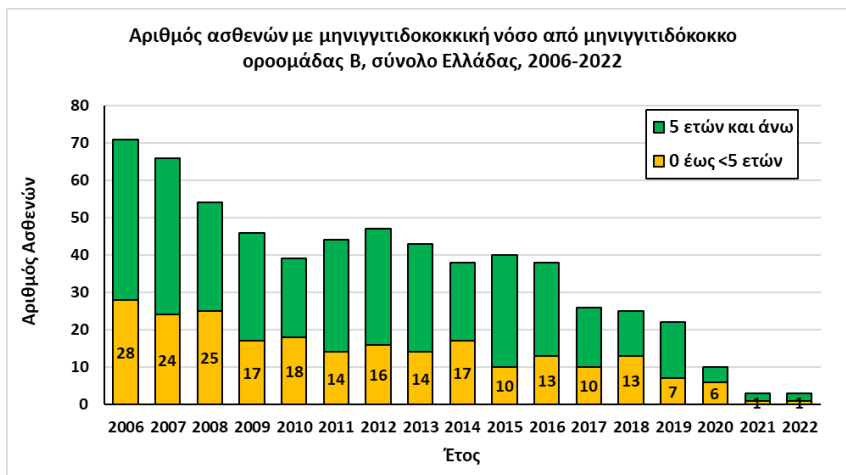


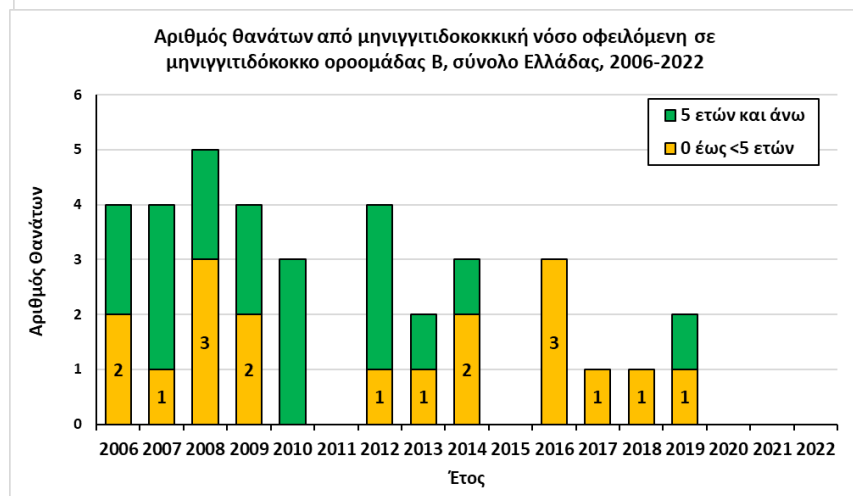
Σκεπτικό της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών σχετικά με τα πρωτεϊνικά εμβόλια κατά του μηνιγγιτιδοκόκκου οροομάδας Β

Τα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με την επιδημιολογία της διεισδυτικής μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου (ΔΜΝ) στην χώρα μας προέρχονται από το Τμήμα νοσημάτων που προλαμβάνονται με εμβολιασμό και συγγενών λοιμώξεων του Εθνικού Οργανισμού Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ) και το Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μηνιγγιτίδας (ΕΚΑΜ) του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας του Παν/μίου Δυτικής Αττικής. Σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα δεδομένα,^{1,2} η επίπτωση τόσο της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου συνολικά όσο και της οφειλόμενης στον μηνιγγιτιδοκόκκο οροομάδας Β, μειώνεται συνεχώς στην χώρα μας τα τελευταία 16 χρόνια^{1,3} (Γράφημα 1). Αντίστοιχη μείωση διαπιστώνεται ότι συμβαίνει σε όλη την Ευρώπη⁴ αλλά και στη Β. Αμερική.

