

Bexsero: dlouho jsme čekali, teď ho konečně máme, jak ho využít?

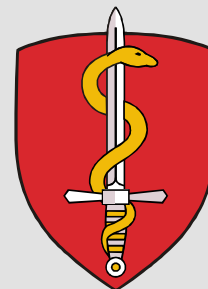
XII. HRADECKÉ VAKCINOLOGICKÉ DNY, 6.-8.10.2016, Hradec Králové

Chlíbek Roman

Katedra epidemiologie

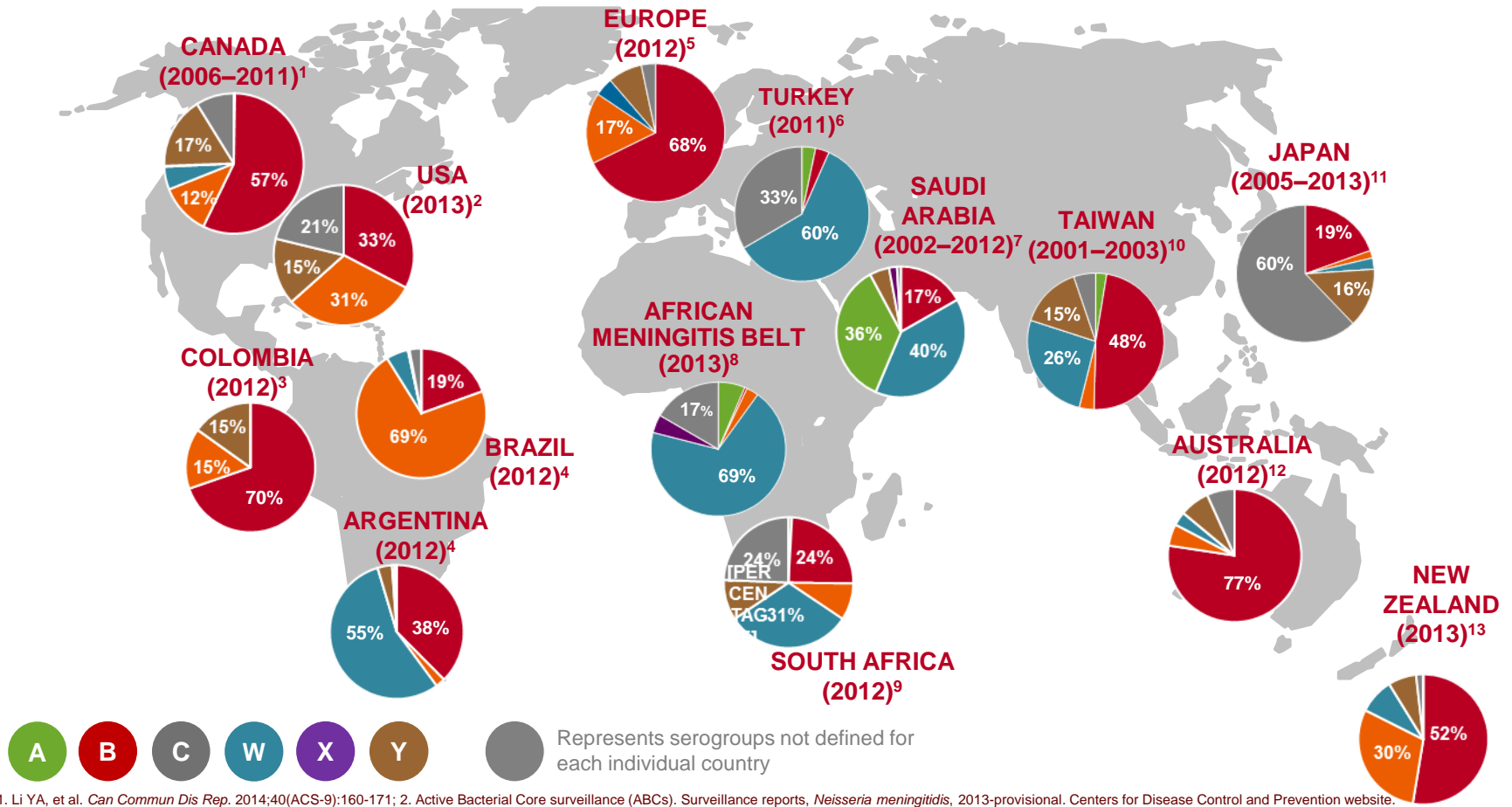
Fakulta vojenského zdravotnictví UO

Hradec Králové



Tato přednáška vznikla bez finanční podpory společnosti GlaxoSmithKline, s.r.o.

