

KOAH'TA İmmünizasyon

Immunization in COPD

Dr. Ebru ÇAKIR EDİŞ

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) akut alevlenme önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. KOAH'ın tedavisinde en önemli hedef atakları önlemek ve erken tedavi etmektir. Bu nedenle yıllık influenza aşısı ve pnömokok aşısı birçok KOAH rehberinde önerilmiştir. KOAH'lı hastalarda influenza aşısının influenza ilişkili akut solunum yolu hastalık epizotlarını azalttığı ve bunlarla ilişkili sürvide etkili olduğu gösterilmiştir. KOAH'lı hastalarda polisakkarit pnömokok aşısının etkinliğinin değerlendirildiği randomize klinik çalışmalarda mortalite, hastaneye yatışlar ve pnömoni üzerine etkisi gösterilememiştir. Günümüzdeki çalışmalar protein konjuge aşılarda polisakkarit aşılara göre KOAH'lı hastalarda antikor üretimi ve immünitésinin daha üstün olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: KOAH, influenza aşısı, pnömokok aşısı, konjuge aşılar.

SUMMARY

Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a leading cause of morbidity and mortality. Prevention and early treatment of exacerbations are believed to be an important target in the management of COPD. Annual vaccination against influenza and pneumococcal vaccine are therefore recommended in most COPD guidelines. The influenza vaccination was associated with significant fewer episodes and influenza-related acute respiratory illness and survival analysis in patients with COPD. Randomised controlled trials assessing the effect of polysaccharide pneumococcal vaccination in patients with COPD failed to show a significant reduction in mortality, hospitalization or pneumonia in the intention-to-treat population. Recent studies suggest protein-conjugate vaccine may augment the immunogenicity of polysaccharide antigens with respect to enhanced antibody production in patients with COPD.

Key Words: COPD, influenza vaccination, pneumococcal vaccination, conjugate vaccines.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Ebru ÇAKIR EDİŞ
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne
e-posta: ebruckr@yahoo.com

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), sigara içimindeki artışa paralel olarak kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAHT)'nın 2030 yılında ölüm nedenleri içinde üçüncü sıraya yükseleceğini tahmin ettiğini açıklamıştır⁽¹⁾. KOAHT'ta morbidite, mortalite ve maliyetlerin en önemli nedeni akut ataklardır. KOAHT'ta her bir atağın maliyeti 7757 dolara kadar yükselebilmektedir⁽²⁾. KOAHT'ın tedavisinde hedef atakları önlemek ve erken tedavi etmektir⁽³⁾. Atakların %8-25'ten *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) sorumlu iken influenza virüsü için bu oran %5-29'dur⁽⁴⁾. Bu nedenle pnömokok aşısı ve yıllık influenza aşısı KOAHT rehberlerin hemen hepsinde önerilmiştir⁽⁵⁻⁸⁾.

Bu makalede ön planda KOAHT'ta influenza ve pnömokok aşuları ile ilgili yayınlanan yeni çalışmalardan ve meta-analizlerden bahsedildikten sonra KOAHT'ta önerilebilecek diğer aşılar da kısaca değinilecektir.

KOAHT ve influenza

İnfluenza Orthomyxoviridae ailesine ait bir virüstür. İçerdiği nükleoprotein (NP) ve matriks protein (M)'deki antijenik farklılıklar temel alınarak A, B, C olmak üzere üç tipe ayrılmıştır. İnfluenza A ve B insanlarda önemli patojenlerdir. İnfluenza A epidemik ve pandemilerden sorumlu iken influenza B genellikle daha az ciddi, daha lokalize hafif infeksiyon tablosu ile karşımıza çıkar. İnfluenza A yüzey glikoproteinleri hemaglütinin (HA veya H) ve nörominidaz (NA veya N)'deki antijenik özelliklere göre de alt tiplere ayrılırlar. Günümüzde 16 HA ve 9 NA alt tipleri belirlenmiş olup, insanlarda günümüzde yaygın olarak dolaşan H1N1 veya H3N2 alt tipleridir. RNA virüsü olduğu için DNA virüslerine oranla daha sık kopyalama hatası oluşabilmektedir. Özellikle HA'da oluşan bu mutasyonlar sonucunda antijenik drift olarak adlandırılan antijenik yapıdaki değişiklikler yeni salgınlara neden olabilmektedir. İki farklı influenza A virüsü aynı hücreyi infekte ettiği zaman segmentler arasında değişim olabilir; HA ve NA yüzey proteinlerinde yeni kombinasyonlar ile antijenik shift oluşabilir. Bu yeni kombine virüsler de pandemilere yol açabilir. 20. yüzyılda bu şekilde görülen dört pandemi (1918, 1957, 1968 ve 2009'da) yaşanmış olup, ilkinde yaklaşık 40 milyon kişi hayatını kaybetmiştir⁽⁹⁾.

İnfluenza salgınları sırasında tüm dünyadaki kişilerin %5-15'inin infekte olduğu ve her yıl influenzaya bağlı 1 milyon kişinin öldüğü tahmin edilmektedir⁽⁹⁾. Öksürük veya aksırıkla, damlacık yoluyla yayılır ve üst solunum yollarında epitelyal hücreleri infekte eder.

İnkübasyon periyodu genellikle bir-üç gündür, fakat yedi güne kadar uzayabilir. Genel olarak ateşli fazda bulaştırıcıdır, fakat semptomların başlangıcından önce de yayılım gösterilmiştir. Hastalık sürecinde genellikle bir hafta süren ateş, baş ağrısı, miyalji, rinit tablosu eşlik eder. Sağlıklı kişilerde herhangi bir tedavi gerekmeyen bir haftada iyileşir. Ancak çocuklarda, yaşlı kişilerde ve altta yatan KOAHT gibi hastalığı olan kişilerde ciddi komplikasyonlar, hastane yatışları ve ölümler gözlenebilir. Sıklıkla hastaneye yatış ve ölüm nedeni viral pnömöni veya sekonder bakteriyel pnömönidir⁽¹⁰⁾.

