

360 ° for Thalassemia Management: Current Recommendation for Vaccination

ธาลัสซีเมียแห่งชาติ ครั้งที่ 20

18 ธันวาคม 2557

15.00 น. -16.30 น.



รศ.พญ.วันทปรียา พงษ์สามารถ
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

Outline

- General recommendation on immunization for patients with hemoglobinopathies
- Specific vaccine recommendation
 - Pneumococcal disease prevention
 - Influenza vaccine
- Immunization for splenectomized patients



A microscopic view of numerous red blood cells, which are biconcave discs, scattered across the frame. They are a vibrant red color against a light, slightly yellowish background.

**Very limited data available on infections and
recommendation on immunization for
Thalassemia patients per se**

**More data available for sickle cell disease
(SCD) and asplenic patients**

A microscopic view of red blood cells, showing several cells in focus. The cells are biconcave discs, appearing as bright red, slightly flattened spheres with a darker center. They are scattered across the frame, with some in sharp focus and others slightly blurred in the background.

360 ° for Thalassemia Management:
**Are They at Higher Risk of
Vaccine-Preventable Diseases?**

Morbidity and Mortality among Patients with Thalassemia

- Morbidity in patients with severe thalassaemia¹
 - Iron-related cardiomyopathy/heart failure
 - Infections:
 - Bacterial infections and postsplenectomy sepsis: *E. coli* (26%), *K. pneumoniae* (23%), *Salmonella* (15%), and *S. pneumoniae* (13%)²
 - Bloodborne viral infections (mainly hepatitis C and B)
 - Infections with unusual organisms (*Pythium insidiosum*) and those favored by iron overload or chelation therapy (*Y. enterocolitica*)
- Mortality: causes of death in patients with β -thalassemia major³
 - Cardiomyopathy (72.3%)
 - Infections (17%), esp. post-splenectomy infections contribute substantially to morbidity and mortality

1. Vento S, et al. Lancet Infect Dis 2006;6(4):226-33.

2. Wanachiwanawin W. J Pediatr Hematol Oncol 2000;22(6):581-7.

3. Bazrgar M, et al. Pediatr Hematol Oncol 2011;28(2):134-9.

Risk of Hospitalization of Children with Influenza A (H1N1) 2009

Confirmed influenza A (H1N1) 2009 infection by RT-PCR seen @
Emergency Department, University of Barcelona, Spain between Jul-Dec 2009

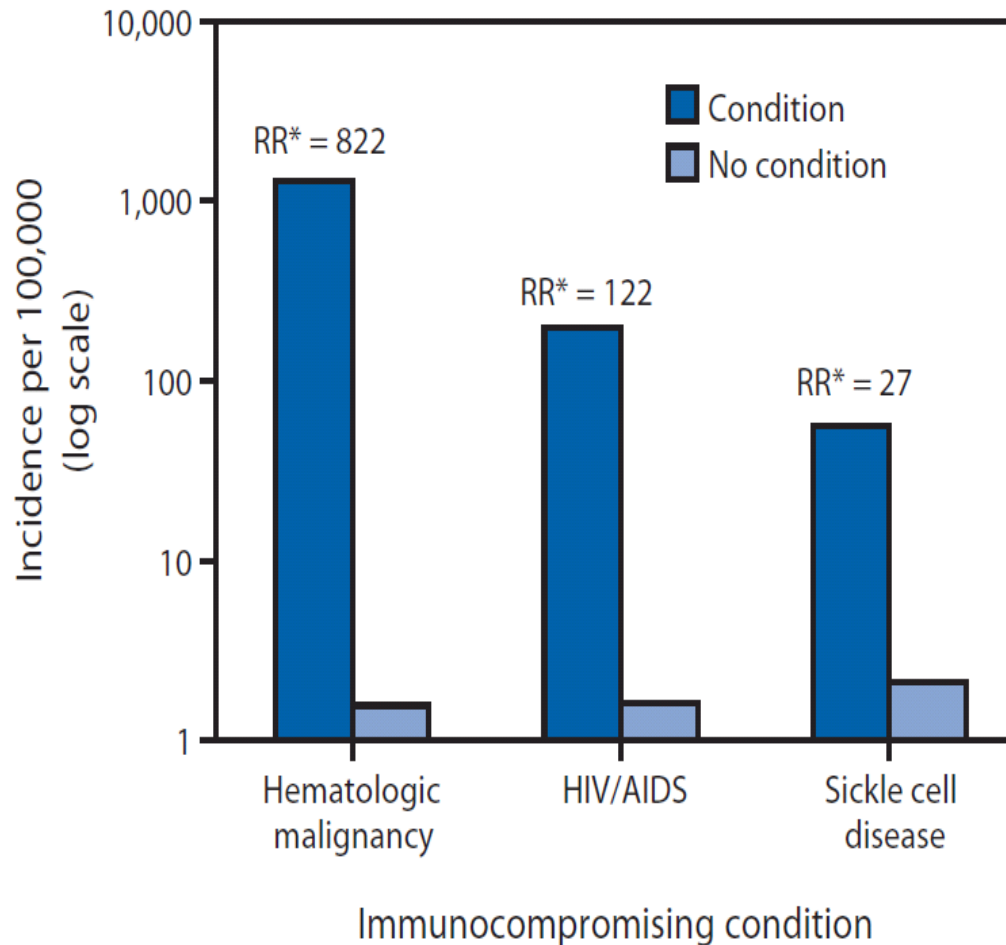
Variables	Odds ratio adjusted (CI 95%)
Chronic lung disease	0.53 (0.22–1.29)
Immunosuppression	1.96 (0.72–5.30)
Cardiovascular disease	0.35 (0.08–1.47)
Severe neuromuscular disease or encephalopathy	2.75 (0.70–10.67)
Haemoglobinopathy or underlying blood disorders	5.99 (1.31–27.30)

