

Εμβόλια για την πνευμονία σε παιδιά και ενήλικες

Συρογιαννόπουλος Γεώργιος
Καθηγητής Παιδιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

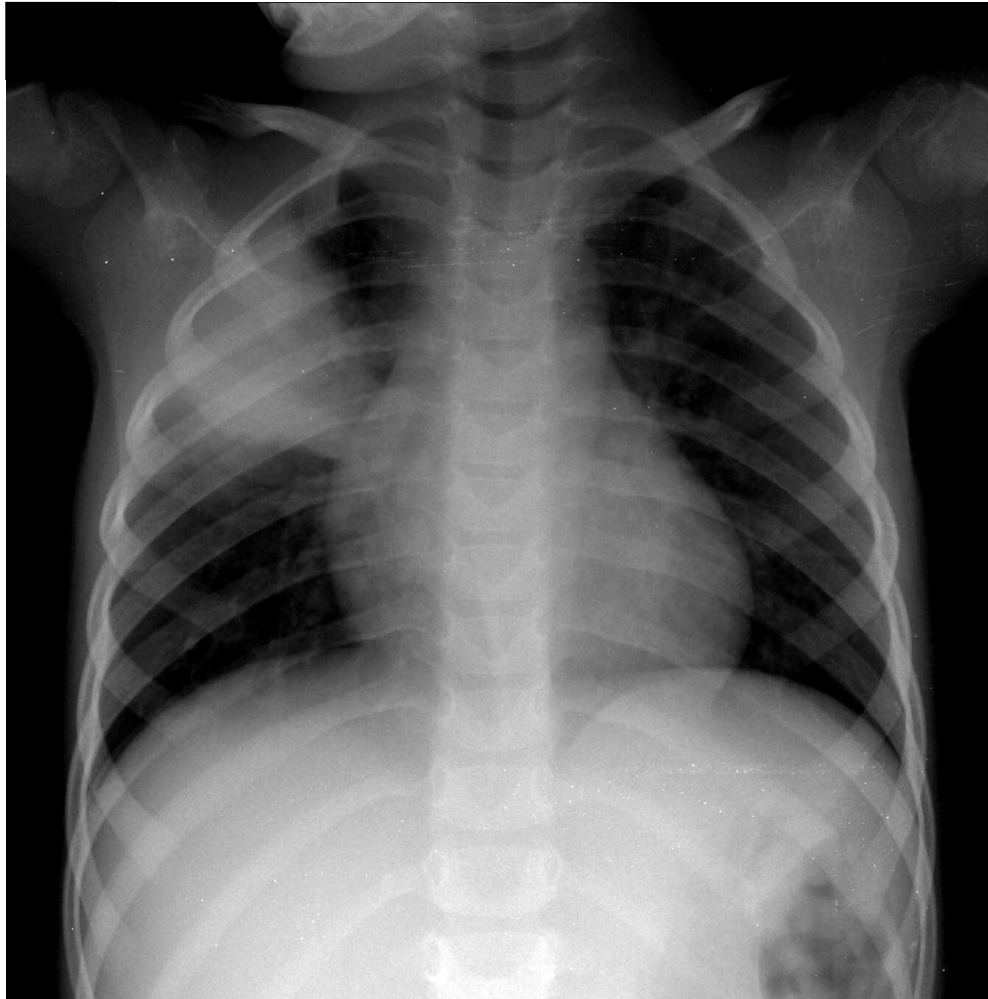
Σάββατο 10 Φεβρουαρίου, Θεσσαλονίκη
Σεμινάριο, Παιδιατρικές Λοιμώξεις 2018



Δήλωση συμφερόντων

- Ο ομιλητής έχει λάβει honoraria τα οποία έχουν κατατεθεί στον Ειδικό Λογαριασμό Κονδυλίων και Έρευνας (Ε.Λ.Κ.Ε.) του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για ομιλίες και ως μέλος advisory group από τις εταιρείες: Pfizer, GSK, Novartis και AstraZeneca.
- Ερευνητικές μελέτες έχουν χρηματοδοτηθεί από την Pfizer, Cerexa, AbbVie.

Πνευμονία



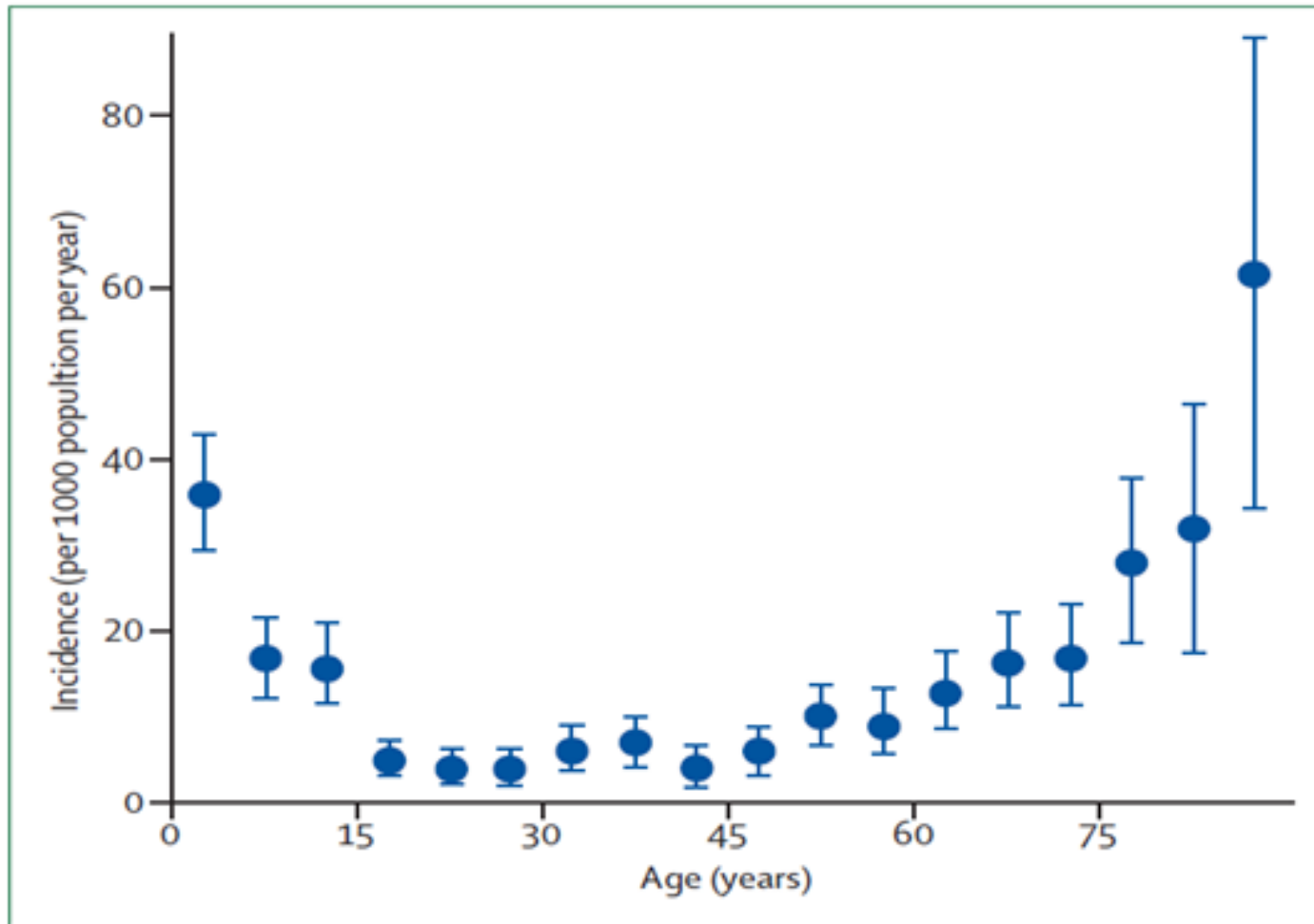
WORLD PNEUMONIA DAY

The Remaining Challenge of Pneumonia

The Leading Killer of Children

Ron Dagan, MD, Zulfiqar A. Bhutta, MD, PhD,†‡* *Ciro A. de Quadros, MD, MPH,‡*
Javier Garau, MD, PhD,§ *Keith P. Klugman, MB BCh, PhD, FRCPath,¶*
Najwa Khuri-Bulos, MD, CIC, FIDSA,|| *Orin Levine, PhD,*** *Samir K. Saha, MS, PhD,††*
Samba Sow, MS, MD,‡‡ *Fred Were, MD,§§* *and Yonghong Yang, MD¶¶*

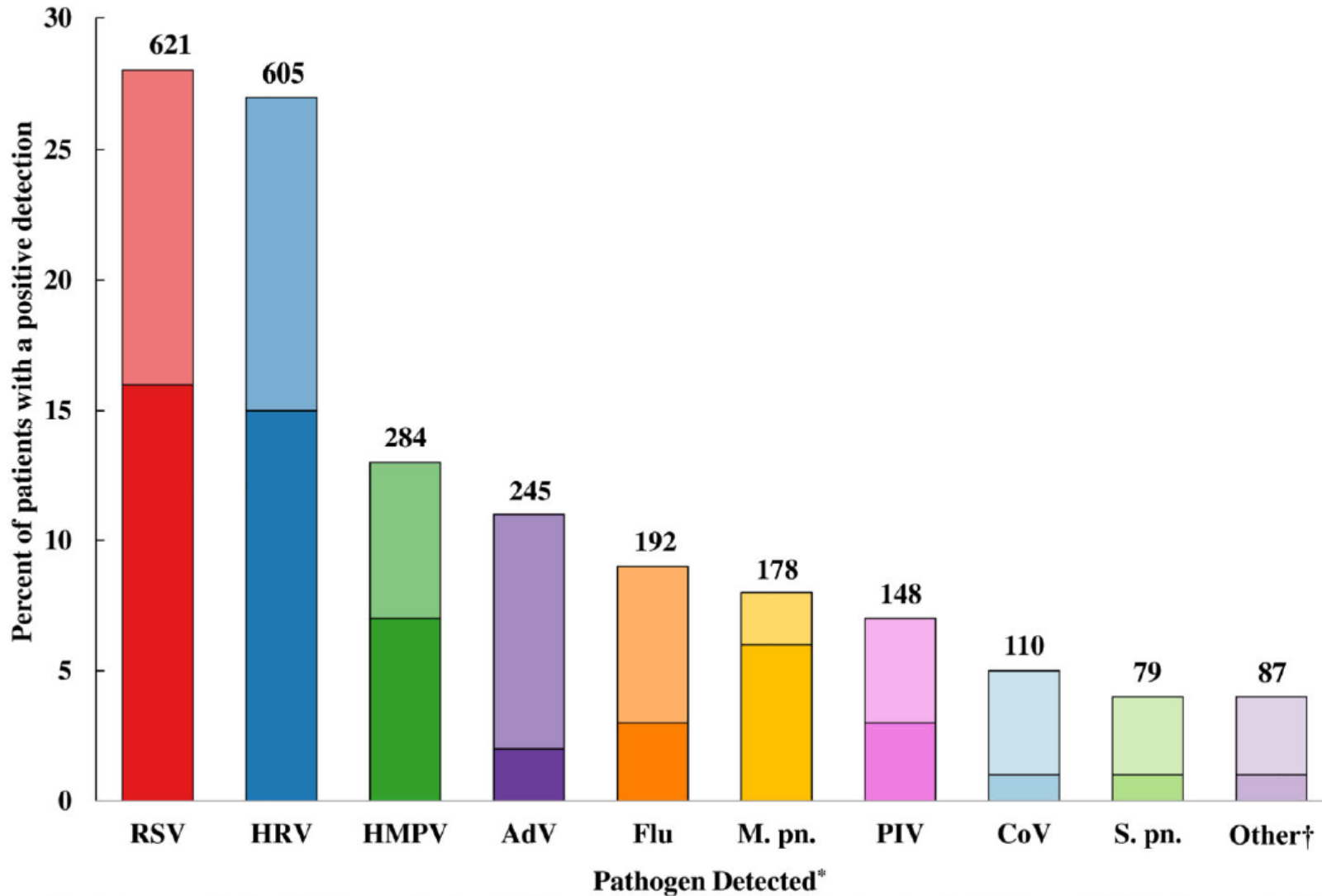
Πνευμονία: ηλικιακή κατανομή



Εμβόλια για πνευμονία: Παιδιά και ενήλικες



Ιοί και βακτήρια που απομονώθηκαν σε 2222 παιδιά <18 ετών που νοσηλεύτηκαν με πνευμονία σε μεγάλα νοσοκομεία (στις πολιτείες των Tennessee και Utah, Η.Π.Α) κατά την περίοδο: **Ιανουάριος 2010 - Ιούνιος 2012**



Vaccines to prevent pneumonia and improve child survival

Shabir A Madhi,^a Orin S Levine,^b Rana Hajjeh,^b Osman D Mansoor^c & Thomas Cherian^d

Mycobacterium tuberculosis

Bordetella pertussis

Influenza virus

Measles

Haemophilus influenzae type b

Streptococcus pneumoniae (PPV23)

