



Pneumococcus Pneumonia Disease & Prevention

Pneumovax® 23

(Pneumococcal Vaccine Polyvalent)

紐蒙肺，多價性肺炎鏈球菌疫苗

MSD 傳淑卿

PNEUMOVAX™ 23



® Trademark of MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, NJ., U.S.A.

Business
Confidential
B use only

Contents

- Pneumococcus Pneumonia Disease 肺炎鏈球菌疾病
- Prevention and Vaccine 預防及疫苗



Penumococcus Pneumonia Disease

肺炎鏈球菌疾病

PNEUMOVAX™ 23



Business
Confidential
B use only

肺炎(Pneumonia) 躍居國人十大死因的“第六位”

平均每100分鐘就有1人死於肺炎

死亡原因	民 國 九 十 四 年				民 國 九 十 三 年				死 亡 率	
	順位	死 亡 人 數	每十萬人 口死 亡 率	死 亡 百 分 比 %	順位	死 亡 人 數	每十萬人 口死 亡 率	死 亡 百 分 比 %	每十萬人 口死 亡 率 增 減 %	每十萬人 口死 亡 率 增 減 數
所有死亡原因		138,957								21.07
惡性腫瘤	1	37,222								3.22
腦血管疾病	2	13,139	57.81			12,339	54.48	9.23	6.10	3.32
心臟疾病	3	12,970	57.06		2	12,861	56.79	9.62	0.48	0.27
糖尿病	4	10,501	40.00	7.56	4	9,191	40.58	6.88	13.84	5.62
事故傷害	5	8,365	36.80	6.02	5	8,453	37.33	6.32	-1.40	-0.52
肺炎	6	5687	25.02	4.09	6	5536	24	4	2.35	0.58
慢性肝病及肝硬化	7	5,621	24.73	4.05	7	5,351	23.63	4.00	4.66	1.10
腎炎、腎徵候群及腎性病變	8	4,822	21.21	3.47	8	4,680	20.67	3.50	2.66	0.55
自殺	9	4,282	18.84	3.08	9	3,468	15.31	2.59	23.02	3.53
高血壓性疾病	10	1,891	8.32	1.36	10	1,806	7.97	1.35	4.32	0.34

65歲以上的老年人占89%

(死亡人數多達5,034人；高居老年人死因第五位)

Pneumonia 肺炎

- 即肺部發炎
 - 常因細菌、病毒、黴漿菌等感染造成，或化學性、藥物性(Pneumonitis)等
- 臨床表現依感染原略有不同
 - 常見有發燒、咳嗽(+/-痰)、肺部疼痛、呼吸不順、寒顫
 - 病發症：呼吸衰竭、肺膿瘍、膿胸、菌血症、敗血症
- 可發生在所有年齡層
- 特別是免疫機能較差者，如65歲老人、酗酒者或糖尿病患者

發病原因(pathophysiology)

- 病菌多數病徵侷限上呼吸道感染
- 如果宿主之上、下呼吸道之防禦機轉被壓制，病菌就可定居、繁殖。
- 防禦機轉受損：上呼吸道病毒感染、酗酒、吸菸、COPD；血液腫瘤、類固醇使用、細胞毒性藥物。

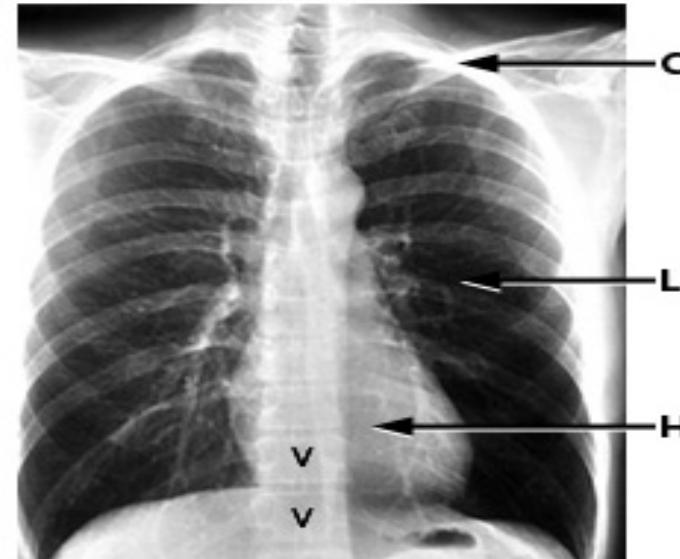
肺炎診斷

- 1) 臨床診斷：咳嗽、發燒、呼吸短促；理學檢查：心跳加速、呼吸快速、發熱；胸部有囉音、呼吸有羊鳴聲；
- 2) 放射線學診斷：胸部X光片上異常陰影

Pneumonia



Normal X-Ray



Adapted from the Merck Manuals – online medical library home edition for patients and caregivers. Pneumonia <http://www.merck.com/mmhe/sec04/ch042/ch042a.html>

PNEUMOVAX™ 23

Business
Confidential
B use only

囉音是吸氣時有像水泡破裂的聲音，須用聽診器或耳朵緊貼著病人左右背部來聽

Pneumococcal vaccine vs Flu vaccine:

台灣的社區感染型肺炎(CAP)是以肺炎鏈球菌感染為主(21.8%)，流感病毒(*Influenza A virus*) 則僅佔6.7%

Etiologic agents of selected adult CAP cases*

Etiologic agent,	No. (%)	Definite	Probable	Possible	Definite & Probable	Total
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4 (2.4)	12	20	16 (9.7)	36 (21.8)	
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 (1.2)	5	3	7 (4.2)	10 (6.1)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (1.2)	1	1	3 (1.8)	4 (2.4)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (3.0)	3	0	8 (4.8)	8 (4.8)	
<i>Escherichia coli</i>	2 (1.2)	0	1	2 (1.2)	3 (1.8)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1	4	1 (0.6)	5 (3.0)	
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	12 (7.3)	-	20	12 (7.3)	32 (19.4)	
<i>Legionella pneumophila</i>	2 (1.2)	-	-	2 (1.2)	2 (1.2)	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	22 (13.3)	-	-	22 (13.3)	22 (13.3)	
<i>Influenza A virus</i>	11 (6.7)	-	-	11 (6.7)	11 (6.7)	
Other viruses	5 (3.0)	-	-	5 (3.0)	5 (3.0)	
Others	3	2	3	8	8	

*Preliminary results

Ref: 國家衛生研究院(NHRI TAIWAN), 2003

Materials: 第二次肺炎疫苗專家會議記錄

社區感染性肺炎(CAP)的致病因中，肺炎鏈球菌約佔25~30%

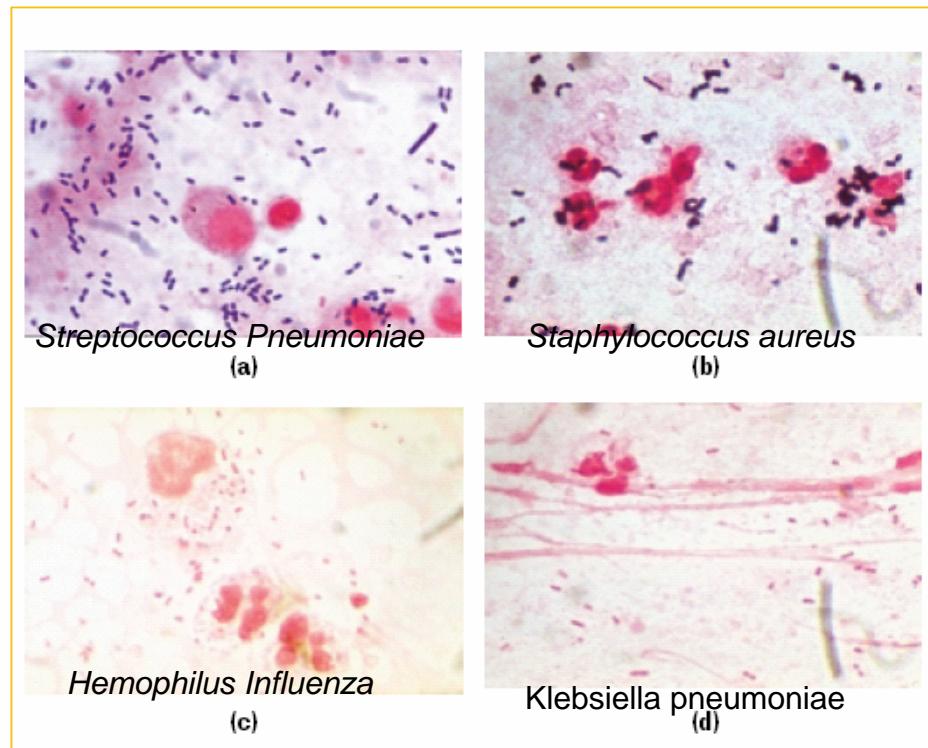
- 根據國內外的研究指出，社區感染性肺炎(**community-acquired pneumonia; CAP**)的致病因中，肺炎鏈球菌約佔25~30%左右(概估為30%)：
 - 台灣地區：半數左右知道其病因的CAP中，由肺炎鏈球菌引起的約佔20~22%。
 - 國外：針對不知道病因的肺炎以侵襲性檢查方式所做的研究中也發現，肺炎鏈球菌的感染比例同樣是20%左右。在5成左右知道病因的CAP中約有20%為肺炎鏈球菌感染，另外5成左右不知道病因的CAP中大約也是20%。

肺炎診斷

3) 病因診斷

- 下呼道痰液鏡檢：Gram Stain革蘭氏染色，透過咳出、支氣管鏡(bronchoscopy)取得痰液、血液細菌培養
- 血清學、生化免疫學檢測呈陽性：ELISA, RIA, PCR
- 血氧濃度偏底、CBC with differential counts: 白色球過多症

Figure 12. Gram Stain of Bacterial Species that Cause Pneumonia.



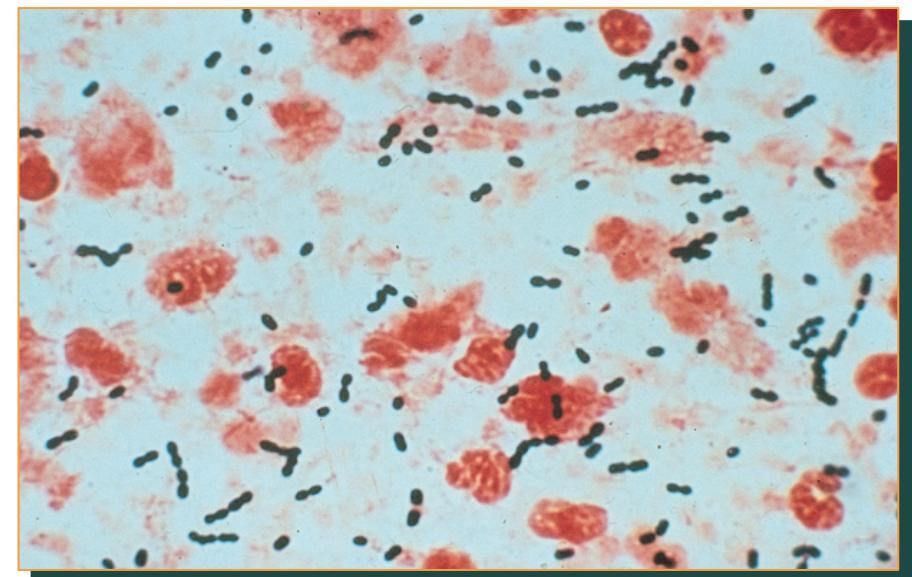
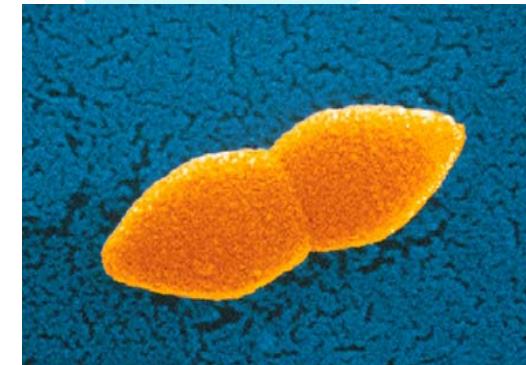
(a) *Streptococcus pneumoniae*: gram-positive oval or lancet-shaped diplococci. Note the alveolar macrophage. (b) *Staphylococcus aureus*: large gram-positive cocci in clusters. (c) *Haemophilus influenzae*: small, gram-negative coccobacilli. (d) *Klebsiella pneumoniae*: large gram-negative rods.
(From Schlossberg; with permission.)

肺炎的臨床分類

- Community Acquired Pneumonia (CAP)
 - 定義：急性的肺實質感染，伴隨胸部X-ray的急性浸潤或出現不尋常的呼吸聲或聽診時發現囉音；同時病患不是在住院、或者最近在常期照護機構待14天以上者發生
- Hospital Acquired Pneumonia (HAP)
 - 為入院48小時以上才發生的肺炎，而入院時並未有培養出細菌檢體
- Healthcare Associated Pneumonia(HCAP)
 - 肺炎發生時，其在過去90天曾有感染住院兩天以上；自長期照護機構、護理之家轉院；30天內曾接受IV抗生素、化療、創傷照護；洗腎病患。
- Ventilator Associated Pneumonia(VAP)
 - 病患氣管插管超過48-72小時以上才發生的肺炎