Globální distribuce séro skupin N. meningitidis



1. Li YA, et al. *Can Commun Dis Rep.* 2014;40(ACS-9):160-171; 2. Active Bacterial Core surveillance (ABCs). Surveillance reports, *Neisseria meningitidis*, 2013-provisional. Centers for Disease Control and Prevention website. <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/mening13.pdf>; 3. *Neisseria meningitidis* (aislaminetos invasores). Instituto Nacional de la Salud. Grupo de Microbiología. Dec 2012; 4. Informe Regional de SIREVA II, 2012. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 5. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe, 2012*. Stockholm, Sweden: ECDC; 2015; 6. Ceyhan M, et al. Poster presented at: 31st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); May 28-June 1, 2013; Milan, Italy; 7. Memish Z, et al. *Euro Surveill.* 2013;18(37):pii=20581; 8. Intercountry Support Team - West Africa Week 49-52, 2013. World Health Organization (WHO) website. *Meningitis Wkly Bull.* http://www.meningvax.org/files/BulletinMeningite2013_S49_52December.pdf; 9. GERMS-SA Annual Report 2012. National Institute for Communicable Diseases website. <http://www.nicd.ac.za/assets/files/2012%20GERMS-SA%20Annual%20Report.pdf>; 10. Vyse A, et al. *Epidemiol Infect.* 2011;139:967-985; 11. Infectious Agents Surveillance Report. National Institute of Infectious Diseases website. <http://www.nih.go.jp/niid/en/iasr-vol34-e/865-iasr/4202-tpc406.html>; 12. Lahra MM, et al. *Commun Dis Intell.* 2013;37:E224-E232; 13. Lopez L, et al. The epidemiology of meningococcal disease in New Zealand in 2013. Institute of Environmental Science and Research Ltd (ESR); 2014.

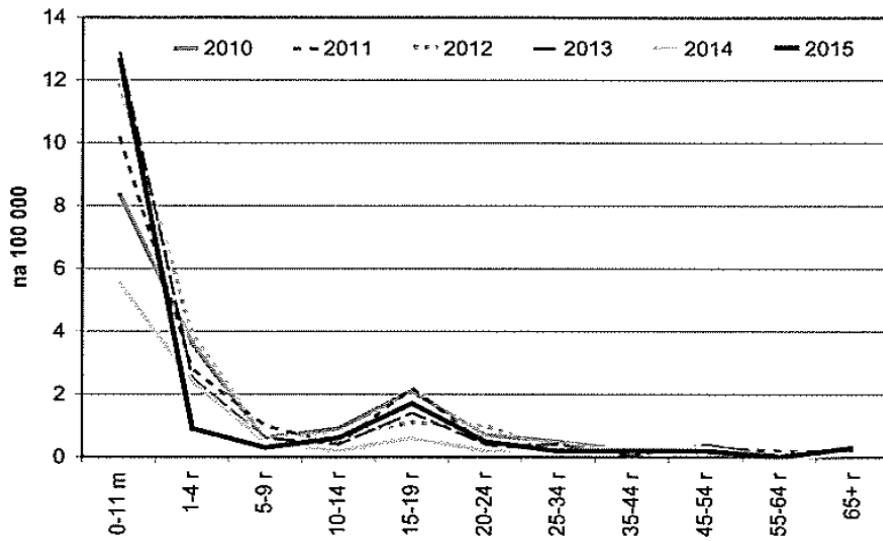
Smrtnost na meningokoková onemocnění je vyšší než u ostatních očkováním ovlivnitelných onemocnění

