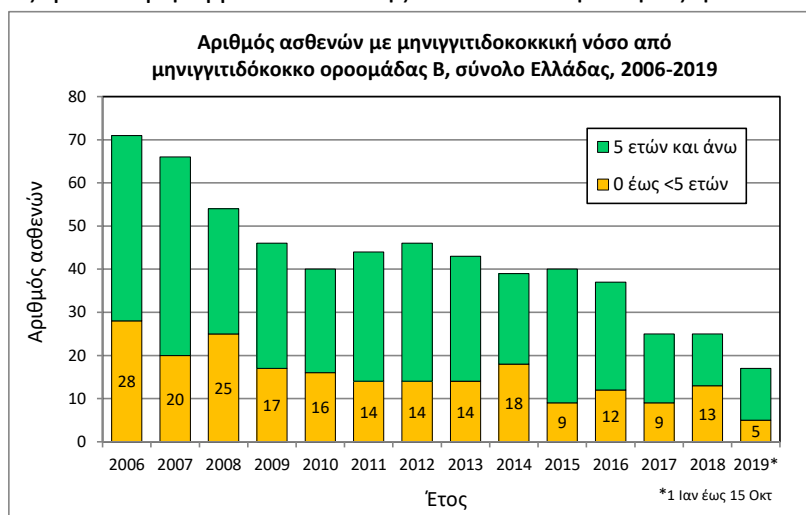
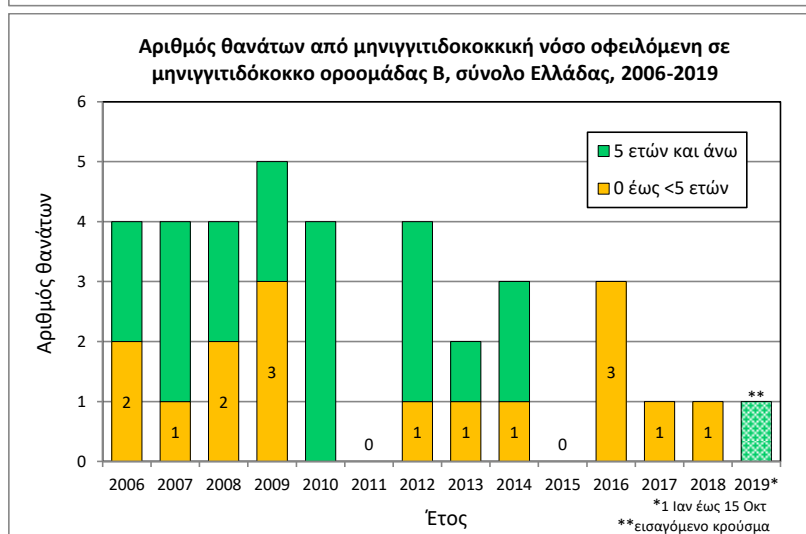


Σκεπτικό της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών σχετικά με τα πρωτεϊνικά εμβόλια κατά του μηνιγγιτιδοκόκκου ορομάδας Β

Σύμφωνα με πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα που προέρχονται από το Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μηνιγγίτιδας (ΕΚΑΜ) του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας του Παν/μίου Δυτικής Αττικής,^{1,2} η επίπτωση τόσο της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου συνολικά όσο και της οφειλόμενης στον μηνιγγιτιδοκόκκο ορομάδας Β (Γράφημα 1) μειώνεται σταθερά στην χώρα μας τα τελευταία 15 χρόνια, όπως συμβαίνει σε όλη την Ευρώπη αλλά και στη Β. Αμερική.³ Όπως φαίνεται στα Γραφήματα, κατά την τελευταία 5ετία (2015-2019) εκδηλώθηκαν στην Ελλάδα περίπου 30 περιπτώσεις μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου από μηνιγγιτιδοκόκκο ορομάδας Β ετησίως κατά μέσον όρο. Σε παιδιά <5 ετών, που η προστασία τους αποτελεί βασικό στόχο των προγραμμάτων εμβολιασμού, εκδηλώθηκαν 10 περιπτώσεις και 1 θάνατος ετησίως οφειλόμενα σε μηνιγγιτιδοκόκκο ορομάδας Β (σε πληθυσμό 470.000 παιδιών και σύνολο περίπου 400 θανάτων ετησίως για την ηλικία <5 ετών).^{4,5} Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι στην χώρα μας η εμφάνιση επιδημικών εξάρσεων μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου Β σε φοιτητές ή σπουδαστές είναι εξαιρετικά σπάνια.