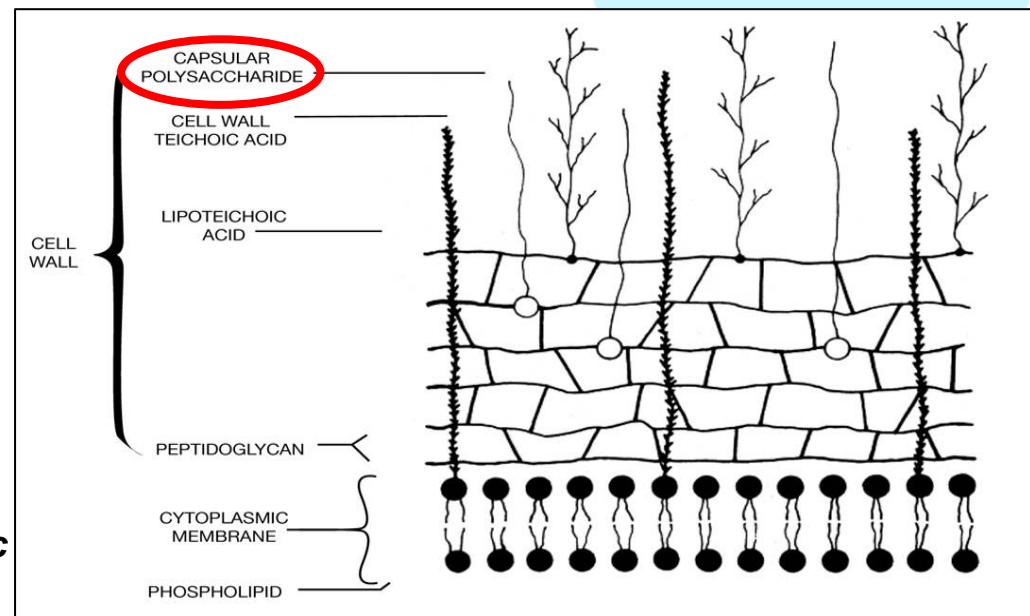
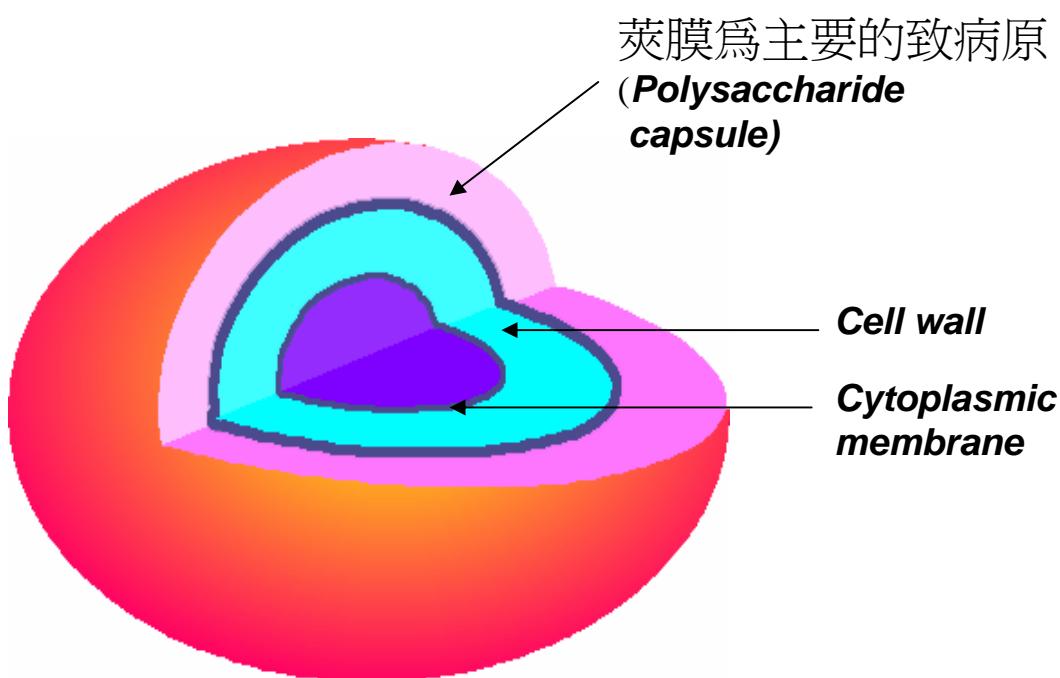
肺炎鏈球菌: overview

- 最早命名為 *Micrococcus Pasteuri* (1881)
- 會造成肺炎，所以也稱 *Pneumococcus*
- 革蘭氏陽性菌；兼性厭氧菌
- 外觀類似半橢圓形，常成雙出現，又稱**肺炎雙球菌**
- 1974年發現培養時呈鏈狀：**肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)**



肺炎鏈球菌: overview (cont'd)

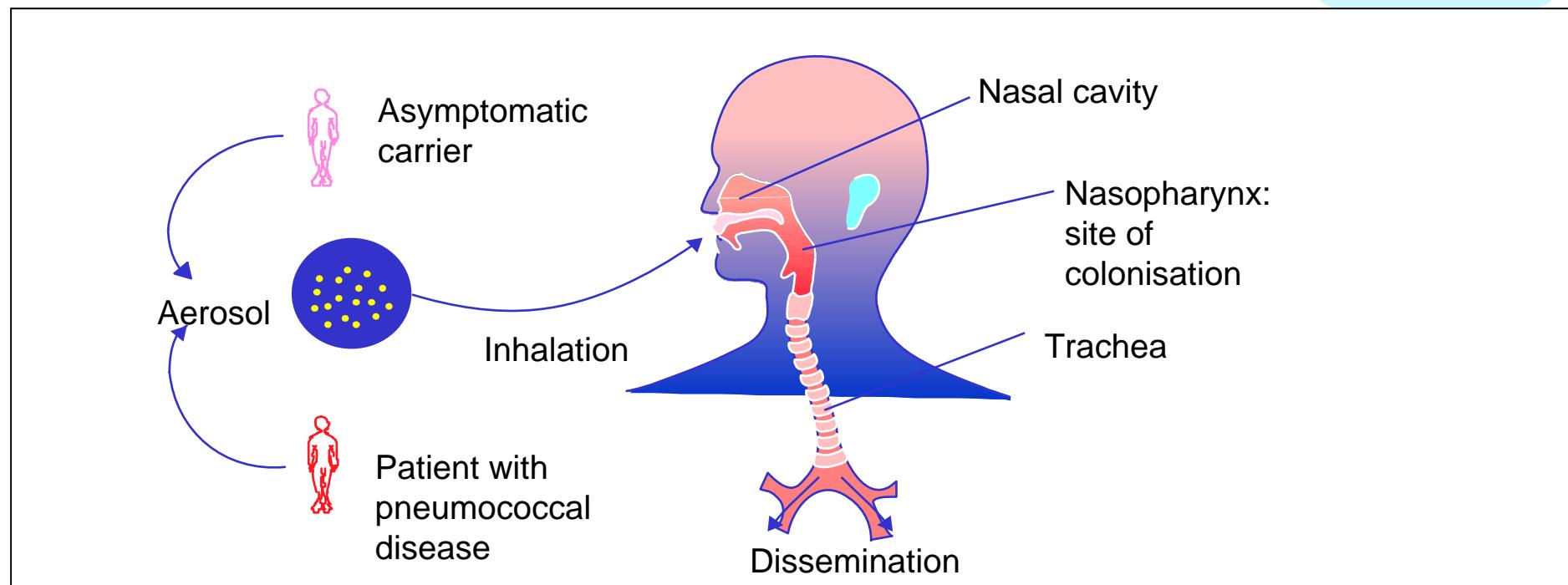
- 肺炎球菌有超過**90**種血清型，其中大部份可以引起疾病；但主要的侵入性感染是由少數的血清型引起。