Όπως φαίνεται στα Γραφήματα, κατά την τελευταία 5ετία (2018-2022) εκδηλώθηκαν στην Ελλάδα συνολικά 63 περιστατικά μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου από μηνιγγιτιδοκόκκο οροομάδας Β. Στην ομάδα των παιδιών <5 ετών, που η προστασία τους αποτελεί βασικό στόχο των προγραμμάτων εμβολιασμού, την τελευταία 5ετία (2018-2022) καταγράφηκαν κατά μέσο όρο 5 περιπτώσεις ετησίως (Γράφημα 1) ενώ κατά τα έτη 2018 και 2019 σημειώθηκε ένας θάνατος ετησίως (Γράφημα 2) οφειλόμενος σε μηνιγγιτιδοκόκκο οροομάδας Β. Επισημαίνεται ότι τα τελευταία τρία χρόνια (2020-2022) δεν σημειώθηκε κανένας θάνατος από μηνιγγιτιδοκόκκο στην χώρα μας.¹ Επιπλέον, η εμφάνιση επιδημικών εξάρσεων μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου Β σε φοιτητές ή σπουδαστές είναι εξαιρετικά σπάνια.



Γράφημα 1



Γράφημα 2

ι συγγενών λοιμώξεων ΕΟΔΥ και

Η ετήσια επίπτωση της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου κατά τα έτη 2021 και 2022 ήταν χαμηλότερη από ποτέ, υπολογιζόμενη σε 0,04 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού¹. Η πλειονότητα των περιπτώσεων αυτών οφείλεται στην οροομάδα Β και η επίπτωση αυτής

υπολογίσθηκε σε 0,03 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού. Η συστηματική εφαρμογή των μη φαρμακευτικών μέτρων κατά τη διάρκεια της πανδημίας είχε ως συνέπεια τη μείωση της μετάδοσης όλων των παθογόνων του αναπνευστικού συστήματος⁵.

Σήμερα, είναι διαθέσιμα δύο πρωτεϊνικά εμβόλια κατά του μηνιγγιτιδοκόκκου οροομάδας B. Το εμβόλιο 4CMenB (Bexsero, GSK) κυκλοφορεί στην Ελλάδα από το 2014 και χορηγείται από την ηλικία των 2 μηνών.⁶ Το εμβόλιο MenB-FHbp (Trumenba, Pfizer) κυκλοφορεί στην Ελλάδα από το 2018 και χορηγείται από την ηλικία των 10 ετών.⁷ Τυχαιοποιημένες μελέτες ανοσογονικότητας έχουν δείξει ότι και τα δύο εμβόλια προκαλούν την παραγωγή προστατευτικού τίτλου αντισωμάτων στους εμβολιασμένους.⁶⁻¹³ Έχει επίσης διαπιστωθεί, ότι και τα δύο εμβόλια είναι ασφαλή και δεν προκαλούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.⁶⁻¹³ Το εμβόλιο 4CMenB χρησιμοποιείται από το 2015 στο Ηνωμένο Βασίλειο για τον καθολικό εμβολιασμό των βρεφών στον πρώτο χρόνο της ζωής, λόγω ιδιαίτερα υψηλής επίπτωσης της νόσου στη χώρα αυτή. Στο Ηνωμένο Βασίλειο έχουν χορηγηθεί εκατομμύρια δόσεις σε βρέφη και δεν έχουν διαπιστωθεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρά μόνο πυρετός και πόνος στο σημείο εμβολιασμού.¹⁴ Διαπιστώθηκε μια μικρή αλλά σημαντική αύξηση των επισκέψεων βρεφών στο τμήμα επειγόντων λόγω εκδήλωσης πυρετού.¹⁴ Σύμφωνα με πρόσφατη ανασκόπηση από το Ηνωμένο Βασίλειο, το εμβόλιο 4CMenB εξακολουθεί να προστατεύει τα παιδιά τουλάχιστον μέχρι την ηλικία των 3 ετών.¹⁴ Η αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού με 4CMenB υπολογίσθηκε σε 82,9% έναντι του συνόλου των στελεχών οροομάδας B και σε 94,2% έναντι του 88% των στελεχών τα οποία είχε προβλεφθεί ότι προλαμβάνονται με τον εμβολιασμό.¹⁵ Η αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού με 4CMenB υποστηρίζεται επίσης από δεδομένα από πρόσφατες μελέτες.^{10,16-19} Από τις υπάρχουσες μελέτες αποτελεσματικότητας επισημαίνεται η δυσχέρεια καθορισμού του βαθμού αποτελεσματικότητας των εμβολίων λόγω της επικράτησης διαφορετικών στελεχών μηνιγγιτιδοκόκκου B σε διάφορες γεωγραφικές περιοχές, διαφορετικών εμβολιαστικών σχημάτων και διαφορετικού χρόνου παρακολούθησης. Ορισμένες Ευρωπαϊκές χώρες έχουν εντάξει τον εμβολιασμό έναντι του μηνιγγιτιδοκόκκου B στο πρόγραμμα εμβολιασμών σε ομάδες αυξημένου κινδύνου.^{11,14} Τόσο το 4CMenB όσο και το MenB-FHbp έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε επιδημικές εξάρσεις μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου B που εκδηλώθηκαν σε κολλέγια στις Η.Π.Α.²⁰ και σε εμβολιαστική εκστρατεία σε περιοχή του Καναδά¹⁹.