Γράφημα 1



Γράφημα 2

Πηγή στοιχείων:
Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μηνιγγίτιδας (ΕΚΑΜ), Ετήσιοι Απολογισμοί 2006-2018· Τζ. Τζανακάκη, ΕΚΑΜ, προσωπική επικοινωνία.

Η επίπτωση της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου το 2018 ήταν χαμηλότερη από ποτέ (δεν λαμβάνεται υπόψη το 2019 που δεν έχει ολοκληρωθεί ακόμη), υπολογιζόμενη σε 0,31 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού. Από τις περιπτώσεις αυτές η πλειονότητα οφείλεται στην οροομάδα B και η επίπτωση αυτής υπολογίσθηκε σε 0,19 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού. Το 2018 σημειώθηκαν 33 κρούσματα μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου και 4 θάνατοι. Από αυτούς οι 3 οφείλονταν σε μηνιγγιτιδόκοκκο οροομάδας C και αφορούσαν ενήλικες ενώ ο τέταρτος προκλήθηκε από μηνιγγιτιδόκοκκο οροομάδας B και αφορούσε βρέφος 8 μηνών.

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 Σε τυχαιοποιημένες μελέτες ανοσογονικότητας έχει δειχθεί ότι και τα δύο εμβόλια προκαλούν την παραγωγή προστατευτικού τίτλου αντισωμάτων στους εμβολιασμένους.⁶⁻⁹ Έχει επίσης διαπιστωθεί, ότι τα εμβόλια είναι ασφαλή και δεν προκαλούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.⁶⁻⁹ Το εμβόλιο 4CMen 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 περισσότερες από 3 εκατομμύρια δόσεις σε βρέφη και δεν έχουν διαπιστωθεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρά μόνο πυρετός και πόνος στο σημείο εμβολιασμού.¹⁰ Διαπιστώθηκε επίσης μια μικρή αλλά σημαντική αύξηση των επισκέψεων βρεφών στα επείγοντα λόγω εκδήλωσης πυρετού.¹¹ Η αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού με 4CMenB υπολογίσθηκε σε 83% έναντι του συνόλου των στελεχών οροομάδας B και σε 94% έναντι του 88% των στελεχών τα οποία είχε προβλεφθεί ότι προλαμβάνονται με τον εμβολιασμό.^{10,11} Το εμβόλιο 4CMenB έχει επίσης χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για τον έλεγχο επιδημίας στο Quebec του Καναδά με αποτέλεσμα τη μείωση κατά 78% των περιστατικών της νόσου.¹² Τόσο το 4CMenB όσο και το MenB-FHbp έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε επιδημικές εξάρσεις μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου B που εκδηλώθηκαν σε κολλέγια στις Η.Π.Α.

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.^{11,13,14} Στους εφήβους η ανοσία διατηρείται κάπως περισσότερο μετά τον αρχικό εμβολιασμό, μειώνεται όμως και σ' αυτούς με την πάροδο του χρόνου.¹⁵ Παρόμοια, 12 μήνες μετά τον αρχικό εμβολιασμό εφήβων με 2 ή 3 δόσεις MenB-FHbp, το ποσοστό των εμβολιασθέντων που διαθέτει προστατευτικούς τίτλους αντισωμάτων μειώνεται αρκετά και κατόπιν παραμένει σταθερό για τους επόμενους 36 μήνες.⁹ Σε όλες τις ηλικιακές ομάδες όταν χορηγηθεί πρόσθετη επαναληπτική δόση μετά τον αρχικό εμβολιασμό και με τα δύο εμβόλια αναπτύσσεται αναμνηστική ανοσιακή απάντηση, γεγονός που δείχνει ότι ο εμβολιασμός επάγει ανοσιακή μνήμη. Η διάρκεια της ανοσίας μετά το αρχικό εμβολιασμό στις διάφορες ηλικιακές ομάδες

με τα εμβόλια αυτά και ο χρόνος που ενδεχομένως ενδείκνυται επιπλέον αναμνηστικές δόσεις δεν έχει αποσαφηνιστεί επαρκώς και χρειάζεται να μελετηθούν περισσότερο.

