

OPORTUNITATEA ADMINISTRĂRII VACCINULUI MENINGOCOCIC ÎNTRE TEORIE ȘI PRACTICĂ

OPPORTUNITY OF MENINGOCOCIC VACCINE ADMINISTRATION BETWEEN THEORY AND PRACTICE

Elena Mihaela Constantinescu, Cristian - Adrian Constantinescu

Universitatea Transilvania din Brașov

Autor corespondent: Cristian - Adrian Constantinescu, email mconstantinesco@yahoo.com

Abstract:

Meningococcal disease is of epidemiological importance through possible evolution as an invasive form that can lead to long-term disability or even a fatal progression even in healthy individuals up to the time of infection, including in non-comorbid persons. The difficult disease diagnosis is a real challenge in the context of rapid evolution.

Specific prophylaxis is done by administering two types of vaccines against subtype C as well as that against subtype B.

Although in a continuous debate the continued application of specific prophylaxis even in the case of a relatively low presence of meningococcal disease determines the occurrence of a degree of protection among the population with decreasing number of virulent meningococci carriers which was demonstrated after the application of the first vaccine which in time a lower incidence of disease due to serogroup C

Key-words: *Meningococcal disease, specific prophylaxis*

Agentul etiologic

Bacteria *Neisseria meningitidis* sau meningococul este agentul etiologic al unei boli care poate evolua de la infecții asimptomatice până la forme extrem de severe. S-au identificat 13 serogrupuri de meningococ, peste 90% din cazurile de meningită severă și septicemie fiind cauzate de 5 dintre acestea, respectiv serogrupurile: A, B, C, W-135 și Y [15].

Din punct de vedere geografic prezența diferitelor serogrupuri este diferită, astfel: în Europa (cu precădere în majoritatea țărilor industrializate) serogrupurile B și C sunt cele care produc cel mai frecvent boală meningococică invazivă. [9], în Africa predomină serogrupul A similar cu America de Sud, cu mici diferențe de la o țară la alta [9, 14].

În anul 2015 țările din UE au raportat către European Centre for Disease Prevention and Control un total de 3.121 cazuri de boală meningococică invazivă, dintre acestea serogrupul A a fost identificat la 2.780 de cazuri (89%), respectiv 1.682 au fost cauzate de serotipul B.

Datele indică faptul că în anul 2017 boala a fost cel mai frecvent prezentă în rândul sugarilor mai tineri de un an, urmată de grupa de vârstă 1-4 ani [11].

Grupa de vârstă la care incidența bolii meningococice invazive este cea mai mare este 0-1 an, aceasta fiind cauzată de serogrupurile B și C. Prevalența infecțiilor meningococice este de 4,5% la sugari și copii sub 4 ani, crescând la 23,7% la vârsta de 19 ani, scăzând din nou la doar 7,8% la 50 de ani. [26].

Pentru că beneficiem de prezența pe piață a unor vaccinuri eficiente împotriva serogrupurilor A, C, W-135 și Y de mai mulți ani, s-a observat în timp o modificare în sensul scăderii implicării acestora în generarea bolii meningococice. În schimb din cauza faptului că până de curând nu a existat un vaccin împotriva serogrupului B, datele obținute ne confirmă faptul că acesta a ajuns să determine două treimi din toate cazurile de boală meningococică raportate în Europa. [9]

Importanța epidemiologică a bolii

Boala meningococică determină la majoritatea oamenilor apariția unei infecții fără simptome severe, adesea asimptomatică.

Cu toate acestea boala prezintă o importanță deosebită din punct de vedere epidemiologic prin prezența mai multor factori, care în asociere sau individual contribuie la o evoluție care poate fi fatală.

Primul dintre aceștia face referire la faptul că deși apare cu o frecvență redusă, boala meningococică invazivă (inclusiv meningită și septicemie) se caracterizează printr-o evoluție care în multe cazuri conduce la dizabilități de lungă durată sau chiar la o evoluție rapid fatală chiar și la persoanele sănătoase până în acel moment al infectării, inclusiv la persoanele fără comorbidități. Dizabilitățile de lungă durată se estimează că apar până la o treime dintre persoanele care supraviețuiesc bolii meningococice invazive și pot fi: amputările membrelor, pierderea auzului, consecințe neurologice, cognitive, comportamentale și psihologice. [4, 17, 23, 24, 25, 29, 31] Consecințele pe termen lung, insidioase, au fost confirmate de către un studiu efectuat în Regatul Unit care a constatat că mai mult de jumătate (57%) dintre adolescenții (15-19 ani) care au dezvoltat boala meningococică au prezentat sechele fizice majore cu 18 până la 36 de luni mai târziu. Acestea au constatat în apariția simptomelor depresive, oboselii accentuate, reducerii mai accentuate a calității vieții. [17, 24].