Σύμφωνα με τα δεδομένα που υπάρχουν σήμερα, ο τίτλος αντισωμάτων μειώνεται στα βρέφη και τα νήπια σε σύντομο διάστημα (περίπου σε 12–36 μήνες) μετά από τον εμβολιασμό με 4CMenB με το αρχικό σχήμα των 3+1 ή 2+1 δόσεων.²¹ Η σημασία του τίτλου των προστατευτικών αντισωμάτων μέχρι σήμερα δεν έχει καθοριστεί. Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη, συζητείται το ενδεχόμενο χορήγησης αναμνηστικής δόσης σε εφήβους στους οποίους χορηγήθηκε κατά τη βρεφική ηλικία το βασικό σχήμα εμβολιασμού (3+1 ή 2+1).¹⁴ Στους εφήβους η ανοσία διατηρείται λίγο περισσότερο μετά τον αρχικό εμβολιασμό, μειώνεται όμως και σ' αυτούς με την πάροδο του χρόνου.²²

Έχει δειχθεί, ότι μετά τον αρχικό εμβολιασμό εφήβων με 2 ή 3 δόσεις του εμβολίου MenB-FHbp σημαντικό ποσοστό αυτών διατηρεί προστατευτικούς τίτλους αντισωμάτων για τους επόμενους 48 μήνες.^{7,11,23} Σύμφωνα με τα αποτελέσματα πρόσφατης ελληνικής μελέτης, το εμβόλιο MenB-FHbp προστατεύει από την πλειονότητα των διεισδυτικών στελεχών μηνιγγιτιδοκόκκου B που επιπολάζουν στην ελληνική επικράτεια και παράλληλα τονίζεται η ανάγκη της συνεχιζόμενης και συστηματικής γονιδιακής επιτήρησης των κυκλοφορούντων στελεχών του μικροοργανισμού.²⁴

Σε όλες τις ηλικιακές ομάδες έχει διαπιστωθεί ότι η χορήγηση πρόσθετης επαναληπτικής δόσης μετά τον αρχικό εμβολιασμό και με τα δύο εμβόλια οδηγεί στην ανάπτυξη αναμνηστικής ανοσιακής απάντησης, γεγονός που δείχνει ότι ο εμβολιασμός επάγει ανοσιακή μνήμη^{18,23}. Η διάρκεια της ανοσίας που παράγεται μετά τον αρχικό εμβολιασμό στις διάφορες ηλικιακές ομάδες με τα ως άνω εμβόλια αλλά και ο χρόνος ενδεχόμενης χορήγησης αναμνηστικών δόσεων δεν έχει αποσαφηνιστεί επαρκώς και απαιτείται περισσότερη μελέτη.¹⁴

