



„QUO VADIS VAKCINOLOGIE?„

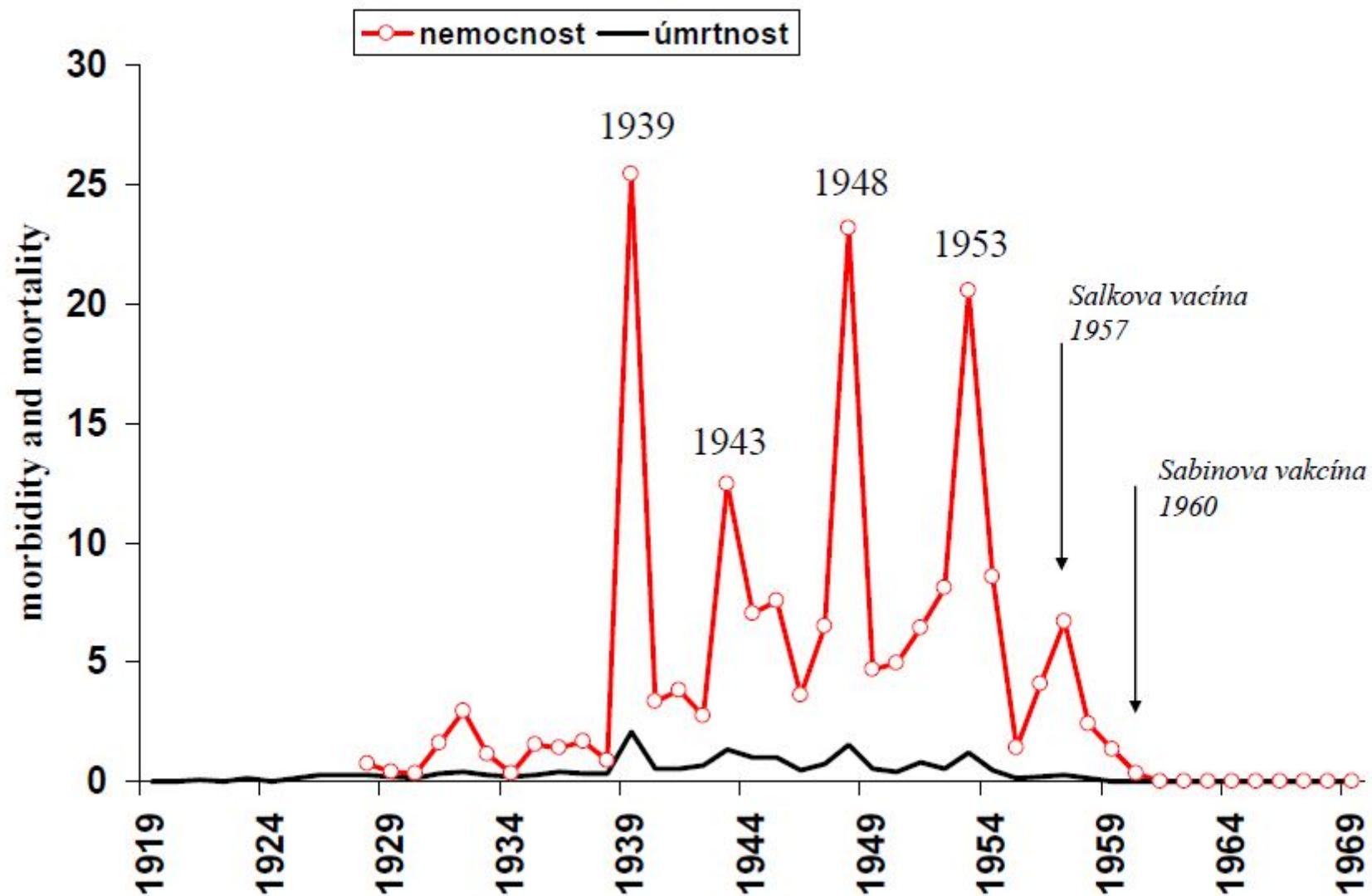
PRYMULA R.

FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC KRÁLOVÉ
FVZ HRADEC KRÁLOVÉ

Dětská obrna - ČR

Rok	Počet onemocnění	Počet úmrtí	Smrtnost
			(v %)
1939	1809	146	8,1
1943	906	98	10,8
1945	594	80	13,5
1948	2063	139	6,7
1953	1895	111	5,9
1956	388	20	5,2
1957	639	27	4,2
1958	231	11	4,8
1959	131	3	2,3
1. - 7.1960	33	1	3
8.1960 – dosud	0	0	0

Polio, Česká republika, 1928 (1919 nem.)-1969, nemocnost a úmrtnost na 100 000 obyvatel

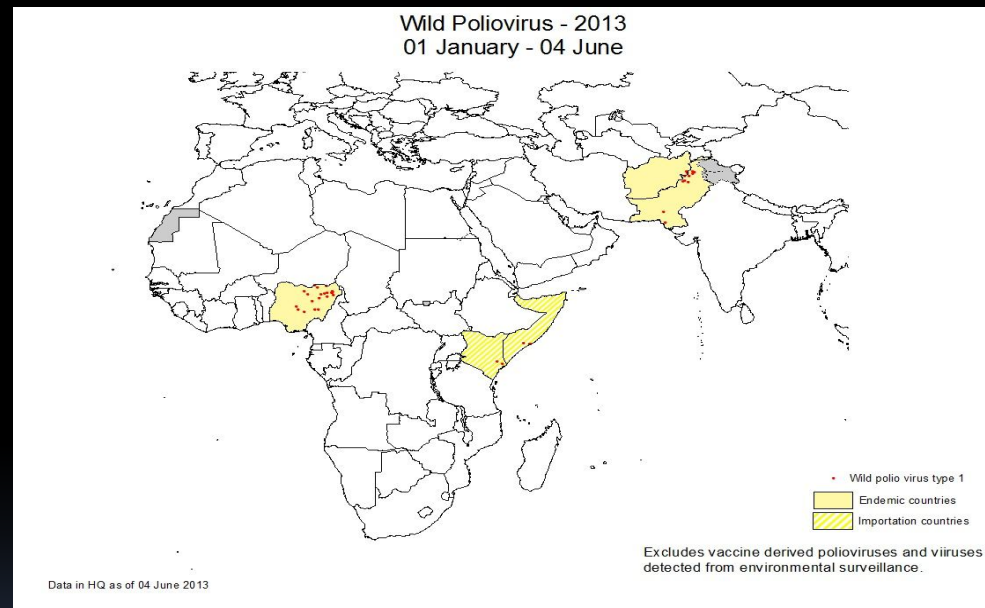


Pramen: „Slonim, D., Švandová, E.: Poliomyelitida v České republice 1919-1999.
MEDON, s.r.o., 2001, Praha,

Dětská obrna

Světová zdravotnická organizace (SZO) na svém 41. zasedání v roce 1988 vyhlásila **Program celosvětové eradikace poliomyelitidy.**

V tomto roce bylo na světě hlášeno více než 350 000 případů paralytické poliomyelitidy ze 125 zemí.

