

DOSYA/DERLEME

HİNDİSTAN'DA PENTAVALENT AŞI UYGULAMASI: KAMU ÇIKARI DAVASI KANITLARIN YENİDEN DEĞERLENDİRİLMESİNİ NASIL ZORUNLU KILDI

Jacob PULİYEL*

Özet

B tipi Haemophilus influenzae (Hib) hastalığı Asya'da nadir görülmektedir. DSÖ 2007 yılına kadar ülkelere, Hib aşısına geçmeden önce Hib yükünü değerlendirmelerini önermekteydi. Ancak, anlaşılabilir biçimde, Endonezya ve Bangladeş'te yapılan 'yoklama araştırmaları' Hib aşısının bu ülkelerdeki pnömoni veya menenjit vakalarını önemli ölçüde azaltmadığını gösterdikten sonra DSÖ konumunu değiştirerek Hib aşılmasının tüm rutin bağışıklama programlarında yer almasını tavsiye etmiştir.

DSÖ, Difteri Boğmaca Tetanoz (DBT) aşısının, Hepatit B ve Hib aşıları dahil olmak üzere Pentavalent aşıyla değiştirilmesini savunmaktadır. Pentavalent aşısı DBT'nin otuz katına mal olmaktadır. Sri Lanka, Pakistan ve Bangladeş gibi ülkelerde Pentavalent aşısı sonrasında ölüm olaylarının meydana geldiği bildirilmektedir.

Makale, yukarıda özetlenen geri plan üzerine, Hindistan Hükümeti Bağışıklama Ulusal Teknik Danışma Grubu'nun verilen kararlara temel oluşturan kanıtların yeniden değerlendirilmesi için Delhi Yüksek Mahkemesi'ne yaptığı kamu çıkarı başvurusu sürecini anlatmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Pentavalent aşı, Kamu yararı, Hib, Hindistan

*St Stephens Hastanesi, Pediatri Sorumlusu, Delhi Hindistan, Puliyel Hindistan Hükümeti Bağışıklama Ulusal Teknik Danışma Grubu üyesidir.

Çeviren Metin ÇULHAOĞLU

Introducing Pentavalent Vaccine in India: How Public Interest Litigation Forced a Re-evaluation of the Evidence

Abstract

Haemophilus influenzae type b (Hib) disease is rare in Asia. Right up to 2007 the WHO recommended that countries must consider Hib burden before introducing the Hib vaccine. Inexplicably, after 'probe studies' in Indonesia and Bangladesh found that Hib vaccine did not reduce the incidence of pneumonia or meningitis significantly in these countries, the WHO modified its position paper to recommend inclusion of Hib vaccine in all routine immunization programmes.

The WHO has been advocating replacement of the Diphtheria Pertussis Tetanus (DPT) vaccine with a Pentavalent vaccine including Hepatitis B and Hib vaccines. The Pentavalent vaccine increased to cost of DPT thirty fold. There have been reports of death in Sri Lanka, Pakistan and Bangladesh, following vaccination with Pentavalent vaccine.

This article describes how in India, given this background, a public interest petition was filed the Delhi High Court that forced the National Technical Advisory Group on Immunization and the Government of India to re-evaluate the evidence for its decisions.

Key words: Pentavalent Vaccine, Public Interest, Hib, India

İstanbul Deneyimi - Doğal Bağışıklık

2000 yılında Türkiye'den araştırmacılar, b tipi Haemophilus influenzae (Hib) enfeksiyonu ile ilgili yerleşik görüşe karşıt bir görüş ileri sürdüler. Buna göre, İstanbul'daki bebeklerde, annelerinden gelen yüksek konsantrasyonda anti-polyribosylribitol fosfat antikorları (anti-PRP) bulunuyordu ve bu da onlara çok küçük yaşlarında aktif bağışıklık kazandırıyordu (**Tastan, 2000**) Taştan ve arkadaşları, bu sonuca ulaşırken 64 bebekten oluşan bir kohorttan yola çıkmış, bu sağlıklı bebeklerde yaşamın ilk yılındaki doğal olarak edinilmiş anti-PRP'yi birbiri ardından tekrarlanan anti-Hib testleriyle araştırmıştı. Bu deneyden önce, 2 yaşından küçük çocukların Hib kapsüller polysaccharide'e verdikleri bağışıklık tepkisinin zayıf kaldığı, 18 aylıktan daha küçük çocuklar arasında ise örneğin menenjit gibi yayılmacı Hib enfeksiyonu geçirenlerin bile yeterince serum antikoru biriktiremedikleri görüşü benimsenmişti (**Michaels, 1977**).