Η αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού κατά του μηνιγγιτιδοκόκκου Β με τα νέα πρωτεϊνικά εμβόλια και η δυνατότητα να ελέγξουν τη νόσο σε πληθυσμιακό επίπεδο εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την προστασία που παρέχουν όχι μόνο έναντι της νόσου αλλά και κατά του αποικισμού του ρινοφάρυγγα με τον μικροοργανισμό αυτό¹¹. Εάν ο εμβολιασμός μειώνει αποτελεσματικά τη μικροβιοφορία, τότε θα είναι εφικτή η ανάπτυξη συλλογικής ανοσίας. Στην περίπτωση αυτή, ο εμβολιασμός των εφήβων θα μπορεί να προστατεύσει όχι μόνο τους ίδιους, που είναι γνωστό ότι βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν, αλλά και τις άλλες ηλικιακές ομάδες του πληθυσμού. Είναι γνωστό, ότι οι έφηβοι αποικίζονται με μηνιγγιτιδόκοκκο συχνότερα και γίνονται φορείς του μικροοργανισμού μεταδίδοντας τη λοίμωξη σε άλλους και ιδιαίτερα στα βρέφη που είναι πιο ευάλωτα. Τυχαιοποιημένες δοκιμές και επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα πρωτεϊνικά εμβόλια δεν μειώνουν σημαντικά τη μικροβιοφορία από μηνιγγιτιδόκοκκο οροομάδας Β, όπως γίνεται με το συζευγμένο εμβόλιο έναντι μηνιγγιτιδόκοκκου οροομάδας C. Η τυχαιοποιημένη μελέτη της Αυστραλίας,²⁵ οι τρεις μελέτες που διεξήχθησαν στο πλαίσιο επιδημιών διεισδυτικής μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου οροομάδας Β στον Καναδά²⁷ και τις Ηνωμένες Πολιτείες^{20,26,28} παρείχαν δεδομένα που επιβεβαίωσαν ότι ο εμβολιασμός δεν επιδρά στη μικροβιοφορία του μηνιγγιτιδόκοκκου οροομάδας Β και ως εκ τούτου τα πρωτεϊνικά εμβόλια δεν έχουν επίδραση στη συλλογική ανοσία.

Σημειώνεται ότι κάθε χώρα εντάσσει τον εμβολιασμό έναντι του μηνιγγιτιδοκόκκου Β στο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών της με βάση κυρίως τα τοπικά επιδημιολογικά δεδομένα²⁹ και ως εκ τούτου υπάρχει σημαντική ετερογένεια στις συστάσεις για τον εμβολιασμό έναντι του μηνιγγιτιδόκοκκου Β μεταξύ των διαφόρων χωρών³⁰.

Συμπερασματικά, η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών της χώρας μας γνωματεύει ότι εξακολουθούν να μην πληρούνται οι απαραίτητες προϋποθέσεις για την ένταξη στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών του εμβολιασμού του γενικού παιδικού ή εφηβικού πληθυσμού έναντι του μηνιγγιτιδοκόκκου οροομάδας Β. Ο εμβολιασμός συστήνεται σε άτομα που ανήκουν σε ειδικές ομάδες με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης σοβαρής μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου Β. Χορήγηση του εμβολίου συστήνεται από τις αρμόδιες αρχές δημόσιας υγείας σε περίπτωση τεκμηριωμένης επιδημικής έξαρσης. Συνοπτικά, η απόφαση αυτή βασίστηκε στα παρακάτω:

- 1) Σύμφωνα με τα δεδομένα του ΕΟΔΥ και του ΕΚΑΜ και την πρόσφατη βιβλιογραφία η επίπτωση της νόσου είναι πολύ χαμηλή στην Ελλάδα.
- 2) Σύμφωνα με τα δεδομένα που υπάρχουν σήμερα, η ανοσία που παράγεται από τον εμβολιασμό δεν είναι μακροχρόνια, αλλά μειώνεται περίπου 12–36 μήνες μετά τη χορήγηση του αρχικού σχήματος, ιδιαίτερα στα βρέφη. Η διάρκεια της ανοσίας σε διάφορες ηλικιακές ομάδες, η πιθανή ανάγκη και ο χρόνος στον οποίο θα είναι

ενδεχομένως απαραίτητη η χορήγηση αναμνηστικών δόσεων δεν έχουν αποσαφηνιστεί και βρίσκονται υπό διερεύνηση.

- 3) Από τις μέχρι σήμερα δημοσιευμένες μελέτες προκύπτει ότι τα νέα πρωτεϊνικά εμβόλια δεν επηρεάζουν τη μικροβιοφορία και επομένως την ανάπτυξη συλλογικής ανοσίας έναντι του μηνιγγιτιδοκόκκου ορομάδας Β.

