

Dirençli Mikroorganizmalara Karşı İmmünizasyon

Uzm. Dr. Fatmanur PEPE

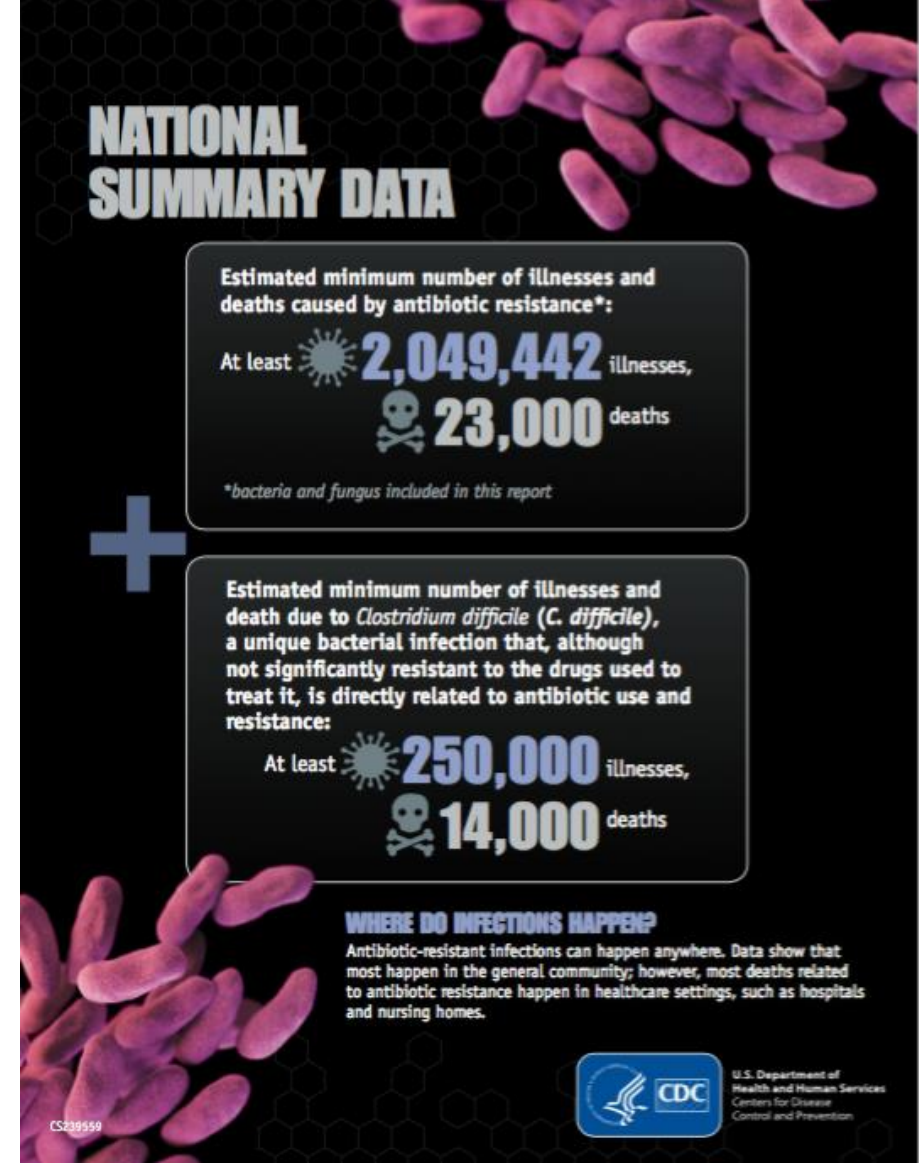
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sunum Planı

1. Antimikrobiyal direncin (AMD) önemi
2. Aşıların direnci önlemedeki yerleri
3. Toplumsal uygulanabilecek aşılar
4. Özel gruplarda uygulanacak aşılar

Antimikrobiyal Direnç

Antimikrobiyal direnç
dünyada ve ülkemizde halk
sağlığı açısından ciddi bir
tehdit !!!!!



Antimikrobiyal Direnç Sorunu

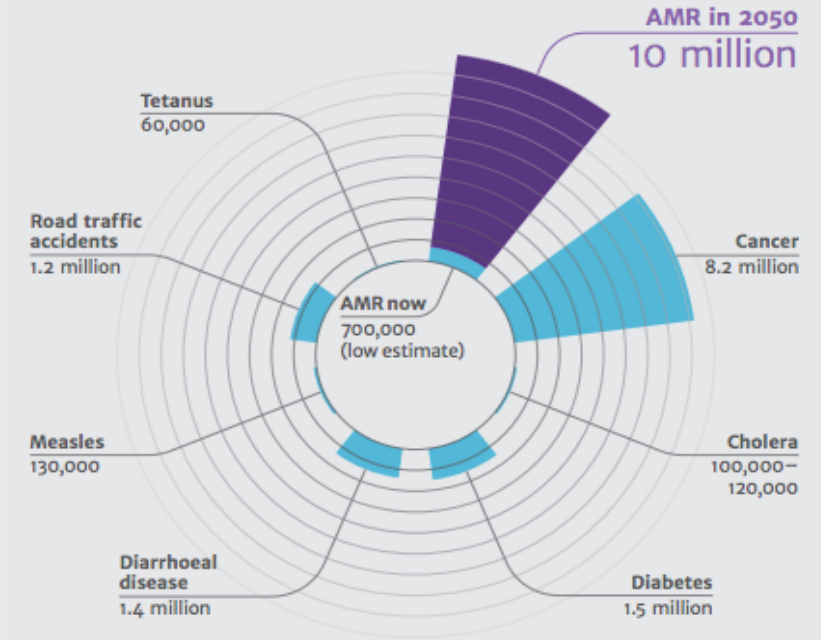
2050 yılında

“Antimikrobiyal direnç”

nedeniyle ölümlerin on milyon gibi rakamlara ulaşacak

The Review on Antimicrobial Resistance
Chaired by Jim O'Neill
December 2014

Deaths attributable
to AMR every year
compared to other
major causes of death



Sources

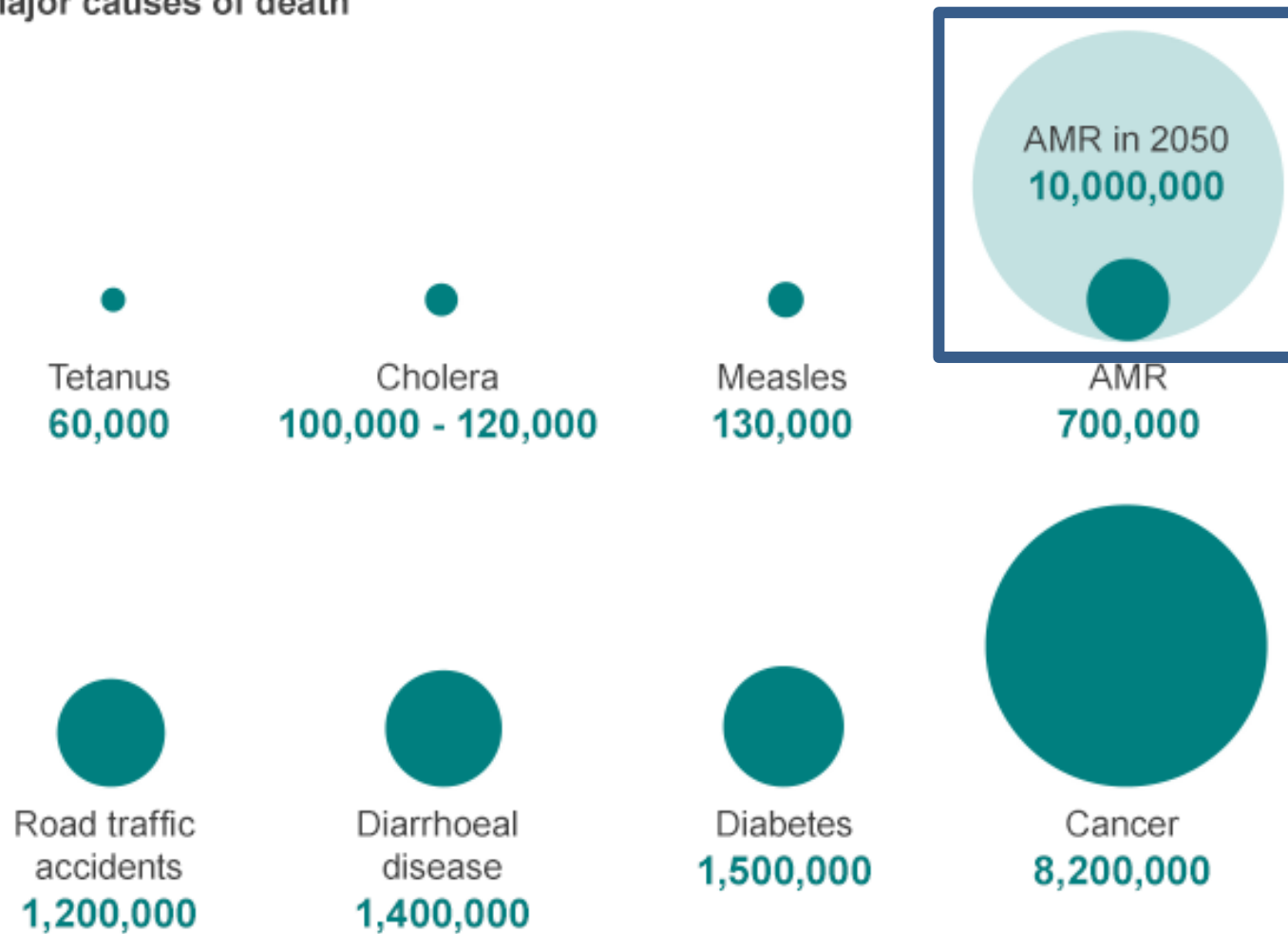
Diabetes
Cancer
Cholera
Diarrhoeal disease

www.who.int/mediacentre/factsheets/fs121/en/
www.who.int/mediacentre/factsheets/fs205/en/
www.who.int/mediacentre/factsheets/fs205/en/
www.who.int/mediacentre/factsheets/fs205/en/

