis B vaccines administered in 2 simultaneous injections to infants at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine* 2003;21:359-600.
11. Schmitt HJ, Booy R, Weil-Olivier C, Van Damme P, Cohen R, Peltola H. Child vaccination policies in Europe: a report from the Summits of Independent European Vaccination Experts. *Lancet Infect Dis* 2003;3:103-8.
12. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) update: Vaccine Side-effects, adverse reactions, contraindications, and precautions recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep* 1996;45:1-35.
13. van Savage J, Decker MD, Edwards KM, Sell SH, Karzon DT. Natural history of pertussis antibody in the infant and effect on vaccine response. *J Infect Dis* 1990; 161:487-92.
14. Rappuoli R, Loch C, Poolman J, Andre F, Dougan G. European Commission COST/STD Initiative, Report of the Expert Panel VIII. New vaccines, especially new combined vaccines. *Vaccine* 1996;14:691-700.
15. Meyerhoff A, Weniger B, Jacobs RJ. Economic value to parents of reducing the pain and emotional distress of childhood vaccine injections. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(Suppl 1): S57-62.
16. Avdicova M, Prikazsky V, Hudeckova H, Schuerman L, Willems P. Immunogenicity and reactogenicity of a novel hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine compared to separate concomitant injections of DTPa-IPV/Hib and HBV vaccines, when administered according to a 3, 5 and 11 month vaccination schedule. *Eur J Pediatr* 2002;161:581-7.
17. Taranger J, Trollfors B, Knutsson N, Sundh V, Lagergaard T, Estergaard E. Vaccination of infants with a 4-dose and a 3-dose vaccination schedule. *Vaccine* 2000;18:884-91.
18. Carlsson R-M, Claesson BA, Selstam U, Fagerlund E, Granstrom M, Blondeau C. Safety and immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated polio vaccine-Haemophilus influenzae type b vaccine administered at 2, 4, 6, 13 or 3, 5, 12 months of age. *Pediatr. Infect Dis J* 1998;17:1026-33.
19. Eskola J, Olander R-M, Hovi T, Litmanen L, Peltola S, Kayhty H. Randomized trial of the effect of co-administration with acellular pertussis DTP vaccine on immunogenicity of Haemophilus influenzae type conjugate vaccine. *Lancet* 1996;348:1688-92.
20. Pichichero ME, Passador S. Administration of combined diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine, hepatitis B vaccine, and Haemophilus influenzae type b (Hib) vaccine to infants and response to a booster dose of Hib conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 1997;25:1378-84.
21. Bell F, Heath P, Shackley F, MacLennan J, Shearstone N, Diggle L, et al. Effect of combination with an acellular pertussis, diphtheria, tetanus vaccine on antibody response to Hib vaccine (PRP-T). *Vaccine* 1998;16:637-42.
22. Eskola J, Ward J, Dagan R, Goldblatt D, Zepp F, Siegrist CA. Combined vaccination of Haemophilus influenzae type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis. *Lancet* 1999;354:2063-8.
23. Halperin SA, King J, Law B, Mills E, Willems P. Safety and immunogenicity of Haemophilus influenzae-tetanus toxoid conjugate vaccine given separately or in combination with a 3-component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids and inactivated poliovirus vaccine for the first 4 doses. *Clin Infect Dis* 1999;28:995-1001.
24. Poolman J, Kaufhold A, De Grave D, Goldblatt D. Clinical relevance of lower Hib response in DTPa-based combination vaccines. *Vaccine* 2001;19:2280-5.
25. Makela PH, Kayhty H. Evolution of conjugate vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2002;1:399-410.
26. Sanger R, the German 095-study group, Ma'chler G, Meurice F, Schuerman L. Persistence of antibodies in children primed with 2 different hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-HBVIPV-Hib vaccines and evaluation of booster vaccination. *ESPID* 2004, Tampere, Finland.

\*Üyeler: Cleonice Penna, Antonella Ciucci (Department of Health Sciences, Hygiene and Preventive Medicine Section, University of Genoa, Italy); Gianni Bona (Clinical Pediatrics, A.O. "Maggiore della Carita", Novara, Italy); Gabriele Ambrosioni (Division of Pediatrics and Neonatal Medicine, LHU 27, Maggiore C.A. Pizzardi Hospital, Bologna, Italy); Domenico De Mattia (Biomedical Department of Age of Development, Clinical Pediatrics I, University of Bari, Italy); Giuseppe Giammanco (Chair of Hygiene, University of Catania, Italy); Nicola Principi (Clinical Pediatrics IV, Institute of Biomedical Sciences "Ospedale Sacco", University of Milan, Italy); Salvatore Barbuti (Department of Internal Medicine and Public Health, Hygiene Section, University of Bari, Italy); Angela Moiraghi Ruggenini (Department of Microbiology and Public Health, University of Turin, Italy); Giuseppina Napoletano (Department of Public Health and Hygiene, LHU 20, Verona, Italy); Angela Pellegrino (Department of Public Health and Hygiene, LHU 15, Cuneo, Italy); Domenico Montu' (Department of Public Health and Hygiene, LHU 17, Savigliano, Cuneo, Italy).

*Orijinal İngilizce şekilded Türkiye Klinikleri tarafından tercüme edilmiştir. Türkçeye tercümesinin doğruluğundan Türkiye Klinikleri sorumludur, Taylor & Francis sorumluluk kabul etmemektedir. Translated by Türkiye Klinikleri Publishing House from the original English language version. Responsibility for the accuracy of the translation in the Turkish language rests solely with Türkiye Klinikleri Publishing House and is not the responsibility of Taylor & Francis.*