Η αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού κατά του μηνιγγιτιδοκόκκου B 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 αυτό.^{11,16} Εάν ο εμβολιασμός μειώνει αποτελεσματικά τη μικροβιοφορία, τότε θα είναι εφικτή η ανάπτυξη συλλογικής ανοσίας ή ανοσίας αγέλης. 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. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από μικρές μελέτες που δείχνουν ότι τα εμβόλια αυτά δεν έχουν σημαντική επίδραση στη μικροβιοφορία.¹⁹⁻²¹ Σήμερα, διεξάγονται στην Αυστραλία τυχαιοποιημένες μελέτες και με τα δύο εμβόλια με τη συμμετοχή μεγάλου αριθμού εφήβων που αναμένεται να δώσουν απάντηση στο ερώτημα αυτό.²² Πρόσφατα (European Society for Paediatric Infectious Diseases Annual Meeting 2019), ανακοινώθηκαν τα πρόδρομα αποτελέσματα μιας από τις μελέτες αυτές στην Αυστραλία στην οποία έλαβαν μέρος περίπου 26.000 έφηβοι από τους οποίους οι μισοί εμβολιάστηκαν με το 4CMenB και οι υπόλοιποι αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου.²³ Τα πρόδρομα δεδομένα της μελέτης συνηγορούν υπέρ της ασφάλειας του εμβολιασμού καθώς δεν έχουν παρατηρηθεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Επίσης, από τα αρχικά αυτά στοιχεία δεν διαπιστώθηκε επίδραση του εμβολιασμού στη μικροβιοφορία της οροομάδας B ή των οροομάδων W, C, X. Η καλύτερη τεκμηρίωση της επίδρασης του εμβολιασμού στη μικροβιοφορία, και ειδικότερα στη φορία στελεχών με υψηλή λοιμογόνο δράση, έχει ιδιαίτερη σημασία και αποτελεί βασικό στοιχείο της έρευνας που συνεχίζεται.²³

Σημειώνεται ότι για τους παραπάνω λόγους η μεγάλη πλειονότητα των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης δεν έχουν εισαγάγει τον εμβολιασμό έναντι του μηνιγγιτιδοκόκκου B στο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών τους.²⁴

Συμπερασματικά, η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών της χώρας μας έκρινε ότι δεν συντρέχουν οι απαραίτητες προϋποθέσεις για την ένταξη στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών του εμβολιασμού του γενικού παιδικού ή εφηβικού πληθυσμού έναντι του μηνιγγιτιδοκόκκου οροομάδας B. Ο εμβολιασμός πρέπει να συστήνεται στα άτομα που ανήκουν σε ειδικές ομάδες που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης σοβαρής μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου B. Χορήγηση του εμβολίου μπορεί επίσης να συστηθεί από τις αρμόδιες αρχές δημόσιας υγείας σε περίπτωση τεκμηριωμένης επιδημικής έξαρσης. Συνοπτικά, η απόφαση αυτή βασίσθηκε στα παρακάτω:

- 1) Σύμφωνα με τα δεδομένα του ΕΚΑΜ και τις πρόσφατες δημοσιεύσεις των μελετών η επίπτωση της νόσου είναι πολύ χαμηλή στην Ελλάδα, βρίσκεται σε ιστορικά χαμηλά επίπεδα και συνεχίζει να μειώνεται. Για το λόγο αυτό, είναι πιθανό ότι θα χρειαστεί να εμβολιασθούν πολλές δεκάδες χιλιάδες παιδιά για να αποτραπεί ένα επεισόδιο νόσου.
- 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) Δεν έχει δειχθεί ότι τα νέα πρωτεϊνικά εμβόλια επηρεάζουν τη μικροβιοφορία και ότι με την χρήση τους μπορεί να αναπτυχθεί συλλογική ανοσία. Επομένως, δεν έχει δειχθεί ότι μπορούν να επηρεάσουν την επιδημιολογία της νόσου και να την ελέγξουν σε πληθυσμιακό επίπεδο, όπως συνέβη με τα συζευγμένα πολυσακχαριδικά εμβόλια.