S-a estimat că între 5%-15% dintre cazurile de boală meningococică invazivă sunt fatale [4, 25] și în aceste cazuri moartea poate să survină extrem de rapid în doar câteva ore [6].

Al doilea motiv pentru care se acordă o importanță deosebită bolii meningococice este reprezentat de diagnosticarea dificilă a bolii care reprezintă o adevărată provocare în contextul evoluției rapide.

Din cauza simptomatologiei nespecifice, în care cele mai multe semne și simptome care apar la adolescenți sunt comune (cefalee, febră, oboseală, simptome similare cu ale altor boli), este imperios necesar ca atunci când se suspectează boala meningococică, să se recolteze probe de sânge sau lichid cefalorahidian pentru confirmarea sau infirmarea diagnosticului precum și pentru identificarea agentului etiologic.

Ținând cont de faptul că progresia bolii către meningită sau sepsis poate începe în doar câteva ore, atitudinea terapeutică constă în inițierea tratamentului cu maximă celeritate [18] prin administrarea de cefotaximă sau ceftriaxonă [6, 30] înainte ca rezultatele analizei de laborator să fie disponibile. După confirmarea diagnosticului, pacientul este în general transferat pe penicilină G intravenoasă sau este administrată în continuare ceftriaxonă pe toată

durata tratamentului în țările unde există sensibilitate redusă la penicilină a acestor tulpini [30]. Tratamentul poate fi completat în funcție de gravitatea infecției cu terapie de susținere suplimentară, inclusiv suport respirator, medicamente pentru controlul tensiunii arteriale scăzute și îngrijirea eventualelor plăgi care pot apare datorită imobilizării îndelungate.

Se cunoaște faptul că în general terapia antibiotică promptă poate avea rezultate benefice, dar cu toate acestea evoluția nu exclude dezvoltarea sechelelor severe [4].

Meningita la adolescenții și adulții tineri.

Studiile demonstrează o distribuție a bolii meningococice în funcție de vârstă, cu cea mai mare incidență în rândul sugarilor și a copiilor mai mici de 4 ani [9], urmată de grupul de vârstă 15 - 24 de ani. Prezența sub formă de multiple focare în rândul adolescenților și studenților, numărul semnificativ de decese la această vârstă precum și evoluția imprevizibilă a bolii în cazul celui de al doilea grup, a atras atenția lumii medicale determinând intensificarea și eficientizarea acțiunilor de prevenție. [8, 9]

Evoluția imprevizibilă este prezentă chiar și în condițiile unei asistențe medicale de înaltă calitate în cazul studenților din Statele Unite care au dezvoltat boală meningococică invazivă și au prezentat o rată a mortalității de 11%. De asemenea un alt aspect îl constituie apariția sechelelor pe termen lung în cazul unui student din cinci supraviețuitori, aceștia suferind de amputarea degetelor sau a unor părți ale picioarelor, pierderea auzului, apariția de cicatrice extinse ale pielii precum și scăderea mobilității articulației genunchiului. [8]

Această creștere marcată a infecției meningococice în rândul adolescenților și adulților tineri poate fi explicată prin prezența a cel puțin 3 factori cu rol în transmiterea infecției și în dezvoltarea bolii. Primul apare în contextul în care majoritatea dintre aceștia au beneficiat în timpul copilăriei de vaccinare împotriva meningococului C în primii ani de viață iar infecția ulterioară a fost cu un alt serotip (B de exemplu).

Al doilea factor este reprezentat de modificarea stilului de viață la această vârstă în sensul augmentării expunerii la infecțiile meningococice prin creșterea numărului

deplasărilor atât în timpul anului școlar cât și în vacanțe. În numeroase cazuri el se coroborează cu cel de al treilea factor, respectiv prezența unor condiții favorizante legate de modalitatea de transmitere a agentului patogen - calea aeriană (picături sau secreții din nazofaringe) - de la persoanele colonizate, meningococii atașându-se și înmulțindu-se pe celulele mucoasei nazofaringiene.

Dintre condițiile favorizante care permit transmiterea cu ușurință a infecției pot fi menționate: sărutul, petrecerile din cluburi, conviețuirea în comun în campusurile universitare (cu nerespectarea unor reguli de igienă, de exemplu folosirea veselei în comun), fumatul, lipsa somnului, strâns legată de o funcționalitate optimă a sistemului imunitar. Rezultatul interacțiunii celor trei factori conduce la o evoluție a bolii sub formă de focare, cu o extensie rapidă către o boală invazivă uneori în doar câteva zile și chiar la deces, dacă această expunere se face constant și timp îndelungat. [7]

Profilaxia

Aplicarea corectă a unei profilaxii se impune atât în cazul sugarilor cât și al adolescenților, știut fiind faptul că prevalența transmiterii meningococului în rândul adolescenților și adulților tineri este de aproximativ 5 ori mai mare decât prevalența în rândul sugarilor.

