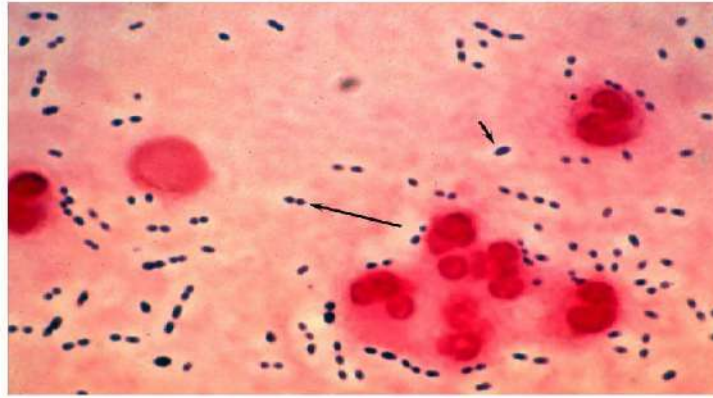


PNÖMOKOK HASTALIK YÜKÜ VE AŞI

Prof. Dr. Neşe Saltoğlu
İstanbul Üniversitesi -Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

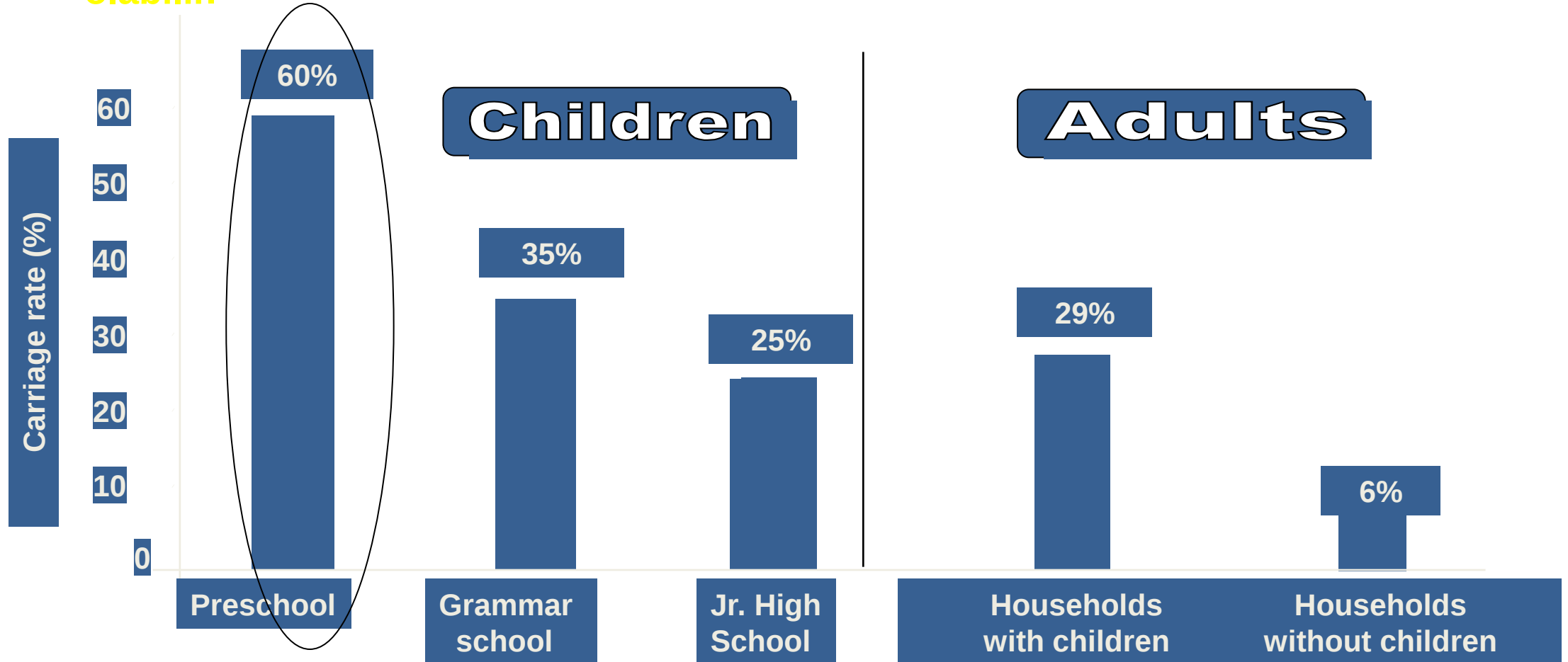
PNÖMOKOK HASTALIĞI



Streptococcus pneumoniae nın 90 dan fazla serotipi vardır.
Tüm dünyada görülen enfeksiyonlar yaklaşık -20 serotipden kaynaklanır.
Kapsül polisakkaridi en önemli virölans faktörüdür.
Kapsül polisakkaridine karşı gelişen antikorlar koruyucudur

NAZOFARINGEAL PNÖMOKOK TAŞIYICILIĞI

Okul çağı çocuğu olanların %20-60'ı taşıyıcı olabilir.



Pnömonokal hastalık¹

İnvaziv

Menenjit

Bakteriyemi

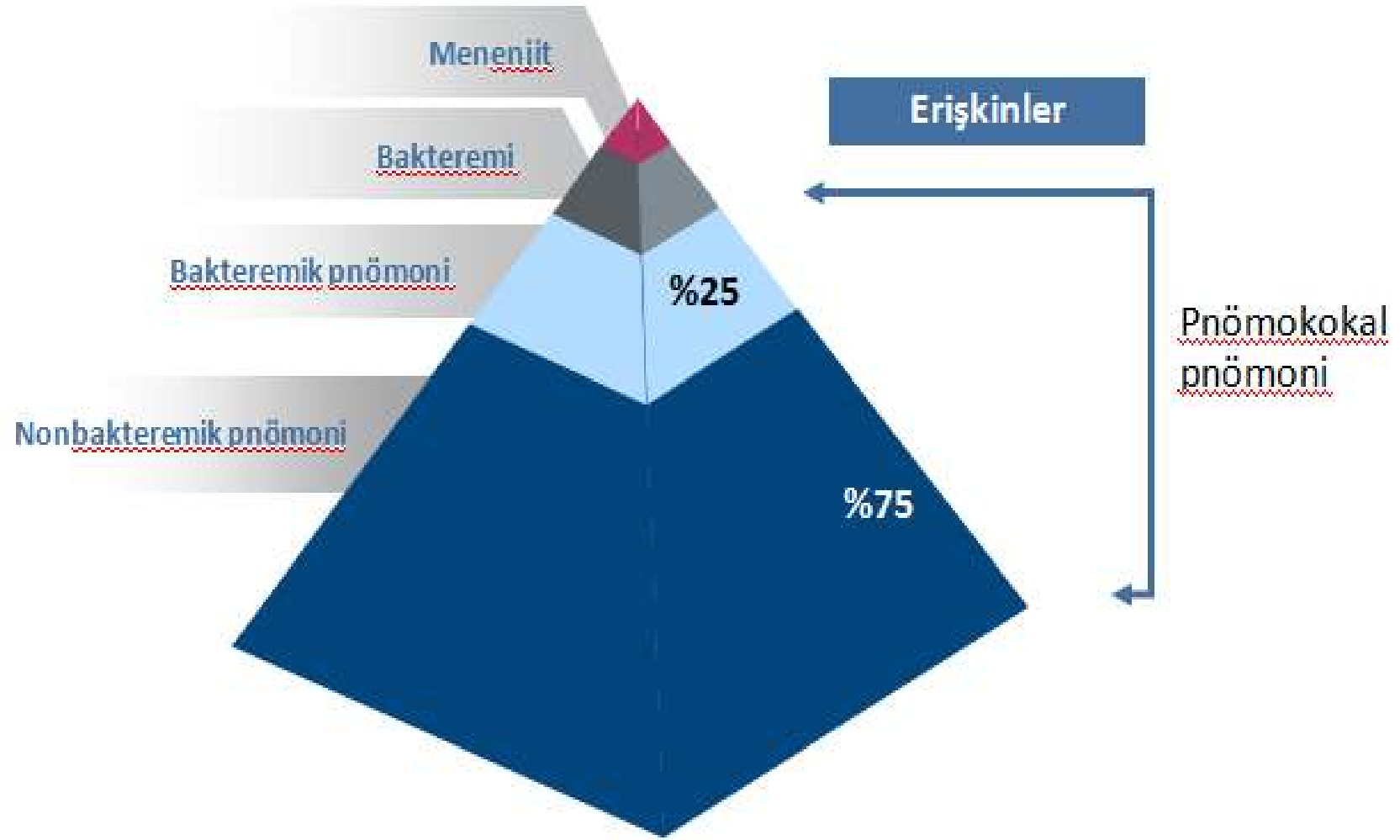
Pnömoni

- ~25% invaziv²
- ~75% noninvaziv

Noninvaziv
(mukozal)