İnfluenzaya karşı iki tip aşı üretilmiştir, ilki dünyada yaygın olarak kullanılan ve parenteral uygulanan inaktive aşı, diğeri de intranazal uygulanan canlı aşıdır. 1976 yılından beri kullanılan inaktive aşı iki influenza A subtipi ve bir influenza B varyantından oluşan trivalan bir aşıdır. Erişkinlerde tek doz olarak uygulanır⁽¹¹⁾. DSÖ, "Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)" denilen bir veri ağı üzerinden, referans laboratuvarlardan toplanan verilere göre bir sonraki yıl aşının antijenik yapısı belirlenmektedir⁽¹²⁾.

KOAHT'lı hastalarda influenza aşısının etkinliğini değerlendiren populasyon bazlı, retrospektif veya prospektif yapılmış pek çok çalışma mevcuttur. Bu konuda son yıllarda yayınlanmış, KOAHT'lı hastalarda influenza aşısının hastane başvurusu ve yatışlar üzerine etkisini araştıran prospektif bir çalışmada aşidan önce akut solunum infeksiyonları ve akut atak nedeniyle başvuru 28.6/100 kişi-yıl iken, aşı sonrası bu oran 9.7'ye gerilemiş (RR: 0.33; p= 0.005). Hafif, orta, ağır olgularda başvurular 16.12; 42.1; 33.14/100 kişi yıl iken bu oranlar sırasıyla 6.5; 18.5; 8.42'ye gerilemiş. Aşının etkinliği hafif KOAHT'lı hastalarda (FEV₁ > %70) %60; orta derecede KOAHT'lı hastalarda (FEV₁: %50-69) %60; ciddi KOAHT'ta (FEV₁ < %50) %75 olarak bulunurken totalde %67 olarak hesaplanmış. Aşının hastane başvurularını ve yatışları anlamlı olarak azalttığı tespit edilmiş (p= 0.02)⁽¹³⁾.

İngiltere'de yapılan bir çalışmada hastalar "The Health Improvement Network (THIN)" veritabanı üzerinden değerlendirilip 18 yıl takip edilmiş. Aşılama oranları KOAHT'lı 60 yaş ve üzeri hastalarda 1995 yılından önce %30'un altındayken 2005 yılında %70'in üzerine çıkmış. Pnömomokok aşısı olmayıp influenza aşısı olanlarda; influenza ile ilişkili tüm ölüm nedenleri değerlendirildiğinde grip mevsiminde risk 0.59 iken, diğer mevsimlerde 0.97 bulunmuş. Pnömonokok aşısı ile birlikte yapıldığında ise bu oranlar 0.30;

0.98 olarak hesaplanmış. Pnömonokok aşısının mortalite üzerine etkisi saptanmazken influenza aşısının KOAH'ta mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir⁽¹⁴⁾.

KOAH'lı hastalarda influenza aşısının antikor yanıtının ve klinik etkinliğinin değerlendirildiği ülkemizde yapılan bir çalışmada KOAH'lı aşı olan 44 hasta ile aşı yapılmayan 38 hasta değerlendirilmiştir. Aşı yapılan hasta grubunda bir yıl süre içinde atak nedeniyle hastaneye başvuru sıklığı azalmış ($p=0.001$). Hastanede yatış günü aşıli hastalarda 7.7 gün iken aşı olmayan grupta 17.5 gün olarak bulunmuş ($p<0.05$). Pnömoni gelişimi ve yoğun bakım ihtiyacı da aşıli olan grupta anlamlı olarak düşük tespit edilmiş ($p=0.007$; $p=0.003$)⁽¹⁵⁾.

Japonya'da Kasım 2011 tarihinde influenza aşılıları için hedef grup olarak 65 yaş ve üzeri kişiler belirlenmiş olup devlet tarafından bu kanun olarak onaylanmıştır. Bu aşı kanundan önce ve sonra KOAH'ta mortalite değişikliğini inceleyen bir çalışmada kanundan sonra 65 yaş ve üzeri KOAH'lı kişilerde ocak, şubat, mart aylarında mortalitede anlamlı bir düşüş saptanmış (RR sırasıyla 0.84, 0.85, 0.92). Ancak 65 yaş altı KOAH'lılarda mortalitede anlamlı bir fark tespit edilememiş⁽¹⁶⁾.

KOAH'lı hastalarda tedavide kullanılan steroidin aşılara olan yanıtı etkileyip etkilemediği tartışmalı bir konudur. KOAH hastalarında MF59-adjüvanlı aşıya immün cevapta steroidin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada sistemik steroid alanlar hastalar, inhale steroid alan hastalar ve hiç steroid kullanmayan hastalar karşılaştırılmış. Bu üç grup arasında antikor titrelerinde, serokonversiyon oranlarında anlamlı fark tespit edilmemiş ve sistemik steroidin aşının antikor cevabı üzerine etkisi olmadığı düşünülmüş⁽¹⁷⁾.

İnfluenza aşısının KOAH'lı hastalarda etkisini ve güvenilirliğini değerlendiren retrospektif bir vaka-kontrol çalışmasında, aşıli 293 hasta ile benzer özellikte 293 kontrol karşılaştırılmış. Aşı sonrası iki haftalık dönemde aşılanan grupta 11 KOAH akut atak görülürken, aşılanmayan grupta 21 vaka tespit edilmiş. Aşıdan iki hafta sonra atak gelişme riski aşılanmayan grup ile kıyaslandığında 0.52 olarak saptanmış (OR: 0.52). Aşının erken dönemde atakları arttırmadığı, güvenle uygulanabileceği vurgulanmıştır⁽¹⁸⁾.