Measles
Road traffic accidents
Tetanus

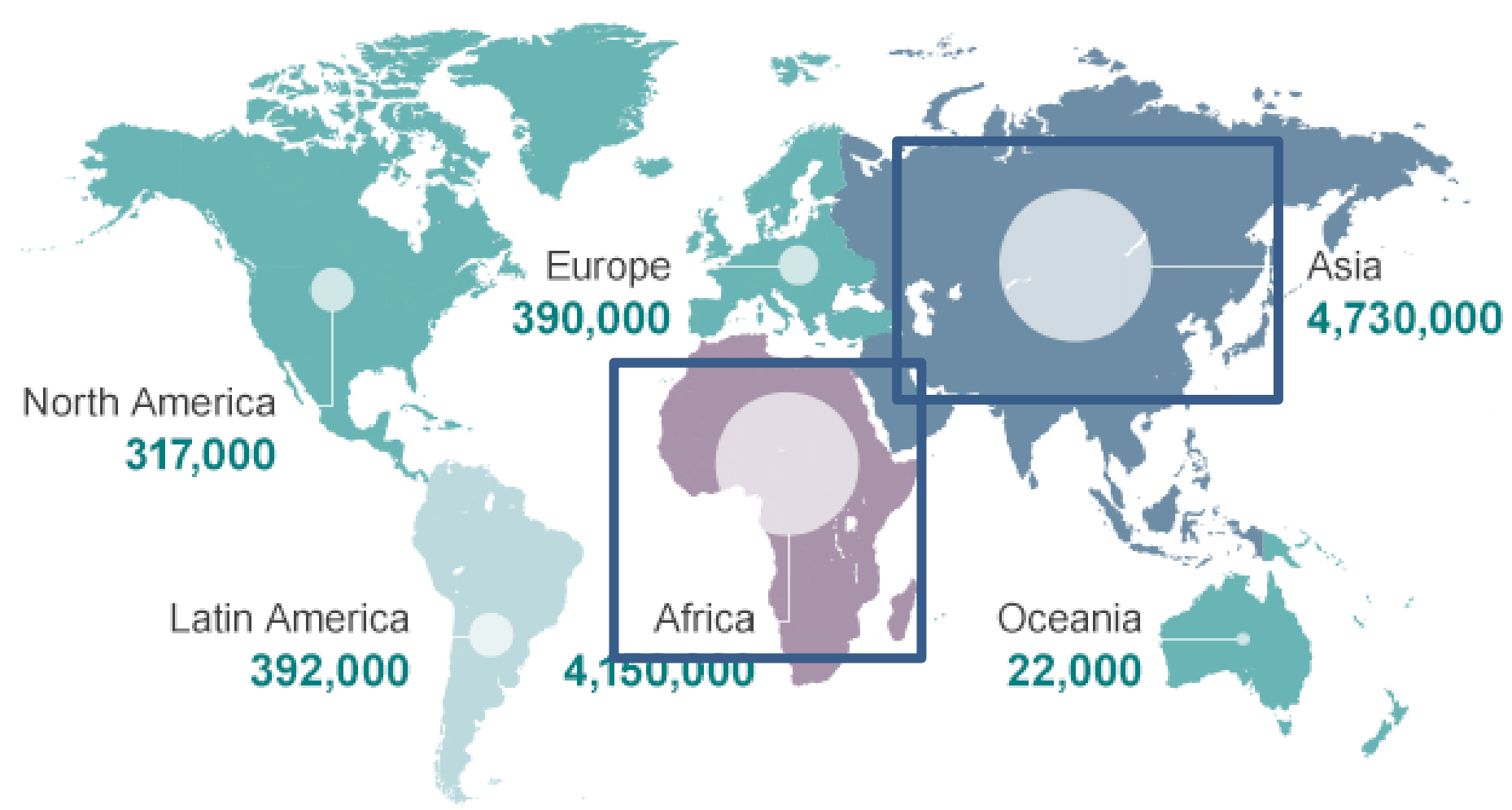
www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473210114000280
www.who.int/mediacentre/factsheets/fs205/en/
www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473210114000280

Deaths attributable to antimicrobial resistance every year compared to other major causes of death



Source: Review on Antimicrobial Resistance 2014

Deaths attributable to antimicrobial resistance every year by 2050



Source: Review on Antimicrobial Resistance 2014

Antimikrobiyal Direnç Sorunu

DSÖ Antimikrobiyal Direnç

küresel eylem planı;

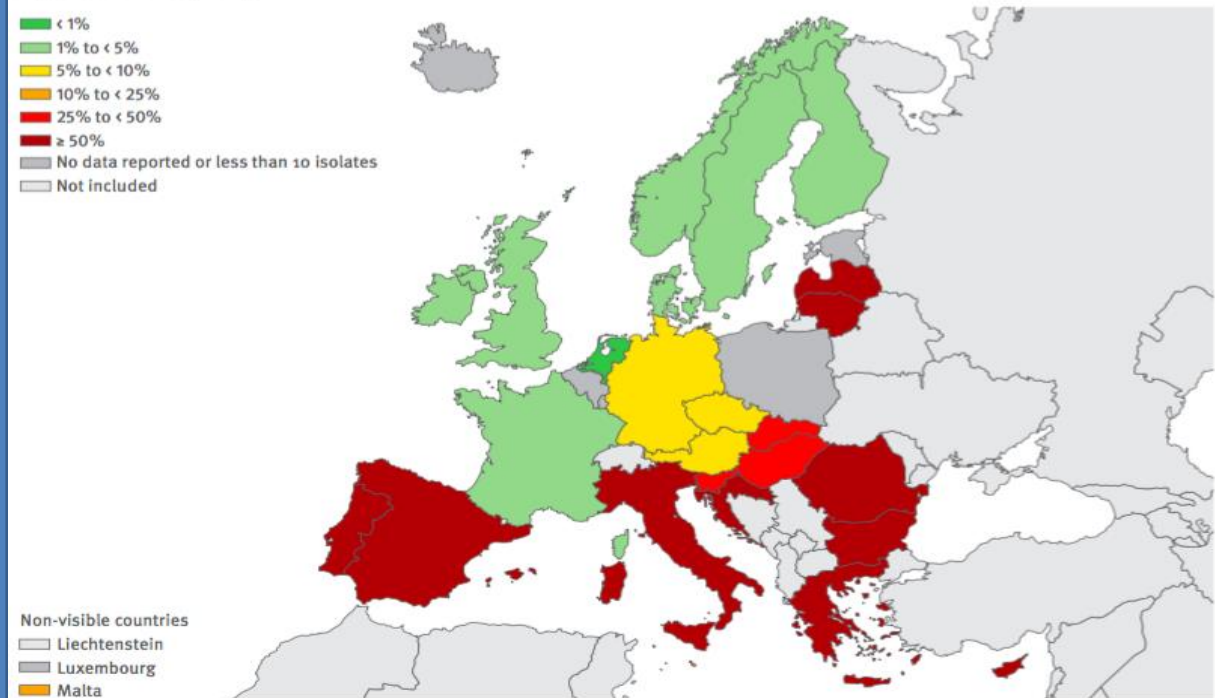
1. AMD ile ilgili farkındalığın arttırılması
2. Etkili enfeksiyon kontrolünün sağlanması
3. İnsan ve hayvanlarda akılcı antimikrobiyal kullanımı
4. Yeni ilaçlar, aşılar, tanı araçları geliştirilmesi için ekonomik imkanların arttırılması



Antimikrobiyal Direnç



Figure 3.19. *Acinetobacter* spp. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2014



Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014

Antimikrobiyal Direnç

Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi



Menü

anasayfa

kümanlar

porlar

işim

UAMDSS 2016 YILI DIŞ KALİTE YETERLİLİK DEĞERLENDİRME ÇALIŞMASI

Salı, 01 Kasım 2016 10:51

UAMDSS kapsamında her yıl katılımcı laboratuvarlara yönelik dış kalite yeterlilik değerlendirme çalışması yürütülmekte olup, 2016 yılı yeterlilik değerlendirmesi için hazırlanan panel, laboratuvarınıza gönderilmek üzere 28 Ekim 2016 tarihinde PTT-Kargo'ya teslim edilmiştir.

[Devamını oku...](#)

DSÖ CAESAR İlk Raporu Yayınlandı

Perşembe, 03 Eylül 2015 15:50

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından yürütülmekte olan "Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı"nın dahil olduğu Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı (Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance-CAESAR)'nın ilk sonuçları bir rapor halinde yayınlanmıştır.

Antimikrobiyal Direnç

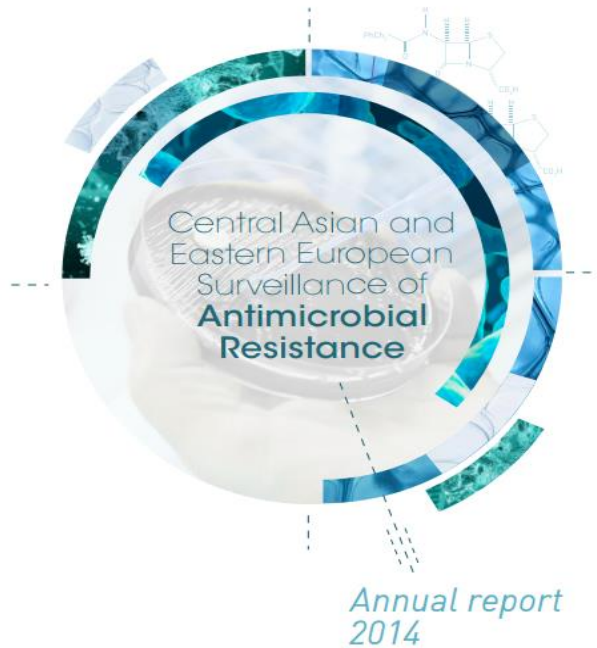


Table 30. Resistance levels for *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. among blood and CSF isolates in Turkey

Antibiotic class	<i>P. aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter</i> spp.	
	N	Resistance (%)	N	Resistance (%)
Aminoglycosides (R) ^a	771	19	0	-
Amikacin (R)	656	11	0	-
Fluoroquinolones (R) ^b	845	22	0	-
Piperacillin/Piperacillin-tazobactam (R)	795	27	NA	NA
Ceftazidime (R)	785	26	NA	NA
Carbapenems (R) ^c	821	33	0	-
Carbapenems (I+R) ^c	821	36	0	-

NA: not applicable; -: resistance not calculated

^a The aminoglycoside group consists of gentamicin and tobramycin.

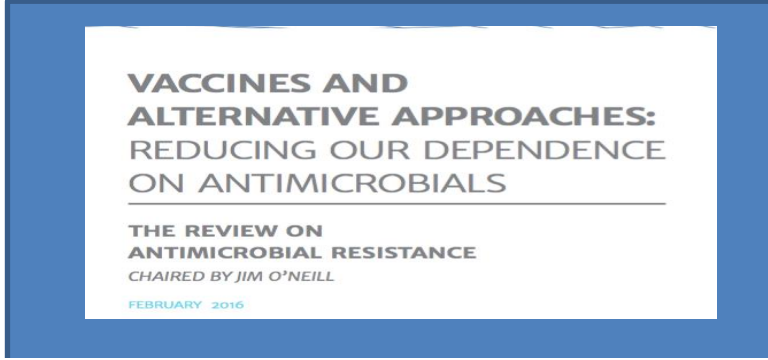
^b The fluoroquinolone group consists of ciprofloxacin and levofloxacin.

^c The carbapenem group consists of imipenem and meropenem.