Akut
otitis media

Sinüzit



Ülkemizde alt solunum yolu enfeksiyonları, ölüm nedenleri arasında 5. sırada yer almaktadır.¹

1. Türk Toraks Derneği, Pnömoni Tedavi Uzmanı Raporu, 2009, Cilt 10 , Ek 9. http://www.turkthoracj.org/sayilar/147/buyuk/pdf_Toraksder_6391.pdf Son erişim tarihi: 02.04.2018

TGP* yıllık insidans
%1.15¹

TGP*'ye bağlı mortalite¹

- ① Ayakta tedavi edilen hastalarda: %1-%5
- ② Hastanede tedavi edilen olgularda: %12
- ③ Yoğun bakım desteği gerektiren hastalarda: %40

PNÖMOKOKAL HASTALIKLARIN YÜKÜ

MORTAL

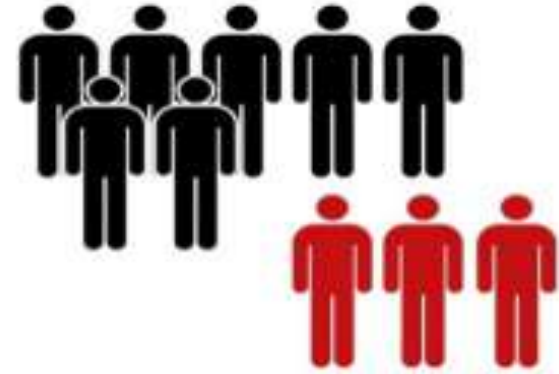
- PP (%5-7->%40), Bakteremi (%20-60)
- USA-40.000 ölüm/yıl
- Türkiye’de mortalite: %10,3 – %60,0



Pnömonide 20 de 1
ölüm



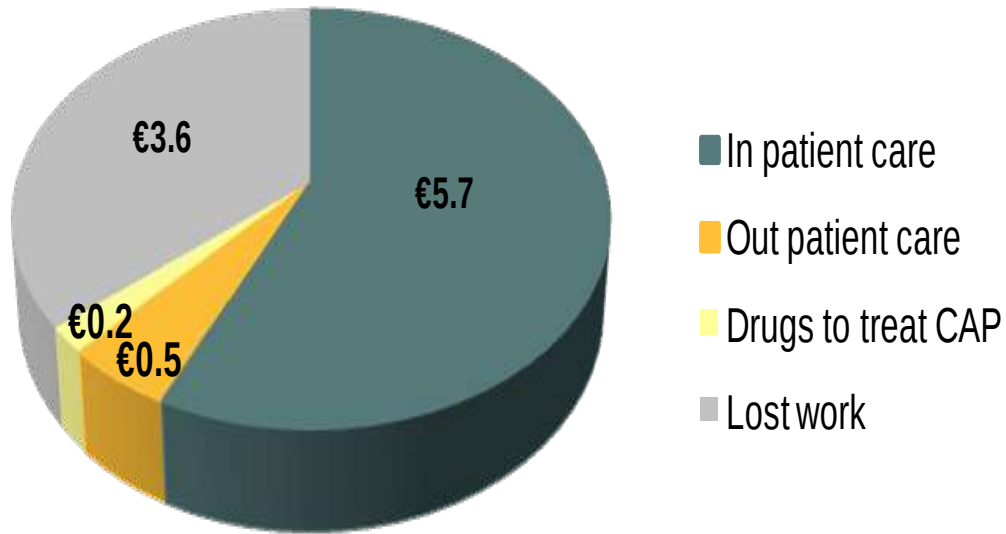
Bakteremide 5 te 1
ölüm



Menenjitte 10 da 3 ölüm

YATAN HASTA VE RİSK GRUPLARININ MALİYETİ

Annual costs of pneumonia in Europe
(€billion)*



*Avrupada pnömonide
total maliyet €10.1milyar

**En sık karşılaşılan komorbid
hastalık KOAH-Diyabet**

Yatan hastalarda maliyet daha fazla

65 yaş altı: 2600 TL (ortalama)

65 yaş üzeri: 4600 TL (ortalama)

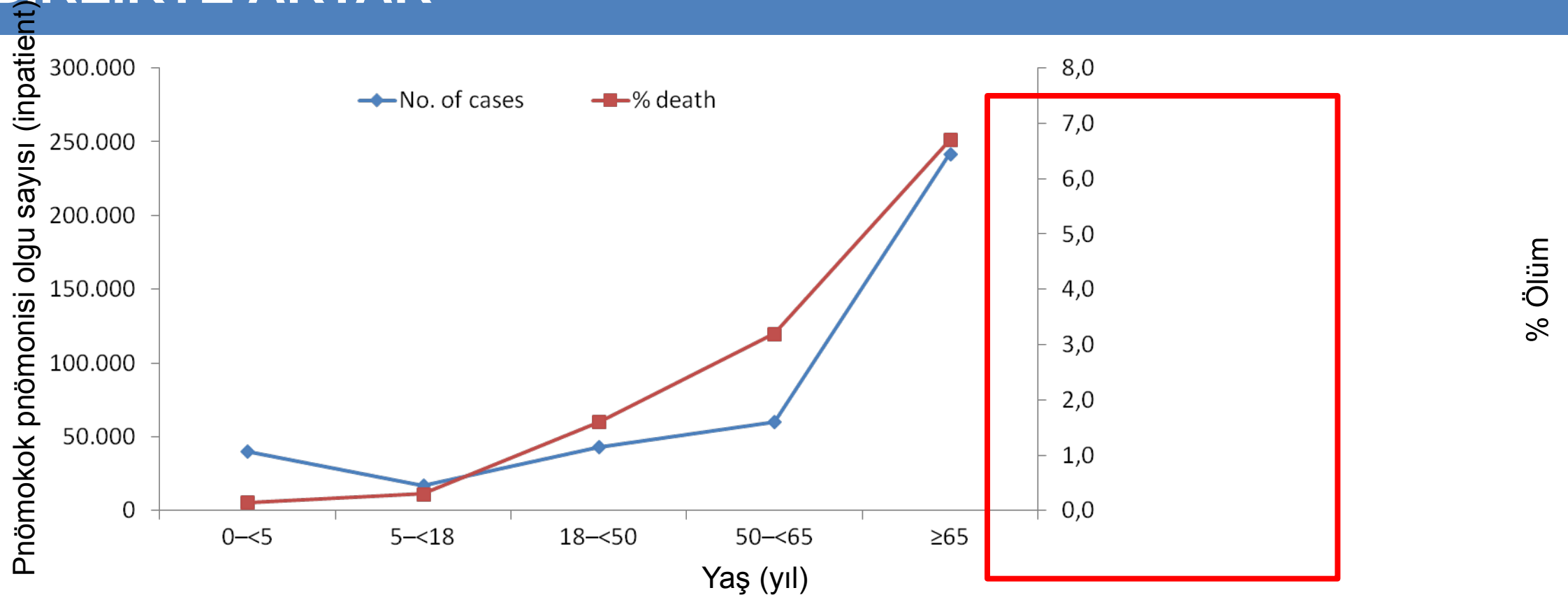
PNÖMOKOK: RİSKİ ARTTIRAN DURUMLAR

- Kalp hastalığı
- Akciğer hastalığı
- Diyabet
- Siroz
- Orak hücreli anemi
- BOS kaçağı
- Alkolizm
- Koklear implant

Yüksek risk

- Hodkin lenfoma
- Lösemi
- Böbrek yetmezliği
- Multipl myelom
- Nefrotik sendrom
- HIV /AIDS
- Aspleni
- Organ transplant alıcıları

ERİŞKİNLERDE PNÖMOKOK PNÖMONİSİ YÜKÜ YAŞLA BİRLİKTE ARTAR



Tahmini Pnömonokok Pnömoni Olgusu (Yataklı Hasta) Sayısı ve Buna Bağlı Mortalite (ABD, 2004)

**Risk grupları ve yaşlılarda insidans yüksek,
mortalite 2-8 kat yüksek**

ÖZELLİKLE KRONİK AKCİĞER HASTALIĞI OLAN YAŞLILARDA İNVAZİF PNÖMOKOKAL HASTALIK RİSKİ ARTAR

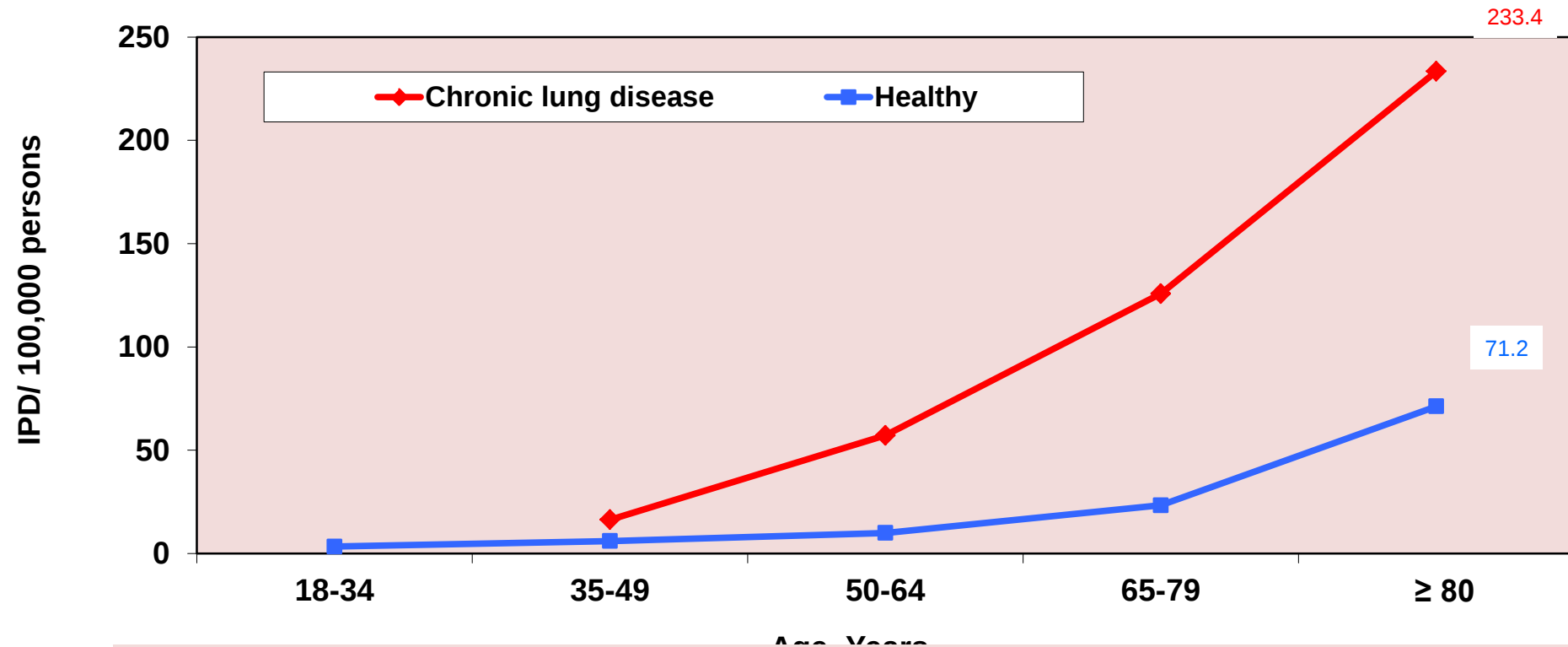
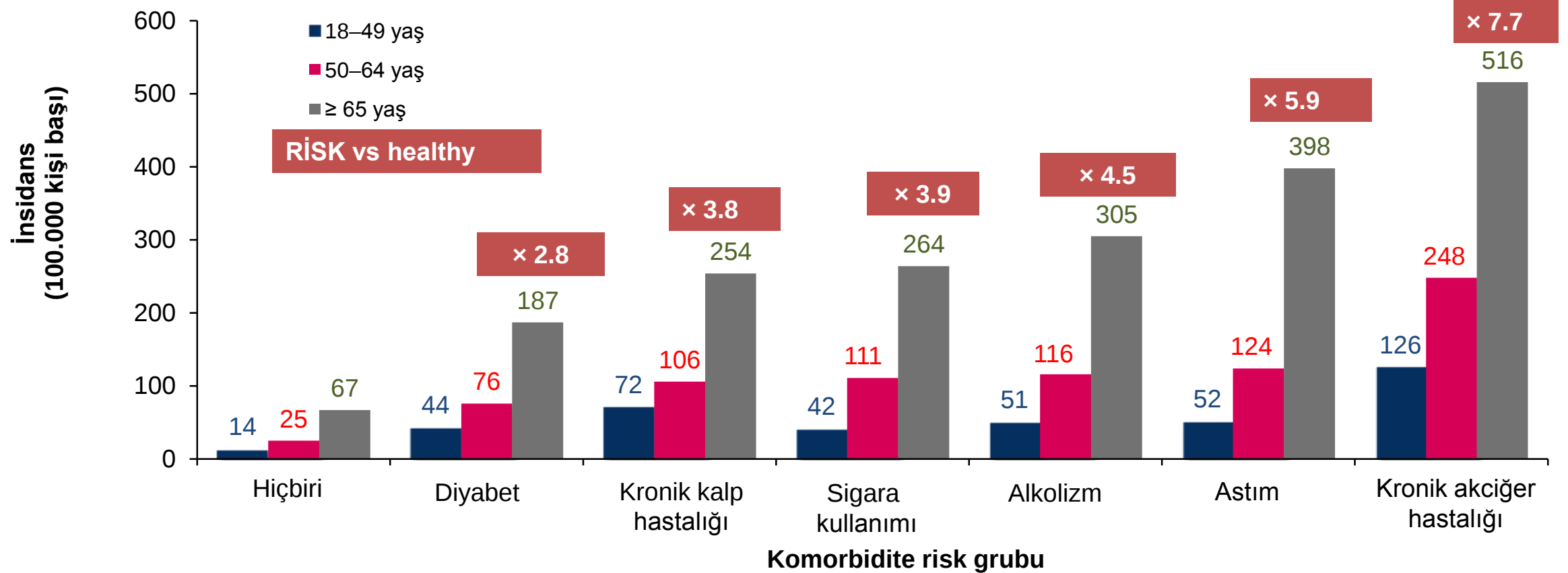


Figure 4: Age-specific incidence of Invasive Pneumococcal Disease in healthy adults versus patients with Chronic lung disease.

Adapted from Kyaw and al, 2005

PNÖMOKOKAL PNÖMONİ

Data from a retrospective cohort study from three large, longitudinal, US healthcare databases of medical and outpatient pharmacy claims from 2007 to 2010*



*18–49 yaş, 50–64 yaş ve ≥ 65 yaş grupları, sırasıyla toplam 49.3 milyon, 30.6 milyon ve 11.7 milyon kişi gözlem yılına katkıda bulunmuştur.

Kaynak: 1. Shea KM, et al. Open Forum Infect Dis. Published online May 8, 2014. doi:10.1093/ofid/ofu024.

RİSKİ ARTTIRAN DURUMLAR

Sigara içicilik



Astım hastalığı



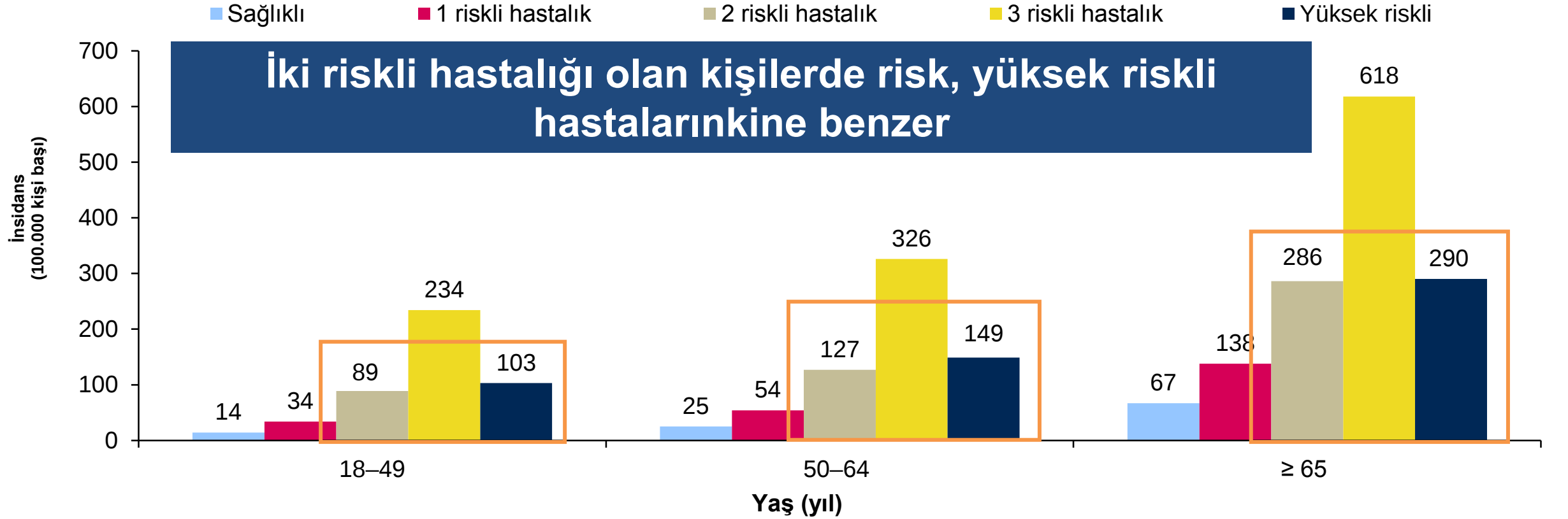
KRONİK BÖBREK HASTALARINDA PNÖMONİ RİSKİ YÜKSEK

- **Hemodiyaliz hastasında risk**

- 1990 yılında 100 hasta yılında 24.8 ,
- 2001de 100 hasta yılında risk 30.6

- **Diyaliz hastalarında pnömokoklar pnömonilerin %53 den sorumlu**

ABD’de erişkinlerde komorbidite sayısına göre pnömokokal pnömoninin
yıllık tahmini insidansı, 2007–2010*



*18–49 yaş, 50–64 yaş ve ≥ 65 yaş grupları, sırasıyla toplam 49.3 milyon, 30.6 milyon ve 11.7 milyon kişi gözlem yılına katkıda bulunmuştur.