KOAH'lı hastalarda influenza aşısının yan etkilerini değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada aşıli grup ile plesebo arasında lokal reaksiyonlar açısından anlamlı fark saptanırken ($p=0.002$) sistemik reaksiyonlar açısından anlamlı fark izlenmemiş ($p=0.5$). Akciğer fonksiyonları, egzersiz kapasitesi, akut solu-

numsal hastalık yönünden birinci ve dördüncü haftada iki grup arasında anlamlı fark saptanmamış⁽¹⁹⁾.

İnfluenza aşısı birçok ülkenin KOAH rehberinde önerilmesine rağmen aşılama oranları hedeflenen oranlardan düşüktür. Kanada'da KOAH'lı hastalarda aşılama oranlarını inceleyen bir çalışmada bu oran %47.9 olarak bulunmuş. Aşılama oranlarını etkileyen faktörler incelendiğinde aşı olmayan hastalarda erkek cinsiyet, halen sigara içicisi olmak ve aile doktorlarının olmaması aşılama oranlarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş⁽²⁰⁾.

İtalya'da KOAH'lı erişkin ve yaşlı hastalar arasında influenza aşılama oranlarını ve bununla ilişkili faktörleri tespit etmek amacıyla "Italian National Institute of Statistics (ISTAT)" veritabanı kullanılarak yapılan çalışmada son 12 ayda mevsimsel influenza aşısı yaptırma oranları erişkinlerde %30.5; yaşlılarda %74.8 bulunmuş. Aşılanmayan grupta bekar olmak, sigara içicisi olmak, son 30 gün içinde aile doktoru viziti olmamak ve komorbid bir hastalığın olmaması anlamlı olarak yüksek bulunmuş⁽²¹⁾.

Ülkemizde bu konuda Doğu Karadeniz'de yapılan bir çalışmada hastaların bir önceki yıl grip aşısı yaptırma oranı %33.3 iken, ömür boyu bir kez pnömonokok aşısı yaptırma oranı %12 olarak bulunmuş. Hastalık şiddeti ile pnömonokok aşısı yaptırma arasında anlamlı bir fark saptanmış olup ($p=0.002$), influenza için bu fark anlamlı bulunamamış. Diğer ülkelere benzer olarak sigaraya devam edenlerde aşı yaptırma oranı bırakanlara göre düşük saptanmış ($p=0.011$)⁽²²⁾.

Yine ülkemizde GATA'da yapılan bir çalışmada KOAH'lı hastalarda grip aşısı yaptırma oranı %37 iken pnömonokok için bu oran %15 olarak bulunmuş. Hastalık süresi uzun olanlarda grip aşısı uygulanma sıklığı daha fazla iken ($p<0.001$) pnömonokok aşısında bu ilişki saptanmamış⁽²³⁾.

KOAH'ta influenza aşısının etkinliğini değerlendiren kanıta dayalı birkaç derleme ve meta-analiz bulunmaktadır. Farklı risk gruplarında influenza aşısının etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmeyi amaçlayan, Cochrane veri tabanı üzerinden yapılan bir derlemede sağlıklı erişkinlerde (16-65) ve altı yaş üzerinde influenza aşısının laboratuvar doğrulanmış influenza enfeksiyonlarını önlemede etkin olduğu ifade edilmiştir (Kanıt A). Ancak KOAH'lı hastalarda, 65 yaş ve üzeri kişilerde influenza aşısının etkinliğinin tartışmalı olduğu vurgulanmıştır⁽²⁴⁾.

KOAH'lı hastalarda influenza aşısının değerlendirildiği meta-analizde Mayıs 2010'a kadar, en az 12

ay izlem süresi olan randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) incelenmiş. Bu konuda yayınlanmış 11 çalışma incelenmiş olup, altı tanesi sadece KOAH'lı hastaları kapsadığı için bu çalışmalar değerlendirilmeye alınmış. Çalışmaların bir kısmında inaktive aşuların, bir kısmında ise intranasal canlı aşuların etkisinin gözlemlenmesi amaçlanmıştır. KOAH'lı hastalarda inaktive influenza aşısının akut ataklar üzerine etkisi iki çalışmada incelenmiş olup, atakları önlemede plasebo ile karşılaştırıldığında etkili olduğu görülmüş ($p=0.006$). Erken atakları (bir-iki hafta) önlemede etkisiz bulunurken ($p=0.87$), geç oluşan atakları (üç-dört hafta) azalttığı gösterilmiş ($p=0.0004$). Yine iki çalışmada influenza ilişkili solunum infeksiyonlarını azaltmada da etkili olduğu gösterilmiş ($p=0.0005$). Hastanede yatışı değerlendiren iki çalışmada anlamlı fark saptanmamış. Mortalite iki çalışmada değerlendirilebilmiş ve 13 ölüm vakası bildirildiği için fark anlamlı bulunmamış. Cost etkinliğine yalnızca bir çalışmada değerlendirilmiş olup, direkt maliyetlerin %90'dan fazlasının influenza ilişkili akut solunum hastalıklarına bağlı hastaneye yatış maliyetlerinin oluşturduğu ve aşı ile bu maliyetlerin azaldığı tespit edildiği için costefektif olduğu bulunmuş⁽²⁵⁾.

KOAH'lı hastalarda influenza ve pnömokok aşularını kanıta dayalı bazda değerlendiren Mart 2012'de yayınlanan bir reviewde Ocak 2011'e kadar olan RKÇ değerlendirilmiştir. Klinik etkinlikte tüm hastalar değerlendirildiğinde influenza ilişkili akut solunum hastalıklarını azalttığı gösterilmiş (RR: 0.2; $p=0.005$). Hava yolu obstrüksiyon derecesine göre bakıldığında ciddi obstrüksiyonu olan hastalarda ($p=0.04$), orta derecede obstrüksiyonu olanlarda ($p=0.5$); hafif obstrüksiyonu olanlarda ($p=0.06$) akut solunum hastalıklarını azalttığı gösterilmiş. Aşılı grup ile kontrol grubu influenza ilişkili solunum infeksiyonu açısından Kaplan Meier sürvi analizine göre değerlendirdiklerinde anlamlı fark tespit edilmiş ($p=0.003$). Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde aşı etkinliği %76 iken hafif, orta, ağır obstrüksiyonu olanlarda sırasıyla %84, %45; %85 bulunmuştur. Hastaneye yatış açısından değerlendirildiğinde aşılı grupta hospitalizasyon azalmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış (3.4-8.3 atak 100 kişi-yıl; $p=0.3$). Obstrüksiyon derecesine göre değerlendirildiğinde de anlamlı fark saptanmamış. İnfluenza ilişkili solunum yolu infeksiyonundan dolayı mekanik ventilatör gereksiniminde azalma saptanmasına rağmen yine aradaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p=0.4$)⁽²⁶⁾.

Tüm bu verilerin ışığında "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)"nin aşı komitesi "Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)" Şubat 2012'de yayınlanan raporlarında KOAH hastalarının her yıl inaktive influenza aşısını yaptırmasını önermektedir⁽²⁷⁾.

Son zamanlarda özellikle 65 yaş ve üzeri kişilerde aşının etkinliğini arttırmak amacıyla Fluzone High-Dose vaccine geliştirilmiş ve 2009 yılında "US Food and Drug Administration (FDA)" tarafından onaylanmıştır. Bu aşı trivalan aşı olup, antijen miktarı normal aşıya göre dört kat artırılmıştır. Standart doz inaktive trivalan influenza aşısı her bir antijenden 15 µg'dan toplam 45 µg antijen içerirken, yüksek doz aşıda her bir antijenden 60 µg'dan toplam 180 µg içermektedir⁽²⁸⁾. Bu aşı ACIP'in son raporunda da 65 yaş üstü önerilmektedir⁽²⁷⁾.

Gelecekte influenza ile ilgili aşı çalışmalarında adjuvanları içeren, immün cevabı daha da arttıran türde aşı üretimine yoğunlaşılması önerilmektedir. Antineuraminidaz antikorları, hücresel aracılı immün sistem ve anti-M2 antikorlarının influenza aşularının immün cevabını arttırabileceği vurgulanmaktadır. Ayrıca, gelecekteki çalışmalarda daha fazla hasta grubunda influenza, pnömoni, hastaneye yatış, mortalite ve yan etkileri değerlendiren, bias olmadan yapılacak randomize, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu ifade edilmektedir⁽²⁴⁾. Yakın gelecekte trivalan aşular yerine quadrivalan aşuların kullanılması tartışılmaktadır.

KOAH ve Pnömonokok Aşuları

S. pneumoniae kapsüllü gram-pozitif bir bakteri olup, otitis media, invaziv pnömokokal hastalık gibi önemli hastalıkların etkenidir. İnvaziv pnömokokal hastalık (IPH) pnömoni, menenjit, septisemi/bakteriyemi gibi hastalıklarla önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. *S. pneumoniae* nazofarenkste kolonizedir. Bu bakterinin normalde steril olan alanlarda infeksiyon tablosu yaratmasına IPH denilmektedir. Doksan-dan fazla pnömokokal serotip tanımlanmıştır, bunların dağılımı coğrafi farklılık göstermekle birlikte 20 serotip IPH'nin %80 nedenidir⁽²⁹⁾.

Pnömonokokal hastalığın klinik gelişimi ve seyri, mortalite oranları büyük oranda konağın sağlık durumu, immün süpresyon durumu ve komorbid hastalıklarla yakından ilişkilidir. IPH ile ilişkili diğer risk faktörleri yaş (< 2 veya ≥ 65), eş zamanlı influenza, HIV, alkolizm, diyabet, aspleni sayılabilir⁽²⁹⁾.

S. pneumoniae bağlı invaziv pnömokokal hastalıklar Amerika'da 2009 yılında tüm yaş gruplarına göre hesaplandığında 44.000 vaka görüldüğü ve 5.000 ölüm vakası olduğu tahmin edilmektedir. Bu olgular arasında 65 yaş ve üzerinde 1.317 vaka/100.000; 223 ölüm/100.000 bildirilmiştir⁽³⁰⁾.

KOAH'lı hastalar arasında pnömokok enfeksiyonuna odaklanan insidans verileri sınırlıdır. Bununla beraber toplumda gelişen pnömoni (TGP)'li hastalar arasında KOAH sıktır ve önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, pnömonili KOAH hastalarının hastaneye yatışları da hava akımı kısıtlanmasına paralel artmaktadır. Amerika'da 65 yaş üstü kişilerde yıllık TGP insidansı 11/1000 kişi-yıl iken kronik akciğer hastalıklı kişiler arasında bu oran yaklaşık dört kat yüksek, 41/1000 kişi-yıldır. TGP'li kronik akciğer hastalıklı hastalar arasında da en sık izole edilen etken *S. pneumoniae*'dir. Laboratuvar doğrulanmış pnömokok insidansı normal kişilerde 0.5-2.1/1000 kişi yıl iken, kronik akciğer hastalığı olan kişilerde bu oran 0.7-5.9/1000 kişi yıl hesaplanmıştır⁽³¹⁾.

KOAH akut ataklarında enfeksiyon sıklıkla eşlik eder, bu enfeksiyonların %48.4'ünün viral, %54.7'sinin bakteriyel olduğu saptanmıştır⁽³²⁾. Pnömokokların da KOAH ataklarından sorumlu en sık görülen bakteri olduğu tahmin edilmektedir. Stabil ve ataktaki KOAH hastalarının %10-15'inin bronş sekresyonlarında pnömokok identifiye edilmiştir. KOAH'ta ilerlemiş yaş ve sigara içimi önemli iki faktördür. Bu iki faktör aynı zamanda pnömokokal enfeksiyonlar için de riskli durumlardır. Pnömokok enfeksiyonu için başka risk faktörü olmaksızın hastaların %50'sinde sigara içimi tespit edilmiştir. Bu risk günlük içilen sigara miktarı ve kümülatif tütün kullanımı ile de ilişkili görünmekte olup, bıraktıktan sonra her yıl risk %14 azalmakta, ancak 13 yıl sonra hiç içmeyen kişilerdeki oranlarda olduğu gösterilmiştir⁽³³⁾.