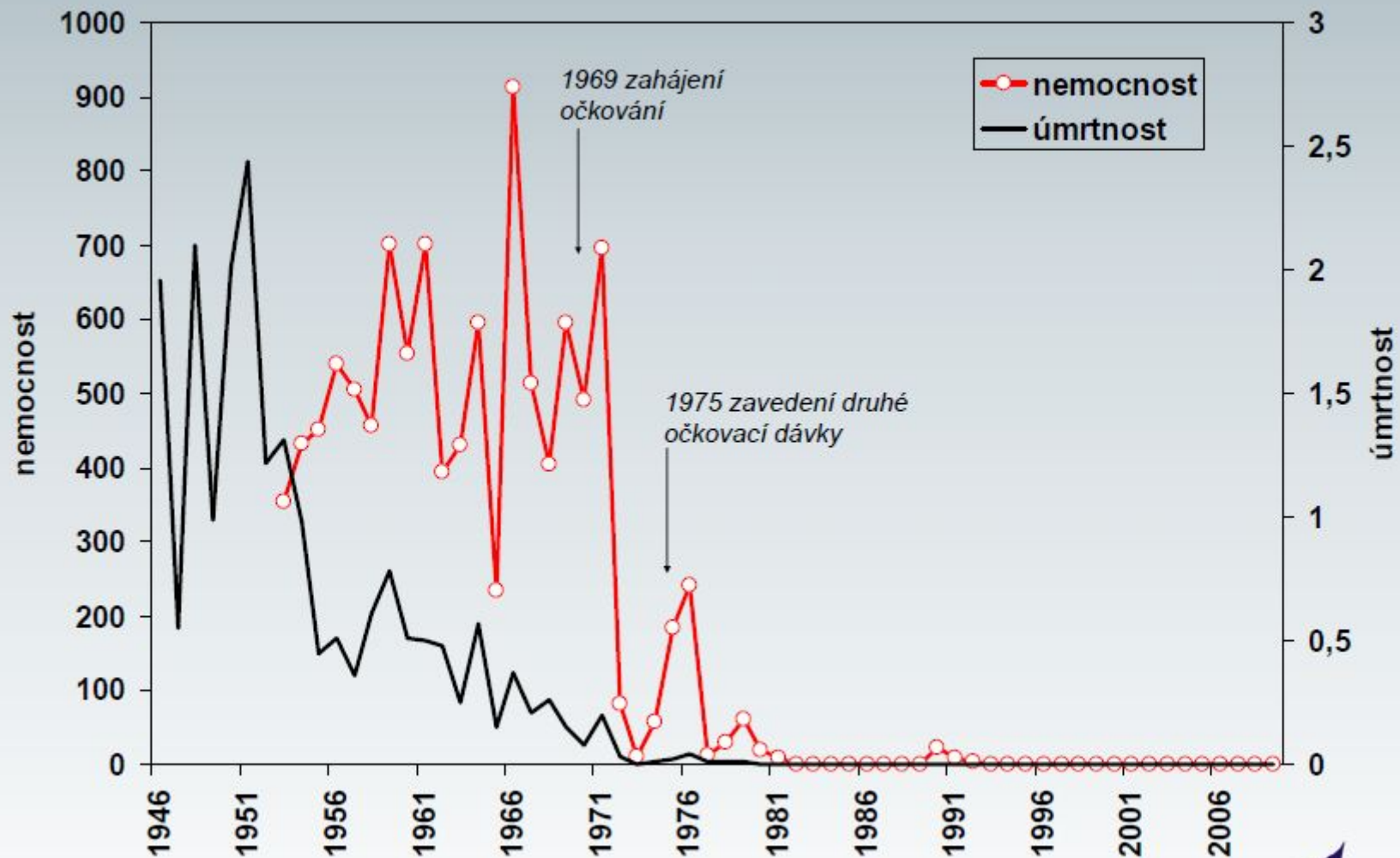


Svět	2008	2009
Celkově	1651 případů v 18 zemích (1505 ve 4 endemických zemích)	741 v 19 zemích (540 ve 4 endemických zemích)