Pandemic Influenza A (H1N1) 2009: Risk Factors For Hospitalization

The Brazilian Ministry of Health National Case Registry Database
(Mar-Dec 2010)

	Risk factor	OR	95% CI	p
Comorbidity	Having a comorbidity	1.894	1.648-2.178	< 0.001
	Number of comorbidities	1.471	1.361-1.591	< 0.001
	Heart disease	2.875	2.030-4.073	< 0.001
	Lung disease	1.547	1.265-1.893	< 0.001
	Kidney disease	2.199	1.225-3.949	0.008
	Hemoglobinopathy	2.979	1.336-6.646	0.008
	Immunosuppression	2.615	1.737-3.936	< 0.001
	Smoking	1.686	1.311-2.167	< 0.001
	Diabetes	3.038	2.027-4.551	< 0.001
	Obesity	2.994	1.638-5.472	< 0.001
	Puerperium	10.397	1.278-84.573	0.029

Annual Average Incidence of PCV13-Type IPD in Children 6-18 Years, With vs Without Underlying Conditions — US 2007-2009



IPD: invasive pneumococcal diseases

- Average annual incidence of IPD among children 6-18 y was 2.6 cases/100,000
- 57% caused by serotypes included in PCV13

Case Fatality and Odds Ratio of a Fatal Outcome for Risk Groups with IPD vs No Underlying Conditions

Age group	2–15 years	
	CFR	Odds ratio
Overall	2.2% (1.6–3.1%)	—
No risk group	1.8% (1.2–2.7%)	1
One or more risk factors	4.2% (2.4–7.4%)	2.5 (1.2–5.1)
Asplenia	27.3% (9.8–56.6%)	20.9 (5.2–84.0)
Chronic respiratory disease	10.5% (2.9–31.4)	6.6 (1.4–30.0)
Chronic heart disease	10.4% (4.5–22.2%)	6.5 (2.3–17.9)
Chronic kidney disease	3.0% (0.2–15.3%)	1.7 (0.2–13.3)
Chronic liver disease	11.1% (0.6–43.5%)	7.0 (0.8–58.0)
Diabetes	0% (0–29.9%)	—
Immunosuppression	3.5% (1.6–7.3%)	2.0 (0.8–5.0)
HIV infection	0%	—

