

# **Αντιπνευμονιοκοκκίκος και αντιγριπικός εμβολιασμός: Τι γνωρίσουμε μέχρι σήμερα και τι αναμένουμε στο μέλλον**

**Ιωάννης Π. Κιουμής**

**Καθηγητής**

**Πνευμονολογίας και Λοιμωξιολογίας**

**Διευθυντής της Κλινικής Αναπνευστικής Ανεπάρκειας**

**Του Αριστοτέλειου Πανεπιστήμιου Θεσσαλονίκης**

**Γ. Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου»**

# Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

Δηλώνω ότι κατά την προηγούμενη πενταετία έχω λάβει είτε υπό τη μορφή ενίσχυσης του ερευνητικού μου έργου, είτε κάλυψης εξόδων συμμετοχής σε συνέδρια, είτε ως αμοιβή σε εκπαιδευτικές δραστηριότητες (δορυφορικές εκδηλώσεις), οικονομική υποστήριξη από τις Εταιρείες:

Pfizer

Elpen

Chiesi

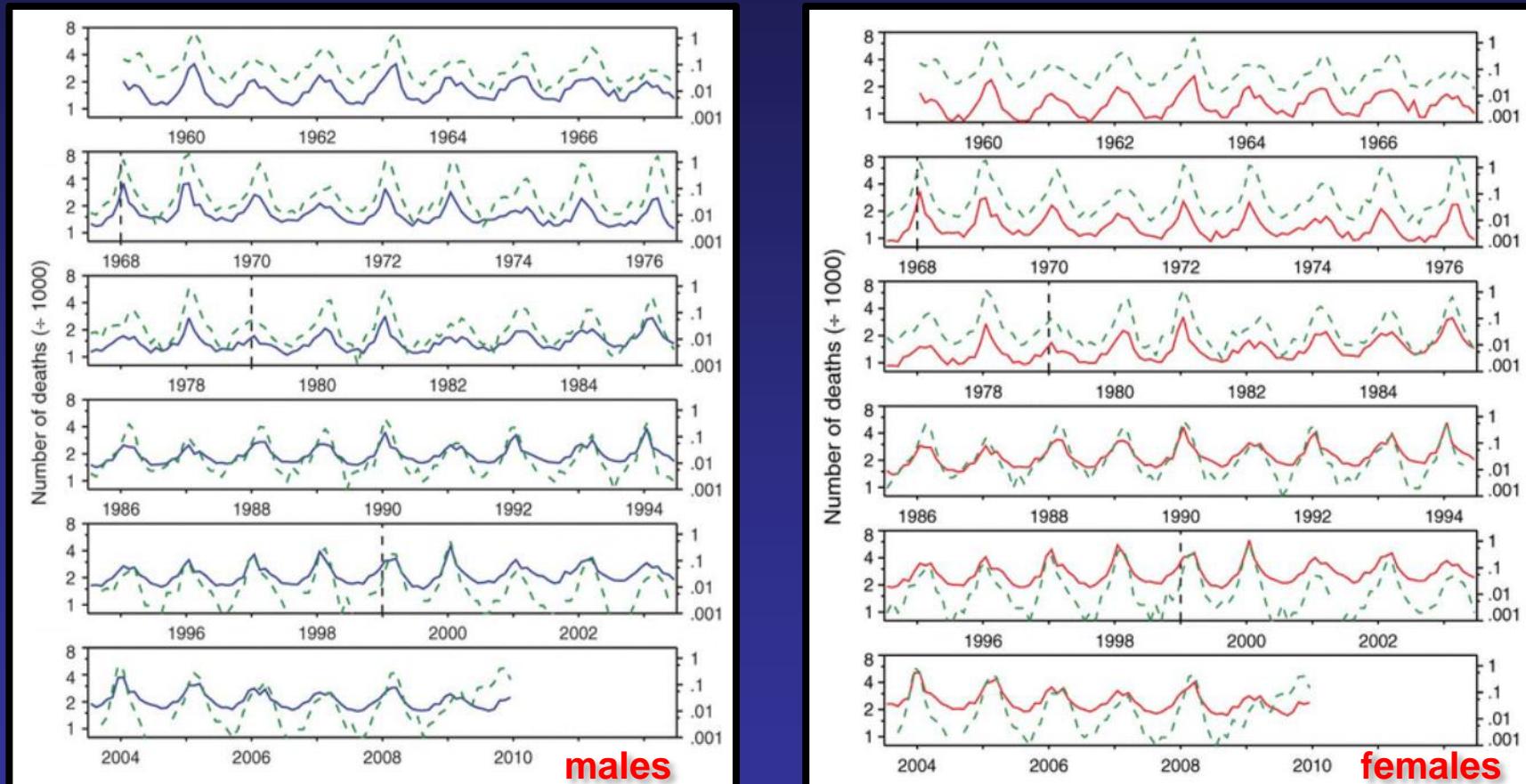
Vianex

Vertex

Specifar

# Time-series graph of pneumonia deaths (solid, left scale), and influenza deaths (dashed, right scale) in US, 1959-2009

Noymer A, Nguyen AM. Biodemography and Social Biology 2013



Influenza mortality should never be analyzed as a standalone cause but instead should be combined with pneumonia

## Deaths: Leading Causes for 2012

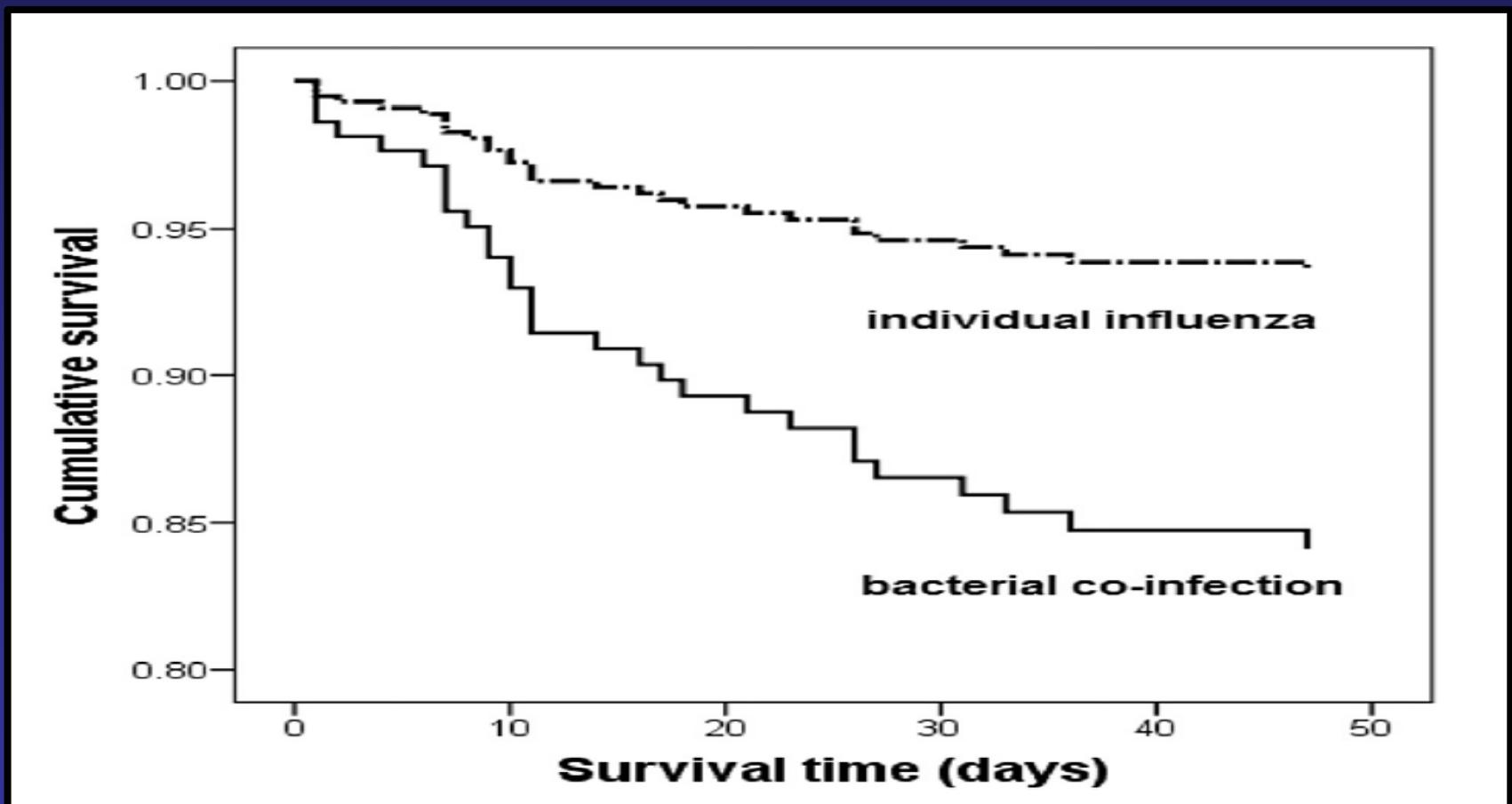
by Melonie Heron, Ph.D., Division of Vital Statistics

Cause of death (based on ICD-10)	Rank <sup>1</sup>	Deaths	Percent of total deaths
All causes . . . . .	...	2,175,178	100.0
Diseases of heart . . . . .(I00–I09,I11,I13,I20–I51)	1	514,372	23.6
Malignant neoplasms . . . . .(C00–C97)	2	496,885	22.8
Chronic lower respiratory diseases . . . . .(J40–J47)	3	131,782	6.1
Accidents (unintentional injuries) . . . . (V01–X59,Y85–Y86)	4	110,789	5.1
Cerebrovascular diseases . . . . .(I60–I69)	5	107,964	5.0
Alzheimer's disease . . . . .(G30)	6	76,590	3.5
Diabetes mellitus . . . . .(E10–E14)	7	57,806	2.7
Influenza and pneumonia . . . . .(J09–J18)	8	43,585	2.0
Intentional self-harm (suicide) . . . . (*U03,X60–X84,Y87.0)	9	36,606	1.7
Nephritis, nephrotic syndrome and nephrosis . . . . .(N00–N07,N17–N19,N25–N27)	10	36,066	1.7
Chronic liver disease and cirrhosis . . . . (K70,K73–K74)	11	30,747	1.4
Septicemia . . . . .(A40–A41)	12	28,945	1.3
Assault (homicide) . . . . .(*U01–*U02,X85–Y09,Y87.1)	18	7,836	0.4

Deaths and percentage of total deaths for the leading causes of death in white race

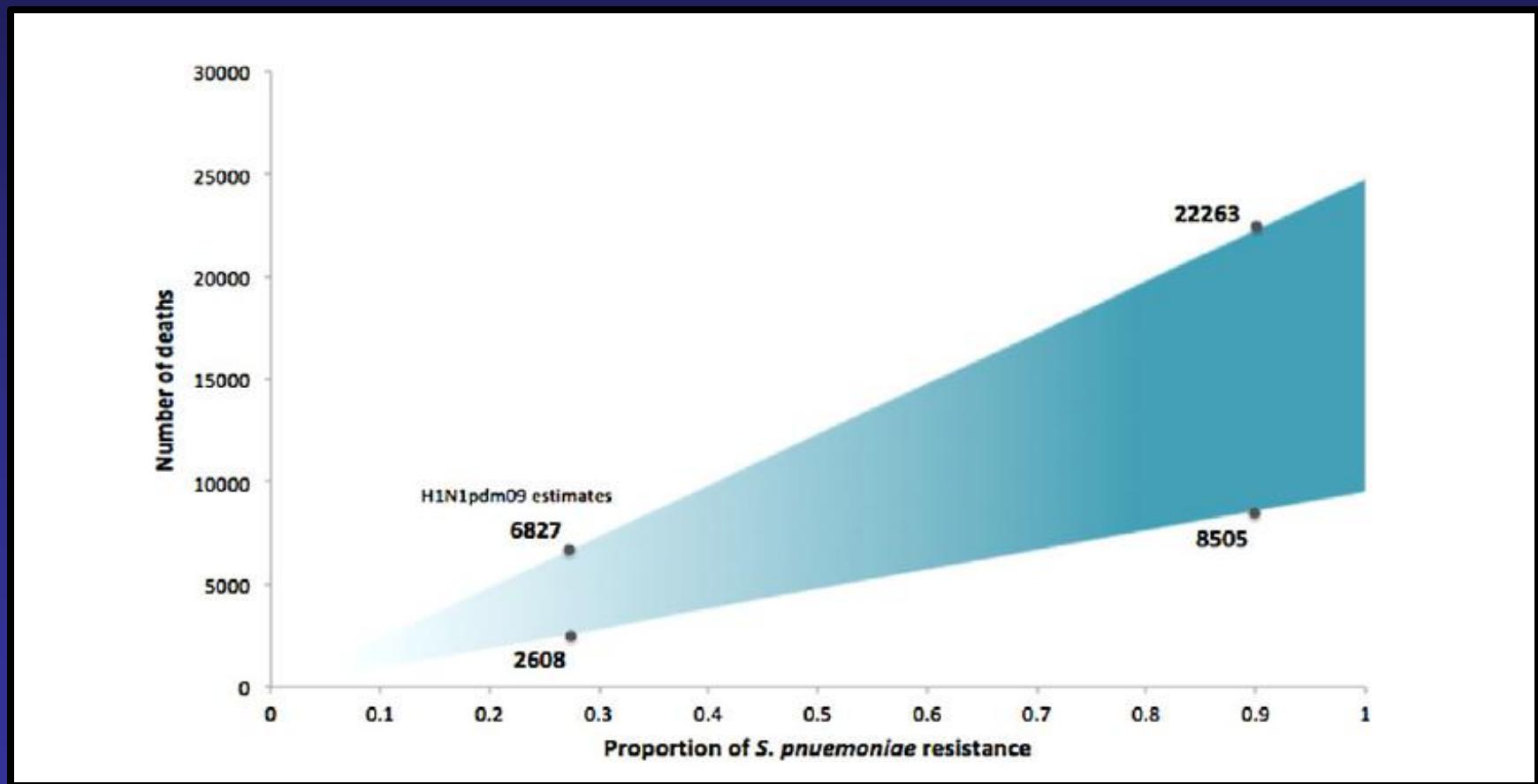
# Community-acquired bacterial co-infection predicts severity and mortality in influenza-associated pneumonia admitted patients

Fei Teng, et al. J Infect Chemother 2019



# Projected mortality range due to increasing *Streptococcus pneumoniae* resistance using H1N1pdm09 mortality estimates

Barnes CE, MacIntyre RC. Int J Infect Dis 2019



## Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide

FE Andre <sup>a</sup>, R Booy <sup>b</sup>, HL Bock <sup>c</sup>, J Clemens <sup>d</sup>, SK Datta <sup>c</sup>, TJ John <sup>e</sup>,  
BW Lee <sup>f</sup>, S Lolekha <sup>g</sup>, H Peltola <sup>h</sup>, TA Ruff <sup>i</sup>, M Santosham <sup>j</sup>, HJ Schmitt  
<sup>k</sup>