Onemocnění	Odhad. smrtnost	Poznámky
Ebola ¹	60%–88%	Od vypuknutí v Zairu a Súdánu (1976) do vypuknutí Libérie-Guinea-Sierra Leone (2014)
H5N1 “ptačí” chřipka ²	59%	CFR u reportovaných případů v Africe a Asii 2003–2011
Pravé neštovice (variola major) ³	≥30%	Celosvětově eradikovány v 1980
Invazivní meningokokové onemocnění⁴	9%–12%	Navzdory vhodné antimikrobiální terapii
Diphtheria ⁴	5%–10%	
Pneumokoková pneumonie ⁴	5%–7%	
Polio paralýza ⁴	2%–5%	Děti
Hib meningitis ⁴	2%–5%	Navzdory vhodné antimikrobiální terapii
Varicella ⁴	<1%	Mezi dětmi a adolescenty
Spalničky ⁴	0.2%	Spojené státy, 1985–1992
Rotavirus ⁵	0.01%	Populace v USA

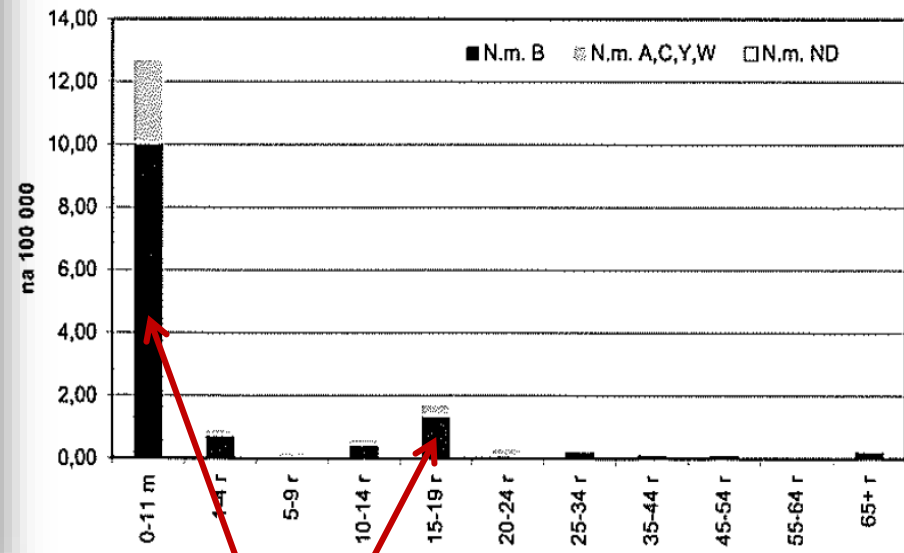
1 Lefebvre A, Fiet C, Belpois-Duchamp C, Tiv M, Astruc K, et al. (2014) *Med Mal Infect* 44: 412–416. doi.; 2. WHO. http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/EN_GIP_20110819CumulativeNumberH5N1casesN.pdf; 3. Henderson DA, et al. In: Plotkin S, et al, eds. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008:773-803; 4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Atkinson W, et al, eds. 12th ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2012; 5. Gerba CP, et al. *Wat Res*. 1996;30:2929-2940.

Proč očkovat MenB a kdy?

Graf 5: Specifická věková nemocnost invazivního meningokokového onemocnění, Česká republika, 2010–2015



Graf 7: Specifická věková nemocnost dle séroskupin, Česká republika, 2015



Dvě nejrizikovější věkové skupiny

- 1. 0 - 11 měsíců**
- 2. 15 – 19 let**

**N. meningitidis B
64,6 % všech IMO**

Epidemiologie IMO - menB

- Vzestup podílu menB na IMO v 2015 (64,6 % vs 51,4 %)
- Více případů u dětí 0-11měsíců v 2015 (10,0 vs 2,8 / 100 tisíc)