Immunization in Children and Adults with Thalassemia

- Optimal immunization is critical for patients with thalassemia, esp transfused and splenectomized patients
- Routine immunizations should be updated and vaccination records should be checked annually
- Patients should be immunized against
 - Pneumococcal diseases
 - Hepatitis A and B, esp patients on chronic transfusions. Annual monitoring of titers (anti-HBS $\geq$ 10 IU/ml), will ensure protection
 - Annual influenza vaccination esp. for H1N1 virus ➡ more severe symptoms in patients with thalassemia
 - **Not** recommend **typhoid vaccine** in Thailand ➡ almost 100% of *Salmonella* infection are non-typhoidal Salmonellosis

ระยะห่างที่แนะนำระหว่าง Antibody-Containing Products กับ Vaccines

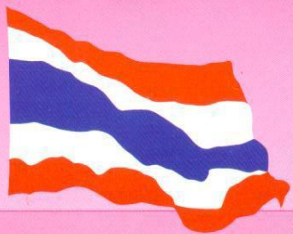
ลำดับการให้: ให้ก่อน	ให้ตามมา	ระยะห่าง
Antibody-containing products	Inactivated antigen	ไม่จำกัด
Inactivated antigen	Antibody-containing products	ไม่จำกัด
Live antigen	Antibody-containing products	2 สัปดาห์*
Antibody-containing products	Live antigen	ขึ้นอยู่กับปริมาณ

Live injectable vaccines: MMR, varicella, MMRV, Live-JEV

* หากเว้นระยะน้อยกว่านี้ให้ฉีดใหม่ภายหลังตามระยะเวลาที่แนะนำ ยกเว้นได้ทำการตรวจระดับภูมิคุ้มกันว่าอยู่ในระดับที่ป้องกันโรคได้

Recommended Intervals between Ab-Containing Products and Measles- or Varicella-Containing Vaccines

Product/Indication	Dose (mg IgG/kg) and route*	Recommended interval before measles- or varicella-containing vaccine [†] administration (months)
Tetanus IG	250 units (10 mg IgG/kg) IM	3
Hepatitis A IG		
Contact prophylaxis	0.02 mL/kg (3.3 mg IgG/kg) IM	3
International travel	0.06 mL/kg (10 mg IgG/kg) IM	3
Hepatitis B IG	0.06 mL/kg (10 mg IgG/kg) IM	3
Rabies IG	20 IU/kg (22 mg IgG/kg) IM	4
Varicella IG	125 units/10 kg (60–200 mg IgG/kg) IM, maximum 625 units	5
Measles prophylaxis IG		
Standard (i.e., nonimmunocompromised) contact	0.25 mL/kg (40 mg IgG/kg) IM	5
Immunocompromised contact	0.50 mL/kg (80 mg IgG/kg) IM	6
Blood transfusion		
RBCs, washed	10 mL/kg, negligible IgG/kg IV	None
RBCs, adenine-saline added	10 mL/kg (10 mg IgG/kg) IV	3
Packed RBCs (hematocrit 65%) [§]	10 mL/kg (60 mg IgG/kg) IV	6
Whole blood (hematocrit 35%–50%) [§]	10 mL/kg (80–100 mg IgG/kg) IV	6
Plasma/platelet products	10 mL/kg (160 mg IgG/kg) IV	7
Cytomegalovirus IGIV	150 mg/kg maximum	6
IGIV		
Replacement therapy for immune deficiencies [¶]	300–400 mg/kg IV [¶]	8
Immune thrombocytopenic purpura treatment	400 mg/kg IV	8
Postexposure varicella prophylaxis**	400 mg/kg IV	8
Immune thrombocytopenic purpura treatment	1000 mg/kg IV	10
Kawasaki disease	2 g/kg IV	11
Monoclonal antibody to respiratory syncytial virus F protein (Synagis [MedImmune]) ^{††}	15 mg/kg IM	None



ตารางการให้วัคซีนในเด็กไทยปกติ

แนะนำโดย สมาคมโรคติดต่อในเด็กแห่งประเทศไทย 2557



วัคซีนจำเป็นที่ต้องให้กับเด็กทุกคน

วัคซีน	อายุ	แรกเกิด	1 เดือน	2 เดือน	4 เดือน	6 เดือน	9 เดือน	12 เดือน	18 เดือน	2 ปี	2 1/2 ปี	4-6 ปี	11-12 ปี
บีซีจี ¹ (BCG)		BCG											
ตับอักเสบบี ² (HBV)		HBV1	(HBV2)										
คอตีบ-บาดทะยัก- ไอกรนชนิดทั้งเซลล์ ³ (DTwP)				DTwP-HB1	DTwP-HB2	DTwP-HB3			DTwP กระตุ้น 1			DTwP กระตุ้น 2	Td และ ทุก 10 ปี
โปลิโอชนิดกิน ⁴ (OPV)				OPV1	OPV2	OPV3			OPV กระตุ้น 1			OPV กระตุ้น 2	
หัด-หัดเยอรมัน-คางทูม ⁵ (MMR)							MMR1					MMR2	
ไข้มองอักเสบเจอี ⁶ (JE)							JE1, JE2 ห่างกัน 4 สัปดาห์			JE3			

วัคซีนอื่นๆ ที่อาจให้เสริม หรือทดแทน

วัคซีน	อายุ	2 เดือน	4 เดือน	6 เดือน	9 เดือน	12 เดือน	18 เดือน	2 ปี	4-6 ปี	11-12 ปี
คอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน ชนิดไร้เซลล์ ³ (DTaP, Tdap)		DTaP1	DTaP2	DTaP3			DTaP กระตุ้น 1		Tdap หรือ DTaP กระตุ้น 2	Tdap ต่อไป Td ทุก 10 ปี
โปลิโอชนิดฉีด ⁴ (IPV)		IPV1	IPV2	IPV3			IPV4		IPV5	
ฮิบ ⁶ (Hib)		Hib1	Hib2	Hib3			Hib4			
ไข้มองอักเสบเจอี ⁷ (Live JE)					Live JE 1, 2					
ตับอักเสบบี ⁸ (HAV)						HAV ให้ 2 ครั้ง ห่างกัน 6-12 เดือน				
อีสุกอีใส ⁹ (VZV) หรือวัคซีนรวมหัด- หัดเยอรมัน-คางทูม-อีสุกอีใส (MMRV)						VZV1 (หรือ MMRV1)			VZV2 (หรือ MMRV2)	
ไขหวัดใหญ่ ¹⁰ (Influenza)				Influenza ให้ปีละครั้งช่วงอายุ 6 เดือน-18 ปี (เน้นในอายุ 6-24 เดือน) ในปีแรกฉีด 2 เข็มห่างกัน 4 สัปดาห์						
นิวโมคอคคัสชนิดคอนจูเกต ¹¹ (PCV)		PCV1	PCV2	(PCV3)		PCV4				
โรต้า ¹² (Rota)		Rota1	Rota2	Rota3 (เฉพาะ pentavalent)						
เอชพีวี ¹³ (HPV)										HPV 3 เข็มที่ 0, 1-2, 6 เดือน

A microscopic view of numerous red blood cells, which are biconcave discs, filling the frame. The cells are a vibrant red color and are scattered across the image, with some in sharp focus and others slightly blurred in the background.

360 ° for Thalassemia Management:
**Who Is Responsible For Vaccinating
These High-Risk Patients?**

Role of Specialists Who Care for High-Risk Patients

- Specialists who care for /high-risk immunocompromised patients share responsibility with the primary care provider for
 - Ensuring that appropriate vaccinations are administered to those high-risk patients
 - Education patients and members of their household on the importance of vaccination of household members for the protection of the high-risk patients

Why Undervaccination of High-Risk Patients?

Clinicians

- **Lack of awareness**
- Insufficient or inaccurate information concerning the safety, efficacy, and contraindication to vaccination of such patients
- Lack the infrastructure needed to administer vaccines to their high-risk patients
- **Time constraints**

Patients

- Lack of awareness/knowledge
- **Lack of endorsement/recommendation by health care providers**
- **Lack of “well” visit** to general practitioners
- **Financial problem**
- Safety concerns