Not: RİSKli — alkolizm, astım, kronik kalp hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kronik akciğer hastalığı, diyabet, nöromusküler/nöbet hastalığı ve sigara dahil olmak üzere ≥1 kronik hastalığı olan immün sistemi zayıflamış kişiler.

1. Shea KM, et al. Open Forum Infect Dis. Published online May 8, 2014. doi:10.1093/ofid/ofu024. Figure adapted from data from reference 1.

***S. pneumoniae*, Kronik Lenfoid Lösemi (KLL) hastalarında en fazla izole edilen patojen**

Hastaların %60-80'inde enfeksiyonlar mortaliteye neden olur.²

- KLL hastalarında konjuge pnömokok aşısının erken dönemde uygulanması önerilmekte

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18053620>
2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4266633/>

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Incidence of pneumonia and risk factors among patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy

Chin-Nan Chu¹, Chih-Hsin Muo², Shang-Wen Chen^{1,3,6*}, Shu-Yu Lyu^{4*} and Donald E Morisky⁵

Abstract

Background: This study investigated the incidence and patient- and treatment-related risk factors related to pneumonia acquired during radiotherapy (PNRT) in head and neck cancer (HNC) patients.

Methods: Using the universal insurance claims data, 15,894 total HNC patients between 1998 and 2007 were included in this analysis. PNRT was defined as the occurrence of pneumonia within 90 days of the commencement of radiotherapy. Information also included some demographic characteristics, treatment-related factors, and comorbidities. Appropriate statistical tests were performed to assess the difference between patients with and those without PNRT. A logistic regression was used to estimate the odds ratio (OR) of PNRT among the variables examined.

Results: In total, 772 patients (4.86%) were identified with PNRT as the case group, whereas 15,122 subjects of the same cancer without PNRT formed the control group. Of patients with PNRT, 632 (81.9%) were hospitalized with a mean length of stay of 25.9 days. Results from the multiple logistic regression showed that an older age and certain comorbidities were associated with an increased risk of PNRT. Patients with cancer of the tongue, buccal mucosa, oropharynx, and hypopharynx/larynx were at particularly higher risk (OR = 1.28, 1.28, 1.67, and 1.74, respectively). Compared to radiotherapy alone, concurrent chemoradiotherapy had no effect on the PNRT. Patients in the PNRT group had higher overall medical costs and length of stay.

Conclusion: The incidence of PNRT in HNC patients receiving radiotherapy was approximately 5%. Notably, an older age, certain comorbidities, and certain specific tumor sites were associated with an increased risk.

Keywords: Head and neck cancer, Radiotherapy, Pneumonia, Risk factors

KORUNMA: PNÖMOKOK AŞISI İÇİN GEREKÇELER!

- Yaşamı tehdit eden pnömokok hastalığını önleme
 - Ölümünün en azından yarısı aşı ile önlenir.
- Hastalık geçişini azaltma
- Taşıyıcılığı azaltma
 - Pnömonokok aşısı aşı serotipinin taşıyıcılığını azaltmakta
- Sekonder kazanç
 - Antibiyotik direncinde azalma sağlama
 - Antibiyotik etkinliğinin geri dönmesi

Over the 2 yr outcome period, pneumococcal vaccination is associated with	Reduction	p-value
Reduction in the number of hospitalizations for pneumonia	43%	.005
Reduction in the RISK of death	29%	.008

- 
- Cumulative 2-year net cost-saving associated with pneumococcal vaccination: US\$294 per vaccinee
 - *In every scenario, vaccination was found to be a cost-saving strategy*

(37) Nichol K L. and al. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease, Arch Intern Med 1999; 159:2437-2442.

LOUSVILLE ÇALIŞMASI¹

KPA13 65 yaş ve üzeri erişkinlerde aşı tipi toplumda gelişen pnömonide anlamlı azalma sağlar.¹

65 yaş ve üzeri erişkinlerde
KPA13* serotiplerine bağlı TGP'yi **%73**
oranında önlemiştir.¹

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Clinical effectiveness of pneumococcal vaccination against acute myocardial infarction and stroke in people over 60 years: the CAPAMIS study, one-year follow-up

Angel Vila-Corcoles^{1,2*}, Olga Ochoa-Gondar¹, Teresa Rodriguez-Blanco², Antonia Gutierrez-Perez², Angel Vila-Rovira², Frederic Gomez³, Xavier Raga⁴, Cinta de Diego¹, Eva Satue¹ and Elisabet Salsench¹, for EPIVAC Study Group¹

Abstract

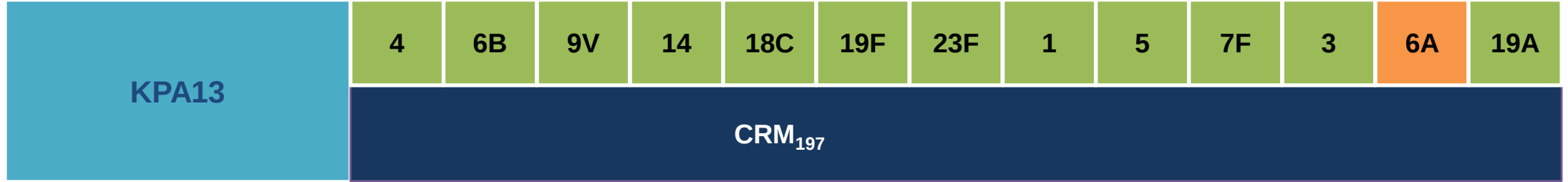
Background: Conflicting results have been recently reported evaluating the relationship between pneumococcal vaccination and the risk of thrombotic vascular events. This study assessed the clinical effectiveness of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV23) against acute myocardial infarction and ischaemic stroke in older adults.

Methods: Population-based prospective cohort study conducted from December 1, 2008 until November 30, 2009, including all individuals ≥ 60 years-old assigned to nine Primary Care Centres in Tarragona, Spain ($N = 27,204$ individuals). Primary outcomes were hospitalisation for acute myocardial infarction and/or ischaemic stroke. All cases were validated by checking clinical records. The association between pneumococcal vaccination and the risk of each outcome was evaluated by Multivariable Cox proportional-hazard models (adjusted by age, sex, influenza vaccine status, presence of comorbidities and cardiovascular risk factors).

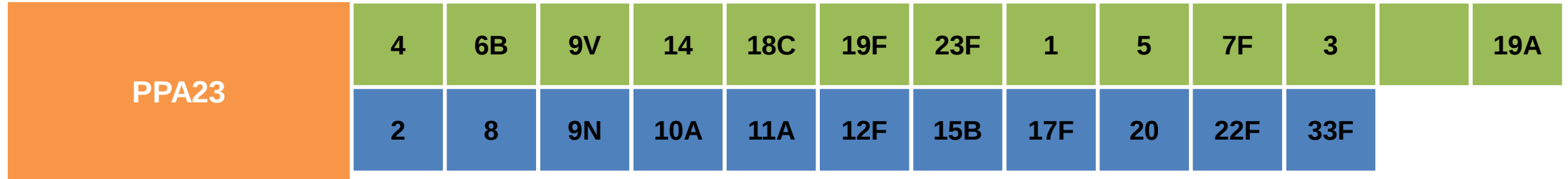
Results: Cohort members were followed for a total of 26,444 person-years, of which 34% were for vaccinated subjects. Overall incidence rates (per 1000 person-years) were 4.9 for myocardial infarction and 4.6 for ischaemic stroke. In the multivariable analysis, vaccination was associated with a marginally significant 35% lower risk of stroke (hazard ratio [HR]: 0.65; 95% confidence interval [CI]: 0.42-0.99; $p = 0.046$). We found no evidence for an association between pneumococcal vaccination and reduced risk of myocardial infarction (HR: 0.83; 95% CI: 0.56-1.22; $p = 0.347$).

Conclusions: Our data supports a benefit of PPV23 against ischaemic stroke among the general population over 60 years, suggesting a possible protective role of pneumococcal vaccination against some acute thrombotic events.

ERİŞKİN PNÖMOKOK AŞILARI



12 Ortak serotip



Polisakkarid aşı^{1,2}

- Polisakkarid antijenler ihtiva eder.
- Antikor üretimi için B hücrelerini uyarır.
- T hücreden bağımsız immün yanıt sağlar.



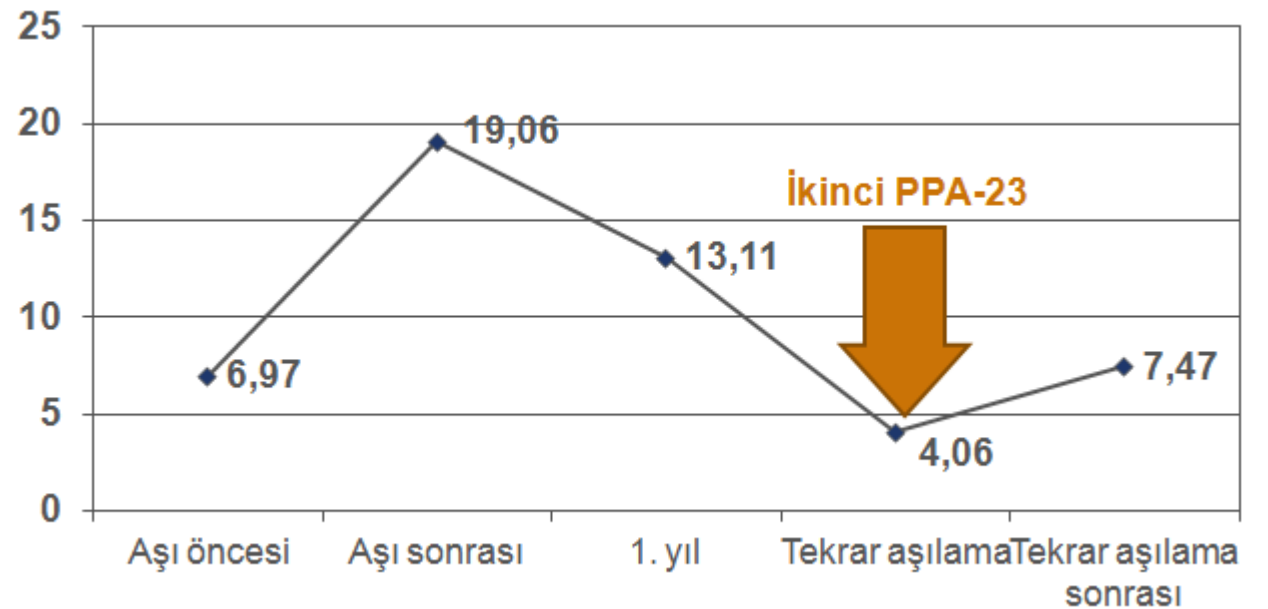
Konjüge aşı^{1,2}

- Taşıyıcı bir protein ile kovalent olarak bağlı polisakkarid antijenler ihtiva eder.
- B hücrelerinin antikor üretmesi için T hücrelerini uyarır ve immün bellek üretir.
- T hücre bağlı immün yanıt sağlar.



Temel özellikler	Polisakkarid aşı (PPA23)	Konjuge aşı (KPA13)
Bağışıklık Yanıtı	Bellek T lenfositleri oluşturmaz	Bellek T lenfositleri oluşturur
Antikor Düzeyi	Düşük antikor düzeyi	Yüksek antikor düzeyi
İmmün Yanıt	Kısa dönemli	Uzun dönemli
Nazofarengeal taşıyıcılığı	Azaltmaz (uzun dönemde)	Azaltır
Tekrarlayan dozların etkisi	İmmün körleşme olur	Olmaz (etki artar)
İçeriği	Polisakkarid	Polisakkarid+ Difteri proteini
Gebelik risk kategorisi	B	B
Piyasa ismi	Pneumo-23 / Pneumovax-23	Prevenar-13

İlk PPA'ında 5 yıl sonra yapılanda antikor yanıtı ve süresi daha düşük olur.
3.den sonra daha da düşer; 3 kez yapmak akılcı değil (immün körleşme=immün yorgunluk)



PNÖMOKOK EPİDEMİYOLOJİSİNDE KONJUGE AŞININ ETKİSİ

- Çocuklarda invazif hastalık oranlarında azalma
- Nazal taşıyıcılıkta azalma
- Herd etki (Aşılanmamış çocuk ve erişkinde infeksiyonunda azalma)
- Antibiyotik dirençli infeksiyonda azalma

CAPITA*

Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoni
Bağışıklama Çalışması^{1,2}



**65 YAŞ VE ÜZERİ
PNÖMOKOK AŞISI UYGULANMAMIŞ²
84,496 GÖNÜLLÜ**

TOPLUMDA GELİŞEN PNÖMOKOKAL PNÖMONİDE AZALMA

%45⁵⁶

AŞI TİPİ

%45

AŞI TİPİ
NON-İNVAZİV

PNÖMOKOKAL HASTALIKTA AZALMA

%75

AŞI TİPİ
İNVAZİV



13 VALANLI KONJUGE
PNÖMOKOK AŞISI



PLASEBO
KONTROLÜ

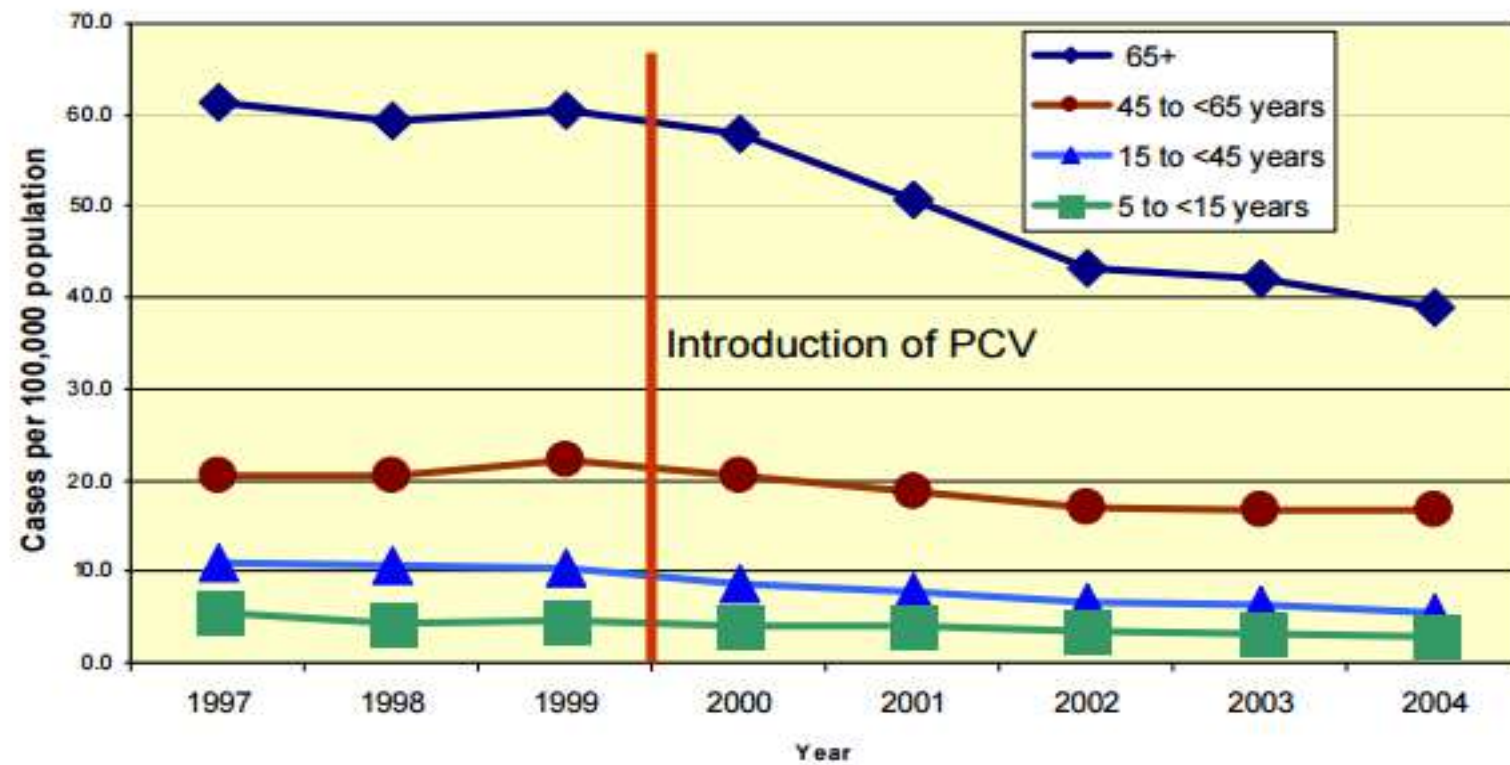


RANDOMİZE



EN BÜYÜK ERİŞKİN
AŞI ÇALIŞMALARI'NDAN²

Trends in invasive pneumococcal disease after PCV introduction



FARMAKO EKONOMİK DEĞERLENDİRME

- Prevenar aşısı programının ekonomik değerlendirmesi 11 ülkede ortaya konulmuştur
 - Australia, Canada, Finland, Germany, Italy, Netherlands, Norway, Spain, Switzerland, UK and US
- Prevenar rutin immunizasyonun pnömokok hastalığının tedavisi ile ilgili maliyetleri azaltmıştır

CDC PNÖMOKOK AŞI ÖNERİLERİ KİMLER AŞILANMALI ?

- 65 yaş ve üzeri erişkin
- İmmunosupresif hastalar
- Kronik KVH
- Kronik akciğer hastalığı
- Kronik karaciğer hastalığı
- BOS kaçağı
- Diyabet
- Alkolizm
- Splenektomi
- Kohlear cisim takılanlar

**Yaşam koşulları ile ilişkili
pnömokok aşı önerileri**

2 yıl ve üzeri bakım evinde yaşama

Kronik bakım ihtiyacı

ACIP ÖNERİLERİ ERİŞKİN PNÖMOKOK AŞI

		Başlangıç dozu	İlave dozlar
≥65 yaş erişkinlerin tümü	Daha önce pnömokok aşısı yapılmamış*	1 doz KPA13**	1 doz PPA2323 [†] (KPA13 dozundan 6 ila 12 ay sonra)
	≥65 yaşında PPA23 ile aşılanmış	1 doz KPA13 (en son PPA2323 dozundan en az 1 yıl sonra)	
	65 yaşından önce PPA23 ile aşılanmış ancak şu an ≥65 yaşında olanlar	1 doz KPA13 (en son PPA2323 dozundan en az 1 yıl sonra)	1 doz PPA2323 [†] (en son PPA2323 dozundan ≥5 yıl sonra)
≥19 yaş immün sistemi zayıflamış kişiler	Daha önce pnömokok aşısı yapılmamış	1 doz KPA13	1 doz PPA2323 [†] (KPA13 dozundan ≥8 hafta sonra)
	Daha önce aşılanmış (PPA23)	1 doz KPA13 (en son PPA2323 dozundan en az 1 yıl sonra)	1 dose of PPA23 [†] (KPA13 dozundan ≥8 hafta sonra ve en son PPA2323 dozundan ≥5 yıl sonra)

TC SAĞLIK BAKANLIĞI GENELGESİ

Pnömonokok Aşıları Uygulama Şeması:

1. Altta Yatan Kronik Hastalığı Olan Bireylerde Pnömonokok Aşılama Şeması:

Konjuge pnömonokok aşısı (KPA) ve polisakkarit pnömonokok (PPA23) aşılması açısından yüksek risk altındaki kişiler şunlardır:

Kronik kalp hastalığı olan (özellikle siyanotik konjenital kalp hastalığı ve kardiyak yetmezlik); kronik akciğer hastalığı (astım hastaları dâhil), diabetes mellitus, BOS kaçağı, koilear implant, orak hücreli anemi ve diğer hemoglobinopatiler, fonksiyonel ya da anatomik aspleni, HIV enfeksiyonu, kronik renal yetmezlik, nefrotik sendromu içeren immün sistemi baskılanmış kişiler, radyasyon terapisi ya da immünsupresif tedavi verilen hastalıklar, Hodgkin hastalığı ve malign kanserler lenfoma, lösemi, yaygın malignensi, solid organ transplantasyonu, konjenital ya da edinsel immün yetmezlikler, multiple miyelom, alkolizm, kronik karaciğer hastalığı olan kişilerdir.

Yaş (ay)	Önceki Aşılanma Durumu ¹	Uygulama Şeması
<23 ay	Hiç aşısız	2-4 doz (Yaşına ve aşı takvimine uygun KPA-13 aşısı uygulanır) (<2yaşta PPA-23 uygulanmaz)
24-71 ay	En az 2 doz olmak üzere KPA13 ile yaşına göre tam aşıli ise	1 doz PPA23
	Aşılanmamış ya da KPA7 ile 3 doz veya daha az aşılanmış olanlar. (Bu gruptakiler en fazla 1 doz KPA13 almış olsa bile)	8 hafta arayla iki doz KPA13, en az 8 hafta sonra PPA23 ²
	4 doz KPA7 ya da yaşına uygun tamamlanmış KPA7 uygulaması var,	1 doz KPA13 (KPA7 den en az 8 hafta sonra), en az 8 hafta sonra PPA23 ²
72 ay-18 yaş ³	KPA13 ve PPA23 alınmış	1 doz KPA13, en az 8 hafta sonra PPA23
	KPA13 almış, PPA23 alınmış	Son KPA13'den en az 8 hafta sonra PPA23
	PPA23almış, KPA13 alınmış	Son PPA23'den en az 8 hafta sonra KPA13
19-64 yaş ³	KPA13 ya da PPA23 alınmış	1 doz KPA13, en az 8 hafta sonra PPA23
	1 ya da daha fazla PPA23	PPA23 den en az 1 yıl sonra 1 doz KPA13
65 yaş ve üzeri	Daha önce PPA23 ve KPA 13 alınmış	1 doz KPA13 en az 8 hafta sonra 1 doz PPA23 ⁴
	1 ya da daha fazla doz PPA23 almış	PPA23 den en az 1 yıl sonra 1 doz KPA13
	65 yaşından önce, 1 ya da daha fazla doz PPA23 almış	1 doz PPA23 aldıysa PPA23 den en az 1 yıl sonra KPA13, KPA13'den en az 1 yıl sonra ve PPA23'den en az 5 yıl sonra olmak üzere 1 doz PPA23 2 doz veya fazla PPA23 yapılmış ise PPA23 den 1 yıl sonra KPA13

Sağlık Bakanlığı'nın tanımladığı pnömokok açısından risk altındaki kişiler :

- ✓ Kronik kalp hastalığı olan (özellikle siyanotik konjenital kalp hastalığı ve kardiyak yetmezlik)
- ✓ Kronik akciğer hastalığı (astım hastaları dâhil),
- ✓ Diyabet,

Sağlık Bakanlığı'nın tanımladığı pnömokok aşılması açısından yüksek risk altındaki kişiler:

- ✓ BOS kaçağı, kohlear implant, orak hücreli anemi ve diğer hemoglobinopatiler,
- ✓ Fonksiyonel ya da anatomik aspleni, HIV enfeksiyonu, kronik renal yetmezlik, nefrotik sendromu içeren immün sistemi baskılanmış kişiler,
- ✓ Radyasyon terapisi ya da immunsupresif tedavi verilen hastalıklar,
- ✓ Hodgkin hastalığı ve malign kanserler lenfoma, lösemi, yaygın malignensi,
- ✓ solid organ transplantasyonu,
- ✓ konjenital ya da edinsel immün yetmezlikler,
- ✓ multiple miyelom, alkolizm,
- ✓ Kronik karaciğer hastalığı

S.B. HALK SAĞLIĞI KURUMU

PPA23 TEKRAR AŞILAMA ÖNERİSİ

- Kronik akciğer hastalığı, kronik kalp hastalığı, diyabet dâhil metabolik hastalıklar, alkol ve madde bağımlıları, kronik karaciğer hastalıkları, siroz durumlarında PPA23 tek doz önerilir. Tekrar aşılmasına gerek yoktur.
- **24 ay-64 yaş grubunda olup** orak hücreli anemi ve diğer hemoglobinopatiler, fonksiyonel ya da anatomik aspleni, konjenital ya da kazanılmış immun yetmezlikler; HIV enfeksiyonu; kronik renal yetmezlik, nefrotik sendrom, radyasyon terapisi yada immunsupresif ilaçlarla tedavi verilen hastalıklar, Hodgkin hastalığı ve malign kanserler, lenfoma, lösemi, yaygın malignensi, solid organ transplantasyonu, multiple miyelom hastalığı olan çocuklara, ve Kohlear implant uygulananlara **ilk dozdan 5 yıl sonra sadece bir kez olmak üzere 1 doz PPSV23 tekrar uygulanır.**

- 
- BOS kaçağı gibi nedenlerle tekrarlayan menenjit (2 ve daha fazla) geçirenlere, menenjitin nedeni gösterilmiş ve kontrol altına alınmış veya düzeltilmiş ise, tekrar aşılama gerekli değildir, ancak herhangi bir neden gösterilememiş ise, risk devam ettiği için ilk dozdan 5 yıl sonra sadece bir kez olmak üzere 1 doz PPA23 tekrar uygulanır
 - **65 yaş ve üzerinde PPSV23 ile aşılanmış kişiler için tekrar dozuna gerek yoktur**

ÖNCEDEDEN PPSV 23 AŞILI HASTAYA NE YAPILMALI?

- **19 yaş ve üzeri komorbid durumlarda**
- Önceden PPA23 aşı yapılmış ise **son dozdan bir yıl sonra KPA13** uygulanmalı
- İlave PPA23 gerekli ise KPA13ten sonra en az 8 hafta geçmeli ve son PPA23ün üzerinden 5 yıl geçmeli

- 
- **65 yaş altında KPA 13 kullanmış hastada 65 yaşında tekrar KPA13 yapılmalı mı?**
 - KPA13 ü tekrarlamaya gerek yoktur. Erişkinde yaşam boyu bir kez yapılır.
 - Ancak PPA- 23 aşısı 65 yaşında tekrarlanmalıdır.

- 
- **PPA 23 aldıktan sonra 1 yıl geçmeden KPA13 yapılan hastada doz tekrarlanmalı mı?**
 - Doz tekrarına gerek yoktur.

- **KPA13 yapıldıktan sonra 8 haftadan az sürede PPA 23 yapılırsa?**

- Enjeksiyon yerinde lokal reaksiyon oranı artabilir.
- Ancak doz tekrarlamaya gerek yoktur.

PNÖMOKOK AŞILARI BİRLİKTE VERİLEBİLİR Mİ?

- İki aşı aynı zamanda verilmemelidir.
- Her iki aşı gerekli ise; önce KPA 13 yapılmalı,
- PPSA immun sistemi baskılanmış hastada 8 hafta sonra, diğer grupta 1 yıl sonra yapılmalı

İnfluenza ile pnömokok aşıları birlikte verilebilir

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,² Daniel W. S. Chu,³ Doris Leung,² Terence Cheung,² Chi-Kuen Chan,² Cindy L. K. Lam,² Shao-Haei Liu,⁴ Chung-Ming Chu,² Pak-Leung Ho,¹ Sophia Chan,² Tai-Hing Lam,⁴ Raymond Liang,² and Kwok-Yang Yuen⁵

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

İki aşı verilenlerde ölüm, pnömoni , inme ve MI aşılanmayanlara göre daha düşük bulunmuş

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

Reprints or correspondence: Dr Kwok-Yang 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@hku.hk).

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

© 2010 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.

1098-4839/2010/5109-1007\$15.00

DOI: 10.1093/cid/cir007

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

YAŞLI HASTADA PNÖMOKOK AŞI ŞEMASI

Hasta 65 yaş üzeri ve hiç aşı olmadıysa



KPA 13

PPA 23

>1 yıl sonra

Hasta 65 yaş üzeri iken polisakkarid aşı olduysa



KPA 13

En az bir yıl sonra

Hasta 65 yaş altında iken polisakkarid aşı olduysa ve şimdi 65 yaşın üzerinde ise



KPA 13

PPA 23

En az bir yıl sonra

1 yıl sonra

İki polisakkarid aşı arası en az 5 yıl

Kanser hastalarında invazif pnömokok hastalık görülme riski **10 kat** daha fazla

Kanser tedavisinin aktif fazında B ve T lenfositlerin sayısı yetersizdir.

- Bu dönemde fırsatçı enfeksiyonların immün sistemi baskılanmış kanser hastalarında görülme riski artar, ayrıca toplumdan enfeksiyon olasılıkları yükselir.

KANSER HASTASINDA AŞI NE ZAMAN YAPILMALI?

- Pnömonokok aşısı yoğun kemoterapi süresi boyunca tercih edilmemelidir.

IDSA 2013 aşılama kılavuzu, kemoterapi öncesi ve kemoterapiden sonraki en az 3 ayda PREVENAR13®'ü öneriyor

- Erişkin kanser hastalarına 13 valan konjuge aşı, 23 valan konjuge aşıdan en az 8 hafta önce uygulanmalı²

Risk Group	Underlying Medical Condition	PCV13	PPSV23*	
		Recommended	Recommended	Revaccination at 5 years after first dose
Immunocompromised persons	Congenital or acquired immunodeficiencies [¶]	✓	✓	✓
	HIV infection	✓	✓	✓
	Chronic renal failure	✓	✓	✓
	Nephrotic syndrome	✓	✓	✓
	Leukemia	✓	✓	✓
	Lymphoma	✓	✓	✓
	Hodgkin disease	✓	✓	✓
	Generalized malignancy	✓	✓	✓
	Iatrogenic immunosuppression [‡]	✓	✓	✓
	Solid organ transplant	✓	✓	✓
	Multiple myeloma	✓	✓	✓

Clinical Infectious Diseases Advance Access published December 4, 2013

IDSA GUIDELINES

2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host

Lorry G. Rubin,¹ Myron J. Levin,² Per Ljungman,^{3,4} E. Graham Davies,⁵ Robin Avery,⁶ Marcie Tomblin,⁷ Athos Bousvaros,⁸ Shireesha Dhanireddy,⁹ Lillian Sung,¹⁰ Harry Keyserling,¹¹ and Insoo Kang¹²

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE ALICILARINDA AŞILAMA

- 3 doz KPA13
- HSKT ten 3-6 ay sonra başlanmalı
- GVHD yok ise 12 ay sonra 1 doz PPA23 yapılmalı
- Kronik GVHD varlığında 4. doz KPA13 olarak yapılmalı

TRANSPLANT BEKLEYEN HASTALAR İPH İÇİN RISKE SAHIPTIR.

CDC, ACIP TÜM IMMUNSUPRESE HASTALAR İÇİN, SOT HASTALAR DAHİL KPA 13 Ü ÖNERMEKTE

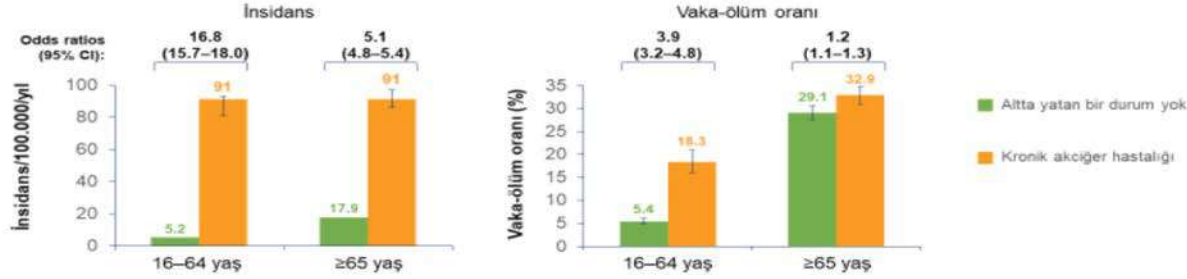
- Transplant öncesi KPA13 yapılmadı ise posttransplant 2-6 ay içerisinde yapılması önerilir.
- Zamanlama hastanın immunosupresyon derecesi bazında tanımlanır.

- SOT adayı son dönem böbrek hastalığı erişkin hastalar, SOT adayı 6 yaş altı çocuklar,
- Son dönem kalp, akciğer, böbrek hastaları
- KPA 13 aşısını almalı
- ≥ 2 yaş üzeri PPA23 aşısını da almalıdır.
- Son dönem kalp veya akciğer hastalığı, kronik karaciğer hastalığı (siroz dahil) olanlar PPSV23 aşısını **5 yıl sonra** bir doz daha almalı

önce KPA13 , 8 hafta sonrasında PPV23 yapılmalı.

Kronik akciğer hastalığı olanlarda daha Yüksek İPH Riski

İngiltere'de KAH olanlarda yaşa göre İPH yıllık insidansı ve vaka-ölüm oranları, 2008–2009*

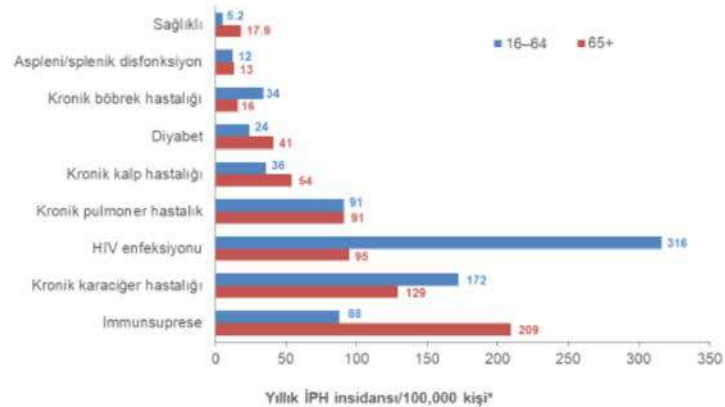


16-64 yaş arası 938, ≥65 yaş 2364 KAH, kronik bronşit ve enfizem (astım hariç) olan erişkinler

ONCE HASTALAR GELİR van Hoek AJ, et al. J Infect. 2012;65(1):17-24.

Komorbiditesi olan erişkinlerde İPH riski artar.

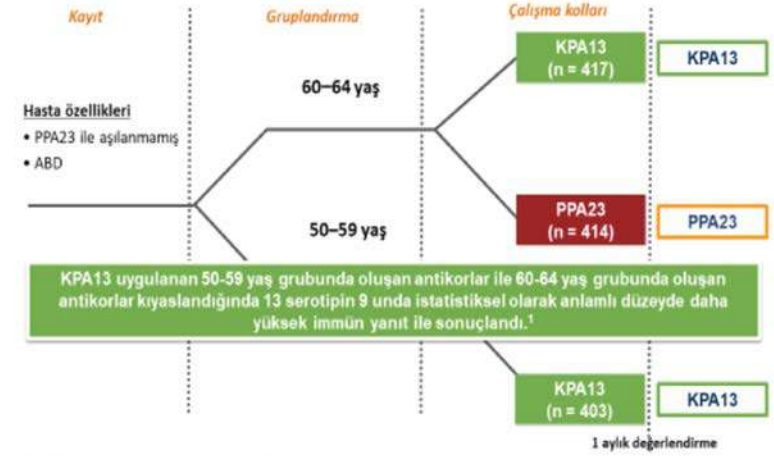
2002-2009 arasında İngiltere'de ulusal verilerden alınan laboratuvar ile doğrulanmış İPH vakaları ile yapılan retrospektif kohort çalışması



ONCE HASTALAR GELİR

Pnömonokok ile aşılanmamış erişkinlerde KPA13'ün fonksiyonel antikor yanıtının değerlendirildiği çalışma tasarımı¹

Pfizer Aşı



ONCE HASTALAR GELİR KPA13, 13 valan konjuge pnömokok ağısı; PPA23, polisakkarid pnömokok ağısı.
1. Jackson LA, et al. Vaccine 2013;31:3577–84.

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

Pfizer Aşı



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

ONCE HASTALAR GELİR



KPA13, CAPIA çalışmasında 65 yaş ve üzeri erişkinlerde VT pnömokokal pnömoniye karşı etkinlik sergilemiştir.

Mart 2015 tarihinde, EMA erişkinlerde (≥ 18 yaş erişkinler ve yaşlılar), pnömokokal pnömoninin önlenmesinde KPA13 aşısını onaylamıştır.

EMA, Avrupa İlaç Ajansı; KPA13, 13 valan konjüge pnömokok aşısı; KÜB, Kısa Ürün Bilgisi; VT, aşı tipi.

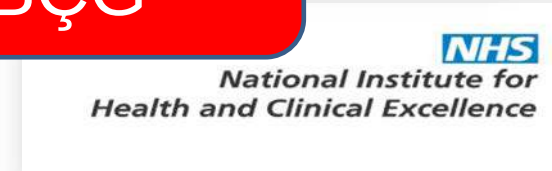
1. Murray CJ, et al. Lancet 2012;380:2197–223. 2. Vos T, et al. Lancet 2012;380:2163–96. 3. Lozano R, et al. Lancet 2012;380:2095–1284. 4. Torres A, et al. Thorax 2013;68:1057–65. 5. Lau D, et al. Ann Fam Med 2012;10(6):538–46. 6. Rehm SJ, et al. Postgrad Med 2012;124:71–9. 7. Krueger P, et al. BMC Geriatr 2010;10:44. 8. Badertscher N, et al. Int J Gen Med 2012;5:967–74. 9. Bonten MJM, et al. N Engl J Med 2015;372:1114–25. 10. Prevenar 13® SmPC 2015.

Please consult your local recommendations for more information.

Erişkinlerde Pnömonok Aşılması Önerilmektedir



**KLİMİK
EBÇG**



PNÖMOKOK AŞI YAN ETKİLERİ

Tüm aşı olanlarda

%33 olguda lokal reaksiyon gelişti

Anafilaksi veya febril reaksiyon saptanmadı

Orta şiddetli lokal reaksiyon

Orta şiddette sistemik reaksiyon nadir

Şiddetli sistemik reaksiyon nadir

Pnömonokok aşıları yan etkiler

Lokal reaksiyonlar

Polisakkarit aşı % 30%-50

Konjuge aşı %5%-49

Ateş, myalji

Polisakkarit aşı <1%

Konjuge aşı % 24%-35

SAGLIK BAKANLIGI HALK SAGLIGI MERKEZI ALTTA YATAN KRONIK HASTALIĞI OLAN BİREYLERDE PNÖMOKOK AŞILAMA ŞEMASI, 19 EKİM 2018

19-64 yaş ³ Risk grubu	KPA13 ya da PPA23 almamış	1 doz KPA13, en az 8 hafta sonra PPA23
	1 ya da daha fazla PPA23	PPA23 den en az 1 yıl sonra 1 doz KPA13
65 yaş ve üzeri	Daha önce PPA23 ve KPA 13 almamış	1 doz KPA13 en az 8 hafta sonra 1 doz PPA23 ⁴
	1 ya da daha fazla doz PPA23 almış	PPA23 den en az 1 yıl sonra 1 doz KPA13
	65 yaşından önce, 1 ya da daha fazla doz PPA23 almış	1 doz PPA23 aldıysa PPA23 den en az 1 yıl sonra KPA13, KPA13'den en az 1 yıl sonra ve PPA23'den en az 5 yıl sonra olmak üzere 1 doz PPA23
		2 doz veya fazla PPA23 yapılmış ise PPA23 den 1 yıl sonra KPA13

ACIP 2019

Pneumococcal Vaccines

ACIP recommends PCV13 based on shared clinical decision making for adults 65 years or older who do not have an immunocompromising condition and who have not previously received PCV13.

All adults 65 years or older should receive a dose of PPSV23.

- 
- 
- For high-risk persons, PPSV23 can be given 8 weeks or longer after PCV13, but the interval should be 12 months or longer for immunocompetent adults aged 65 years or older.
 - If PPSV23 is administered first, wait 12 months before administering PCV13.

The ACIP has clarified that a maximum of 3 doses of PPSV23 are recommended for high-risk persons, which includes immunocompromised persons and those with functional or anatomic asplenia.

The first booster dose is given 5 years or longer after the initial dose and 1 more dose is given if the second dose occurred before the person reached aged 65 years.

TABLE 1. Recommendations for 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) among adults aged ≥19 years

Medical indication group	Specific underlying medical condition	PCV13 for persons aged ≥19 years	PPSV23* for persons aged 19–64 years	PCV13 for persons aged ≥65 years	PPSV23 for persons aged ≥65 years
None	None of the below	No recommendation	No recommendation	Based on shared clinical decision-making [†]	1 dose; if PCV13 has been given, then give PPSV23 ≥1 year after PCV13
Immunocompetent persons	Alcoholism	No recommendation	1 dose	Based on shared clinical decision-making [†]	1 dose; if PCV13 has been given, then give PPSV23 ≥1 year after PCV13 and ≥5 years after any PPSV23 at age <65 years
	Chronic heart disease [§]				
	Chronic liver disease				
	Chronic lung disease [¶]				
	Cigarette smoking				
	Diabetes mellitus				
	Cochlear implant CSF leak	1 dose	1 dose ≥8 weeks after PCV13	1 dose if no previous PCV13 vaccination	1 dose ≥8 weeks after PCV13 and ≥5 years after any PPSV23 at <65 years
Immunocompromised persons	Congenital or acquired asplenia	1 dose	2 doses, 1st dose ≥8 weeks after PCV13 and 2nd dose ≥5 years after first PPSV23 dose	1 dose if no previous PCV13 vaccination	1 dose ≥8 weeks after PCV13 and ≥5 years after any PPSV23 at <65 years
	Sickle cell disease/other hemoglobinopathies				
	Chronic renal failure				
	Congenital or acquired immunodeficiencies**				
	Generalized malignancy				
	HIV infection				
	Hodgkin disease				
	Iatrogenic immunosuppression ^{††}				
	Leukemia				
	Lymphoma				
	Multiple myeloma				
	Nephrotic syndrome				
	Solid organ transplant				

Abbreviations: CSF = cerebrospinal fluid; HIV = human immunodeficiency virus.

* Only refers to adults aged 19–64 years. All adults aged ≥65 years should receive 1 dose of PPSV23 ≥5 years after any previous PPSV23 dose, regardless of previous history of vaccination with pneumococcal vaccine. No additional doses of PPSV23 should be administered following the dose administered at age ≥65 years.

[†] Recommendations that changed in 2019.

[§] Includes congestive heart failure and cardiomyopathies.

[¶] Includes chronic obstructive pulmonary disease, emphysema, and asthma.

** Includes B- (humoral) or T-lymphocyte deficiency, complement deficiencies (particularly C1, C2, C3, and C4 deficiencies), and phagocytic disorders (excluding chronic granulomatous disease).

^{††} Diseases requiring treatment with immunosuppressive drugs, including long-term systemic corticosteroids and radiation therapy.