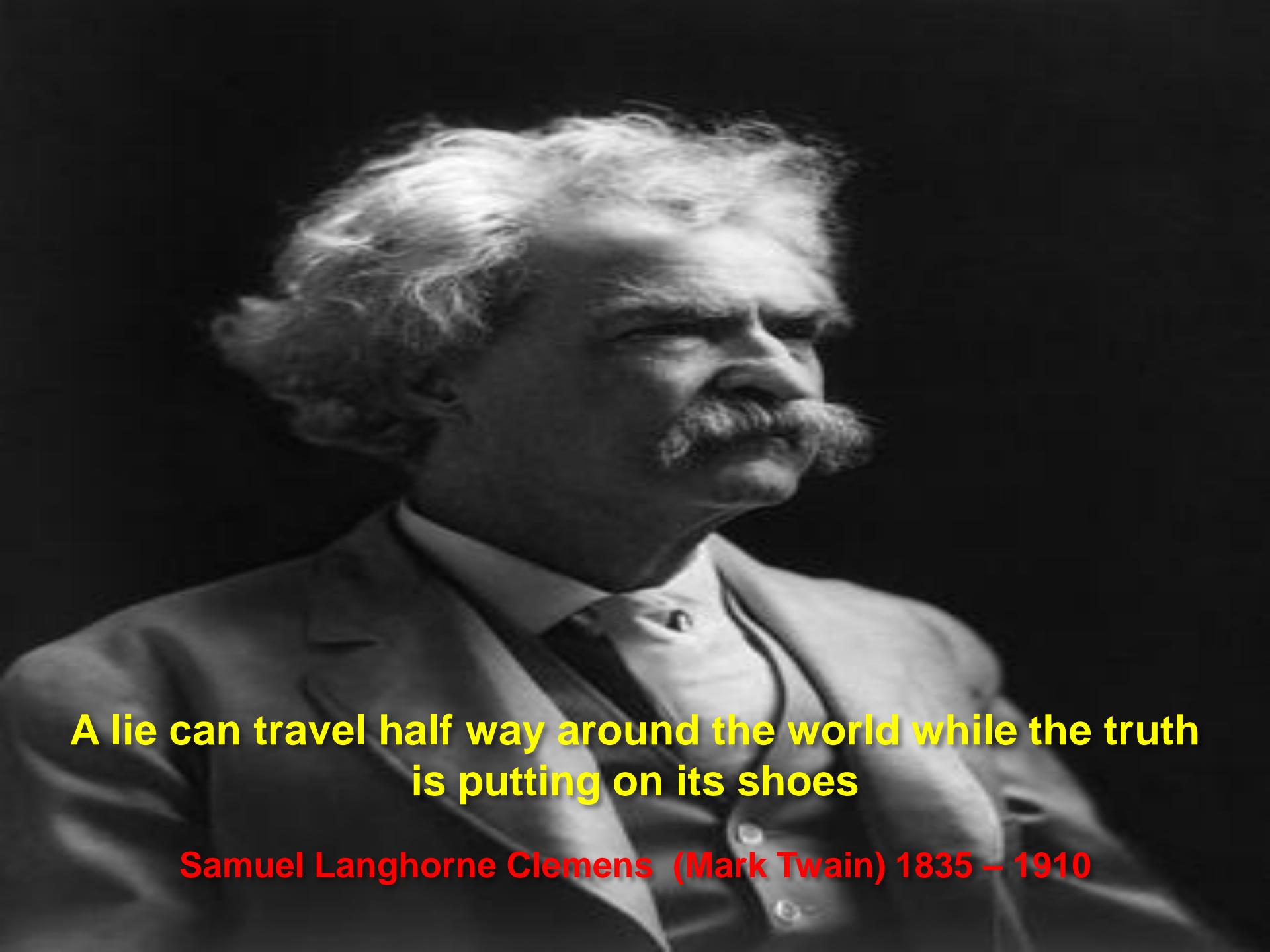
Volume 86, Number 2, February 2008, 81-160

Vaccination has greatly reduced the burden of infectious diseases. Only clean water, also considered to be a basic human right, performs better.<sup>1</sup> Paradoxically, a vociferous antivaccine lobby thrives today in spite of the undeniable success of vaccination programmes against formerly fearsome diseases that are now rare in developed countries.<sup>2</sup>

Vaccines can increase life expectancy by protecting against diseases against which one would not expect benefit. Elderly individuals given influenza vaccine in the USA had approximately 20% less chance of suffering cardiovascular and cerebrovascular disease and 50% lower risk of mortality from all causes compared to their unvaccinated counterparts.<sup>53</sup>

In Sweden, administration of polysaccharide pneumococcal vaccine and inactivated influenza vaccine significantly reduced the risk of in-hospital mortality for pneumonia and cardiac failure among elderly persons, with an additive effect when both vaccines had been administered.<sup>54</sup>

By reducing the need for antibiotics, vaccines may reduce the prevalence and hinder the development of resistant strains. Introduction of a conjugate pneumococcal vaccine for infants in the USA in 2000 saw a 57% decline in invasive disease caused by penicillin-resistant strains and a 59% decline in strains resistant to multiple antibiotics by 2004 across a broad age spectrum: 81% among children under 2 years of age and 49% among persons aged 65 years and older.<sup>50</sup>



**A lie can travel half way around the world while the truth  
is putting on its shoes**

**Samuel Langhorne Clemens (Mark Twain) 1835 – 1910**

# Οι 10 σημαντικότερες ανακαλύψεις της ιατρικής

[www.smashinglists.com](http://www.smashinglists.com) – ABC News Medical Unit

1. Η αποκάλυψη της δομής του DNA
2. Το εμβόλιο κατά της ευλογιάς
3. Η ανακάλυψη της πενικιλίνης
4. Η ανακάλυψη του ρόλου των μικροβίων
5. Η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF)
6. Η συνθετική ινσουλίνη
7. Η εφαρμογή των ακτίνων X στη διαγνωστική
8. Το τριπλό εμβόλιο (MMR)
9. Ο έλεγχος των γεννήσεων
10. Η αναισθησία στις χειρουργικές επεμβάσεις
1. Τα εμβόλια
2. Η χειρουργική αναισθησία και αντισηψία
3. Οι κανόνες υγιεινής και το καθαρό νερό
4. Τα αντιβιοτικά και αντιϊκά
5. Το αντισυλληπτικό χάπι
6. Οι πρόοδοι της καρδιοχειρουργικής και της καρδιολογίας
7. Οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες
8. Η ακτινολογία
9. Οι πρόοδοι της μαιευτικής
10. Οι μεταμοσχεύσεις οργάνων

# Cost-effectiveness of adult vaccinations: A systematic review

Andrew J. Leidner<sup>a,\*</sup>, Neil Murthy<sup>b,c</sup>, Harrell W. Chesson<sup>d</sup>, Matthew Biggerstaff<sup>b</sup>, Charles Stoecker<sup>e</sup>, Aaron M. Harris<sup>d</sup>, Anna Acosta<sup>b</sup>, Kathleen Dooling<sup>b</sup>, Carolyn B. Bridges<sup>a</sup>

**Background:** Coverage levels for many recommended adult vaccinations are low. The cost-effectiveness research literature on adult vaccinations has not been synthesized in recent years, which may contribute to low awareness of the value of adult vaccinations and to their under-utilization. We assessed research literature since 1980 to summarize economic evidence for adult vaccinations included on the adult immunization schedule.

**Methods:** We searched PubMed, EMBASE, EconLit, and Cochrane Library from 1980 to 2016 and identified economic evaluation or cost-effectiveness analysis for vaccinations targeting persons aged  $\geq 18$  years in the U.S. or Canada. After excluding records based on title and abstract reviews, the remaining publications had a full-text review from two independent reviewers, who extracted economic values that compared vaccination to “no vaccination” scenarios.

**Results:** The systematic searches yielded 1688 publications. After removing duplicates, off-topic publications, and publications without a “no vaccination” comparison, 78 publications were included in the final analysis (influenza = 25, pneumococcal = 18, human papillomavirus = 9, herpes zoster = 7, tetanus-diphtheria-pertussis = 9, hepatitis B = 9, and multiple vaccines = 1). Among outcomes assessing age-based vaccinations the percent indicating cost-savings was 56% for influenza, 31% for pneumococcal, and 23% for tetanus-diphtheria-pertussis vaccinations. Among age-based vaccination outcomes reporting \$/QALY, the percent of outcomes indicating a cost per QALY of  $\leq \$100,000$  was 100% for influenza, 100% for pneumococcal, 69% for human papillomavirus, 71% for herpes zoster, and 50% for tetanus-diphtheria-pertussis vaccinations.

**Conclusions:** The majority of published studies report favorable cost-effectiveness profiles for adult vaccinations, which supports efforts to improve the implementation of adult vaccination recommendations.

# Pneumococcal vaccination patterns among persons aged 65 years or older in the United States: A retrospective database analysis

Xiaoqin Yang\*, Dongmu Zhang, Wanmei Ou

Vaccine 36 (2018) 7574–7579

**Results:** A total of 224,132 adults were included in this study. Most received no pneumococcal vaccination (49%), while 34.3% received only one vaccine. Series completion occurred in 16.8% of adults. Some adults received only one vaccination: 11.6% received PPV23 and 22.7% received PCV13. The mean time between vaccinations was 420.8 days (approximately 14 months) for the PCV-PPV23 series, and 595.5 days (approximately 20 months) for the PPV23-PCV13 series. Adults were significantly more likely to complete pneumococcal vaccination series if they had at least one doctor's office, outpatient visit, or pharmacy visit versus no visits, or received an influenza vaccination in the first year after turning 65 years than those who did not (All:  $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** Despite the 2014 recommendation, percentages of pneumococcal vaccination series completion were found to be low, aligning with recent literature. This highlights the need to improve series completion, given the increased risk and associated economic burden of pneumococcal disease in adults aged  $\geq 65$  years.

# Description of past and present pneumococcal vaccines

Geno KA, et al. Clin Microbiol Rev 2015

Hamborsky J KA, Wolf S. Pneumococcal Disease. In: Prevention CfDCa, ed. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Washington D.C.: Public Health Foundation; 2015

Vaccine	Year Introduced	Carrier Protein	Serotypes	Impacts
PSV23	1983	N/A	1,2,3,4,5,6B,7F,8,9N,9V,10A,11A,12F,14,15B 17F,18C,19A,19F,20,22F,23F, and 33F	-Reduced invasive disease in adults -Not protective in children
PCV7	2000	CRM197	4,6B,9V,14,18C,19F, and 23F	-Reduced invasive disease -More protective in children -Increase 19A and 7F infections
PCV10	2011 (Not in US)	NTHi protein D; tetanus toxoid; diphtheria toxoid	1,4,5,6B,7F,9V,14,18C,19F, and 23F	-Decrease in otitis media infection
PCV13	2010	CRM197	1,3,4,5,6A,6B,7F,9V,14,18C,19A,19F, and 23F	-Reduced invasive disease -Protection in all age/risk groups -Increase in 35B infections

# PPSV και PCV:

## Ομοιότητες και διαφορές

Pitsiou GG, Kioumis IP. Resp Med 2011

### PPSV

- Περιέχει πολυσακχαρίτες της κάψας του πνευμονιοκόκου
- Ενεργοποιεί τα Β-κύτταρα
- Δεν ενεργοποιεί τα Τ-κύτταρα και άρα δεν προκαλεί ανοσοποίηση των παιδιών
- Καλύπτει περισσότερους ορότυπους από το PCV
- Προκαλεί την παραγωγή ειδικών για κάθε ορότυπο αντισωμάτων
- Δεν προκαλεί ανοσιακή μνήμη και αναμνηστική ενίσχυση της ανοσίας
- Δεν προκαλεί ανοσοποίηση των βλεννογόνων
- Είναι ασφαλές

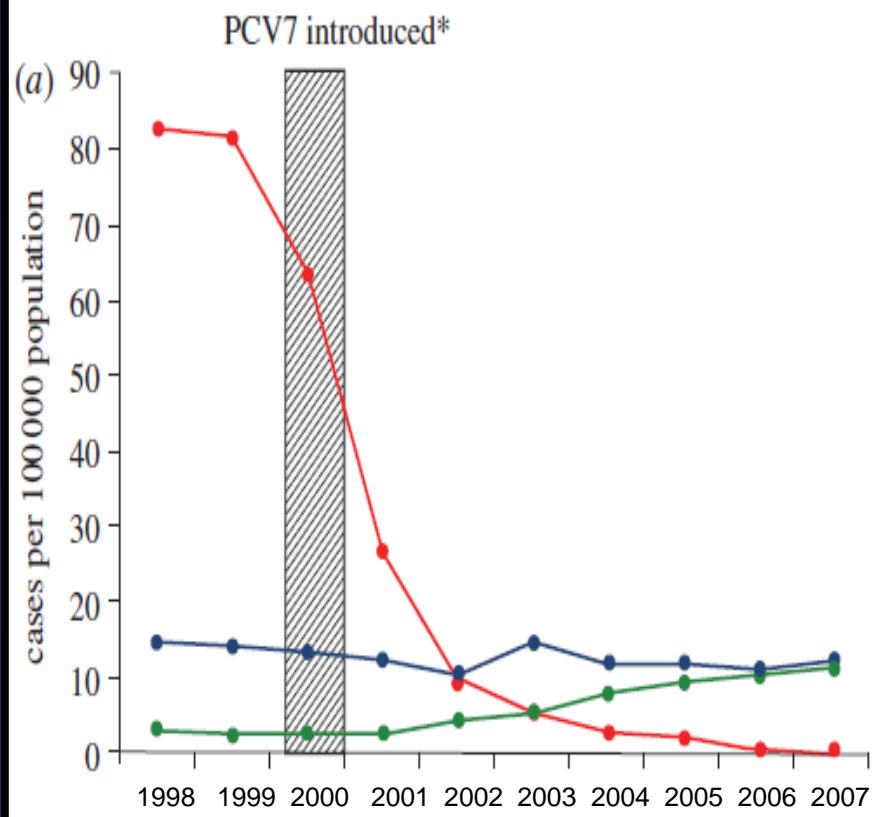
### PCV

- Περιέχει πολυσακχαρίτες που έχουν συνδεθεί με μη-τοξική παραλλαγή της διφθεριτικής τοξίνης (CRM<sub>197</sub>)
- Ενεργοποιεί τα Β- και Τ-κύτταρα
- Είναι έντονα ανοσοδιεγερτικό σε παιδιά και βρέφη
- Προκαλεί ισχυρή ανοσιακή διέγερση και αναμνηστική ενίσχυση της ανοσίας
- Προκαλεί ανοσοποίηση των βλεννογόνων
- Προκαλεί έμμεση προστασία των μη εμβολιασμένων ατόμων
- Ακριβότερο από το PPSV
- Είναι ασφαλές

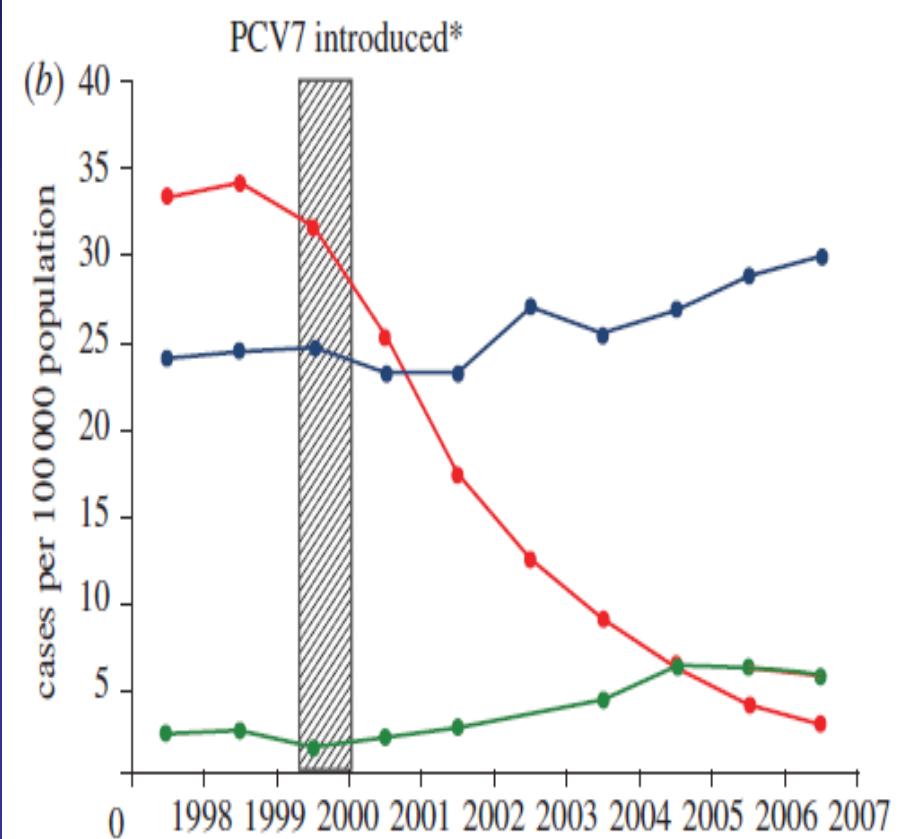
# Η επίδραση του παιδιατρικού εμβολιασμού με το PCV7 στις ΗΠΑ