Pnömokoklara karşı ilk geliştirilen pnömokokal kapsuler polisakkarit antijenini içeren, konjuge olmayan aşılardır. Günümüzde yaygın kullanılan 23 valent pnömokokal polisakkarit aşısı (PPSV23) 1983'te lisans almıştır. PPSV23 erişkinlerde tüm invaziv enfeksiyonların %90'ına neden olan patojenik pnömokok serotiplerinden 23 kapsuler polisakkariti içerir (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F ve 33F). Aşı T-hücre bağımsız, B-hücreleri ile immün cevabı indüklemekte olup, polimorfonükleer lökositler ve makrofajların fagositik aktiviteleri ile serotip spesifik antikor yanı-

tı oluşturmaktadır⁽³¹⁾. Amerika'da ≥ 65 yaş kişilerin yaklaşık %67'si en az bir doz PPSV 23 ile aşılanmıştır. Sağlıklı erişkinlerde pnömokok aşısının yaklaşık %60 etkinlikte olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber infantlarda, immün yetmezlikli kişilerde ve yaşlı hastaların bir kısmında aşı cevabında sıkıntılar yaşanmaktadır⁽³⁴⁾. KOAH'lı hastalarda aşıya karşı immün yanıt net değildir. Bazı çalışmalar KOAH'lı hastalarda antikor cevabının genel popülasyonla karşılaştırıldığında benzer olduğunu gösterse de gözlemsel çalışmalarda klinik yanıt düşük izlenmektedir. Bazı çalışmalar ise aşı yapılmadan bile antikor titrelerini muhtemelen sık ataklar nedeniyle yüksek olduğunu tespit etmiştir. Bu nedenle KOAH'lı hastalarda aşı cevabının değerlendirmek güç olabilmektedir⁽³¹⁾.

KOAH'lı hastalarda pnömokok enfeksiyonlarını önlemede enjektabl aşının etkinliğinin değerlendirildiği, 2010 yılında yayınlanan Cochrane meta-analizinde yedi tane randomize kontrollü çalışma incelenmiş. Bunların beş tanesi 23 valent pnömokok aşısı ile yapılmış olup diğer ikisi 14 valent aşı ile yapılmış çalışmalardı. Bu çalışmaların birincil sonuçları açısından pnömoniyi inceleyen altı çalışmada tüm pnömoniler değerlendirildiğinde aşılardan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmamış ($p= 0.10$). KOAH akut alevlenme olarak değerlendiren çalışmalar incelendiğinde iki çalışmada aşı grup ile kontrol grubu arasında fark saptanmamış (OR: 0.58; $p= 0.22$). İkincil amaçlarda akut solunum enfeksiyonları açısından değerlendirilen bir çalışmada, altı aylık izlem periyodu içinde aşı grupunda anlamlı bir azalma tespit edilmiş, ancak 12 aylık periyotta hastalar değerlendirilmemiş. Hastane başvurularını değerlendiren iki çalışmada anlamlı fark bulunmazken (RR: 1.98); akut atak başvurularında da fark tespit edilememiş (RR: 0.83). Mortalite üç çalışmada değerlendirilmiş olup, yine anlamlı bir fark bulunmamış (OR: 0.94)⁽³²⁾.

KOAH'lı hastalarda influenza ve pnömokok aşılarını kanıta dayalı bazda değerlendiren Mart 2012'de yayınlanan bir reviewde Ocak 2011'e kadar olan RKÇ'lar değerlendirilmiştir. Pnömokok aşısı için etkinliğin değerlendirildiği çalışmalarda pnömokok veya etyolojisi bilinmeyen toplum kökenli pnömoni atağı için aşı ve kontrol grubu değerlendirildiğinde Kaplan-Meier sürvi analizine göre anlamlı fark saptanmamış ($p= 0.28$). Aşı etkinliği %24 olarak hesaplanmıştır. Pnömokokal pnömoni insidansına göre Kaplan-Meier analizi yapıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p= 0.03$). Hastane başvuru oranları, hastanede kalış süresi aşı grupunda azalmasına rağmen fark anlamlı bulunmamıştır. Yine mor-

talite oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Subgrup analizlerinde yaşı < 65 olanlarda ve FEV₁ < %40'ın olan hastalarda pnömokok veya nedeni bilinmeyen toplum kökenli pnömomi atağı için aşılı ve kontrol grubu değerlendirildiğinde Kaplan- Meier sürvi analizine göre fark saptanmış (sırasıyla p= 0.0097; p= 0.0498). Aşı etkinliği < 65 yaş için %76 iken FEV₁ < %40 olan hastalarda %48 olarak bulunmuş. FEV₁ %40 altı olan ve yaşı 65'ten küçük olanlarda ise etkinlik %91 olarak hesaplanmış⁽²⁶⁾.

Pnömokok aşısının etkinliği ile ilgili tartışmalara rağmen CDC 2010 yılında update ettiği önerilerinde 65 yaş üstü kişilerde, 19-64 yaş arasında olup, pnömokok enfeksiyonu açısından risk taşıyan hastalığı olan kişilerde pnömokok aşı önerilerini yinelerken sigara içen ve astımı olanlarda da pnömokok aşısını önermektedir⁽³⁵⁾.

Polisakkarit aşılının etkinliği ile tartışmalar sürerken özellikle çocuklarda ve ileri yaştaki kişilerde aşılının etkinliğini arttırmak amacıyla konjuge aşıl geliştirilmiştir. Konjuge aşılının içerdiği toksik olmayan taşıyıcı proteinler ile polisakkarit antijenlere bağlanırlar. Bu protein antijenler T-hücreleri de içeren immün yanıtı provoke ederler, hafıza cevabının ve immünitenin artmasına yol açar. Buna karşın konjuge olmayan aşılarda koruyuculuk daha kısa sürelidir⁽²⁹⁾.

Konjuge aşılardan yedi valent difteri konjuge pnömokok aşısı (PCV7) ilk önce çocuklar için geliştirilmiş ve 2000 yılında Amerika'da lisans almıştır. Bu aşı uygulandıktan sonraki üç yıl içinde beş yaş altı çocuklarda aşı serotiplerine bağlı invaziv pnömokok hastalığını %94 oranında azaltmıştır. Yine Amerika'da 2007 yılından itibaren aynı yaş grubunda %100'e yakın bir azalma gözlemlenmiştir⁽³⁶⁾. İki yaş altı çocuklarda akut otitis media epizotlarını azalttığı, bu sayede de maliyetlerde azalma gösterilmiştir⁽³⁷⁾. İlginç olarak CDC çocuklara aşı uygulamasından üç yıl sonra erişkinlerde de invaziv pnömokokal hastalıklarda azalma tespit etmiştir. Bu tespit, aşının hem halk sağlığı açısından hem de ekonomik açıdan faydalı olabileceğine işaret etmektedir⁽³⁶⁾.

PCV7 aşısı 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F serotiplerini içermektedir. Ülkemizde de Kasım 2008 yılında PCV7 çocuklarda rutin olarak uygulanmaya başlamıştır.

PCV7'nin çocuklardaki etkinliği gösterildikten sonra bu aşı erişkin yaş grubunda, özellikle riskli popülasyonlarda da çalışılmaya başlanmıştır. KOAH'lı hastalarda erken dönemde PCV7'nin PPSV23'e üstün olup olmadığını araştıran ilk çalışma 2009 yılında

yayınlanmıştır. Bu çalışmaya 40 yaş üstü, 10 paket/ yıl üzerinde sigara içen, FEV₁'i < %70 olan KOAH'lı hastalar dahil edilmiş. Bir gruba PPSV 23 (n= 63) yapılırken diğer gruba (n= 57) PCV7 yapılmış. Her iki aşı da iyi tolere edilmesine rağmen PPSV23 ile daha fazla yan etki gözlemlenmiş. Bazal ve aşından bir ay sonra bakılan IgG antikor seviyeleri PCV7'nin içerdiği tüm serotipler için PPSV23'e göre yüksek olmasına rağmen beş serotip için anlamlı olarak bulunmuş (p< 0.05). Opsanizasyon indeksi (OPK) ise yedi serotipin dördünde anlamlı olarak yüksek bulunmuş. KOAH'lı hastalarda PCV7 aşısının PPSV23'e aşından bir ay sonraki cevap açısından üstün olduğu gösterilmiştir⁽³⁸⁾.

Bu çalışmanın devamında aynı araştırmacıların PCV7 ile PPSV23 aşılının uzun dönemde etkilerini karşılaştıkları çalışma bu yıl yayınlanmıştır. PPSV23 ile PCV7 aşıları hastaların bir ve iki yıllık IgG ve OPK değerlerinin karşılaştırıldığı çalışmada PCV7'de birinci yılda yedi serotipin beşi, ikinci yılda dördü için anlamlı fark saptanmış. IgG için de yedi serotipin birinci yılda üçü için anlamlı fark saptanırken ikinci yılda bu farklılık bir serotip için (23F) saptanmış. Bu çalışmada aynı zamanda aşılının klinik etkinliği de değerlendirilmiştir. Her iki aşının uygulandığı hastalar arasında akut alevlenme sıklığında, pnömomi veya hastaneye yatış sıklığında ve mortalitede fark saptanamamıştır⁽³⁹⁾.

PCV7 aşı uygulamasından sonraki son 10 yılda serotip 6A ve 19A ile görülen invaziv hastalık sıklığında artma tespit edilmiştir. Amerika, Kanada ve Avrupa'nın pek çok ülkesinde İPH'da en sık etken 19A serotipi tespit edilmiştir⁽³⁶⁾. Bunun üzerine PCV13 geliştirilmiş ve PCV7'de olan serotiplere ek olarak 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A eklenmiştir. FDA; 24 Şubat 2010 yılında PCV 13'ün çocuklarda kullanımını onaylamıştır⁽³⁴⁾. PCV13; 30 Aralık 2011 tarihinde de 50 yaş üzeri erişkinlerde lisans almıştır⁽²⁷⁾.

Hollanda'da PPSV23 aşısının erişkin yaş grubunda etkinliğinin sınırlı olması nedeniyle Netherlands Health Council sadece çok yüksek riskli kişilere bu aşıyı önermektedir. PPSV23 rutin uygulanan bir aşı olmadığı için konjuge aşıl ile yapılan çalışmalar daha çok Hollanda'da hız kazanmıştır⁽⁴⁰⁾. PCV13 ile yapılan çalışmalarda 50-64 yaş, 60-64 yaş ve ≥ 70 yaş en az beş yıl önce PPSV23 ile aşılanmış hastalarda çeşitli çalışmalar yapılmış ve bu çalışma sonuçlarında PPSV23'e kıyasla etkinliğinin az olmadığı hatta bazı serotipler açısından üstün olduğu gösterilmiş, yan etki açısından da PPSV23'e benzer olduğu kanıtlanmıştır⁽²⁹⁾.