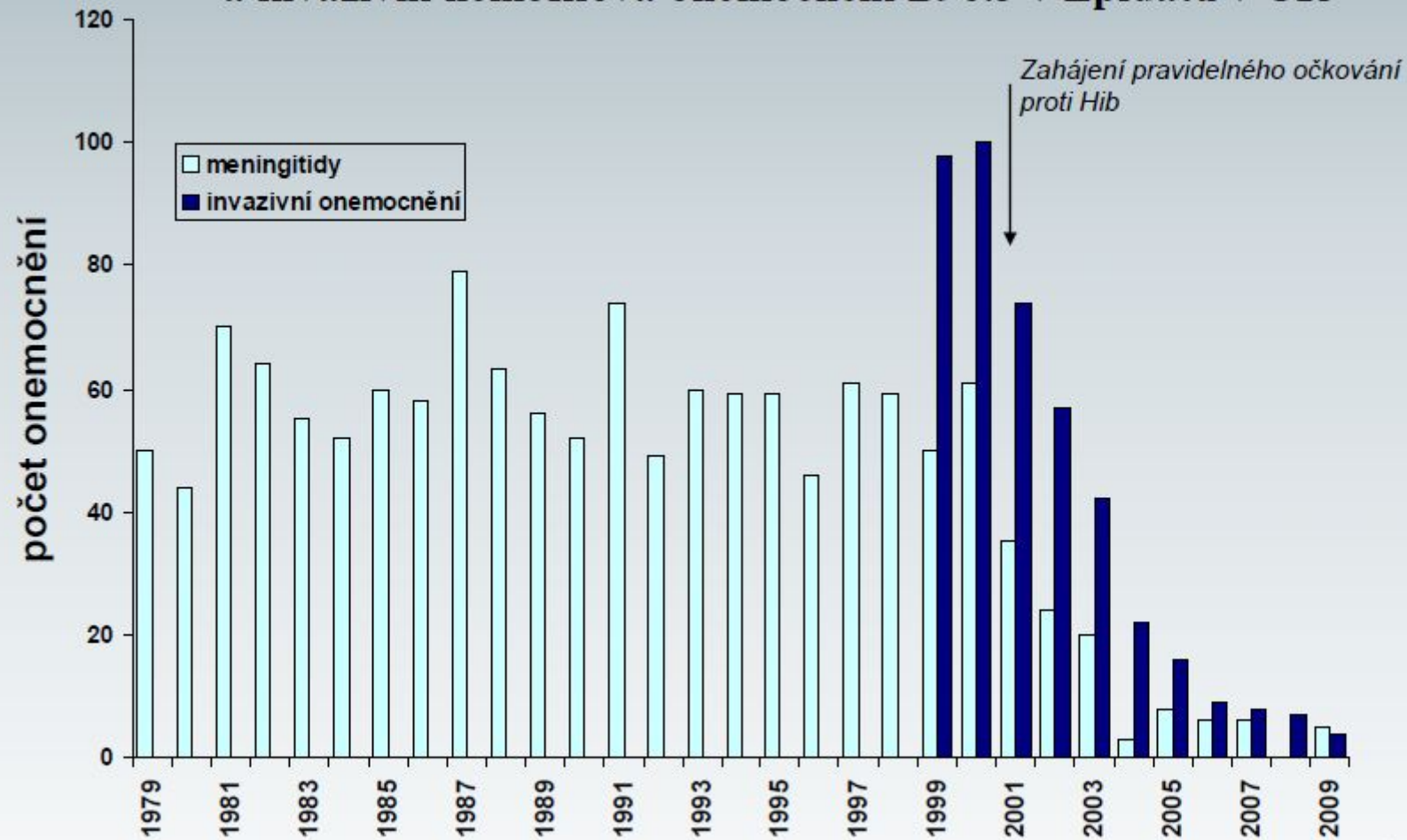
Ocelové plíce – dětská obrna



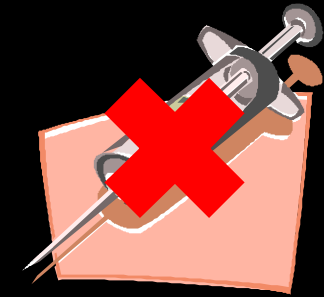
Spalničky, nemocnost a úmrtnost, ČR, 1946 (1953 nem.) - 2009,
na 100 000 obyvatel



Hemofilové bakteriální meningitidy (do roku 1998) a invazivní hemofilová onemocnění B96.3 v Epidatu v ČR



Jaká je motivace odpůrců



- Snaha změnit špatný svět?
- Záře reflektorů?
- Osobní prospěch přímý (přednášky, publikace – honoráře)?
- Nadhánění pacientů do svých ordinací poskytujících „alternativu“ stávající špatné medicíně?

Okolní prostředí

- Dlouhodobý život v „míru“ (nedostatek reálných hrozeb)
- Dobrá kontrola přenosných onemocnění
- Chování populace - panika
- Negativní informace se šíří rychleji (médiá, zvláště komerční preferují negativní zprávy)
- Spolehlivost zdrojů

Co bychom si měli uvědomovat?

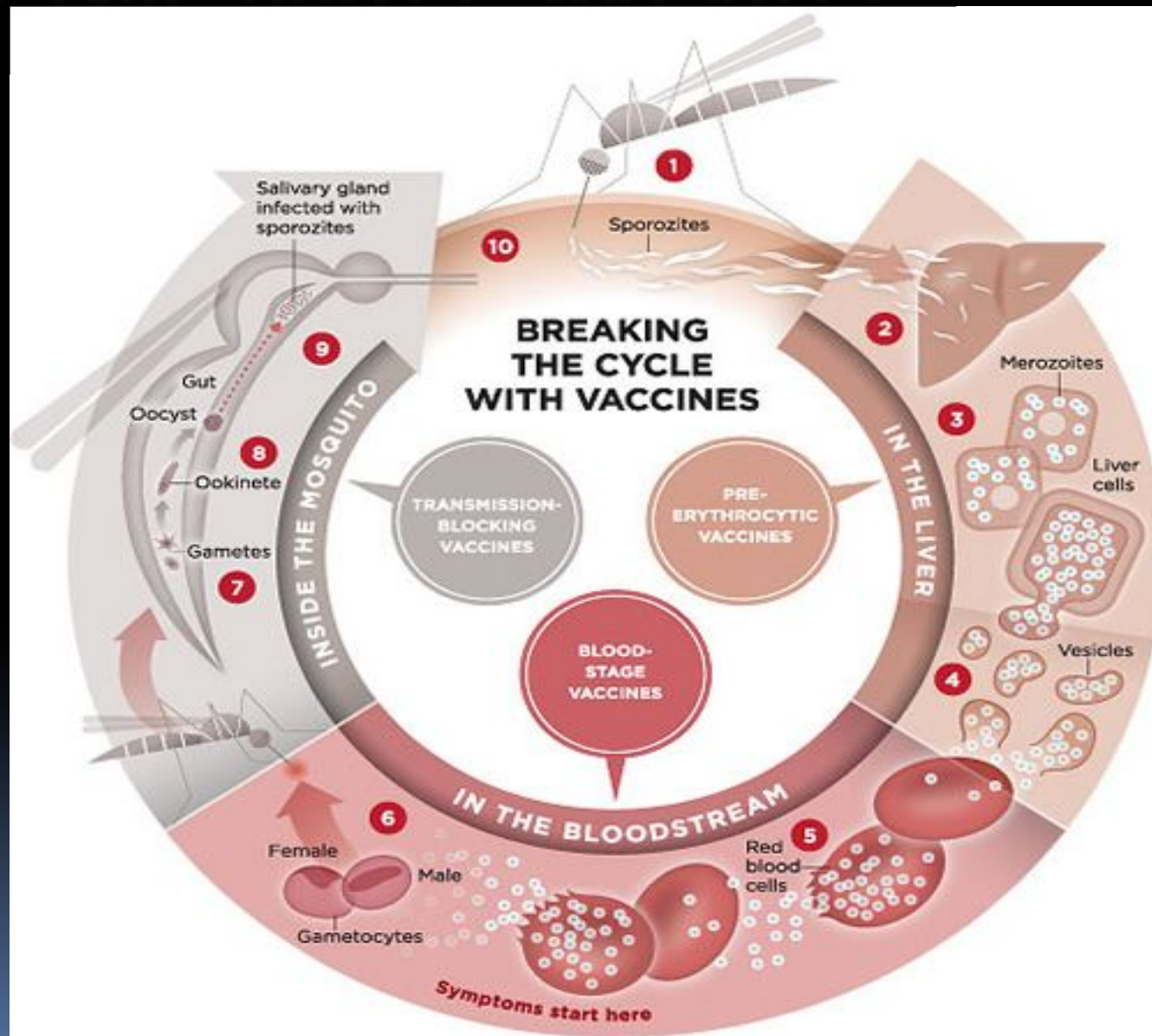
- „Vyrovnaná “ role médií
- Každá negativní informace = dobrá informace
- Příliš mnoho demokracie
 - Kdo má chránit naše děti?
- Žádná právní odpovědnost „osvícených věrozvěstů!“
- Pokud se neobjeví závažná epidemie vnímání rizik infekčních onemocnění bude dále silně klesat