Klugman P. Phil Trans R Soc B, 2011

Παιδιά



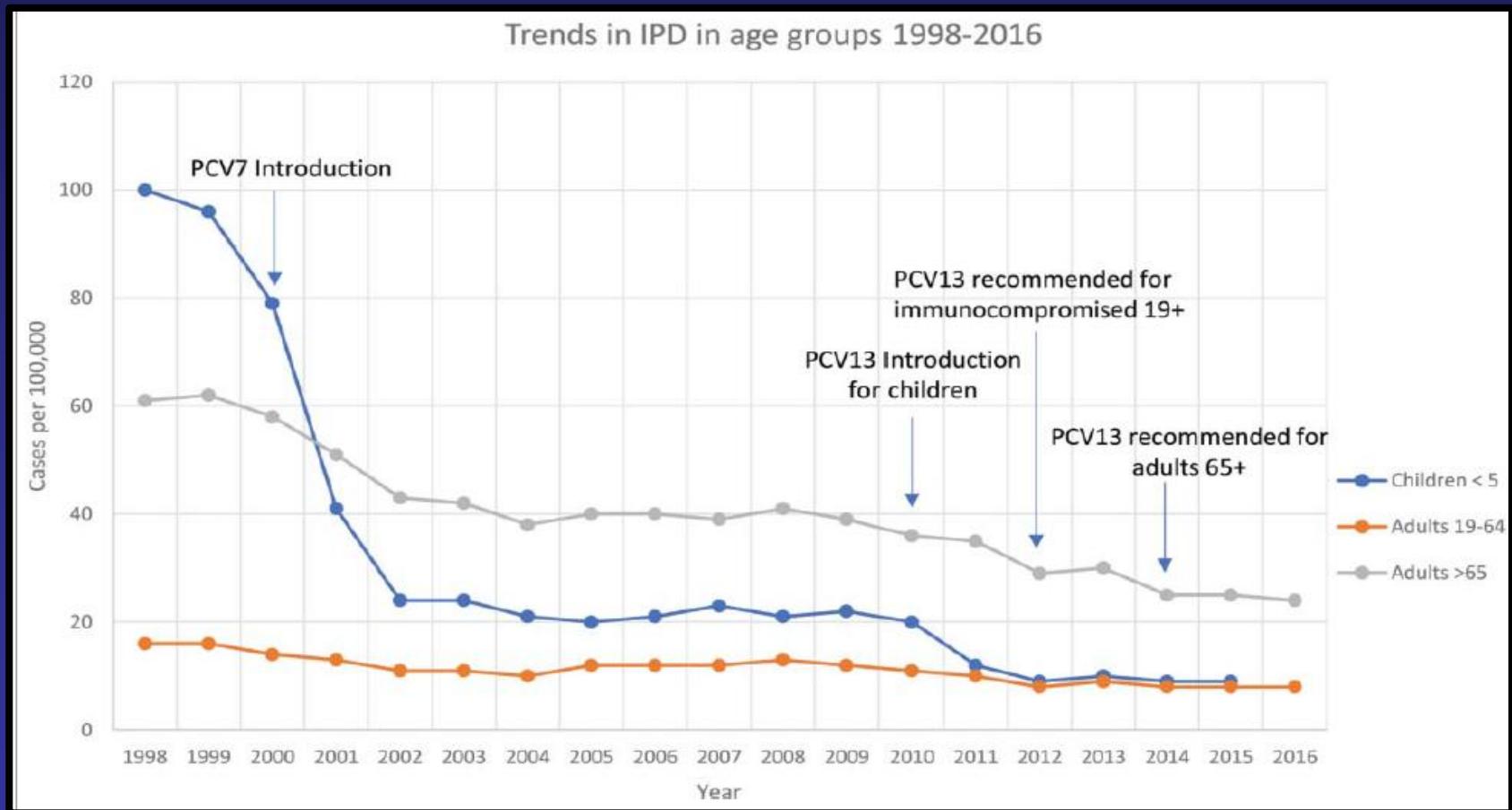
Ενήλικες



Κουκίδες: κόκκινες = στελέχη του PCV7, μπλε = εκτός PCV7, πράσινες = 19A

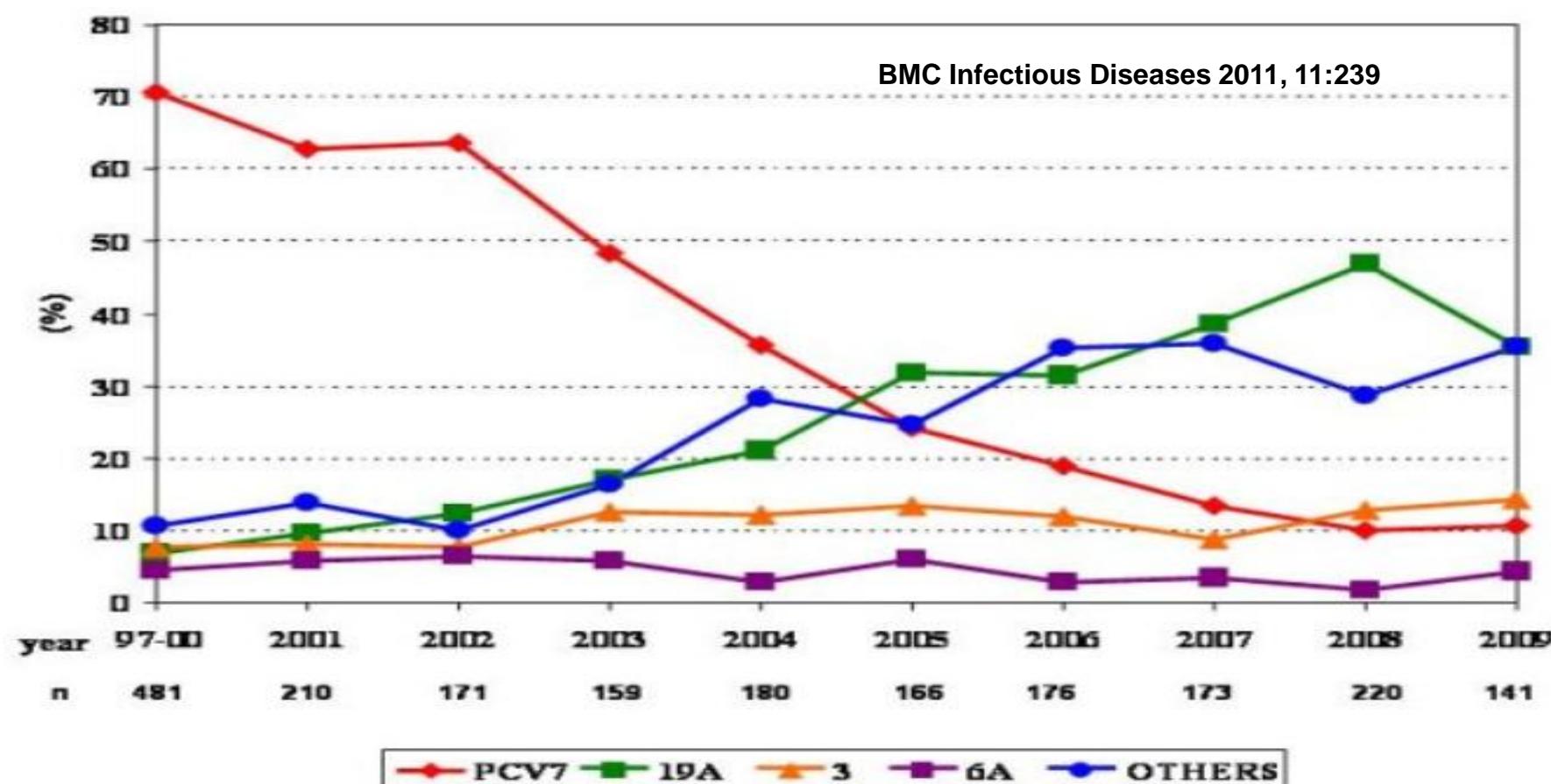
# Trends in overall rate of invasive pneumonia disease (IPD) in different age groups between the years 1998–2016 in the United States

Active Bacterial Core surveillance: Centers for Disease Control and Prevention. 2016



# Increase in serotype 19A prevalence and amoxicillin non-susceptibility among paediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear fluid in a passive laboratory-based surveillance in Spain, 1997-2009

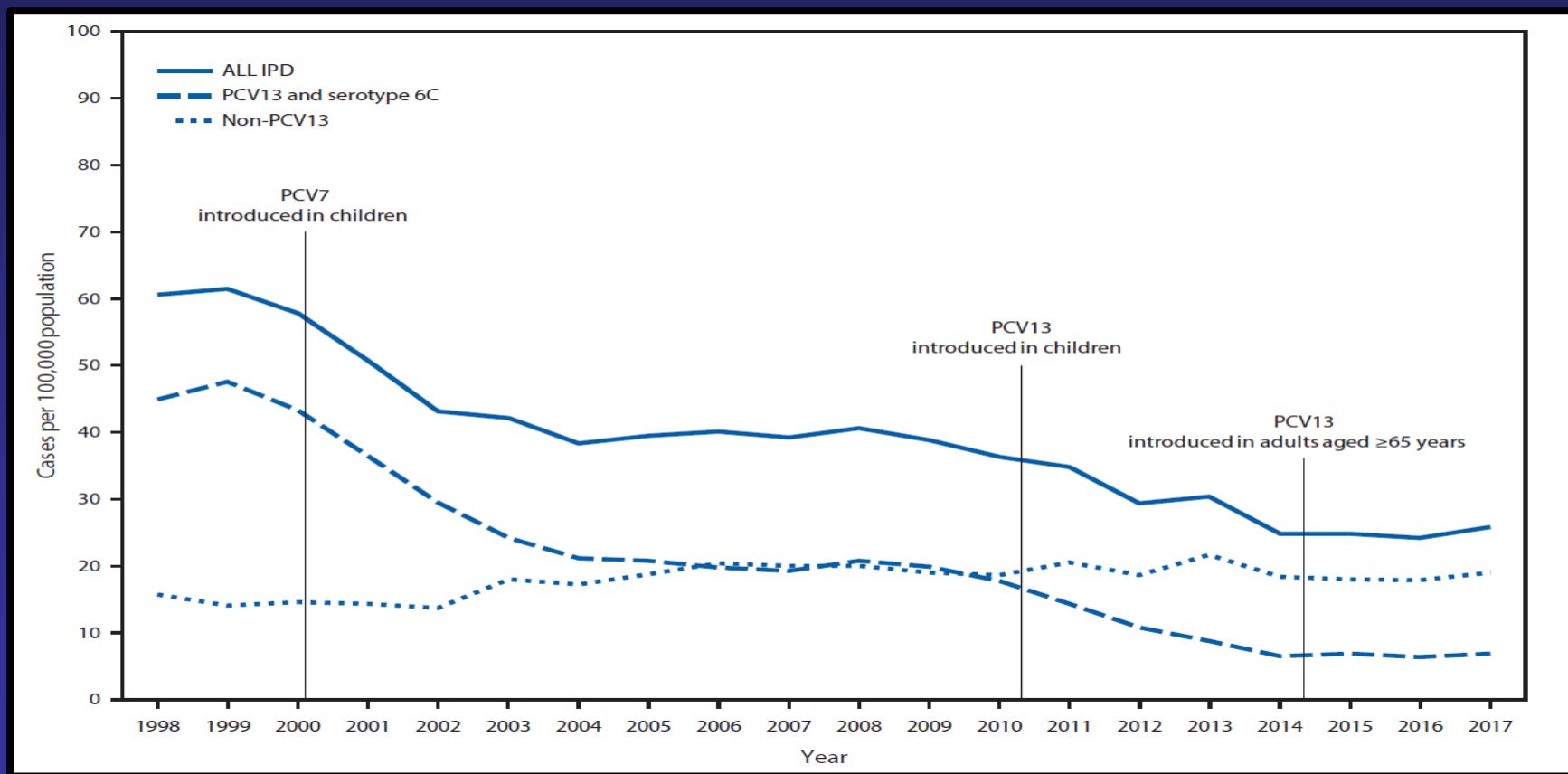
Asunción Fenoll<sup>1</sup>, Lorenzo Aguilar<sup>2\*</sup>, María-Dolores Vicioso<sup>1</sup>, María-José Giménez<sup>2</sup>, Olga Robledo<sup>1</sup> and Juan-José Granizo<sup>3</sup>



# Invasive pneumococcal disease (IPD) incidence among adults aged $\geq 65$ years, by pneumococcal serotype

## United States, 1998–2017

Matanock A, et al. MMWR / November 22, 2019 / Vol. 68 / No. 46



# Ποια είναι η αποτελεσματικότητα του PCV13;

Matanock A, et al. MMWR/ November 22, 2019 / Vol. 68 / No. 46

## ➤ Μελέτη CAPiTA:

- 75% αποτελεσματικότητα στα στελέχη του PCV13 για την IPD
- 45% αποτελεσματικότητα στα στελέχη του PCV13 για τη μηδιεισδυτική πνευμονία σε άτομα >65 ετών

## ➤ Μελέτη GRADE:

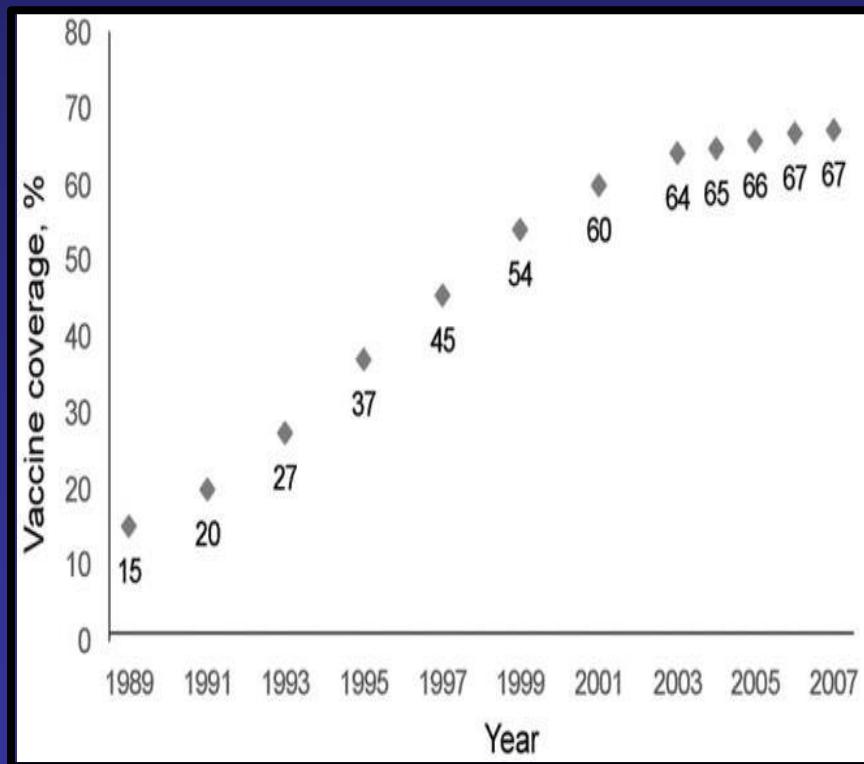
- 47-59% αποτελεσματικότητα στα στελέχη του PCV13 για την IPD
- 38-70% αποτελεσματικότητα στα στελέχη του PCV13 για τη μηδιεισδυτική πνευμονία
- 6-11% αποτελεσματικότητα έναντι οποιασδήποτε αιτιολογίας πνευμονία