În prezent profilaxia specifică împotriva bolii meningococice se face prin administrarea a două tipuri de vaccinuri: primul este vaccinul conjugat împotriva subtipurii C cu care avem deja acumulată o experiență în utilizare, precum și cel împotriva subtipurii B, introdus mai recent.

Despre utilizarea primului dintre cele menționate, experiența țărilor care l-au introdus în schema națională (de exemplu Olanda) demonstrează că imunizarea sugarilor și a adolescenților împotriva serogrupului C poate avea un efect semnificativ asupra incidenței bolii meningococice [1]. Utilizarea lui îndelungată ne-a permis să constatăm că protecția începe să scadă după aproximativ 5 ani de la administrare. Ca urmare, din anul 2010 Comitetul consultativ privind practicile de imunizare din Statele Unite a recomandat o doză de rapel împotriva acestei boli grave la vârsta de 11 ani și din nou la vârsta de 16-18 ani [9].

Aceeași strategie este introdusă și în multe țări europene: Austria, Grecia, Irlanda, Spania, Italia precum și în Marea Britanie din 2013, [22] menținându-se în continuare și vaccinarea sugarilor [19]. Recomandările s-au bazat pe utilizarea timp îndelungat a vaccinurilor fie împotriva serogrupurilor A, C, W-135 și Y, fie doar a serogrupului C.

Cel de al doilea vaccin împotriva serogrupului B (4CMenB; Bexsero®) a fost licențiat în UE în 2013, compoziția incluzând patru componente principale imunogene: trei proteine recombinante combinate cu vezicule de membrană exterioară derivate din tulpină meningococică NZ98 / 254. Acesta conferă protecție împotriva tulpinilor serogrupului B circulant, între 73% și 87%, precum și o potențială protecție încrucișată împotriva infecției invazive provocată de alte serogrupuri, în funcție de țară (28). Ratele de seroprotecție au fost studiate și publicate în anul 2013 după administrarea acestui tip de vaccin în funcție de vârstă. Astfel titrurile de anticorpi seroprotectori obținuți au fost ridicate atât după administrarea a trei doze de 4CMenB (administrare la vârstă de 2, 3 și 4 luni sau 2, 4 și 6 luni) cât și după administrarea la vârsta de 12 și 15 luni copiilor care nu au primit anterior vaccin. Administrarea vaccinului sub formă a 2 doze în cazul adolescenților (între 11 și 17 ani) a condus la obținerea unor titruri crescute de anticorpi seroprotectori (o a treia doză nu a adăugat protecție suplimentară). La adulții cu risc crescut de expunere profesională la tulpinile meningococice, ratele de seroprotecție au fost ridicate după o doză de 4CMenB și au crescut în continuare după două sau trei doze.

Studiile au demonstrat că în cazul administrării la sugari a vaccinului 4CMenB apariția reacțiilor adverse (febră de exemplu) a fost mai frecvent observată dacă a fost administrat concomitent cu alte vaccinuri recomandate de schema națională, comparativ cu administrarea lui individuală. [5]

Cu toate acestea datele pe care le deținem în prezent după administrarea vaccinului de-a lungul a aproape 5 ani deși sunt mai complete decât în primul an al publicării rezultatelor, nu reflectă experiența utilizării lui de-a lungul unei perioade lungi de timp. Putem afirma cu certitudine că similar primului vaccin, protecția

după administrarea lui în perioada copilăriei este limitată în timp, nefiind eficientă în perioada adolescenței [20]. Date suplimentare sugerează chiar că răspunsul în anticorpi după administrarea vaccinului după vârsta de 6 ani (sau după vârsta de 10 ani sau în perioada adolescenței) [21] poate persista mai mult în timp comparativ cu administrarea primei doze din acest vaccin în perioada copilăriei. [16, 27]

Eficacitatea protectivă a vaccinării împotriva subtipului B de meningococ la nivelul populației nu a putut fi evaluată corect în contextul unei incidente a bolii meningococice relativ scăzute [12], însă derularea programelor de vaccinare puse în aplicare în zone precum Italia, Quebec și Regatul Unit (în rândul studenților) va completa informațiile. [2, 3, 18].

De asemenea atitudinea privind introducerea acestui vaccin în schema națională de imunizare este diferită în funcție de fiecare țară în parte în funcție de următorii factori: epidemiologia bolii meningococice invazive cu serotipul B în țara respectivă, grupul de vârstă cel mai afectat, povara financiară a tratării bolii și sechelelor ei, caracteristicile vaccinului, inclusiv imunogenitatea, siguranța și eficacitatea, gradul de acceptare a populației vizate dar și de evaluarea economică de sănătate (raport cost/ eficiență).