VAKCÍNY PROTI MALÁRII

Malarické vakcíny vykazovaly doposud poměrně nízkou účinnost. I nadějná kandidátní vakcína z Walter Reed Army Institute Research Centre, která byla komercializována společně s GSK se pohybuje s účinností na hranici 50%.



VAKCÍNY PROTI MALÁRII



Ochrana proti Malárii i.v. imunizací nereplikující sporozoitovou vakcínou

Závěr:

**nová vakcína testovaná na 40 dobrovolnících
i.v. vakcína založená na inaktivovaném
Plasmodium falciparum.**

**Má vysoký účinnostní potenciál, avšak
účinnost je závislá na počtu dávek.**

Optimum - 5-dávkové schéma.

**To může být praktickým limitujícím faktorem
pro masové použití.**

Ochrana proti Malárii i.v. imunizací nereplikující sporozoitovou vakcínou

Výsledky:

U šesti dobrovolníků, kteří dostali pět injekcí vakcíny, malárie nepropukla. Z devíti lidí, kteří dostali jen čtyři injekce, propukla jen u tří.

Robert A. Seder, RA et al, Science Express, 8.8.2013

Efficacy, safety, and immunology of an inactivated alum-adjuvant enterovirus 71 vaccine in children in China: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial



Feng-Cai Zhu, Fan-Yue Meng, Jing-Xin Li, Xiu-Ling Li, Qun-Ying Mao, Hong Tao, Yun-Tao Zhang, Xin Yao, Kai Chu, Qing-Hua Chen, Yue-Mei Hu, Xing Wu, Pei Liu, Lin-Yang Zhu, Fan Gao, Hui Jin, Yi-Juan Chen, Yu-Ying Dong, Yong-Chun Liang, Nian-Min Shi, Heng-Ming Ge, Lin Liu, Sheng-Gen Chen, Xing Ai, Zhen-Yu Zhang, Yu-Guo Ji, Feng-Ji Luo, Xiao-Qin Chen, Ya Zhang, Li-Wen Zhu, Zheng-Lun Liang, Xin-Liang Shen

	Vaccine group			Placebo group			Vaccine efficacy	
	Person-years at risk	Cases (n)	Incidence density rate (cases/1000 person-years)	Person-years at risk	Cases (n)	Incidence density rate (cases/1000 person-years)	% (95% CI)	p value*
Per-protocol population†								
EV71-associated disease	4725·4	8	1·7	4742·9	41	8·6	80·4% (58·2 to 90·8)	<0·0001
EV71-associated HFMD	4725·4	3	0·6	4742·9	30	6·3	90·0% (67·1 to 96·9)	0·0001
EV71-associated other cases	4725·4	5	1·1	4742·9	11	2·3	54·3% (-31·4 to 84·1)	0·15
Modified intention-to-treat population								
EV71-associated disease	4915·5	8	1·6	4903·5	44	9·0	81·9% (61·5 to 91·5)	<0·0001
EV71-associated HFMD	4915·5	3	0·6	4903·5	33	6·7	90·9% (70·4 to 97·2)	0·0001
EV71-associated other cases	4915·5	5	1·0	4903·5	11	2·2	54·6% (-30·6 to 84·2)	0·14
Participants in per-protocol population with baseline titre <1:8								
EV71-associated disease	3347·5	8	2·4	3345·4	40	12·0	80·0% (57·2 to 90·6)	<0·0001
EV71-associated HFMD	3347·5	3	0·9	3345·4	29	8·7	89·6% (66·0 to 96·9)	0·0002
EV71-associated other cases	3347·5	5	1·5	3345·4	11	3·3	54·5% (-31·1 to 84·2)	0·14