Hindistan'da Hib aşısına antikor tepkisini konu alan araştırmalar, bebeklerin daha aşı yapılmadan önce bile koruyucu düzeyde antikora sahip olduklarını

gösterdi. Bu durum, pasif olarak edinilmiş bağışıklığın artık kaybolmuş olması gereken yaşlarda bile görülmüştür (**Acharya, 1977; Kumar, 1997, Phadke, 1997; Acharya, 1995**). Ayrıca, aşı sonrası antikor titerlerinin bu çocuklarda batıdakilere göre on kat daha fazla arttığı belirlenmiştir (**Acharya, 1997; Kumar, 1997; Dajani, 1997**).

Hib hastalıklarının görülüş sıklığı Batı Pasifik ve Okyanus ülkelerinde 100 binde 109 iken Asya'da 100 binde 6'dır (**Levine, 1998**). Bu farklılık, DSÖ bülteninde yayınlanan bir başyazıda da belirtilmektedir (**Lau, 1999**). Türkiye'de gerçekleştirilen longitudinal araştırma, Hib hastalığı görülme sıklığının Asya'da neden daha az, aşı sonrası titrelerin de neden bu kadar yüksek olduğuna belirli açıklıklar getirmektedir. Asyalılarda, hâlihazırda bağışık olan çocuklarda aşı, pekiştirici bir bağışıklık dozu olarak işlev görmektedir.

Doğal Bağışıklık: Mekanizmalar

Yazar ve çalışma arkadaşları, bağışıklık tepkisinde bölgelere göre ortaya çıkan bu farklılığın nedenlerini bulmaya çalıştılar. Bu çalışma onları 1970'lerin

başında gerçekleştirilen kimi araştırmalara yöneltti. Bu araştırmalar, birçok bakterinin Hib kapsüler polysaccharide'e karşı çapraz tepkili antijen ürettiğini gösteriyordu. Bradshaw ve arkadaşları, hayvanların (eşek) Staphylococcus aureus ve Bacillus subtilis ile bağışıklandıktan sonra Hib'e karşı serolojik açıdan özgül antikor çökeltisi geliştirdiklerini gösterdi (**Bradshaw, 1971**). Gene bu araştırmaya göre Staphylococci, D Grubu Streptococci, Diphtheroid ve Escherichia coli toplulukları Hib'e karşı çapraz tepkili antijenlere sahipti. Bebekler üzerinde çalışan Robbins ve arkadaşları, bağırsakta eşzamanlı çapraz tepki veren E.coli enfeksiyonu olduğunda H. influenzae kapsüler polysaccharide'e güçlenmiş bağışıklık tepkisi verildiğini tespit etti. Bu bebeklerde Hib antikoru hızlı ve sürekli biçimde artıyordu (**Robbins, 1973**) E. coli enfeksiyonu Hindistan gibi gelişmekte olan ülkelerde yaygındır ve bu durum söz konusu ülkelerdeki bebeklerin Hib'e karşı antikor ve doğal bağışıklık geliştirmelerini açıklayan bir etmen olarak görülebilir (**Puliyel, 2001**).