Musher, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 1995

肺炎鏈球菌疾病: overview

- 20% 至40% 的健康兒童和5% 至10% 的健康成年人，在他們的口腔和喉嚨中有肺炎球菌群集。
- 肺炎球菌並非以一般的方法造成疾病，因為它群集在健康組織不會造成疾病，要等到**正常宿主的防禦機制產生變化**，肺炎球菌才有能力造成疾病。

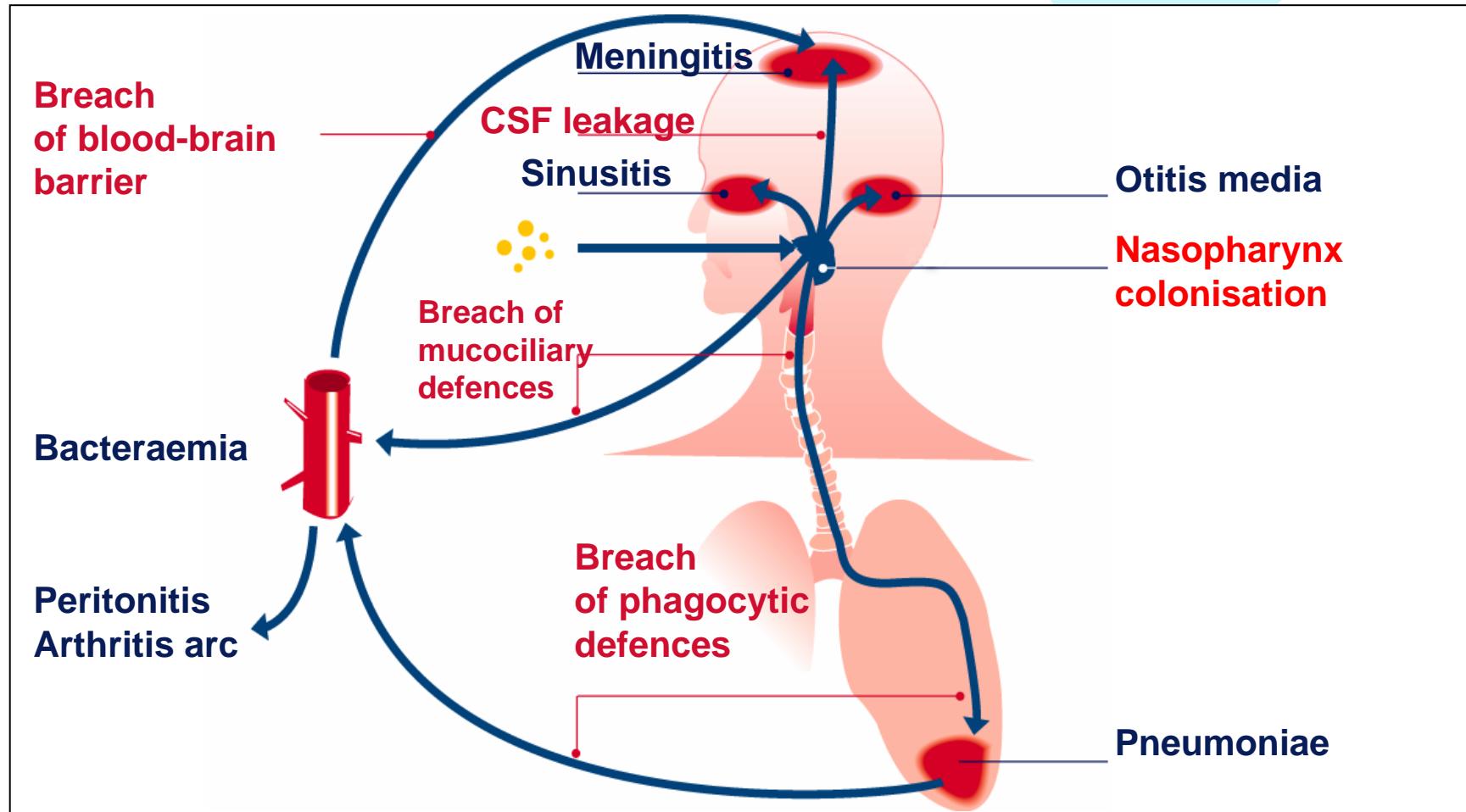


PNEUMOVAX™ 23

Musher, D.M.: *Streptococcus pneumoniae*, in Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (5th ed.), eds. G.L. Mandell, J.E. Bennett, and R. Dolin, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, pp. 2128-2147.

Business
Confidential
B use only

肺炎鏈球菌入侵後可能會在身體多處器官或體液造成嚴重的疾病。例如：腦膜炎和菌血症



Salyers, Whitt, in *Bacterial Pathogenesis*, 1994

肺炎鏈球菌入侵後可能會在身體多處器官或體液造成嚴重的疾病。例如：腦膜炎和菌血症

肺炎鏈球菌感染疾病

Non-invasive disease

- Sinusitis (sinuses)
- Otitis media (middle ear)
- 肺炎Pneumonia (lungs)

侵入性肺炎球菌感染 Invasive disease / IPD

- 菌血症Bacteraemia (blood)

- 腦膜炎Meningitis (CNS)
- 心內膜炎Endocarditis (heart)
- 腹膜炎Peritonitis (body cavity)
- 敗血性關節炎Septic arthritis (bones and joints)
- Others (appendicitis, salpingitis, soft-tissue infections)

美國：肺炎鏈球菌疾病的疾病負擔(disease burden)相當高

- 每年約有4萬人死於因 *S. pneumoniae* 引起的疾病¹
- 肺炎
 - 60歲以上的老人罹患肺炎鏈球菌性肺炎，其死亡率約為20%，
 - 老年人每五人就有一人死亡
- 菌血症
 - 老年人菌血症死亡率約30-40%
 - 老年人每五人就有兩人死亡
- 腦膜炎
 - 老年人罹患肺炎鏈球菌性腦膜炎後的死亡率高達80%，而一般大眾則為30%
 - 老年人每五人就有四人死亡

1. Centers for Disease Control and Prevention: in Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases (6th ed.), eds. W. Atkinson, et al, Department of Health & Human Services, Public Health Service, January 2000, pp. 249–263.
2. Centers for Disease Control and Prevention: MMWR 46(RR-8):1–24, April 4, 1997.