## ➤ Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με την επίδραση του PCV13 στη θνητότητα

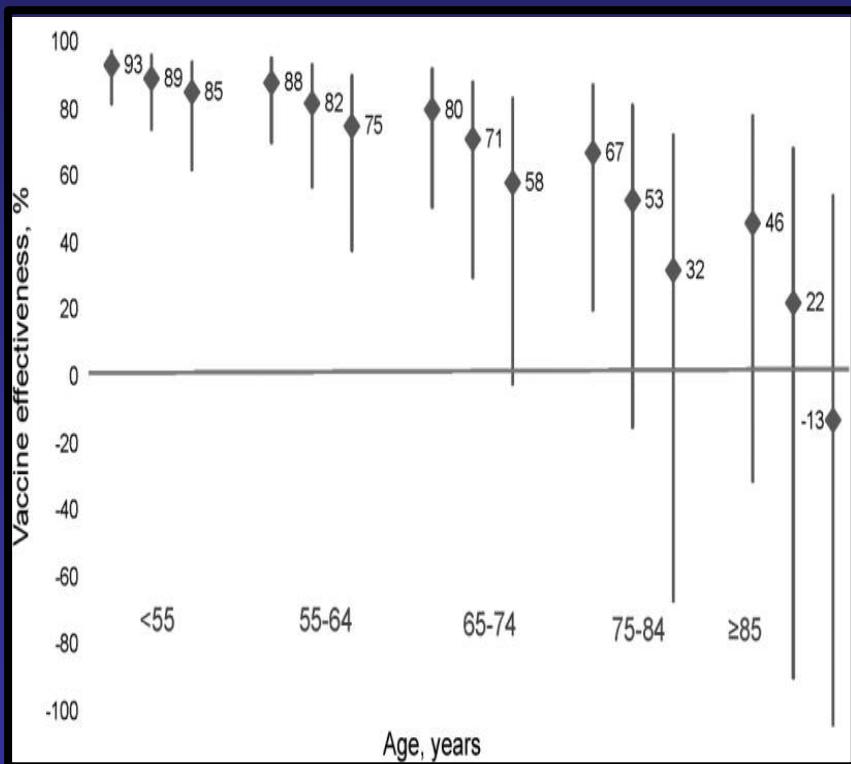
# Η πληθυσμιακή κάλυψη στα ηλικιωμένα άτομα και η αποτελεσματικότητα του PPSV23

CDC, Sep. 2008 – Shapiro ED, et al. N Engl J Med, 1991

Η κάλυψη των ηλικιωμένων ασθενών με το  
πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο  
στις ΗΠΑ κατά τα έτη 1989-2007



Η αποτελεσματικότητα του  
πνευμονιοκοκκικού εμβολίου ανάλογα με την  
ηλικία των ασθενών. Σε κάθε ηλικιακή ομάδα  
τα 3 σημεία αντιστοιχούν στην  
αποτελεσματικότητα σε <3, 3-5 και >5 έτη



# Η αποτελεσματικότητα του PPSV23

## στους ηλικιωμένους

Jackson LA, et al. N Engl J Med 2003

- Αναδρομική μελέτη σε ομάδα 47,365 ασθενών >65 ετών από ασφαλιστικό φορέα των ΗΠΑ σε περίοδο 3 ετών
  - Στόχος της μελέτης η καταγραφή των περιστατικών που:
    1. νοσηλεύθηκαν με πνευμονία
    2. αντιμετώπισαν την πνευμονία εξωνοσοκομειακά
    3. εμφάνισαν πνευμονιοκοκκική μικροβιαιμία
  - 1428 νοσηλείες για πνευμονία, 3061 πνευμονίες με εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση, 61 μικροβιαιμικές πνευμονίες
- Συμπεράσματα
- Τα εμβολιασμένα άτομα εμφάνισαν σημαντικά μικρότερο κίνδυνο μικροβιαιμίας από *S. pneumoniae*
  - Δεν μεταβλήθηκε ο κίνδυνος για ανάπτυξη πνευμονίας οποιαδήποτε βαρύτητας

# Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD

Thorax 2006;61:189–195

I Alfageme, R Vazquez, N Reyes, J Muñoz, A Fernández, M Hernandez, M Merino, J Perez, J Lima

**Table 3** Numbers of pneumonia patients (first episode) in a prospective randomised trial showing efficacy of 23-serotype pneumococcal vaccine

	Intervention group		Non-intervention group		Vaccine efficacy*			NNT	
	n	N	n	N	%	95% CI	p value†	n	95% CI
<b>CAP-PN</b>									
All patients	25	298	33	298	24	(−24 to 54)	0.333		
<65 years	3	91	16	116	76	(20 to 93)	0.013	10	(6 to 31)
≥65 years	22	207	17	182	−14	(−107 to 38)	0.801		
FEV <sub>1</sub> <40%	12	132	20	114	48	(−7 to 80)	0.076		
FEV <sub>1</sub> ≥40%	13	166	13	184	−11	(−132 to 47)	0.945		
Age <65 years and FEV <sub>1</sub> <40%	1	46	10	40	91	(35 to 99)	0.002	3	(2 to 4)
Pneumococcal pneumonia	0	298	5	298			0.061		

CAP-PN, community acquired pneumonia of unknown aetiology and pneumococcal pneumonia; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 second; NNT, number needed to treat.

\*Vaccine efficacy = 1 – RR × 100.

†The p value for pneumococcal pneumonia is 0.06 using the Fisher's exact test (two sided) and 0.03 (single sided). This last p value is very similar to that obtained with the log rank test (p=0.025, Kaplan-Meier curves).

- PPSV should be given to patients with COPD aged <65 years, especially if they have severe airflow obstruction
- There was no sign of efficacy in older subjects (>65 years)
- There was no difference in the mortality rates between the two groups which was around 19%

# **Superior Immune Response to Protein-Conjugate versus Free Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Chronic Obstructive Pulmonary Disease**

**Am J Respir Crit Care Med Vol 180, 499–505, 2009**

Mark T. Dransfield<sup>1</sup>, Moon H. Nahm<sup>2</sup>, MeiLan K. Han<sup>3</sup>, Sarah Harnden<sup>4</sup>, Gerard J. Criner<sup>5</sup>, Fernando J. Martinez<sup>3</sup>, Paul D. Scanlon<sup>6</sup>, Prescott G. Woodruff<sup>7</sup>, George R. Washko<sup>8</sup>, John E. Connell<sup>4</sup>, Nicholas R. Anthonisen<sup>8</sup>, and William C. Bailey<sup>1</sup>, for the COPD Clinical Research Network

## **BASELINE AND 1-MONTH SEROTYPE-SPECIFIC GEOMETRIC MEAN IgG ANTIBODY LEVELS**

Serotype	Baseline IgG µg/ml (95% CI)		1-Month IgG µg/ml (95% CI)	
	PCV7	PPSV23	PCV7	PPSV23
4	0.26 (0.17–0.38)	0.32 (0.23–0.44)	<u>2.03</u> (1.24–3.32)	0.70 (0.47–1.03)
6B	0.90 (0.65–1.25)	0.85 (0.67–1.08)	<u>2.96</u> (1.96–4.48)	1.76 (1.23–2.52)
9V	0.86 (0.61–1.20)	0.76 (0.55–1.06)	<u>4.69</u> (3.27–6.74)	2.09 (1.47–2.97)
14	2.88 (1.86–4.46)	2.90 (1.96–4.27)	<u>17.2</u> (11.7–25.3)	11.22 (7.42–16.96)
18C	1.26 (0.84–1.89)	1.17 (0.83–1.64)	<u>9.26</u> (6.29–13.6)	3.70 (2.58–5.29)
19F	3.20 (2.43–4.21)	3.16 (2.55–3.93)	<u>7.33</u> (5.16–10.4)	6.20 (4.75–8.09)
23F	0.75 (0.52–1.07)	0.55 (0.40–0.76)	<u>7.31</u> (4.56–11.7)	1.52 (0.99–2.32)

*Definition of abbreviations:* OPK = opsonophagocytosis killing index; PCV7 = 7-valent diphtheria-conjugated pneumococcal polysaccharide vaccine; PPSV23 = 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine.

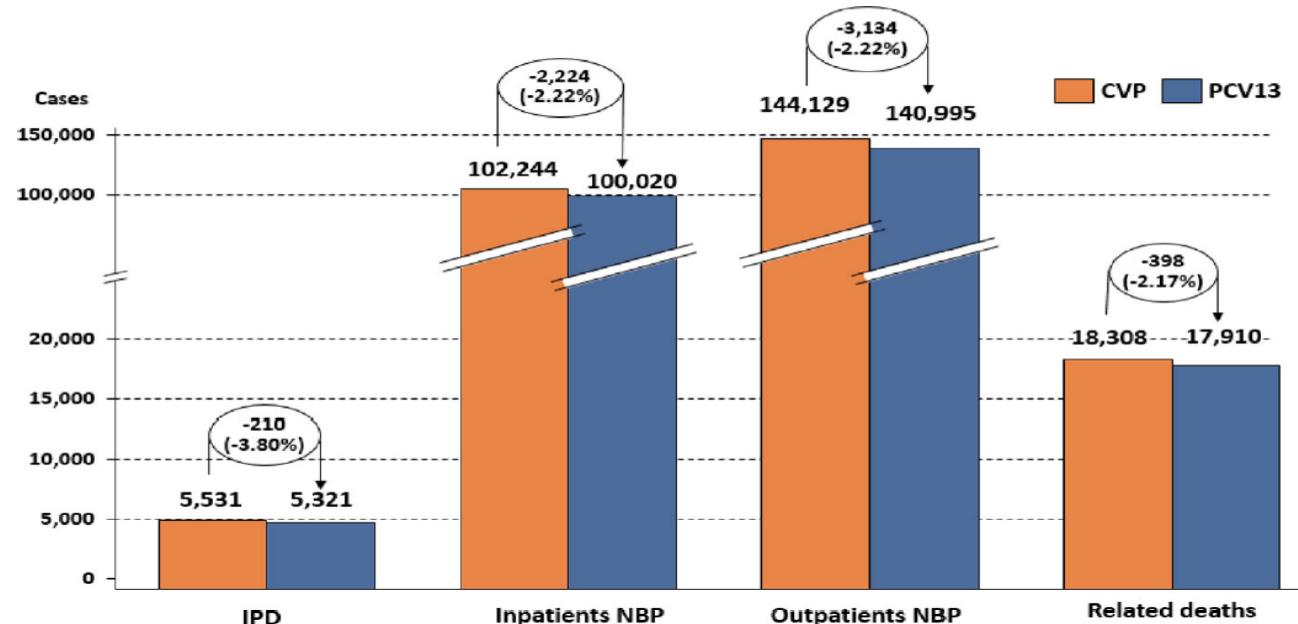
# Cost Effectiveness of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination Program in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Aged 50+ Years in Spain

Clin Drug Investig (2016) 36:41–53

Jose Miguel Rodríguez González-Moro<sup>1</sup> · Rosario Menéndez<sup>2</sup> · Magda Campins<sup>3</sup> · Nadia Lwoff<sup>4</sup> · Itziar Oyagüez<sup>5</sup> · María Echave<sup>5</sup> · Javier Rejas<sup>6</sup> · Fernando Antoñanzas<sup>7</sup>

**Fig. 2** Clinical results for a lifetime horizon. *CVP* current vaccination policy, *IPD* invasive pneumococcal disease, *NBP* non-bacteremic pneumonia, *PCV13* 13-valent pneumococcal conjugate vaccine

The most influential parameters were vaccine effectiveness on IPD, time horizon, and vaccine price



- ❖ The use of one dose of PCV13 for COPD patients aged  $\geq 50$  years, instead of CVP with PPV23, is expected to lead to a decline in IPD inpatient and outpatient NBP cases, and their related deaths
- ❖ The proposed vaccination strategy is a highly cost-effective option compared with current vaccination with PPV23

# Ο αντιπνευμονιοκοκκικός εμβολιασμός δρα προστατευτικά έναντι των καρδιαγγειακών επεισοδίων

Ren S, et al. Vaccine 2018 – Lamontagne F, et al. CMAJ 2008

Smeeth L, et al. N Engl J Med 2004

- Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι ο φωσφοχορυλχολινικός επίτοπος στο κυτταρικό τοίχωμα του *S. pneumoniae* είναι δομικά παρόμοιος με την οξειδωμένη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (oxLDL)
- Τα αντισώματα που παράγονται έναντι του *S. pneumoniae* από το PPV εμφανίζουν διασταυρούμενη αντίδραση με την oxLDL και ενδεχομένως προκαλούν υποστροφή της αθηρωματικής πλάκας
- Η χορήγηση του PPV έδειξε μείωση κατά 35% των ημερών νοσηλείας εξ αιτίας καρδιαγγειακών επεισοδίων σε μελέτη που περιέλαβε 1074 ασθενείς
- Ο αντιγριπικός εμβολιασμός παρέχει παρόμοια αποτελέσματα, πιθανά μέσω της μείωσης των λοιμώξεων που διεγείρουν τη φλεγμονώδη απόκριση που αποτελεί παράγοντα εξέλιξης της αθηρωμάτωσης

# Ποιες μεταβολές επέφερε στο τοπίο της πνευμονιοκοκκικής νόσου ο αντιπνευμονιοκοκκικός εμβολιασμός;

Wantuch PL, Avci FY. Human Vac Immunother 2018

- Τα εμβόλια φαίνεται να προκάλεσαν αύξηση στους ορότυπους του πνευμονιοκόκκου που δεν καλύπτονται απ' αυτά, περιλαμβάνοντας και στελέχη πνευμονιοκόκκου που στερούνται κάψας
- Παράλληλα παρέμειναν οι ορότυποι που καλύπτονται από τα εμβόλια και υπήρξε αύξηση της μικροβιακής αντοχής σε ορισμένους ορότυπους
- Μετά την εισαγωγή των συζευγμένων εμβολίων καταγράφηκε πταγκοσμίως μείωση των συνολικών ποσοστών πνευμονίας
- Ταυτόχρονα μειώθηκαν τα ποσοστά της φορείας των στελεχών που καλύπτονται από αυτά τα εμβόλια
- Παράλληλα προστατεύθηκαν έμμεσα τα ανεμβολίαστα άτομα (herd immunity)
- Συνολικά, παρά τις όποιες παράπλευρες ανεπιθύμητες μεταβολές, τα συζευγμένα εμβόλια έδειξαν ικανότητα μείωσης των σοβαρών μορφών της νόσου και πρέπει να χορηγούνται χωρίς ενδοιασμούς