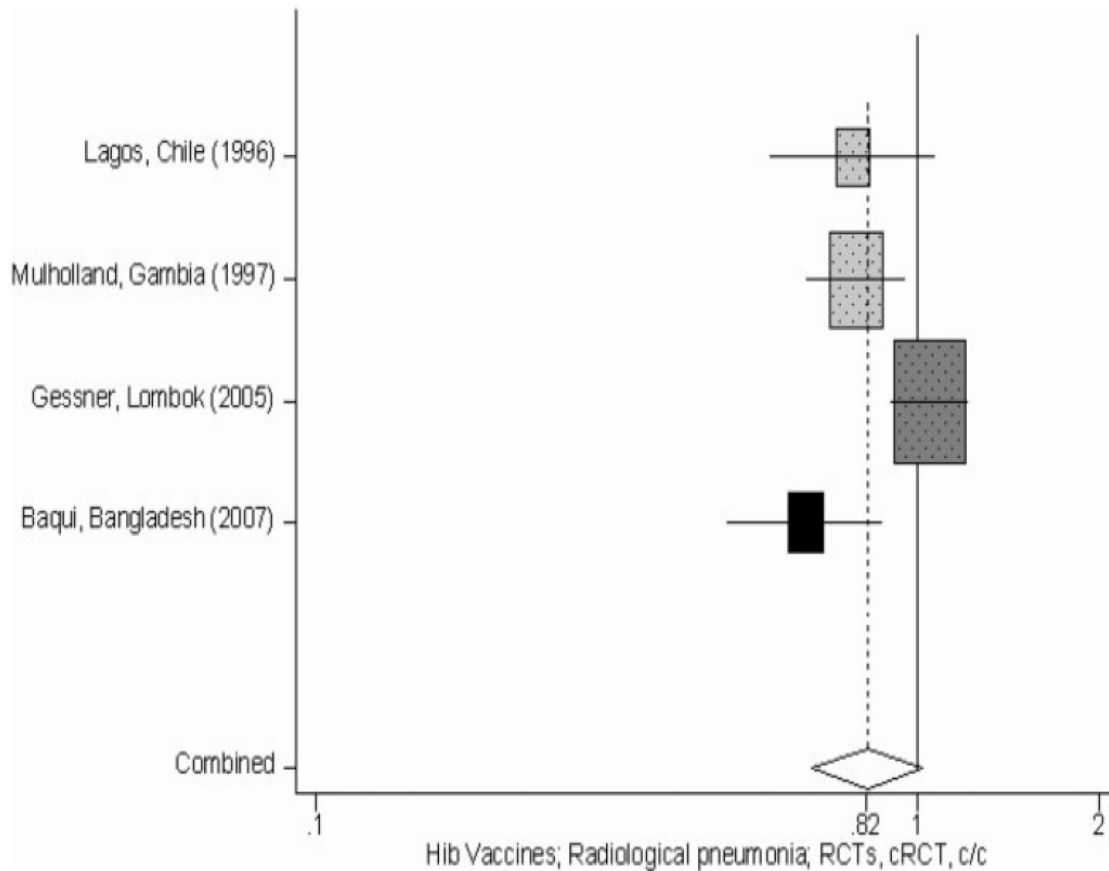
Streptococcus pneumoniae (PCV)

Αποτελεσματικότητα του Hib στην πνευμονία: Mozambique 2006-2008 vs 2010-2011

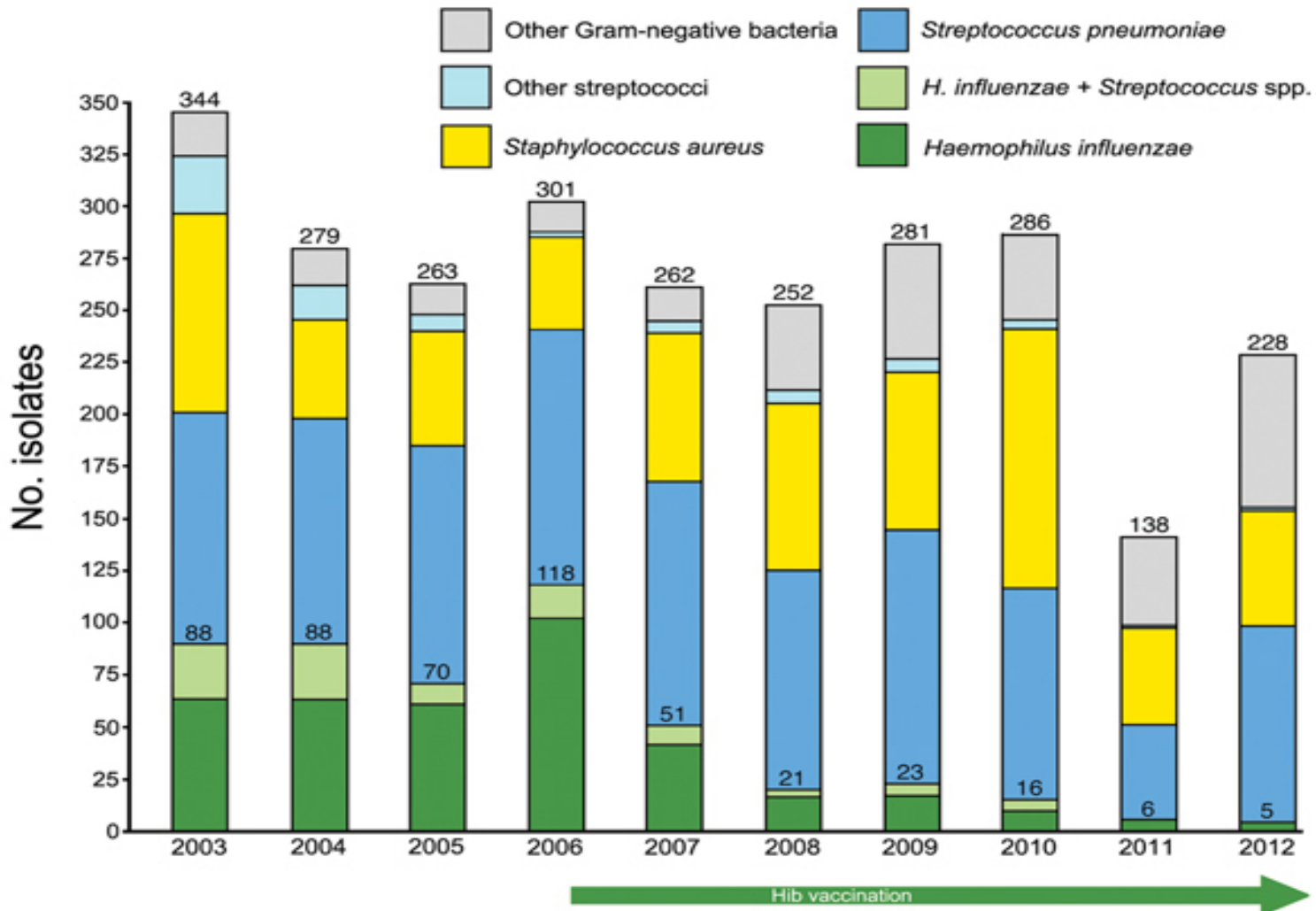
Outcome	Age	Pre-Hib vaccine introduction (2006-2008)		Post-Hib vaccine introduction (2010-2011)		Incidence rate ratio (95% CI)	P value
		Episodes (TAR)	Incidence rate	Episodes (TAR)	Incidence rate		
Invasive	<1 y	17 (9811)	173	1 (6562)	15	0.09 (0.01, 0.66)	0.0007
	<5 y	38 (44945)	85	4 (31541)	13	0.15 (0.05, 0.42)	<0.0001
Confirmed meningitis	<1 y	8 (9812)	82	0 (6562)	0		
	<5 y	17 (44945)	38	0 (31541)	0		
Severe pneumonia	<1 y	497 (9793)	5075	314 (6549)	4794	0.95 (0.82, 1.10)	0.4751
	<5 y	1076 (44904)	2396	695 (31513)	2205	0.91 (0.82, 1.01)	0.0826
Very severe pneumonia	<1 y	116 (9808)	1183	55 (6560)	838	0.71 (0.51, 0.98)	0.0338
	<5 y	280 (44936)	623	129 (31536)	409	0.64(0.52, 0.80)	0.0004
Radiologically confirmed pneumonia	<1 y	113 (6155)	1836	47 (3305)	1422	0.77 (0.53, 1.11)	0.1510
	<5 y	188 (11829)	1589	69 (6498)	1062	0.68 (0.50, 0.94)	0.0144

Hib:

μετα-ανάλυση αποτελεσματικότητας στην πνευμονία

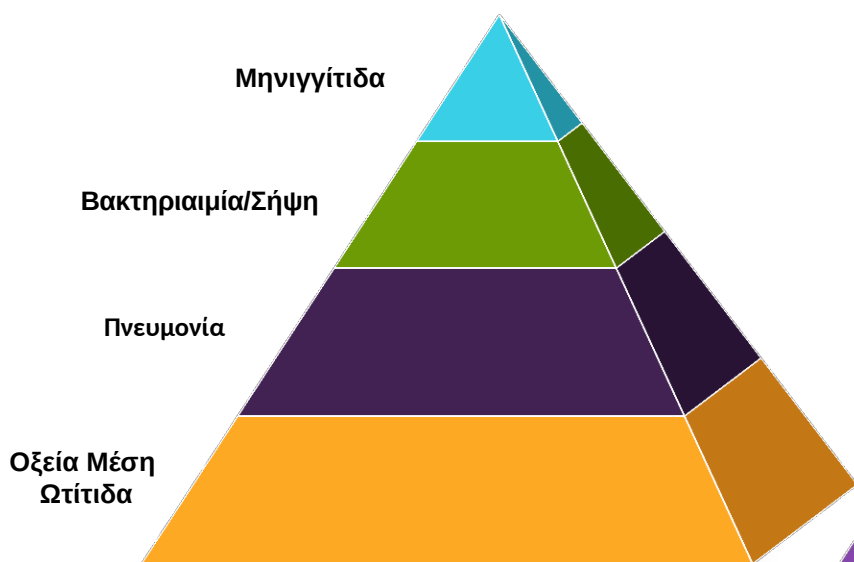


Αποτελεσματικότητα του Hib στην πνευμονία με εμπύημα: Angola, 2003-2012

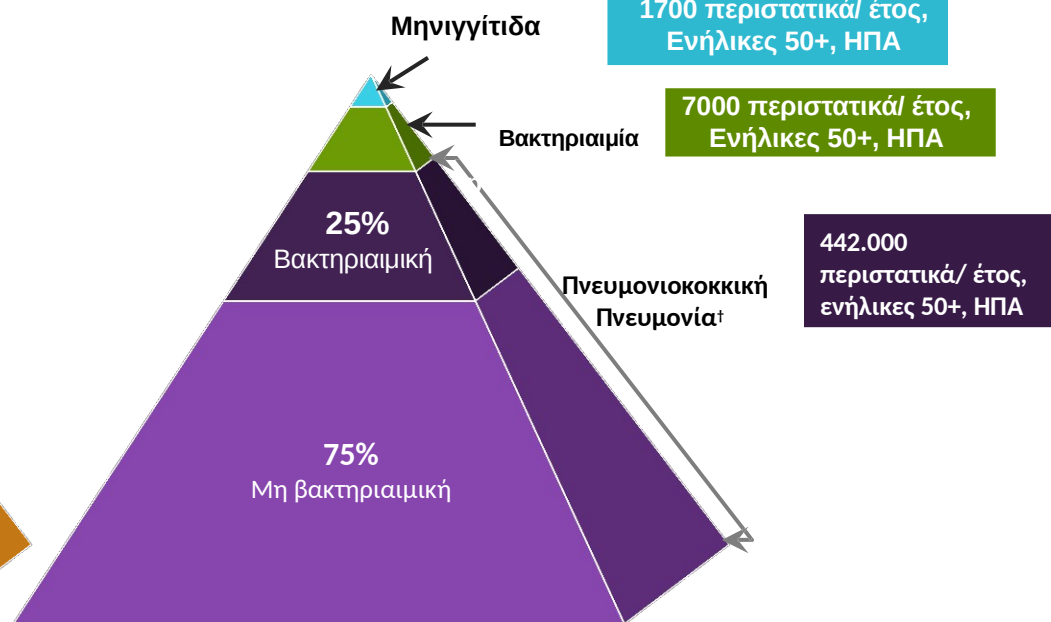


Πνευμονιοκοκκικά νοσήματα στα παιδιά και τους ενήλικες

Παιδιά



Ενήλικες*



* Τα στοιχεία αποτελούν εκτιμήσεις από στατιστικά της περιόδου 2004–2005; Οι υποθέσεις βασίζονται στη βιβλιογραφία και στις γνώμες ειδικών.

† Περιλαμβάνει νοσηλεύσιμη και μη νοσηλεύσιμη πνευμονιοκοκκική πνευμονία.