Flu & Pneumonia shot campaign – DM Patients

**Diabetes
And Pneumonia:
Get the Facts**

Did you know that a pneumococcal (new-mo-Koc-kal) shot (or pneumonia shot) can be a lifesaver if you have diabetes? People with diabetes are about 3 times more likely to die with flu and pneumonia. Yet, only one third of them ever get a simple, safe pneumonia shot.

Pneumonia is a serious illness for anyone, but if you have diabetes, you are more likely to be sicker longer, go to the hospital, or even die. One pneumonia shot can help protect you against getting sick.

**Who
Should Get The
Pneumonia
Shot?**

A pneumonia shot is recommended for anyone aged 2 or older who, because of chronic health problems (such as diabetes) or age, has a greater chance of getting and dying with pneumonia.

**Extra
Protection**

A pneumonia shot can also protect you against other infections caused by the same bacteria. Consider the risks everyone faces:

- 1 out of 20 adults who get pneumonia (a lung infection) dies
- 2 out of 10 adults who get infection of the blood (bacteremia) die
- 3 out of 10 adults who get infection of the covering of the brain (meningitis) die

About 10,000 people die each year because of these bacterial infections. A pneumonia shot, however, can help protect you against getting these illnesses. In fact, it is about 60% effective in preventing the most serious pneumonias, meningitis, bacteremia, and death.

PNEUMOVAX™ 23

**Is The
Shot
Safe?**

The pneumonia shot is very safe. It does not contain any live bacteria, which means there is no way to get pneumonia from the shot.

People may have mild redness or swelling in the arm where the shot was given. This goes away in a day or two.

**Where
And When
To Get A Shot**

A pneumonia shot is available through your doctor's office, your community health clinic, hospitals, and some worksite programs. You can get it anytime during the year. For most people, one shot is enough protection for a lifetime. People under 65 who have a chronic illness or a weakened immune system should ask their doctor about getting another shot 5–10 years after their first one.

**Will Insurance
Cover The Shot ?**

The pneumonia shot is covered by Medicare Part B and by some other health insurance plans.

Remember . . .

You may already be planning to get a flu shot this fall—another lifesaver for people with diabetes. Ask your doctor about getting a pneumonia shot at the same time.

 **CDC**
Centers for Disease Control and Prevention

**Business
Confidential
B+ use only**

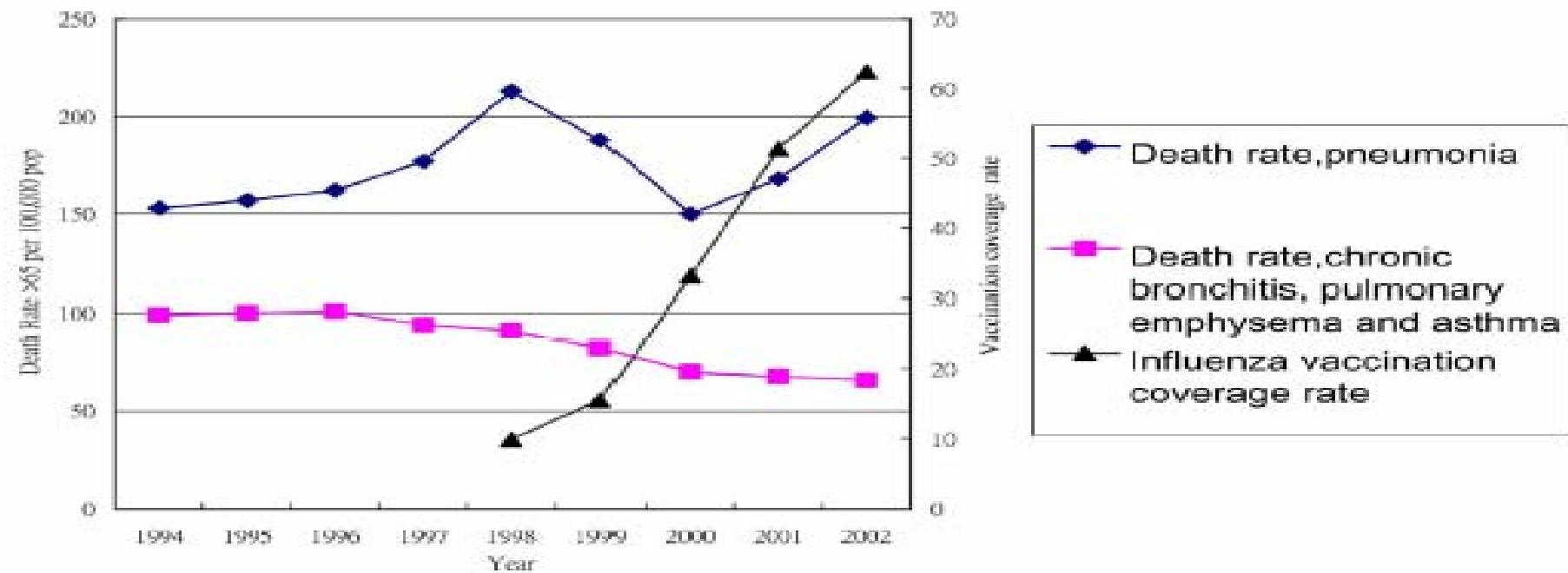
台灣：肺炎鏈球菌疾病的疾病負擔(disease burden)相當高

- 65歲以上國人若感染侵襲性肺炎鏈球菌疾病，其死於率高達42.%¹
- 65歲以上國人若因社區感染型肺炎而住院，其平均每次住院費用為NT106,291²

1. Epidemiology of Invasive Pneumococcal Infection in Taiwan: Antibiotic Resistance, Serogroup Distribution, and Ribotypes Analyses, MICROBIAL DRUG RESISTANCE, Volume 8, Number 3 2002
2. AJIC Chen et al, Nov 2006 597 Vol. 34 No.9

台灣流感疫苗的接種率高，肺炎死亡率仍居高不下

圖一: The effect of Influenza vaccine coverage on chronic bronchitis, pulmonary emphysema, asthma and pneumonia deaths among the elderly of Taiwan



- 台灣流感疫苗接種率日益增加，可以看到慢性支氣管炎、肺氣腫及氣喘的死亡率是有逐年下降的趨勢。但是，老年人因罹患肺炎的死亡率卻仍然高居不下。

Ref: 國家衛生研究院(NHRI TAIWAN), 2003

Materials: 第二次肺炎疫苗專家會議記錄

PNEUMOVAX® 23

Business
Confidential
B use only

肺炎鏈球菌的感染率容易被低估，抗藥性日益嚴重

- 肺炎鏈球菌 (**Streptococcus pneumonia**) 不易由檢體培養
- 1970年代以後，各國陸續發現抗藥菌株
 - PNSSP (penicillin non-susceptible *S. pneumonia*)
 - 台灣地區 *Streptococcus pneumonia* 對 penicillin 的抗藥性高達 **60~80%**
 - 60% of PNSSP: also resistant to extended-spectrum cephalosporins & carbapenems
 - Most PNSSP serotypes: 23F, 19F, 6B & 14 (all included in Pneumovax 23)
- 透過接種疫苗來預防這類的疾病已是刻不容緩的課題
 - 目前已有肺炎鏈球菌疫苗 **PNEUMOVAX 23** (Pneumococcal Vaccine Polyvalent) 可供使用