Věk	Nemocnost na 100 tisíc (2015)		
	celkem	B	A,C,Y,W
0 - 11 m	12,7	10,0	2,7
15 – 19	1,7	1,3	0,4
Celkem	0,5	0,3	0,1

- Dlouhodobě – nejvyšší menB nemocnost u **0-11 měs.** dětí
- Nepopsány průlomové infekce (1 očk. pacient s IMO, ale N.m. NG – nelze určit)
- 2. nejrizikovější kohorta **15-19 let** - dominující séro skupina B
- Smrtnost (1993-2015) menB: 2,2 - 20,4 %
 - 2015, 3 úmrtí (1 x kojeneček), 2 x menB

Proč jsme dlouho čekali?

- Výzkum více jak 20 let (od konce 80. let 20.st)
 - první klinické studie v r. 2004/2006
- Inovativní metoda reverzní vakcinologie, rozsáhlé klinické hodnocení (8 776 osob) – také v ČR
- Registrace EMA 14.1. 2013, pro osoby od 2 měsíců věku
- Aktualizace doporučení ČVS k MenB: 25.2. 2014
 - první doporučení ČVS k MenA,C,Y,W : 6.12. 2012
- Dostupnost vakcíny v ČR od března 2014 (prvních 12,5 tisíce dávek)

Od kdy ho máme?

- Bexsero registrováno v **Evropské unii, Kanadě a Austrálii, USA, J. Americe (celkem 37 zemí světa)**
- **Velká Británie** od 09/2015 zařadila očkování do NIP - plošné očkování pro všechny kojence od 2 měsíců věku
- FDA udělila v 04/2014 vakcíně Bexsero statut průlomové terapie s urychlenou registrací pro **USA- registrace 1/2015** (osoby 10-25 let)
 - zvládnutí MenB epidemie na dvou univerzitách v USA (očkováno ~ 14 tis studentů a personálu)
- **Italské regiony *Basilicata, Apulie, Toskánsko, Ligurie a Sicílie*** se zavedly hrazené očkování kojenců (3+1); v dalších regionech: Benátsko, Furlansko-Julské Benátsko a Bolzano ve schématu 2+1
- **V Německu** se 40 zdravotních pojišťoven rozhodlo na vakcínu Bexsero přispívat
- V ČR akce VZP (2015), příspěvek 2 600,- Kč pro děti od 1. roku věku !!

Schéma 2+1* místo 3+1 pro kojence od 2 měsíců?

*schéma mimo SPC

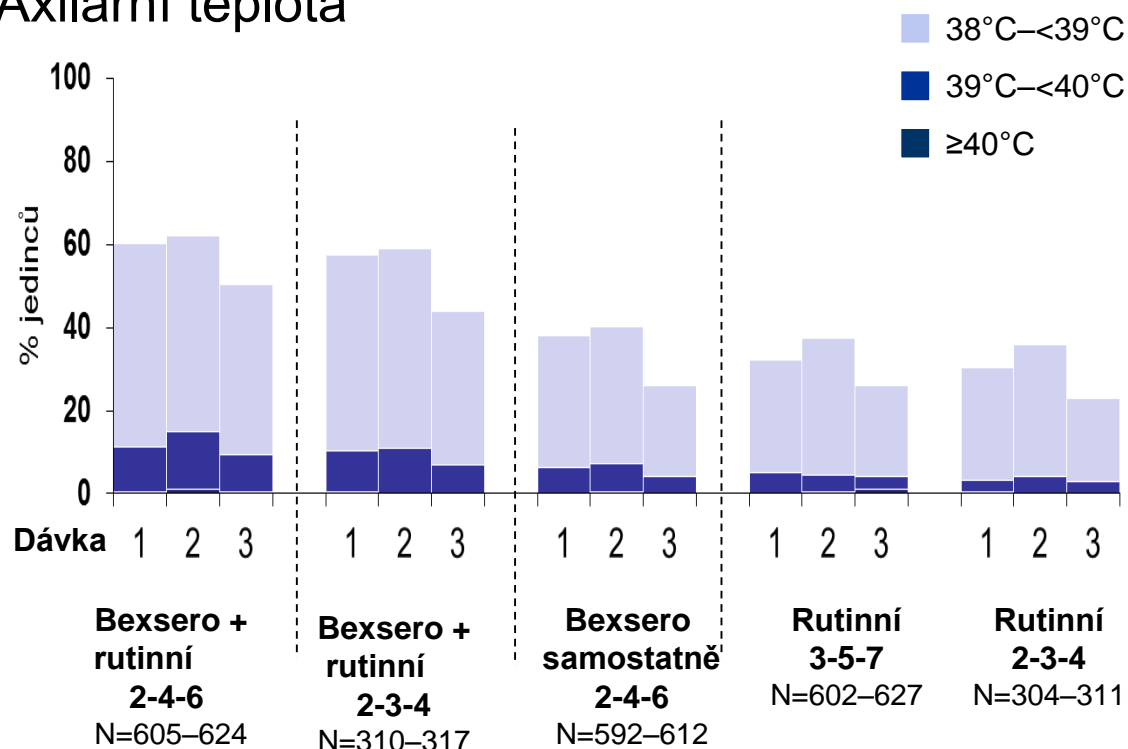
- Sníží cenu vakcinace a zvýší adherenci
- Objevují se první studie, přesto jich je zatím minimum
- Fáze 3b, otevřená, multicentrická studie, Maďarsko, Španělsko, Peru, Brazílie
 - 3+1 (děti 2,5 měsíce)
 - 2+1* (děti 3,5 měsíce) - CAVE při extrapolaci výsledků na děti < 3,5 měsíce, dosud chybí data o dlouhodobé perzistenci protilátek
 - 2+1 (děti 6 měsíců)
 - 2+0 (děti 2-10 let)
- **Výsledky:**
 - dostatečné séroprotektivní titry protilátek u 2+1 u obou skupin (mladší/starší)
 - srovnatelná bezpečnost, vyšší výskyt horečky (mírná, střední) u všech skupin (36 - 55 %)

Bexsero a horečka

51 – 61 % febrilních reakcí ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
při simultánní aplikaci

Denní výskyt horečky po třech různých očkovacích schématech

Axilární teplota



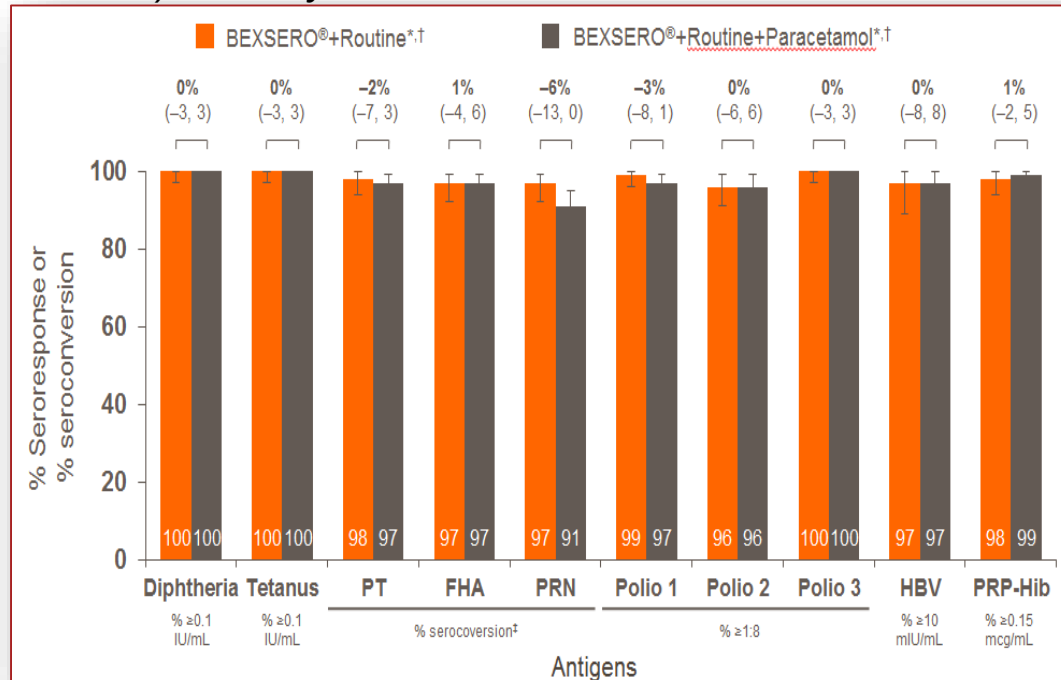
- Po první a druhé dávce častější
- Vyšší výskyt při simultánní aplikaci
- Nejméně reakcí po samostatné aplikaci
 - srovnatelné s ostatními rutinními vakcínami

Paracetamol a Bexsero ANO Ibuprofen NE

- Paracetamol v některých zemích je profylakticky používán
- Průlomové výsledky prokázaly negativní efekt paracetamolu na imunogenicitu PCV10 vakcíny (Prymula R. et al, Lancet 2009)



Konkomitantní aplikace Bexsero a hexa (DTaP-HBV-IPV-Hib) vakcíny ve schématu 2-3-4 měsíc



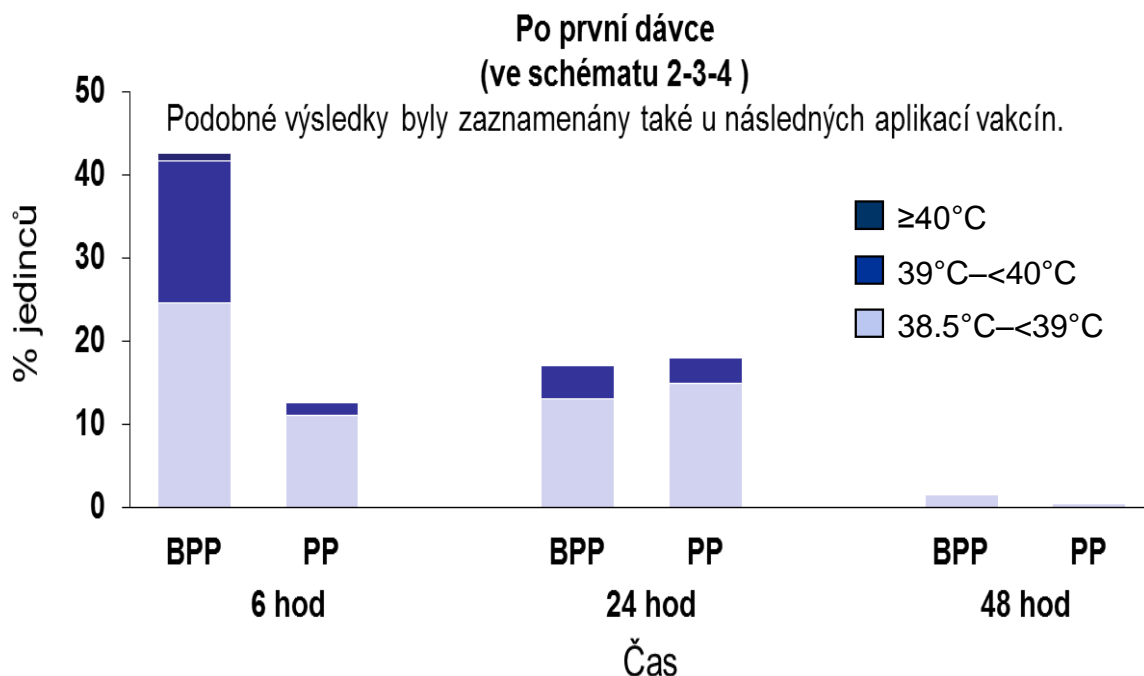
Randomizovaná, kontrolovaná studie¹ potvrdila možnost profylaktického podání:

paracetamol negativně **neovlivňuje imunogenicitu MenB vakcíny**

- samostatně ani konkomitantně podané (s hexa či PCV7 vakcínou)

Vliv profylakticky podaného paracetamolu na výskyt horečky u kojenců

Vakcína Bexsero® podána konkomitantně s rutinními vakcínami



BPP: bez profylakticky podaného paracetamolu (N=182); PP: s profylakticky podaným paracetamolem (N=178-179)- 1 x před a 2 x po vakcinaci.