Vaccinul 4CMenB a fost introdus în programul național de imunizare de rutină, fiind finanțat în mod public în Marea Britanie în septembrie 2015 și în Irlanda în octombrie 2016 (cu aplicarea unei scheme de vaccinare care include administrarea a trei doze: la două și patru luni de viață, cu un rapel la 12 luni). În Italia vaccinul a fost introdus cu finanțare publică în cadrul programului național de imunizare de rutină în ianuarie 2017 (cu recomandarea unei scheme de vaccinare la trei, patru și șase luni de vârstă, cu un rapel la 13 luni). Alte state membre au recomandat administrarea vaccinului fără să-l introducă în schema națională cu finanțare publică: Austria, Cehia, Germania (în statul Saxonia), Belgia, Franța, Grecia, Luxemburg și Norvegia [11, 31].

Motivele enumerate în luarea acestei decizii sunt: incidența scăzută a infecțiilor meningococice invazive, imposibilitatea introducerii acestui vaccin în perioade diferite față de cele care sunt deja aplicate astfel încât posibilitatea de apariție a reacțiilor adverse să

fie mică, raportul cost /eficiență nefavorabil în contextul epidemiologic al țării respective și lipsa datelor privind eficacitatea, durata protecției și efectul vaccinului asupra transmiterii meningococului.

Șase țări au introdus vaccinul la nivel național doar pentru grupurile de risc (Belgia, Spania, Franța, Luxemburg, Norvegia și Portugalia).

De asemenea recomandări pentru grupurile de risc există și în cele trei țări care au introdus vaccinul în schema națională cu finanțare publică (Irlanda, Italia și Marea Britanie) și în țările care au recomandat vaccinul fără finanțare (Austria, Cehia și un stat federal din Germania - Saxonia) [11, 19].

Concluzie

Intenția continuării aplicării profilaxiei specifice chiar și în situația menționată de prezența relativ scăzută a bolii meningococice are la bază concepția conform căreia se creează un anumit grad de protecție în rândul populației în situația scăderii numărului de purtători de meningococi virulenți. De aceea beneficiile sunt vizibile și se adresează nu numai grupelor de vârstă eligibile pentru vaccinare cât și celorlalte nevizate de administrarea vaccinului, fapt demonstrat după aplicarea primului vaccin care în timp a determinat o incidență mai scăzută a bolii datorată serogrupului C.

Dacă judecăm din perspectivă politicilor de sănătate publică, boala meningococică nu reprezintă o problemă prin numărul mare de îmbolnăviri dar totuși atrage atenția lumii medicale prin gravitatea simptomelor, evoluția rapidă, uneori către moarte, precum și prezența sechelelor mai ales în rândul adolescenților și tinerilor adulți care reprezintă un grup important de persoane la care boala este prezentă.

Bibliografie:

- [1] Banzhoff A. Multicomponent meningococcal B vaccination (4CMenB) of adolescents and college students in the United States. *Ther Adv Vaccines*. 2017; 5: 3-14.
- [2] Bijlsma MW, Brouwer MC, Spanjaard L, et al. A decade of herd protection after introduction of meningococcal serogroup C conjugate vaccination. *Clin Infect Dis*. 2014; 59: 1216-1221.

- [3] Bonanni P, Chiamenti G, Conforti G, et al. The 2016 lifetime vaccination schedule approved by the Italian scientific societies: a new paradigm to promote immunization at all ages. *Hum Vaccin Immunother.* 2017; 13: 2531-2537.
- [4] Brigham KS, Sandora TJ. *Neisseria meningitidis*: epidemiology, treatment and prevention in adolescents. *Current Opinion Pediatrics.* 2009; 21: 437-443.
- [5] Carter NJ. Multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB; Bexsero®): a review of its use in primary and booster vaccination. *BioDrugs.* 2013 Jun;27(3):263-74. doi: 10.1007/s40259-013-0029-2
- [6] Centers for Disease Control and Prevention website. Meningococcal Disease: Diagnosis, Treatment, and Complications. <https://www.cdc.gov/meningococcal/about/diagnosis-treatment.html>. Accessed July 29, 2017.
- [7] Christensen H, May M, Bowen L, et al. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10: 853-861.
- [8] Erickson LJ, De Wals P, McMahon J, et al. Complications of meningococcal disease in college students. *Clin Infect Dis.* 2001; 33: 737-739.
- [9] European Centre for Disease Prevention and Control website. Invasive Meningococcal Disease -- Annual Epidemiological Report 2016. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Invasive%20meningococcal%20disease%20AER.pdf>. