

CAPITA (Community Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults) ÇALIŞMASI



Prof. Dr. Esin Şenol



Erişkinlerde Aşı ile Önlenebilir Hastalıklar

Difteri, Boğmaca,
Tetanoz

Kızamık, Kızamıkçık,
Kabakulak

Influenza

Pnömonokal Hastalıklar

Hepatit A ve B

Su çiçeği

Meningokokal Hastalıklar

Human papilloma virus

Herpes zoster

AŞI İLE ÖNLENEBİLİR HASTALIKLARIN YÜKÜ

Pnömoniden 3–4 milyon ölüm

Pnömonikal hastalıkların neden olduğu yaklaşık 700,000 ölüm 2015 itibari ile önlenabilir

İnfluenza her yıl 500 milyon kişiyi enfekte ediyor.

3-5 milyon şiddetli olgu, 250-500.000 ölüm

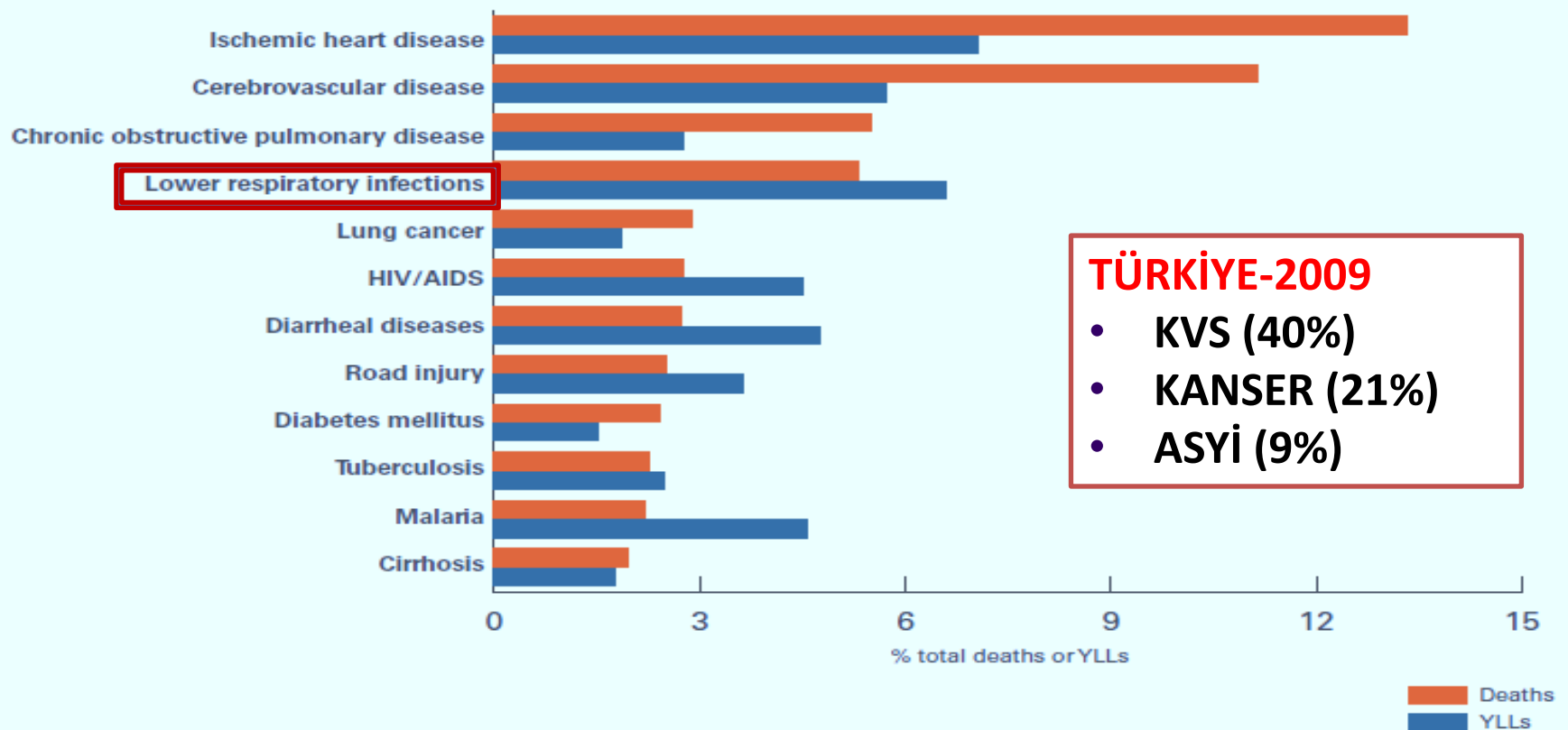
İnfluenza'nın neden olduğu hastalıklar ve komplikasyonlar %60'a kadar ve yaşlı hastalarda ölümler %80 kadar azaltılabilir

The Global Burden of Disease: Generating Evidence Guiding Policy

Institute For Health Metrics And Evaluation & University of Washington

This report was prepared by the Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) based on seven papers for the Global Burden of Disease Study 2010 (GBD 2010) published in The Lancet (2012 Dec 13; 380). GBD 2010 had 488 co-authors from 303 institutions in 50 countries. The work was made possible through core funding from the Bill & Melinda Gates Foundation. The views expressed are those of the authors.

Figure 2: Leading causes of global death and premature death, 2010





Acute pneumonia and the cardiovascular system

Vicente F Corrales-Medina, Daniel M Musher, Svetlana Shachkina, Julio A Chirinos

Lancet 2013; 381: 496–505

Published Online

January 16, 2012

[http://dx.doi.org/10.1016/](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61266-5)

S0140-6736(12)61266-5

Department of Medicine,

University of Ottawa, ON,

Canada (V F Corrales-Medina MD,

S Shachkina MD); Ottawa

Hospital Research Institute,

ON, Canada

(V F Corrales-Medina,

S Shachkina); Departments of

Medicine and Molecular

Although traditionally regarded as a disease confined to the lungs, acute pneumonia has important effects on the cardiovascular system at all severities of infection. Pneumonia tends to affect individuals who are also at high cardiovascular risk. Results of recent studies show that about a quarter of adults admitted to hospital with pneumonia develop a major acute cardiac complication during their hospital stay, which is associated with a 60% increase in short-term mortality. These findings suggest that outcomes of patients with pneumonia can be improved by prevention of the development and progression of associated cardiac complications. Before this hypothesis can be tested, however, an adequate mechanistic understanding of the cardiovascular changes that occur during pneumonia, and their role in the trigger of various cardiac complications, is needed. In this Review, we summarise knowledge about the burden of cardiac complications in adults with acute pneumonia, the cardiovascular response to this infection, the potential effects of commonly used cardiovascular and anti-infective drugs on these associations, and possible directions for future research.

MAKROLID,FQ

Effect of pneumonia

Vascular endothelium and peripheral vessels	Impaired reactive hyperaemia response and response to nitric oxide; ³⁵ decreased peripheral vascular resistance in most young adults, but increased peripheral vascular resistance in up to a third of middle-aged adults (no data available for elderly patients); ^{36–39} increased concentrations of endothelin-1 and adrenomedullin ^{40,41}
Myocardium	Depression of left ventricular function; ^{37,38,42} myocarditis; ⁴³ increased concentrations of troponins, BNP, and ANP ^{44–47}
Cardiac rhythm	Acute cardiac arrhythmias ^{32,48,49}
Coronary arteries	Possible acute inflammatory changes in atherosclerotic plaques; ^{50–52} possible coronary vasoconstriction ⁵³
Pulmonary circulation	Increased pulmonary artery pressures ⁵⁴
Cardiac autonomic function	Impairment of cardiovascular autonomic reflexes ⁵⁵
Coagulation	Increased procoagulant activity ^{56–58}
Renal function and fluid and sodium balance	Increased production of vasopressin; ^{41,59,60} decreased ACE activity; ^{61–63} water retention; ⁵⁹ acute kidney injury ^{64,65}

BNP=B-type natriuretic peptide. ANP=atrial natriuretic peptide. ACE=angiotensin-converting enzyme.

Table: Effects of pneumonia on the cardiovascular system

Prevention of Acute Myocardial Infarction and Stroke among Elderly Persons by Dual Pneumococcal and Influenza Vaccination: A Prospective Cohort Study

Ivan F. N. Hung,^{1,2} Angela Y. M. Leung,³ Daniel W. S. Chu,⁴ Doris Leung,⁵ Terence Cheung,⁷ Chi-Kuen Chan,² Cindy L. K. Lam,² Shao-Haei Liu,⁶ Chung-Ming Chu,⁸ Pak-Leung Ho,¹ Sophia Chan,² Tai-Hing Lam,⁴ Raymond Liang,² and Kwok-Yung Yuen¹

¹Infectious Disease Division, Queen Mary Hospital, State Key Laboratory of Emerging Infectious Diseases, Carol Yu Centre for Infection, The University of Hong Kong, Departments of ²Medicine and ³Nursing Studies and ⁴School of Public Health, The University of Hong Kong, ⁵Family Medicine and Primary Healthcare and ⁶Department of Infection, Emergency, and Contingency, Hospital Authority, ⁷Centre for Health Protection, Department of Health, and ⁸Department of Medicine, United Christian Hospital, Hong Kong SAR, China

(See the articles by Janjua et al, on pages 1017–1027, and by Liu et al, on pages 1028–1032.)

Background. Despite World Health Organization recommendations, the rate of 23-valent pneumococcal (PPV) and influenza (TIV) vaccination among elderly persons in Hong Kong, China, is exceptionally low because of doubts about effectiveness of vaccination. The efficacy of dual vaccination remains unknown.

Methods. From 3 December 2007 to 30 June 2008, we conducted a prospective cohort study by recruiting outpatients aged ≥ 65 years with chronic illness to participate in a PPV and TIV vaccination program. All were observed until 31 March 2009. The outcome of subjects, including the rates of death, hospitalization, pneumonia, ischemic stroke, acute myocardial infarction, and coronary and intensive care admissions, were determined.

Results. Of the 36,636 subjects recruited, 7292 received both PPV and TIV, 2076 received TIV vaccine alone, 1875 received PPV alone, and 25,393 were unvaccinated, with a duration of follow-up of 45,834 person-years. Baseline characteristics were well matched between the groups, except that there were fewer male patients in the PPV and TIV group and fewer cases of comorbid chronic obstructive pulmonary disease among unvaccinated persons. At week 64 from commencement of the study, dual vaccinees experienced fewer deaths (hazard ratio [HR], 0.65; 95% confidence interval [CI], 0.55–0.77; $P < .001$) and fewer cases of pneumonia (HR, 0.57; 95% CI, 0.51–0.64; $P < .001$), ischemic stroke (HR, 0.67; 95% CI, 0.54–0.83; $P < .001$), and acute myocardial infarction (HR, 0.52; 95% CI, 0.38–0.71; $P < .001$), compared with unvaccinated subjects. Dual vaccination resulted in fewer coronary (HR, 0.59; 95% CI, 0.44–0.79; $P < .001$) and intensive care admissions (HR, 0.45; 95% CI, 0.22–0.94; $P = .02$), compared with among unvaccinated subjects.

Conclusions. Dual vaccination with PPV and TIV is effective in protecting elderly persons with chronic illness from developing complications from respiratory, cardiovascular, and cerebrovascular diseases, thereby reducing hospitalization, coronary or intensive care admissions, and death.

Pneumococcal and influenza infections can cause serious morbidity and mortality, especially in the elderly

population. In Hong Kong, overcrowded living conditions facilitate the transmission of both influenza and pneumococcal infection. Although a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV) and a trivalent influenza vaccine (TIV) are available for prevention of pneumococcal and influenza infection respectively, the worldwide rates of uptake of these vaccines have been limited and variable [1–4]. There has been conflicting evidence on whether receipt of PPV can reduce the risk of community-acquired pneumonia and death among elderly persons, defined as those aged ≥ 65 years in most

Received 20 April 2010; accepted 23 July 2010; electronically published 1 October 2010.

Reprints or correspondence: Dr Kwok-Yung Yuen, Carol Yu Centre for Infection and Div of Infectious Diseases, The University of Hong Kong, Queen Mary Hospital, 102 Pokfulam Rd, Hong Kong SAR, China (kyuen@hkucc.hku.hk).

Clinical Infectious Diseases 2010;51(9):1007–1016

© 2010 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.
1058-4838/2010/5109-1007\$15.00
DOI: 10.1093/cid/cir287

ERİŞKİN BAĞIŞIKLAMADA HEDEF: HEALTHY PEOPLE 2010 / 2020 - CDC

ELİMİNASYON;
Difteri, KKK, Tetanoz

%75 AZALTMA;
Hepatit A ve B

UYUM; ≥ 65 yaş ; İnfluenza ve en az 1 doz pnömokok aşısı 90%

Kanada, ABD;
İnfluenza%30-40

PNÖMOKOK AŞILARI

- 1977
 - 1983
 - 2000
 - 2010
- 14-valent polysaccharide vaccine
 - 23-valent polysaccharide vaccine (PPV23)
 - 7-valent conjugate vaccine (PCV7)
 - 13-valent conjugate vaccine (PCV13)

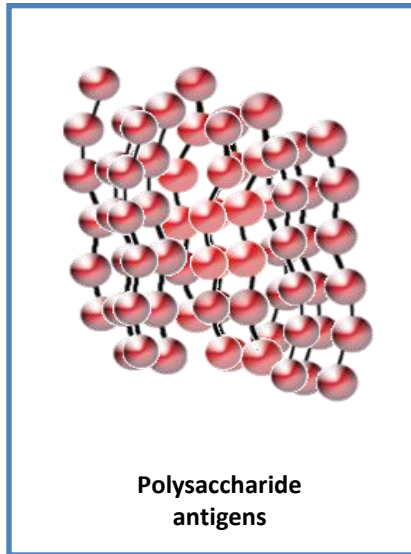
FDA expands use of Prevenar 13 vaccine for people ages 50 and older.

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm285431.htm>

(Accessed on January 03, 2012).

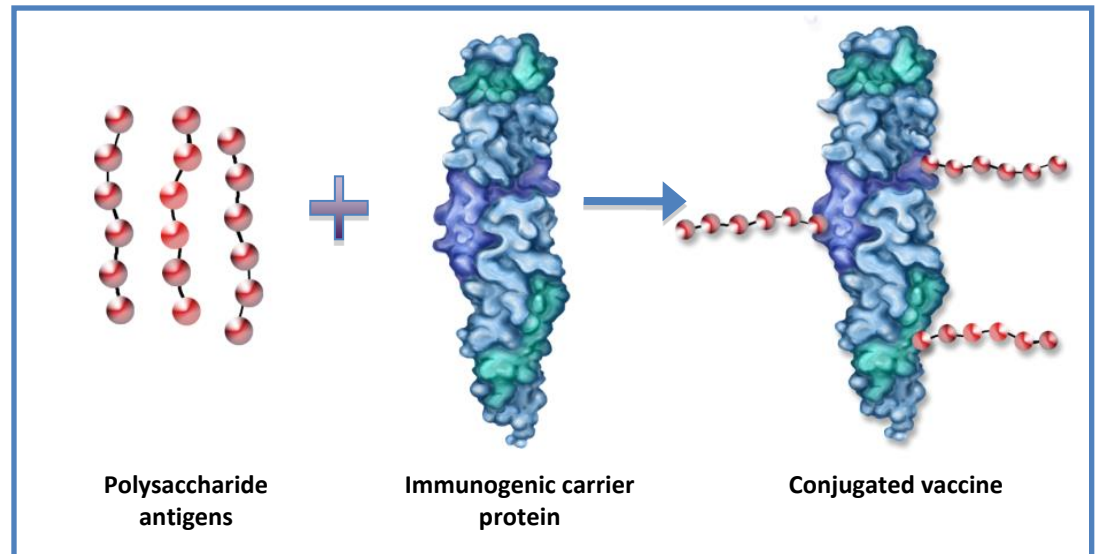
FARKLI BİR İMMUNOLOJİK YANIT OLUŞTURMAK

Plain Polysaccharide Vaccine



Schematic representation

Conjugated Vaccine



Schematic representation

By covalently linking polysaccharide antigens to a carrier protein, polysaccharide specific memory B cells are produced, leading to the potential for a memory response¹

1. Pollard AJ et al. *Nature Reviews Immunology*. 2009;9(3):213-20.

KONJUGE AŞILAR-2000

- İNFANTLARDA ANTİKOR OLUŞUMU
- YAŞLI VE İMMUNYETMEZLİKLİDE DAHA İYİ ANTİKOR OLUŞUMU
- UZUN SÜRELİ İMMUNİTE
- MUKOZAL İMMUNİTE
- «HERD» İMMUNİTE

Pnömonokok Aşıları

Polisakkarid Pnömonokok Aşısı (PPA23)

İnvaziv hastalığa en sık neden olan 23 pnömonokok antijenini içerir: 5-64 yaş ;risk faktörleri

2010: >65 yaş

13 değerli konjuge pnömonokok (KPA13) aşısı etkinliği daha yüksek bir aşıdır:

2010: 2 ay-5 yaş

2011: >50 yaş FDA ONAY: pnömoni ve IPD

2012: >19 yaş, immunsupresyon, BOS

kaçağı, aspleni, kohlear implant

2014: PPSV 23 ile >65 yaş

CAPİTA ÇALIŞMASI

N Engl J Med 372:12:March 2015

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults

M.J.M. Bonten, S.M. Huijts, M. Bolkenbaas, C. Webber, S. Patterson, S. Gault,
C.H. van Werkhoven, A.M.M. van Deursen, E.A.M. Sanders, T.J.M. Verheij,
M. Patton, A. McDonough, A. Moradoghli-Haftvani, H. Smith, T. Mellelieu,
M.W. Pride, G. Crowther, B. Schmoele-Thoma, D.A. Scott, K.U. Jansen,
R. Lobatto, B. Oosterman, N. Visser, E. Caspers, A. Smorenburg, E.A. Emini,
W.C. Gruber, and D.E. Grobbee

Aşı Klinik Çalışmalarında Terminoloji

- **İmmünojenisite Çalışmaları**

- **Antikor Ölçümü (IgG)**

Aşı sonrası oluşan spesifik antikorların ölçümüdür. Ancak bu antikorlar fonksiyonel olmayabilir.

- **Fonksiyonel Antikor Titresi (OPA)**

- Opsonofagositik Aktivite:**

- Bakterinin fagositoz ile yok edilmesini sağlayan fonksiyonel antikor miktarının ölçümüdür.

OPA ölçümü, aşı klinik çalışmalarında ruhsatlandırma için kullanılır.

Aşı Klinik Çalışmalarında Terminoloji

- **Etkinlik (Efficacy) Çalışmaları**

- Plasebo ile karşılaştırmalı, randomize kontrollü klinik çalışmalardır. Aşının etkin olduğunu izole bir grup üzerinde gösterir.

- **Etkililik (Effectiveness) Çalışmaları**

- Toplum genelinde veya büyük bir kohortta genellikle gözlemsel çalışma usulüyle aşının etkisinin incelenmesidir. Böylece aşının etkisi toplum sağlığı açısından değerlendirilmiş olur.
- Daha çok CDC, ECDC gibi kuruluşlarca yürütülür.

KPA13 Erişkin Faz III Klinik Çalışmaları

Çalışma	Amaç	Ülke	Yaş	PPA23 Aşılama Durumu
033	• İMMUNOJENİTE • TIV UYUM • GÜVENİLİRLİK		50–59 60–64	Önceden aşılanmamış
			50–59 ≥65	Önceden aşılanmamış
			≥70	5 yıl önce 1 doz PPA-23
3005	Non-inferiyorite KPA13 vs PPA23	ABD/ İsveç		
3010	Ardışık Kullanım KPA13	ABD	60–64	Önceden aşılanmamış
004 uzatma	Non-inferiyorite KPA13 vs PPA23 (3.5–4 yılda tekrar aşılama)	ABD	50–59 60–64	Önceden aşılanmış
3000	KPA13 Güvenlilik	ABD İsveç Almanya	≥68	Önceden aşılanmış ≥1 doz ≥3 yıl önce

KPA13 ile Daha Fazla İmmünolojik Yanıt

**KPA13, PPA23'den daha büyük fonksiyonel immün yanıt
neden olmaktadır.**

**KPA13'ün PPA23'den daha fazla immünolojik yanıt sağladığını
göstermektedir.**

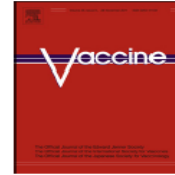
Vaccine 31 (2013) 3577–3584



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Vaccine

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



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

Lisa A. Jackson^{a,*}, Alejandra Gurtman^b, Martin van Cleeff^c, Kathrin U. Jansen^b, Deepthi Jayawardene^b, Carmel Devlin^b, Daniel A. Scott^b, Emilio A. Emini^b, William C. Gruber^b, Beate Schmoele-Thoma^d

^a Group Health Research Institute, Seattle, Washington, United States

^b Vaccine Research Pfizer Inc, Pearl River, New York, United States

^c Triangle Medical Research Associates, Cary, North Carolina, United States

^d Pfizer GmbH, Berlin, Germany

004

KPA13 ile İlk Aşılama , Konjuge veya Polisakkarid Aşılama ile İkinci Aşılama Sonrası Güçlü Antikor Yanıtı

50-64 yaş erişkinlerde, KPA 13 ile yapılan ilk aşılama , konjuge veya polisakkarid aşılama ile ikinci aşılama sonrası güçlü antikor yanıtı gösterir. Bunun tersine, PPA 23 ile ilk aşılama daha düşük antikor cevabına sebep olur.

Vaccine 31 (2013) 3594–3602



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Vaccine

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



Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older[☆]

Lisa A. Jackson^{a,*}, Alejandra Gurtman^b, Martin van Cleeff^c, Robert W. Frenck^d, John Treanor^e, Kathrin U. Jansen^b, Daniel A. Scott^b, Emilio A. Emini^b, William C. Gruber^b, Beate Schmoele-Thoma^f

^a The Group Health Research Institute, Group Health, Seattle, Washington, United States

^b Pfizer Inc, Pearl River, New York, United States

^c Triangle Medical Research Associates, Cary, North Carolina, United States

^d Department of Pediatrics, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio, United States

^e University of Rochester Medical Center, Rochester, New York, United States

^f Pfizer GmbH, Berlin, Germany

004-
Uzatma

Erişkinlerde Pnömonokokal Enfeksiyonun Önlenmesi için Pnömonokokal Polisakkarid Aşılar

Sonuç	Ana sonuçların özeti
İnvaziv Pnömonokokal hastalık	OR = 0,26 (%95 GA: 0,15 – 0,46)
Bütün nedenlerle pnömoni	“Mevcut kanıtlar PPSV’lerin yetişkinlerde bütün nedenlerle pnömoniyi önlediğini göstermez”*
Bütün nedenlerle mortalite	OR = 0,90 (%95 GA: 0,74 - 1,09)

* Birleştirilmiş aşı etkinlik hesaplaması = %28 (%95 GA = %7 - %44) fakat $I^2 = %85$ ($P < 0,0001$) yani genelde bütün nedenlerle pnömoni önleme kanıtı yok.

Altgrup analizi:

Sağlıklı yetişkinler, düşük gelirli ülkeler: Aşı etkinliği = %46, %95 GA = %33 - %57, $I^2 = %19$

Diğer popülasyon altgrupları için nokta hesaplanır (kronik hastalıklı yetişkinler, yüksek gelirli ülkelerdeki sağlıklı yetişkinler) yetersizdi

Erişkinlerde Pnömonokokal Aşılamanın Etkinliği:

Bir Meta-analiz

22 çalışmayı ve 101.507 bireyi içeren pnömokokal polisakkarid aşılarının meta-analizinin özet grafiği

- **Olası pnömokokal pnömoni**
 - Bütün çalışmalar
 - Çift kör
 - Diğer
 - Yerleşimin yeterli kapatılması
 - Diğer
- **Tüm nedenlere bağlı pnömoni**
 - Tüm çalışmalar
 - Çift kör
 - Diğer
 - Yerleşimin yeterli kapatılması
 - Diğer
- **Bütün nedenlerle ölüm**
 - Bütün çalışmalar
 - Çift kör
 - Diğer
 - Yerleşimin yeterli kapatılması
 - Diğer



Mor halkalar daha yüksek metodolojik kaliteli çalışmaların özet tahminlerini gösterir

Presumptive pneumococcal pneumonia

All trials

Double-blind

Other

Adequate concealment of allocation

Other

Pneumonia from all causes

All trials

Double-blind

Other

Adequate concealment of allocation

Other

Death from all causes

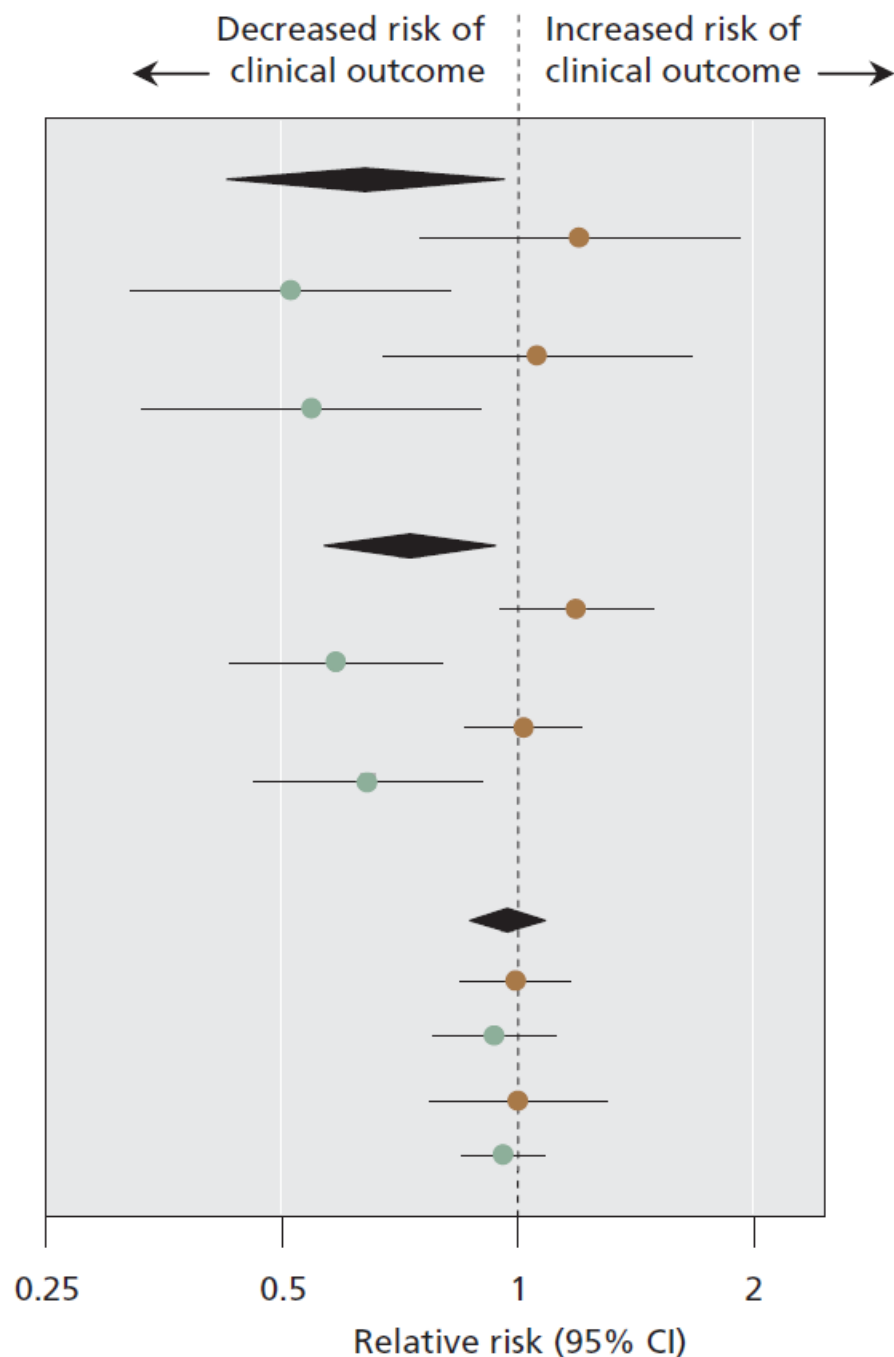
All trials

Double-blind

Other

Adequate concealment of allocation

Other



Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Against Community-Acquired Pneumonia in the General Population Aged ≥ 60 Years: 3 Years of Follow-up in the CAPAMIS Study

Olga Ochoa-Gondar,¹ Angel Vila-Corcoles,¹ Teresa Rodriguez-Blanco,² Frederic Gomez-Bertomeu,³ Enric Figuerola-Massana,⁴ Xavier Raga-Luria,⁵ and Imma Hospital-Guardiola¹

¹Primary Care Service Camp de Tarragona, Institut Catala de la Salut, Tarragona; ²Primary Care Research Institute (IDIAP Jordi Gol) and Autonomous University of Barcelona; ³Department of Microbiology and ⁴Department of Otolaryngology, Hospital Joan XXIII, and ⁵Department of Laboratory and Microbiology, Hospital Santa Tecla, Tarragona, Spain

Birincil sonlanım noktası :

Pnömonokokal toplumda gelişen pnömoni (Bakteriyemik ve bakteriyemik olmayan vakalar)

Tüm nedenlere bağlı toplumda gelişen pnömoni sebebiyle hastaneye yatırılma.

➤Tüm kohort üyelerini içeren birincil analizlerde, PPV23 herhangi bir analiz edilmiş sonuca karşı etkili olarak görünmemiştir. Ancak hassas ve katmanlı analizlerde faydalı bir etki ortaya çıkmıştır.

➤**Son PPV23 aşılmasının (5 yıl öncesi içerisinde) hem pnömonokokal hem de tüm nedenlere bağlı toplumda gelişen pnömoniye karşı koruyucu etkisi bulunduğunu desteklemektedir.**



World Health
Organization
Οργανισμός
Υγείας Παγκόσμιος

PPA-23: DSÖ Özeti

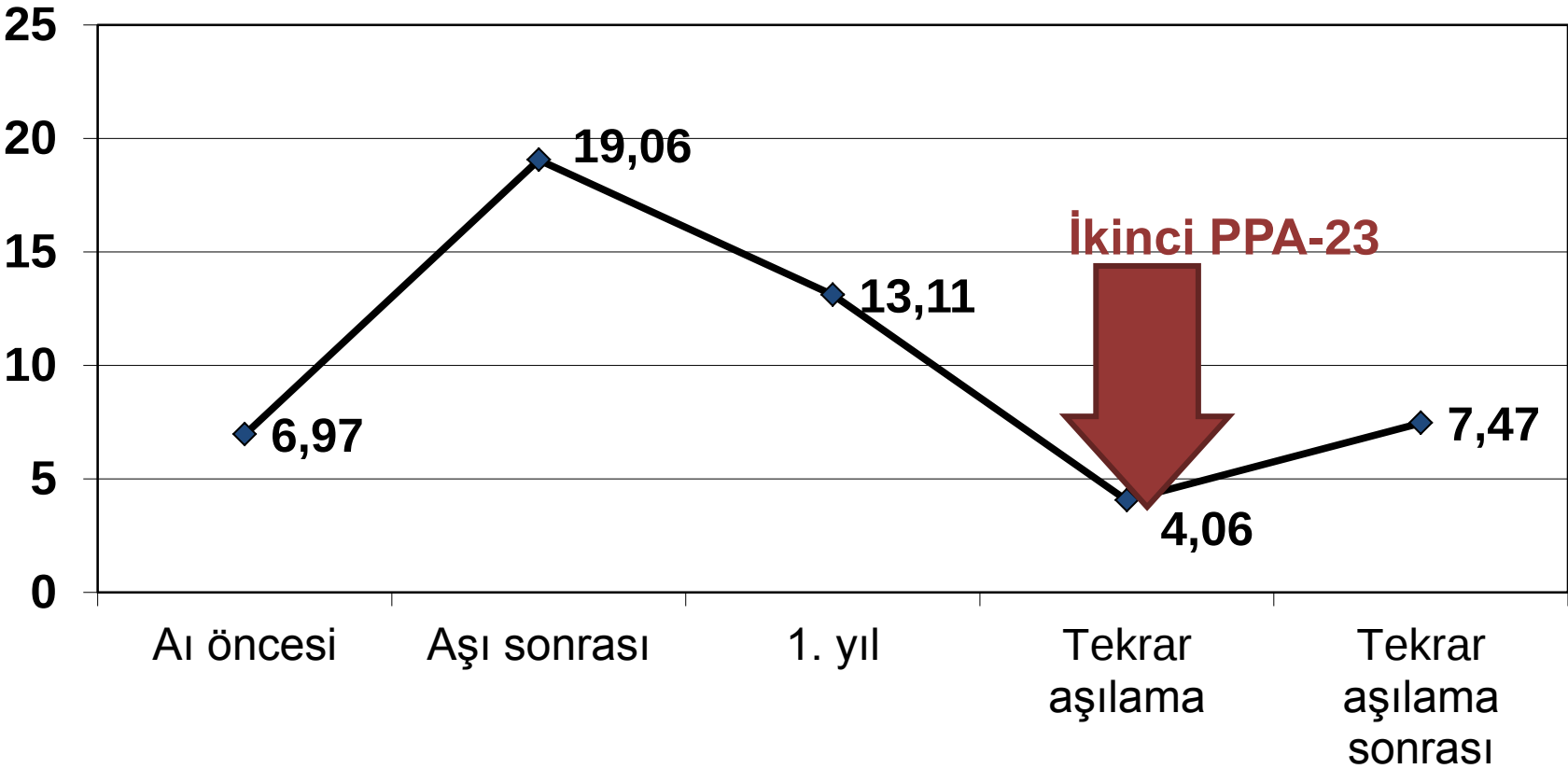
30 yıldan fazla zamandır yapılan birçok çalışmaya rağmen PPA-23'ün çocuklar ve yetişkinlerdeki **etkinlik ve etkililiği** hala tam olarak tanımlanamamıştır ve bir tartışma konusudur.

**23-valent pneumococcal
polysaccharide vaccine
WHO position paper**

**Weekly epidemiological record
Relevé épidémiologique hebdomadaire**

17 OCTOBER 2008, 83rd YEAR / 17 OCTOBRE 2008, 83^e ANNÉE
No. 42, 2008, 83, 373–384
<http://www.who.int/wer>

PPA-23'ün Sonraki Dozlarında İmmün Cevap Azalma (Hyporesponsiveness)



Törling J et al. Vaccine. 2003;22:96-103.

SONUÇ: PPA-23 ile Erişkin Pnömonokok Aşılmasında İhtiyaçlar Karşılanmamıştır.

- **Zayıf Antikor Cevabı**

- Aşının bağışıklığı zayıflamış kişilerde etkinliği düşüktür.
- Antikor düzeyleri ve etkinlik beş yıl içinde düşmeye başlar.
- Tekrar aşılama ile düşen düzeyler yükseltelemez.

- **<2 Yaş Grubunda Etkisizlik**

- **Pnömonide Tartışmalı Etkinlik**

Hızlandırılmış Onay 601.41:30 Aralık

0044-50-1111

Speeding Access to Important New Therapies > Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval and Priority Review

 U.S. Department of Health & Human Services

 **U.S. Food and Drug Administration**
Protecting and Promoting *Your* Health

[A to Z Index](#) | [Follow FDA](#) | [FDA Voice Blog](#)

[SEARCH](#)

[Home](#) | [Food](#) | [Drugs](#) | [Medical Devices](#) | [Radiation-Emitting Products](#) | [Vaccines, Blood & Biologics](#) | [Animal & Veterinary](#) | [Cosmetics](#)

[Tobacco Products](#)

For Consumers

[Home](#) | [For Consumers](#) | [Consumer Information by Audience](#) | [For Patients and Patient Advocates](#)

Consumer Information by Audience

[For Patients and Patient Advocates](#)

Speeding Access to Important New Therapies

[Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval and Priority Review](#)

Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval and Priority Review

Expediting Availability of New Drugs for Patients with Serious Conditions

Speeding the development and availability of drugs that treat serious diseases are in everyone's interest, especially when the drugs are the first available treatment or have advantages over existing treatments. The Food and Drug Administration (FDA) has developed three distinct and successful approaches to making such drugs available as rapidly as possible: *Priority Review*, *Accelerated Approval*, and *Fast Track*. Because each of these approaches implies speed, there can be confusion about the specific meaning of each and the distinctions among them.

The following summary describes each element, how they differ, and how they complement each other.

[Fast Track](#)
[Breakthrough Therapy](#)
[Accelerated Approval](#)
[Priority Review](#)
[Summary](#)

Fast Track

Fast track is a process designed to facilitate the development, and expedite the review of drugs to treat serious conditions and fill an unmet medical need. The purpose is to get important new drugs to the patient earlier. Fast Track addresses a broad range of serious conditions.

Determining whether a condition is serious is a matter of judgment, but generally is based on whether the drug will have an impact on such factors as survival, day-to-day functioning, or the likelihood that the condition, if left untreated, will progress from a less severe condition to a more serious one. AIDS, Alzheimer's, heart failure and cancer are obvious examples of serious conditions. However, diseases such as epilepsy, depression and diabetes are also considered to be serious conditions.

Filling an unmet medical need is defined as providing a therapy where none exists or providing a therapy which may be potentially better than available therapy.

Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoni İmmünizasyon Çalışması (CAPITA)

**Aşı serotipi pnömokokal toplumda gelişen pnömoni ve
invaziv pnömokokal hastalığın önlenmesinde**

**13-valanlı pnömokokal konjuge aşı etkinliğinin
değerlendirildiği**

Faz 4, Randomize,

Plasebo kontrollü klinik çalışma

Önemli Noktalar

İhtiyaç

Yetişkinler arasında pnömokokal toplumda gelişen pnömoni (TGP) de içeren pnömokokal hastalığı önlemek için **etkili bir aşıya** ihtiyaç vardır

Amaç

CAPITA'nın birincil sonucu 65 yaş ve üstü yetişkinlerde onaylı aşı-serotip pnömokokal **TGP'nin ilk epizodunu önlemek için KPA13'ün etkinliğini** saptamaktır

Dizayn

CAPITA yetişkinlerde yürütülmüş **en geniş , prospektif aşı etkinlik** çalışmalarından biri olan bir **randomize, plasebo** kontrollü klinik çalışmadır

Klinik Çalışma Tasarımı ve Zaman Çizelgesi

550.000 kişiye davet gönderildi.

Hollanda

Julius Center for Health
Sciences and Primary Care, University
Medical Center Utrecht-
Pfizer kolaborasi



Tarama ve hasta alımı

R

Plasebo

KPA 13

84,496 gönüllü
≥ 65 yaş

AT-TGP
Olgularında
artma

Primer ve
sekonder sonuç
verilerinin idari
otoriteler
tarafından
incelenmesi

Eylül 2008

Ocak 2010

Eylül 2011

Ağustos 2013

2014

Ara Analiz

130 AT-TGP Epizodlar

R = Randomizasyon

Dahil Etme/Dışlama Kriterleri

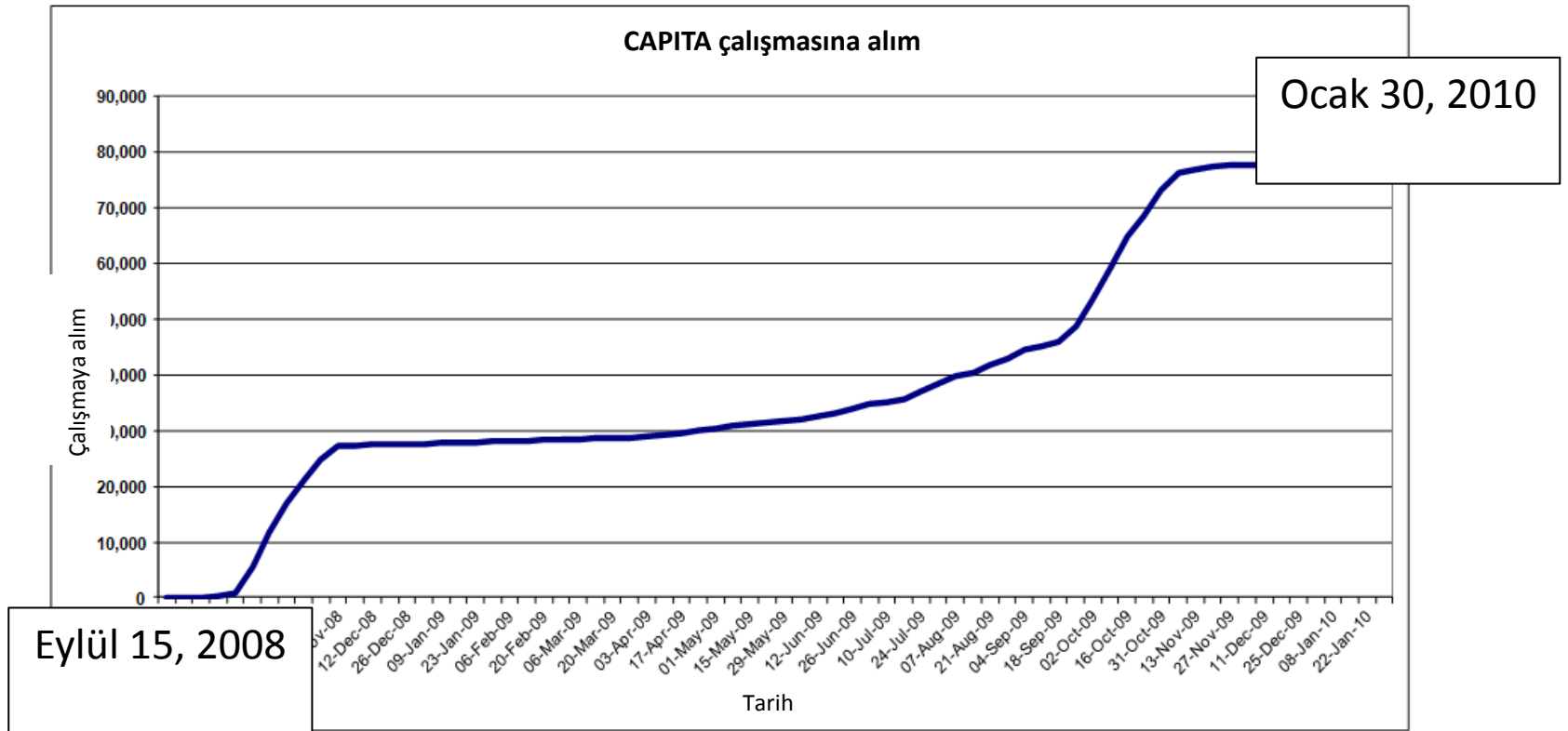
Dahil etme kriterleri	Dışlama kriterleri
• Erkek veya kadın ≥65 yaş • Çalışma gereksinimlerini tamamlayabilecek kişi olmak 2200 Aile Hekimi	• Daha önce yapılmış pnömokokal aşılama • Geçmiş 30 gün içinde araştırmayla ilgili aşı veya ilaç kullanımı • Bakımevi veya uzun dönemli bakım tesisinde yaşamak • İmmün bozukluk veya immün baskılama* • Bir aşı veya bileşenine ağır advers reaksiyon öyküsü • İnfluenza aşısı da aynı zamanda uygulanacaksa influenza aşılmasına kontrendikasyon • KPA13'e kontraendikasyon

- Komorbid durumlu immün yeterli hastalar dahil edildi (örn. Kronik kalp hastalığı, diyabet, kronik akciğer hastalığı). İmmün yetmezlikli veya immün sistemi baskılanmış bireyler çalışmaya alınmadı.
- Fakat, çalışma katılımcıları çalışma aşısını aldıktan sonra immün bozukluk veya baskılanması geliştirmişse (yani olgu artış süresinde) ve bir epizod TGP veya IPH geçirmişse, bu olaylar mITT analizine dahil edildi.

Neden Hollanda'da yapıldı?

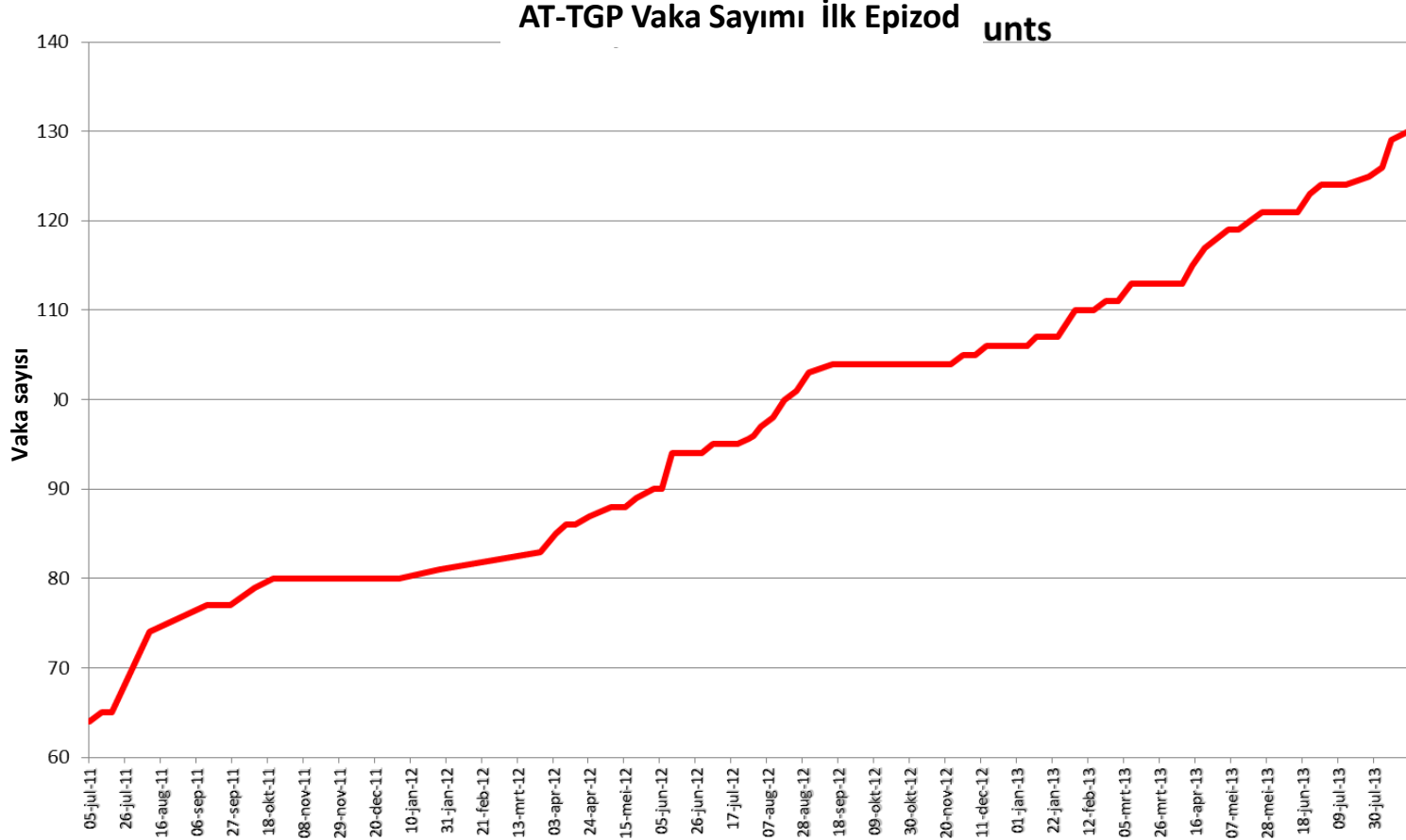
- Hollanda'da , PPA23 için yaşa dayalı genel bir aşı önerisi bulunmamaktadır.
 - PPA23 sadece yüksek riskli kişilere uygulanması konusunda öneri mevcut.
 - 65 yaş ve üzeri bireyler genellikle PPA23 naiv kişiler
 - Plasebo kontrollü çalışmayı desteklemektedir.
- 65 yaş ve üzeri kişilerin Influenza aşısını rutin olarak yaptırmaktadır. (Aşıya uyum)
- “Julius Center “ akademik bir merkez (University Medical Center, Utrecht)
 - Çok merkezli ve büyük epidemiyoloji çalışmalarını yürütmede tecrübeli
 - Klinik çalışma yönetimi, istatistik, epidemiyoloji, kalite sistemleri ve veri yönetiminde tecrübeli
- Konjuge Pnömonokok Aşısı olan NIP programı olan bir ülkede
 - KPA7, sonra KPA10 (3, 6A, 19A serotiplerini kapsamayan)

Katılımcı Çalışmaya Alım Zaman Çizelgesi

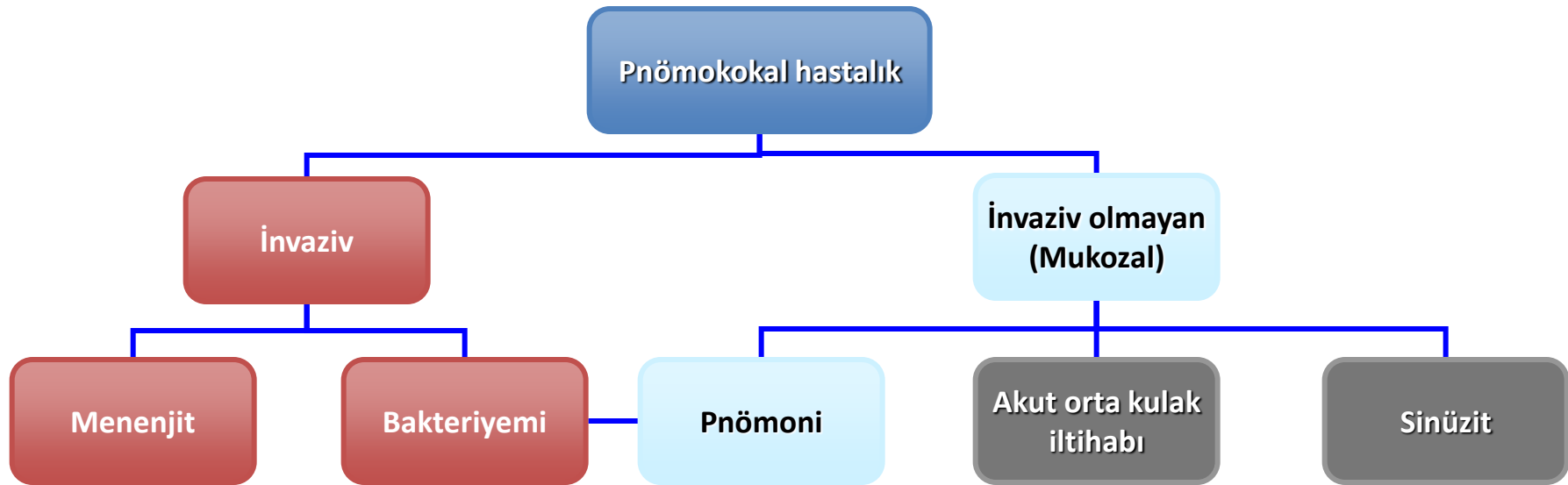


- 7-valanlı pnömokokal konjuge aşı 2006'da Hollandalı bebeklere verilmiştir
 - 2011'de 10-valanlı pnömokokal konjuge aşı ile değiştirilmiştir
 - 3+1 program (çalışma zamanında)
- Hollanda'da mevsimsel influenza aşısı alımı – Yetişkinler 60 yaş ve üstü: 2008: %76,9; 2009: %76,3; 2010: %75,4; 2011: %71,3; 2012: %67,8.

Primer Sonlanım Noktası Olgu Artış Zaman Çizelgesi



Pnömonokokal Hastalığın Klinik Formları



- Pnömonokokal hastalık geniş olarak invaziv ve invaziv olmayan (aynı zamanda mukozal olarak isimlendirilen) kategorilerinde gruplanabilir
- Hastalığın invaziv olmayan formları invaziv hale gelebilir (örn., bakteriyemi tarafından eşlik edilen pnömoni)

Çalışma Amaçları

Primer ve Sekonder Etkinlik Amaçları

İlk epizodları önlemede KPA13'ün etkinliğini gösteren:

- 1° **Aşı-serotip (AT) Pnömonokokal TGP**
 - İnvaziv veya invaziv olmayan
- 2° **AT Bakteriyemik olmayan/invaziv olmayan (NB/NI) Pnömonokokal TGP**
- 2° **AT invaziv pnömonokokal hastalık (IPH)**
 - Pnömoni ile birlikte veya pnömoni bulunmadan

Çalışma Amaçları

Beklenen Advers Olaylar

Lokal Reaksiyonlar

Ağrı, kızarıklık, şişme, kol hareketinde kısıtlanma

Sistemik Etkiler

Ateş, miyaljiler (kas ağrıları), mide bulantısı

- Beklenen advers olaylar, katılımcıların **YALNIZCA** immünojenisite alt grubunda toplanmıştır.
- Çalışma aşısının alınmasından 7 gün sonra e-günlüklerdeki bilgilendirilmiş onay formlarının (BOF) imzalanması ile toplanmıştır.

Çalışma Amaçları Ciddi Advers Olaylar

- Ciddi Advers Olay (SAE*) takibi
 - Çalışma aşısının uygulanmasından **28 gün** sonra
 - İmmünojenisite altgrubunda **6 aylık takip**
- Bütün katılımcılar için bütün nedenlerle ölüm
 - Olgu elde edilme döneminde tüm katılımcılardan

*Ciddi bir advers etki ölümle sonuçlanan herhangi bir istenmeyen tıbbi olaydır; yaşamı tehdit edicidir; hastaneye yatışı veya varolan hastane yatışının uzatılmasını gerektirir; kalıcı veya önemli sakatlık/iş göremezlik veya konjenital anormallik/doğum bozuklukları yaratır

Aşı Serotipi -TGP Olguları Nasıl Belirlendi?



58 hizmet hastanesinin herhangi birinde acil serviste **TGP şüpheli** çalışma katılımcılarını belirlemek için **standardize** yaklaşım.

Tanı tetkikleri standart bakım uygulamasına göre **direkt göğüs grafisi**, **kan kültürü** ve **BinaxNOW® testi** için **idrар örneği** almayı ve **SSUAD** için **protokolle belirlenmiş idrар toplanmasını** içermiştir.

TGP tanımı protokolle belirlenmiş klinik kriterlere **VE pnömoni ile tutarlı radyolojik direkt grafi bulgularına** dayanır.

SSUAD = serotipe özgü idrар antijen saptama testi

Aşı Serotipi -TGP Olguları Nasıl Doğrulandı?

Protokolle belirlenmiş
Klinik Kriterlere göre
Muhtemel TGP

+

Pnömoni ile tutarlı
Direkt grafiler

+

Pnömonokal TGP ve
AT/NAT'yi doğrulamak için
mikrobiyolojik kriterler

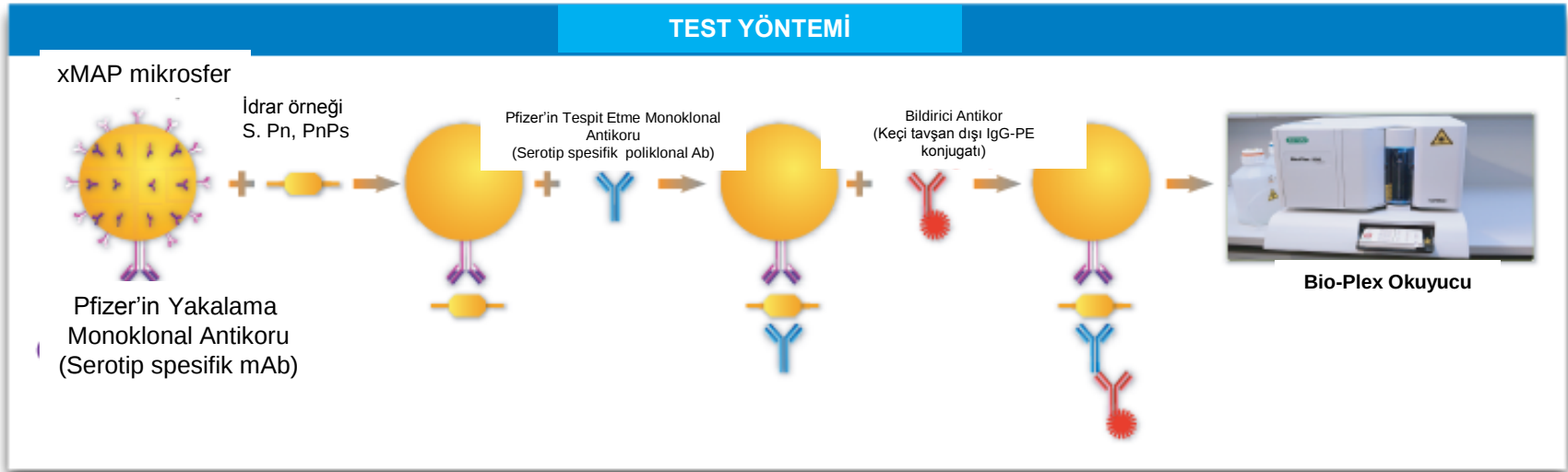
Onaylanmış aşı-tipi (AT) pnömokokal TGP'nin olgu tanımı

- TGP'nin klinik özellikleri, VE
- Pnömoni ile tutarlı direkt grafiler, VE
- Aşı-serotip pnömokokal enfeksiyonun kanıtı
Kan kültürü veya diğer normal olarak steril bölgeler (klinik uygulama başına) VE/VEYA
Kültür olmayan metotlar (serotipe özgü idrar antijen belirleme testi)

Hak E, Grobbee DE, Sanders EAM, et al. Netherlands J Med. 2008;66:378-383

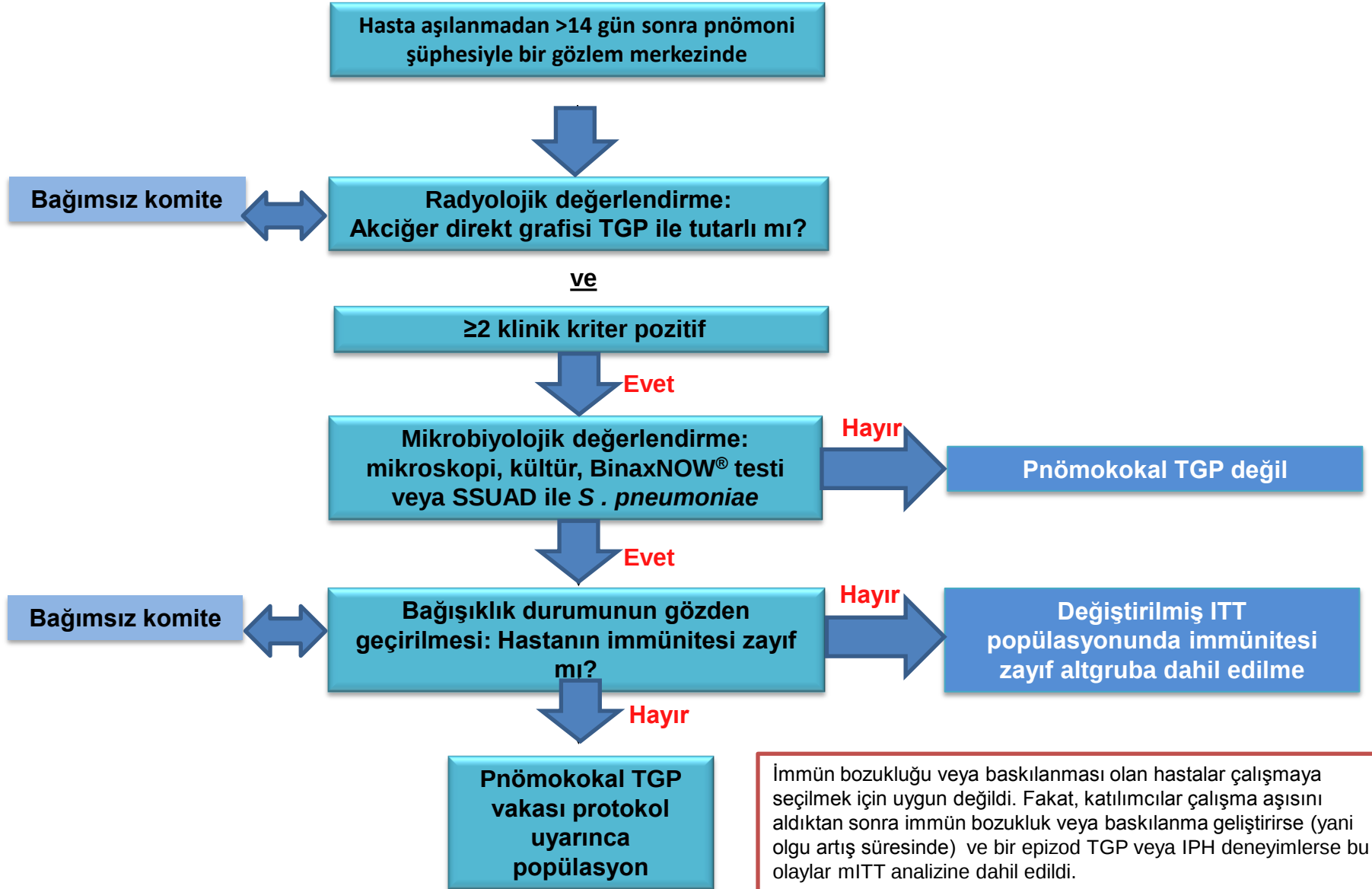
Serotipe Özgü Üriner Antijen Saptanması (SSUAD) Testi

- **Pfizer** tarafından özel olarak Yetişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoni İmmünizasyon Çalışması için (CAPITA) geliştirildi
- KPA13-tip kapsüler polisakkaridin saptanması için **çoklu bir antijen bağlayıcı** test
- **KPA13 serotipinin** varlığı için idrarın doğru şekilde test edilmesini sağlar: %97 duyarlılık ve %100 özgüllük



**Pearl
River'da
analiz**

Toplumda Gelişen Pnömoni (TGP) Vaka Yakalanması



Çalışma Katılımcıları – Başlangıç Özellikleri (Güvenlilik Popülasyonu)

Table 1. Baseline Characteristics of the Participants.*

Characteristic	PCV13 Group (N= 42,237)†	Placebo Group (N= 42,255)†	All Participants (N= 84,492)†
Sex — no. (%)			
Male	23,447 (55.5)	23,801 (56.3)	47,248 (55.9)
Female	18,790 (44.5)	18,454 (43.7)	37,244 (44.1)
Race — no. (%)‡			
White	41,600 (98.5)	41,614 (98.5)	83,214 (98.5)
Black	146 (0.3)	140 (0.3)	286 (0.3)
Asian	277 (0.7)	292 (0.7)	569 (0.7)
Other	205 (0.5)	199 (0.5)	404 (0.5)
Unknown	9 (<0.1)	10 (<0.1)	19 (<0.1)
Age at vaccination — yr			
Mean	72.8±5.7	72.8±5.6	72.8±5.7
Median (range)§	71.6 (61.9–101.1)	71.5 (63.3–99.5)	71.6 (61.9–101.1)
Age group — no. (%)			
<75 yr	29,006 (68.7)	29,064 (68.8)	58,070 (68.7)
≥75 and <85 yr	11,727 (27.8)	11,753 (27.8)	23,480 (27.8)
≥85 yr	1504 (3.6)	1438 (3.4)	2942 (3.5)

* Plus-minus values are means ±SD. Additional characteristics are listed in Table S2 in the Supplementary Appendix.

PCV13 denotes 13-valent pneumococcal conjugate vaccine.

† The numbers of participants who received the study vaccine and for whom any safety data were available are shown. Four participants (three in the PCV13 group and one in the placebo group) were excluded because no safety data were available.

‡ Race was self-reported.

§ A total of 18 participants who were enrolled in the PCV13 group and 16 who were enrolled in the placebo group were younger than 65 years of age.

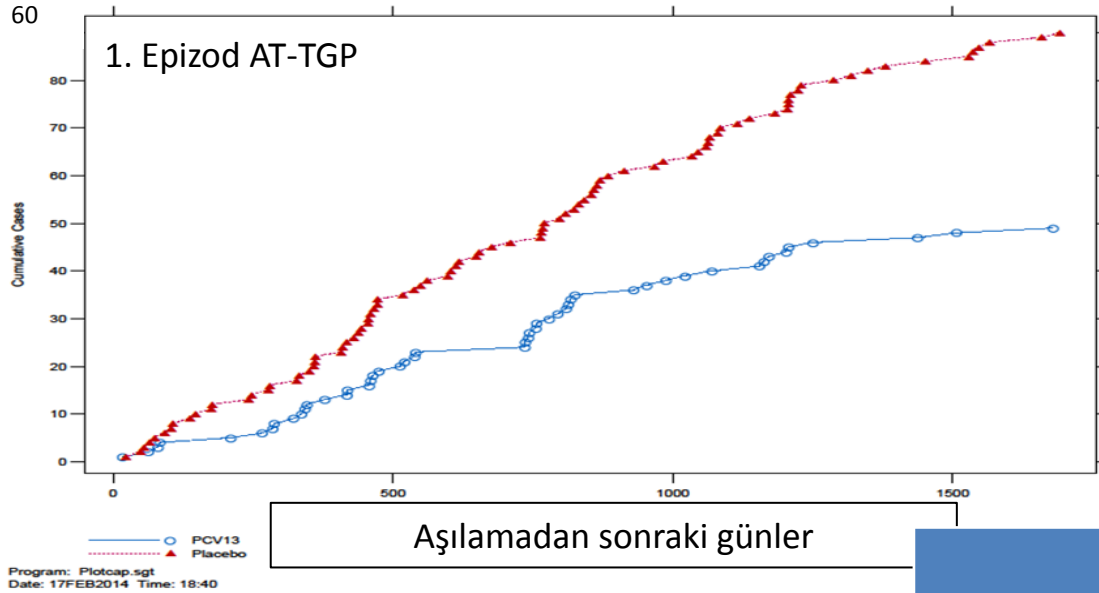
Çalışma Katılımcıları – Başlangıç Özellikleri (Güvenlilik Popülasyonu)

	KPA 13 N=42,237	Plasebo N=42,255
Yaş, yıl (ortalama, SS, Aralık)	72,8 (5,7) (61,9 - 101,1) [†]	72,8 (5,6) (63,3 – 99,5) [†]
Erkek (% , n)	55,5 (23.447)	56,3 (23,801)
Kadın (% , n)	44,5 (18.790)	43,7 (18.454)
Hasta tarafından raporlanmış komorbiditeler:		
Herhangi (%)	42,3	42,4
Astım (%)*	4,8	5,0
Diyabet: İnsülin kullanımı (%)*	3,3	3,2
Diyabet: İnsülin kullanımı yok (%)*	9,1	9,4
Kalp hastalığı (%)*	25,3	25,4
Karaciğer hastalığı (%)*	0,5	0,5
Akciğer hastalığı (%)*	10,1	10,3
Splenektomi (%)*	<0,1	<0,1
Sigara kullanımı (%)	12,3	12,2

[†] <65 yaş hastalar etkililik analizlerinin dışında bırakıldı

* Karşılıklı olarak özel değil

Birinci Epizod AT-TGP Kümülatif Olgu Sayıları – Post Hoc Analizi (Takibin Ortalama Süresi = 3,97 Yıl)

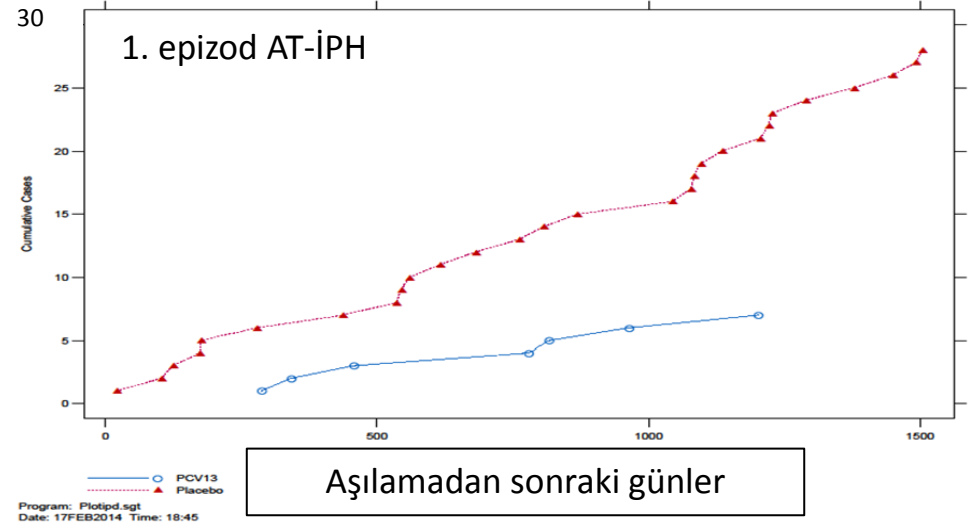
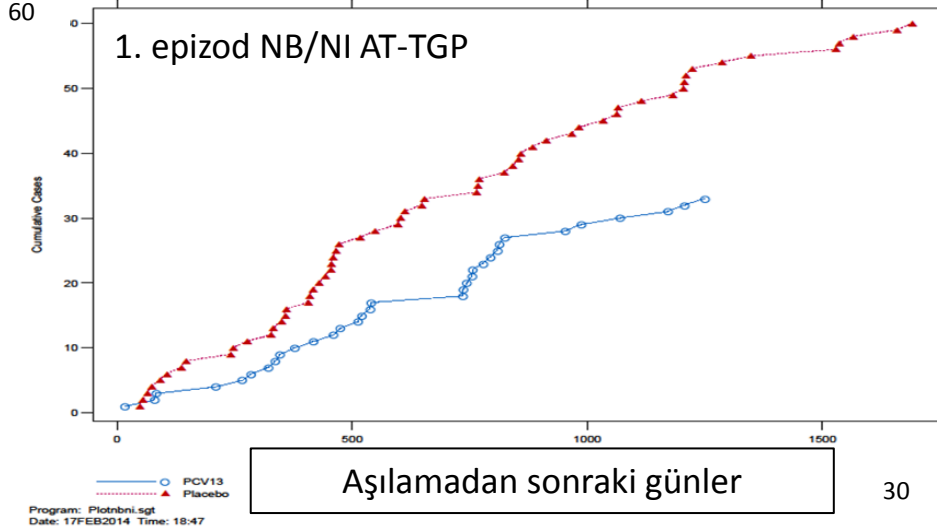


Ara Analizler (1. epizod AT-TGP, n=74)

KPA 13	Plasebo	VE	%99,48 GA	P-değeri
25	49	49.0	-2,4; 75,9	0,007
Final Analizler (1. epizod AT-TGP, n=139)				
			% 95,2 GA	
49	90	45,56	21,82;62,49	0,0006

AT-TGP = aşı tipi toplumda gelişen pnömoni

Kümülatif Olgu Sayıları, Protokol Uyarınca Popülasyon, Takibin Ortalama Süresi= 3,97 Yıl



Aşılamadan sonraki günler *post hoc* analizini oluşturur

AT = aşı tipi
TGP = toplumda gelişen pnömoni
NB/NI – bakteriyemik olmayan/invaziv olmayan
İPH = invaziv pnömokokal hastalık

Kümülatif Olgu Sayıları

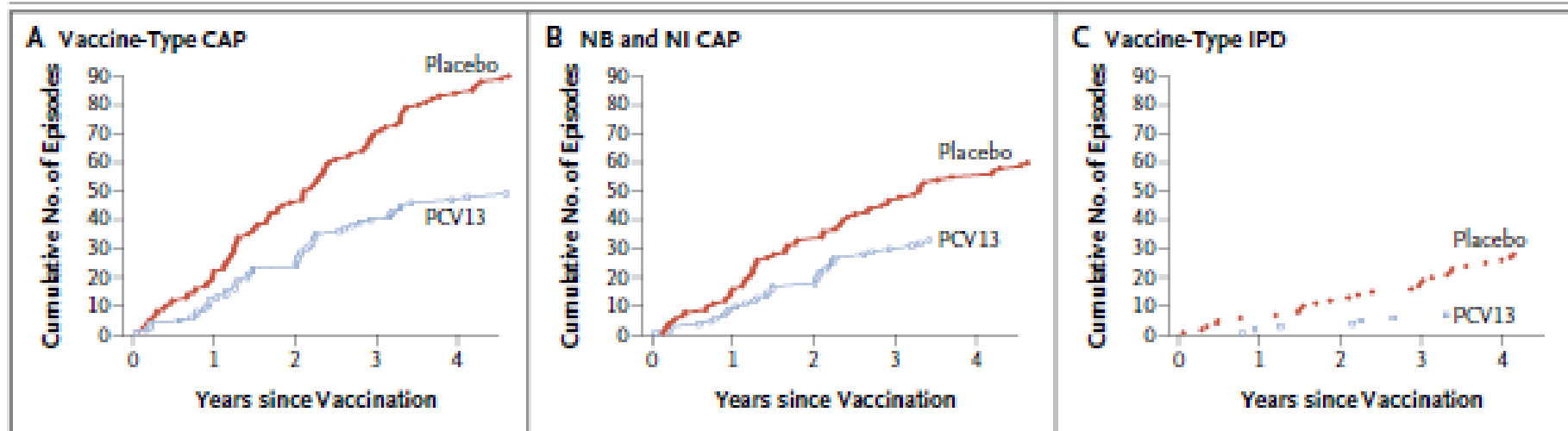


Figure 2. Post Hoc Analysis of the Cumulative Episodes of the Primary and Secondary Efficacy End Points in the Per-Protocol Population.

Study Findings, Presented at ISPPD, Demonstrate that Prevenar 13 Can Prevent Vaccine-Type Community-Acquired Pneumonia

Wednesday, March 12, 2014 - 6:37am EDT

Pfizer Inc. (NYSE:PFE) today presented detailed results of the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPiTA), the landmark study of approximately 85,000 subjects, demonstrating that Prevenar 13[®] (pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine [13-valent, adsorbed]) prevented a first episode of vaccine-type community-acquired pneumonia (CAP) in adults 65 years of age and older, the study's primary objective. This trial is the first in adults to clearly demonstrate a significant reduction in vaccine-type pneumococcal CAP, and importantly, non-bacteremic/non-invasive vaccine-type pneumococcal CAP. Results were presented during the late-breaker session at the 9th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD) in Hyderabad, India, on March 12, 2014.

CAPiTA (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults) also met both of its secondary study objectives –significant reduction in (i) non-bacteremic/non-invasive vaccine-type pneumococcal CAP and (ii) vaccine-type invasive pneumococcal disease (IPD).

Regarding the study's primary objective, there were 45.56 percent fewer first episodes of vaccine-type CAP among Prevenar 13-vaccinated subjects than in subjects who received placebo (P=0.0006). Regarding the study's secondary objectives, the Prevenar 13 group experienced 45.00 percent fewer first episodes of non-bacteremic/non-invasive vaccine-type CAP (P=0.0067) and 75.00 percent fewer first episodes of vaccine-type IPD (P=0.0005) compared with the placebo group. The safety profile of Prevenar 13 in this study was consistent with studies previously conducted in adults.

Pfizer Basın Açıklaması

Sonuçlar

Special Issue
9th International Symposium on
Pneumococci and Pneumococcal Diseases

Hyderabad, India, 9-13 March 2014

Volume 3 (2014)

ISPPD-9 / pneumonia 2014 Mar 9-13;3:1-286

ISPPD-0541
Next Generation Vaccines

COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA IMMUNISATION TRIAL IN ADULTS (CAPITA)

M. Bonten¹, M. Bolkenbaas¹, S. Huijts¹, C. Webber², S. Gault², W. Gruber², D. Grobbee¹

¹Julius Center for Health Sciences and Primary Care, UMC Utrecht, Utrecht, Netherlands; ²Vaccine Research, Pfizer, Pearl River, USA

Pneumococcal disease, including pneumonia, is a global public health problem, and older people are at greater risk, particularly for severe disease and complications. Conjugate vaccines have shown efficacy against invasive pneumococcal disease (IPD), pneumonia and otitis media in children, but have not been evaluated for efficacy in healthy adults. The CAPiTA study was designed to demonstrate efficacy of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (13vPnC) in prevention of a first episode of vaccine-type pneumococcal community-acquired pneumonia (CAP) (primary objective). The secondary objectives were to demonstrate efficacy in prevention of a first episode of nonbacteremic/noninvasive vaccine-type pneumococcal CAP and of vaccine-type invasive IPD. This was a randomized, double-blind clinical trial in over 84,000 participants 65 years of age and older in the Netherlands. Key eligibility criteria were no previous pneumococcal vaccination and immune competence. Participants were randomized 1:1 to receive 13vPnC or placebo. They were enrolled at community-based sites and home visits, and surveillance for CAP and IPD was conducted at hospitals in the areas of enrollment. Isolation of vaccine-type pneumococcus from blood or other sterile sites and a serotype-specific urinary antigen detection assay was used to identify episodes of vaccine-type CAP. Safety was also evaluated. The study started in September 2008, and reached the protocol defined 130 case accrual numbers of first episode of vaccine-type CAP at the end of August 2013. The design and primary and secondary endpoints of this study will be presented. At the time abstract submission, the data were not yet available.

Funding: Pfizer, Inc.; ClinicalTrials.gov number NCT00744263

Conflict of interest

ORIGINAL ARTICLE

Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults

M.J.M. Bonten, S.M. Huijts, M. Bolkenbaas, C. Webber, S. Patterson, S. Gault, C.H. van Werkhoven, A.M.M. van Deursen, E.A.M. Sanders, T.J.M. Verheij, M. Patton, A. McDonough, A. Moradoghli-Haftvani, H. Smith, T. Mellelieu, M.W. Pride, G. Crowther, B. Schmoele-Thoma, D.A. Scott, K.U. Jansen, R. Lobatto, B. Oosterman, N. Visser, E. Caspers, A. Smorenburg, E.A. Emini, W.C. Gruber, and D.E. Grobbee

19 Mart 2015
New England of Journal

N Engl J Med 2015;372:1114-25.
DOI: 10.1056/NEJMoa1408544
Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society.

to identify community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease.

RESULTS

In the per-protocol analysis of first episodes of infections due to vaccine-type strains, community-acquired pneumonia occurred in 49 persons in the PCV13 group and 90 persons in the placebo group (vaccine efficacy, 45.6%; 95.2% confidence interval [CI], 21.8 to 62.5), nonbacteremic and noninvasive community-acquired pneumonia occurred in 33 persons in the PCV13 group and 60 persons in the placebo group (vaccine efficacy, 45.0%; 95.2% CI, 14.2 to 65.3), and invasive pneumococcal disease occurred in 7 persons in the PCV13 group and 28 persons in the placebo group (vaccine efficacy, 75.0%; 95% CI, 41.4 to 90.8). Efficacy persisted throughout the trial (mean follow-up, 3.97 years). In the modified intention-to-treat analysis, similar efficacy was observed (vaccine efficacy, 37.7%, 41.1%, and 75.8%, respectively), and community-acquired pneumonia occurred in 747 persons in the PCV13 group and 787 persons in placebo group (vaccine efficacy, 5.1%; 95% CI, -5.1 to 14.2). Numbers of serious adverse events and deaths were similar in the two groups, but there were more local reactions in the PCV13 group.

CONCLUSIONS

Among older adults, PCV13 was effective in preventing vaccine-type pneumococcal, bacteremic, and nonbacteremic community-acquired pneumonia and vaccine-type invasive pneumococcal disease but not in preventing community-acquired pneumonia from any cause. (Funded by Pfizer; CAPITA ClinicalTrials.gov number NCT00744263.)

Primer ve Sekonder Amaçlar, Protokol Uyarınca Popülasyon

Etkinlik sonlanım noktası	Aşı grubu		VE (%)	% 95,2 GA	P-değeri
	KPA 13 (n=42.240)	Plasebo (n=42.256)			
1°: Onaylanmış AT pnömokokal TGP'nin ilk epizodu					
2°: Onaylanmış NB/NI AT pnömokokal TGP'nin ilk epizodu					
2°: AT-İPH'nin ilk epizodu					

AT = aşı tipi

TGP = toplumda gelişen pnömoni

NB/NI – bakteriyemik olmayan/invaziv olmayan

İPH = invaziv pnömokokal hastalık

Primer ve Sekonder Amaçlar, Protokol Uyarınca Popülasyon

Etkinlik sonlanım noktası	Aşı grubu		VE (%)	% 95,2 GA	P-değeri
	KPA 13 (n=42.240)	Plasebo (n=42.256)			
1°: Onaylanmış AT pnömokokal TGP'nin ilk epizodu	49	90	45,56	(21,82;62,49)	<0,001
2°: Onaylanmış NB/NI AT pnömokokal TGP'nin ilk epizodu					
2°: AT-IPH'nin ilk epizodu					

AT = aşı tipi

TGP = toplumda gelişen pnömoni

NB/NI – bakteriyemik olmayan/invaziv olmayan

İPH = invaziv pnömokokal hastalık

Primer ve Sekonder Amaçlar, Protokol Uyarınca Popülasyon

Etinlik sonlanım noktası	Aşı grubu		VE (%)	% 95,2 GA	P-değeri
	KPA 13 (n=42.240)	Plasebo (n=42.256)			
1°: Onaylanmış AT pnömokokal TGP'nin ilk epizodu	49	90	45,56	(21,82;62,49)	<0,001
2°: Onaylanmış NB/NI AT pnömokokal TGP'nin ilk epizodu	33	60	45,00	(14,21; 65,31)	0,007
2°: AT-İPH'nin ilk epizodu					

AT = aşı tipi

TGP = toplumda gelişen pnömoni

NB/NI – bakteriyemik olmayan/invaziv olmayan

İPH = invaziv pnömokokal hastalık

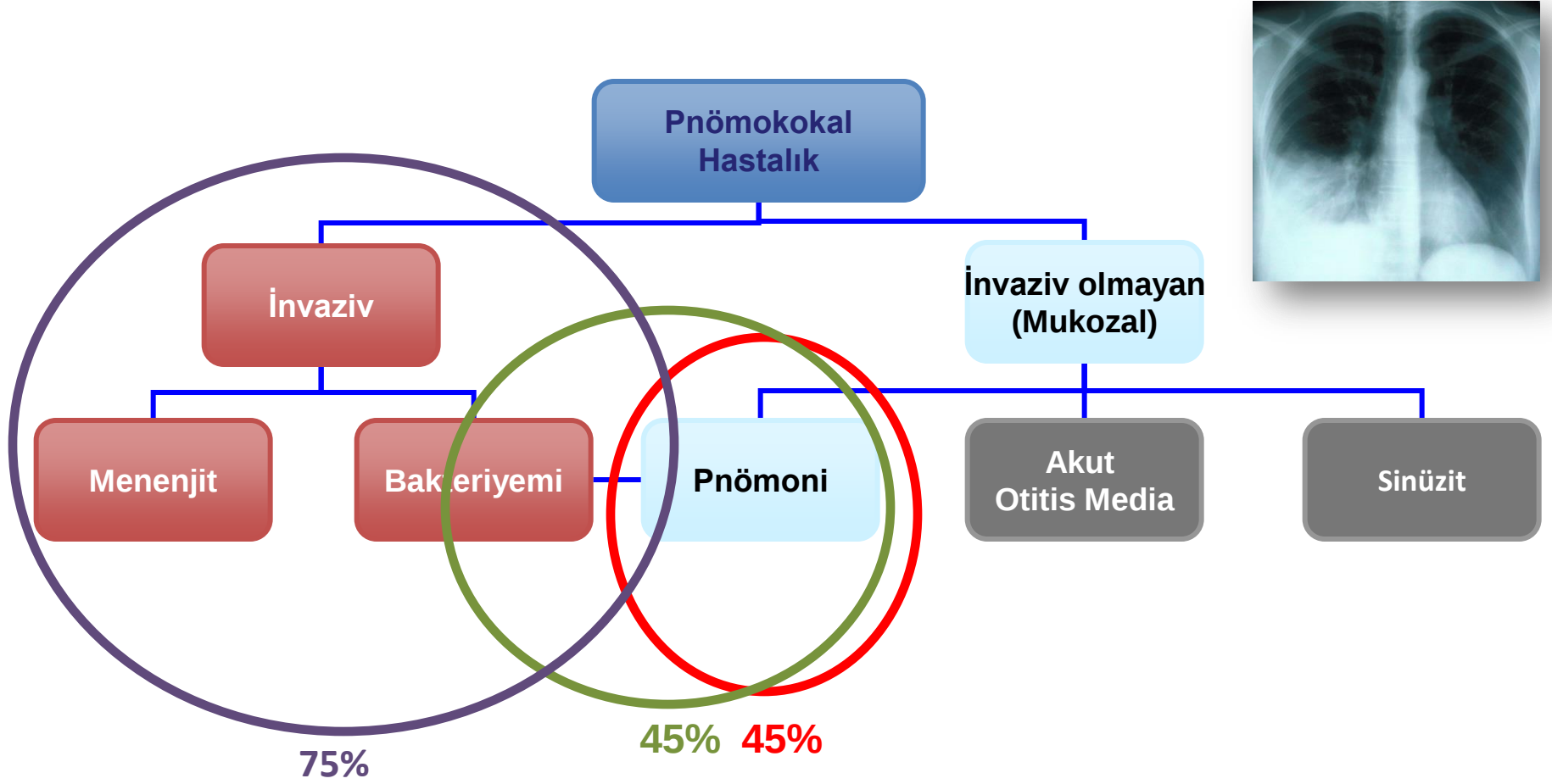
Primer ve Sekonder Amaçlar, Protokol Uyarınca Popülasyon

Etkinlik sonlanım noktası	Aşı grubu		VE (%)	% 95,2 GA	P-değeri
	KPA13 (n=42.240)	Plasebo (n=42.256)			
1°: Onaylanmış AT pnömokokal TGP'nin ilk epizodu	49	90	45,56	(21,82;62,49)	<0,001
2°: Onaylanmış NB/NI AT pnömokokal TGP'nin ilk epizode	33	60	45,00	(14,21; 65,31)	0,007
2°: AT-IPH'nin ilk epizodu	7	28	75,00	(41,43; 90,78)*	<0,001

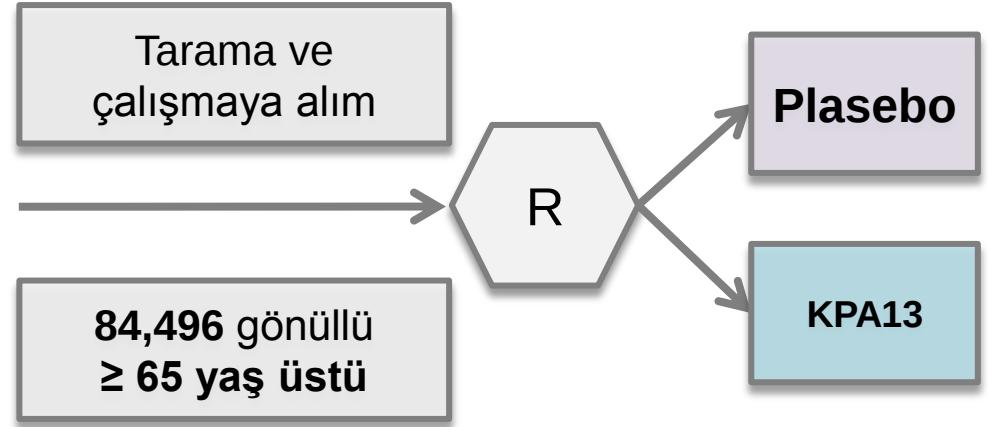
AT = aşı tipi
TGP = toplumda da gelişen pnömoni
NB/NI – bakteriyemik olmayan/invaziv olmayan
IPH = invaziv pnömokokal hastalık

* %95 GA

Sonuçlar : Pnömonokokal Hastalığın Klinik Formları



CAPiTA Çalışması ile KPA13®, Erişkinleri Pnömoniden Korumada Etkinliği Kanıtlanmıştır.



	Etkinlik	P-değeri
AT-CAP	%45.56	.0006
AT-NB CAP	%45	.0067
AT-IPD	%75	.0005

Aşılananlarda **4 yıla kadar** izlemde hastalık tiplerinde azalma var.

İmmünojenisite Altgrubunda Aşılamadan Sonraki 7 gün içinde Lokal Reaksiyon Raporlayan Hastalar

Güvenlilik sonucu, immünojenisite altsetinde	KPA 13		Plasebo		p-değeri
		N		N	
Herhangi bir lokal reaksiyon	352 (%38,4)	916	73 (%8,4)	867	<0,001
Kızarıklık: Herhangi	43 (%4,9)	886	10 (51,2)	859	<0,001
ağır ¹	4 (0%,5)	881	1 (50,1)	859	0,374
Şişme: Herhangi	60 (%6,8)	888	10 (%1,2)	859	<0,001
ağır ¹	1 (%0,1)	881	1 (%0,1)	859	>0,99
Ağrı: Herhangi	330 (%36,1)	914	53 (%6,1)	863	<0,001
ağır ²	3 (%0,3)	881	1 (%0,1)	860	0,625
Kol hareketinin kısıtlanması: Herhangi	126 (%14,1)	891	28 (%3,2)	865	<0,001
ağır ³	11 (%1,2)	882	6 (%0,7)	861	0,331

Ağır = >10,0 cm (¹); günlük aktiviteleri engelleyen (²); kolu omzun üstüne kaldıramama (³)

İmmünojenite Altgrubunda Aşılamadan Sonraki 7 gün içinde Sistemik Olayları Raporlayan Hastalar

İmmünojenite altgrubunda güvenlik sonucu	KPA 13		Plasebo		P-değeri
		N		N	
Herhangi bir sistemik olay	363 (%39,5)	918	315 (%34,7)	907	0,037
Bitkinlik	168 (%18,8)	895	130 (%14,8)	876	0,031
Yeni genelleşmiş kas ağrısı	165 (%18,40)	896	73 (%8,4)	868	<0,001
Baş ağrısı	142 (%15,90)	892	130 (%14,8)	878	0,553
Ürperme	84 (%9,40)	891	73 (%8,4)	886	0,504
Kötüleşmiş genelleşmiş kas ağrısı	81 (%9,10)	889	38 (%4,4)	866	<0,001
Yeni genelleşmiş eklem ağrısı	66 (%7,40)	886	47 (%5,4)	866	0,098
Diyare	51 (%5,70)	887	76 (%8,7)	873	0,017
İştah kaybı	47 (%5,30)	886	32 (%3,7)	865	0,109
Kötüleşmiş genelleşmiş eklem ağrısı	46 (%5,20)	884	36 (%4,2)	865	0,311
Döküntü	29 (%3,30)	882	7 (%0,8)	860	<0,001
Ateş	26 (%2,90)	885	11 (%1,3)	860	0,019
Kusma	3 (%0,30)	881	8 (%0,9)	862	0,141

Güvenlilik Popülasyonu – Ciddi Advers Etkiler ve Ölümler (Hiçbiri aşıyla ilişkili değil)

Güvenlilik sonucu	KPA 13 n=42.279	Plasebo n=42.255	p-değeri
Ciddi advers etkiler ≤28 gün (herhangi bir olay)	327 (%0,8)	314 (%0,7)	0,606
Kardiyak bozukluklar	72 (%0,2)	74 (%0,2)	0,934
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi şartları	23 (%0,1)	7 (<%0,1)	0,003
Enfeksiyonlar	32 (%0,1)	36 (%0,1)	0,716
Yaralanma, zehirlenme ve işlemsel komplikasyonlar	34 (%0,1)	46 (%0,1)	0,218
Benign, malign veya belirtilmemiş neoplazmlar (kistler ve polipler dahil)	71 (%0,2)	59 (%0,1)	0,294
Sinir sistemi bozuklukları	35 (%0,1)	39 (%0,1)	0,727
Ölümler	3.006 (%7,1)	3.005 (%7,1)	0,979

Güvenlilik Sonuçları

Table 3. Safety Outcomes.*

Event	Safety Subgroup		P Value†	All Participants		P Value‡
	PCV13 (N = 1006)	Placebo (N = 1005)		PCV13 (N = 42,237)	Placebo (N = 42,255)	
	no. (%)			no. (%)		
Adverse event within 1 mo after vaccination	188 (18.7)	144 (14.3)	0.01			
Chronic medical condition diagnosed 1–6 mo after vaccination‡	17 (1.7)	12 (1.2)	0.46			
Serious adverse event						
Within 6 mo after vaccination	70 (7.0)	60 (6.0)	0.41			
Within 1 mo after vaccination				327 (0.8)	314 (0.7)	0.61
Death				3006 (7.1)	3005 (7.1)	0.98

* The numbers of participants who received study vaccine and for whom any safety data were available are shown. Four participants (three in the PCV13 group and one in the placebo group) were excluded because they had no safety data. Listed are events that occurred at least once in any participant.

† A two-sided Fisher's exact test was used to calculate the P value for the difference between percentages of participants who reported an event in each of the study groups.

‡ Newly diagnosed chronic medical conditions (including autoimmune or neuroinflammatory disease) were identified in subgroup participants by site staff members who conducted home visits; chronic medical conditions included conditions such as asthma, emphysema, hypertension, and cardiac failure.

PNÖMOKOK AŞI ENDİKASYONLARI;CDC-Ekim 2012

Indications for administration of PPV23 and PCV13 in adults aged 19 to 64 years

Risk Group	Medical Condition	PCV13	PPV23	PPV23 Revax ^a
Presumed Immunocompetent	Asplenia (including hemoglobinopathies)	X	X	X
	CSF leaks	X	X	—
	Cochlear implant	X	X	—
	Chronic heart disease	—	X	—
	Cigarette smoking	—	X	—
	Chronic lung disease	—	X	—
	Diabetes	—	X	—
	Alcoholism	—	X	—
	Chronic liver disease	—	X	—
Immunocompromised	Congenital or acquired immunodeficiencies	X	X	X
	HIV infection	X	X	X
	Chronic renal failure	X	X	X
	Nephrotic syndrome	X	X	X
	Leukemia	X	X	X
	Lymphoma	X	X	X
	Hodgkin disease	X	X	X
	Generalized malignancy	X	X	X
	Iatrogenic immunosuppression	X	X	X
	Solid organ transplant	X	X	X
	Multiple myeloma	X	X	X

Önce PCV13
8 hf.sonra
PPSV23

İlk doz
PPSV23
1 yıl sonra
PCV13

^a Single revaccination 5 years after a prior vaccination.

Sequential administration and recommended intervals for PCV13 and PPSV23 for adults aged ≥ 65 years — Advisory Committee on Immunization Practices, United States

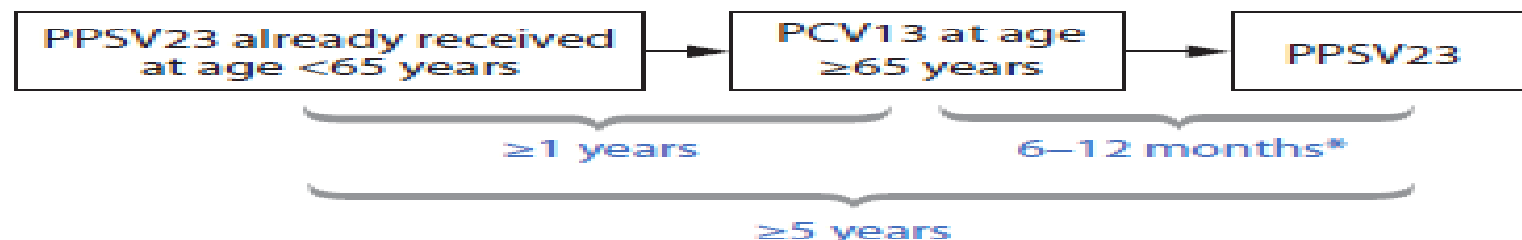
Pneumococcal vaccine-naïve persons aged ≥ 65 years



Persons who previously received PPSV23 at age ≥ 65 years



Persons who previously received PPSV23 before age 65 years who are now aged ≥ 65 years



Abbreviations: PCV13 = 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; PPSV23 = 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine.

* Minimum interval between sequential administration of PCV13 and PPSV23 is 8 weeks; PPSV23 can be given later than 6–12 months after PCV13 if this window is missed.

ÖZET

- **KPA 13, 65 yaş ve üstü yetişkinlerde etkinlik gösterdi**
 - %45,56 (% 95,2 GA 21,82%-62,49%; p=0,0006) AT-TGP'in ilk epizodunu önlemek için
 - %45,00 (% 95,2 GA 14,21%-65,31%; p=0,0067) NB/NI AT-TGP'in ilk epizodunu önlemek için
 - %75,00 (%95 GA 41,43%-90,78%; p=0,0005) AT-IPH'i önlemek için
 - Pediyatrik deneyimle kıyaslanabilir
- **13 aşı serotipinin hepsi dolaşımdadır**
 - Etkinlik 3, 7F, 19A serotipleri için en belirgin
 - 2006'dan itibaren Hollandalı çocuklarda KPA(3+1), Mart 2011'de uygulanan Synflorix (10-valanlı) (3+1)
- **MITT popülasyon sonuçları protokol uyarınca popülasyon sonuçlarını destekler**
- **4 yıllık takip boyunca aşı etkinliğinin devamlılığı**
 - Ortalama takip süresi 3,97 yıldır
- **Bu çalışmada KPA13'ün güvenlilik profili KPA 13'ün yetişkinlerdeki önceki çalışmaları ile tutarlıydı**

PCVs : >11 milyon pnömokokal hastalığa bağlı ölümün >300,000 prematur ölümün önümüzdeki 10 yılda önlenmesi bekleniyor.

Günümüzde yaşlılarda ölümlerin en önemli nedenlerinin başında pnömoniler geliyor

Sigara kullanımı ve diğer risk faktörleri yaygın

Pnömokok ve influenza aşılı bu nedenle çok önemli

Teşekkürler

