Groźne, na szczęście rzadkie meningokoki czy częsta, lecz mniej zabójcza grypa – priorytety w dostępie do szczepień zalecanych

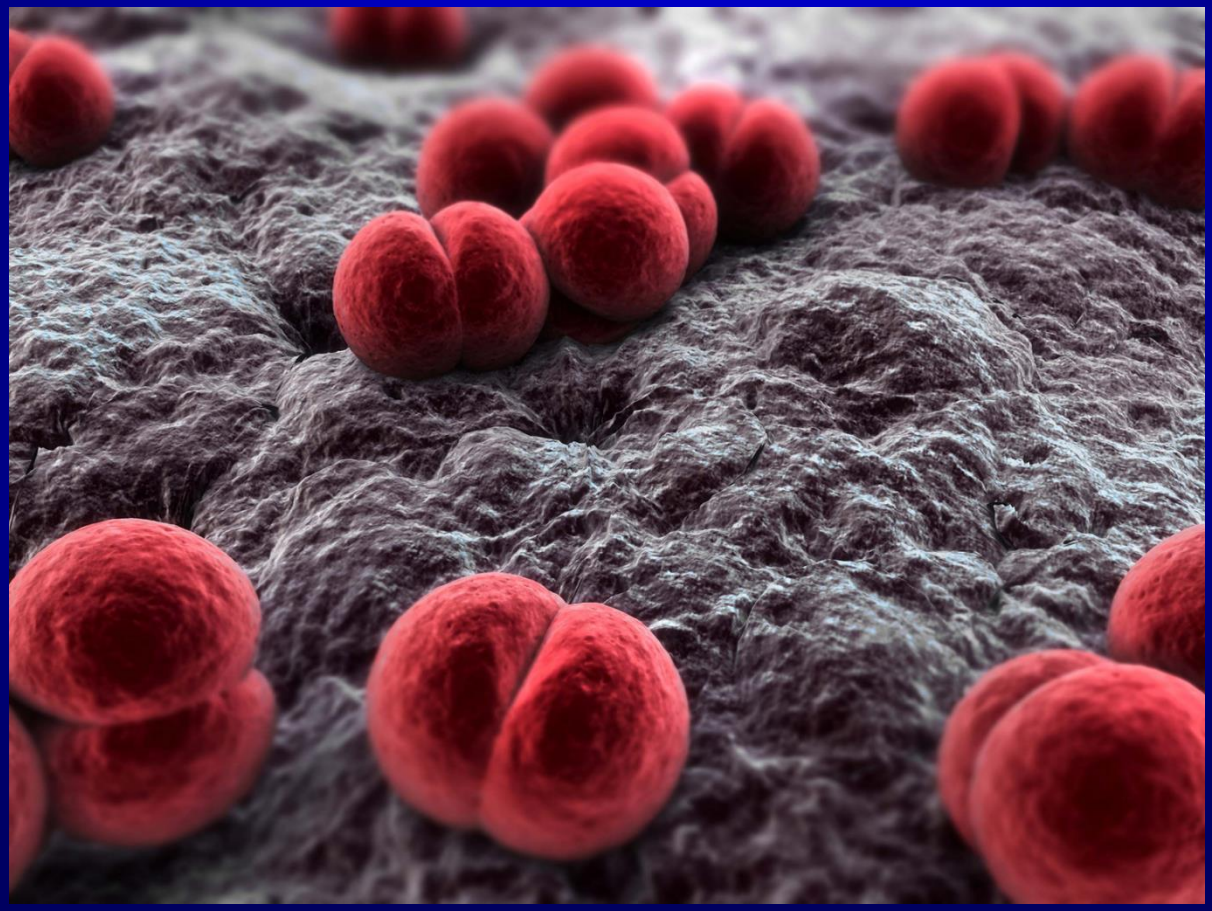
Dr hab. n med. Piotr Albrecht

Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci WUM

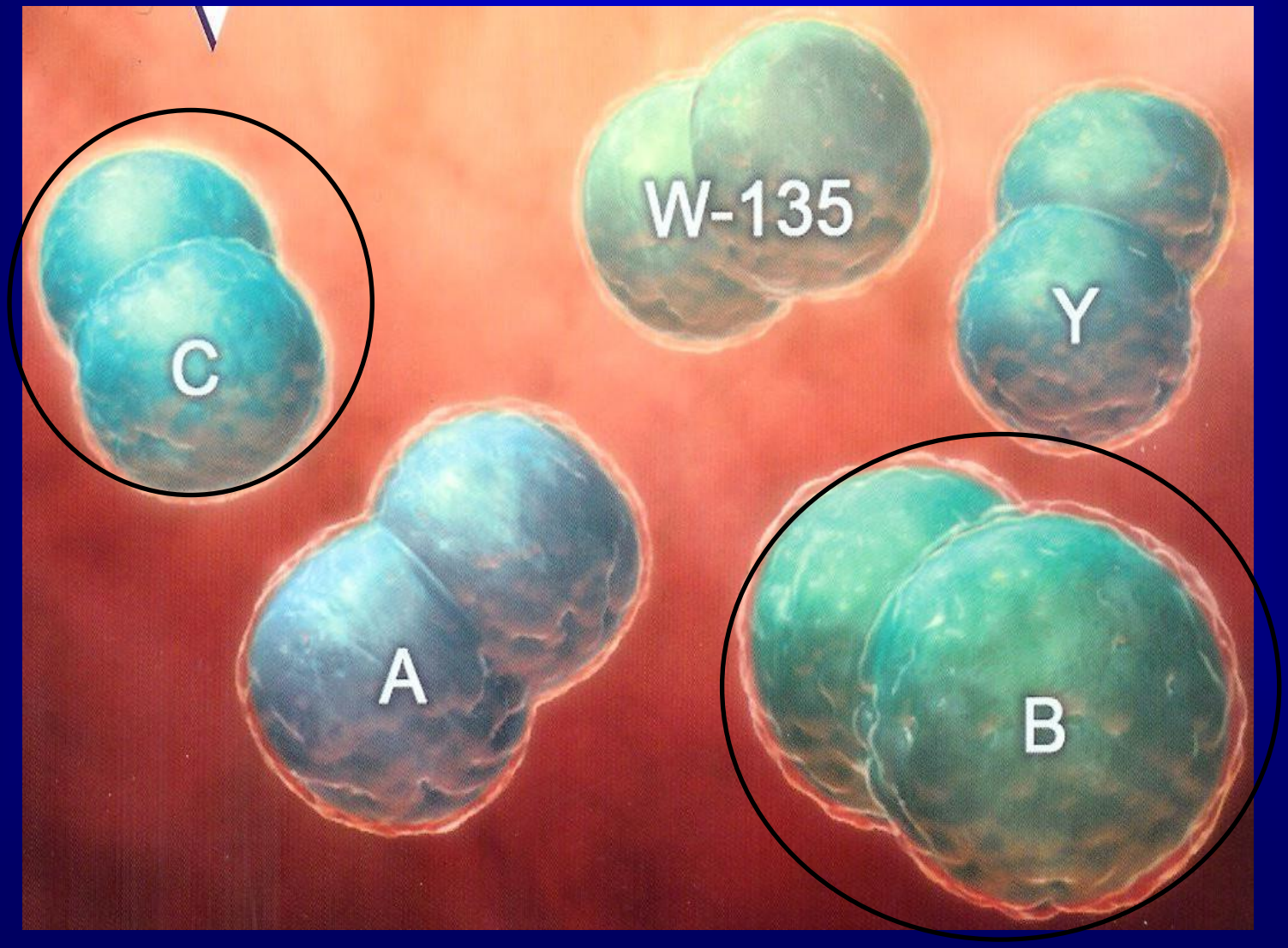
Plan wykładu

- Meningokoki – najszybsi, choć rzadcy zabójcy
- Profilaktyka swoista
- Grypa – problem epidemiologiczny, ekonomiczny, mniej zdrowotny
- Profilaktyka swoista
- Które ważniejsze?

Meningokoki
(*Neisseria meningitidis*)



Neisseria meningitidis



Inwazyjna choroba meningokokowa (IChM)

IChM w Polsce - serogrupa B v. C

- Zapadalność ca. 1/100 000
- B
  - Niemowlęta! Zakażenie sporadyczne!