Ülkemizde orta Anadolu'da, Kayseri'de yapılan bir çalışmada invaziv *S. pneumoniae* izolatları ve aşılardan içerdiği serotiplerle uygunluğunun değerlendirildiği bir çalışmada 332 izolatta en yaygın serotiplerin 1, 19, 3, 18, 6, 14 ve 7 olduğu tespit edilmiş. Aşıların içerdiği serotiplerin bunları kapsamaması açısından incelendiğinde PPSV23 %96; PCV7 %44; PCV10 %78.6; PCV13 %96.4 oranları tespit edilmiş. Çocuklarda kullanılan PCV7'nin yetersiz kalabileceği ve PCV13'ün daha etkin olabileceği vurgulanmıştır⁽⁴¹⁾.

Ülkemizde şu an çocuklarda rutin aşı programında PCV7 uygulanırken, PCV13 KOAH'ı içeren riskli hasta grubunda ruhsat almış, ancak henüz geri ödeme kapsamına alınmamıştır.

KOAH akut atakları önlemek için farmako ekonomik değerlendirme yapan bir derlemede pnömokok aşılmasının (özellikle konjuge aşılardan) ve influenza aşısının faydalı olabileceği vurgulanmış, bu konuda yapılan çalışmaların sonuçlarının olumlu olmadığını ancak etkiyi değerlendirme adına daha güçlü çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır⁽⁴²⁾.

PCV 13 aşısı ile PPSV23 aşısını costeffektivite açısından değerlendiren ve bu yıl yayınlanan bir makalede PCV 13 aşısının daha costeffektif olduğu vurgulanmıştır⁽⁴³⁾.

Pnömokok aşı çalışmaları kapsamında virülans faktör veya belirli pnömokok proteinlerini içeren protein bazlı pnömokok aşılardan (PbPVs) hayvan deneyleri şeklinde devam etmektedir. Aşı çalışmalarında kullanılan ana protein pnömokok yüzey proteinleri, pneumolysin ve neuraminidase'dir. Farklı proteinlerin kombinasyonları ile farklı koruyucu fonksiyonlar sağlanmaya çalışılmaktadır⁽³¹⁾.

KOAH'ta Diğer Aşılardan

KOAH'ta inaktif tiplendirilmeyen *Haemophilus influenzae* (NTHI) ile oral immünoterapinin (HI-1640V) etkinliğini değerlendiren son yıllarda yapılan randomize, çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmada, FEV₁ ≤ %50 olan ağır KOAH'lı hastalar çalışmaya dahil edilmiş. HI-1640V'nin akut atak sıklığını azaltmasına rağmen bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüş. Ancak steroid gerektiren akut atak sıklığında anlamlı bir azalma tespit edilmiş (p= 0.05). Aşı uygulanan grupta epizotların süresinde de anlamlı bir azalma tespit edilmiş (14.3 güne 22.7 gün; p= 0.01). Atak nedeniyle hastaneye başvuru sıklığındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (p= 0.04). Sonuç olarak KOAH'ta bu aşının etkili ve güvenli bir aşı olduğu vurgulanmıştır⁽⁴⁴⁾.

Kronik akciğer hastalıklarında aşılardan değerlendiren bir meta-analizde herpes zoster aşısının ve boğmaca aşısının da bu hasta gruplarında etkili olabileceğini ancak KOAH'ta bu aşılardan etkinliğini değerlendiren kontrollü çalışmaların olmadığı vurgulanmıştır⁽⁴⁵⁾.

Rinovirüsle ilgili geçen yıl yayınlanan bir reviewde rinovirüslerin akut atakta önemli bir rol oynayabileceği, yakın gelecekte human rinovirüs (HRV) aşılardan ile ilgili gelişmeler yaşanabileceği ifade edilmiştir⁽⁴⁶⁾.

KOAH'ta oral bakteriyel ekstraktların akut alevlenmeyi önlemesi ile ilgili bir reviewde etki mekanizması net olarak açıklanamasa da faydalı olabileceği ifade edilmiştir. Oral bakteriyel ekstraktların bakterinin tüm hücre formülasyonunu ve ya bazı suşlardaki antijenlerini hedef alarak öldürmesi ile etkili olabileceği düşünülmektedir. Bunun dışında konağın immün sistemindeki etkisini araştıran hayvan modellerinde oral barsak sistemi ile ilişkili "Broncus-Associated Lymphoid Tissue (BALT)" ile etkili olabileceği hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Özellikle bu ürünün KOAH'ta influenza aşısının etkinliğini arttırdığı bir çalışmada gösterilmiştir⁽⁴⁷⁾.

Sonuç olarak KOAH'lı hastalarda akut alevlenmeyi önlemek için influenza ve pnömokok aşılardan rutin önerilmektedir. Günümüzde özellikle ileri yaşta ve altta yatan KOAH gibi komorbid hastalığı olan kişilerde konjuge pnömokok aşısı umut vaatmektedir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). World Health Statics 2008. COPD predicted to be third leading cause of death in 2030. http://www.who.int/respiratory/copd/World_Health_Statistics. Erişim tarihi: 31 Ekim, 2012.
2. Garvey C, Ortiz G. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Open Nurs J* 2012; 6: 13-9.
3. Celli BR. Update on the management of COPD. *Chest* 2008; 133: 1451-62.
4. Furumoto A, Ohkusa Y, Chen M, et al. Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. *Vaccine* 2008; 26: 4284-9.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease (revised 2011) http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_report
6. American Thoracic Society/ European Respiratory Society. Standarts for the diagnosis and management of patients with COPD. <http://www.thoracic.org/clinical/codp-guidelines/resources/copddoc.pdf>
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (updated). Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (2010). <http://www.nice.org.uk/CG101>.