Rutinní vakcíny: PCV7 a DTaP-HBV-IPV/Hib.

- Paracetamol signifikantně redukuje výskyt a intenzitu postvakcinační horečky a lokálních reakcí při simultánní aplikaci s hexa nebo PCV7 vakcínou
- Profylaktické podání ibuprofenu nepreventuje horečku po očkování u dětí²

¹Prymula et al. Hum Vaccin Immunother 2014;10:1993-2004

²Dass RR et al. Plos One 2014;9:e106629

Doporučená profylaxe horečky po Bexsero v UK

- První stát s rutinní vakcinací
- Redukované 2+1 schéma (ve 2. a 4. měsíci, booster ve 12. měsíci věku)
 - mimo SPC
- Se zavedením MenB vakcíny do očk. kalendáře doporučena profylaxe febrilní reakce
- Aplikace paracetamolu co nejdříve po vakcinaci – dříve než se horečka objeví – celkem 3 dávky

Věk dítěte	do 6 měsíců (ve 2. a 4. měsíci)
1. Dávka	60 mg paracetamolu p.o. co nejdříve po vakcinaci
2. Dávka	60 mg paracetamolu p.o. za 4-6 hodin po 1.dávce
3. Dávka	60 mg paracetamolu p.o. za 4-6 hodin po 2.dávce

Jak využít MenB vakcínu

- Epidemiologicky nejpřínosnější meningokoková vakcína v ČR
- Individuální benefit – není prokázán herd efekt
 - pro antigenní variabilitu séroskupiny B nelze očekávat 100% pokrytí menB
 - v našich podmínkách se předpokládá 74% pokrytí
- Věkově specifická vakcinace – jediné doporučení ČVS
 - všem: 2 - 5 měsíců (3 D) a 6 měsíců – 2 roky (2D)
 - dle rizika: 13 - 15 let (2D) a 2 – 10 let (2D)
- Pacienti se základním onemocněním zvyšujícím riziko IMO
- Účastníci festivalů, hromadných akcí s vysokým podílem adolescentů a mladých dospělých

Možnosti začlenění Bexsera u kojenců do současného očkovacího kalendáře v ČR

Věk (měsíc)									
1.5	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	11-15/18	12-15
Rota	MenB	Hexa + PCV + Rota	MenB	Hexa + PCV + (Rota)	MenB	Hexa + PCV		Hexa + PCV	MenB
Rota	Rota*	Hexa + PCV	MenB	Hexa + PCV + (Rota)	MenB	Hexa + PCV	MenB	Hexa + PCV	MenB

*současné podání přípravku Bexsero s rotavirovými vakcínami nebylo studováno

Odhad proočkovánosti 2015

- 20 000 dovezených dávek (2016: 23 tisíc)
- děti 0-2 roky, 13-18 let
- proočkovánost těchto kategorií cca 1 %

Závěr

- IMO vyvolané *Neisseria meningitidis* patří mezi nejzávažnější bakteriální onemocnění s fulminantním průběhem a vysokou smrtností
- Za posledních 5 let bylo v České republice hlášeno 278 IMO (118 u dětí do 5 let věku), z nichž 23 skončilo úmrtím (13 dětí do 5 let věku)
- IMO/MenB je vzácné, ale závažné onemocnění
- Snadný přenos – nosičství v adolescentní populaci
- MenB vakcinace je prioritní vakcinací v prevenci IMO u nás
- Aplikovat doporučení profylaxe horečky u nás?
 - pouze obecné doporučení ČVS k možnosti profylaxe s Paracetamolem pro děti 2-5 měsíců při simultánní aplikaci

Děkuji za pozornost

`roman.chlibek@unob.cz`

CZ/VAC/0083/16