1. CDC. Pneumococcal disease. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html>.

2. Huang SS, et al. Vaccine. 2011;29:3398-412.

3. Said MA, et al. PLoS ONE. 2013;8:e60273.

Αντιγόνα, Φορείς, Δόσεις ανά αντιγόνο (PCV7, PCV10, PCV13)

PCV7	4	6B	9V	14	18C	19F	23F
	CRM ₁₉₇						

PCV10	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F
	Protein D				TT	DT	Protein D			

PCV13	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A
	CRM ₁₉₇												

Dose of antigen per polysaccharide

PCV13: **2.2 µg**, except 6B (4.4 µg)

PCV10: **1 µg**, except 4, 18C, 19F (3 µg)

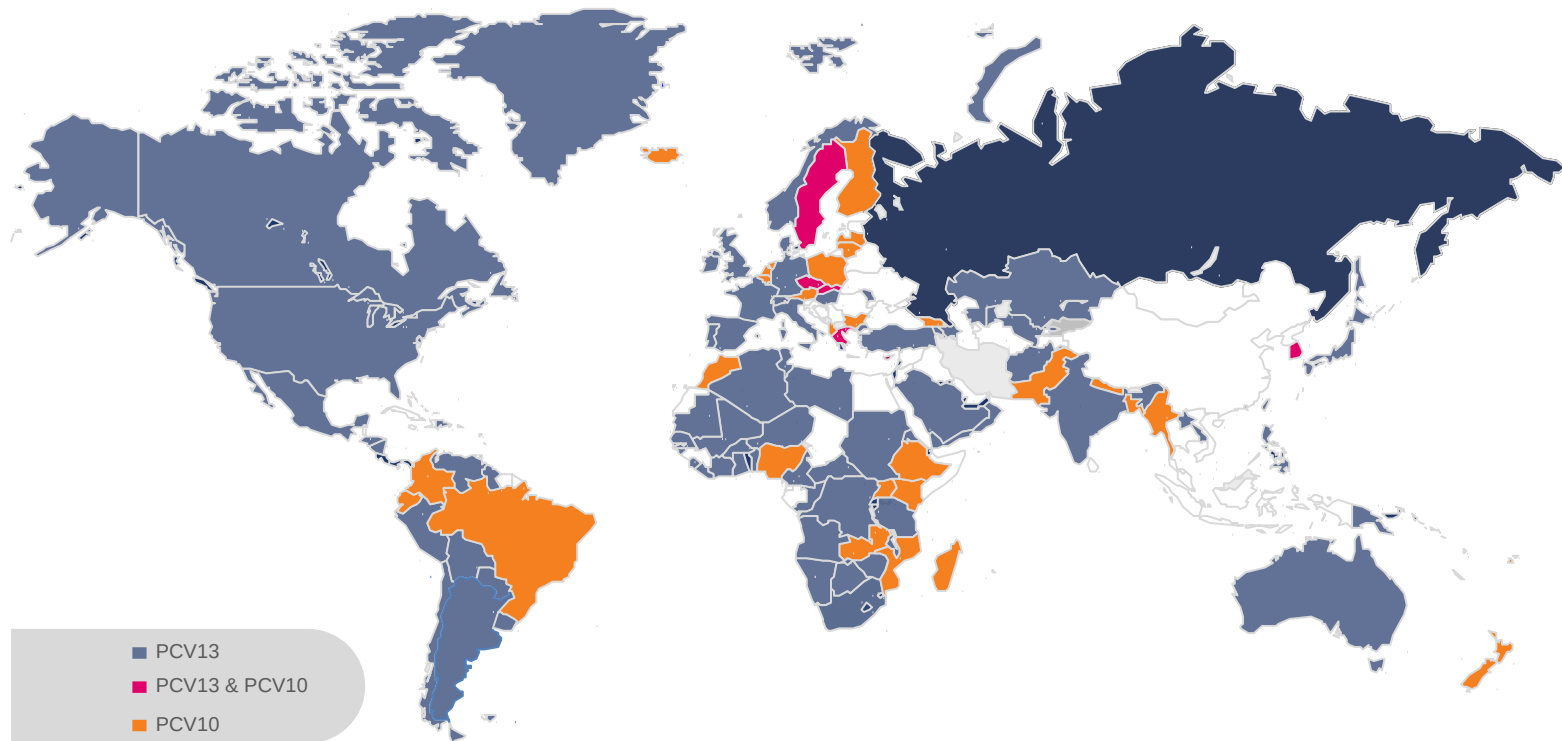
Vaccination programs

3+1, 2+1, 3+0

Επίπτωση της πνευμονίας
μετά την εφαρμογή των εμβολίων:

Ελάττωση

PCV Εθνικά προγράμματα εμβολιασμού



In Germany, the market share of PCV13 is 98%.
PCV13 is in the National Immunization Program of five provinces of India.

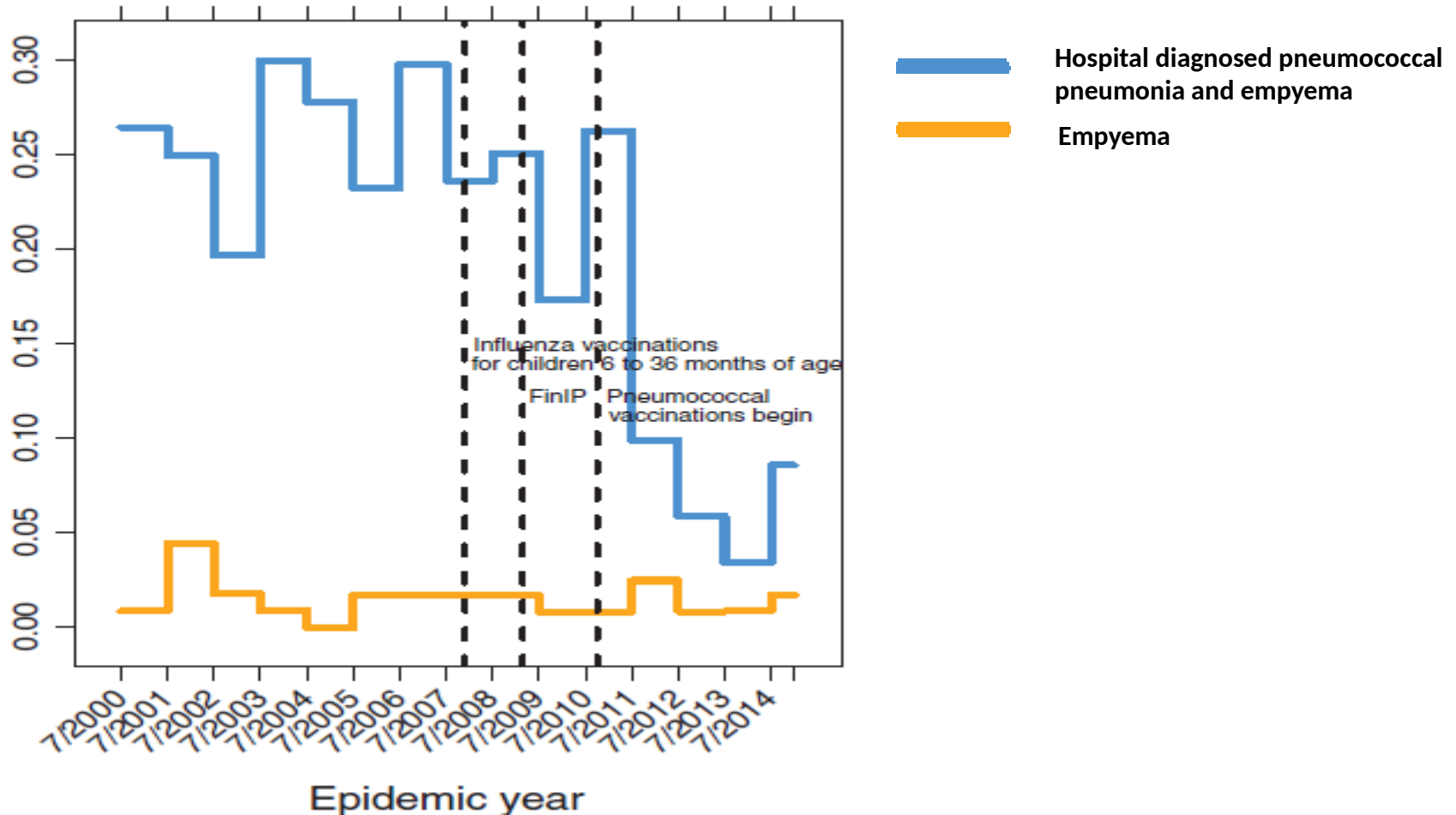
PCV: Pneumococcal Conjugate Vaccine.

1. Vaccine information and epidemiology. IVAC. Available at: <http://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/view-hub/>. Accessed February 2017. 2. Pfizer, data on file.

Επίπτωση πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας σε παιδιά <2 ετών Φινλανδία, 2000 -2014



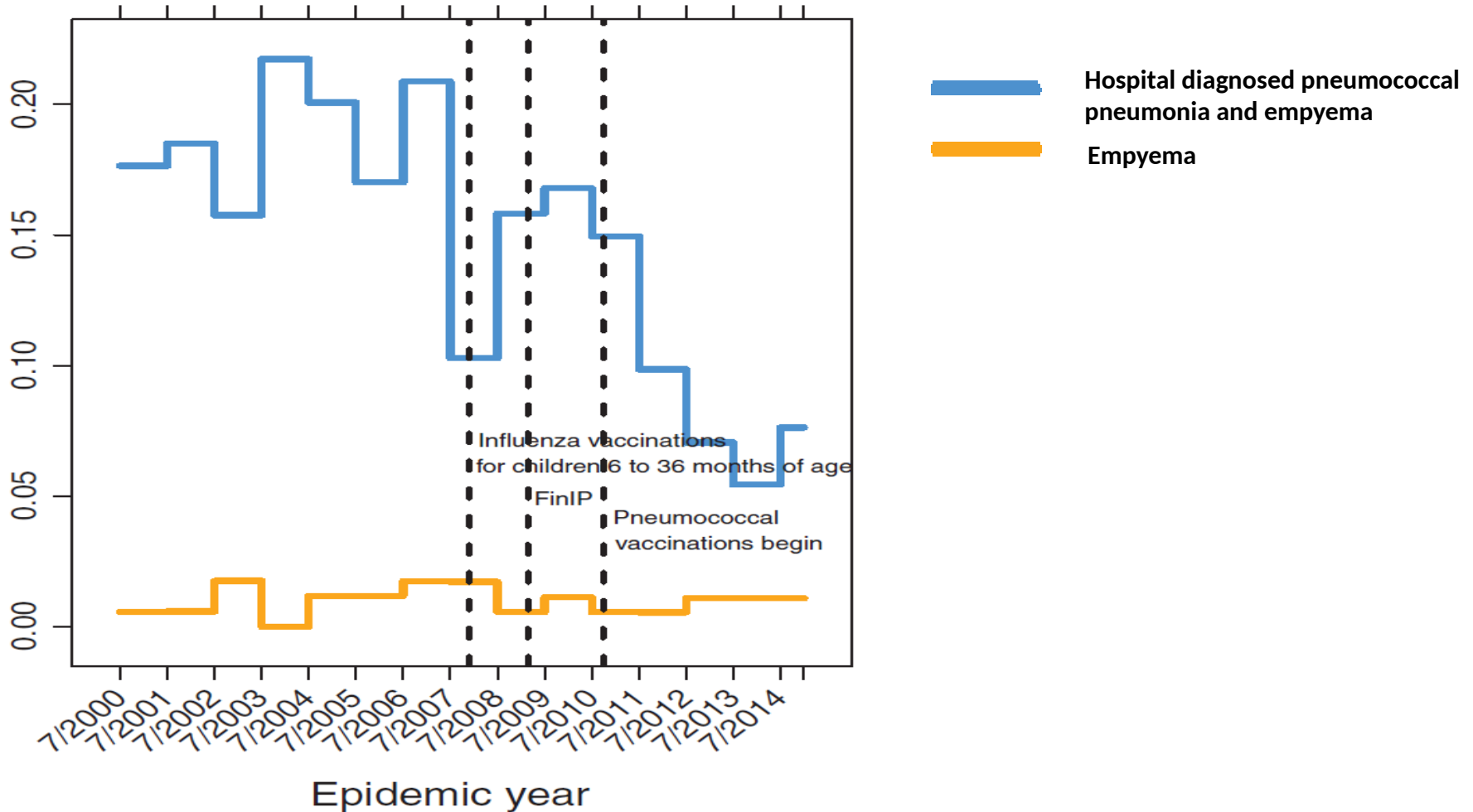
2+1
PCV10 Sep 2010



Επίπτωση πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας σε παιδιά 2-4 ετών Φινλανδία, 2000 -2014



2+1
PCV10 Sep 2010



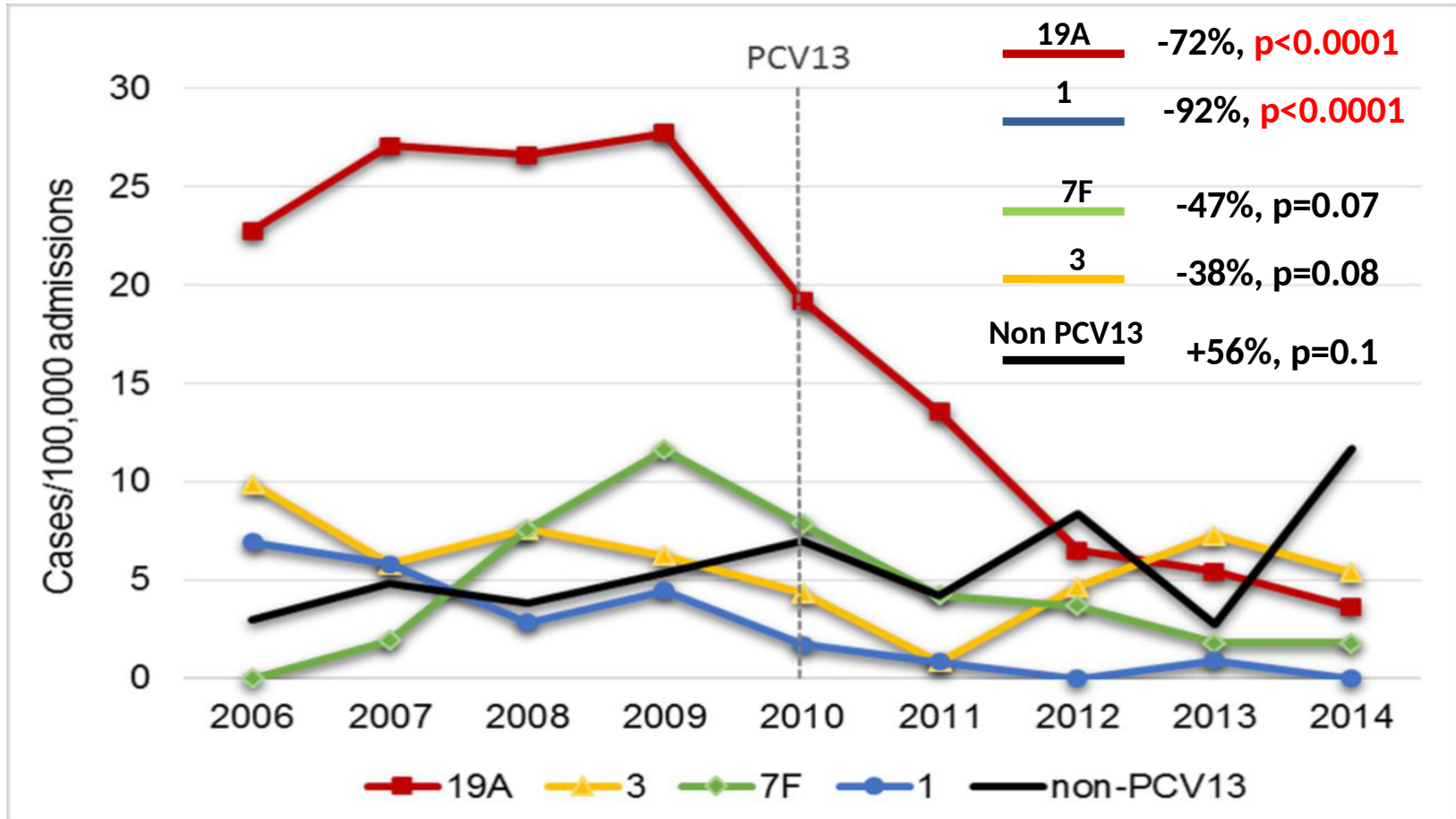
Περιστατικά πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας σε παιδιά <18 ετών
(συχνότητα/100.000 νοσηλείες)
στην **μετα-PCV13** εποχή
(U.S.A σε 8 παιδιατρικά νοσοκομεία 2006-2014)

ΗΠΑ

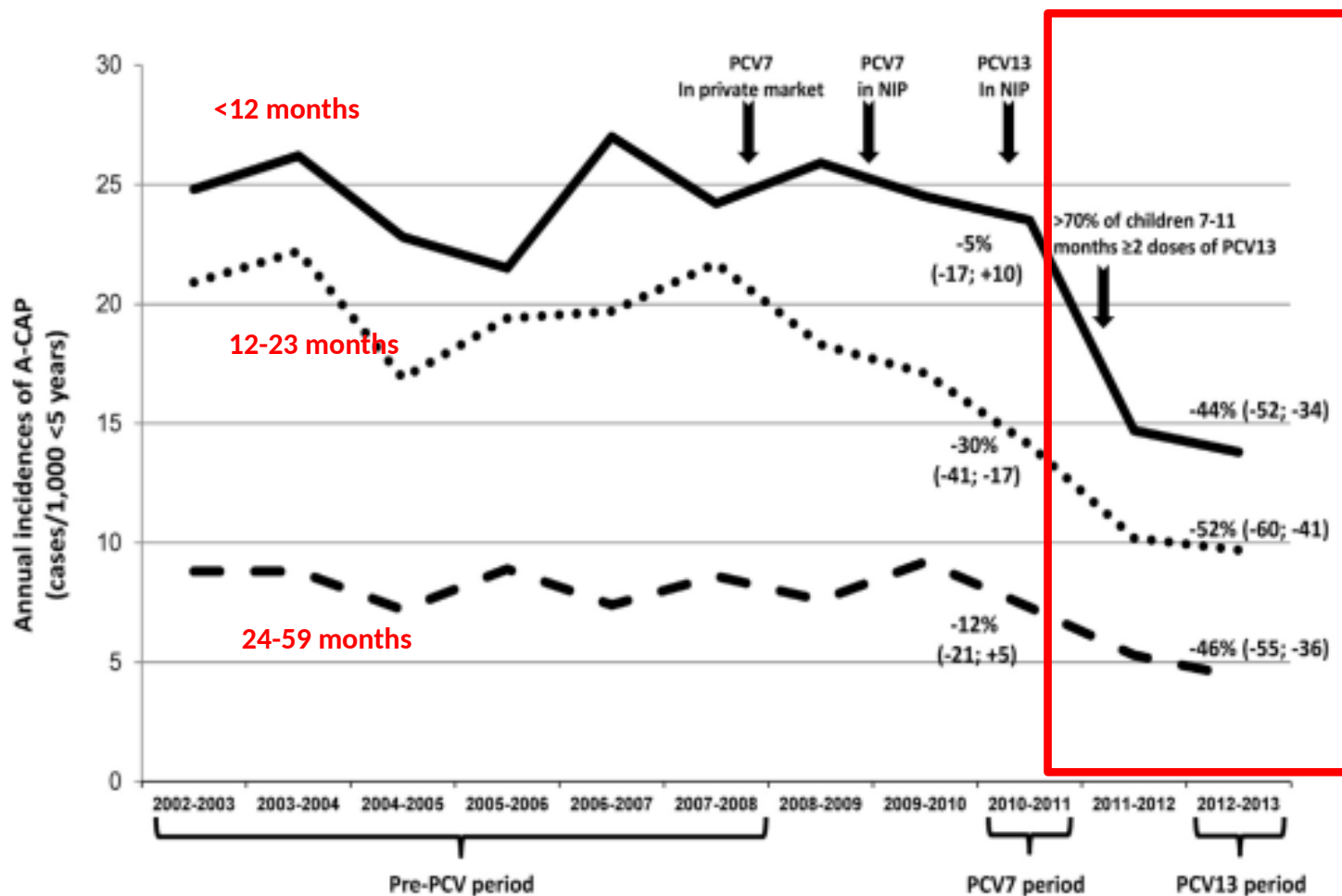


ΕΠΕ 3 + 1
PCV13, Απρ 2010

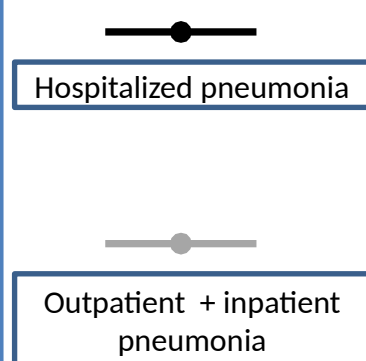
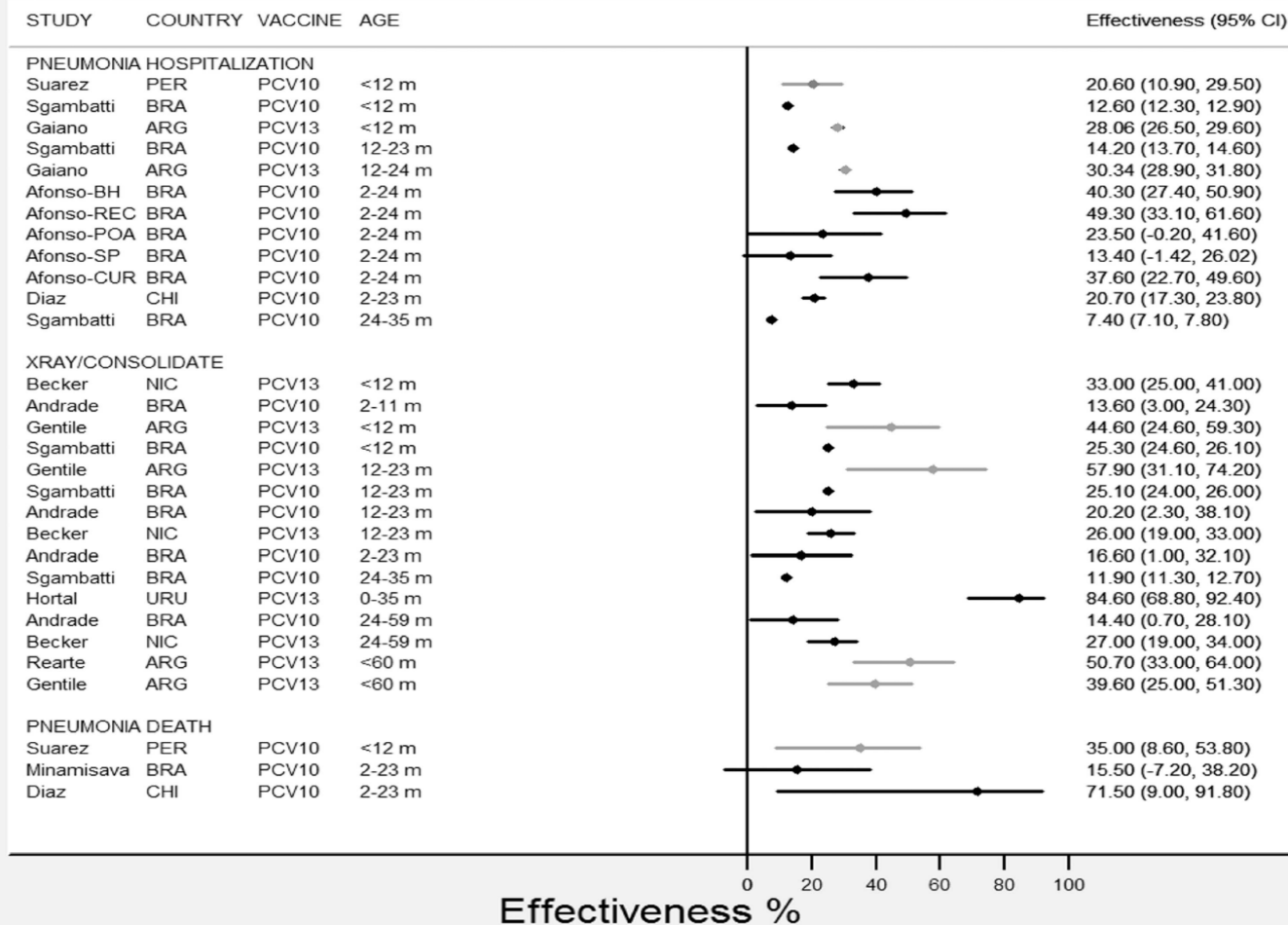
2006-2009 vs 2011-2014



Ελάττωση των περιστατικών πνευμονίας με «κυψελιδικό πρότυπο» στα παιδιά <5 ετών στην μετα-PCV13 εποχή



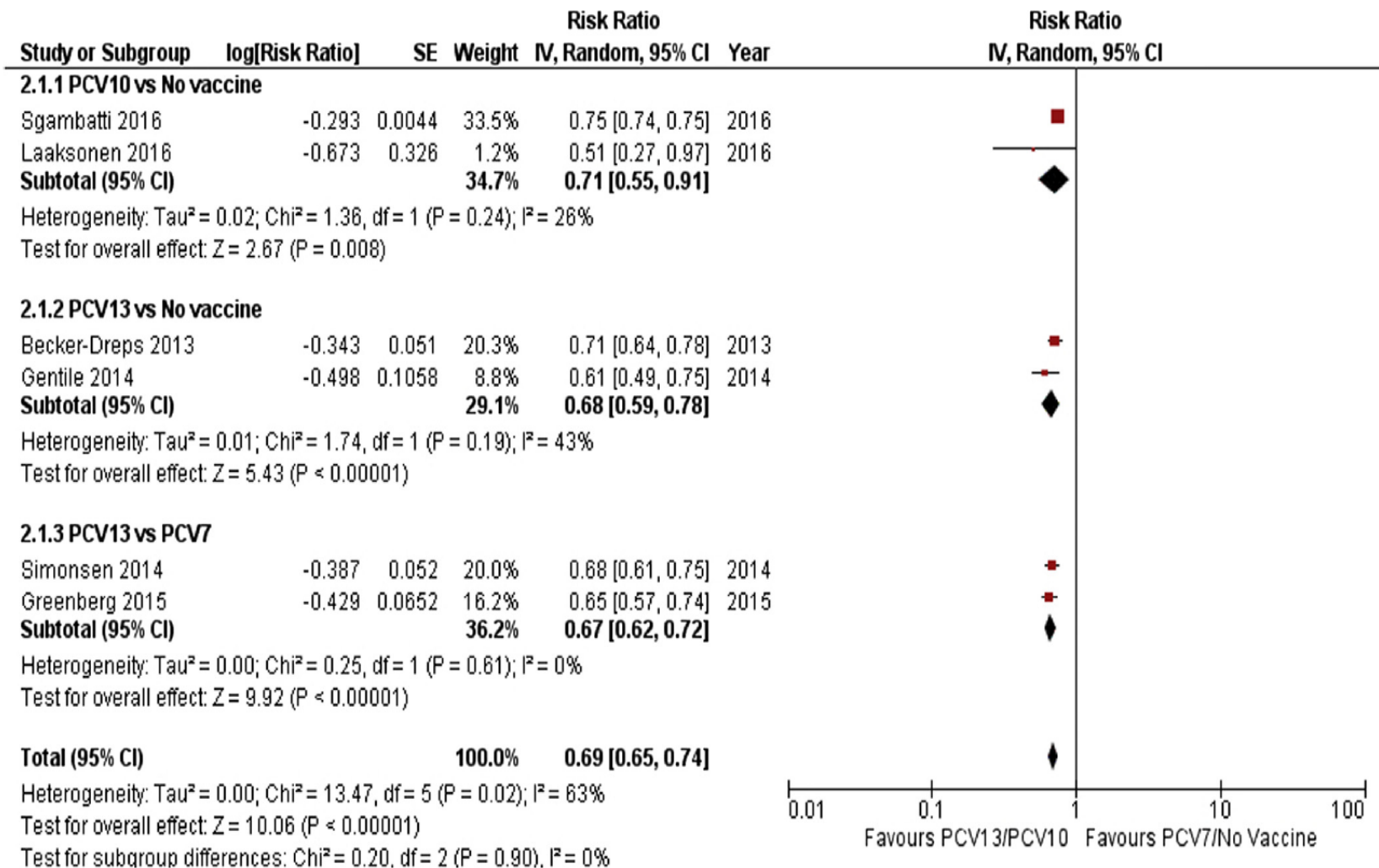
Αποτελεσματικότητα των PCVs στην πνευμονία με κλινική εικόνα και ακτινολογική τεκμηρίωση ανάλογα με τον τύπο του εμβολίου και την ηλικιακή ομάδα