8. Türk Toraks Derneği Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı tanı ve tedavi uzlaşma raporu (2010). *Türk Toraks Dergisi* 2010; 11: 40.
9. Hovden AO, Cox RJ, Haaheim LR. Influenza: The virus and prophylaxis with inactivated influenza vaccine in "at risk" groups, including COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2: 229-40.
10. Wesseling G. Occasional review: Influenza in COPD: Pathogenesis, prevention, and treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2: 5-10.
11. Plans-Rubio P. Prevention and control of influenza in persons with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2: 41-53.
12. World Health Organization (WHO). Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). <http://www.who.int/influenza>. Erişim tarihi 31 Ekim, 2012.
13. Menon B, Gurnani M, Aggarwal B. Comparison of outpatient visits and hospitalisations, in patients with chronic obstructive pulmonary disease, before and after vaccination. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 593-8.
14. Schembri S, Morant S, Winter JH, MacDonald TM. Influenza but not pneumococcal vaccination protects against all-cause mortality in patients with COPD. *Thorax* 2009; 64: 567-72.
15. Anar C, Bicmen C, Yapicioglu S, et al. Evaluation of clinical data and antibody response following influenza vaccination in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *New Microbiol* 2010; 33: 117-27.
16. Kiyohara K, Kojimahara N, Sato Y, Yamaguchi N. Changes in COPD mortality rate after amendments to the Preventive Vaccination Law in Japan. *Eur J Public Health* 2011: 12.
17. de Roux A, Marx A, Burkhardt O, et al. Impact of corticosteroids on the immune response to a MF59-adjuvanted influenza vaccine in elderly COPD-patients. *Vaccine* 2006; 24: 1537-42.
18. Ting SC, Crooks SW, South G. The effect of influenza vaccination on the incidence of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the immediate postvaccination period. *J Epidemiol Community Health* 2011; 65: 157-9.
19. Wongsurakiat P, MarentraKN, Gulprasutdilong P, et al. Adverse effects associated with influenza vaccination in patients with COPD: A randomized controlled study. *Respirology* 2005; 9: 550-6.
20. Vozoris NT, Loughheed MD. Influenza vaccination among Canadians with chronic respiratory disease. *Respir Med* 2009; 103: 50-8.
21. Chiatti C, Barbadoro P, Marigliano A. Determinants of influenza vaccination among the adult and older Italian population with chronic obstructive pulmonary disease. *Hum Vaccin* 2011; 7: 1021-5.
22. Bülbül Y, Öztuna F, Gülsoy A, Özlü T. Doğu Karadeniz Bölgesinde kronik obstruktif akciğer hastalığı: Hastalık özellikleri ve influenza-pnömonok aşılama sıklığı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010; 30: 24-9.
23. Özsu S, Uçar E, Arslan Y ve ark. KOAH hastalarında influenza ve pnömonok aşılama sıklığı. *Solunum* 2011; 13: 21-5.
24. Michiels B, Govaerts F, Remmen R, et al. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. *Vaccine* 2011; 29: 9159-70.
25. Poole P, Chacko EE, Wood-Baker R, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 25: CD002733 (up-to-date: 10 June 2010).
26. Sehatzadeh S. Influenza and pneumococcal vaccinations for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): An evidence-based review. *Ont Health Technol Assess Ser* 2012; 12: 1-64.
27. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59: 1-62.
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a high-dose inactivated influenza vaccine for persons aged ≥65 years (Fluzone High-Dose) and guidance for use-United States 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 30: 485-6.
29. Sanford M. Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, absorbed): In older adults. *Drugs* 2012; 72: 1243-55.
30. CDC. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report: Emerging Infections Program Network. *Streptococcus Pneumoniae*, 2009. <http://www.cdc.gov/abcs/report-findings/survreports/spneu09.pdf>.
31. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O. Pneumococcal vaccination among adults with chronic respiratory disease: A historical overview. *Expert Rev Vaccines* 2012; 11: 221-36.
32. Walters JA, Smith S, Poole P, et al. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 10: CD001390.
33. Obert J, Burgel PR. Pneumococcal infections: Association with asthma and COPD. *Med Mal Infect* 2012; 42: 188-92.
34. Metersky ML, Dransfeld MT, Jackson LA. Determining the optimal pneumococcal vaccination strategy for adults. *Chest* 2010; 138: 486-90.
35. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59: 1102-6.
36. Paradiso PR. Advances in Pneumococcal disease prevention: 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine for infants and children. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 1241-7.
37. Zhou F, Shefer A, Kong Y, Nuorti JP. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States; 1997-2004. *Pediatrics* 2008; 121: 253-60.
38. Dransfeld MT, Nahm MH, Han MK, et al. Superior immune response to protein-conjugate versus free pneumococcal polysaccharide vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 499-505.
39. Dransfeld MT, Harnden S, Burton RL, et al. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free

- polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 35-44.
40. Hak E, Grobbee DE, Sanders EAM et al. Rationale and design of CAPITA: A RCT of 13 valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *Neth J Med* 2008; 69: 378-83.
 41. Percin D, Ay Atlintop Y, Sumerkan B. Ten-year surveillance of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in central Turkey prior to the introduction of a conjugate vaccine. *J Infect Dev Ctries* 2010; 4: 560-5.
 42. Han MK, Martinez FJ. Pharmacotherapeutic approaches to preventing acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2011; 8: 356-2.
 43. Smith KJ, Wateska AR, Nowalk MP, et al. Cost- effectiveness of adult vaccination strategies using pneumococcal conjugate vaccine compared with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 2012; 307: 804-12.
 44. Tandon MK, Phillips M, Waterer G, et al. Oral immunotherapy with inactivated nontypeable *Haemophilus influenzae* reduces severity of acute exacerbations in severe COPD. *Chest* 2010; 137: 805-11.
 45. Pesek R, Lockey R. Vaccination of adults with asthma and COPD. *Allergy* 2011; 66: 25-31.
 46. Rohde GG. Rhinovirus vaccination: The case in favour. *Eur Respir J* 2011; 37: 3-4.
 47. Cazzola M, Rogliani P, Curradi G. Bacterial extracts for the prevention of acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: A point of view. *Respir Med* 2008; 102: 321-7.