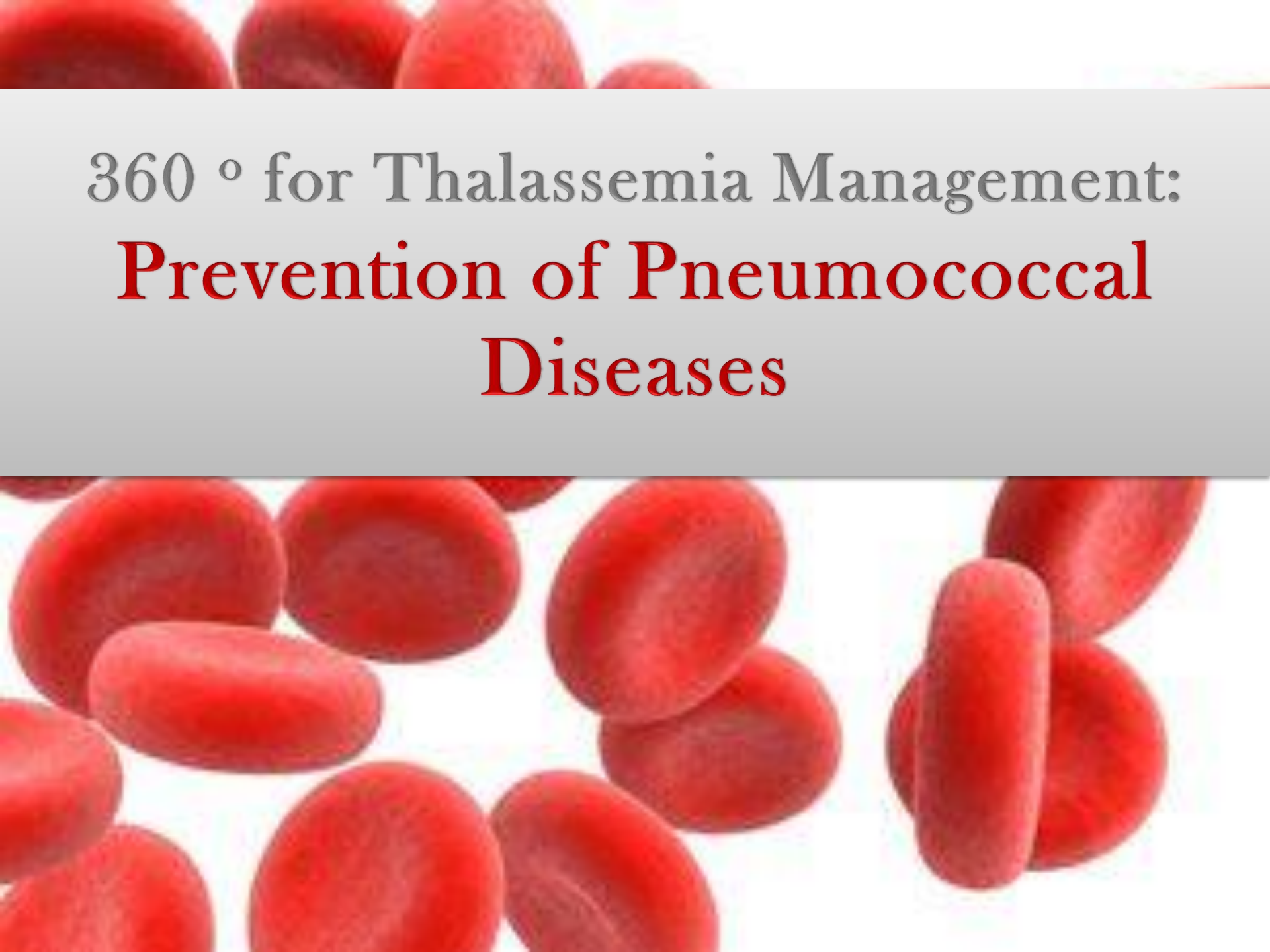
Ambulatory Quality Indicators to Prevent Infection in Sickle Cell Disease

(2003–2007 Wisconsin State Medicaid database)

- Indicators:
 - Influenza immunizations (21.58% adherent)
 - Pneumococcal immunizations
 - PPSV23* (43.47% adherent)
 - PCV7* were higher than expected (77.27% adherent)
 - Penicillin prophylaxis (18.18% adherent)
- Overall adherence to recommended preventive measures was low, although better adherence in children > adults

*PPSV23: 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine

PCV7 7-valent pneumococcal conjugate vaccine

A microscopic view of red blood cells, showing several biconcave disc-shaped cells in shades of red against a light background. The cells are distributed across the slide, with some appearing more prominent than others.

360 ° for Thalassemia Management: Prevention of Pneumococcal Diseases

เด็กชายอายุ 7+ ปี Hemoglobin H Disease S/P Splenectomy ปี 54

- ไอ มีเสมหะ 1 สัปดาห์, ไอมากขึ้น 3 วัน
- ไข้สูง 1 วันไปตรวจรพ.เอกชน วัดไข้ได้ 40 °C แพทย์แนะนำให้มา รพ. ศิริราช
- ไข้วัคซีน prevnar7 2 doses (according to age) ก่อน splenectomy และได้ PPSV23
- มีปัญหา แพ้ cefotaxime, meropenem เป็น urticarial rash (type I) on bactrim prophylaxis

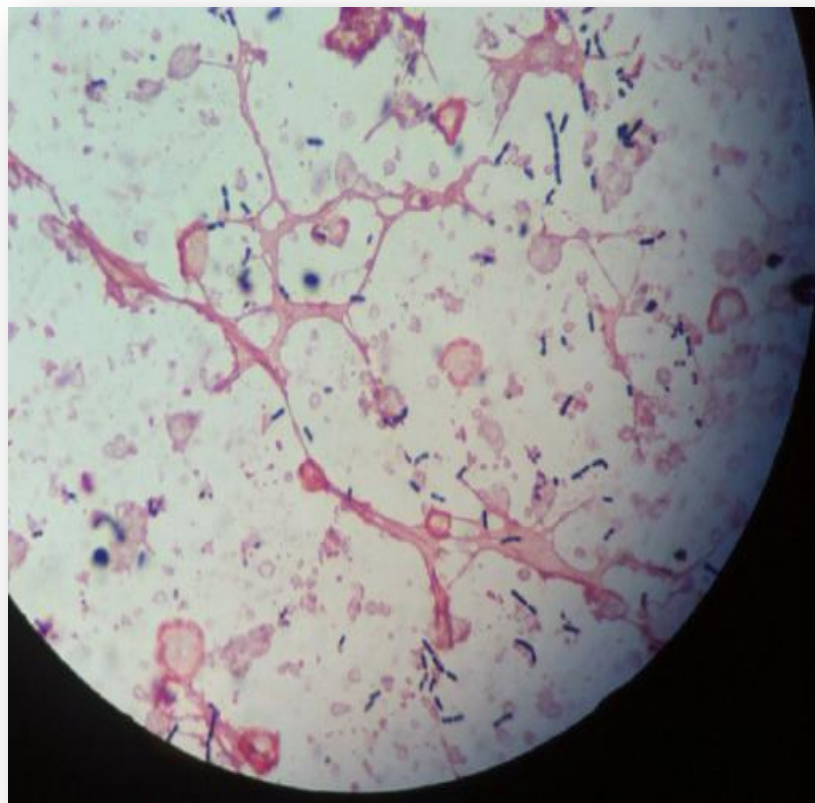
วัคซีน	อายุที่ควรได้รับ	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 4	ครั้งที่ 5
ฉีดวัคซีนป้องกันวัณโรค	■ แรกเกิด	1/4/90				
ฉีดวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบี	■ แรกเกิด ■ 2 เดือน ■ 6 เดือน	1/4/90	15-5/90			
■ วัคซีนป้องกันโรคโปลิโอ	■ 2 เดือน ■ 4 เดือน	1/4/90	15-5/90			
■ วัคซีนรวมป้องกันโรคคอตีบ บาดทะยัก-ไอกรน	■ 6 เดือน ■ หนึ่งปีครึ่ง ■ 4 ปี	1/4/90	15-5/90	13/1/91	13/1/91	13/1/91
ฉีดวัคซีนป้องกันโรคหัด	■ 9-12 เดือน	1/4/90	15-5/90	13/1/91	13/1/91	13/1/91
ฉีดวัคซีนป้องกันโรคไข้มองอักเสบ (เจอี)	■ หนึ่งปีครึ่ง (ฉีด 2 เข็มห่างกัน 1 เดือน) ■ สองปีครึ่ง	1/4/90	15-5/90	13/1/91	13/1/91	13/1/91
วัคซีนอื่นๆ	Hib	13/1/91	13/1/91	13/1/91	13/1/91	13/1/91

หมายเหตุ: 1. หากไม่สามารถพาเด็กไปรับวัคซีนได้ตามกำหนด โปรดนำเด็กพร้อมสมุดเล่มนี้ไปพบเจ้าหน้าที่

Progression

- Admit ที่ ward มีปัญหา T 38.2, BP 89/60 mmHg, poor tissue perfusion, cap refill 4 secs
- Dx: **Severe sepsis with septic shock**
- Rx: NSS 20 ml/kg intraosseous x 3 doses
Dopamine, levophed
Vancomycin, ciprofloxacin, oseltamivir
- CBC: Hct 39%, **WBC 51,840 cells/mm³** (N 70, **band 27**, L 1, M 2), plt 258,000
- Coagulogram: normal

Hemoculture



Culture&Identification

Ward
อน.3 [อารณ]

REPORT

SPECIMEN : Hemoculture-Peds

ISOLATE 1 : Streptococcus pneumoniae

Penicillin MIC = 0.023 ug/ml , (S) if meningitis ; (S) if nonmeningitis

Cefotaxime MIC = 0.047 ug/ml , (S) if meningitis ; (S) if nonmeningitis

Susceptibility	Isolate 1	
-----	-----	
Chloramphenicol	S	
Erythromycin	S	
Linezolid	S	
Ofloxacin	S	
Tetracycline	S	
Trimethoprim/Sulfamethoxazole		R
Vancomycin	S	

Which is the Most Appropriate Pneumococcal Vaccine Regimen for This Patient (5+ y) After Recovery?

Previously received PCV7 + 1 dose of PPSV23

- A. PPSV 23**
- B. PCV 13**
- C. PCV 13 + PPSV 23 2 mo later**
- ☒ D. PCV13 + PPSV 23 5 years after the 1st PPSV23**



ฉีดวัคซีนครบทั้ง PCV13 และ PPSV 23 ในผู้ป่วย Asplenia
ยังต้องให้ chemoprophylaxis ?

A. ให้

B. ไม่ต้อง

C. ไม่แน่ใจ



Indications for administration of PCV13 and PPSV23 for children

Risk group	Underlying medical condition	PCV13	PPSV23	
		Recommended	Recommended	Revaccination 5 yrs after first dose
Immunocompetent persons	Chronic heart disease [†]		✓	
	Chronic lung disease ^{**}		✓	
	Diabetes mellitus		✓	
	Cerebrospinal fluid leaks	✓	✓	
	Cochlear implants	✓	✓	
	Alcoholism		✓	
	Chronic liver disease		✓	
	Cigarette smoking		✓	
Persons with functional or anatomic asplenia	Sickle cell disease/other hemoglobinopathies	✓	✓	✓
	Congenital or acquired asplenia	✓	✓	✓
Immunocompromised persons	Congenital or acquired immunodeficiencies ^{††}	✓	✓	✓
	Human immunodeficiency virus infection	✓	✓	✓
	Chronic renal failure	✓	✓	✓
	Nephrotic syndrome	✓	✓	✓
	Leukemia	✓	✓	✓
	Lymphoma	✓	✓	✓
	Hodgkin disease	✓	✓	✓
	Generalized malignancy	✓	✓	✓
	Iatrogenic immunosuppression ^{§§}	✓	✓	✓
	Solid organ transplant	✓	✓	✓
	Multiple myeloma	✓	✓	✓

* 13-valent pneumococcal conjugate vaccine.

† 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine.

[§] Children aged 2–5 years with chronic conditions (e.g., heart disease or diabetes), immunocompromising conditions (e.g., human immunodeficiency virus), functional or anatomic asplenia (including sickle cell disease), cerebrospinal fluid leaks, or cochlear implants, and who have not previously received PCV13, have been recommended to receive PCV13 since 2010.

^{††} Including congestive heart failure and cardiomyopathies.

^{**} Including chronic obstructive pulmonary disease, emphysema, and asthma.

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

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

Pneumococcal Conjugate (PCV) and Polysaccharide (PPSV) Vaccines

Pneumococcal conjugate vaccines

Synflorix	Protein Carriers: • Protein D • †Diphtheria toxoid • ‡Tetanus toxoid	4	6B	9V	14	18C _‡	19F [†]	23F	1	5	7F	

Prevnar13™	Protein Carrier: CRM ₁₉₇	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A

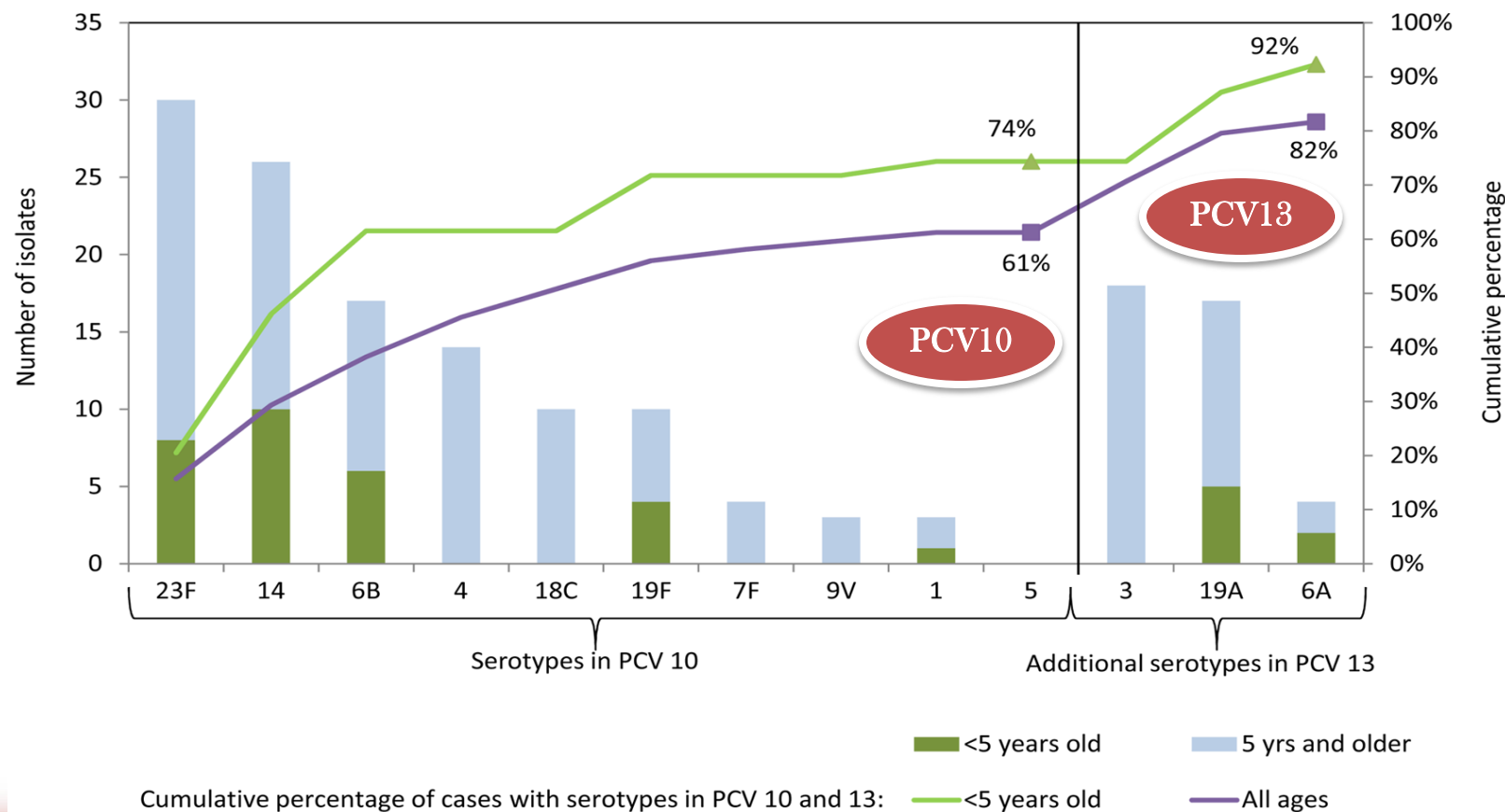
2,337 บาท

Pneumococcal polysaccharide vaccine

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

811 บาท

Serotype Distribution Of Pneumococcal Bacteremia Cases: Rural Thailand, 2005-2010



Median number of cases per month was significantly higher during Dec-Mar (6) vs the rest of the year (1) in both Sa Kaeo and Nakhon Phanom provinces