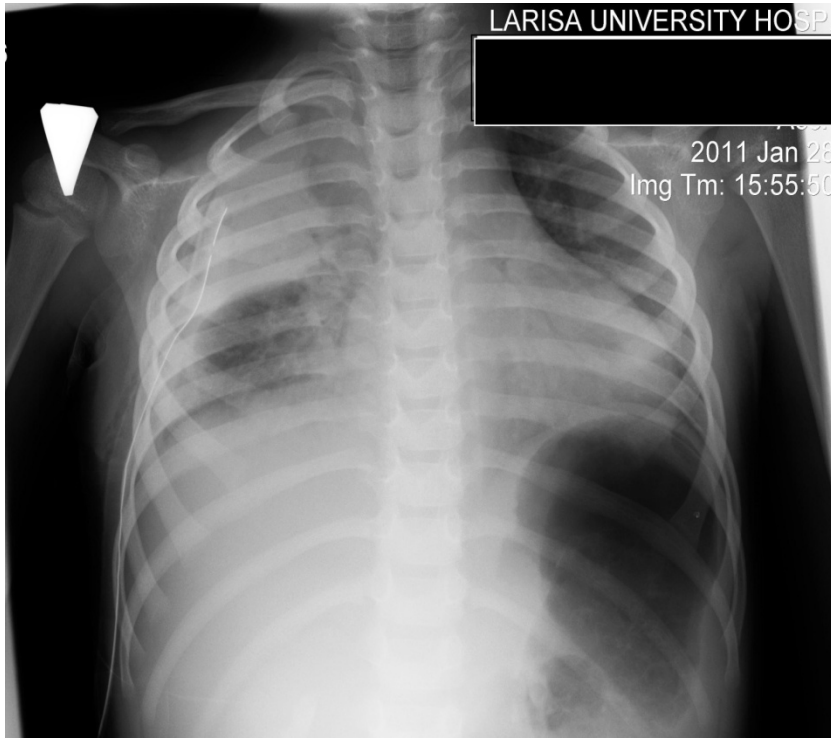
Μετα-ανάλυση: αποτελεσματικότητα των PCVs

στις νοσηλείες **παιδιών <24 μηνών** με ακτινολογικά επιβεβαιωμένη **πνευμονία**

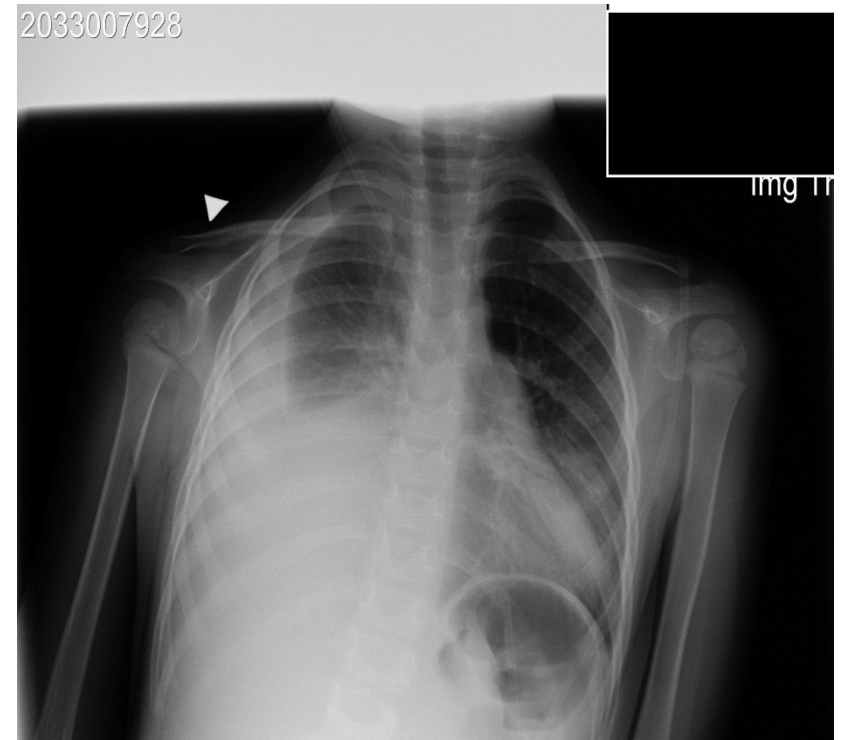
PCV10 or PCV13 vs PCV7 or no vaccine



Εμπύημα



Αγόρι 49 μηνών
με βακτηριακή πνευμονία - εμπύημα
από *S. pneumoniae* 19A



Κορίτσι 34 μηνών
με εμπύημα
από *S. pneumoniae* 3

Ελάττωση των εμπυημάτων μετά την εφαρμογή του PCV13

Μελέτη	Περιοχή	Έτος	Ηλικία	Ελάττωση (%)
Angoulvant <i>et al.</i> Clin Infect Dis 2014	Γαλλία	2009-2010 vs 2010-2012	<2 ετών	52,7*
Picazo <i>et al.</i> ISPPD 2014	Μαδρίτη, Ισπανία	Μάιος 2007- Απρ 2010 vs Μάιος 2012- Απρ 2013	<15 ετών	62*
Guevara <i>et al.</i> Vaccine 2014	Navarre, Ισπανία	2004-09 vs 2010-13	<5 ετών ^a	80*
Simonsen <i>et al.</i> Lancet Resp Med 2014	Η.Π.Α	7/2007-6/2009 vs 7/2010-6/2012	<2 ετών	50*
			2-4 ετών	46*
			5-17 ετών	37*
Zampoli <i>et al.</i> PIDJ 2015	Cape Town, Νότιος Αφρική	2007 - 2011 vs 2012 - 2014	<12 ετών	50*

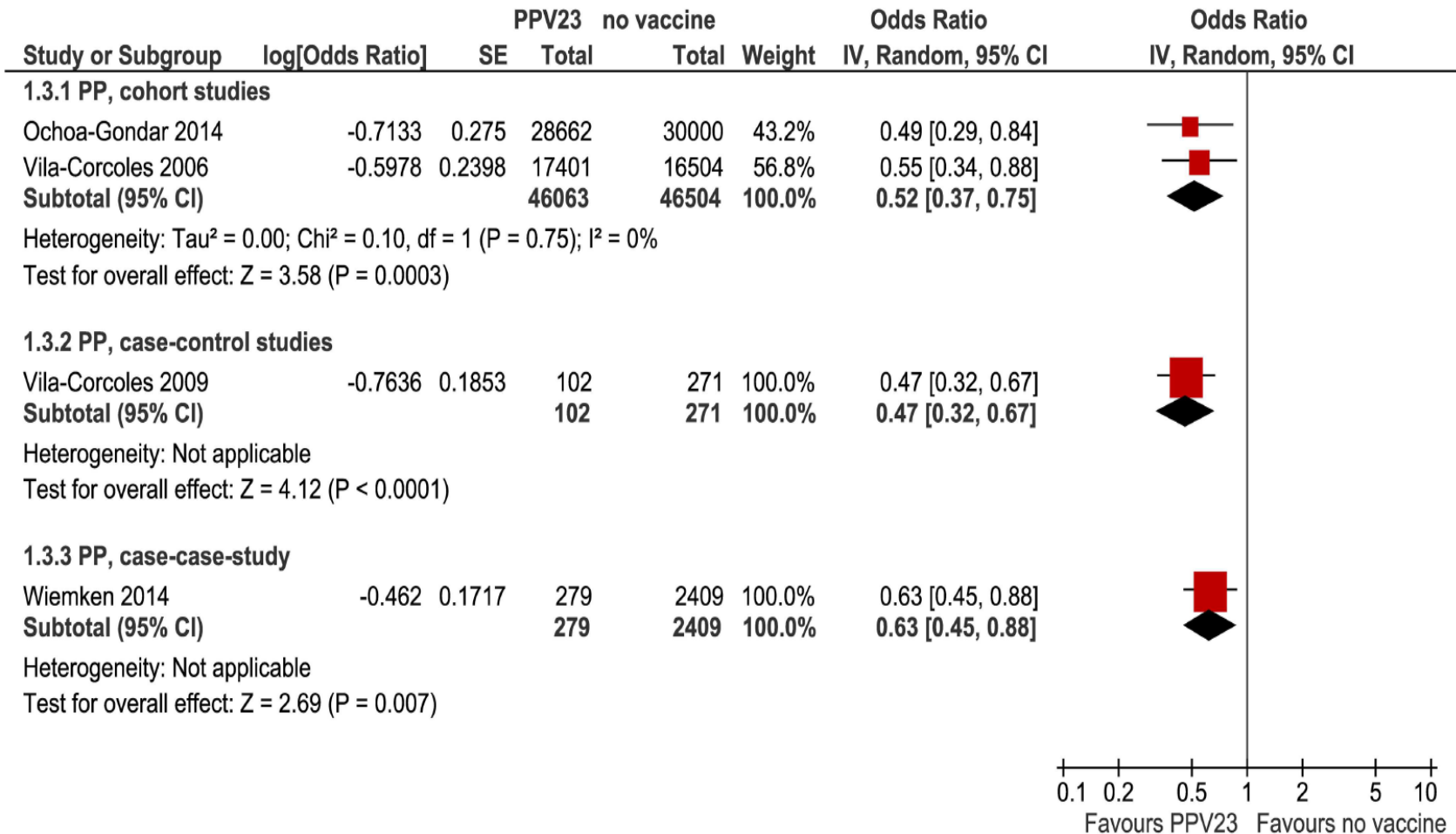
^aεπιπλεγμένη πνευμονία

*P<0.05

Μετα-ανάλυση:

Observational studies για την αποτελεσματικότητα

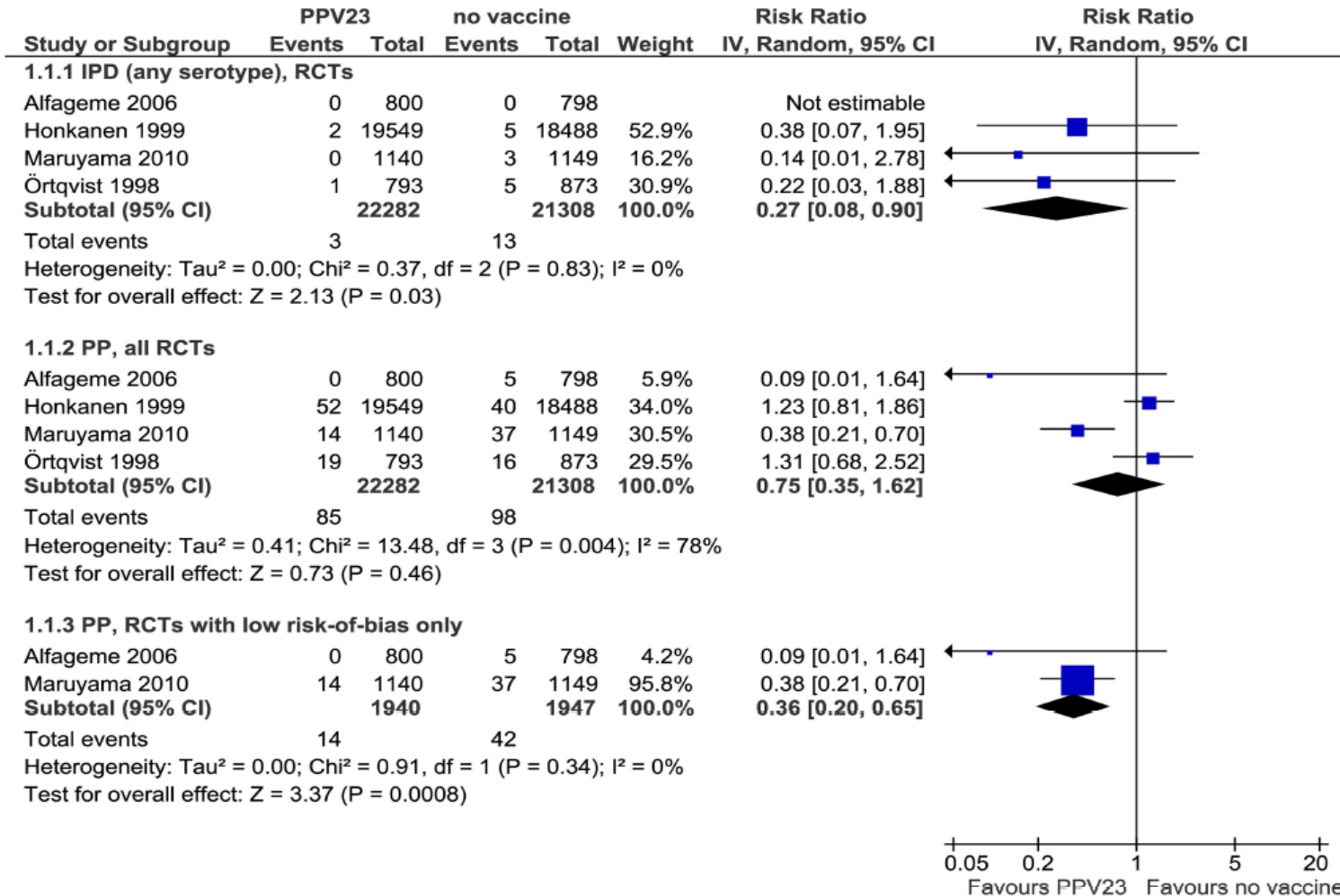
του PPV23δύναμου εμβολίου σε πνευμονιοκοκκική πνευμονία σε ενήλικες



