

Pnömonok Aşılarında Güncel Durum

Dr. Murat Kutlu

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

1. ULUSAL ERİŞKİN BAĞIŞIKLAMASI SİMPOZYUMU,
19 OCAK 2014, ESKİŞEHİR

Güncel durum

- ▶ Polisakkarit konjuge aşılar (PCV)
- ▶ Polisakkarit aşısı (PPSV23)



PPSV23

Bu aşı 14 değerli polisakkarit aşının yerine

► 1983 yılında

>65 yaş

19-64 yaş arasında riskli hastalığı
olanlar

► 2008 yılında

Sigara içenler

Astım hastaları



PPSV23

- ▶ 2 yaş altında kullanılamaz, çocukluk çağı aşı takviminde yer alamaz
- ▶ Koruyuculuk süresi sınırlıdır (3-5 yıl)
- ▶ Tekrarlayan dozlar ile uyarılabilir bir immün yanıt oluşmaz
- ▶ Nazofarenks kolonizasyonunu önlemez, sadece aşı olanı koruyucu etki gösterir



PCV

- ▶ PCV7, 2000 yılında 60 ay altı çocuklarda invaziv pnömokok infeksiyonlarına karşı lisans almıştır
 - ▶ 2010 yılında PCV13, 71. aya kadar olanlar için onay almıştır
 - ▶ Kasım 2011'de ise 50 yaş ve üzeri invaziv infeksiyonlar ve pnömoni için kullanımı onaylanmıştır
 - ▶ EMA tüm yaş grupları için aşıyı onaylamıştır
-