Pneumococcal vaccine vs Flu vaccine:

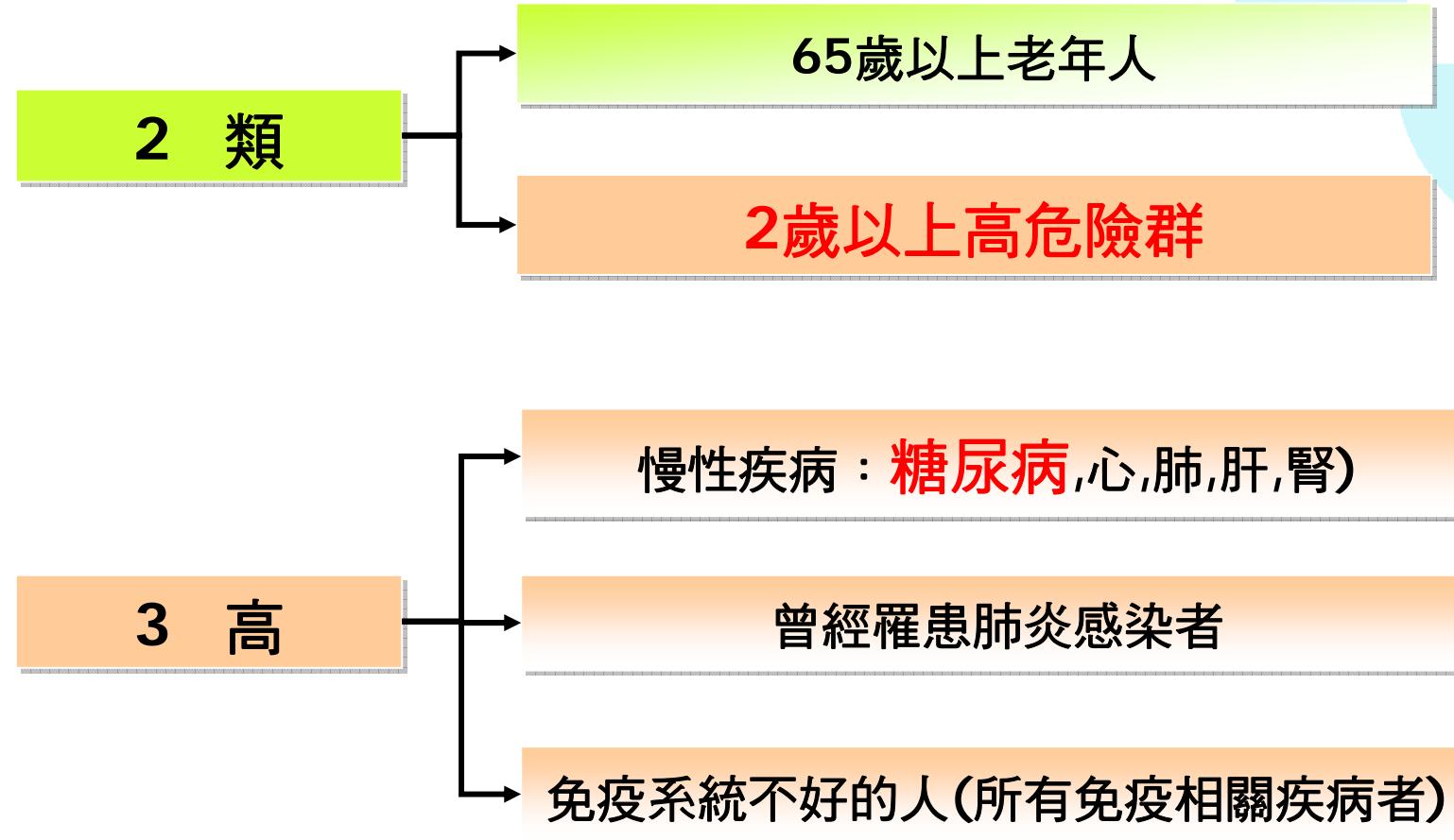
肺炎鏈球菌疫苗與流感疫苗同時施打具有加成效益

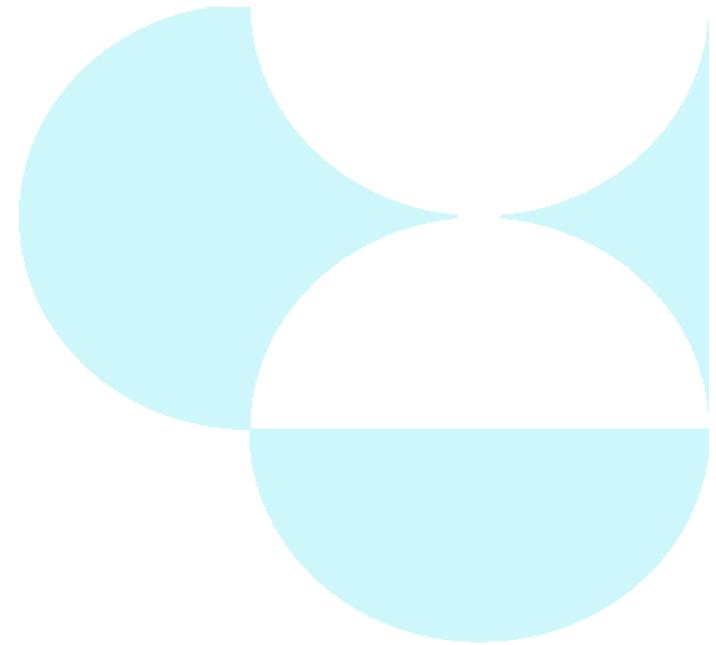
- 美國預防接種諮詢委員會(ACIP)指出，肺炎鏈球菌疫苗可與流行性感冒疫苗同時不同部位接種，不會增加疫苗的副作用或降低其抗體反應。

(reduction)	Hospitalization (% reduction)	Deaths (%)
Influenza vaccine alone	52%	70%
Pneumococcal vaccine alone	27%	34%
Influenza + pneumococcal vaccine	63%	81%

Nichol KL. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. Vaccine. 1999. 17:S91-S93.

哪些人是高危險群？





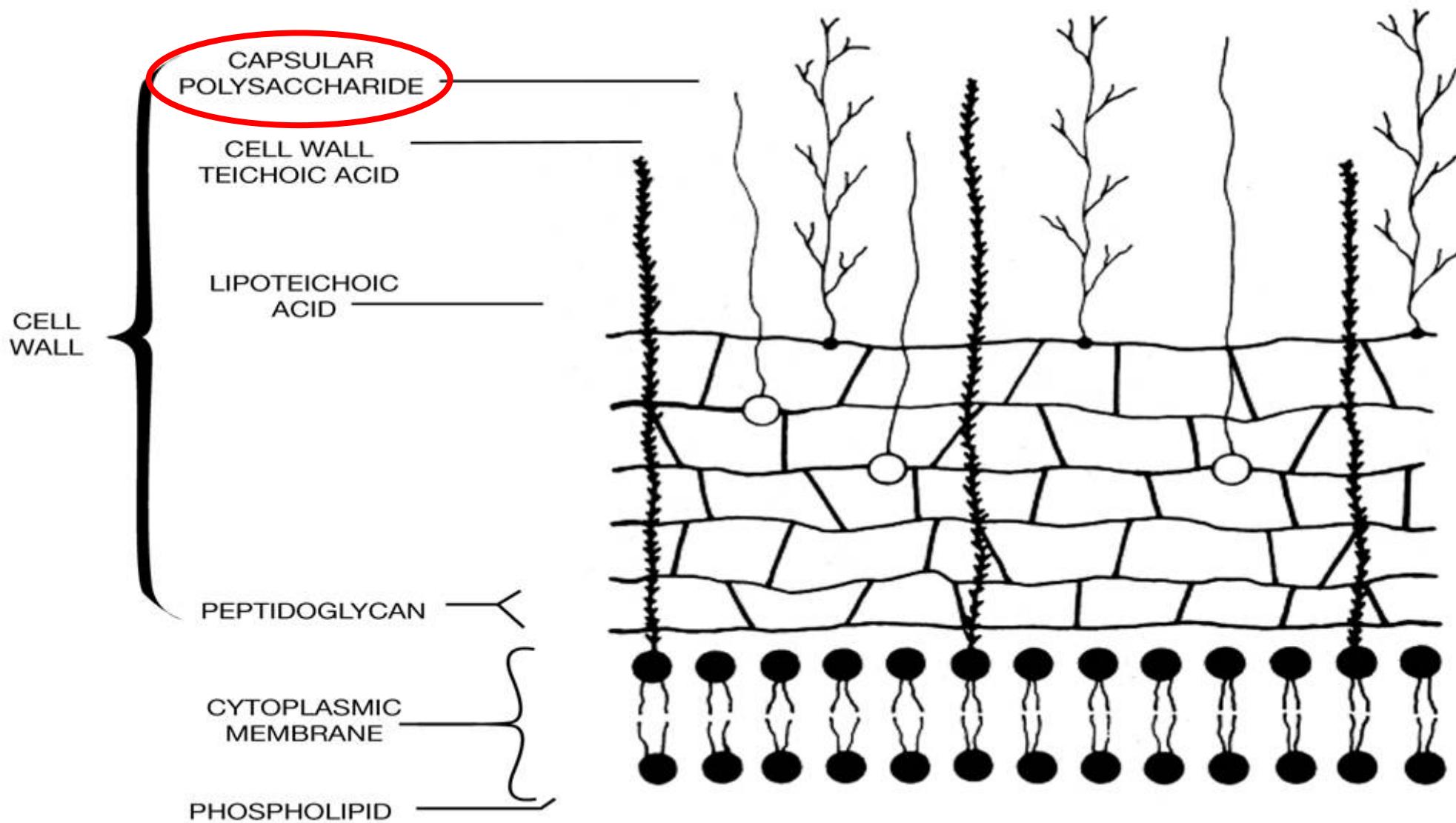
Prevention and Vaccine

Pneumovax® 23

(Pneumococcal Vaccine Polyvalent)

紐蒙肺，多價性肺炎鏈球菌疫苗

Pneumovax 23 含有經高度純化23種最普遍或最具侵犯性的肺炎鏈球菌型的細菌莢膜多醣體 (capsular polysaccharides) 之混合物



Pneumovax 23 所含血清型範圍廣泛： 涵蓋台灣盛行的血清型80~85%以上

- 包含23種血清型
- 80%健康成人注射後約2星期會產生抗體
- 1999~2000年，台大醫院80位COPD病人接種肺炎鏈球菌多價疫苗，六週後即有顯著的抗體反應

Ref.: C.C. Lai, et al, J Formos Med Assoc, 2007. Vol 106. No3

Pneumovax 23 所含血清型範圍廣泛： 涵蓋台灣盛行的血清型80~85%以上

- Pneumovax 23 包含的23種菌株夾膜型：

Pneumococcal capsular type included in Pneumovax 23

1, 2, 3, 4, 5, **6B***, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, **14***, 15B, 17F,
18C, **19F***, 19A, 20, 22F, **23F***, 33F

* 為最常造成抗藥性肺炎鏈球菌感染的血清型

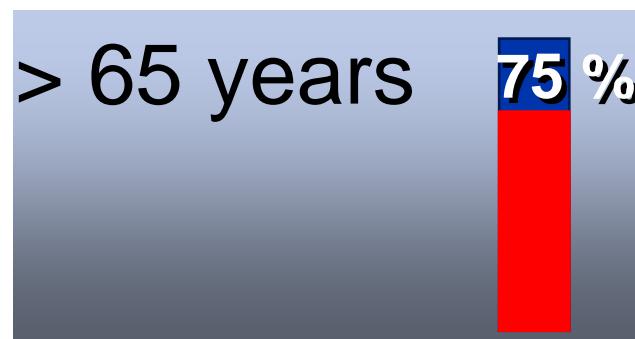
- 包含在台灣地區，5歲以上及成人最常見的肺炎鏈球菌血清型 3, 4, 6, 9, 14, 15, 19, 23型以及最常出現抗藥性的血清型 **6B, 14 , 19F & 23F**

CLINICAL EFFICACY

對各種高危險群的侵入型肺炎鏈球菌感染之整體保護效力

INDIRECT COHORT ANALYSIS : 1978-1992

US Centers for Disease Control study in 2837 patients (≥ 5 years old)



J.C. Butler et al. - JAMA 1993;270 (15):1826-31

Pneumovax 23 適應症:建議施打對象

- 免疫功能正常的人
 - 50歲或更大的人常規疫苗接種((ACIP) 建議對65歲或更老的免疫功能正常的人常規接種疫苗)
 - 兩歲及兩歲以上罹患
 - 慢性心臟血管疾病的人 龐血性心臟衰竭 心肌病變
 - 慢性肺臟疾病的人，包括：慢性阻塞性肺病,肺氣腫
 - 慢性肝病（包括：肝硬化），糖尿病，酒精中毒，或，腦脊髓液滲漏,,功能性無脾臟或解剖性無脾臟（包括鐮刀型細胞疾病和脾臟切除）
 - 居住在特定環境或社會型態
- 免疫功能改變的人
 - 兩歲及兩歲以上有：後天免疫缺乏病毒感染 血癌 淋巴瘤 何金氏病
多發性骨髓炎 全身惡性腫瘤 慢性腎臟衰竭或腎臟症候
接受免疫抑制化學治療（包括：皮質類固醇）
器官或骨髓移植

世界各國紛紛開始推動肺炎鏈球菌疫苗接種

- Australia – Recommendations
 - All individuals ≥ 65 years of age
 - Selected high-risk individuals >2 years of age including:
- Germany
 - All individuals >60 years of age
 - Children, adolescents, and adults with increased health risk
- Canada
 - All individuals ≥ 65 years of age
 - All individuals >2 years of age with increased health risk
- USA : The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) All individuals ≥ 65 years of age
 - Individuals 2– 64 years of age with chronic illness

世界各國紛紛開始推動肺炎鏈球菌疫苗接種

- WHO
 - Individuals >2 years of age with increased risk of pneumococcal disease, (such as healthy elderly >65 years of age, particularly those living in institutions, and patients suffering from chronic organ failures, diabetes, or certain immunodeficiencies)

World Health Organization: Weekly Epidemiological Record, June 11, 1999.