Όπως συμβαίνει για όλα τα νοσήματα που προλαμβάνονται με εμβολιασμό, η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών παρακολουθεί συστηματικά τόσο την εξέλιξη της επιδημιολογίας της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου στην χώρα μας και διεθνώς όσο και τα νέα δεδομένα για την ανοσογονικότητα, ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των εμβολίων κατά του μηνιγγιτιδικόκκου οροομάδας Β, και θα προβεί σε επανεκτίμηση της κατάστασης εφόσον υπάρξουν νέα δεδομένα.

Νοέμβριος 2019
Η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών

Βιβλιογραφικές παραπομπές

1. Απολογισμός ΕΚΑΜ 2018 (http://www.esdy.edu.gr/default.aspx?page=tdy_minigitida)
2. Flountzi A, Georgakopoulou Th, Balasegaram S, et al. Epidemiology of invasive meningococcal disease in Greece, 2006–2016. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Aug 15. (doi.org/10.1007/s10096-019-03668-y).
3. Flountzi A, Georgakopoulou T, Balasegaram S, Kesanopoulos K, Xirogianni A, Papandreou A, Tzanakaki G; Members of the Hellenic network for Invasive meningococcal disease. Epidemiology of invasive meningococcal disease in Greece, 2006-2016. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Aug 15. (doi:10.1007/s10096-019-03668-y)
4. ECDC. Disease data from ECDC Surveillance Atlas for meningococcal disease
5. (<https://ecdc.europa.eu/en/meningococcal-disease/surveillance-and-disease-data/atlas>)
6. Ελληνική Στατιστική Αρχή. Υπολογιζόμενος πληθυσμός κατά φύλο και 5ετείς ομάδες ηλικιών την 1η Ιανουαρίου (2001-2018) (<http://www.statistics.gr/el/statistics/-/publication/SPO18/>)
7. Ελληνική Στατιστική Αρχή. Θάνατοι στην Ελλάδα κατά φύλο και ηλικία του θανόντος (2000-2017) (www.statistics.gr/el/statistics/-/publication/SPO09/2017/)
8. Bexsero SPC, 28 March 2019
9. Trumenba SPC, 24 May 2017
10. Flacco ME, Manzoli L, Rosso A, et al. Immunogenicity and safety of the multicomponent meningococcal B vaccine (4CMenB) in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018
11. Patton ME, Stephens D, Moore K, MacNeil JR. Updated Recommendations for Use of MenB-FHbp Serogroup B Meningococcal Vaccine - Advisory Committee on Immunization Practices, 2016.
12. Parikh SR, Andrews NJ, Beebejaun K, et al. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet* 2016; 388: 2775–82.
13. Ladhani SN, Borrow R, Andrews NJ. Growing evidence supports 4CMenB effectiveness. *Lancet Infect Dis*. 2018 Apr;18(4):370-371
14. 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.
15. De Wals P, Deceuninck G, Lefebvre B, et al. Impact of an immunization campaign to control an increased incidence of serogroup B meningococcal disease in one region of Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 1263–67.
16. Vesikari T, Prymula R, Merrall E et al. Meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): Booster dose in previously vaccinated infants and primary vaccination in toddlers and two-year-old children. *Vaccine*. 2015 Jul;33(32):3850-8
17. 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.
18. Wang NY, Pollard AJ. The next chapter for group B meningococcal vaccines. *Crit Rev Microbiol*. 2018 Feb;44(1):95-111
19. McNamara LA, Thomas JD, MacNeil J et al. Meningococcal Carriage Following a 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
20. Soeters HM, Whaley M, Alexander-Scott N et al. 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.
21. Kesanopoulos K, Bratcher H, Hong E, et al. Characterization of meningococcal carriage isolates from Greece by whole genome sequencing: Implications for 4CMenB vaccine implementation. *PLoS One*. 2018 Dec 28 (doi.org/10.1371/journal.pone.0209919)
22. Marshall HS, McMillan M, Koehler A et al. B Part of It protocol: a cluster randomised controlled trial to assess the impact of 4CMenB vaccine on pharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in adolescents. *BMJ Open*. 2018;8(7):e020988
23. Marshall HS et al. 37th Annual ESPID Meeting. May 6–11 2019, Ljubljana, Slovenia
24. ECDC. Vaccine schedules. Meningococcal disease: recommended vaccinations (<https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=48&SelectedCountryIdByDisease=-1>)