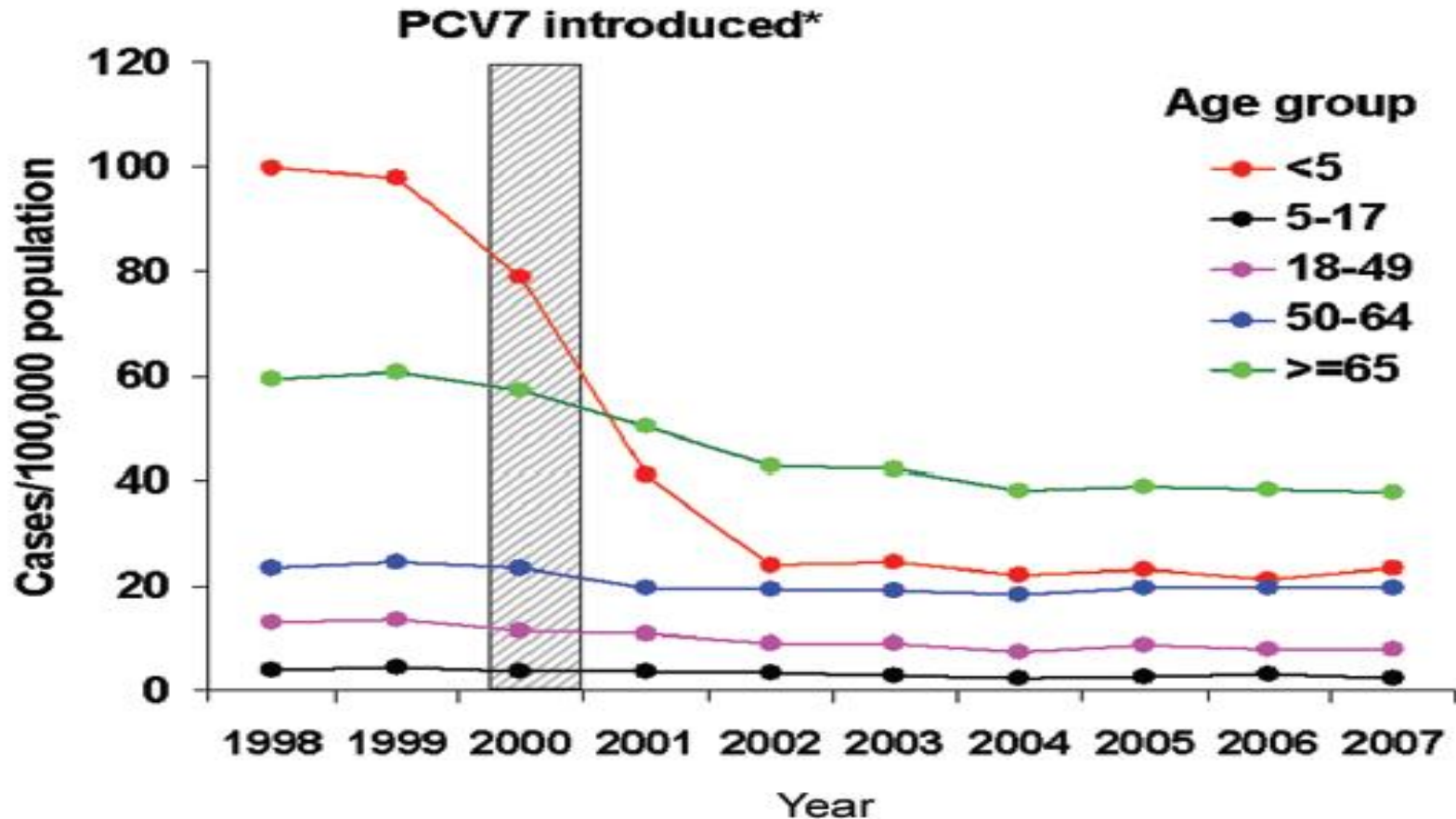


PCV

- ▶ 2 yaş altında kullanılabilir
- ▶ Mukozal koruma sağlar, aşı içeriğinde yer alan serotiplerin nazofaringeal taşıyıcılığı azalır
- ▶ Temaslılarda hastalık gelişmesi azalır (indirek etki, herd effect)
- ▶ Antibiyotik direnci ile ilişkisi bilinen serotiplere bağlı infeksiyonlarda azalma

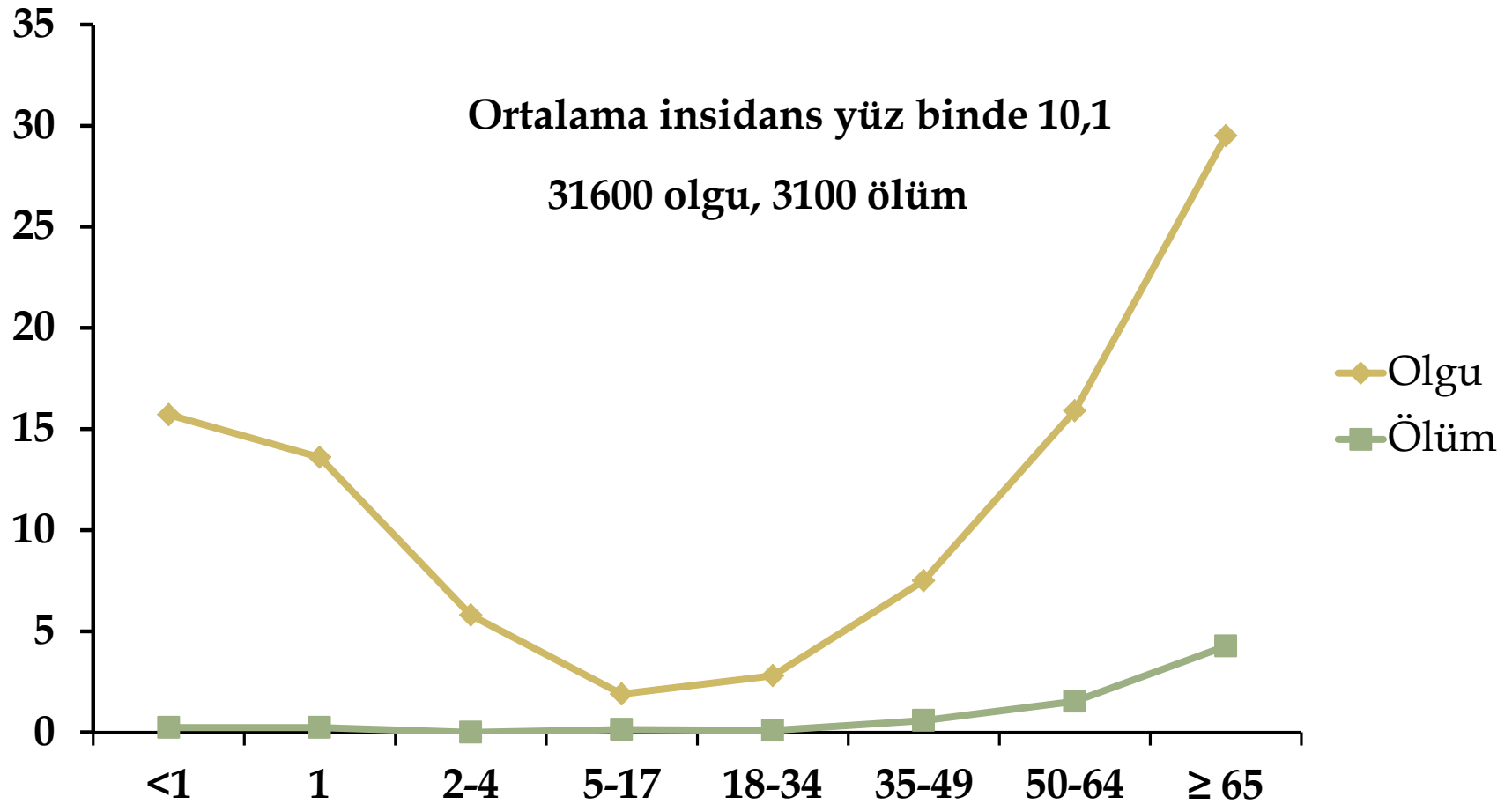


PCV7 çocukluk çağı aşılamaının invaziv hastalık insidansına etkisi



Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program Network. J Infect Dis. 2010 ;201:32-41.

Pnömonöksik invaziv hastalık verileri, 2012, ABD



0–18 Yaş Arası Aşılama Önerileri, ACIP 2013

Vaccines	Birth	1 mo	2 mos	4 mos	6 mos	9 mos	12 mos	15 mos	18 mos	19-23 mos	2-3 yrs	4-6 yrs	7-10 yrs	11-12 yrs	13-15 yrs	16-18 yrs
Pneumococcal conjugate ^{6a,c} (PCV13)			1 st dose	2 nd dose	3 rd dose		4 th dose									
Pneumococcal polysaccharide ^{6b,c} (PPSV23)																

CDC. (PCV13). MMWR 2010;59:258–61

CDC. (PPSV23). MMWR 2010;59:1102-6.

CDC. (PCV13) MMWR. 2012;61:394-5.



19 Yaş ve Üstü Aşılama Önerileri

VACCINE ▼	AGE GROUP ►	19-21 years	22-26 years	27-49 years	50-59 years	60-64 years	≥ 65 years
Pneumococcal polysaccharide (PPSV23) ^{8,9}		1 or 2 doses					1 dose
Pneumococcal 13-valent conjugate (PCV13) ¹⁰		1 dose					

PPSV23

≥ 65 yaş herkes

< 65 yaş yüksek risk
grubunda

Bakım evlerinde kalanlar

Sigara içenler

PCV13

≥ 19 yaş yüksek risk
grubunda



Risk Grupları

- ▶ Kronik akciğer hastalıkları
- ▶ Kronik kardiyovasküler hastalıklar
- ▶ Kronik böbrek yetmezliği
- ▶ Kronik karaciğer hastalıkları
- ▶ Fonksiyonel veya anatomik aspleni
- ▶ Diabetes mellitus
- ▶ Nefrotik sendrom
- ▶ Alkolizm
- ▶ Kohlear implant
- ▶ BOS kaçağı
- ▶ İmmunsupresyon durumları*



Bağıışıklığı Baskılanmış Olanlar

< 2 yaş	2-5 yaş	≥ 6 yaş
Çocukluk çağı aşı takvimi	PCV13; Eğer 2 yaş öncesi 3 doz PCV yapılmışsa 1 doz Eğer 2 yaş öncesi ≤2 doz PCV yapılmışsa 2 doz PPSV23; PCV13'den ≥ 8 hafta sonrası 1doz 5 yıl sonra ikinci doz	PCV13; Eğer hiç PCV13 aşısı yapılmamışsa 1 doz (PPSV23 yapılmışsa ≥ 1 yıl sonrası) PPSV23; PCV13'den ≥ 8 hafta sonrası 1 doz 5 yıl sonra ikinci doz

Kompleman eksiklikleri, fagositoz defektleri (KGH hariç), HIV enfeksiyonu, Erişkin yeni tanı alan hematolojik ve solid kanserler, kanserli çocuklar, erişkin veya çocuk kronik inflamatuvar hastalığı olanlar (tedavi alacaklar), fonksiyonel veya anatomik aspleni**, erişkin-çocuk SOT adayları ve son dönem böbrek hastalığı olanlar

IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. Clin Infect Dis. 2013

Risk Gruplarında Aşılama

► Splenektomi;

En az 2 hafta öncesinde PCV13 ve PPSV23 uygulamalarının (önce PCV13 en az 8 hafta sonra PPSV23 tamamlanması önerilir.

Eğer yapılmamışsa splenektomiden sonra en az 2 hafta geçmesi önerilmekte

► Kohlear implant cerrahisi;

Mümkünse en az 2 hafta öncesinde PCV13 ve PPSV23 uygulamaları tamamlanması önerilir

PPSV23 için yeniden aşılama önerilmemektedir

Risk Gruplarında Aşılama

► HSCT;

3-6 ay sonra PCV13 (3 doz) başla

1 yıl sonra PPSV23 (kronik GVHD yoksa)

kronik GVHD varsa 1 yıl sonra PCV13 4. doz

► SOT;

SOT öncesi yapılmamışsa 2-6 ay sonra 1 doz PCV13 (zamanlama imünsüpresyonun derecesine göre)

2-6 ay sonra PPSV23 (PCV13 dozundan en az 8 hafta sonra ve zamanlama imünsüpresyonun derecesine göre)

Risk Gruplarında Aşılama

- ▶ Son dönem kalp, akciğer ve kronik karaciğer hastalığı olan erişkin ve çocuklarda PCV13 aşılama önerileri bağışıklığı baskılanmış olanlardaki gibidir
- ▶ PPSV23 bu hastalara 1 doz önerilmektedir

Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults[☆]

Comparison of pneumococcal OPA GMTs 1 month after vaccination with PCV13 and PPSV23 in subjects 60–64 years of age

Aşılama sonrası 1.ayda opsonofagositik aktivite PCV13 grubunda ortak 12 serotipin 8'inde ve 6A serotipi için daha yüksektir.

	PCV13	PPSV23	Ratio	95% CI
3	93	85	1.1	(0.90, 1.32)
4	2062	1295	1.6	(1.19, 2.13)
5	199	162	1.2	(0.93, 1.62)
6B	1984	788	2.5	(1.82, 3.48)
7F	1120	405	2.8	(1.98, 3.87)
9V	1164	407	2.9	(2.00, 4.08)
14	612	692	0.9	(0.64, 1.21)
18C	1726	925	1.9	(1.39, 2.51)
19A	682	352	1.9	(1.56, 2.41)
19F	517	539	1.0	(0.72, 1.28)
23F	375	72	5.2	(3.67, 7.33)
6A	2593	213	12.1	(8.63, 17.08)

Hangi Aşı?

Daha önce PCV13 ile aşılananlar

PCV13/PPSV23 vs (İ-PCV13)
7 serotip OPA GMT ↑,
3 serotip ↓ (6A)

PCV13/PCV13 vs (İ-PCV13)
7 serotip OPA GMT ↑,
*2 serotip ↓

4 ve 9V

Daha önce PPSV23 veya PCV13 ile aşılananlar

PPSV23/PPSV23 vs (İ-PPSV23)
9 serotip OPA GMT ↓

PCV13/PPSV23 vs
PPSV23/PPSV23
Tüm serotipler OPA GMT ↑

Hangi Aşı?

Daha önce PPSV23 ile aşılanan 70 ve üstü yaş grubunda

Comparison of pneumococcal OPA GMTs 1 month after PCV13 vs. PPSV23 given at year 0.

Serotype	PCV13 vs. PPSV23			Vaccine comparison
	PCV13 <i>n</i> ^a = 400–426	PPSV23 <i>n</i> ^a = 395–445		
9V	181	90	2.0	(1.36, 2.97)
14	280	285	1.0	(0.73, 1.33)
18C	907	481	1.9	(1.42, 2.50)
19A	354	200	1.8	(1.43, 2.20)
19F	333	214	1.6	(1.17, 2.06)
23F	158	43	3.7	(2.69, 5.09)
6A	903	94	9.6	(7.00, 13.26)

Aşılama sonrası 1.ayda opsonofagositik aktivite PCV13 grubunda ortak 12 serotipin 10'unda ve 6A serotipi için daha yüksektir.

Neden İki Aşı?

- ▶ PCV13'ün pnömokoksik pnömoniye karşı koruyucu etkinliği henüz bilinmemektedir



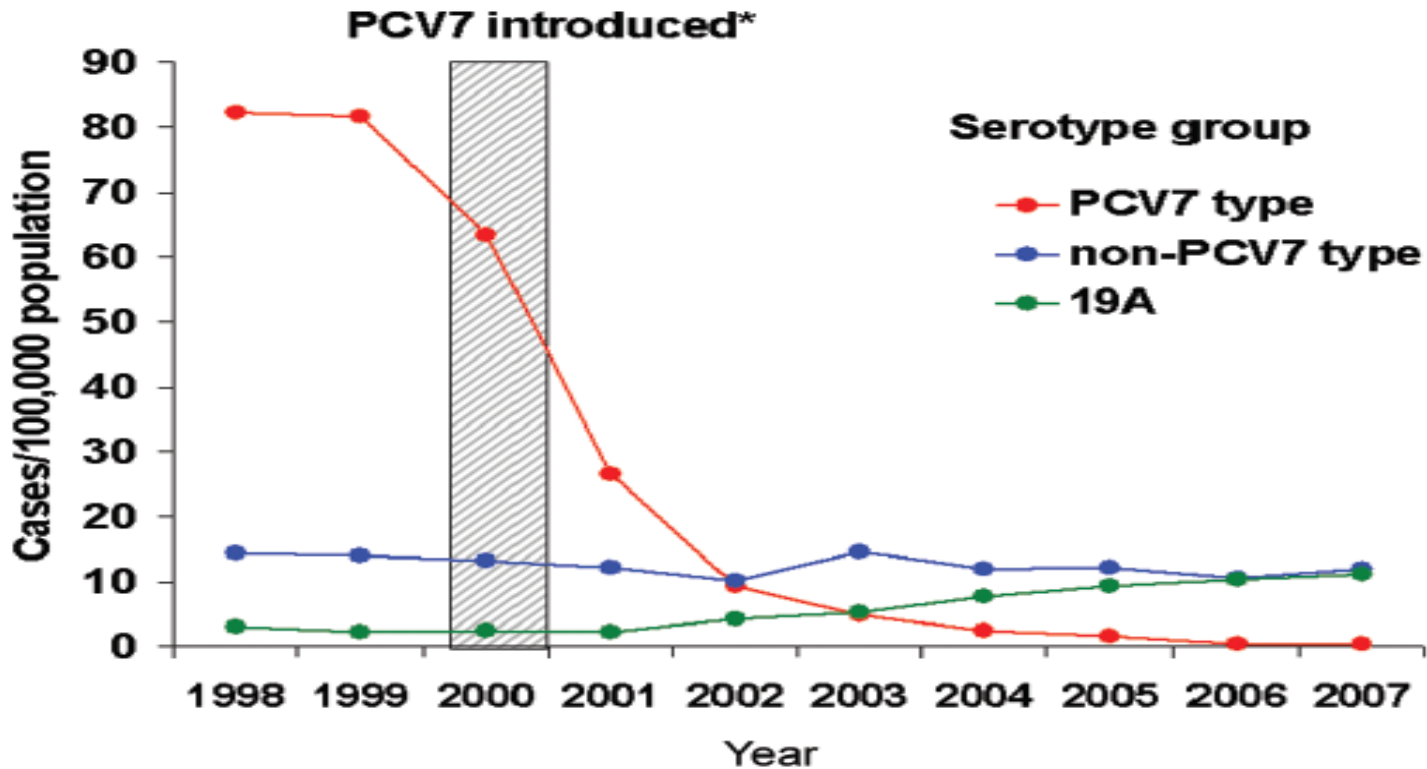
Neden İki Aşı?

- ▶ PCV13 çocukluk çağı aşılamaının olumlu beklentilere karşın, erişkin ve yaşlılarda aşı serotipleri ve diğer serotipler ile oluşacak hastalıklar üzerine etkisi henüz bilinmemektedir



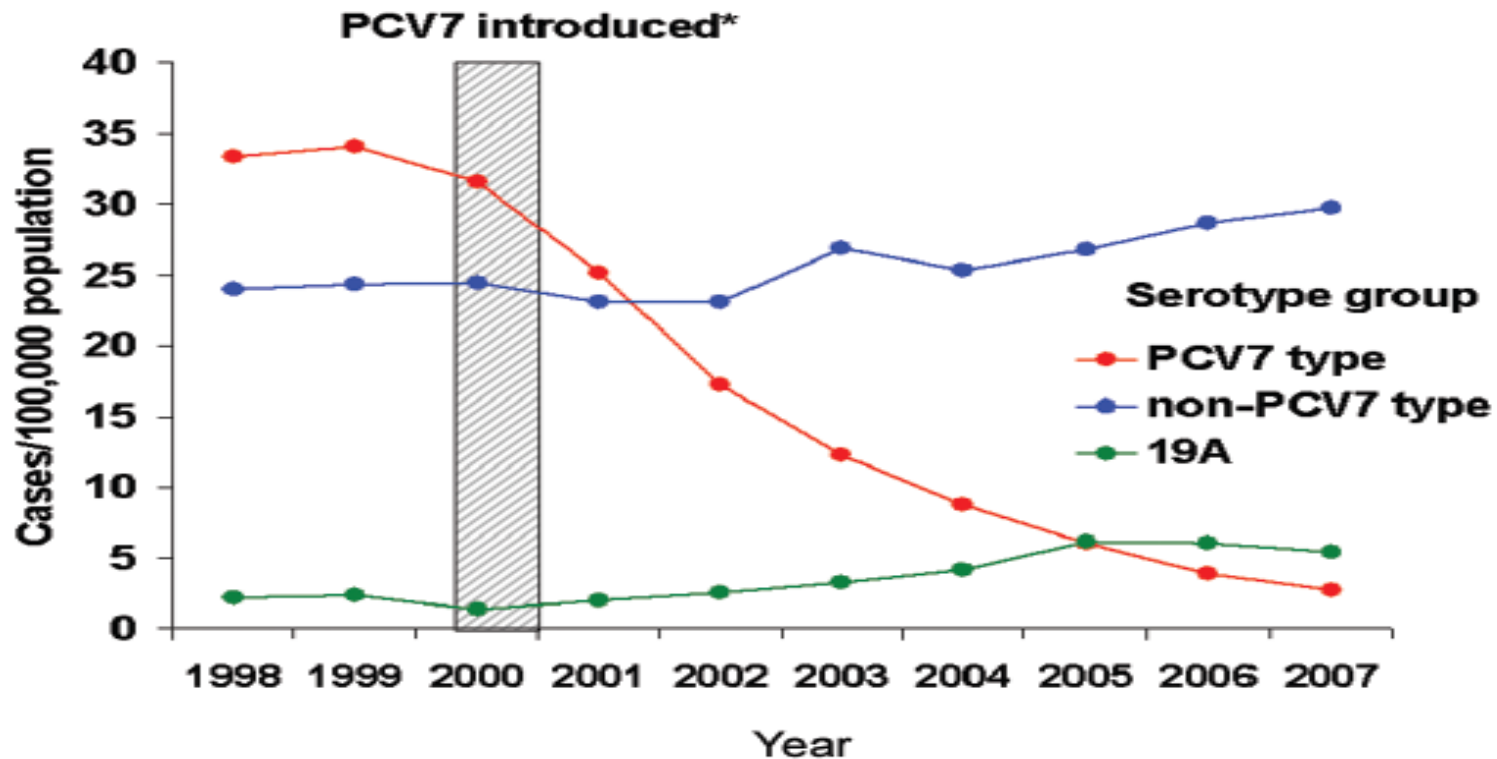
PCV7 çocukluk çağı aşılamaının invaziv hastalık insidansına etkisi

< 5 yaş invaziv pnömokok hastalığı serotip



PCV7 çocukluk çağı aşılmasının invaziv hastalık insidansına etkisi

≥ 65 yaş invaziv pnömokok hastalığı serotip



Neden İki Aşı?

- ▶ PCV13'ün içerdiği serotipler ≥ 65 yaş grubundaki invaziv hastalıkların yaklaşık 1/3'ünde etkindir.
- ▶ Bu yaş grubundaki invaziv hastalıkların %25'ine sadece PPSV23 içeriğinde yer alan serotipler neden olmaktadır

Türkiye'de Durum Nedir?

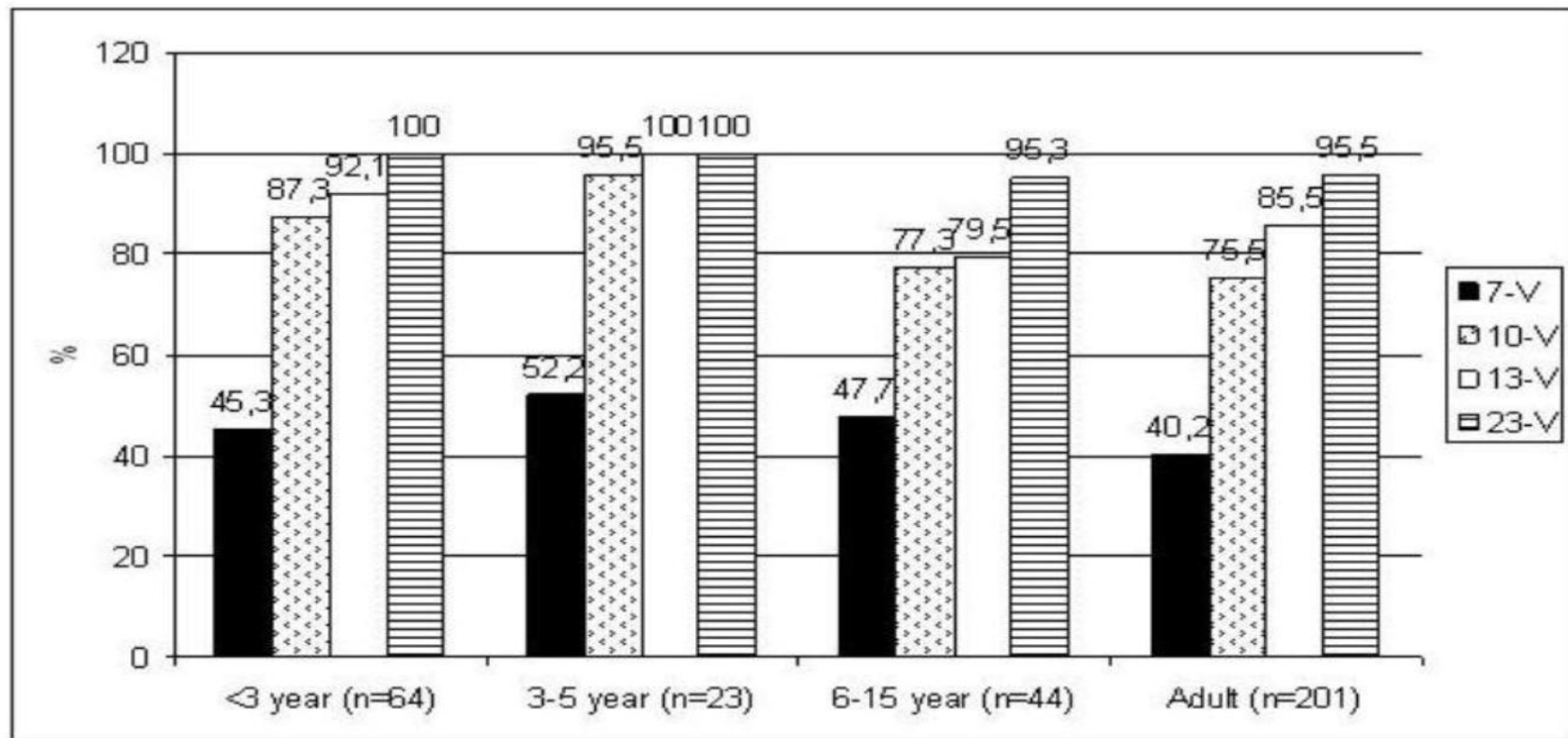
- ▶ PCV7 Kasım 2008, PCV13 Nisan 2011 çocukluk çağı aşı takvimine dahil edilmiştir
 - ▶ Şubat 2012 PCV13, 50 ve üzeri yaş grubunda invaziv hastalık ve pnömoninin önlenmesi için onay aldı
 - ▶ 6-17 yaş için onay aldı
 - ▶ Çocukluk çağı aşı takvimi dışında geri ödemesi yok
-



Ten-year surveillance of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in central Turkey prior to the introduction of a conjugate vaccine

Duygu Percin¹, Yasemin Ay Altintop¹, Bulent Sumerkan¹

> 16 yaş grubunda %56,7'si (114/201) serotip 1, 3 ve 19



Cost of pneumococcal infections and cost-effectiveness analysis of pneumococcal vaccination in at risk adults and elderly in Turkey

Levent Akin,¹ Mehmet Kaya,¹ Serdar Altinel² and Laure Durand^{3,*}

¹Hacettepe University; Department of Public Health; Ankara, Turkey; ²Sanofi Pasteur; Istanbul, Turkey; ³Sanofi Pasteur; Lyon, France

- ▶ ≥ 65 yaş (%60 kapsamlı)
- ▶ Risk grubunda (%40 kapsamlı)
- ▶ Tek doz PPSV23 aşılması, aşı yapılmamasına göre tasarruf sağlayıcı olduğu bulunmuştur
- ▶ Türkiye’de pnömokok aşılama oranı erişkinlerde %2 !



Farkındalık (doktor, hasta, yönetici)

- ▶ Tek günlük eğitim ve sağlık müdürlüğünün katılım ve desteği ile
- ▶ Denizli'de 65 ve üzeri yaş grubunda pnömokok aşılama oranı %60





PPSV23 içeren aşılar
fiyatlandırma politikaları
nedeniyle bulunmuyor

Zatürree aşımız yok

- 11.12.2013

Kronik kalp ve akciğer hastalarının griple birlikte yapması gereken zatürree aşısına büyük talep var. Piyasada bulunmayan aşı birkaç güne rafta olacak



Safety and immunogenicity of a pneumococcal histidine triad protein D vaccine candidate in adults

Michael Seiberling^a, Monica Bologna^{b,*}, Roger Brookes^b, Martina Ochs^b, Kerry Go^c, David Neveu^c, Thierry Kamtchoua^a, Peter Lashley^b, Tao Yuan^b, Sanjay Gurunathan^c

^a Covance Clinical Research Unit AG, Lettenweg 118, CH-4123 Allschwil, Switzerland

^b Sanofi Pasteur, 1755 Steeles Avenue West, Toronto, ONT M2R 3T4, Canada

^c Sanofi Pasteur, Discovery Drive, Swiftwater, PA 18370-0187, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 20 June 2012

Received in revised form

24 September 2012

Accepted 20 October 2012

Available online 3 November 2012

Keywords:

Pneumococcal histidine triad protein D

Protein vaccine

Clinical trial

Adults

Safety

Immunogenicity

ABSTRACT

Background: Pneumococcal vaccines based on conserved protein antigens have the potential to offer expanded protection against *Streptococcus pneumoniae*.

Objective: To explore safety and immunogenicity of a recombinant protein vaccine candidate against *S. pneumoniae* composed of adjuvanted pneumococcal histidine triad protein D (PhtD).

Methods: This phase I, exploratory, open-label, single-center clinical study enrolled adults (18–50 years). Participants in a pilot safety cohort received a single intramuscular injection of 6 µg. Following safety review, 3 dose cohorts were enrolled (6, 25, and 100 µg); participants received 2 injections administered approximately 30 days apart. Assignment of the second injection and successive dose cohorts were made after blinded safety reviews after each injection at each dose level. Safety endpoints included rates of solicited injection site and systemic reactions, unsolicited adverse events, serious adverse events, and safety laboratory tests. Immunogenicity endpoints included levels of anti-PhtD antibodies as measured by ELISA.

Results: Sixty-three participants were enrolled and received the pilot safety dose ($n = 3$) or at least 1 dose of PhtD vaccine candidate at 6 µg ($n = 20$), 25 µg ($n = 20$), or 100 µg ($n = 20$). No safety concerns were identified. No vaccine-related serious adverse event was reported. The most common solicited injection site reaction was pain and most common solicited systemic reactions were myalgia and headache; most reactions were mild and transient. Observed geometric mean concentrations (95% CI) were 200.99 ELISA units (148.46, 272.10), 352.07 (193.49, 640.63), and 699.15 (405.49, 1205.48) post-injection 1 in the 6, 25, and 100 µg dose cohorts, respectively, and 378.25 (275.56, 519.21), 837.32 (539.29, 1300.04), and 1568.62 (1082.92, 2272.16) post-injection 2.

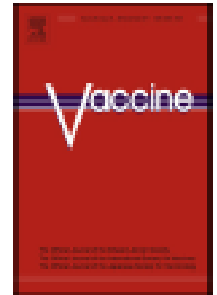
Conclusions: All dose levels were safe and immunogenic. The frequency of solicited reactions was highest at the 100 µg dose. Administration of a second injection significantly increased the levels of anti-PhtD antibodies (ClinicalTrials.gov registry no. NCT01444001).



Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



Development of a whole cell pneumococcal vaccine: BPL inactivation, cGMP production, and stability

Viviane M. Gonçalves^{a,1}, Waldely O. Dias^{a,1}, Ivana B. Campos^{b,c}, Celia Liberman^a, Maria E. Sbrogio-Almeida^a, Eliane P. Silva^{a,c}, Celso P. Cardoso Jr.^b, Mark Alderson^d, George Robertson^d, Jean-François Maisonneuve^d, Andrea Tate^d, Porter Anderson^e, Richard Malley^e, Fernando Fratelli^b, Luciana C.C. Leite^{a,*}

^a Centro de Biotecnologia, Instituto Butantan, São Paulo, Brazil

^b Laboratório Especial Piloto de Produtos Biológicos Recombinantess, Instituto Butantan, São Paulo, Brazil

^c Programa de Pós-Graduação Interunidades em Biotecnologia-USP-IPT-IB, São Paulo, Brazil

^d PATH, Seattle, WA, United States

^e Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Boston Children's Hospital, Boston, MA 02115, United States



Sonuç

- ▶ Yüksek risk grubunda yer alan ve daha önce PCV13 veya PPSV23 ile aşılanmamış olanlar 1 doz PCV13 ve 8 hafta sonra PPSV23 ile aşılanır
 - ▶ Daha önce PPSV23 aşısı yapılmışsa PCV13 için 1 yıl süre geçmesi önerilir
 - ▶ İmmün baskılanmış kişilerde PPSV23, 5 yıl ara ile iki doz önerilir
 - ▶ ≥ 65 yaş olan daha önce PPSV23 ile bir veya 2 doz aşılanmış olanlar 5 yıl süre geçmesi halinde tekrar bir doz aşılanabilir
-