EV71-associated other cases are EV71-associated disease with non-specific symptoms, including 14 cases of upper respiratory tract infection and two cases of diarrhoea caused by EV71 infection. EV71=enterovirus 71. HFMD=hand, foot, and mouth disease. *For comparison of incidence density rates between groups. †Three patients with EV71-associated disease were included in the modified intention-to-treat population but excluded from the per-protocol population because they did not receive the second dose.

Table 2: EV71 vaccine efficacy against EV71-associated diseases during 1 year of surveillance

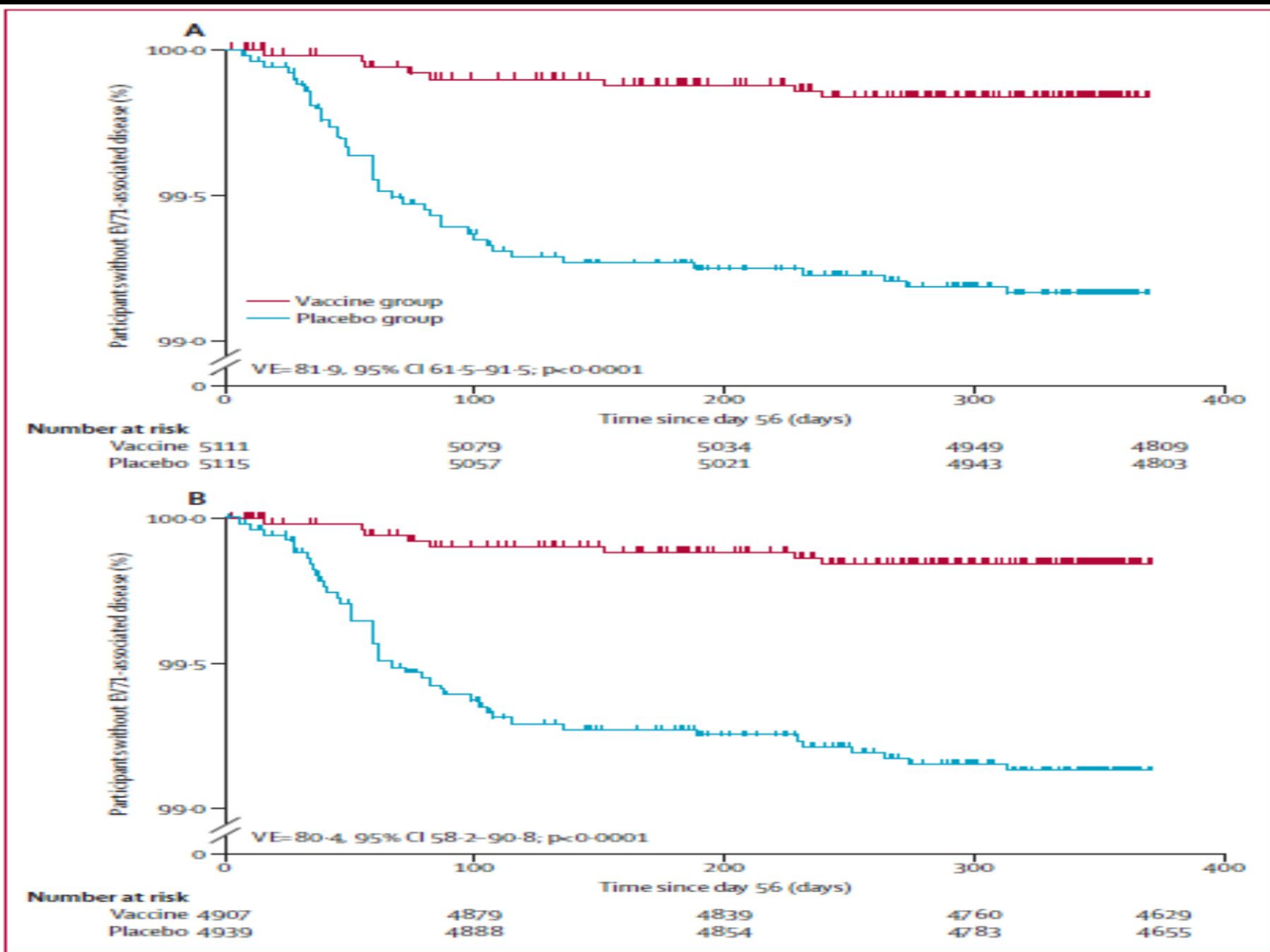


Figure 2: Kaplan-Meier survival analysis of cumulative risk of not having EV71-associated disease
 Note, the y-axes are broken. For the modified intention-to-treat population (A) and the per-protocol population (B). VE=vaccine efficacy. EV71=enterovirus 71.