    „Grom z jasnego nieba”
  - 2012 ⟶ 2013 narastająca częstość
- C
  - małe i starsze dzieci, młodzież
  - „małe epidemie, duże kataklizmy”

IChM

- Zakażenie zawsze związane z kolonizacją
- Bakteria niezwykle inwazyjna, łatwo przedostaje się do krwi
- Zakaźność stosunkowo mała
- Głównym źródłem zakażenia jest nosiciel, a nie chory
- Pacjent po 1 dawce ceftriaksonu przestaje być zakaźny

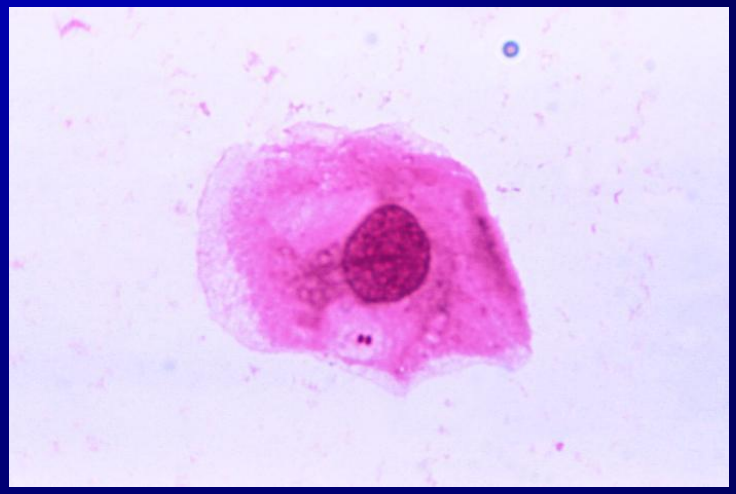
Czynniki sprzyjające IChM

- Wiek: < 2 r.ż.
- Zamknięte zbiorowiska
- Niedobory odporności np. asplenia
- Niedożywienie
- Stres fizyczny i psychiczny

- Polska
  - Zachorowania sporadyczne – B
  - Zachorowania epidemiczne - C

Postacie kliniczne IChM

- Posocznica czyli sepsa
- Sepsa z ZOMR
- ZOMR
  - Zapalenie stawów
  - Zapalenie osierdzia
  - Zapalenie płuc



Objawy IChM

- Nieswoiste objawy grypopodobne: gorączka, bóle stawów, rozbicie, objawy ze strony przewodu pokarmowego
- Przymroczenie, splątanie, drgawki
- Wysypka!
- Rozwój choroby może być piorunujący
- Ważna czujność, monitorowanie chorego z niespecyficznymi objawami

IChM – sepsa (posocznica)

- **Sepsa, zespół uogólnionej reakcji zapalnej w przebiegu zakażenia (SIRS - *Systemic Inflammatory Response Syndrome*)**
  - **Leukocytoza > 12 000 lub leukopenia < 4 000**
  - **Gorączka > 38^0C lub hipotermia < 36^0C**
  - **Tachypnoe > 20/min**
  - **Tachykardia > 90/min**
- **Objawy dysfunkcji przynajmniej jednego narządu = ciężka sepsa**

Copyright © 2008 by Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc.

Sepsa - zejście choroby

- Niewydolność nerek
- Zmiany martwicze tk. płucnej, jelit
- Zmiany martwicze tk. miękkich
  - Przeszczepy skóry
  - Amputacje kończyn

Sepsa - zejście choroby

- Śmiertelność
  - Wszystkie postacie IChM 9-12%
  - Sepsa 20-80%

- Sepsa meningokokowa - największa śmiertelność wśród bakterii otoczkowych

ZOMR

- Meningokokowe ZOMR
  - mniej ciężkie niż pneumokokowe
  - niższa śmiertelność
  - rzadziej daje powikłania

Profilaktyka swoista

Aktualnie dostępne szczepionki meningokokowe

Polisacharydowe	Skoniugowane	Szczepionki OMV białkowe
• A, C •A, C, W-135, Y	•A •C • A, C, W-135, Y	•B •B (+C polisacharyd)

Obecne szczepionki dla serogrupy B nie dają szerokiej ochrony

OMV = outer membrane vesicle

Terranella A, et al. *Infect Drug Resist.* 2011;4:161-169.
WHO. *Wkly Epidemiol Rec.* 2011;86:521-539.

Nieskoniugowane szczepionki polisacharydowe

- Dają odporność na 3–5 lat
- Konieczne dawki przypominające
- Powtórne dawki C powodują coraz słabszą odpowiedź
- Nie wpływają na nosicielstwo
- Skuteczność w IChM:
  - typ C: 76%
  - typ A: 100%

Na czym polega koniugacja

- Połączenie białka nośnikowego (CRM197, toksoid tężcowy, NTHi) z antygenem polisacharydowym
- Efekt
  - Immunogenność w każdym wieku (pierwsze dwa lata życia!)
  - Ominięcie nieefektywnej odpowiedzi T niezależnej
  - Pamięć odpornościowa
  - Eradykacja

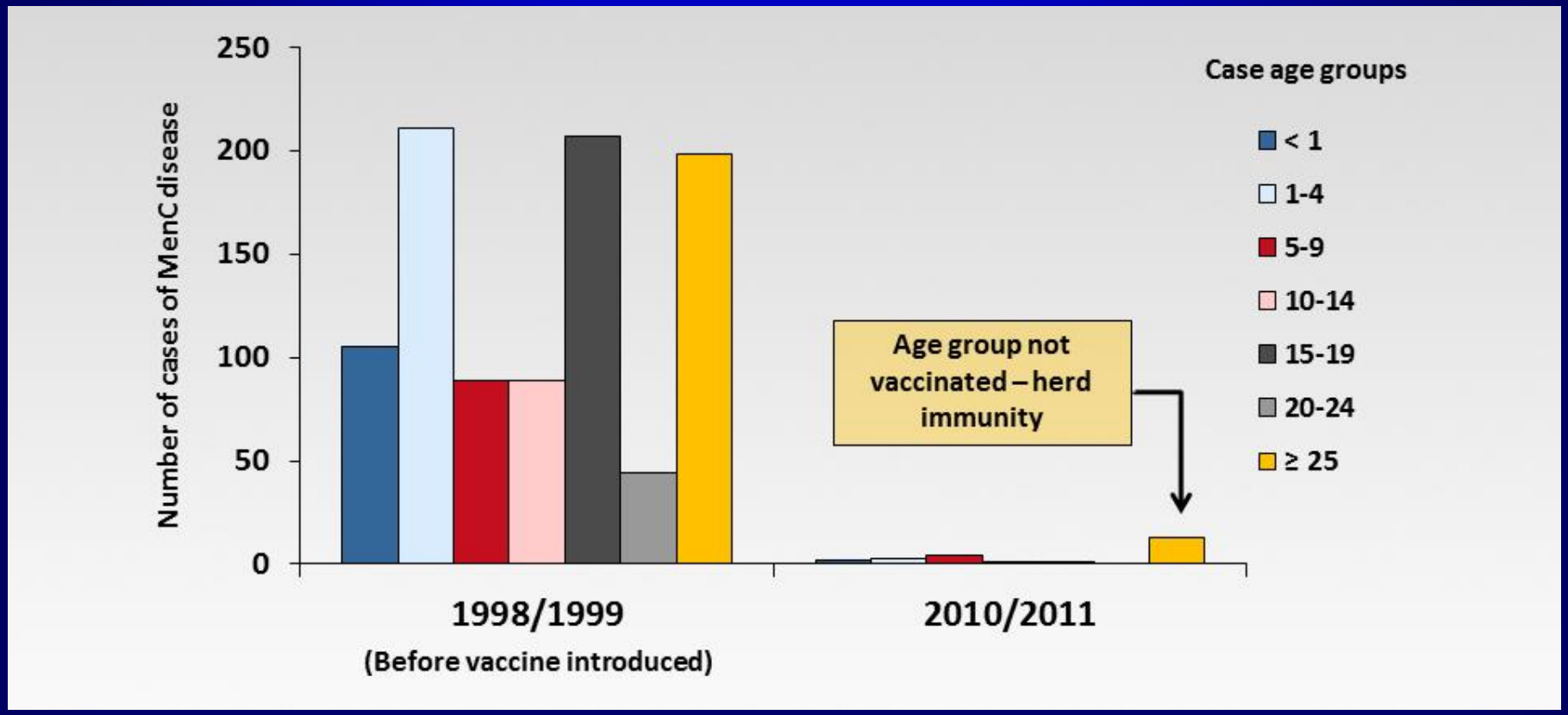
Szczepionki skoniugowane

- Prowadzą do eradykacji
- Dają odporność populacyjną
- Zapewniają pamięć odpornościową, ale dla meningokoków wydaje się ona niewystarczającą stąd konieczność dawek przypominających

Doświadczenia brytyjskie typ. C

- Schemat 2, 3, 4 mies.
- Po roku miano p. ciał takie jak przed
- Dawka w 4 r.ż. – znakomita odpowiedź
- Zmiana schematu 3, 4 mies. i 12 mies. dawka przypominająca
- Eliminacja zachorowań wywołanych serotypem C
- Szczepienia w 13 krajach

Efekt populacyjny MenC WB



Adapted from MRU Laboratory Confirmed Reports, HPA, 2012, UK.

Szczepionki dla serogrupy B (OMV)

- Polisacharyd B jest nieimmunogenny
- Antygenowo podobny do tkanek ludzkich (oun)
- Szczepionki białkowe OMV
  - Zawierają pęcherzyki błony zewnętrznej z białkami tej błony (PorA) – determinuje przynależność do podtypu serologicznego
  - Skuteczne w zwalczaniu konkretnych epidemii (Brazylia, Kuba, Nowa Zelandia, Norwegia)
  - Nie dają uniwersalnego zabezpieczenia (>8000 szczepów)
  - Brak immunizacji u niemowląt; krótki okres protekcji

Nowa generacja szczepionek białkowych

- Powstały na drodze tzw. odwrotnej wakcynologii (*reverse vaccinoloy*)
- Antygeny występujące w większości szczepów MenB
- Zarejestrowana jedna czteroskładnikowa
- Nagroda Prix Galien za innowację 2014

Odwrotna wakcynologia

Analiza genomu
N. meningitidis

Identyfikacja antygenów
powierzchniowych

Szczepionka
4CMenB

Selekcja białek wzbudzających
syntezę p.ciał bakteriobójczych

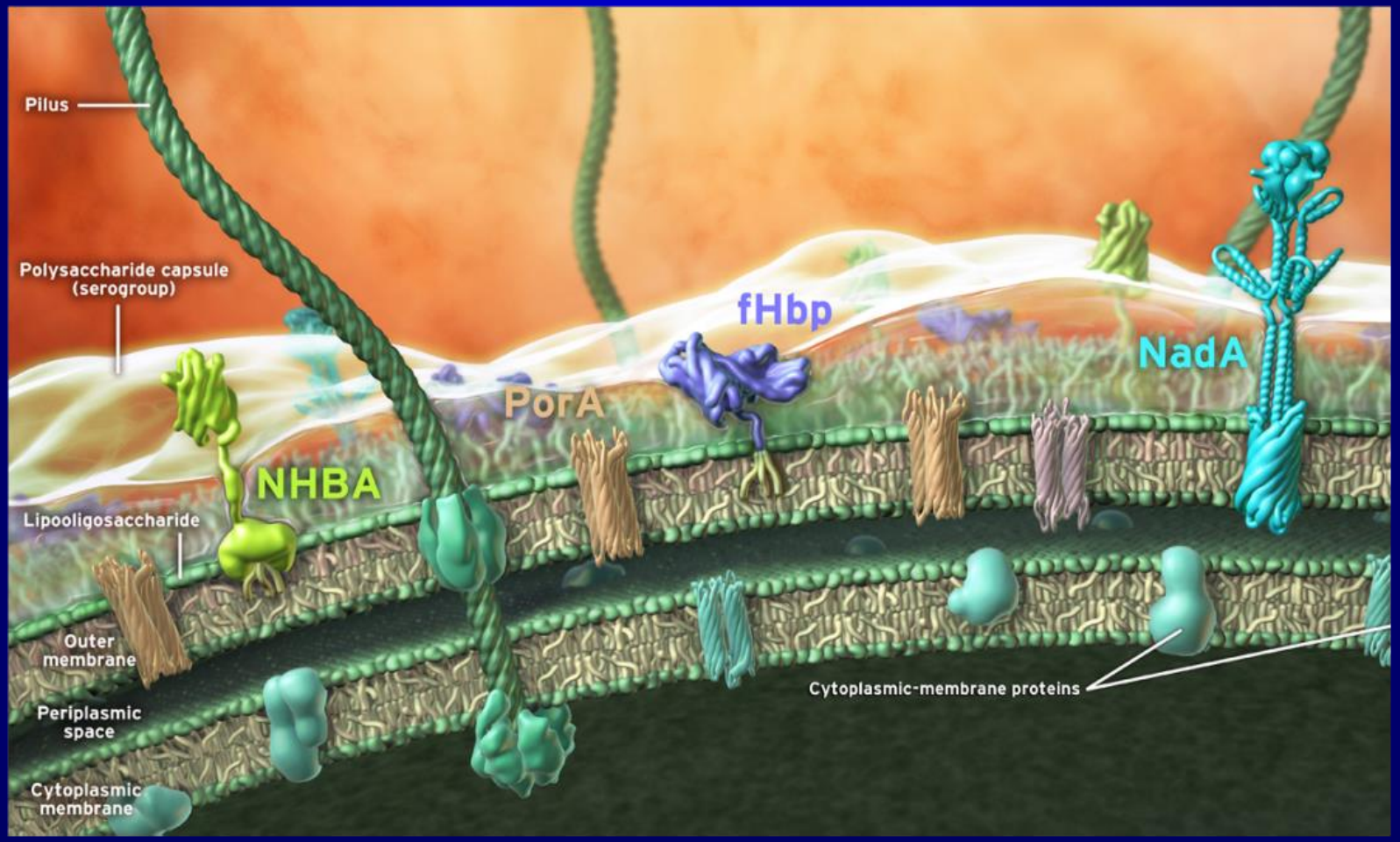
Identyfikacja fHbp, NadA i NHBA

PorA P1.4

fHbp = *factor H-binding protein*; NadA = Neisserial adhesin A;
NHBA = *Neiseria heparin-binding antigen*; PorA = Porin A OMV protein

Pizza M, et al. *Science*. 200;287(5459)1816-1820. Rappouli R. *Vaccine*. 2001;19(17-19):2688-2691.
Tettelin H, et al. *Science*. 287(5459):1809-1815.

Białka zawarte w 4CMenB



Rozwój 4CMenB

- Ocena skuteczności klinicznej niemożliwa dla MenB
  - Niska zapadalność
  - Konieczne analiza tysięcy uczestników badania
- Ocenie poddano tylko korelację immunologiczną odpowiedzi odpornościowej
  - P.ciała bakteriobójcze w surowicy

Szacowane pokrycie 4CMenB

Szacowane pokrycie przez 4CMenB z użyciem MATS	
Australia[a]	76%
Brazylia[b]	81%
Kanada[c]	66%
Europa[d]	78% (69-87%)
Stany Zjednoczone[e]	91%
Polska	83,7% (niepublikowane)[f]

MATS = *meningococcal antigen typing system*

a. Nissen M, et al. 19th International Pathogenic Neisseria Conference (INPC); Sep 9-14; 2012; Wurzburg, Germany; Poster P269.
b. Lemos AP, et al. 19th INPC; Sep 9-14, 2012; Wurzburg; Germany; Poster P272.
c. Bettinger J, et al. 5th Vaccine and International Society for Vaccines Annual Global Congress; Oct 2-4, 2011; Seattle, USA.
d. Vogel U, et al. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(5):416-425.
e. Kim E, et al. 19th INPC; Sep 9-14, 2012; Wurzburg, Germany; Poster P270.
f. Dane KOROUN 2014

Chris Blackhurst on trusting the public

search teams travel to 'possible debris'

EXCLUSIVE

Meningitis B vaccine for every baby in UK

- Life-saving jab to be available free on the NHS
- Department of Health to announce U-turn
- Scientists describe the disease as 'a parent's greatest fear'

P2

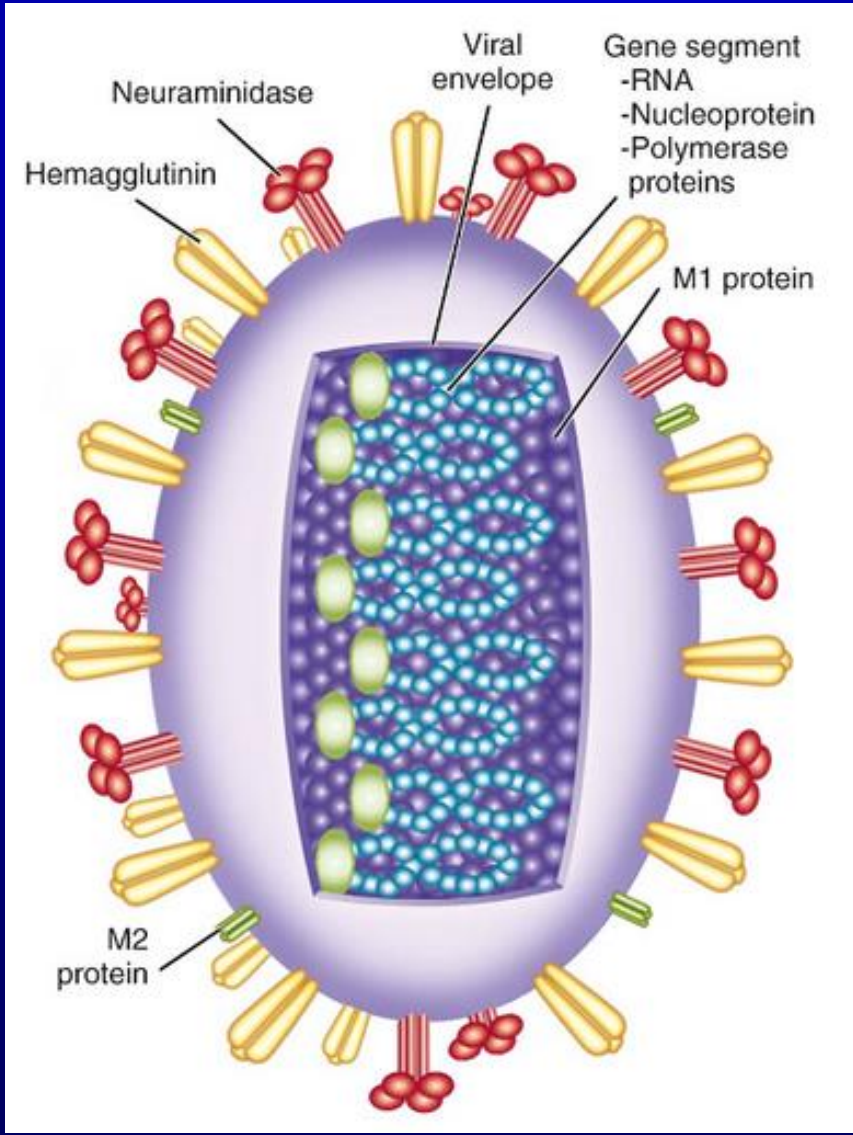
The essential daily briefing
EPENDENT
independent.co.uk
book.com/theipaper
@theipaper
DAY
CH 2014

Szczepienia przeciw meningokokom

- Bezpieczne
- Skuteczność
  - C wysoka
  - B nieokreślona
- Immunogenne (MenC 3x → 1x)
- Kosztowo nieefektywne

Grypa

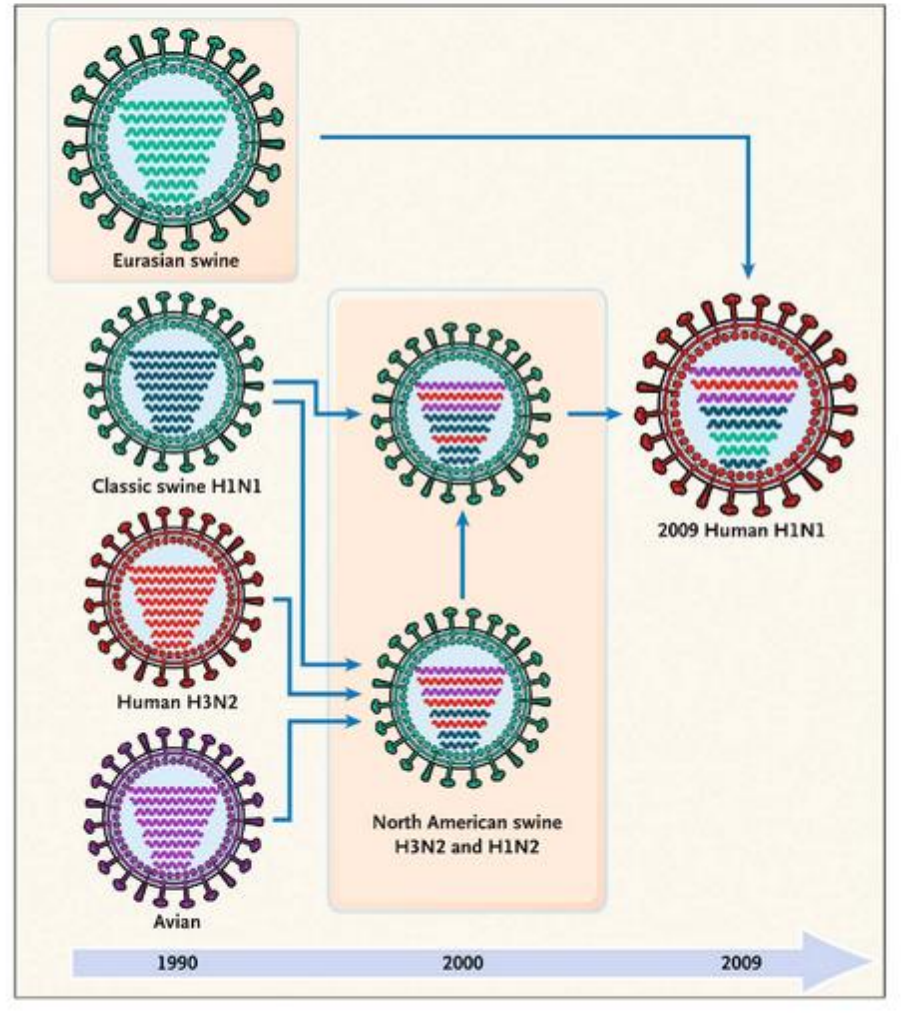
Wirus grypy


Viral
envelope
Gene segment
-RNA
-Nucleoprotein
-Polymerase
proteins
Neuraminidase
Hemagglutinin
M1 protein
M2
protein

Pandemie ostatniego stulecia

- 1918 - A [H1N1] całkiem nowy szczep
  - 50 mln. zgonów
- 1957 - A [H2N2]
- 1968 – A [H3N2]
- 2009 – A [H1N1]

Epidemia 2009 (reasortanty)



Grypa

- Okres wylęgania 12 – 72 godz.
- Objawy
  - Gorączka (2-4 dni), bóle mięśniowe, dreszcze, bóle głowy, utrata łaknienia
  - Objawy oddechowe słabiej nasilone
  - Czasem objawy żołądkowo-jelitowe (2009)
- Dzieci najintensywniej i najefektywniej rozprzestrzeniają wirusa

Szczepionki p.grypowe

- Trzy kategorie:
  - Split - z rozszczepionym wirionem
  - Podjednostkowe (hemaglutynina i neuraminidaza)
  - Żywe atenuowane (donosowe od 2. r.ż.) (w Polsce niedostępne).
- Skuteczność zmienna
  - grupy szczepionej
  - stopnia dopasowania szczepionki
  - dorośli 50-95%, dzieci do 30%

Powikłania grypy

- OZUŚ, zapalenie płuc (pierwotne i wtórne)
- Zapalenie m. sercowego
- Z. mózgu, z. nerwów, z. Guillain-Barré
- Z. Reye
- Ciężki przebieg u chorych z:
  - Ch. układu oddechowego i krążenia
  - Kardiomiopatią, nabytymi wadami zastawkowymi
  - Dysplazją oskrzelowo-płucną, astmą, CF
  - Chorobami nerwowo-mięśniowymi
  - Immunosupresją
  - Kobiety ciężarne

Wskazania do szczepień (ACIP)

- **Dzieci, młodzież i dorośli z ryzykiem powikłań:**
  - **Przewlekła terapia aspiryną**
  - **Przewlekłe choroby układu oddechowego, sercowo-naczyniowego , nerek, wątroby, układu nerwowego, krwiotwórczego, metaboliczne**
  - **Ciężarne i planujące zajść w ciążę**
  - **Osoby leczone immunosupresyjnie**
  - **Pensjonariusze domów opieki itp.**
  - **Pracownicy służby zdrowia (nieszczepienie się – wysoce nieetyczne)**
  - **Opiekunowie dzieci i dorosłych**
  - **Strategia kokona**

Grypa

- Olbrzymie koszty społeczne
  - Absencja i zwolnienia
  - Hospitalizacje
  - Inwalidztwo
  - Zgony
- Szczepionka tania
- Szczepienia kosztowo efektywne

Podsumowanie

- Zakażenia meningokokowe niezwykle niebezpieczne i choć rzadkie nie powinny się zdarzać
  - Szczepienia skuteczne - kosztowo nieefektywne
- Grypa ze względów społecznych niezmiernie istotna choć nie zabójcza
  - Szczepienia mniej skuteczne niż meningokowe - kosztowo efektywne

Dziękuję za uwagę