Όπως συμβαίνει για όλα τα νοσήματα που προλαμβάνονται με εμβολιασμό, η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών παρακολουθεί συστηματικά την επιδημιολογία της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου στην χώρα μας και διεθνώς, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της εξέλιξης της πανδημίας SARS-CoV-2. Η Επιτροπή παρακολουθεί επίσης τα δεδομένα που προκύπτουν σχετικά με την ανοσογονικότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των εμβολίων κατά του μηνιγγιτιδοκόκκου ορομάδας Β και επικαιροποιεί τις συστάσεις της.

*Δεκέμβριος 2022
Η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών*

Vaccination Campaign With MenB-4C and MenB-FHbp in Response to a University Serogroup B Meningococcal Disease Outbreak-Oregon, 2015-2016. *J Infect Dis.* 2017;216(9):1130-1140.

21. Iro MA, Snape MD, Voysey M, et al. Persistence of bactericidal antibodies following booster vaccination with 4CMenB at 12, 18 or 24 months and immunogenicity of a fifth dose administered at 4 years of age— a phase 3 extension to a randomised controlled trial. *Vaccine.* 2017 Jan 5;35(2):395-402.
22. Nolan T, Santolaya ME, de Looze F, et al. Antibody persistence and booster response in adolescents and young adults 4 and 7.5 years after immunization with 4CMenB vaccine. *Vaccine.* 2019 Feb 21;37(9):1209- 1218.
23. Vesikari T, Østergaard L, Beeslaar J, Absalon J, Eiden JJ, Jansen KU, Jones TR, Harris SL, Maansson R, Munson S, O'Neill RE, York LJ, Perez JL. Persistence and 4-year boosting of the bactericidal response elicited by two- and three-dose schedules of MenB-FHbp: A phase 3 extension study in adolescents. *Vaccine.* 2019 Mar 14;37(12):1710-1719.
24. Tzanakaki G, Xirogianni A, Tsitsika A, Clark SA, Kesanopoulos K, Bratcher HB, Papandreou A, Rodrigues CMC, Maiden MCJ, Borrow R, Tsolia M. Estimated strain coverage of serogroup B meningococcal vaccines: A retrospective study for disease and carrier strains in Greece (2010-2017). *Vaccine.* 2021 Mar 12;39(11):1621-1630.
25. Marshall HS, McMillan M, Koehler AP, Lawrence A, Sullivan TR, MacLennan JM, Maiden MCJ, Ladhani SN, Ramsay ME, Trotter C, Borrow R, Finn A, Kahler CM, Whelan J, Vadivelu K, Richmond P. Meningococcal B Vaccine and Meningococcal Carriage in Adolescents in Australia. *N Engl J Med.* 2020;382(4):318-27.
26. McMillan M, Koehler AP, Lawrence A, Sullivan TR, Bednarz J, MacLennan JM, Maiden MCJ, Ladhani SN, Ramsay ME, Trotter C, Borrow R, Finn A, Kahler CM, Whelan J, Vadivelu K, Richmond PC, Marshall HS. B Part of It School Leaver Study: A Repeat Cross-Sectional Study to Assess the Impact of Increasing Coverage With Meningococcal B (4CMenB) Vaccine on Carriage of *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis.* 2022 Feb 15;225(4):637-649.
27. Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, Betala-Beling JF, De Serres G, De Wals P. Impact of a mass vaccination campaign against Serogroup B meningococcal disease in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region of Quebec four years after its launch. *Vaccine.* 2019 Jul 18;37(31):4243-4245.
28. Soeters HM, Whaley M, Alexander-Scott N, Kanadianian KV, MacNeil JR, Martin SW, McNamara LA, Sicard K, Vanner C, Vuong J, Wang X, Bandy U, Patel M; Rhode Island Meningococcal Carriage Evaluation Team. Meningococcal Carriage Evaluation in Response to a Serogroup B Meningococcal Disease Outbreak and Mass Vaccination Campaign at a College-Rhode Island, 2015-2016. *Clin Infect Dis* 2017;64(8):1115-1122.
29. ECDC. Vaccine schedules. Meningococcal disease: recommended vaccinations Διαθέσιμο σε: [Vaccine Scheduler | ECDC \(europa.eu\)](https://ecdc.europa.eu/en/vaccine-schedules/meningococcal-disease)
30. Sulis G, Horn M, Borrow R, Basta NE. A comparison of national vaccination policies to prevent serogroup B meningococcal disease. *Vaccine.* 2022 Jun 9;40(26):3647-3654. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.04.101.