## Γιατί θα ήταν χρήσιμη η προσθήκη του PPV23 στο εμβολιαστικό σχήμα με PCV13 για τους ηλικιωμένους;

- Το PPV23 τυπικά παρέχει ευρύτερη κάλυψη οροτύπων του πνευμονιοκόκκου
- Ο εμβολιασμός με PCV13, ιδίως στα παιδιά, οδήγησε σε μείωση της συχνότητας των οροτύπων που καλύπτονται από το συγκεκριμένο εμβόλιο
- Κατά συνέπεια, η διαδοχική προσθήκη του PPV23 αναλαμβάνει να προσφέρει προστασία έναντι των επιπλέον οροτύπων που καλύπτει και που ενδεχομένως αναδύονται σε υψηλότερα ποσοστά
- Η ορθότητα αυτής της προσέγγισης θα πρέπει να ελέγχεται μέσω της επιδημιολογικής παρακολούθησης της συμμετοχής των οροτύπων του πνευμονιοκόκκου στην πρόκληση νόσου στους ηλικιωμένους

# Indirect effect of 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugated vaccines on pneumococcal pneumonia hospitalizations in elderly

PLOS ONE | January 16, 2019

Irina Kislaya<sup>1,2</sup>, Ana Paula Rodrigues<sup>1\*</sup>, Mafalda Sousa-Uva<sup>1,2</sup>, Verónica Gómez<sup>1</sup>, Paulo Gonçalves<sup>3</sup>, Filipe Froes<sup>4</sup>, Baltazar Nunes<sup>1,2</sup>

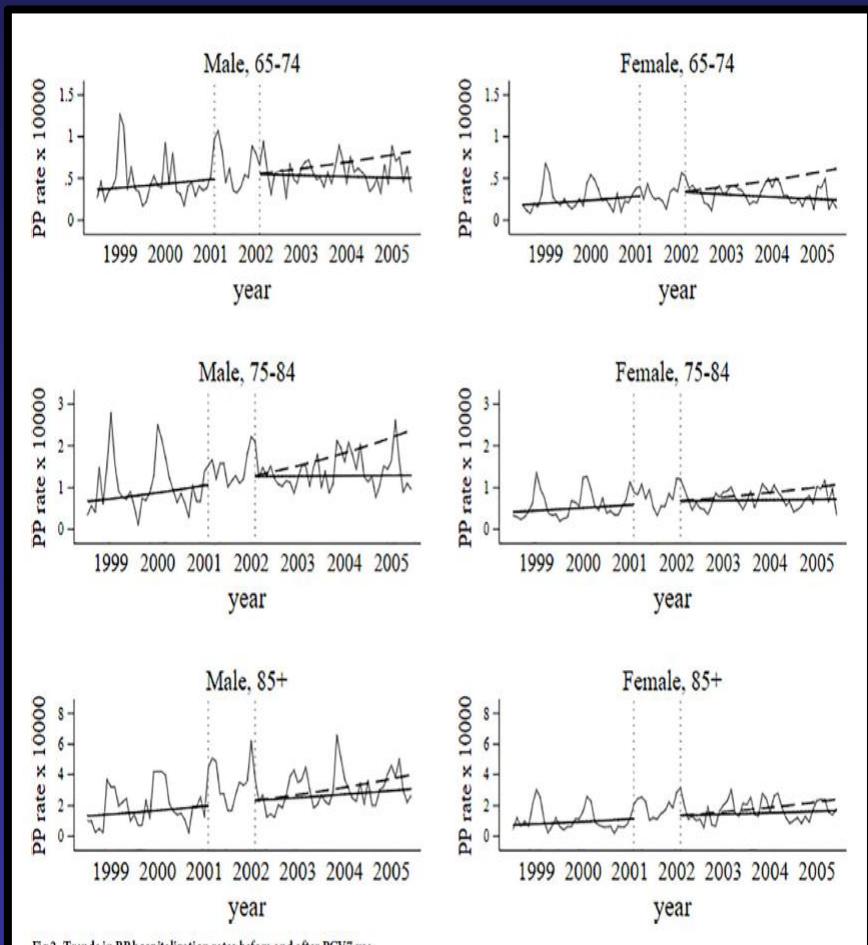


Fig 2. Trends in PPhospitalization rates before and after PCV7 use.

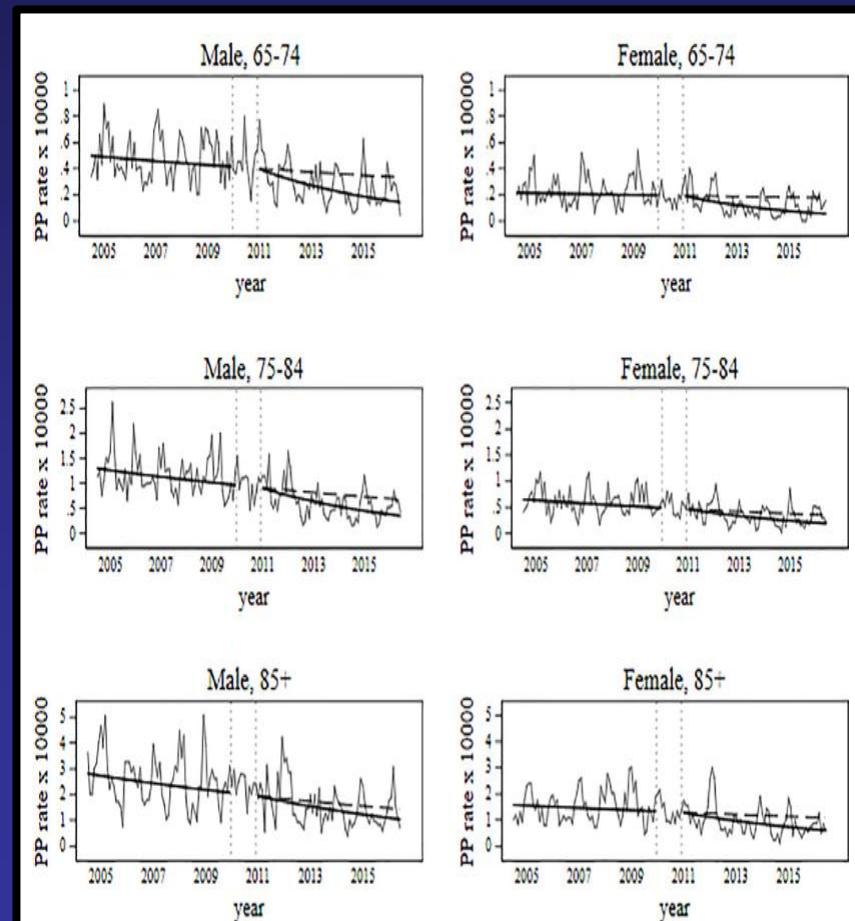


Fig 3. Trends in PPhospitalization rates before and after PCV13 use.

# Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥65 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices

Weekly / November 22, 2019 / 68(46):1069-1075

Almea Matanock, MD<sup>1</sup>; Grace Lee, MD<sup>1</sup>; Ryan Gierke, MPH<sup>1</sup>; Miwako Kobayashi, MD<sup>1</sup>; Andrew Leidner, PhD<sup>1</sup>; Tamara Pillishvili, PhD<sup>1</sup> ([View author affiliations](#))

- **Incidence of PCV13-type disease has been reduced to historically low levels among adults aged ≥65 years through indirect effects from pediatric PCV13 use**
- **Implementation of a PCV13 recommendation for all adults aged ≥65 years in 2014 has had minimal impact on PCV13-type disease at the population level in this age group.**
- **However, PCV13 is a safe and effective vaccine that can reduce the risk for PCV13-type IPD and noninvasive pneumonia among persons aged ≥65 years**
- **Balancing this evidence and considering acceptability and feasibility concerns, in June 2019 ACIP voted to no longer routinely recommend PCV13 for all adults aged ≥65 years and instead, to recommend PCV13 based on shared clinical decision-making for adults aged ≥65 years who do not have an immunocompromising condition, CSF leak, or cochlear implant**

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 <sup>b</sup>				
	Chronic liver disease				
	Chronic lung disease <sup>c</sup>				
	Cigarette smoking				
	Diabetes mellitus				
	Cochlear implant	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	CSF leak				
	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				

# Adult vaccination for pneumococcal disease: a comparison of the national guidelines in Europe

European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (2019) 38:785–791

C. Bonnave<sup>1</sup> • D. Mertens<sup>1</sup> • W. Peetermans<sup>2</sup> • K. Cobbaert<sup>3</sup> • B. Ghesquiere<sup>3</sup> • M. Deschodt<sup>4,5</sup> • J. Flamaing<sup>1,4</sup>

Table 1 Resume age-based guidelines

Age-based guidelines (healthy population)—n = 27	Number	Percent	Countries
Recommended starting age of vaccination			
≥ 50 years	5	18.5	Austria [12], Estonia [13], Hungary [14], Lithuania [15, 16], Poland [17]
≥ 59 years	1	3.7	Slovakia [18]
≥ 60 years	5	18.5	Bulgaria [19], Germany [20], Iceland [21], the Netherlands [22, 23], Spain [24]
≥ 65 years	13	48.1	Belgium [25], Czech Republic [26], Denmark [27], Finland [28], Greece [29], Ireland [30], Italy [31], Luxembourg [32], Malta [33], Norway [34], Slovenia [18], Sweden [35], the UK [36]
Vaccination not recommended	3	11.1	France [37], Switzerland [38], Portugal [39]
Upper limit of age for vaccination reported:			
	3	11.1	Belgium [25], Luxembourg [32], the Netherlands [22, 23]
Vaccine type recommended in primary vaccination			
PCV13	1	3.7	Estonia [13]
PPV23	11	40.7	Bulgaria [19], Germany [20], Iceland [21], Ireland [30], Malta [33], the Netherlands [22, 23], Norway [34], Poland [17], Spain [24], Sweden [35], the UK [36]
PCV13 and PPV23	7	25.9	Austria [12], Belgium [25], Czech Republic [26], Greece [29], Hungary [14], Luxembourg [27]
Several options possible	4	14.8	Denmark [28], Finland [15], Lithuania [16, 18], Slovenia [40]
Recommended but vaccine type not specified	1	3.7	Slovakia [25]
Sequence and recommended interval if both vaccines recommended (primary vaccination)			
PCV13 first	9	100	
- Interval between the two vaccines ≥ 8 weeks	5	55.6	Belgium [27], Denmark [14], Hungary [32], Luxembourg [31], Italy [12]
- Interval between the two vaccines ≥ 1 year	3	33.3	Austria [28], Finland [29], Greece [26]
- Interval not specified	1	11.1	Czech Republic [26]
Administration of booster			
Booster recommended	5	18.5	Czech Republic [26], Denmark [27], Estonia [13], the Netherlands [22, 23], Norway [34]
No booster recommended	12	44.4	Austria [12], Bulgaria [25], France [37], Germany [20], Iceland [21], Italy [31], Switzerland [38], Luxembourg [32], Malta [33], Portugal [39], Sweden [35], the UK [36]
Booster to consider	5	18.5	Bulgaria [19], Ireland [30], Lithuania [15, 16], Slovenia [18], Spain [24]
Not reported	5	18.5	Finland [28], Greece [29], Hungary [14], Poland [17], Slovakia [40]
Type of vaccine used for booster			
PCV13	10	100	Bulgaria [19], Czech Republic [26], Denmark [27], Estonia [13], Ireland [30], Lithuania [15, 16], the Netherlands [22, 23], Norway [34], Slovenia [18], Spain [47]
PPV23	0	0	

Risk factor-based guidelines (n = 28)

	Vaccination recommended	Vaccination to consider	Vaccine type				Booster			
			PCV13		PPV23		PCV13 + PPV23		Several options	
			n	%	n	%	n	%	n	%
Chronic disease										
Chronic kidney disease	25	89.3	2	7.1	1	3.7	7	25.9	14	51.9
Chronic lung disease	25	89.3	2	7.1	1	3.7	8	29.6	12	44.4
Chronic heart disease	24	85.7	2	7.1	1	3.8	7	26.9	12	46.2
Chronic liver disease	22	78.6	2	7.1	1	4.2	7	29.2	11	45.8
Diabetes mellitus	21	75	2	7.1	1	4.3	8	34.8	9	39.1
Immunocompromising conditions										
Asplenia	28	100	0	0	1	3.6	4	14.3	18	64.3
Immunodeficiency	23	82.1	2	7.1	1	4	2	8	16	64
HIV	19	67.9	1	3.6	1	5	4	20	12	60
Hematological malignancy	18	64.3	1	3.6	1	5.3	3	15.8	11	57.9
Immunosuppressive therapy	18	64.3	2	7.1	1	5	3	15	12	60
Solid organ transplant	17	60.7	1	3.6	1	5.6	2	11.1	11	61.1
Parenchymatous malignancy	9	32.1	2	7.1	0	0	1	9.1	8	72.7
Other risk factors for pneumococcal disease										
CSF leak	25	89.3	0	0	1	4	5	16	16	64
Cochlear implant	23	82.1	1	3.6	1	4.2	4	16.7	15	62.5
Alcoholism	12	42.9	2	7.1	0	0	5	35.7	6	42.9
Smoking	10	35.7	1	3.6	0	0	4	36.4	6	54.5
Occupational risk	6	21.4	1	3.6	0	0	3	42.9	3	42.9
Institutionalized patients	5	17.9	0	0	0	0	2	40	0	1
Neuromuscular disease	5	17.9	0	0	0	0	3	60	1	20
Medical history of IPD	3	10.7	2	7.1	0	0	0	0	4	13.3
BMI > 40 kg/m <sup>2</sup>	2	7.1	0	0	1	50	1	50	0	0
Celiac disease	0	0	2	7.1	0	0	0	0	1	50
Homeless patients	0	0	2	7.1	0	0	0	0	1	50
Drug addicts	0	0	2	7.1	0	0	0	0	1	50

# Γρίπη: η σημαντικότητα της νόσου και η συνεισφορά του εμβολίου

Influenza (Seasonal) (2018) – Smorodintseff AA et al. Am J Med Sci 1937  
Hanooun C . Expert Rev Vacc 2013

- Περίοδος 2017-2018: στις ΗΠΑ υπήρξαν 959.000 νοσηλείες εξ αιτίας της γρίπης και 79.400 θάνατοι
- Σε παγκόσμιο επίπεδο, η ετήσια επιδημία της γρίπης προκαλεί 3-5 εκατομμύρια περιπτώσεις βαριάς νόσου και 290.000- 650.000 θανάτους
- Ο ιός της γρίπης απομονώθηκε το 1933
- Το 1937 οι Smorodincheff και συν. χορήγησαν σε 72 εθελοντές με εισπνοή τον ίο της γρίπης που είχε υποστεί επανειλημμένες διελεύσεις πειραματόζωα και διαπίστωσαν ότι μόνο το 20% εμφάνισαν ήπια νόσο
- Τα πρώτα αντιγριπικά εμβόλια αναπτύχθηκαν στις ΗΠΑ το 1938 και χορηγήθηκαν το 1944 στους στρατιώτες του 2<sup>ου</sup> Παγκόσμιου Πολέμου
- Το πρώτο διδύναμο εμβόλιο εμφανίσθηκε το 1942 (1 στέλεχος γρίπης A και 1 της γρίπης B)
- Το 1947 η σχετική αποτυχία του εμβολίου αποκάλυψε τις διαρκείς αντιγονικές μεταβολές του ιού

# Οι διαφορετικοί τύποι των αντιγριπικών εμβολίων

## ➤ Το κοινό ενέσιμο εμβόλιο:

Influenza Vaccine Compositions for the 2019–2020 Influenza Season
<b>Trivalent Vaccine</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09-like virus</li><li>• A/Kansas/14/2017 (H3N2)-like virus</li><li>• B/Colorado/06/2017-like virus (Victoria lineage)</li></ul>
<b>Quadrivalent Vaccine</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• The above three strains PLUS</li><li>• B/Phuket/3073/2013-like virus (Yamagata lineage)</li></ul>

## ➤ Εμβόλια που δεν διατίθενται στην Ελλάδα:

- Το εμβόλιο σε μορφή ρινικού εκνεφωτή. Περιέχει ζωντανούς εξασθενημένους ιούς. Κατάλληλο για τις ηλικίες 2-49 ετών.
- Το τετραπλής ισχύος τριδύναμο αντιγριπικό εμβόλιο : χορηγείται σε άτομα >65 3τών. 24.2% (9.7-36.5%) πιο αποτελεσματικό
- Τριδύναμο ή τετραδύναμο εμβόλιο με χρήση jet injector. Κατάλληλο για μαζικούς εμβολιασμούς. Περιέχει θιμεροσάλη
- Τριδύναμο ενέσιμο εμβόλιο με ενισχυτικό της ανοσίας. Περιέχει MF59 (γαλάκτωμα σκουαλενίου). Προτείνεται για άτομα >65 ετών
- Ανασυνδυασμένο εμβόλιο. Δεν παράγεται σε αυγά
- Εμβόλιο από ιούς που καλλιεργούνται σε κύτταρα αντί για αυγά
- Εμβόλιο για ενδοδερμική χορήγηση. Χρειάζεται λιγότερα αντιγόνα

# Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis

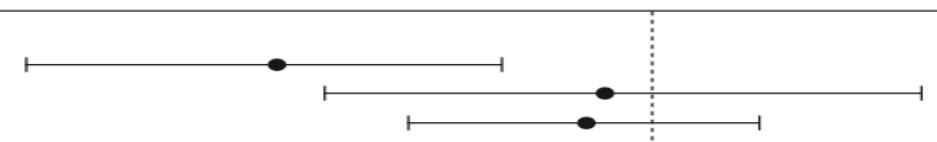
Lancet Infect Dis 2012; 12: 36–44

Michael T Osterholm, Nicholas S Kelley, Alfred Sommer, Edward A Belongia

Treatment group (n/N) Control group (n/N)

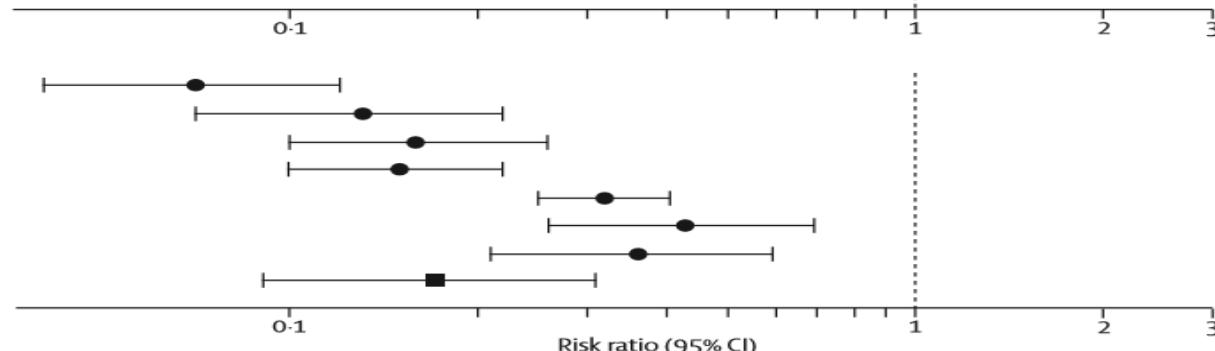
A

	Treatment group (n/N)	Control group (n/N)
Ohmit (2006) <sup>24</sup>	10/522	16/206
Ohmit (2008) <sup>25</sup>	13/867	6/338
Beran (2009) <sup>26</sup>	28/4137	18/2066
Beran (2009) <sup>27</sup>	63/5103	82/2549
Monto (2009) <sup>28</sup>	28/813	35/325
Jackson (2010) <sup>21</sup>	19/1706	38/1725
Jackson (2010) <sup>21</sup>	11/2011	22/2043
Frey (2010) <sup>29</sup>	49/3638	140/3843
Pooled	221/18797	357/13 095



B

	Treatment group (n/N)	Control group (n/N)
Belshe (1998) <sup>32</sup>	14/1070	94/532
Belshe (2000) <sup>33</sup>	15/917	56/441
Vesikari (2006) <sup>34</sup>	23/1059	97/725
Vesikari (2006) <sup>34</sup>	31/658	148/461
Tam (2007) <sup>35</sup>	98/1900	204/1274
Tam (2007) <sup>35</sup>	26/503	59/494
Lum (2010) <sup>36</sup>	28/819	39/413
Pooled	235/6926	697/4340



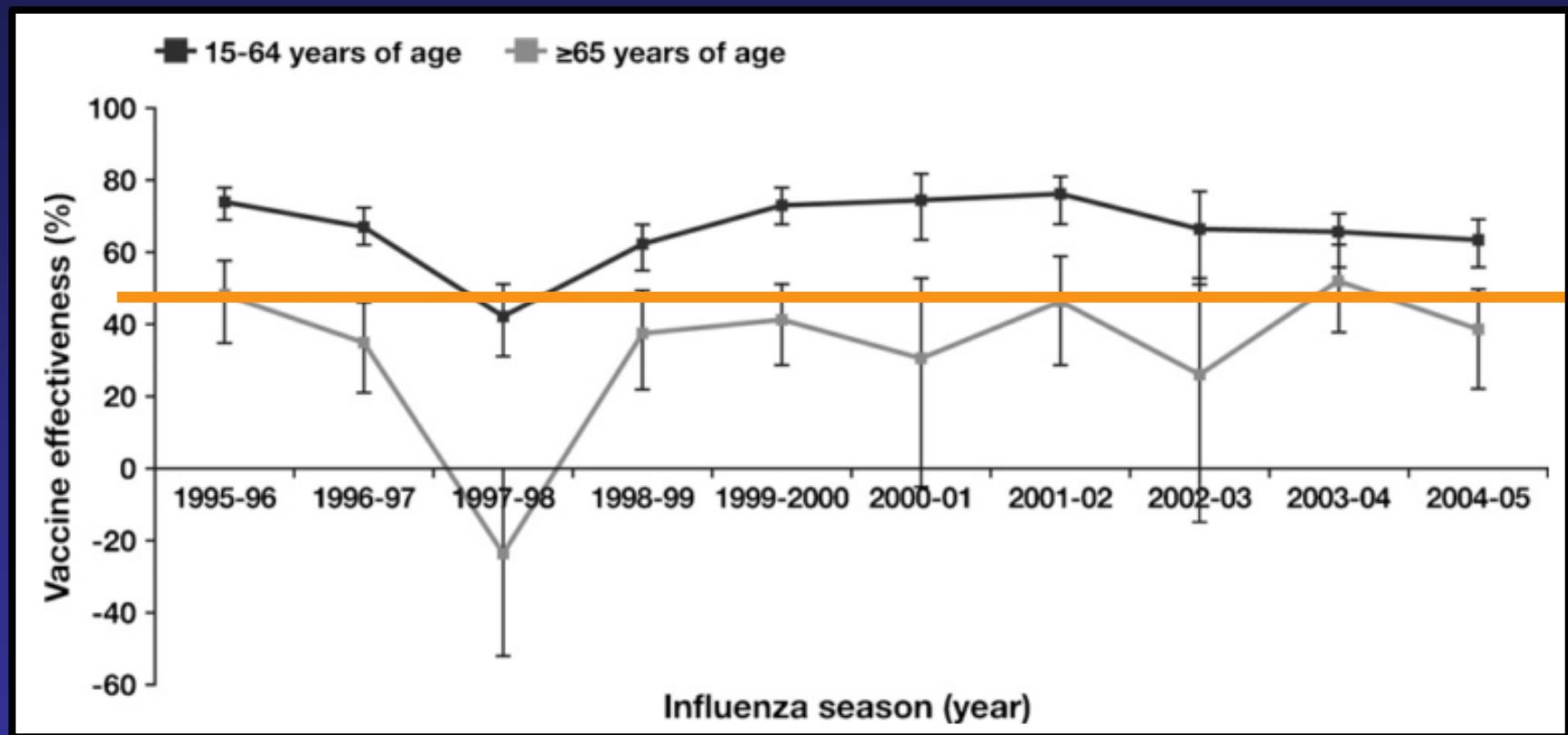
The meta-analysis found that flu vaccination was effective 67 percent of the time; the populations that benefited the most were HIV-positive adults ages 18 to 55 (76 percent), healthy adults ages 18 to 46 (approximately 70 percent), and healthy children ages six to 24 months (66 percent)

# Seasonal influenza vaccine effectiveness 2005-2017

Estimates are typically adjusted for study site, age, sex, underlying medical conditions, and days from illness onset to enrollment

Influenza Season†	Reference	Study Site(s)	No. of Patients‡	Adjusted Overall VE (%)	95% CI
2004-05	<a href="#">Belongia 2009</a> ↗	WI	762	10	-36, 40
2005-06	<a href="#">Belongia 2009</a> ↗	WI	346	21	-52, 59
2006-07	<a href="#">Belongia 2009</a> ↗	WI	871	52	22, 70
2007-08	<a href="#">Belongia 2011</a> ↗	WI	1914	37	22, 49
2008-09	Unpublished	WI, MI, NY, TN	6713	41	30, 50
2009-10	<a href="#">Griffin 2011</a> ↗	WI, MI, NY, TN	6757	56	23, 75
2010-11	<a href="#">Treanor 2011</a> ↗	WI, MI, NY, TN	4757	60	53, 66
2011-12	<a href="#">Ohmit 2014</a> ↗	WI, MI, PA, TX, WA	4771	47	36, 56
2012-13	<a href="#">McLean 2014</a> ↗	WI, MI, PA, TX, WA	6452	49	43, 55
2013-14	<a href="#">Gaglani 2016</a> ↗	WI, MI, PA, TX, WA	5999	52	44, 59
2014-15	<a href="#">Zimmerman 2016</a> ↗	WI, MI, PA, TX, WA	9311	19	10, 27
2015-16*	<a href="#">Jackson 2017</a> ↗	WI, MI, PA, TX, WA	6879	48*	41, 55*
2016-17**	<a href="#">ACIP presentation</a> , <a href="#">Ferdinands</a> —	WI, MI, PA, TX, WA	7205	42**	35, 48

# Effectiveness of influenza vaccine in adults in France over time by age group



# **Πόσο αποτελεσματικό είναι το εμβόλιο της γρίπης;**

- Η επιλογή των στελεχών του ιού που καλύπτει κάθε ετήσιο αντιγριπικό εμβόλιο στο Βόρειο Ήμισφαίριο προκύπτει συνήθως από την κυκλοφορία των ιών στο Νότιο Ήμισφαίριο τους προηγούμενους 6 μήνες
- Ορισμένες φορές η ταύτιση αυτή δεν αποδεικνύεται επιτυχής, καθώς ένα νέο στέλεχος του ιού εκτός του εμβολίου μπορεί να αναδυθεί ή ένα στέλεχος του εμβολίου να υποστεί ουσιώδη αντιγονική μεταβολή
- Αυτό συντελεί στη μειωμένη αποτελεσματικότητα του εμβολίου που στην πράξη συνήθως κυμαίνεται μεταξύ 20-60%
- Τα οριστικά ποσοστά αποτελεσματικότητας ανακοινώνονται στο τέλος κάθε περιόδου εποχικής επιδημίας

# Persistence of Antibodies to Influenza Hemagglutinin and Neuraminidase Following One or Two Years of Influenza Vaccination

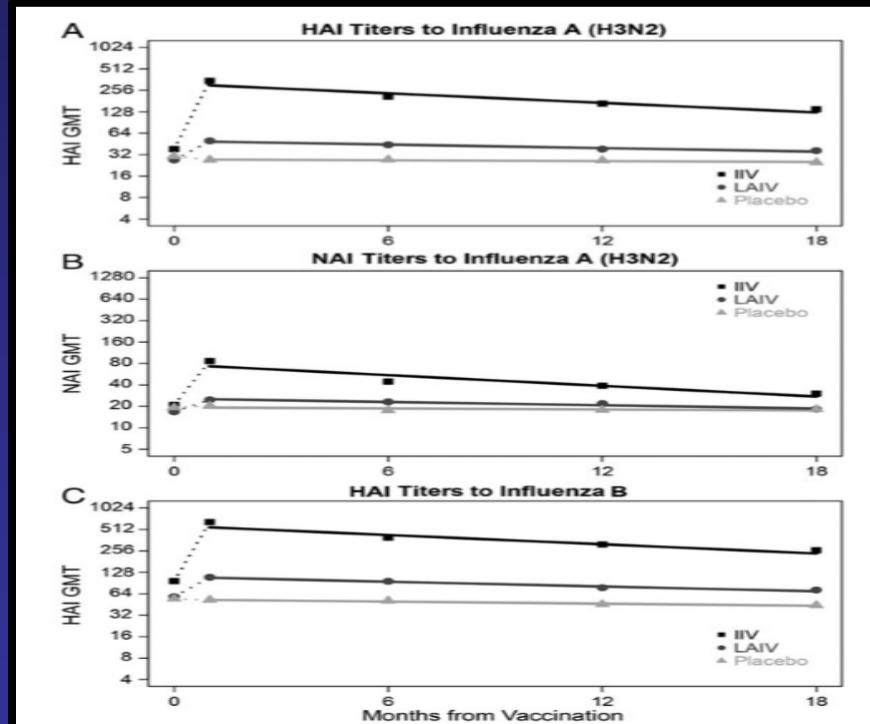
**Journal of Infectious Diseases 2015;212:1914–22**

**Joshua G. Petrie, Suzanne E. Ohmit, Emileigh Johnson, Rachel Truscon, and Arnold S. Monto**

**Table 2. Proportions of Subjects With HAI Titers  $\geq 32$  or NAI Titers  $\geq 40$  at Prevaccination, and 1, 6, 12, and 18 Month Postvaccination Time Points by Intervention**

Intervention and Antigen	Months Following Vaccination				
	0	1	6	12	18
<b>IIV</b>					
Influenza A (H3N2) HAI, %	55.9	97.0	92.8	89.3	89.1
Influenza A (H3N2) NAI, %	37.7	79.1	59.8	57.0	48.0
Influenza B HAI, %	77.8	99.8	98.4	97.2	95.6
<b>LAI</b>					
Influenza A (H3N2) HAI, %	44.9	68.0	61.7	62.7	59.3
Influenza A (H3N2) NAI, %	29.8	40.4	39.4	38.5	32.2
Influenza B HAI, %	68.8	92.1	89.8	84.0	81.9
<b>Placebo</b>					
Influenza A (H3N2) HAI, %	48.1	44.2	44.2	49.6	45.7
Influenza A (H3N2) NAI, %	32.1	36.9	29.8	32.1	28.6
Influenza B HAI, %	67.4	72.9	69.8	69.8	67.4

Abbreviations: HAI, hemagglutination inhibition; IIV, inactivated influenza vaccine; LAIV, live attenuated influenza vaccine; NAI, neuraminidase inhibition.

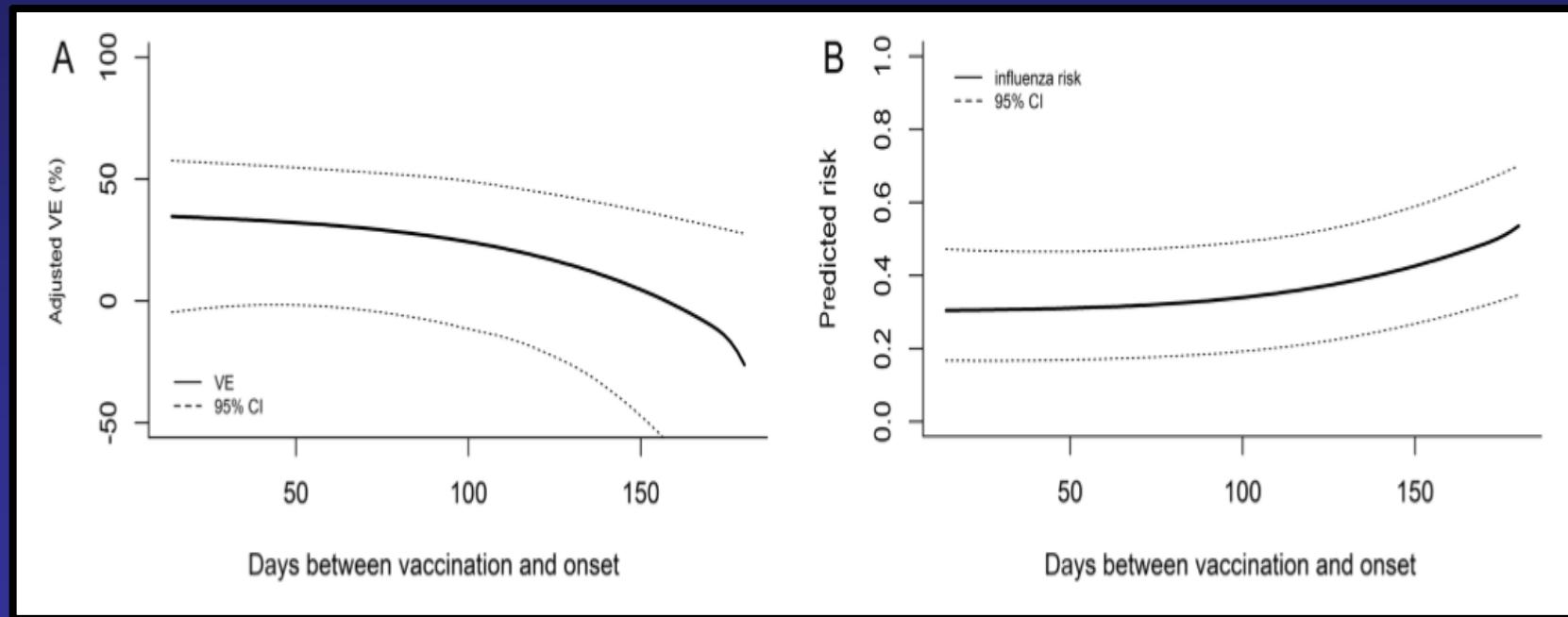


**Geometric mean (GMT) hemagglutination inhibition (HAI) and neuraminidase inhibition (NAI) titers at prevaccination, and 1, 6, 12, and 18 month post vaccination time points, by intervention, with estimated regression lines**

# Intraseason Waning of Influenza Vaccine Protection: Evidence From the US Influenza Vaccine Effectiveness Network, 2011–2012 Through 2014–2015

Jill M. Ferdinand, <sup>1</sup> Alicia M. Fry, <sup>1</sup> Sue Reynolds, <sup>1,2</sup> Joshua G. Petrie, <sup>3</sup> Brendan Flannery, <sup>1</sup> Michael L. Jackson, <sup>4</sup> and Edward A. Belongia <sup>5</sup>

Maximum VE was observed shortly after vaccination, followed by a decline in VE of about 7% (absolute) per month for influenza A(H3N2) and influenza B and 6%–11% per month for influenza A(H1N1)pdm09 viruses



US Influenza Vaccine Effectiveness Network, 2011–2012 through 2014–2015. A, Adjusted vaccine effectiveness (VE) against influenza A(H3N2) virus infection by days since vaccination. Maximum VE was 35% at 14 days postvaccination. VE reached zero at 158 days postvaccination

# Patients vaccinated for three consecutive years compared with those who had never received influenza vaccination showed a 44% decreased risk of developing pneumonia

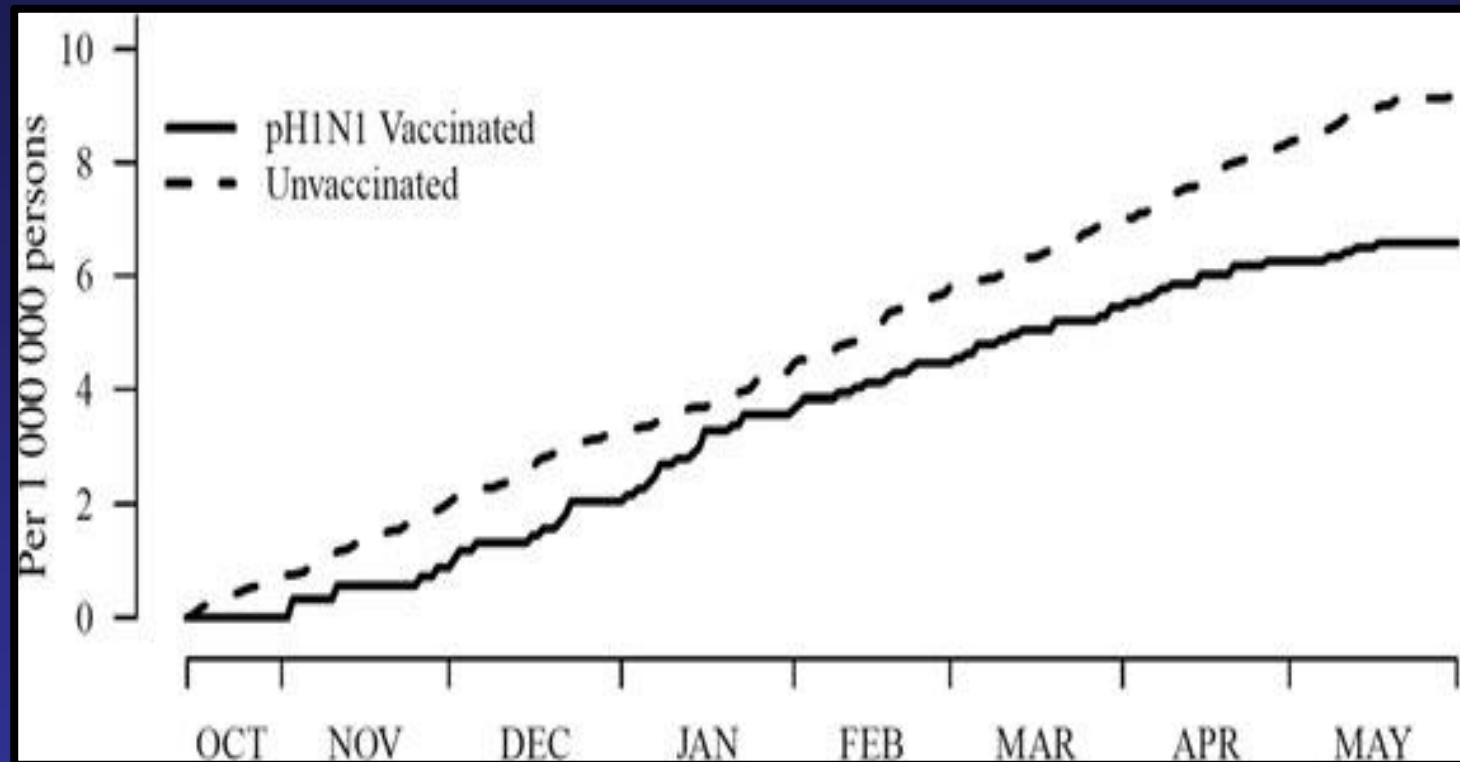
Liang-Tsai Yeh, et al. Int J Environ Res Public Health 2019

Variable		N	No. of Pneumonia	Crude OR	95% C.I.	Adjusted OR <sup>†</sup>	95% C.I.
Vaccination							
1 yr	2 yr						
No	No	9882	5006	1		1	
No	Yes	1282	665	1.03	0.91–1.17	0.98	0.86–1.12
Yes	No	1817	908	0.96	0.86–1.07	0.87 *	0.78–0.98
Yes	Yes	2149	986	0.79 **	0.71–0.88	0.75 **	0.67–0.85
Vaccination							
Never		9243	4685	1		1	
Three consecutive years		1096	475	0.64 **	0.53–0.77	0.56 **	0.45–0.69

<sup>†</sup> Adjusted for hypertension, diabetes, cerebrovascular disease, renal disease, liver disease, ischemic heart disease, dementia, alcohol-related disorder, and malignancy. 1 yr: receive influenza vaccine in the first year before the pneumonia diagnosis. 2 yr: receive influenza vaccine in 1 to 2 years before the pneumonia diagnosis. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ .

# Το σύνδρομο Guillain – Barré (GBs), το εμβόλιο και η γρίπη

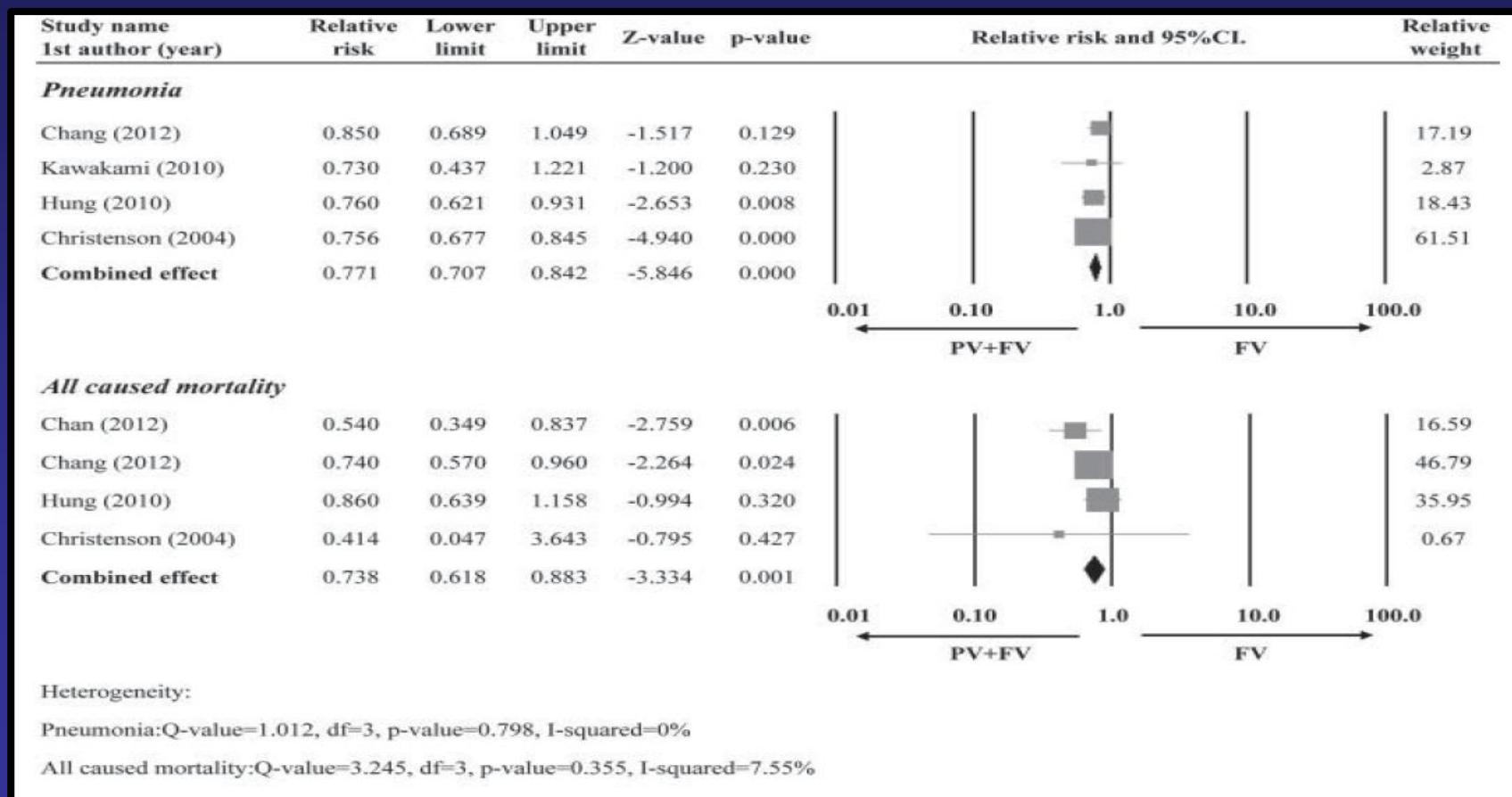
Vellozzi C, et al. Am J Public Health 2014 – Vellozzi C, et al. Clin Infect Dis 2014



Παρά τον μικρό παρατηρούμενο κίνδυνο εμφάνισης GBs μετά τον εμβολιασμό, υπάρχουν αυξανόμενες αποδείξεις ότι υπάρχει σαφής ωφέλεια από τον εμβολιασμό σε σχέση με τον συνολικό κίνδυνο για GBs στον πληθυσμό

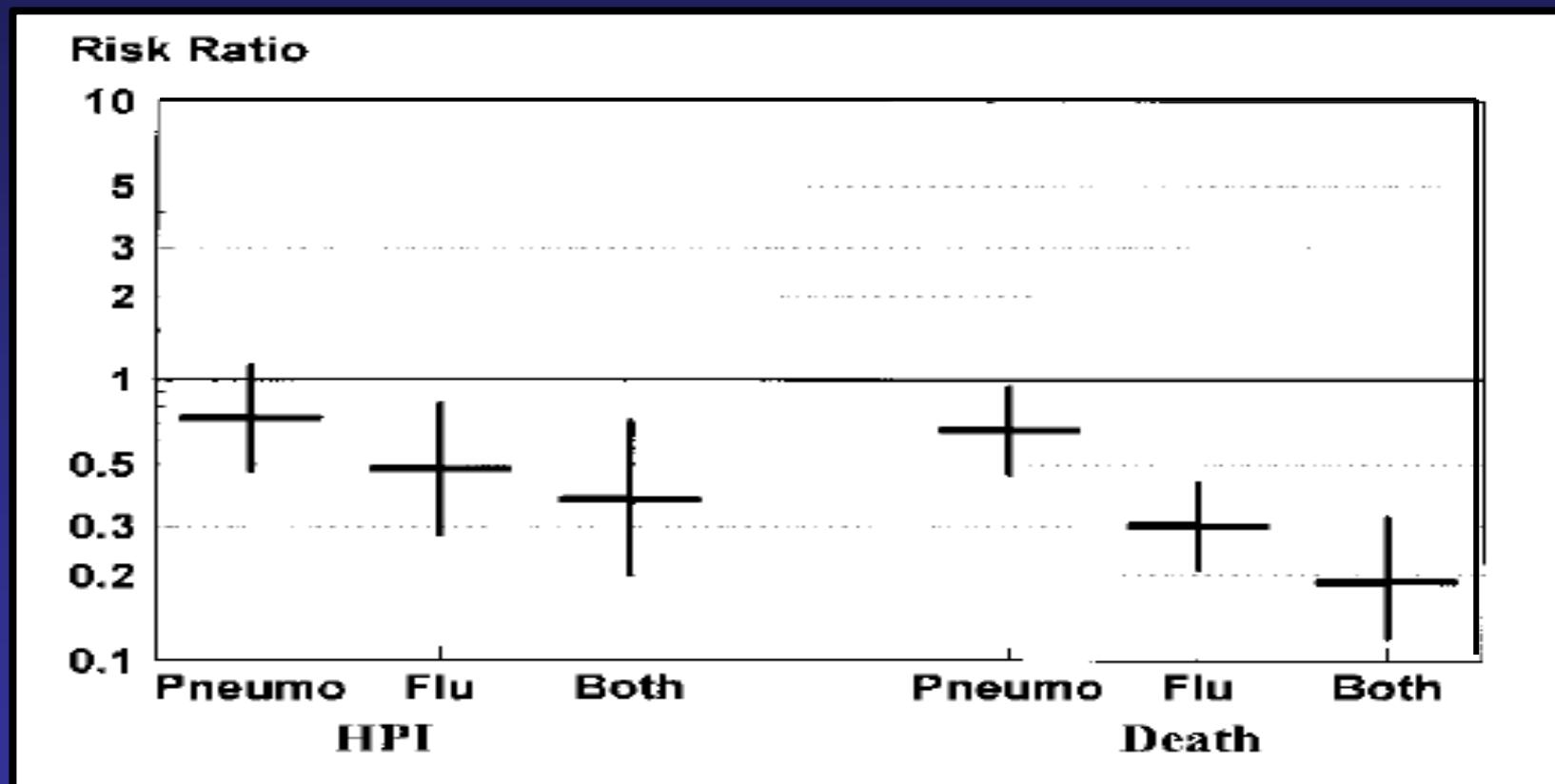
# Pneumonia and all-cause mortality rates between patients that received the influenza vaccination alone and those that received an influenza plus pneumococcal vaccination

Yan-Yang Zhang, et al. Hum Vaccin Immunother 2016



# Ο αντιγριπικός και ο αντιπνευμονιοκοκκικός εμβολιασμός παρέχουν αθροιστική ωφέλεια στους ασθενείς με χρόνια πνευμονοπάθεια

Nichol KL Vaccine 1999



HPI: hospitalizations for pneumonia and influenza

# Ταυτόχρονος εμβολιασμός με το αντιγριπικό και αντιπνευμονιοκοκκικό εμβόλιο στους ηλικιωμένους: Είναι αποτελεσματικός και ασφαλής;

Yin M, et al. Expert Rev Vaccines 2018

- Μετα-ανάλυση (25/1/2018) που περιέλαβε 17 μελέτες
- Η πρόσθετη προστασία του διπλού εμβολιασμού έναντι μόνο του αντιγριπικού για πνευμονία και θάνατο ήταν 15% και 19% αντίστοιχα
- Η πρόσθετη προστασία του διπλού εμβολιασμού έναντι μόνο του αντιπνευμονιοκοκκικού για πνευμονία και θάνατο ήταν 24% και 28% αντίστοιχα
- Σε σύγκριση με placebo η αποτελεσματικότητα ήταν 29% για πνευμονία, 38% για θάνατο, 35% για γρίπη και 18% για νοσηλεία
- Οι ανεπιθύμητες δράσεις ήταν γενικά ήπιες μέχρι μέτριες
- Άρα, συνιστάται ο ταυτόχρονος εμβολιασμός σε ηλικιωμένα άτομα

# Μειονεκτήματα και αδυναμίες του αντιγριπικού και των αντιπνευμονιοκοκκικών εμβολίων

## ➤ Αντιγριπικό εμβόλιο:

- Απαιτεί ετήσιο εμβολιασμό
- Σχετικά χαμηλή και ενίοτε πολύ χαμηλή αποτελεσματικότητα
- Η δημιουργία του ετήσιου εμβολίου στηρίζεται σε πρόβλεψη

## ➤ Αντιπνευμονιοκοκκικά εμβόλια:

- Η ύπαρξη δύο –ενδεχομένως- συμπληρωματικών εμβολίων
- Διαφορές και αναθεωρήσεις των οδηγιών της χορήγησής τους
- Κάλυψη περιορισμένου αριθμού οροτύπων του *S. pneumoniae*
- Αντικατάσταση οροτύπων (serotype replacement)
- Περιορισμένη αποτελεσματικότητα στις μη-διεισδυτικές πνευμονίες (ιδίως το πολυσακχαριδικό εμβόλιο)
- Ανάγκη επαναληπτικών δόσεων και εμφάνιση υποαπαντητικότητας για το πολυσακχαριδικό εμβόλιο
- Πολύπλοκη και δαπανηρή κατασκευή του συζευγμένου εμβολίου

# Οι εξελίξεις στα συζευγμένα αντιπνευμονοκοκκικά εμβόλια

Κάλυψη 13 οροτύπων σε χρήση (2010~, Prevenar 13, Pfizer)



Κάλυψη 15 οροτύπων σε φάση 3 δοκιμών (V114, Merck)



Κάλυψη 20 οροτύπων σε φάση 3 δοκιμών (PF-06482077, Pfizer)

# Τα πολυαντιγονικά εμβόλια κατά του *S. pneumoniae* είναι μεν ιδεατά, όμως η παραγωγή τους μπορεί να αποδειχθεί εφικτή...

Chan W-Y, et al. Infect Immun 2018

- Ο μεγάλος (>90) αριθμός οροτύπων του *S. pneumoniae* εμποδίζει την πλήρη κάλυψη τους από ένα εμβόλιο
- Η προσθήκη στα συζευγμένα εμβόλια πρόσθετων αντιγόνων αυξάνει τη δυσκολία δημιουργίας και το κόστος τους
- Η «αντικατάσταση των οροτύπων» μειώνει την αποτελεσματικότητα των εμβολίων που είναι ήδη σε χρήση
- Μια θελκτική πρόταση αφορά τη δημιουργία εμβολίου που είναι ανεξάρτητο των διαφορετικών οροτύπων καθώς περιέχει πολλαπλά αντιγόνα (MAV) που προέρχονται από τη λύση στελεχών *S. pneumoniae* TIGR4 και εμπλουτίζονται από πρωτεΐνες επιφανείας με τη χρήση με τη χρήση χρωματογραφίας μετά από καλλιέργεια που αυξάνει την έκφραση των πρωτεϊνών θερμικού shock
- Η χορήγηση αυτού του εμβολίου σε πειραματόζωα αποδείχθηκε ότι προκαλεί αποτελεσματική διέγερση της ανοσίας...

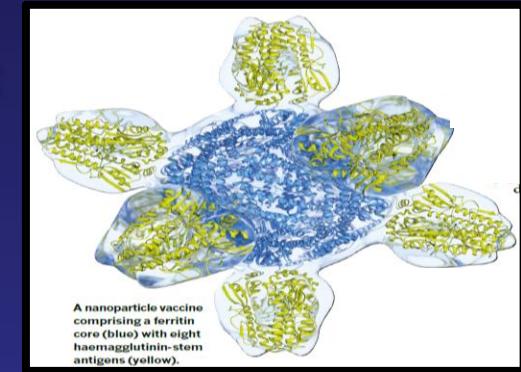
# Εμβόλια με τεχνολογία MAPS: Το μέλλον ανήκει σ' αυτά;

- Ανακοινώθηκε (Φεβρουάριος 2019) η έναρξη κλινικής μελέτης για ένα νέο εμβόλιο με την τεχνολογία Multiple Antigen Presentation System (MAPS) έναντι του *S. pneumoniae*
- Η πλατφόρμα τεχνολογίας MAPS χρησιμοποιεί χημική τεχνολογία που προστατεύεται από ευρεσιτεχνία και αξιοποιεί την εξαιρετικά ειδική και ανθεκτική μη τάση σύνδεσης (affinity) μεταξύ της βιοτίνης και της ριζοβιδίνης, μιας πρωτεΐνης δέσμευσης της βιοτίνης
- Το εξαιρετικά σταθερό σύμπλοκο που δημιουργείται από αυτή την τάση σύνδεσης συμβάλλει σε μια απλή, αρθρωτή και αποτελεσματική προσέγγιση στην ανάπτυξη εμβολίων MAPS.
- Σε πλήρη αντίθεση με την εξαιρετικά περίπλοκη χημεία των συζευγμένων εμβολίων (η οποία βελτιστοποιείται για να επάγει αντιδράσεις προστατευτικών αντισωμάτων μόνο στο πολυσακχαριδικό αντιγόνο ενώ το πρωτεϊνικό αντιγόνο που εξυπηρετεί κυρίως ως φορέας), ένα εμβόλιο MAPS μπορεί να παρουσιάσει τόσο το πολυσακχαριδικό, όσο και το πρωτεϊνικό αντιγόνο για να προκαλέσει μια ευρεία και ισχυρή ανοσοαπόκριση.

# Η προσπάθεια δημιουργίας καθολικών αντιγριπικών εμβολίων....

Wang Y, et al. Expert Rev Vac 2018 – Deng L, Wang BZ. ACS Infect Dis 2018  
Nachbagauer R, et al. J Virol 2018 - Kirkpatrick E, et al. Sci Rep 2018  
Einstein M. Nature 2019

- Η τεχνολογία που αναπτύσσεται περιλαμβάνει:
  - Εμβόλια που χρησιμοποιούν κατηγορίες νανοσωματίδιων που ενθυλακώνουν πολλαπλούς επιτόπους των αιματογλουτινών διαφόρων υποτύπων του ιού της γρίπης
  - Εμβόλια που αναπτύσσονται με την χρησιμοποίηση κοινού στελέχους (stalk) αλλά διαφορετικών κεφαλών αιμαγλουτινίνης
  - Με τη χρησιμοποίηση καθολικών αντισωμάτων (π.χ. CR9114) αναζήτηση επιτόπων στην αιμαγλουτινίνη που να είναι κοινοί στους διάφορους υποτύπους των ιών της γρίπης
  - Εμβόλια που ενεργοποιούν τα Τ-λεμφοκύτταρα μνήμης έναντι κοινών πρωτεΐνικών αντιγόνων των ιών της γρίπης A



# Η προσπάθεια δημιουργίας καθολικού αντιγριπικού εμβολίου είναι μακροχρόνια...

## M2e-based universal influenza vaccines: a historical overview and new approaches to development

Journal of Biomedical Science (2019) 26:76

Daria Mezhenskaya, Irina Isakova-Sivak\*  and Larisa Rudenko

**Table 3** Clinical trials of M2-based vaccines

Company (country)	Phase	Year	Clinicaltrials.gov identifier	Available results
VaxInnate (USA)	I	2007–2008	NCT00603811	No
Sanofi (France)	I	2007–2009	NCT00819013	Yes
VaxInnate (USA)	I	2009	NCT00921206	Yes [123]
VaxInnate (USA)	II	2009–2011	NCT00921947	Yes
VaxInnate (USA)	I / II	2009–2010	NCT00921973	Yes [117]
Imutex Limited (United Kingdom)	I	2010	NCT01181336	No
GeneOne Life Science (Republic of Korea)	I	2010–2012	NCT01184976	No
Theraclone Sciences (USA)	I	2012	NCT01390025	Yes [99]
	II	2012	NCT01719874	
VA Pharma LLC (Russian Federation)	I	2018	NCT03789539	No

# Broadly protective human antibodies that target the active site of influenza virus neuraminidase

Daniel Stadlbauer<sup>1,2,\*</sup>, Xueyong Zhu<sup>3,\*</sup>, Meagan McMahon<sup>1</sup>, Jackson S. Turner<sup>4</sup>, Teddy J. Wohlbold<sup>1,5,6</sup>, Aaron J. Schmitz<sup>4</sup>, ...

+ See all authors and affiliations

Science 25 Oct 2019: Vol. 366, Issue 6464, pp. 499-504

- Influenza vaccine development has largely focused on the hemagglutinin, but the other major surface antigen, the neuraminidase, has reemerged as a potential target for universal vaccines.
- The study describes three human monoclonal antibodies isolated from an H3N2-infected donor that bind with exceptional breadth to multiple different influenza A and B virus neuraminidases.
- These antibodies neutralize the virus, mediate effector functions, are broadly protective *in vivo*, and inhibit neuraminidase activity by directly binding to the active site.
- The antibody “1G01,” protected against all 12 strains tested, which included all three groups of human flu virus as well as avian and other nonhuman strains
- Structural and functional characterization of these antibodies will inform the development of neuraminidase-based universal vaccines against influenza virus

# WHAT DO THEY ALL HAVE IN COMMON?

Pneumococcal disease can cause pneumonia, meningitis, or sepsis, which can lead to **severe complications, hospitalization, or death**



## NEARLY 1 MILLION

US adults get pneumococcal pneumonia each year

### GETTING VACCINATED AGAINST PNEUMOCOCCAL DISEASE IS SAFE AND EFFECTIVE

**IN THE US, THERE ARE SAFE AND EFFECTIVE VACCINES THAT CAN HELP PREVENT PNEUMOCOCCAL DISEASE**

Vaccines are recommended for adults age 65 years and older as well as those age 19 to 64 years with certain risk conditions like asthma or diabetes

#### DID YOU KNOW?

**UP TO 400,000 HOSPITALIZATIONS**

occur each year from pneumococcal pneumonia in the US

**MORE THAN 20,000** of those hospitalized will die and the death rate is even higher in those age 65+



Ask your healthcare professional about pneumococcal vaccination and join the conversation to **#PreventPneumo**

facebook.com/nfidvaccines  
twitter.com/nfidvaccines  
instagram.com/nfid\_vaccines

National Foundation for Infectious Diseases  
[www.nfid.org/pneumococcal](http://www.nfid.org/pneumococcal)

## EVERY BREATH COUNTS - STOP PNEUMONIA NOW

in 2015

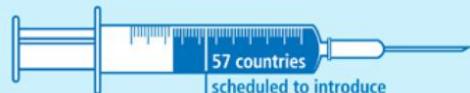
More than 900,000 children will die worldwide from pneumonia: a preventable and treatable illness

Biggest infectious killers of children under 5:  
15% pneumonia  
9% diarrhoea  
5% malaria  
2% meningitis  
1% HIV/AIDS

Pneumonia is a respiratory infection that affects the lungs

from 2016 to 2020

Gavi-supported pneumococcal vaccines can avert approximately 500,000 future deaths



76 million children protected against pneumococcal disease to date\*

\* Source: WHO Department of maternal, newborn, child and adolescent health 2014-2015 progress report

**#VACCINESWORK #FIGHTPNEUMONIA**

[www.gavi.org/vaccineswork.org](http://www.gavi.org/vaccineswork.org)



# LOWER YOUR FLU RISK

If you have a chronic condition like...

LUNG DISEASE  
HEART DISEASE  
DIABETES

there are many important things you need to do to stay healthy:

MONITOR YOUR CONDITION



TAKE YOUR MEDICATION



EXERCISE



EAT HEALTHY



But there's one thing you might not know...

**Annual flu vaccination**  
is also a critical part of your care

Even when your chronic condition is well-managed, flu can worsen symptoms and lead to life-threatening complications, including:



HEART ATTACK



STROKE



PERMANENT PHYSICAL DECLINE



PNEUMONIA



HOSPITALIZATION & DEATH

Protect yourself and make annual flu vaccination a regular part of your care



LEARN MORE AT [www.nfid.org/flu](http://www.nfid.org/flu)

#LowerYourFluRisk

DO YOU KNOW WHAT CAN BE REALLY SCARY? FLU!  
EVERYONE AGE 6 MONTHS AND OLDER SHOULD GET  
VACCINATED EACH YEAR TO HELP

**#FIGHTFLU**



[www.nfid.org/flu](http://www.nfid.org/flu) | #FightFlu



# Eυχαριστώ!



# Trends in overall rate of IPD (invasive pneumonia disease), disease caused by PPSV23 included serotypes, and disease caused by PCV13 serotypes in different age groups between the years 1998–2016 in the United States

Active Bacterial Core surveillance: Centers for Disease Control and Prevention. 2016