Aşıları yaygınlaştırmaya yönelik araştırmalar

Hindistan'da Hib'in gerekliliğini gösteren kanıtları ortaya koymak için birçok araştırma yapılmış, ancak bu araştırmalar uygun verilerle sonuçlanmamıştır (**Lone, 2010**). Bu araştırmalardan en iyisi, aynı zamanda belki de en maliyetlisi iki yıllık bir süre içinde Minz ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu araştırmaya göre 5 yaşından küçük çocuklar söz konusu olduğunda Hib menenjit görülme sıklığı 100 binde yalnızca 7,1'dir (**Minz, 2008**). Dolayısıyla, Hindistan'da 5 yaşından küçük çocuk nüfusu 125 milyon olduğundan, beklenebilecek Hib menenjit vaka sayısı 8.750'dir. Bu araştırmalar, bağışıklama çalışmalarını gerektirecek ölçüde bir hastalık sorununa ilişkin yeterli kanıtlar sunmadığından 'Yoklama' çalışmalarına geçildi. Hib aşısı, aşıyla önlenabilir hastalık yükünü değerlendirmede bir "sonda" olarak kullanıldı. Santosham'a göre, aşı yoklama çalışmaları, örneğin cerahatli menenjit ve radyografi ile teyit edilmiş pnömoni gibi spesifik olmayan son noktaların kullanıldığı, Hib aşısının rastgele seçilmiş

ortamlarda klinik olarak denenmesidir (**www.jhsph.edu, 2012**). Hastalığın aşılınmış çocuklarda görülme sıklığı ile aşılınmamış çocuklarda görülme sıklığı arasındaki fark, aşıyla önlenebilir hastalık yükünü gösterir. Yoklama çalışmaları Hindistan'da da başlatılmıştır. Bununla birlikte Endonezya'daki yoklama çalışmasında, aşılınmış grup içinde daha fazla (istatistik açıdan anlamlı olmamakla birlikte) pnömoni vakasına rastlanmıştır (**Gessner, 2005**). Bangladeş'teki deneme, 3 doz aşı alanlarda ne menenjitte ne de pnömonide anlamlı bir azalma olmadığını ortaya koymuştur (**Baqui, 2007**). DSÖ, GAVI, Johns Hopkins ve diğerlerinin, denemelerde aşının yararlarının görüldüğüne ilişkin basın açıklamalarının ne açıdan yanıltıcı olduğunu Hindistan Tıp Araştırmaları Dergisi ile BMJ'de belirttik (**Puliyel, 2010a; Puliyel, 2010b**).

WHO Kanıtlarla ilgili konumunu değiştiriyor

Mutlu bir rastlantı olsa gerek, DSÖ şu sıralarda ülkelerdeki rutin bağışıklama çalışmalarına Hib'in de dahil edilmesi için gerekli kanıtlarla ilgili konumunu değiştirmiş bulunuyor. 1998 yılındaki konum belgesi, ülkelerin aşıya geçmeden önce Hib yükünü değerlendirmeleri gerektiğini belirtmektedir (**Anonymous, 1998**). 2006 yılında ise bu konum değişmiş, ülkedeki hastalık yüküne bakılmaksızın Hib aşısının tüm bağışıklama programlarına dahil edilmesi tavsiye edilmiştir (**WHO, 2006**).

Hindistan'daki Bilgilendirme Hakkı çerçevesinde edinilen bilgilere göre Bangladeş'te yapılan araştırmadan (Haziran 2000-Eylül 2003) sonra aşının yararlı olmadığı görülmüş, GAVI Hızlandırılmış Geliştirme ve Tatbik Planları (ADIP) da DSÖ'nün değişen konum belgesine atıfta bulunarak Hindistan'daki yoklama araştırmanına finansman yardımını kesmiştir (Kasım 2006). (**Kapoor, 2009**). Gelgelelim, Hindistan'daki yoklama araştırması durdurulduğunda, pnömoni ve menenjit vakaları ve ölümleri ile ilgili araştırmanın ilk bölümünün verileri toplanmış bulunuyordu. Üç merkezde menenjit ölümleri % 0 ile %4,7 arasında değişmekteydi. Bu

mortalite verilerinin Minz araştırmasından elde edilen menenjit rakamlarına projekte edilmesi halinde tüm Hindistan'da 8.750 menenjit vakasından 440'ının ölümle sonuçlanması beklenir. Bu nüfus kesimine DSÖ tavsiyesi doğrultusunda Pentavalent aşı (DBT + Hib + Hepatit B) yapılması (çocuk başına üç doz için 10 dolar) yalnızca aşı için 1250 milyon dolar demektir. Aşılamaya çalışılmamasıyla ilgili giderler hiç katılmasa ve aşının yüzde 100 etkili olduğu varsayılrsa bile, önlenen her ölümün maliyeti 3 milyon dolardır; oysa ülkede kişi başına gelir 1000 dolar düzeyindedir (**Times of India, 2012**).

DBT aşısının maliyeti ise çocuk başına 0.30 doların altındadır. Hâlihazırda Hindistan bu düşük maliyetli aşığı nüfusunun ancak %50'sine yaptırabilmektedir. Bunun yerine getirilmek istenen de çocuk başına maliyeti 10 dolar olan Pentavalent aşıdır. Aşığı Hindistan'da yaygınlaştırma çabası içindeki GAVI daha önce hiç yapmadığı bir işi yaparak, Afrika'nın yoksulun da yoksulu ülkelerinde hiç başvurmadığı bir yola başvurarak aşığı üç yıl süreyle ücretsiz sağlamayı önermiştir (**www.thehindu.com, 2011**).

Aşı nedeniyle ölüm

Maliyet, sorunun yalnızca bir yanıdır. Kaygı verici diğer bir yan ise Pentavalent aşı yüzünden meydana gelen ölümlerdir. Sri Lanka, Bhutan ve Pakistan'da bu aşığıya bağlı ölümler bildirilmiştir. Bu vakalar uzman komiteler tarafından incelenmiş, 'ölüme yol açabilecek başka bir neden' bulunamamıştır. Bağışıklama sonrası istenmeyen etkiler (AEFI) ile ilgili Brighton Sınıflandırmasına başvurulursa, bunun anlamı söz konusu ölümlere aşının yol açmış olması ihtimalinin bulunmasıdır. Ancak, ölümleri araştıran uzmanlar komitesi Brighton Sınıflandırmasında yer alan 'ilişkili olması muhtemel' ve 'ilişkili olması mümkün' gibi kategorileri dışlayarak ölümlerin ayışla ilgisi olmadığını bildirmiştir (**Saxena, 2010; Mittal, 2011**).

Delhi Yüksek Mahkemesi'nde Kamu Çıkarı Davası Hindistan eski Sağlık Bakanı Profesör K B Sexana

liderliğinde, bu satırların yazarının da içinde yer aldığı bir grup, Delhi Yüksek Mahkemesi'nde kamu çıkarı davası açmış, yapılan başvuruda yüksek maliyeti, düşük yararı ve ölüm riski gibi hususlar göz önünde bulundurularak Pentavalent aşı uygulamalarının yeniden gözden geçirilmesi talep edilmiştir. (**Delhi High Court, 2009**). Hindistan Hükümeti bunun üzerine konuyu incelemek üzere bir 'uzmanlar grubu' oluşturmuş, konu yeniden oluşturulan Ulusal Bağışıklama Teknik Danışma Grubuna getirilmiştir. Yazar da bu grubun üyelerinden biridir. Ulusal Bağışıklama Teknik Danışma Grubu, yan etkilerini ve varsa yararlarını görmek üzere aşının yalnızca iki eyalette (Kerala ve Tamil Nadu) başlatılmasını önermiştir. (**Meeting of National Technical Advisory Group on Immunization, 2010**) Program bu iki eyalette 2011 yılı Aralık ayının üçüncü haftasında başlatılmıştır.

Kerala'da Pentavalent Ölümleri ve Yüksek Mahkemede Kamu Çıkarı Davası

Programın Kerala'da başlatıldığı ilk gün, 2 aylık bir bebek aşı sonrasında yaşamını yitirmiştir. Ölüm sonrası hazırlanan rapor, ölümün aşırı duyarlılık tepkisinden ileri geldiğini bildirmiştir. İnsan Hakları Hukuk Ağı bunun üzerine ölen kız çocuğun annesi adına Kerala Yüksek Mahkemesi'ne başvurarak programın durdurulmasını talep etmiştir. Mahkeme de Hükümetten bu konuda bir rapor istemiştir. Hükümet, sunduğu karşı yazısında yeni aşı uygulamasını izleyen bir ay içinde ortaya çıkan olumsuz gelişmeler nedeniyle dört çocuğun yaşamını yitirdiğini kabul etmiştir. DSÖ Brighton sınıflandırmasına göre bu ölümlerde 'başka bir ölüm nedeni' bulunamamıştır. Bebeklerden biri düşük kiloluyken diğerinde kalp üfürümü bulunmaktaydı; ancak Hükümetin karşı yazısında bu durumların ölüm nedeni olduğu söylenmemiştir.

Bu yazı yazılırken mahkemeler henüz kararlarını vermemişti. Ancak, yargı sürecinin Ulusal Bağışıklama Teknik Danışma Grubu ve Hükümet üzerinde hayırlı ve uyarıcı bir etkisi olmuş olacak ki şimdi verilen kararı haklı çıkaracak kanıtlar aranmaktadır.

Sonuç

Kamu Çıkarı Davası girişiminin amacı, belirli bir bağışıklama programını devreden çıkarmak değildir. Dilekçe sahipleri, bilimden yana olduklarını ve aşı müdahalesini aktif biçimde kabul ettiklerini, ancak aynı zamanda etik ve kanıtlara dayalı tıbbi uygulamalar görmek istediklerini ısrarla belirtmektedirler (**Puliyel 2010c; Saxena, 2010**). Girişimin amacı, maliyet etkin olduklarında her yerde uygulanabilecek ücretsiz aşıları öngören, kanıtlara dayalı, bu arada zararlı ve salt özel kâr amacı güden aşılar meydan vermeyen bir aşı politikasını yerleştirmektir. Hindistan'da 2005 tarihli Bilgilenme Yasası ve bağımsız yargı, hükümetin hesap verebilirliğini talep etme, devasa Hint pazarında kolay kâr ve pay kapma arayışı içindeki kesimlerden etkililik kanıtı isteme bakımından yarar sağlamıştır.

KAYNAKLAR

- Tastan Y, Alikasifoglu M, Ilter O, et al.** (2000) Natural immunity to Haemophilus influenzae type b among healthy children in Istanbul, Turkey. *Indian Pediatr* 2000;37:414-7.
- Michaels RH, Norden CW.** (1997) Pharyngeal colonization with H influenzae type b: A longitudinal study of families with a child with meningitis or epiglottitis due to H influenzae type b. *J Infect Dis* 1977;136:222-8.
- Acharya D, Bhave S, Joshi V, Bavdekar A, Pandit A.** (1997) Haemophilus influenzae type B vaccine in India: Need and timing, immunogenicity and tolerance. *Indian Pediatr* 1997;34:9-15.
- Kumar A, Dutta AK, Saili A, et al.** (1997) Immunogenicity and tolerance of H influenzae type b, tetanus toxoid conjugate vaccine given concurrently or in combination. *Indian J Pediatr* 1997;64:839-47.
- Phadke MA, Kulkarni MV, Sovani VB,** (1997) et al. Immunogenicity study of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in Indian infants. *Indian Pediatr* 1997;34:779-83.
- Acharya D, Desai A, Nanavaty N, et al.** (1995) Evaluation of immunogenicity and tolerance of single dose Haemophilus influenzae type b (PRP-T) vaccine. *Indian Pediatr* 1995;32:1077-82
- Acharya D, Bhave S, Joshi V, Bavdekar A, Pandit A.** (1997) Haemophilus influenzae type B vaccine in India: Need and timing, immunogenicity and tolerance. *Indian Pediatr* 1997;34:9-15.
- Dajani AS, Asmar B,** (1979) Thirumoothi MC. Systemic Haemophilus influenzae disease: an overview. *J Pediatr* 1979;94:355-64.
- Levine OS, Schwartz B, Pierce N, Kane M.** (1998) Development, evaluation and implementation of haemophilus influenzae type b vaccines for young children in developing countries: current status and priority actions. *Pediatr Infect Dis J*; 17(5):95-113.
- Lau YL.** (1999) Haemophilus influenzae type b diseases in Asia. *Bull World Health Organ.* 1999;77(11):867-8.
- Bradshaw MW, Schneerson R, Parke JC, et al.** (1971) Bacterial antigens cross reactive with capsular polysaccharide of Haemophilus influenzae type b. *Lancet* 1971;1:1095-8.
- Robbins JB, Schneerson R, Argaman M, Handzel ZT.** (1973) Haemophilus influenzae type b: Disease and immunity in humans. *Ann Internal Med*;78:259-69.
- Puliyel JM, Agarwal KS, Abed Abass F.** (2001) Natural immunity to Haemophilus influenzae b in infancy in Indian children. *Vaccine.* 2001 Sep 14;19(32):4592-4).
- Lone Z, Puliyel JM.** (2010) Introducing pentavalent vaccine in the EPI in India: a counsel for caution. *Indian J Med Res.* 2010 Jul;132:1-3.
- Minz S, Balraj V, Lalitha MK, Murali N, Cherian T, Manoharan G, Kadirvan S, Joseph A, Steinhoff MC.** (2008) Incidence of Haemophilus influenzae type b meningitis in India. *Indian J Med Res.* 2008 Jul;128(1):57-64.http://www.jhsph.edu/gra/Research/Child_Health/hibprobe.html

Gessner BD, Sutanto A, Linehan M, Djelantik IG, Fletcher T, Gerudug IK, et al. (2005) Incidences of vaccine-preventable Haemophilus influenzae type b pneumonia and meningitis in Indonesian children: hamlet-randomised vaccine-probe trial. *Lancet* 2005;365:43-52.

Baqui AH, El Arifeen S, Saha SK, Persson L, Zaman K, Gessner BD, et al. (2005) Effectiveness of Haemophilus influenzae type B conjugate vaccine on prevention of pneumonia and meningitis in Bangladesh children: a case control study. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:565-71

Puliyel J, Mathew JL, Priya R. (2010a) Incomplete reporting of research in press releases: et tu, WHO? *Indian J Med Res.* 2010 Apr;131:588-9

Puliyel J (2010b) GAVI AND WHO Demanding accountability *BMJ* 2010;341:c4081

[Anonymous] (1998) Global programme for vaccines and immunization (GPV). the WHO position paper on Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 73: 64-68. Find this article online

World Health Organization (2006) WHO Position Paper on Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 81: 445-452. Find this article online

Kapoor AN. (2009) RTI reply dated 9/4/09 No: 5/8-7(181)200-ECD-II

Times of India (2012) Per capita income crosses Rs50,000. *Times of India* Feb 1, 2012, <http://timesofindia.indiatimes.com/business/indiabusiness/Per-capita-income-crosses-Rs-50000/articleshow/11707030.cms>

www.thehindu.com (2011) Pentavalent vaccine to be introduced on Wednesday *The Hindu*

December 13, 2011 <http://www.thehindu.com/health/article2712129.ece>

Saxena KB, Banerji D, Qadeer I, Kurian NJ, Priya R, Shiva M, Puliyel J, Dabade G. (2010) "Antivaccine lobby" replies to the BMJ. *BMJ.* 2010 Jul 27;341:c4001. doi: 10.1136/bmj.c4001.

Mittal SK (2011) 'Sudden Deaths' after Pentavalent vaccination: Is the vaccine really safe? <http://www.bmj.com/rapid-response/2011/11/02/sudden-deaths-after-pentavalent-vaccination-vaccine-really-safe>

Delhi High Court. (2009) Writ Petition (Civil) No. 13698 of 2009. Public Interest Litigation. Available at <http://delhihighcourt.nic.in/index.html> 2009. http://jacob.puliyel.com/#paper_181

Meeting of National Technical Advisory Group on Immunization. 26th August (2010), R. No. 155A, Nirman Bhawan http://www.google.co.in/url?sa=t&rc=tj&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCYQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.jaaneethi.org%2Fjananeethi%2Fproject_reg%2Fpentavalent_drug%2Fminutesofntagi260810.doc&ei=UQF2T-qrGsT3rQeQ5MmIDQ&usq=AFQjCNEltrej-0efMbHSIYzkxma5S4BZ1A

Puliyel J(2010c) India cannot afford to use vaccines that are not cost-effective *The Guardian* 27 Oct 2010 <http://www.guardian.co.uk/profile/puliyel-jacob>

K B Saxena, Debabar Banerji, Imrana Qadeer, N J Kurian, Ritu Priya, Mira Shiva, Jacob Puliyel, and Gopal Dabade. "Antivaccine Lobby" replies to the BMJ. *BMJ* 2010;341 c4001 Page 218

www.jhsph.edu (2012) Prevention of Haemophilus Influenzae, type b in India - A Probe Study http://www.jhsph.edu/gra/Research/Child_Health/hibprobe.html