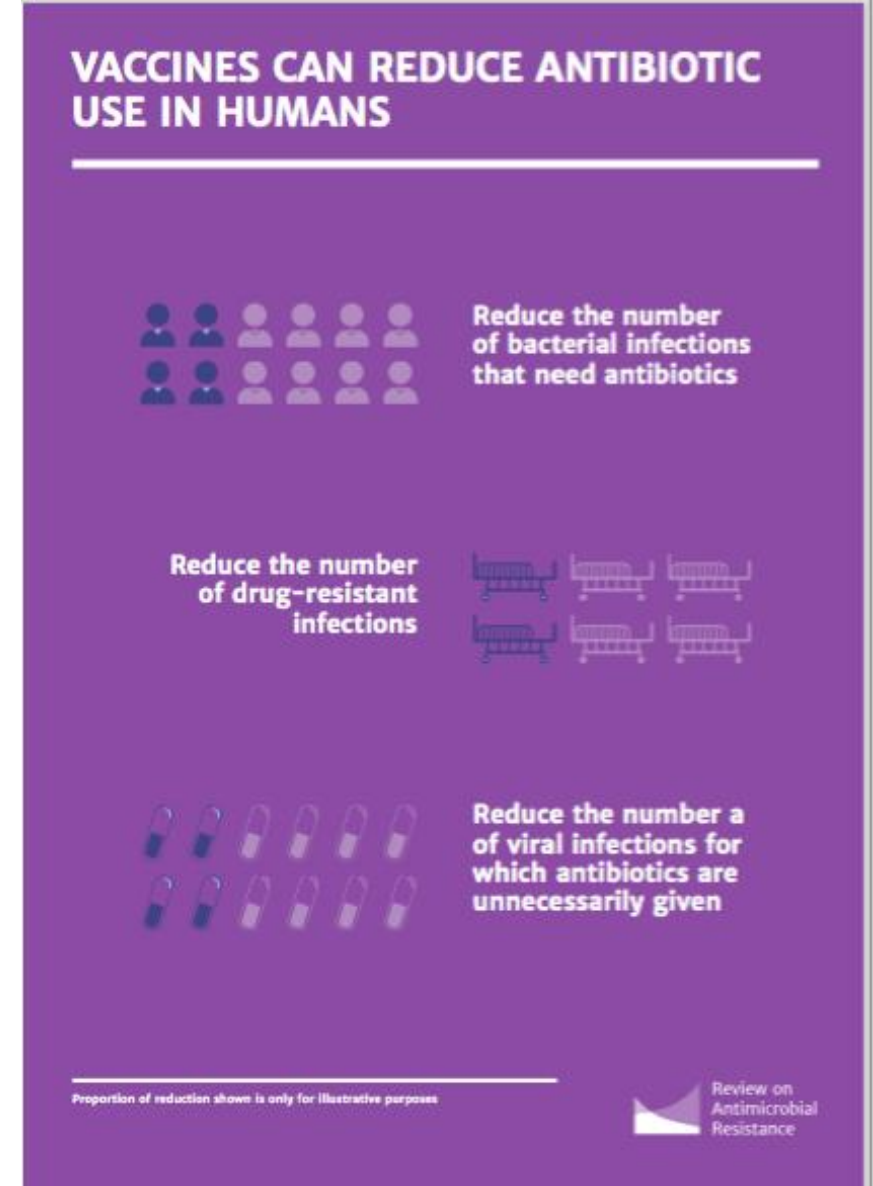
Neden İmmünizasyon???



Neden İmmünizasyon???



- ✓ Antimikrobiyal tedavi gerektiren bakteriyel enfeksiyon sayısını azaltmak
- ✓ Antimikrobiyal dirençli mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonları azaltmak
- ✓ Viral enfeksiyonlar için gereksiz verilen antimikrobiyal tedaviyi engellemek



Direnci Önlemek İçin Hangi Aşılar??

Toplumdan edinilmiş
bakteriyel enfeksiyonlar

Hastane kaynaklı
bakteriyel
enfeksiyonlar

Viral enfeksiyonlar

Çiftlik hayvanlarında,
enfeksiyonları önlemek
için kullanılan aşılar

Pnömonokok Aşıları

Polisakkarit
Pnömonokok Aşısı
23 valanlı

Konjuge Pnömonokok Aşısı
7 valanlı
4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F
ve 23F

Konjuge Pnömonokok Aşısı
13 valanlı
3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V,
14, 18C, 19A, 19F, ve 23F

Effect of Introduction of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae*

Moe H. Kyaw, Ph.D., M.P.H., Ruth Lynfield, M.D., William Schaffner, M.D., Allen S. Craig, M.D., James Hadler, M.D., M.P.H., Arthur Reingold, M.D., Ann R. Thomas, M.D., M.P.H., Lee H. Harrison, M.D., Nancy M. Bennett, M.D., Monica M. Farley, M.D., Richard R. Facklam, Ph.D., James H. Jorgensen, Ph.D., John Besser, M.S., Elizabeth R. Zell, M.Stat., Anne Schuchat, M.D., and Cynthia G. Whitney, M.D., M.P.H., for Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network

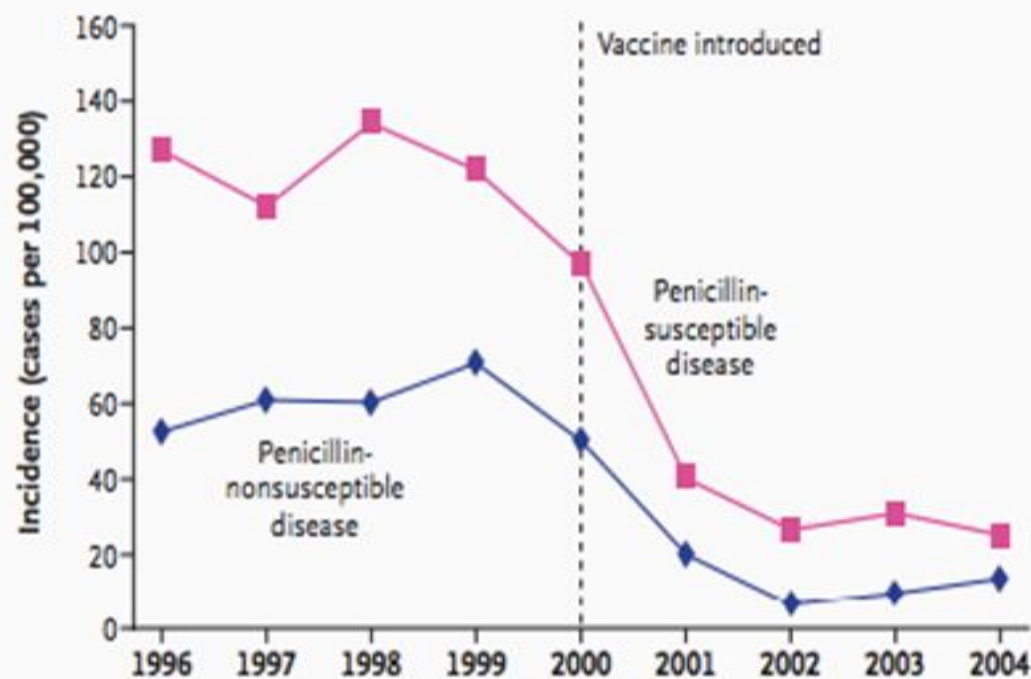


Figure 1. Annual Incidence of Invasive Disease Caused by Penicillin-Susceptible and Penicillin-Nonsusceptible Pneumococci among Children under Two Years of Age, 1996 to 2004.

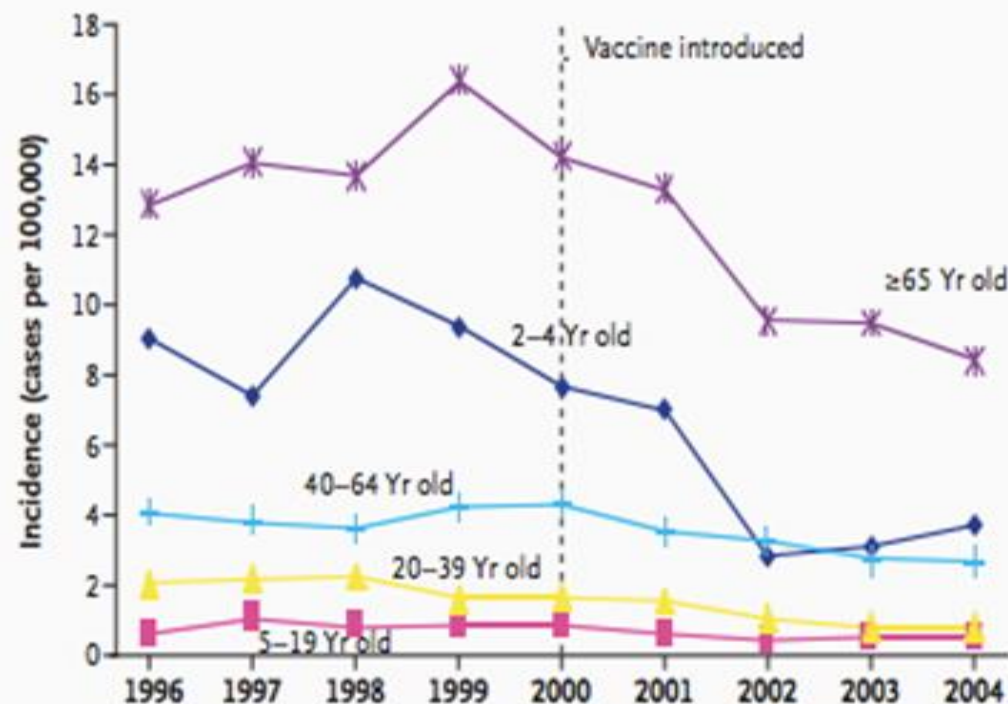


Figure 2. Annual Incidence of Invasive Disease Caused by Penicillin-Nonsusceptible Pneumococci in Persons Two Years of Age or Older, 1996 to 2004.

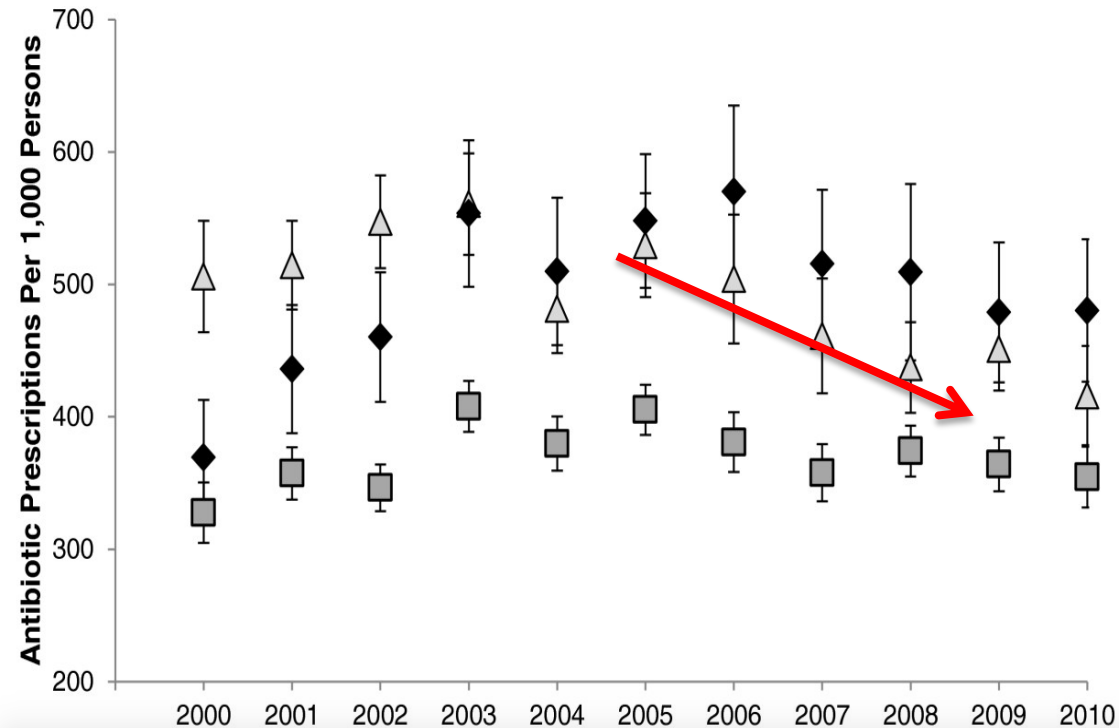
Pnömonok Aşıları

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Outpatient antibiotic prescribing in the United States: 2000 to 2010

Grace C Lee^{1,2}, Kelly R Reveles^{1,2}, Russell T Attridge^{2,3}, Kenneth A Lawson¹, Ishak A Mansi⁴, James S Lewis II^{1,2} and Christopher R Frei^{1,2*}



Pnömonok Aşıları

Pediatr Infect Dis J, 2001;20:951-8
Copyright © 2001 by Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Vol. 20, No. 10
Printed in U.S.A.

Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees

RON DAGAN, MD, MERAV SIKULER-COHEN, BSC, ORLY ZAMIR, JACOB JANCO, MD, NOGA GIVON-LAVI, MMEDSC
AND DRORA FRASER, PHD

956

THE PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASE JOURNAL

Vol. 20, No. 10, Oct., 2001

TABLE 3. Number of antibiotic days in pneumococcal vaccine recipients and controls, by age group and entity*

	Age <36 mo					Age ≥36 mo					Overall				
	Vaccine recipients (30 780)†	Controls (29 610)	RR	95% CI	P	Vaccine recipients (53 130)	Controls (53 160)	RR	95% CI	P	Vaccine recipients (83 910)	Controls (82 770)	RR	95% CI	P
URI															
Antibiotic days	661	636				761	919				1422	1555			
% of all days	2.1	2.1	1.00	0.90-1.11	>0.99	1.4	1.7	0.83	0.75-0.91	<0.001	1.7	1.9	0.90	0.84-0.97	0.005
LR problems															
Antibiotic days	145	271				100	185				245	456			
% of all days	0.5	0.9	0.51	0.42-0.62	<0.001	0.2	0.4	0.54	0.42-0.69	<0.001	0.3	0.6	0.53	0.45-0.62	<0.001
Otitis media															
Antibiotic days	694	932				615	683				1309	1615			
% of all days	2.3	3.1	0.72	0.65-0.79	<0.001	1.2	1.3	0.90	0.81-1.00	0.059	1.6	2.0	0.80	0.74-0.86	<0.001
Others															
Antibiotic days	156	191				226	183				382	374			
% of all days	0.5	0.6	0.79	0.67-0.97	0.025	0.4	0.3	1.24	1.02-1.50	0.033	0.5	0.5	1.01	0.87-1.16	0.918

* Relative risks, 95% confidence limits and P values were computed with the use of EpiInfo 6.1.

† Numbers in parentheses, number of days in follow-up.

URI = Upper Respiratory Infections; LR = Lower Respiratory

NS = Not Significant

Haemophilus influenzae tip b

Aşıları

223

PERSPECTIVE

Perspective: A Five-Country Analysis of the Impact of Four Different *Haemophilus influenzae* Type b Conjugates and Vaccination Strategies in Scandinavia

Heikki Peltola, Preben Aavitsland, Kjeld Gade Hansen, Kristin E. Jónsdóttir, Hanne Nøkleby, and Victoria Romanus

Helsinki University Central Hospital, Hospital for Children and Adolescents, Helsinki, Finland; National Institute of Public Health, Oslo, Norway; Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark; Department of Microbiology, University of Iceland, Reykjavik, Iceland; Swedish Institute for Infectious Disease Control, Stockholm, Sweden

- ✓ Bu aşıların yaygın kullanıldığı bölgelerde neredeyse Hib menenjit, bakteriyemi, pnömoni ve epiglottiti ortadan kaldırmış
- ✓ Antibiyotik ihtiyacını azalttı
- ✓ Hib hastalığı düşünülen kişilerde tedavi seçeneklerinin daraltılmasına yol açtı

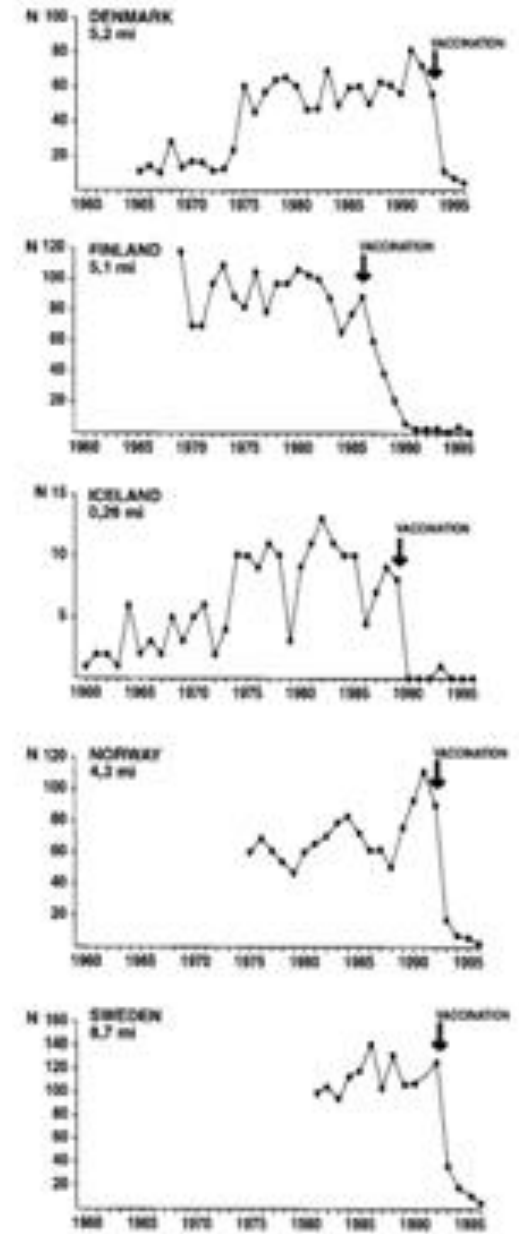
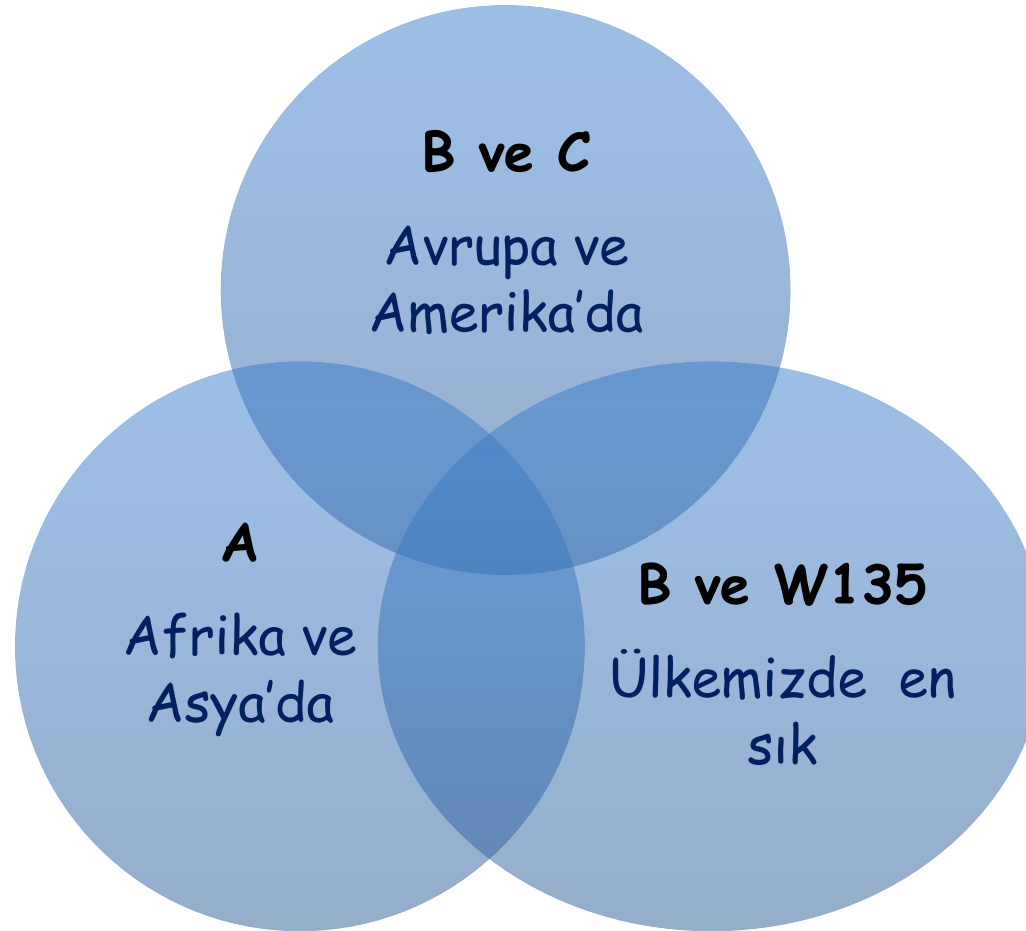


Figure 2. Reported cases of Hib meningitis in Scandinavia. Arrows indicate year Hib vaccination was introduced; mi = million inhabitants.

Meningokok Aşıları



Meningokok Aşıları

Serogrup A, C, Y ve W135 karşı Aşılar

- a. Polisakkarit aşılar
- b. Konjuge aşılar

Serogrup B'ye karşı aşılar

Meningokok Aşıları (Polisakkarit)

Şirket	Aşı	Aktif bileşen	Diğer içerik
Sanofi pasteur	Meningivac	Grup A polisakkarit	2mg laktoz
		Grup c polisakkarit	
	Menomune	Grup A polisakkarit	Laktoz
		Grup C polisakkarit	Sodyum klorit
		Grup W135 polisakkarit	
GSK Biologicals	AC Vax	Grup Y polisakkarit	
		Grup A polisakkarit	12,6mg laktoz
	ACWY Vax	Grup c polisakkarit	
		Grup A polisakkarit	12,6mg laktoz
		Grup C polisakkarit	
		Grup W135 polisakkarit	
		Grup Y polisakkarit	

Meningokok Aşıları (Konjuge)

Şirket	Aşının adı	Diğer	İçerik	Adjuvan
Pfizer	Meningitec	Pfizer MenC-CRM	11-25 µg CRM ile konjuge 10 µg O-asetile group C oligosakkarid	AlPO 4
Baxter Bioscience	NeisVac-	MenC-TT	10-20 µg tetanoz toxoid ile konjuge 10 µg de-O-asetile group C oligosakkarid	Al(OH) 3
Novartis Vaccines	Menjugate	Novartis MenC-CRM	11-25 µg CRM ile konjuge 10 µg O-asetile group C oligosakkarid	Al(OH) 3
Novartis Vaccines	Menveo	MCV4-CRM	33-64 µg CRM ile konjuge 5 µg her gruptan C, Y ve W135 oligosaccharide ve 10 µg of group A oligosakkarid	yok
Sanofi Pasteur	Menactra	MCV4-DT	≈ 48 µg of diphtheria toksini ile konjuge her gruptan 4 µg A, C, Y, and W135 polisakkarid	yok
GlaxoSmithKline	Menitorix	MenC-Hib-TT	≈ 17.5 µg tetanoz toxoid ile konjuge 5 µg Hib polisakkaridi and 5 µg group C polisakkaridi	yok

Meningokok Aşıları



Hastane Kaynaklı Bakteriyel Enfeksiyonları Önleyen Aşılar

- ✓ Çalışma çok
- ✓ Lisanslı bir aşı yok

Aşı Geliştirilmesinde Öncelikler

- ✓ Mikroorganizmanın hangi komponenti antijenik?
- ✓ Homojenizasyon gösteriyor mu?
- ✓ Seçilen antijen kolay elde edilebilir mi?
- ✓ Vücut için toksik etkileri var mı?
- ✓ Oluşan antikor cevabı standardize edilebilir/ölçülebilir mi?