劑量及使用方法

- PNEUMOVAX 23為一澄清、無色之液體
- 0.5 ml/vial,每一型肺炎鏈球菌多醣體25mcg (含有0.25% Phenol作為保存劑)；可直接使用不需稀釋或混合。
- 肌肉注射 (intramuscular/ IM)
- 最好於上臂三角肌或大腿外側部位
 - 不可靜脈或皮內注射(intradermal)
- 未開的藥瓶或已開的藥瓶均須存放在 2-8°C
- 一般而言，抗體濃度可維持5-10年

常見之副作用

- 注射部位的局部反應：
 - 酸痛、灼熱、紅斑、腫脹和硬化
 - 於疫苗接種後很短時間內發生並且很快就自然康復
- 發燒 ($\leq 38.8^{\circ}\text{C} / 102^{\circ}\text{F}$)

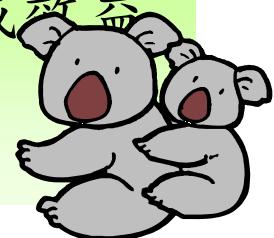
Reminding: 肌肉注射以及施打後冰敷可以降低局部反應

注意事項

- 患有任何**發熱性呼吸道疾病或其他感染症(active infection)**者，必須暫緩注射。(除非醫師認為暫停注射本疫苗會有更高的危險時才能使用本品)
- **懷孕婦女**不宜接種 (懷孕危險等級C；只有在明確知道必要施打本疫苗的情況下，孕婦才能注射本疫苗。)
- **哺乳中之婦女**接種須注意 (目前尚不知本品是否會分泌至人類乳汁)
- **小於兩歲之嬰幼兒**不建議接種
 - 細菌莢膜多醣體誘導出抗體，主要是經由非T細胞依賴性免疫反應(T-cell-independent)的機制。兩歲以下的嬰兒由於免疫系統尚未完全，因此對大部分肺炎鏈球菌莢膜所產生的抗體反應能力通常較差或不一致。

Summary of Key Messages

- 老年人發生侵入性肺炎鏈球菌感染(IPD)的死亡率高達42.5%，為肺炎鏈球菌疫苗首要接種對象
- 台灣地區Streptococcus pneumonia對penicillin 的抗藥性高達60~80%
- 65歲以上國人若因社區感染型肺炎而住院，其平均每次住院費用為NT106,291
- 肺炎鏈球菌疫苗與流感疫苗同時施打(不同部位) 具有加成效益
(可降低住院率63%及死亡率81%，且並不會增加副作用)
- 5-10年保護，比公費施打的流感還便宜



肺炎鏈球菌疫苗注射記錄卡
PNEUMOCOCCAL VACCINATION RECORD CARD

姓 名：_____
病歷號碼：_____
出生年月日：_____
醫療院所：_____

接種記錄

預定接種日期 實際接種日期

第一劑 _____

第二劑 _____

有關肺炎疫苗資訊，請詢問醫護人員

08-2010-PMV-2007-TW-6514-C



PNEUMOVAX™ 23

Business
Confidential
B use only

王永慶也曾受肺炎所苦...

台塑捐疫苗 未來3年造福老人



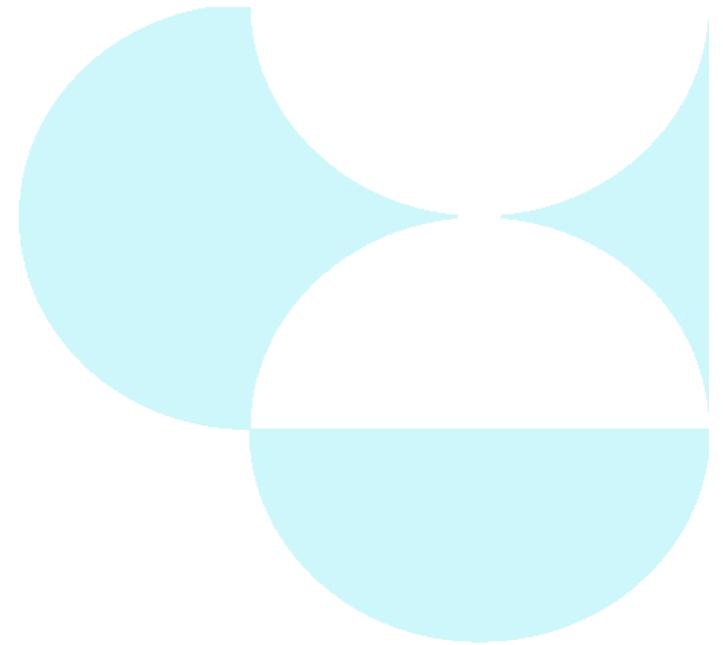
<http://www.ettoday.com>

鑑於國內75歲以上老人感染肺炎鏈球菌所引發侵襲的高死亡率，台塑企業決定未來3年捐贈全國近58萬劑的肺炎鏈球菌多醣體疫苗回饋社會，今年率先由雲林、嘉義兩個地區開始實施，預計先釋出10萬劑左右，明年開始擴大到全省，以75歲以上老人為主要嘉惠對象。

由台塑企業發起的捐贈老人肺炎鏈球菌疫苗的儀式，今(17)天上午在衛生署舉行，由台塑企業副總裁王瑞華捐贈，由衛生署長侯勝茂代表接受，侯勝茂在記者會上指出，感謝台塑企業捐贈市值4億元的肺炎鏈球菌疫苗，這是政府與民間團體首度合作的最佳模範，也希望未來能有更多民間團體參與。

台塑企業捐贈的肺炎鏈球菌疫苗預計在未來3年內分階段實施，王瑞華也在記者會上透露一個小故事，今年已屆9旬高齡的台塑企業總裁王永慶多年前曾因感冒引發肺炎，造成身體狀況差、健康恢復慢，所以才希望能造福更多老人…自從施打肺炎鏈球菌疫苗之後，至今身體狀況良好。先從雲林、嘉義地區開始實施，則是因為雲林六輕，及兩位創辦人故鄉皆在嘉義。

根據資料指出，台灣老人佔全國比例已由79年的6.22%提高到96年6月的10.08%，顯示台灣已步入高齡化社會；另依健保局資料顯示，75歲以上老人感染肺炎平均每年每人醫療費用約花



Thank you very much!