Závěr - EV71

Randomizovaná, dvojitě slepá, fáze 3.
Kontrolní skupina - placebo s hliníkovým adjuvans.

Zdravé děti 6-35 měsíců, randomizace 1:1

Dvoudávkové schéma 0, 28 dnů

Srovnání EV71-HFMD či EV71 asociované onemocnění
den 56 – měsíc 14

10245 zahrnutých

SAE 1,2% u sledované skupiny x 1,5% u kontrolní skupiny

Nežádoucí reakce se vyskytly v 71,2% v 70,3%.

Účinnost 90% (95%CI 67.1-96.9) proti HFMD
u ostatních forem kolem 80%.

Lymeská borelióza



Erythema migrans



Borrelia sp.

- Původcem Lymeské boreliózy je *Borrelia burgdorferi sensu lato*

- 3 hlavní species jsou prevalentní v Evropě (*B. burgdorferi s.s.*, *B. afzelii*, *B. garinii*)

- versus pouze *B. burgdorferi s.s.* v Severní Americe

Borrelia burgdorferi sensu lato (17 druhů, 3 hlavní humánní patogenní druhy)

	Prevalence	OspA Typ
Evropa		
<i>B. burgdorferi s.s.</i>	9,3%	1
<i>B. afzelii</i>	64,5%	2
<i>B. garinii</i> ²	25,0%	3-7
<i>B. spielmanii</i>	1,1%	
Severní Amerika		
<i>B. burgdorferi s.s.</i>	100%	1
Asie		
<i>B. afzelii, B. garinii</i>		Relativní frekvence obou druhů je neznámá

Mechanismus/komplikace OspA zprostředkované ochrany

Po přísátí klíštěte na hostitele

- OspA je vyjádřeno pouze pokud je spirochete ve střevu klíštěte
- Před přenosem z klíštěte na hostitele je OspA exprese vypnuta a místo ní je exprimována OspC

Během sání klíštěte

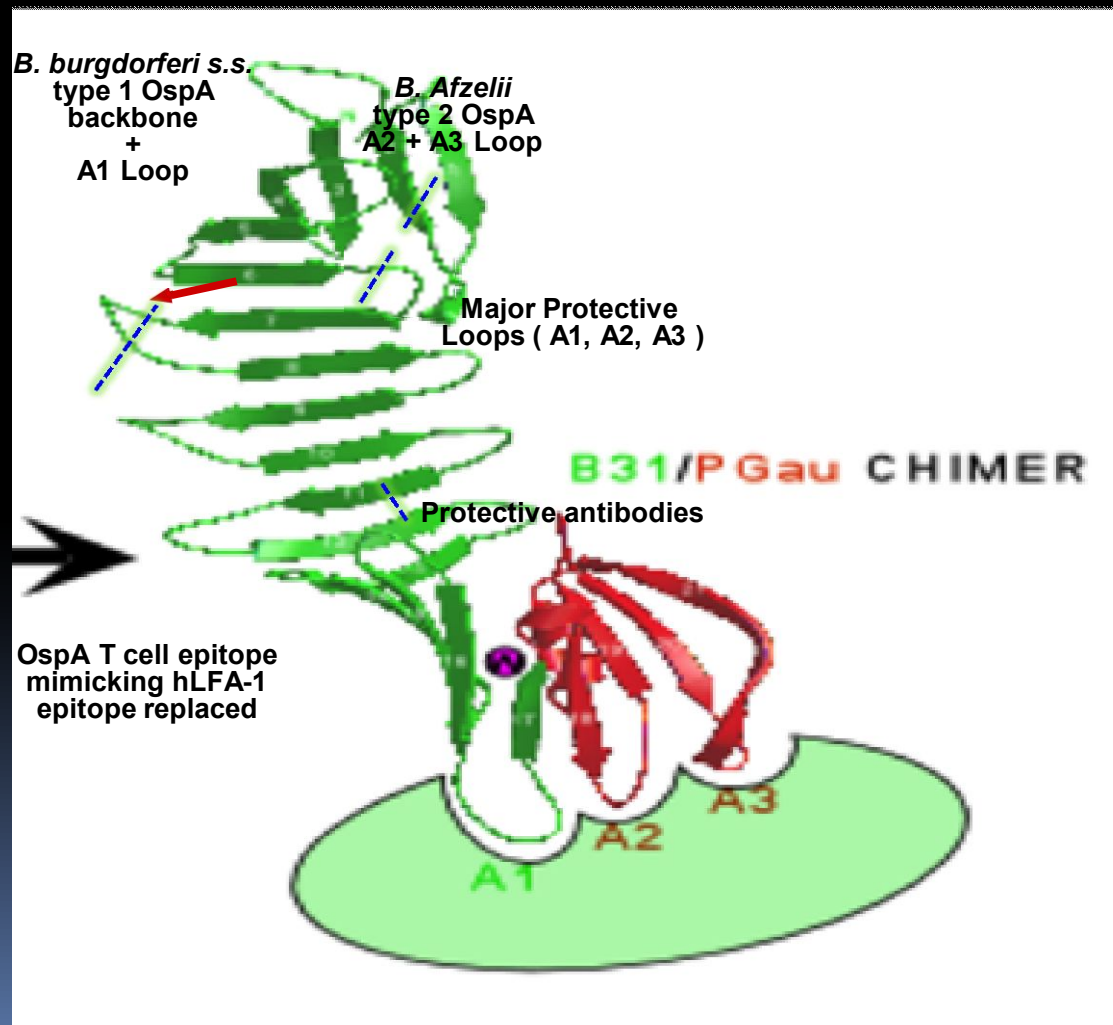
- Nasátí OspA protilátek z OspA imunizovaného hostitele
- Navázání protilátek na spirochety ve střevě klíštěte
 - Zabití prostřednictvím baktericidních protilátek
 - Protilátky blokují připojení na receptory střevního epitelu
- Výsledkem je selhání migrace spirochet do slinných žláz
- Přenos do OspA imunizovaného hostitele je tak blokována