Forest plots of meta-analyses of observational studies, outcome pneumococcal pneumonia. PP = pneumococcal pneumonia.

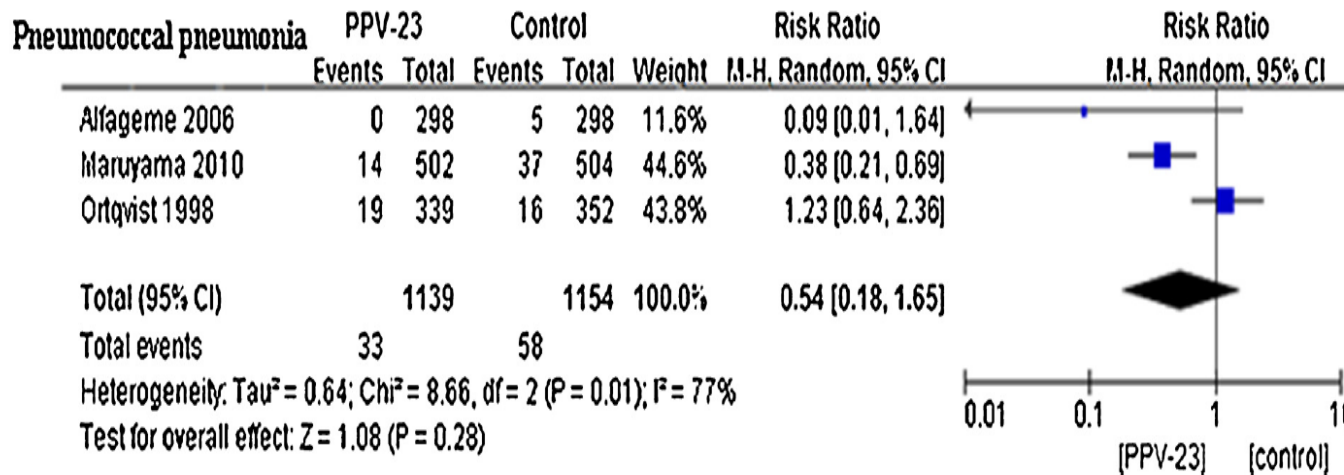
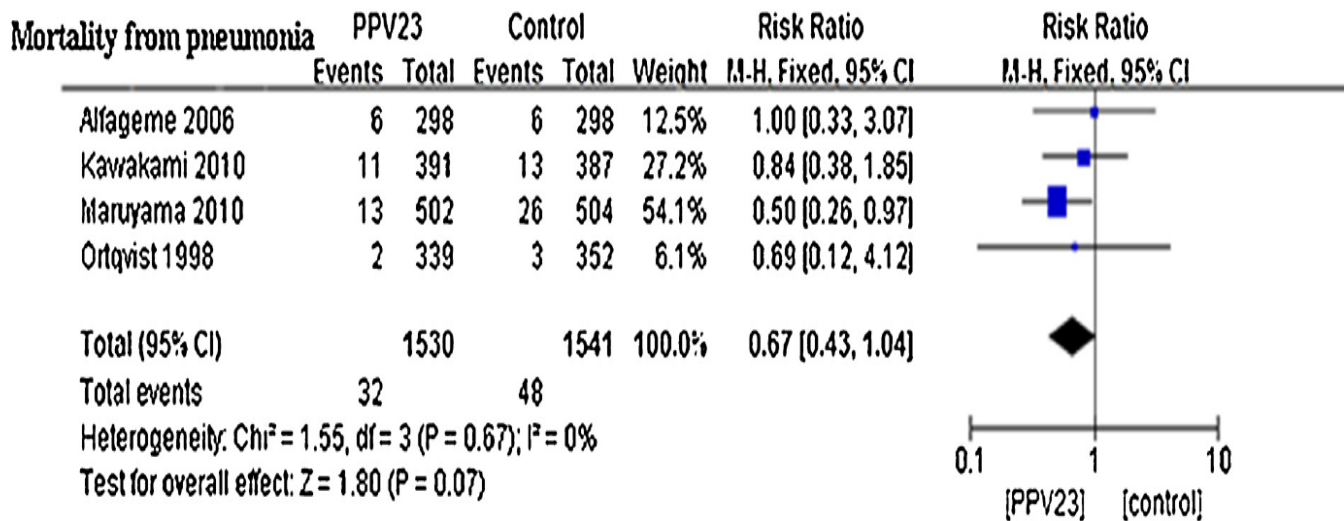
Μετα-ανάλυση:

Randomized controlled trials για την αποτελεσματικότητα του PPV23δύναμου εμβολίου σε IPD και πνευμονιοκοκκική πνευμονία σε ενήλικες



Forest plots of meta-analyses of randomized controlled trials, outcomes IPD and pneumococcal pneumonia. IPD = invasive pneumococcal disease PP = pneumococcal pneumonia RCT = randomized controlled trial.

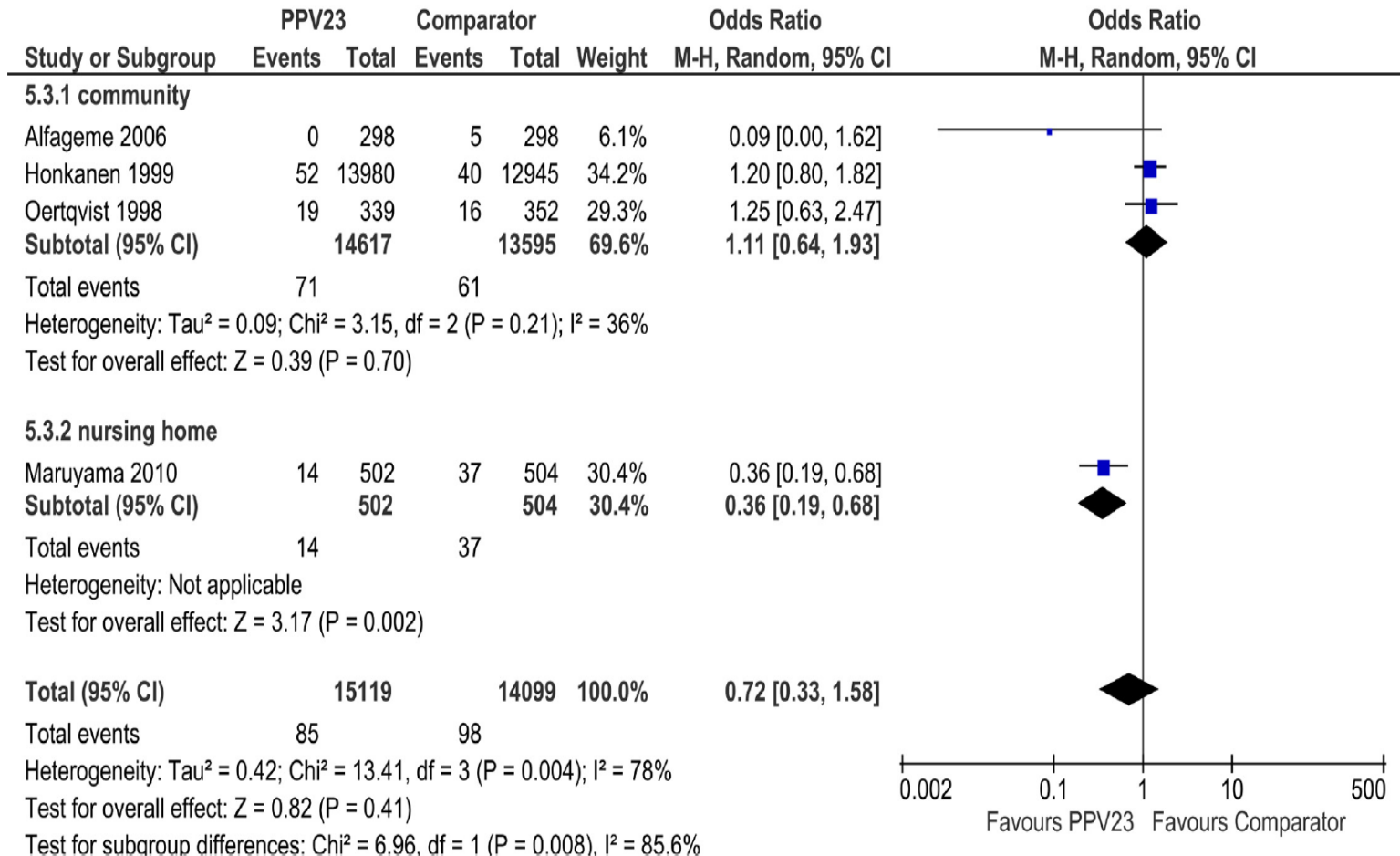
αποτελεσματικότητα του **PPV23** δύναμους εμβολίου στην επίπτωση και θνητότητα της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας ενηλίκων **χωρίς υποκείμενο νόσημα**



Μετα-ανάλυση:

αποτελεσματικότητα του PPV23δύναμου εμβολίου

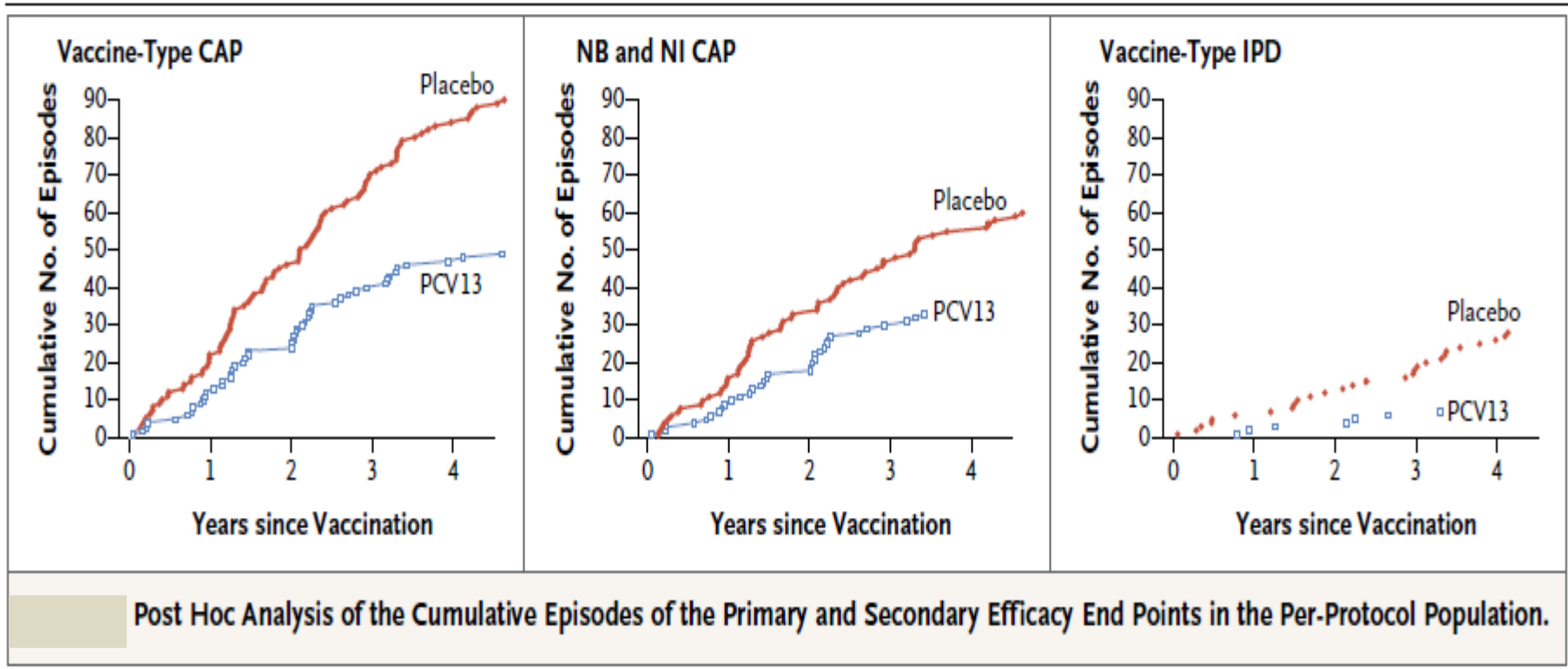
στην πνευμονιοκοκκική πνευμονία ενηλίκων με υποκείμενο νόσημα



Forest Plot of PPV23 efficacy to prevent pCAP stratified by study setting.

