

Σκεπτικό ένταξης του 20-δύναμου συζευγμένου πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου (PCV20) στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Παιδιών και Εφήβων

Το 20-δύναμο συζευγμένο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (PCV20) περιέχει 7 επιπλέον ορότυπους του *Streptococcus pneumoniae* (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F) σε σχέση με το 13-δύναμο συζευγμένο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (PCV13), διευρύνοντας έτσι την οροτυπική κάλυψη έναντι της πνευμονιοκοκκικής νόσου^{1,2}. Η επιλογή των 7 αυτών οροτύπων βασίστηκε στους εξής παράγοντες: στον πρόσφατα αυξημένο επιπολασμό τους στην πνευμονιοκοκκική νόσο σε παγκόσμιο επίπεδο, στη δυνατότητά τους να προκαλούν διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσο (ΔΠΝ), στη συσχέτισή τους με νόσο αυξημένης βαρύτητας, και στην εμφάνιση σε αυτούς αυξανόμενης αντοχής στα αντιμικροβιακά³. Το PCV20 εκτιμάται ότι μπορεί να αυξήσει σημαντικά την οροτυπική κάλυψη της πνευμονιοκοκκικής νόσου στα παιδιά σε σύγκριση με το PCV13 και με το 15-δύναμο συζευγμένο εμβόλιο κατά του πνευμονιόκοκκου (PCV15). Με βάση τα δεδομένα του Ευρωπαϊκού Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ECDC) για το 2019, στα παιδιά <1 έτους το PCV13 κάλυπτε οροτυπικά το 25,4%, το PCV15 το 35,1% και το PCV20 το 60,1% της ΔΠΝ, ενώ στα παιδιά 1-4 ετών το PCV13 κάλυπτε οροτυπικά το 27,7%, το PCV15 το 36,8% και το PCV20 το 60,6% της ΔΠΝ⁴. Παρόμοια ήταν η εικόνα και από τα δεδομένα του Δικτύου για την Επιτήρηση της ΔΠΝ στην Ευρώπη (*Streptococcus pneumoniae* Invasive Disease network, SpIDnet). Με βάση τα δεδομένα του SpIDnet για το 2018, στα παιδιά <5 ετών οι PCV13 ορότυποι αντιπροσώπευαν το 23% των 609 περιστατικών ΔΠΝ, οι PCV15 ορότυποι το 32% των περιστατικών και οι PCV20 ορότυποι το 63% των περιστατικών⁵.

Τα επιδημιολογικά δεδομένα της χώρας μας υποστηρίζουν και αυτά τη δυνατότητα του PCV20 για διευρυμένη οροτυπική κάλυψη στα παιδιά. Σύμφωνα με τις πρόσφατες ελληνικές μελέτες⁶⁻⁹, εκτιμάται ότι, λόγω των πρόσθετων οροτύπων τους, το PCV15 και το PCV20 θα μπορούσαν δυνητικά να προσφέρουν 0-10% και 18,3-30% επιπλέον οροτυπική κάλυψη αντίστοιχα, σε σύγκριση με το PCV13 για τη ΔΠΝ, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά θα μπορούσαν να είναι 0-3% και 18,2-31,9% για την οξεία μέση ωτίτιδα.

Ενδεικτικά, η μεγαλύτερη πρόσφατη μελέτη⁶ αφορά σε 98 στελέχη πνευμονιοκόκκου από περιπτώσεις ΔΠΝ, ανάμεσα στα οποία υπήρχαν 60 στελέχη με ορότυπο που δεν περιλαμβάνεται στο PCV13, εκ των οποίων μόνον τα 4 είχαν ορότυπο που θα μπορούσε να καλυφθεί από το PCV15, ενώ 27 ήταν τα στελέχη με ορότυπο που θα μπορούσε να καλυφθεί από το PCV20. Στην ίδια μελέτη αναλύονται 235 στελέχη πνευμονιοκόκκου από περιστατικά οξείας μέσης ωτίτιδας, από τα οποία τα 130 ήταν ορότυπου που δεν περιλαμβάνεται στο PCV13, εκ των οποίων μόνον τα

7 είχαν ορότυπο που θα μπορούσε να καλυφθεί από το PCV15, ενώ 46 ήταν τα στελέχη με ορότυπο που θα μπορούσε να καλυφθεί από το PCV20.

Το PCV20 εγκρίθηκε από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) για χρήση στα παιδιά το Μάρτιο του 2024. Το εγκεκριμένο σχήμα εμβολιασμού για τη βρεφική ηλικία είναι με 3+1 δόσεις (με την πρώτη δόση να χορηγείται συνήθως σε ηλικία 2 μηνών και με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων μεταξύ των δόσεων, και με την αναμνηστική δόση να συστήνεται μεταξύ 11 και 15 μηνών)¹.

Το PCV20 έχει μελετηθεί στις κλινικές δοκιμές στα παιδιά τόσο σε σχήμα 3+1 όσο και σε σχήμα 2+1. Το PCV20 ήταν καλά ανεκτό και είχε προφίλ ασφάλειας παρόμοιο με του PCV13. Από άποψη ανοσογονικότητας, στο σχήμα 2+1 ο στόχος της μη-κατωτερότητας σε σχέση με το PCV13 επετεύχθη ως προς τις γεωμετρικές μέσες συγκεντρώσεις IgG (IgG GMC) για 16 από τους 20 οροτύπους 1 μήνα μετά τη 2^η δόση και για 19 από τους 20 οροτύπους 1 μήνα μετά την 3^η δόση. Σημειώνεται επίσης ότι ο στόχος της μη-κατωτερότητας σε σχέση με το PCV13 επετεύχθη ως προς τις IgG GMC τόσο μετά τη 2^η δόση όσο και μετά την 3^η δόση, για τους οροτύπους 3, 19A και 19F, που απασχολούν επιδημιολογικά και εμμένουν στη νόσο. Επιπρόσθετα, το PCV20 πέτυχε την ανάπτυξη λειτουργικών αντισωμάτων, όπως μετρήθηκε από την οψωνοφαγοκυτταρική δραστικότητα (OPA), και μετά την αναμνηστική δόση (boosting) των απαντήσεων IgG και OPA και για τους 20 οροτύπους του εμβολίου, συμπεριλαμβανομένων των οροτύπων για τους οποίους δεν επετεύχθη η μη-κατωτερότητα ^{1,10,11}.

Σύμφωνα και με τις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, για την αδειοδότηση των PCVs είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη το σύνολο των δεδομένων ανοσογονικότητας¹². Σε περίπτωση που δεν πληρούνται πρωτεύοντα κριτήρια μη-κατωτερότητας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το σύνολο των δεδομένων ανοσογονικότητας, συμπεριλαμβανομένων των λειτουργικών αντισωμάτων, της κατανομής των IgG απαντήσεων στον πληθυσμό της μελέτης, της ανοσολογικής μνήμης και των αντισωματικών απαντήσεων μετά την αναμνηστική δόση. Οι δύο τελευταίες παράμετροι είναι ιδιαίτερα σημαντικές για το σχήμα 2+1, δεδομένου ότι το σχήμα αυτό προσφέρει λίγο χαμηλότερη προστασία μετά την αρχική σειρά των δύο βασικών δόσεων έναντι των τριών του σχήματος 3+1, που όμως μπορεί να αντιρροπηθεί με την επίτευξη υψηλής εμβολιαστικής κάλυψης (>90%) και την έγκαιρη χορήγηση της αναμνηστικής δόσης στην ηλικία των 12 μηνών που συμβάλλουν στην ανοσία της κοινότητας.

Τα παραπάνω επιβεβαιώνονται και από δημοσίευση από το Ισραήλ, όπου καταδείχθηκε ότι σε περιβάλλον με υψηλή εμβολιαστική κάλυψη των παιδιών αρχικά με PCV7 και στη συνέχεια με PCV13 η εφαρμογή του σχήματος 2+1 πέτυχε μείωση της φορέας και σημαντική έμμεση προστασία. Πιο συγκεκριμένα, ο αντίκτυπος στη μείωση της ΔΠΝ ήταν παρόμοιος τόσο στα πλήρως εμβολιασμένα παιδιά όσο και στα ατελώς εμβολιασμένα, συμπεριλαμβανομένων των βρεφών <4 μηνών που δεν είχαν λάβει περισσότερες από μία PCV δόσεις¹³.

Το PCV20 έχει ήδη ενταχθεί σε παιδιατρικά εμβολιαστικά προγράμματα ανά τον κόσμο, άλλοτε με σχήμα 3+1 και άλλοτε με σχήμα 2+1, με στόχο τη διεύρυνση της οροτυπικής κάλυψης έναντι της πνευμονιοκοκκικής νόσου. Πρόσφατα ανακοινώθηκε η ένταξη του PCV20 με σχήμα 2+1 στα παιδιατρικά εμβολιαστικά προγράμματα του Ισραήλ και της Πορτογαλίας^{14,15}.

Η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών, αξιολογώντας την ανάγκη για διευρυμένο αριθμό οροτύπων και δεδομένου ότι η συνολική ανοσογονικότητα δεν μειονεκτεί έναντι των παλαιότερων συζευγμένων πνευμονιοκοκκικών εμβολίων, ιδίως μετά την χορήγηση της αναμνηστικής δόσης, θεωρεί ότι το PCV20 πλεονεκτεί συγκριτικά με τα προηγούμενα συζευγμένα εμβόλια. Επομένως, προτείνει την ένταξη του 20δύναμου συζευγμένου πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών των Παιδιών και Εφήβων με σχήμα εμβολιασμού στην ηλικία των 2, 4, και 12 μηνών για τα υγιή βρέφη. Για τα πρόωρα νεογνά και τα βρέφη με αυξημένο κίνδυνο για σοβαρές πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις, το PCV20 συστήνεται με σχήμα εμβολιασμού στην ηλικία των 2, 4, 6, και 12-15 μηνών. Τα παιδιά που έχουν αρχίσει τον εμβολιασμό με PCV13 μπορεί να συνεχίσουν με το PCV20.

Το σχήμα αυτό, 2+1 δόσεις, επελέγη έναντι του 3+1 (όπως εγκρίθηκε από τον EMA), με στόχο την καλύτερη συμμόρφωση στον εμβολιασμό και την αποφυγή σύγχυσης με την αλλαγή του σχήματος, σε συνδυασμό με την ισχυρή σύσταση ότι η 3^η δόση θα γίνεται στους 12 μήνες.

Υπενθυμίζεται ότι η εξέλιξη των συζευγμένων πνευμονιοκοκκικών εμβολίων είναι ένα δυναμικό φαινόμενο, που ακολουθεί τις εξελίξεις της επιδημιολογίας. Η κλινική αποτελεσματικότητα των εμβολίων αποδεικνύεται στην πράξη, κατά την ευρεία εφαρμογή τους, και υπόκειται σε επιτήρηση από τις ρυθμιστικές αρχές.

Βιβλιογραφία:

1. Prevenar 20 product information.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prevenar-20-epar-product-information_en.pdf Accessed December 2024.
2. Prevenar 13 product information.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prevenar-13-epar-product-information_en.pdf Accessed December 2024.
3. Méroc E, et al. Systematic Literature Review of the Epidemiological Characteristics of Pneumococcal Disease Caused by the Additional Serotypes Covered by the 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Microorganisms*. 2023;11(7):1816.
4. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance Atlas of Infectious Diseases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases> Accessed December 2024.

5. Hanquet G, et al.; SpIDnet group1. Serotype Replacement after Introduction of 10-Valent and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in 10 Countries, Europe. *Emerg Infect Dis.* 2022;28(1):137-138.
6. Koutouzis EI, et al. Serotype Distribution of Streptococcus Pneumoniae Causing Invasive and Non-Invasive Disease in Children ≤ 14 Years of Age in Greece in the Last 5 Years (2015–2020). E-poster PD180 / #1236, presented at ESPID Conference 2022.
7. Xirogianni A, et al. Pneumococcal Meningitis in Greece: A Retrospective Serotype Surveillance Study in the Post-PCV13 Era (2010-2020). *Vaccine.* 2022;40(34):5079-5087.
8. Syrogiannopoulos GA, et al. Pneumococcal Infections Among Children in Central Greece: 2005-2023. Abstract ID 278, Poster presented at ISPPD-13 Conference, 2024.
9. Tsofia M, et al. Prevalence of pneumococcal serotypes and antimicrobial resistance in pediatric patients with pneumococcal diseases in Greece - Interim results of the non-interventional 'PNEUSIS' study. Oral presentation at ISPPD-13 Conference (ID 605), 2024.
10. Senders S, et al. A Phase Three Study of the Safety and Immunogenicity of a Four-dose Series of 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2024;43(6):596-603.
11. Korbal P, et al. Phase 3 Safety and Immunogenicity Study of a Three-dose Series of Twenty-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants and Toddlers. *Pediatr Infect Dis J.* 2024;43(6):587-595.
12. World Health Organization (WHO). WHO/Health Canada Consultation on Serological Criteria for Evaluation and Licensing of New Pneumococcal Vaccines. Ottawa, Canada, 7-8 July 2008. <https://www.who.int/publications/m/item/who-consultation-on-new-pneumococcal-vaccines> Accessed December 2024.
13. Ben-Shimol S, et al. Dynamics of invasive pneumococcal disease in infants < 2 years old following PCV7/13 implementation using two infant and a booster dose schedule: evidence for indirect protection of young infants, Israel, 2004 to 2019. *Euro Surveill.* 2023;28(25):2200765.
14. Israel. <https://www.gov.il/he/pages/pneumo> Accessed January 2025.
15. Portugal. <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-0132024-de-19122024-atualizacao-da-estrategia-de-vacinacao-pneumococica-programa-nacional-de-vacinacao-e-grupos-de-risco-pdf.aspx> Accessed January 2025.