Implikace pro OspA vakcíny

- Závislost protekce na cirkulujících protilátkách

Chimerická multivalentní rOspA vakcína proti LB

Structure of Type 1-Type 2 Chimeric OspA



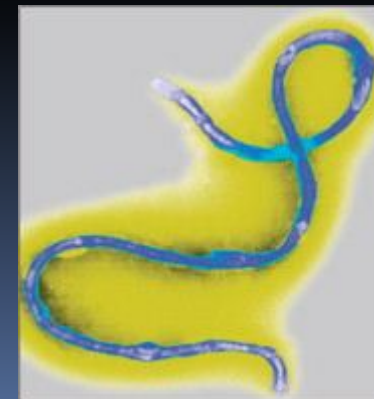
OspA vakcína firmy Baxter je designována pro USA i Evropu (potenciálně globální použití). Obsahuje nové chimerické OspA antigeny (rOspA typy 1/2 + 6/4 + 5/3) pro potenciální protekci proti všem hlavním patogenním kmenům prevalujících v USA či Evropě

THE LANCET Infectious Diseases

Safety and immunogenicity of a novel multivalent OspA vaccine against Lyme borreliosis in healthy adults: a double-blind, randomised, dose-escalation phase 1/2 trial

Nina Wressnigg, Eva-Maria Pöllabauer, Gerald Aichinger, Daniel Portsmouth, Alexandra Löw-Baselli, Sandor Fritsch, Ian Livey, Brian A Crowe, Michael Schwendinger, Peter Brühl, Andreas Pilz, Thomas Dvorak, Julia Singer, Clair Firth, Benjamin Luft, Bernhard Schmitt, Markus Zeitlinger, Markus Müller, Herwig Kollaritsch, Maria Paulke-Korinek, Meral Esen, Peter G Kremsner, Hartmut J Ehrlich, P Noel Barrett

Published online May 10, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70110-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70110-5)



Chimerická multivalentní rOspA vakcína proti LB

Preklinický program potvrdil:

Immunogenicitu při nízkých dávkách proti serotypům
1 - 6

Indukci protektivních protilátek proti hlavním
patogenním kmenům (*B. burgdorferi* s.s., *B. afzelii*,
B. garinii)

Indukce funkčních na povrch se vážících růst
inhibujících protilátek proti *B. burgdorferi* s.s.,
B. afzelii, *B. garinii*, *B. spielmanii*, *B.*
valaisiana, *B. lusitaniae* and *B. japonica*

Neidentifikoval bezpečnostní rizika

Závěry Fáze I/II

- Statisticky signifikantní superiority tolerability adjuvantních formulací po primárních schématech
- **Není statisticky významný rozdíl v tolerabilitě mezi 30 a 60 µg dávkou s adjuvans**
- **Vysoké titry (GMT) po všech primárních schématech a formulacích**
- **Významný pozitivní efekt adjuvans na hladiny protilátek po posilovací dávce**
- **Není statisticky významný rozdíl mezi 30 a 60 µg formulacemi**
- **Funkční protilátky potvrzují výsledky anti-OspA IgG ELISA**



Děkuji za
pozornost