Αποτελεσματικότητα του συζευγμένου πολυσακαχαριδικού εμβολίου (PCV13) στην πνευμονία των ενηλίκων

NB and NI CAP: non-bacteremic & non-invasive community acquired pneumonia



84,496 adults 65 years of age or older



Vaccinations

Are Not Just for Kids



Get up to date.
Vaccinate!

CDC Recommended Adult Immunization Schedule*	
Zoster (shingles)	1 dose age 60 and older
Pneumococcal (pneumonia)	1 dose age 65 and older
Influenza (flu)	1 dose annually
Tdap (tetanus, diphtheria, pertussis)	1 time dose
Td (tetanus, diphtheria)	1 dose every 10 years

*May vary depending on medical conditions.

Centers for Disease Control and Prevention

MMWR

Morbidity and Mortality Weekly Report

Weekly / Vol. 63 / No. 37

September 19, 2014

Morbidity and Mortality Weekly Report

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

Sara Tomczyk, MSc^{1,2}, Nancy M. Bennett, MD^{3,4}, Charles Stoecker, PhD⁵, Ryan Gierke, MPH², Matthew R. Moore, MD²,
Cynthia G. Whitney, MD², Stephen Hadler, MD², Tamara Pilishvili, MPH² (Author affiliations at end of text)

MMWR / September 19, 2014 / Vol. 63 / No. 37

Morbidity and Mortality Weekly Report

Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

Miwako Kobayashi, MD^{1,2}; Nancy M Bennett, MD^{3,4}; Ryan Gierke, MPH¹; Olivia Almendares, MSPH¹; Matthew R Moore, MD¹;
Cynthia G. Whitney, MD¹; Tamara Pilishvili, MPH¹

MMWR / September 4, 2015 / Vol. 64 / No. 34

Χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ PCV13 και PPSV23: Συστάσεις ACIP

Risk group/Underlying medical condition	Intervals for PCV13–PPSV23 sequence, by age group				Intervals for PPSV23–PCV13 sequence, by age group			
	24–71 months	6–18 years	19–64 years	≥65 years	24–71 months	6–18 years	19–64 years	≥65 years
No underlying chronic conditions	NA	NA	NA	≥1 year	NA	NA	NA	≥1 year
Immunocompetent persons	≥8 weeks	NA	NA	≥1 year	≥8 weeks	NA	NA	≥1 year
Chronic heart disease								
Chronic lung disease								
Diabetes mellitus								
Alcoholism*								
Chronic liver disease, cirrhosis*								
Cigarette smoking*								
Immunocompetent persons	≥8 weeks	≥8 weeks	≥8 weeks	≥8 weeks	≥8 weeks	≥8 weeks	≥1 year	≥1 year
Cerebrospinal fluid leak								
Cochlear implant								
Persons with functional or anatomic asplenia	≥8 weeks	≥8 weeks	≥8 weeks	≥8 weeks	≥8 weeks	≥8 weeks	≥1 year	≥1 year
Sickle cell disease/other hemaglobinopathy								
Congenital or acquired asplenia								
Immunocompromised persons	≥8 weeks	≥8 weeks	≥8 weeks	≥8 weeks	≥8 weeks	≥8 weeks	≥1 year	≥1 year
Congenital or acquired immunodeficiency								
Human immunodeficiency virus infection								
Chronic renal failure								
Nephrotic syndrome								
Leukemia								
Lymphoma								
Hodgkin disease								
Generalized malignancy								
Iatrogenic immunosuppression								
Solid organ transplant								
Multiple myeloma*								

Ιογενής πνευμονία

Οι ιοί κατέχουν σημαντικό ρόλο είτε **ως μοναδικά παθογόνα** είτε ως **συνλοίμωξη** με βακτήρια.

Οι πιο συχνοί ιοί είναι:

- RSV
- **Influenza viruses (A,B,C)**
- Parainfluenza viruses (1-4)
- Human metapneumovirus
- Rhinovirus
- Coronavirus
- Adenovirus
- Human bocovirus

Αποτελεσματικότητα του εμβολίου γρίπης: πνευμονία από τον ιό της γρίπης

Table 4. Subgroup Analyses Within Study of Influenza Vaccination and Influenza Pneumonia

Subgroups	Cases Who Were Vaccinated, No./Total No. (%)	Controls Who Were Vaccinated, No./Total No. (%)	Adjusted Odds Ratio (95% CI)	Estimated Vaccine Effectiveness, % (95% CI) ^a	P Value for Interaction ^b
Overall estimate	28/162 (17)	766/2605 (29)	0.43 (0.28 to 0.68)	56.7 (31.9 to 72.5)	
Groups					
Children	7/68 (10)	376/1309 (29)	0.25 (0.11 to 0.58)	74.6 (42.5 to 88.8)	.10
Adults	21/94 (22)	390/1296 (30)	0.59 (0.34 to 1.02)	41.5 (-2.2 to 66.5)	
Age groups, y					
0.5-4	3/40 (8)	266/850 (31)	0.16 (0.05 to 0.53)	84.3 (47.3 to 95.3)	.41
5-17	4/28 (14)	110/459 (24)	0.48 (0.16 to 1.44)	52.4 (-43.5 to 84.2)	
18-49	4/36 (11)	76/433 (18)	0.57 (0.19 to 1.73)	43.1 (-72.5 to 81.2)	
50-64	9/38 (24)	122/354 (34)	0.66 (0.29 to 1.50)	33.9 (-49.7 to 70.8)	
≥65	8/20 (40)	192/409 (47)	0.52 (0.20 to 1.33)	48.4 (-33.3 to 80)	
Immunosuppression					
No	13/134 (10)	592/2212 (27)	0.27 (0.14 to 0.49)	73.4 (51.1 to 85.5)	.003
Yes	15/28 (54)	174/393 (44)	1.22 (0.55 to 2.71) ^c	-21.9 (-170.7 to 45.1)	
Chronic disease					
No	5/71 (7)	229/977 (23)	0.24 (0.09 to 0.62)	75.7 (37.6 to 90.6)	.14
Yes	23/91 (25)	537/1628 (33)	0.54 (0.32 to 0.91)	45.9 (8.6 to 67.9)	

Εμβόλιο γρίπης: ελάττωση θνητότητας από γρίπη σε παιδιά με ή χωρίς υποκείμενο νόσημα

Stratum	Children With High-Risk Medical Conditions					Children Without High-Risk Medical Conditions				
	Influenza-Associated Deaths ^a		NHIS Sample ^b		VE ^c	Influenza-Associated Deaths ^a		NHIS Sample ^b		VE ^c
	No. Vaccinated/ Total	% Vaccinated	Average % Vaccinated (LCL, UCL)	%	95% CI	No. Vaccinated/ Total	% Vaccinated	Average % Vaccinated (LCL, UCL)	%	95% CI
Overall	47/153	31	47 (37, 57)	51	31 to 67	27/135	20	40 (38, 43)	65	47 to 78
Age										
6 mo–4 y	14/38	37	48 (37, 60)	39	–22 to 71	16/54	30	46 (43, 49)	52	14 to 74
5–12 y	19/72	26	49 (41, 57)	65	41 to 81	7/55	13	39 (37, 42)	79	57 to 92
13–17 y	14/43	33	41 (31, 51)	33	–28 to 67	4/26	15	30 (27, 33)	60	–5 to 89
Season										
2010–2011	12/29	41	45 (36, 54)	13	–85 to 62	9/43	21	40 (37, 42)	63	24 to 84
2011–2012	3/13	23	48 (39, 56)	73	0 to 94	1/8	13	45 (42, 47)	89	16 to 99
2012–2013	21/64	33	43 (34, 53)	38	0 to 65	7/52	14	37 (34, 39)	76	46 to 90
2013–2014	11/47	23	53 (42, 63)	75	50 to 88	10/32	31	46 (43, 49)	48	–11 to 77
Influenza virus										
Influenza A	26/95	27	46 (36, 56)	59	35 to 74	18/78	23	41 (39, 44)	59	31 to 77
Influenza B	21/55	38	48 (39, 57)	35	–13 to 63	9/55	16	38 (36, 41)	71	43 to 87

Αποτελεσματικότητα στον αριθμό εισαγωγών και στις ημέρες νοσηλείας:

Εμβόλιο Πνευμονιόκοκκου & Γρίπης VS no vaccine

2003-2005, Σουηδία, ενήλικες ≥65 ετών

Incidence and reduction of hospital admissions and in-hospital treatment (days) for invasive pneumococcal disease and pneumococcal pneumonia in influenza pneumococcal vaccinated and unvaccinated cohorts, 2003 – 2005.

	Hospital admission			In-hospital treatment		
	Incidence	Reduction (95% CI)	p	Incidence	Reduction (95% CI)	p
<i>Invasive pneumococcal disease</i>						
Vaccinated	12			234		
Unvaccinated	37	68% (0,1–1,06)	< 0.05	401	40% (0,46–0,78)	< 0.001
<i>Pneumococcal pneumonia</i>						
Vaccinated	59			328		
Unvaccinated	67	13% (0,5–1,5)	< 0.8	532	38% (0,49 – 0,77)	< 0.001

Ανασκόπηση της αποτελεσματικότητας του εμβολιασμού των ενηλίκων στην συνολική θνητότητα και στην επίπτωση της πνευμονίας: Πνευμονιοκόκκου (PV) & Γρίπης (FV) vs Γρίπης (FV)

Table 1. Characteristics of studies included in the meta-analysis.

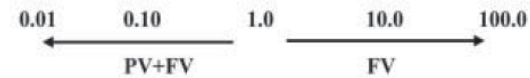
1st author (publication year)	Study design	Study period	Number of patients	Intervention	Age (y)	Male	COPD	Asthma
Chan (2012) ²¹	Prospective cohort	December 2009 to November 2010 (12 months)	246	FV+PV	85.7 ± 7.6	40%	10.20%	n/a
			211	FV	86.0 ± 8.0	34%	12.70%	n/a
Chang (2012) ²²	Retrospective cohort	December 2008 through March 2009 (influenza season) (4 months)	8142	FV+PV	80.1 ± 4.2	45%	n/a	n/a
			8142	FV	80.1 ± 4.3	46%	n/a	n/a
Kawakami (2010) ²³	RCT	Enrollment during October to November 2005; 2 years (24 months) of follow up	391	FV+PV	78.5 ± 7.3	38%	n/a	n/a
			387	FV	77.7 ± 7.2	32%	n/a	n/a
Hung (2010) ²⁵	Prospective study	December 3, 2007 to March 31, 2009 (16 months)	7292	FV+PV	77 (71–83) ^a	40%	4.40%	2.20%
			2076	FV	75 (70–80) ^a	45%	4.60%	2.20%
Christenson (2004) ²⁴	Prospective study	December 1999 to November 2000; 1 year (12 months) of follow up.	72107	FV+PV	≥65 ^b	n/a	n/a	n/a
			29346	FV				
Honkanen (1999) ¹⁹	Retrospective	Cohort I: start in November 30, 1992; Chort II: start in November 15, 1993; followed until December 31, 1994 (13 months) for pneumonia, and December 31, 1995 (25 months) for bacteremia	13980	FV+PV	Cohort I: 74.1 ± 6.8 Cohort II: 72.8 ± 6.5	38%	6.10%	
			12,945	FV	Cohort I: 73.9 ± 7.0 Cohort II: 73.6 ± 6.5	38%	6.30%	

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; FV, influenza vaccination; n/a, not available; PV, pneumococcal vaccination; RCT, randomized controlled trial. ^aMedian (range). ^bNo mean age was reported, and the population was stratified by age.