Aşı Geliştirilmesinde Öncelikler

- ✓ Hangi miktarda antijen toksisite oluşturmada antikor cevabına neden oluyor?
- ✓ Adjuvan ihtiyacı var mı?
- ✓ Oluşan antikorların etkin süreleri ne kadar sürüyor?
- ✓ Rapel ihtiyacı var mı? Varsa hangi sıklıkla yapılmalı?
- ✓ Hangi yoldan uygulanmalı? IM, PO, IN ?

Aşı Geliştirilmesinde Öncelikler

- ✓ Bağışıklık sağlamak istediğimiz hedef popülasyon?
- ✓ Aşının hedefleri neler?
 - ✓ Enfeksiyonu önlemek?
 - ✓ Gelişen enfeksiyonun şiddetini azaltmak?
 - ✓ Kolonizasyonu önlemek?
 - ✓ Hastanın rekürrensini önlemek?

Dirençli Mikroorganizmalar???

- ✓ *S. aureus*
- ✓ *Enterococcus* spp.
- ✓ *Enterobacteriaceae*
- ✓ *Pseudomonas aeruginosa*
- ✓ *Acinetobacter* spp.

Clostridium difficile

- ✓ Toksoid aşılar
- ✓ Rekombinant toksin esaslı peptid aşılar
- ✓ Yüzey antijenleri ile ilişkili aşılar

Clostridium difficile (Toksoid)



Human Vaccines & Immunotherapeutics



ISSN: 2164-5515 (Print) 2164-554X (Online) journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/khvi20>

Vaccines against *Clostridium difficile*

Rosanna Leuzzi, Roberto Adamo & Maria Scarselli

To cite this article: Rosanna Leuzzi, Roberto Adamo & Maria Scarselli (2014) Vaccines against *Clostridium difficile*, Human Vaccines & Immunotherapeutics, 10:6, 1466-1477, DOI: [10.4161/hv.28428](https://doi.org/10.4161/hv.28428)

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.4161/hv.28428>

Clostridium difficile (Toksoid)

Formalin inaktive edilmiş toksoidler

VPI 10463 suşunun kültüründen saflaştırma yoluyla

Table 2. Summary of vaccines tested in clinical studies

Antigens	Clinical trial	Vaccination regimen/ target population	Adjuvant	References/ study (clinicaltrial.gov)
Partially purified toxoid A and B (ACAM-CDIFF™ by Acambis)	Phase I	4 doses i.m./healthy adults	None/ Al(OH) ₃	91, 99
	Pilot study	4 doses i.m./patients	None	100
Highly purified toxoid A and B (>90%) (Acambis/Sanofi Pasteur*)	Phase I Phase II	3 doses i.m./ healthy adults, elderly Adults at risk/patients	Al(OH) ₃	102, 103 NCT01230957/ NCT00772343
Genetically modified full-length TcdA and B (Pfizer)	Phase I	3 doses i.m./ healthy adults, elderly	None/ Al(OH) ₃	NCT01706367
IC84 recombinant fusion protein (Valneva)	Phase I	3 doses i.m./ healthy adults, elderly	None/ Al(OH) ₃	NCT01296386

*Acambis has been acquired by Sanofi Pasteur in 2008.

Clostridium difficile Rekombinant Toksin Esaslı Peptidlerle Aşılama

Toksoid aşılarla göre daha işe yarar bir yöntemdir

- ✓ Nötralizan antikorları güçlendiren epitoplari hedef alan bir aşı, **koruyuculuğu en üst düzeye** çıkarabilir
- ✓ Kimyasal detoksifikasyon, antijenlerde **değişkenlik oluşturabilir**
- ✓ Formalin esaslı inaktivasyon işlemi, **immünojeniklik** üzerinde negatif sonuçlar doğurabilir

Clostridium difficile
Yüzey Antijenleri ile İlişkili Aşılar

CDI nüksünün azalmasıyla ilişkili

Clostridium difficile

Sonuç

≥65 yaş ve diğer tüm sağlıklı erişkinlerde
yüksek immünojenik olduğu kanıtlanmıştır

Staphylococcus aureus

ORIGINAL INVESTIGATION

National Trends in Ambulatory Visits and Antibiotic Prescribing for Skin and Soft-Tissue Infections

Adam L. Hersh, MD, PhD; Henry F. Chambers, MD; Judith H. Maselli, MSPH; Ralph Gonzales, MD, MSPH

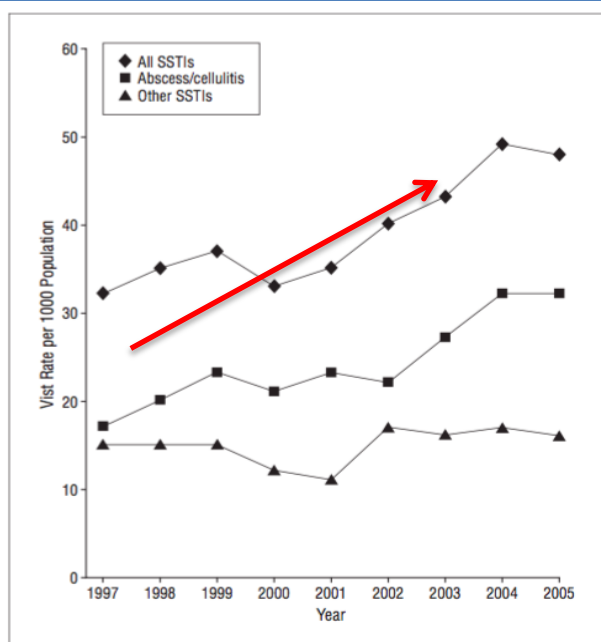


Figure 1. Annual rates of visits for skin and soft-tissue infections (SSTIs) in the United States. A visit for abscess/cellulitis is based on codes 681.x and 682.x from the *International Classification of Diseases, Clinical Modification, Ninth Revision (ICD-9-CM)*. Visits for other SSTIs are based on ICD-9-CM codes 035, 611.0, 680.x, 683.x, 684.x, 686.x, 704.8, 728.0, 728.86, and 771.5.

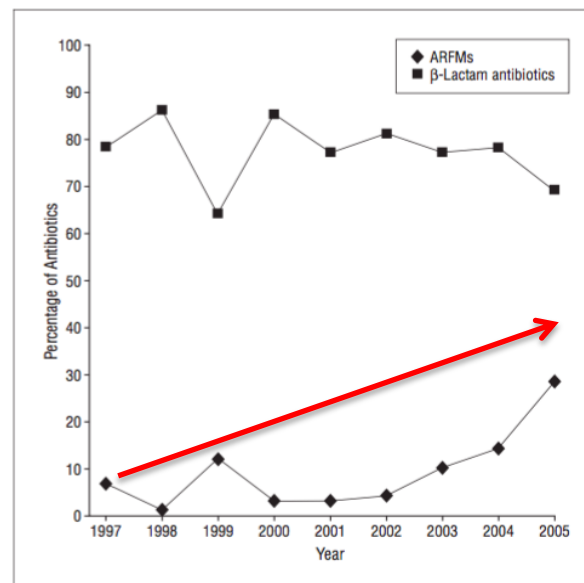


Figure 3. Annual distribution of antibiotic prescriptions for treatment of abscess/cellulitis (based on codes 681.x and 682.x from the *International Classification of Diseases, Clinical Modification, Ninth Revision*). The category of antibiotics recommended for community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (ARFMs) includes tetracyclines, clindamycin, a combination of trimethoprim and sulfamethoxazole, vancomycin, and linezolid.

Staphylococcus aureus

Development status of Current vaccine candidates.

Candidate name/Identifier	Developer	Vaccine approach	Pre-clinical	Phase I	Phase II	Status
Active prophylactic vaccines						
PF-06290510/SA4Ag	Phizer	ClfA/MntC/CP5/CP8 conjugated to CRM ₁₉₇			X	Safety and Efficacy of SA4Ag Vaccine in Adults Having Elective Posterior Instrumented Lumbar Spinal Fusion Procedure (STRIVE): NCT01827358
					X	SA4Ag Safety, Tolerability, and Immunogenicity Study in Japanese Adults: NCT02492958
GSK2392103A	GSK	CP5/CP8/TT/AT/ClfA plus AS03B		X		No longer under active development. A Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of GSK Biologicals' Staphylococcal Investigational Vaccine in Healthy Adults: NCT01160172 [34]
NDV3	NovaDigm Therapeutics	rAls3p-N (C.albicans surface protein that cross reacts with S. aureus) plus Alum		X		Under development. Safety and Immunogenicity Study of a Recombinant Protein Vaccine (NDV-3) Against S. aureus and Candida: NCT01273922. Clinical development for Vulvovaginal candidiasis (VVC) ongoing: NCT01926028 [33]
Glycosylated CP5, CP8, and Hla _{1135L}	GSK (Glycovaxyn)		X			
SA75	Vaccine Research International	Whole cell vaccine		X		No longer under active development http://www.vri.org.uk/PhaseI/Trial.pdf [35]
4C-Staph	Novartis	FliD2, EsxAB, Hla, Sur-2	X			
SAG various	Pan Chai University	S. aureus ghosts	X			[36]
	IBT/NIAID	Multi-valent attenuated toxoid	X			[37]
Passive prophylactic immunization						
MEDI4893	Medimmune	mAb binding to S. aureus toxin			X	Dose-ranging efficacy and safety in mechanically Ventilated Adults: NCT02296320
AR-301	Aridis	mAb			X	Phase I/II Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of KBSA301 in Severe Pneumonia (S. aureus) as an adjunctive therapy to standard of care antibiotics in hospital-acquired pneumonia (HAP) and ventilator associated pneumonia (VAP) patients: NCT01589185

Staphylococcus aureus

Hedef gruplar:

- ✓ Sağlık çalışanları
- ✓ > 65 yaş
- ✓ Bağışıklığı baskılanmış hastalar
- ✓ Tekrarlayan invaziv stafilokok enfeksiyonu olan hastalar

Staphylococcus aureus (Polisakkarit)

Development of StaphVAX™, a polysaccharide conjugate vaccine against *S. aureus* infection: from the lab bench to phase III clinical trials

- ✓ Kapsüler polisakkarit tip 5 ve 8'e (CP5 ve CP8) subunit içeren aday aşı
- ✓ Amaç: Diyaliz hastalarında bakteriyemiği önlemek
- ✓ Sonuç:
 - İlk 40 haftada, bakteriyemi % 57 ↓
 - 54. haftaya kadar etkinliği % 26'ya düşmüş
 - Antikor titreleri bilimsel ortamlarda paylaşılmamış

Staphylococcus aureus

ORIGINAL CONTRIBUTION

Effect of an Investigational Vaccine for Preventing *Staphylococcus aureus* Infections After Cardiothoracic Surgery A Randomized Trial

Vance G. Fowler Jr, MD, MHS

Keith B. Allen, MD

Edson D. Moreira Jr, MD, MPH, PhD

Importance Infections due to *Staphylococcus aureus* are serious complications of cardiothoracic surgery. A novel vaccine candidate (V710) containing the highly conserved *S. aureus* iron surface determinant B is immunogenic and generally well tolerated in volunteers.

- ✓ Faz III/ randomize/ kontrollü
- ✓ Kardiak cerrrahiye giden 8000 hasta
- ✓ Aşı uygulanan grupta mortalite ve yan etki 

Staphylococcus aureus

Human Vaccines & Immunotherapeutics 8:11, 1585–1594; November 2012; © 2012 Landes Bioscience

Development of a multicomponent *Staphylococcus aureus* vaccine designed to counter multiple bacterial virulence factors

Annaliesa S. Anderson, Alita A. Miller, Robert G.K. Donald, Ingrid L. Scully, Jasdeep S. Nanra, David Cooper
and Kathrin U. Jansen*

Pfizer Vaccine Research; Pearl River, NY USA

- Pfizer'in SA 4 Ag, şu anda en gelişmiş aday aşı
- Dört antijenden oluşur:
 - Yapışma molekülü ClfA
 - Manganez taşıyıcı MntC
 - Anti-fagositik kapsüler polisakaritler 5 ve 8
- Tüm bileşen antijenlerine karşı tam bağışıklık cevabı oluşmuş
- 12 ay boyunca Ab titreleri yüksek saptanmış
- Faz 2b plasebo-kontrol çalışması spinal cerrahiye giden hastalarda devam ediyor

Staphylococcus aureus

Aşı Başarısı İçin

- ✓ Çok antijenli bir yaklaşım gerekli
- ✓ Aşının test edileceği en uygun popülasyon secilmeli
- ✓ Risk faktörleri, komorbid durumlar, cerrahi prosedürler belirlenmeli
- ✓ Daha erişilebilir bir son nokta hedeflenmeli (enfeksiyon şiddetini azaltmak gibi)

Pseudomonas Aşıları

Table 1. Potential antigens for *P. aeruginosa* vaccine

Antigen	Reference
LPS and O	36, 40
Outer Membrane	52
Flagella	12, 143,
OMP	2
PcrV, Exo	3, 103
Pili	8, 110,
Live (P. aeruginosa)	7
Attenuated (P. aeruginosa)	1, 62
Adenoviral Vectors	0
Adenoviral Vectors	59

Aşı için potansiyel antijenler:

Lipopolisakkarit ve o polisakkaritler

Mukoid ekzopolisakkaritlere

OMP

Flagella

Pili

Ölü Tüm Hücre Aşıları ve Canlı Zayıflatılmış Aşılar

Adenoviral Vektörlerin Kullanılması

Pseudomonas Aşıları (Lipopolisakkarit)

- ✓ LPS, yüzey erişilebilirliği ve yüksek immünojeniklik
- ✓ Lipid A ile ilişkili toksik etkiler fazla
- ✓ Serotipler arasında heterojenlik var

Pseudomonas Aşıları

Lipopolisakkarit (Aerugen®)

Vaccination of Cystic Fibrosis Patients Against *Pseudomonas aeruginosa* Reduces the Proportion of Patients Infected and Delays Time to Infection

Alois B. Lang, PhD, Anna Rüdeberg, MD,† Martin H. Schöni, MD,† John U. Que, PhD,† Emil Furer, PhD,† and Urs B. Schaad, MD§*

Sekiz serotipten saflaştırılmış *P. aeruginosa* O-polisakarit moleküllerini eksotoksin A ile konjuge ederek geliştirilen aşı

- Aşılanmış kişilerde yüksek afiniteli antikorlar ↑
- Enfeksiyon oranı daha ↓
- Aşılamadan 10 yıl sonra bile *P. aeruginosa* ilişkili kronik enfeksiyon sıklığında belirgin ↓

Pseudomonas Aşıları Lipopolisakkarit (Aerugen®)

July 18, 2006 02:20 ET

Crucell Announces Suspension of Aerugen® Clinical Development

LEIDEN, NETHERLANDS -- (MARKET WIRE) -- July 18, 2006 --

Faz III,
Randomize, çift kör, plasebo kontrollü,
476 hastayı içeren çalışmada

İlk çalışmanın aksine kolonizasyonu
engellemediği bulunmuş

Pseudomonas Aşıları Mukoid Eksopolisakkaritler

INFECTION AND IMMUNITY, July 2003, p. 3875–3884
0019-9567/03/\$08.00+0 DOI: 10.1128/IAI.71.7.3875–3884.2003
Copyright © 2003, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 71,

Construction and Characterization of a *Pseudomonas aeruginosa* Mucoid Exopolysaccharide-Alginate Conjugate Vaccine

Christian Theilacker, Fadie T. Coleman, Simone Mueschenborn, Nicolas Llosa, Martha Grout, and Gerald B. Pier*

Channing Laboratory, Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115-5804

Received 18 November 2002/Returned for modification 12 February 2003/Accepted 26 March 2003

Deterioration of lung function in patients with cystic fibrosis (CF) is closely associated with chronic pulmonary infection with mucoid *Pseudomonas aeruginosa*. The mucoid exopolysaccharide (MEP) from *P. aeruginosa* has been shown to induce opsonic antibodies in mice that are protective against this chronic infection. MEP-specific opsonic antibodies are also commonly found in the sera of older CF patients lacking detectable *P. aeruginosa* infection. When used in a human vaccine trial, however, MEP only minimally induced opsonic antibodies. To evaluate whether conjugation of MEP to a carrier protein could improve its immunogenicity, we bound thiolated MEP to keyhole limpet hemocyanin (KLH) by using succinimidyl-4-(*N*-maleimidomethyl)cyclohexane-1-carboxylate (SMCC) as a linker. In contrast to the native MEP polymer, the MEP-KLH conjugate vaccine induced high titers of MEP-specific immunoglobulin G (IgG) in C3H-HeN mice and in a rabbit. Sera from mice immunized with MEP-KLH conjugate, but not from animals immunized with comparable doses of native MEP, demonstrated opsonic killing activity. Vaccination with MEP-KLH conjugate induced opsonic antibodies broadly cross-reactive to heterologous mucoid strains of *P. aeruginosa*. Preexisting nonopsonic antibodies to MEP are found in normal human sera, including young CF patients, and their presence impedes the induction of opsonic antibodies. Induction of nonopsonic antibodies by either intraperitoneal injection of MEP or injection or feeding of the cross-reactive antigen, seaweed alginate, reduced the level of overall IgG elicited by follow-up immunization with the MEP-KLH conjugate. However, the opsonic activity was lower only in the sera of MEP-KLH conjugate-immunized mice with preexisting antibodies induced by MEP but not with antibodies induced by seaweed alginate. Immunization with MEP-KLH elicited a significant proportion of antibodies specific to epitopes involving O-acetate residues, and this subpopulation of antibodies mediated opsonic killing of mucoid *P. aeruginosa* in vitro. These results indicate that conjugation of MEP to KLH significantly enhances its immunogenicity and the elicitation of opsonic antibodies in mice and rabbits, that the conjugate induces opsonic antibodies in the presence of preexisting nonopsonic antibodies, and that opsonic antibodies to MEP are directed at epitopes that include acetate residues on the uronic acid polymer.

Ancak prelinik çalışmaların cesaret verici sonuçlarına rağmen başarılı bir klinik ürün henüz bulunmamaktadır.

Pseudomonas Aşıları

Ölü Tüm Hücre Aşıları ve Canlı Attenüe Aşılar

- ✓ Canlı attenüe *P. aeruginosa* aşıları, *aroA* geni mutasyonları ile oluşturulmuş
- ✓ Fareler ve tavşanlarda intranazal bağışıklama,
 - ✓ Yüksek titrelerde opsonik antikorları ortaya çıkarmış
 - ✓ Aşı suşların neden olduğu ölümcül pnömoniye karşı koruma sağlamış
 - ✓ Aşı dışındaki diğer suşlara karşı da bir miktar koruyucu olduğu tespit edilmiş

Pseudomonas Aşıları

Ölü Tüm Hücre Aşıları ve Canlı Atenüe Aşılar

Sonuç:

- ✓ Bağışıklık oluşumunu sürdürürken
- ✓ Virülans azaltmak için ilave tekniklerin geliştirilmesi

Bu tür aşıların klinik olarak gerçekleşmesini kolaylaştıracaktır

Pseudomonas aşılarında

Canlı Attenüe Salmonella Suşlarının Kullanımı

- ✓ Farelerde , *P. aeruginosa* O antijeni eksprese eden zayıflatılmış *Salmonella* serotipine
- ✓ Mukozal cevap için oral immunizasyon sağlanmış
- ✓ Pulmoner bakteriyel enfeksiyon ↓ ve sağkalım süresi ↑
- ✓ *Salmonella* aşılarının kullanılması, mukozal bağışıklık oluşturmak için etkili bir araç olabilir

Adenoviral Vektörlerin Kullanılması

Protective Immunity to *Pseudomonas aeruginosa* Induced with a Capsid-Modified Adenovirus Expressing *P. aeruginosa* OprF*

Stefan Worgall^{1,2,*}, Anja Krause¹, JianPing Qiu¹, Ju Joh¹, Neil R. Hackett¹, and Ronald G. Crystal¹

Bağışıklık sistemi adjuvanı olarak hareket etme yeteneklerinden dolayı, Adenovirus (Ad) vektörleri genetik aşılar için cazip araçlarıdır

Sınırlılıklar:

- aynı Ad serotipinin tekrar uygulanması ile, bağışıklık tepkisi azalır

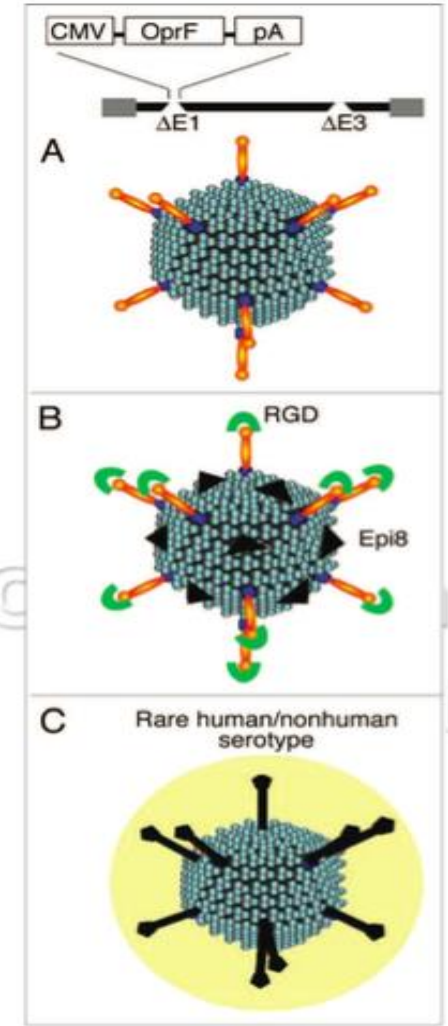


Figure 1. Strategies for Ad vector-based vaccines against *P. aeruginosa*. (A) Schematic of a replication-defective adenovirus vector expressing a transgene encoding *P. aeruginosa* antigenic proteins (OprF) by replication-defective (deletions in E1 and E3 genes) Ad vectors. (B) Modification of Ad capsid proteins to incorporate antigenic moieties (e.g., Epi8 of OprF in hexon) or targeting moieties (e.g., RGD on fiber knob to target integrins on dendritic cells). (C) Use of alternate serotypes or non-human Ad vectors to circumvent the pre-existing immunity to prevalent human Ads.

Pseudomonas Aşıları Flagella

- ✓ Çok merkezli/Randomize/Çift kör/ placebo kontrollü/faz III
- ✓ Aşı güvenli ve immünojenik
- ✓ *P. aeruginosa* ile enfeksiyon riskini



Pseudomonas Aşıları Pili

- ✓ Serolojik heterojenlik
- ✓ Korunan bağlanma yeri
- ✓ Aşıların geliştirilmesini zorlaştırmaktadır

Pseudomonas Aşıları

Ekstraselüler Toksinler ve Proteazlar

- ✓ Eksotoksin A'nın subünit veya DNA aşıları spesifik antikorları ortaya çıkardığı ve koruyucu olduğu saptanmış
- ✓ Geliştirilen bir toksoid eksotoksin A aşısı da yanık fare modellerinde eksotoksin A'ya karşı koruyucu olduğu bulunmuş

Pseudomonas Aşıları

Dış Membran Proteinleri

- ✓ Geniş bir *P. aeruginosa* suşu çeşidine karşı koruma sağlamak için en umut verici aşı antijenlerinden biri olmayı sürdürüyor
- ✓ Daha fazla kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır

Price et al./Infect Immun 2001;69:3510-5

Mansouri et al./Infect Immun 1999;67:1461-70

Pasif İmmunoterapi

- ✓ Pasif immünoterapi, yanık hastaları, YBÜ'deki hastalar ve bağışıklık sistemi baskılanmış aktif aşılama yanıt olarak etkili bağışıklık sağlayamayan hastalar gibi yüksek riskli gruplarda potansiyel olarak hızlı koruma sağlayabilir
- ✓ LPS O-antijenleri için spesifikliğı olan mAb'ler hayvan deneylerinde enfeksiyona karşı koruma göstermiştir

Roe et al./Infect Dis 1983;5:922-30
Donta et al/J Infect Dis 1996;174:537-43
Collins et al/Am J Med 1984;76:168-74

Pasif Immunoterapi

Anti-*Pseudomonas aeruginosa* serotype O11 LPS immunoglobulin M monoclonal antibody panobacumab (KBPA101) confers protection in a murine model of acute lung infection

T. Secher^{1†}, L. Fauconnier¹, A. Szade², O. Rutsch³, S. C. Fas³, B. Ryffel¹ and M. P. Rudolf^{3*}

¹UMR6218, CNRS, Orléans, France; ²Department of Medical Biotechnology, Faculty of Biochemistry, Biophysics and Biotechnology, Jagiellonian University, Krakow, Poland; ³Kenta Biotech AG, Bern, Switzerland

*Corresponding author. Kenta Biotech AG, Rehhagstrasse 79, CH-3018 Berne, Switzerland; Tel: +41-58-680-52-56; Fax: +41-58-680-52-51; E-mail: michael.rudolf@kentabiotech.com

†Present address: INRA and Ecole Nationale Vétérinaire, UMR1225 Host-Pathogen Interaction IHAP, Toulouse, France

Received 17 October 2010; returned 21 November 2010; revised 7 January 2011; accepted 23 January 2011

Objectives: To investigate the *in vivo* efficacy in a murine pulmonary infection model of panobacumab (KBPA101), a human IgM monoclonal antibody directed against the O-polysaccharide moiety of *Pseudomonas aeruginosa* serotype O11, and to describe the anti-inflammatory effects in the lung as a consequence of the treatment.

Methods: We established an experimental murine model of acute pneumonia by intranasal administration of *P. aeruginosa* serotype O11. Mice were treated, after infection, with a single intravenous injection of panobacumab and panobacumab lung bioavailability was assessed. Inflammatory parameters such as pro-inflammatory cytokine production and neutrophil recruitment in broncho-alveolar lavage fluid (BALF) were measured and bacterial load in the lung was analysed.

Results: Panobacumab plays a significant role in addition to the host innate immune response, leading to improved control of pulmonary infection. The IgM antibody is able to reach the broncho-alveolar space and reduce the pulmonary bacterial load as well as lung inflammation in a dose-dependent manner. Furthermore, panobacumab treatment leads to enhanced neutrophil recruitment in BALF while reducing the host-derived production of pro-inflammatory mediators and lung injury.

Conclusions: These data provide evidence that panobacumab, an IgM-based immunotherapeutic, is highly efficacious in controlling acute lung infection by enhancing the natural innate immune response.

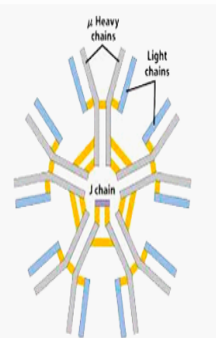
 [Home](#)[About](#)[Products](#)[Technology](#)[News](#)[Contact Us](#)

Home>> Products>

AR-101: FULLY HUMAN mAb AGAINST *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* LPS SEROTYPE O11

AR-101 (Aerumab™ or 'Panobacumab') is fully human monoclonal IgM antibody directed against *P. aeruginosa* lipopolysaccharides (LPS) serotype O11. The LPS O11 serotype has a prevalence of approximately 22% of all *P. aeruginosa* hospital-acquired infections worldwide. AR-101's activity is based on its ability to bind and stimulate human complement deposition on *P. aeruginosa*, leading to improved immune cell recognition of the bacteria, and complement-dependent bacterial killing (its mechanism of action video is below). AR-101 is intended to be a first line adjunctive therapy for patients with severe *P. aeruginosa* pneumonia in hospital settings.

AR-101 has completed phase 1 in healthy volunteers and phase 2a clinical testing in hospital-acquired pneumonia (HAP) and ventilator-associated pneumonia (VAP) patients. The phase 2a preliminary proof-of-concept study evaluated AR-101 mAb in 18 very high risk HAP and VAP patients as an adjunctive therapy to standard of care antibiotics. The results showed that AR-101 met the primary safety endpoints, accelerated clinical cure of pneumonia, and protected all patients from mortality as compared to the contemporaneous standard of care antibiotics alone group [see [Que et al. Eur J Clin Micro. Inf. Dis. 2014]. This top-line preliminary result underscores the vast potential of anti-infective monoclonal antibody therapies as an adjunctive drug to complement standard of care antibiotics. AR-101 has been granted orphan drug designation in the



AR-101 Aerumab™

Pseudomonas Aşıları

Sonuç

- ✓ Hem protein hem de genetik aşı olarak geliştirilen Opr'lar umut verici aşı adaylarıdır
- ✓ Monoklonal antikörlerin geliştirilmesi, duyarlı kişilerde enfeksiyonların kontrol altına alınmasına vaat etmektedir
- ✓ KF'li bireylerde ilk pulmoner enfeksiyonu geciktirmek veya önlemek için yapılan bir aşı, önemli bir etkiye sahip olacaktır

Acinetobacter Aşıları

- ✓ Yapılan aşı çalışmaları
- ✓ Formalinle inaktive edilmiş tüm hücre asıları

Current advances and challenges in the development of *Acinetobacter* vaccines

Wangxue Chen^{1,2,*}

¹Human Health Therapeutics; National Research Council Canada; Ottawa, Ontario, Canada; ²Department of Biology; Brock University; St. Catharines, Ontario, Canada

- ✓ K1 Kapsüler polisakkarit

Acinetobacter Aşıları

- ✓ O-antijen ve kapsüler polisakkaritlerin değişkenliği
- ✓ Traub ve ark. klinik izolatlardan en sık elde edilen 40 serovarı belirlemişlerdir
- ✓ En iyi aşı adayını bulmada, spesifik hastalığa bağlı serotiplerin olup olmadığını belirlemek için daha ileri epidemiyolojik çalışmalar gereklidir
- ✓ OmpA en umut verici antijendir

Acinetobacter Aşıları

- ✓ Yapılan çalışmalarda tutarsızlıklar mevcut
- ✓ OmpA tek başına aşı gelişimi için uygun olmadığını ortaya çıkmış

Luo et al/PloS one 2012; 7:e29446

Chiang et al/ Hum Vaccin Immunother 2015; 11(4):1065-73

Acinetobacter Aşıları

Sonuç

- ✓ Antikor aracılı opsonizasyon, bakterisidal etkinlik ve mukozal IgA yanıtlarının rolü
- ✓ Daha az antijen aşı geliştirilmesi için uygun
- ✓ Klinik izolatların serotip prevelansı hakkında epidemiyolojik geniş verilerin elde edilmesi rasyonel aşı tasarımı için önemlidir

Escherichia coli

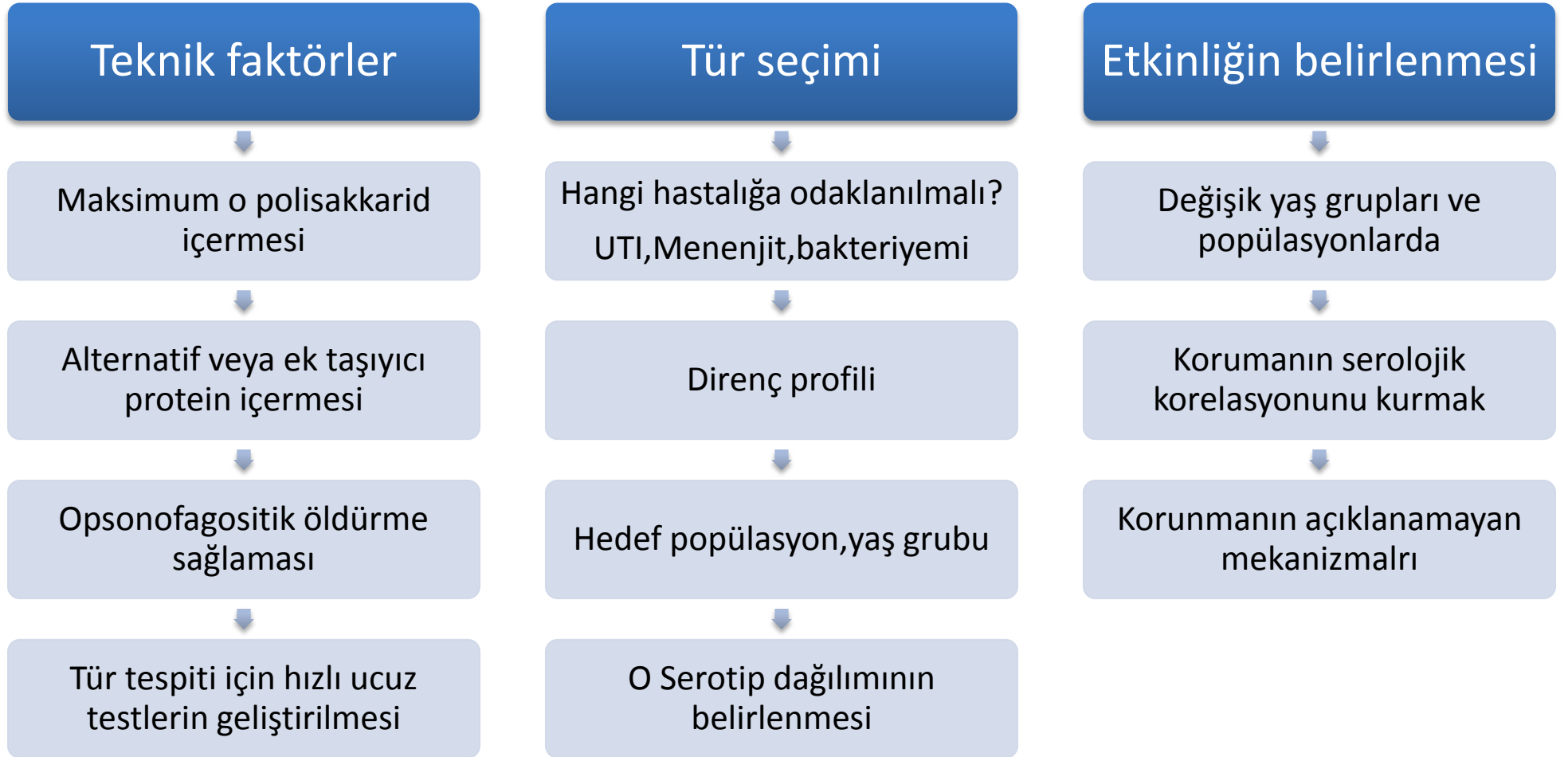
- ✓ O antijen altbirimleri, suşlar arasında belirgin bir değişkenlik gösterir > 180 farklı tipi vardır
- ✓ K antijeni 80'den fazla türü vardır
- ✓ H antijeni, 50'den fazla çeşidi

Escherichia coli

- ✓ ST131 olarak bilinen ST klonal grubu
- ✓ H30 klonal alt tipi
- ✓ Tekrarlayan veya kalıcı İYE olan hastalar ile bakteriyemi olan hastalar arasındaki diğer klonlara göre daha yaygındır

Escherichia coli

Aşı Geliştirilmesindeki Zorluklar



Escherichia coli

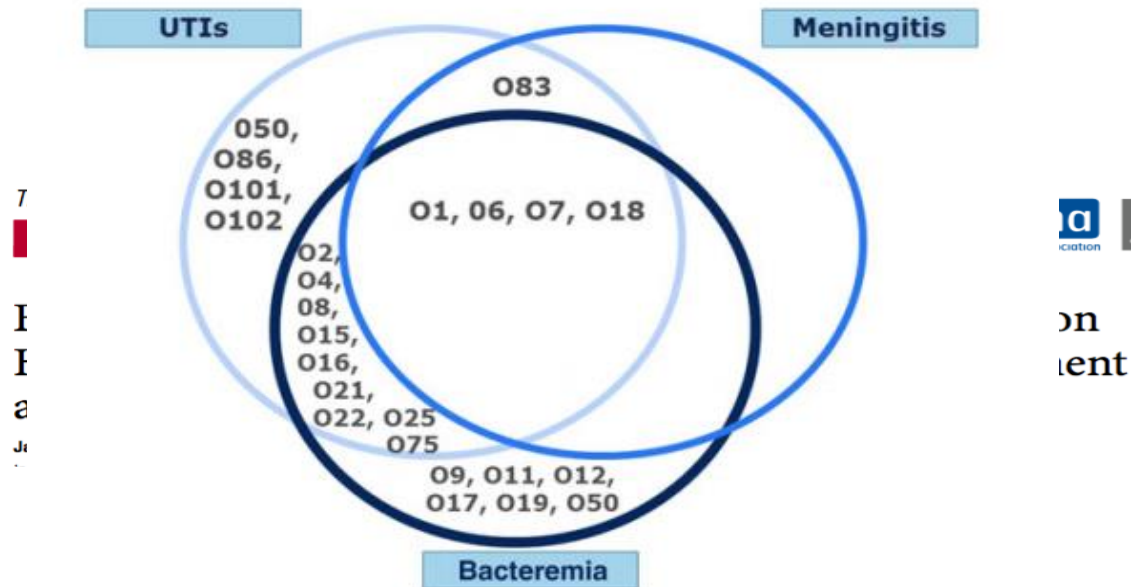


Figure 3. *Escherichia coli* O serotypes causing extraintestinal infections. Data are from the article by Orskov et al [41]. Abbreviation: UTIs, urinary tract infections.

Escherichia coli

- ✓ K1 antijeni, Neisseria meningitidis serogrup B'nin kapsüler polisakkaridi ile aynıdır
- ✓ İnsan dokusu ile çapraz reaktivite potansiyeli mevcut

Cross et al/J Infect Dis 1984;149:184-93

Söderström et al/N Eng J Med 1984;310:726-7

Escherichia coli

- ✓ O antijenleri insanlara uygulanmadan önce detoksifikasyona ihtiyaç duyar
- ✓ Detoksifikasyon, hidroliz vasıtasıyla lipid-A'nın çıkarılmasıyla gerçekleştirilir
- ✓ Bu da polisakkaridin immünojenikliğini azaltır

Escherichia coli

Biyokonjugasyon

- ✓ Çoklu O polisakkaritlerinin, protein taşıyıcısının spesifik alanlarına konjugasyonuna izin verir
- ✓ LPS'nin kimyasal detoksifikasyon ihtiyacını ortadan kaldırır

E.coli Biyokonjugasyon

Bir 4-valanlı prototip E. coli biyokonjuge aşısı (EcoXyn-4V; GlycoVaxyn)
Faz 1 (NCT02289794)

GlycoVaxyn announces the initiation of a Phase I clinical trial in collaboration with Janssen for a vaccine against Extra-intestinal pathogenic *Escherichia coli* causing urinary tract infection

Jul 01, 2014, 02:00 ET from [GlycoVaxyn AG](#)



ZURICH-SCHLIEREN, Switzerland, July 1, 2014 /PRNewswire/ -- GlycoVaxyn AG, a leader in the development of innovative conjugate vaccines, today announced the initiation of a Phase 1 clinical trial of a candidate vaccine to prevent infections caused by Extra-intestinal Pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC), such as urinary tract infections (UTIs). The investigational vaccine is being co-developed by GlycoVaxyn AG and Janssen Pharmaceuticals Inc. (Janssen), one of the Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson.

Journalists and Bloggers

The news you
need, when you

Escherichia coli

Sonuç

- ✓ > 50 yaş erişkinlerde
- ✓ Prostat biyopsisi veya abdominal/genitoüriner cerrahi uygulanan hastalar
- ✓ Bakımevi hastaları
- ✓ Kalıcı kateterleri olan kişiler
- ✓ Tekrarlayan veya komplike olmuş İYE'ler

Klebsiella pneumoniae

- ✓ Bakteri için mevcut olan herhangi bir aşı veya monoklonal antikor mevcut değil
- ✓ Potansiyel aşı adayları için farklı serotiplere sahip suşlarda homojen olan protein antijenleri aranmaktadır

Klebsiella pneumoniae

Tüm hücre asıları

Review

Development of immunization trials against *Klebsiella pneumoniae*

Tarek A. Ahmad^{a,*}, Laila H. El-Sayed^b, Medhat Haroun^a, Ahmad A. Hussein^a, El Sayed H. El Ashry^c

Klebsiella pneumoniae

Tüm hücre aşısı denemeleri, 70'lerin başında
gerçekleştirilmiş

Ancak sınırlı güvenlik ve advers reaksiyon (endotoksisite)
Sindirilmiş bakteri aşılarının etkin olduğu gösterilse de,
sadece oral olarak uygulanan formlar araştırma
aşamasındadır

Klebsiella pneumoniae

- ✓ Ribozomal denemeler
- ✓ Aşının imalatı için büyük ölçekli üretimde maliyet etkili olmasa da, bu tür bileşenler yine de taşıyıcı proteinler olarak kullanılabileceği düşünülüyor

Klebsiella pneumoniae

Safety and immunogenicity of a polyvalent *Klebsiella* capsular polysaccharide vaccine in humans

S. J. Cryz, Jr.^{*}, P. Mortimer[†], A. S. Cross[‡], E. Furer^{*} and R. Germanier^{*}

A polyvalent Klebsiella vaccine composed of six serotypes of capsular polysaccharides (K2, K3, K10, K21, K30, and K55) was developed and its safety and immunogenicity evaluated in humans. Highly purified capsular antigens were treated in 0.1 N NaOH in 95% ethanol to detoxify trace amounts of contaminating lipopolysaccharide (LPS). The vaccine was nontoxic and nonpyrogenic for animals. A total of 40 individuals received either 25 or 50 µg of each represented antigen subcutaneously. Reactions to vaccination, where noted, were transient and mild in nature. An immunizing dose of 50 µg of each antigen (300 µg total) elicited a fourfold or greater immunoglobulin G (IgG) response to all vaccine antigens in >80% of vaccinees. Generally, the serospecificity of the antibody response was limited to those capsular antigens included in the vaccine. IgG isolated from the serum of vaccinees was found to be highly protective against fatal experimental Klebsiella K2 burn wound sepsis indicating that the functional antibody is elicited following vaccination.

Keywords: *Klebsiella*; serospecificity; polyvalent vaccine; humans

- ✓ Polivalanlı aşı
- ✓ Altı kapsüler polisakkarit tipi
- ✓ Gelişen antikor cevabı aşı serotipleri ile sınırlı kaldığı
- ✓ Yanık sepsis olan hayvan çalışma modellerinde koruyucu olduğu

Klebsiella pneumoniae



[J Clin Microbiol.](#) 1988 Nov; 26(11): 2257–2261.

PMCID: PMC266871

Enzyme-linked immunosorbent assay to evaluate the immunogenicity of a polyvalent *Klebsiella* capsular polysaccharide vaccine in humans.

[M Granström](#), [B Wretling](#), [B Markman](#), and [S Cryz](#)

24 valanlı CPS epitopundan oluşmaktadır

18 ay süren humoral bağışıklık üretir

bakteriye karşı tam bir (% 100) geniş spektrumlu koruma sağlamamakta

80'li yılların sonlarına doğru tanıtılmasından bu yana piyasaya

sürülmemiştir



İlginiz Teşekkür Ederim