Εμβολιασμός έναντι Πνευμονιόκοκκου (PV) + Γρίπης (FV) vs εμβολιασμός έναντι Γρίπης (FV)

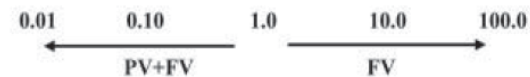
Συνολική θνητότητα και επίπτωση πνευμονίας στους ενήλικες

Study name 1st author (year)	Relative risk	Lower limit	Upper limit	Z-value	p-value	Relative risk and 95%CI.	Relative weight
<i>Pneumonia</i>							
Chang (2012)	0.850	0.689	1.049	-1.517	0.129		17.19
Kawakami (2010)	0.730	0.437	1.221	-1.200	0.230		2.87
Hung (2010)	0.760	0.621	0.931	-2.653	0.008		18.43
Christenson (2004)	0.756	0.677	0.845	-4.940	0.000		61.51
Combined effect	0.771	0.707	0.842	-5.846	0.000		



All caused mortality

Chan (2012)	0.540	0.349	0.837	-2.759	0.006		16.59
Chang (2012)	0.740	0.570	0.960	-2.264	0.024		46.79
Hung (2010)	0.860	0.639	1.158	-0.994	0.320		35.95
Christenson (2004)	0.414	0.047	3.643	-0.795	0.427		0.67
Combined effect	0.738	0.618	0.883	-3.334	0.001		



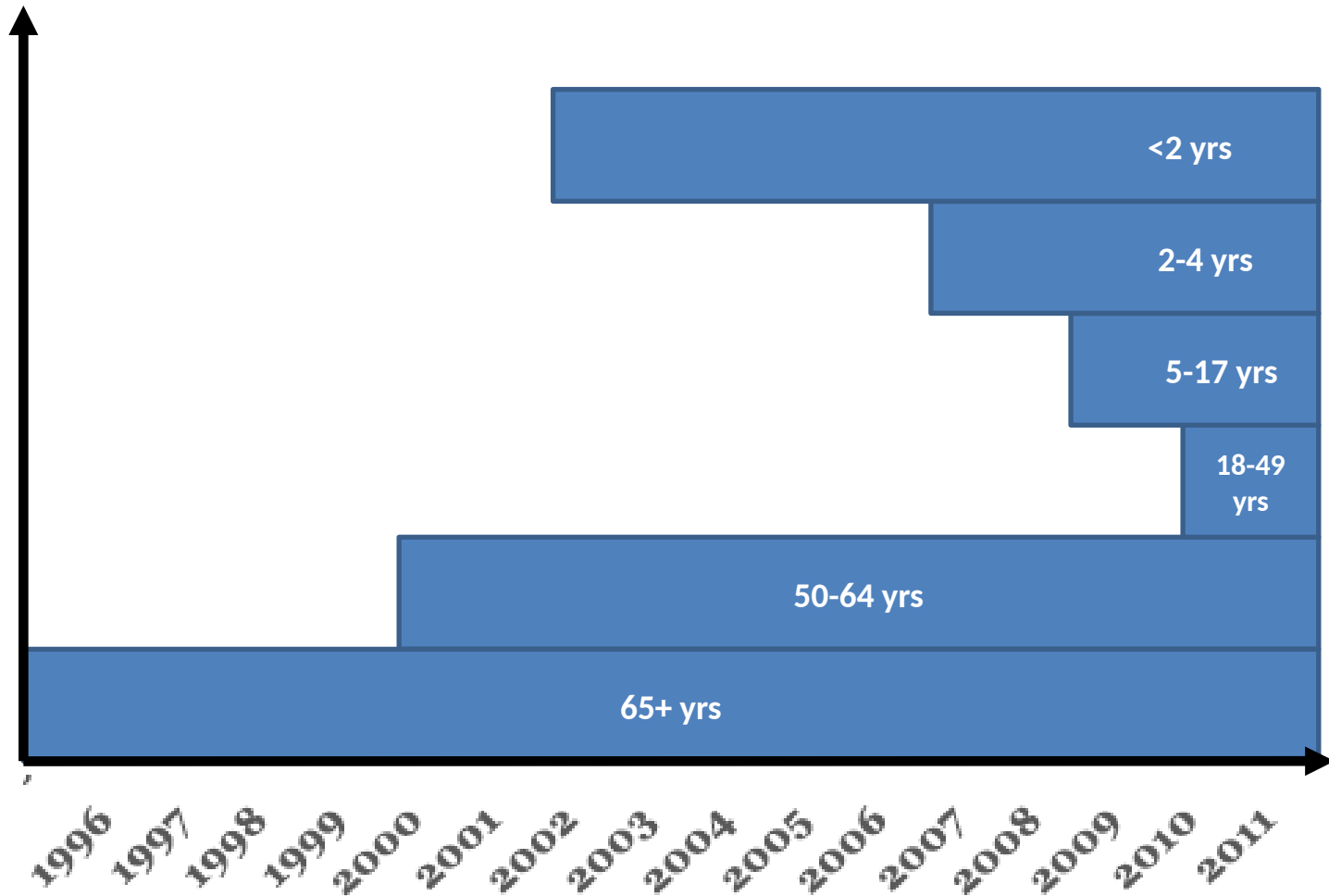
Heterogeneity:

Pneumonia:Q-value=1.012, df=3, p-value=0.798, I-squared=0%

All caused mortality:Q-value=3.245, df=3, p-value=0.355, I-squared=7.55%

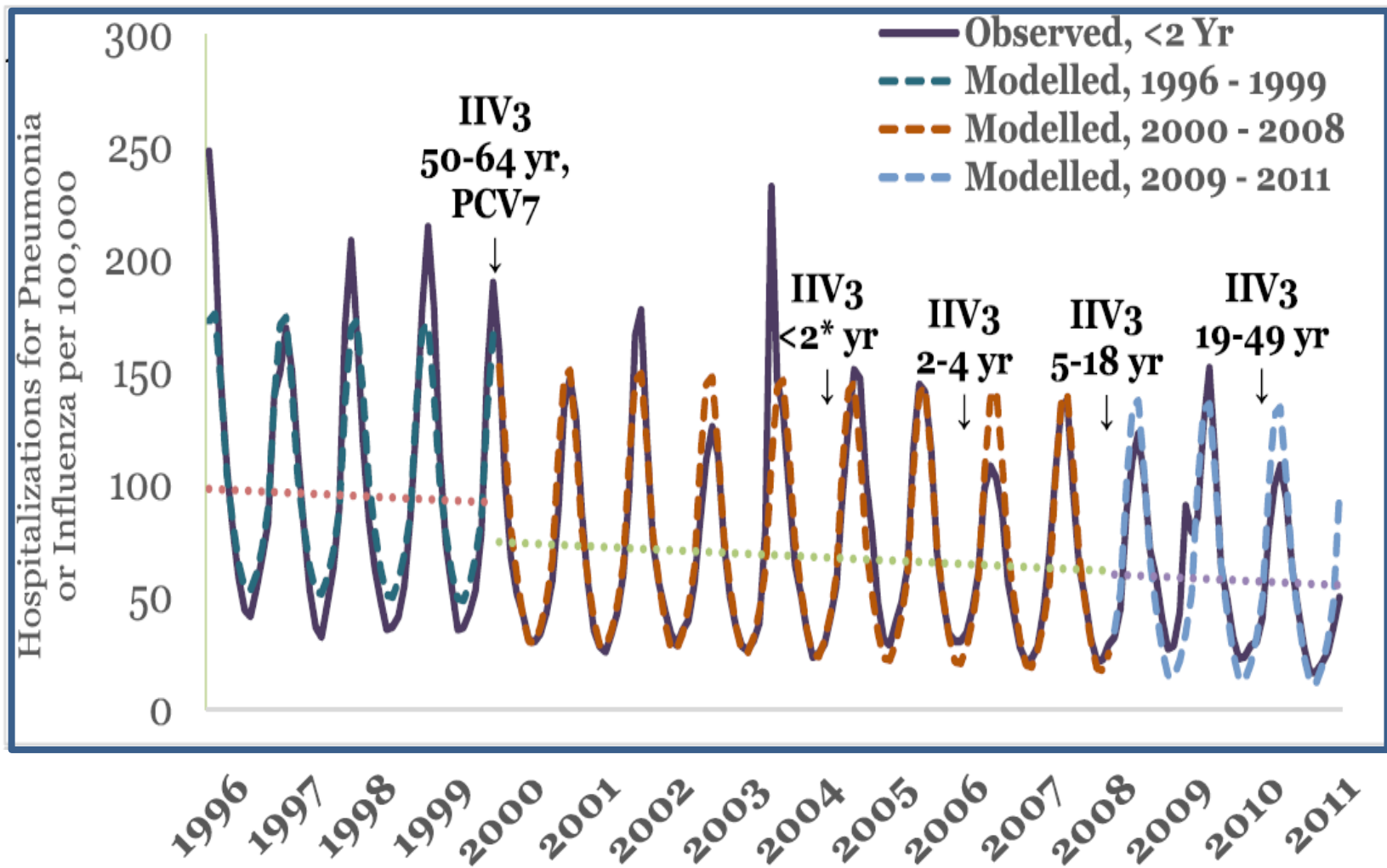


Χρονικό εισαγωγής του αντιγριπικού εμβολιασμού στην κοινότητα



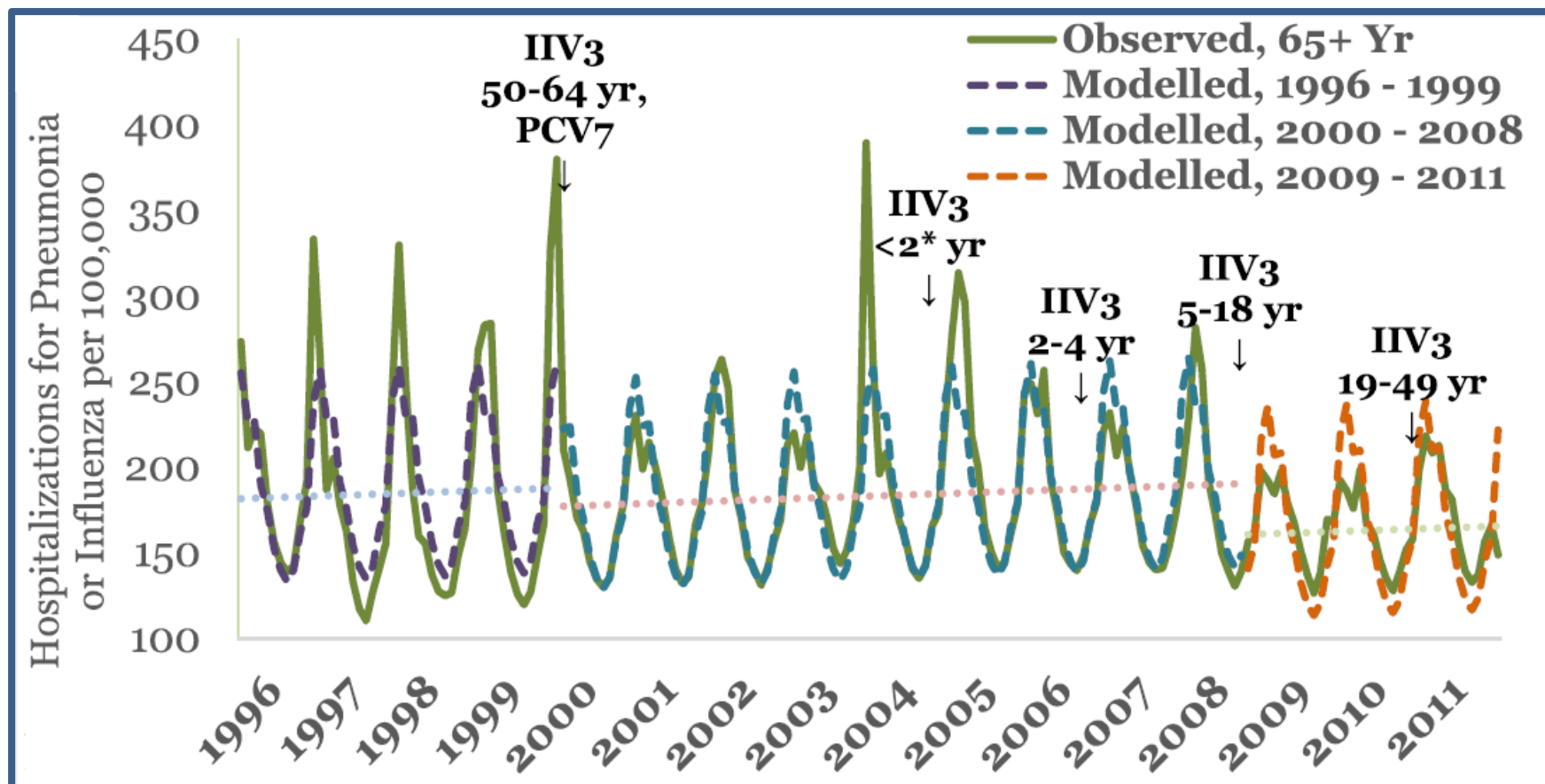
Trends in U.S. hospitalizations and inpatient deaths from pneumonia and influenza, 1996–2011

Παιδιά <2 ετών



Trends in U.S. hospitalizations and inpatient deaths from pneumonia and influenza, 1996–2011

Ενήλικες 65+ ετών



COMMENTARY

Why we need a vaccine for non-typeable *Haemophilus influenzae*

Marina Cerquetti and Maria Giufrè

Department of Infectious, Parasitic and Immune-Mediated Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy

Expert Rev Vaccines. 2017 Dec;16(12):1181-1190.

doi: 10.1080/14760584.2017.1393335.

Pneumococcal whole-cell and protein-based vaccines: changing the paradigm.

[Pichichero ME](#)

Expert Opin Ther Targets. 2016 January ; 20(1): 19–33. doi:10.1517/14728222.2015.1081686.

Vaccine targets against *Moraxella catarrhalis*

Dabin Ren, PhD MD^{†,1} [Research Scientist] and Michael E Pichichero, MD² [Director]

¹Research Institute, Rochester General Hospital, 1425 Portland Avenue, Rochester, NY, USA

²Research Institute, Rochester General Hospital, 1425 Portland Avenue, Rochester, NY, USA



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ!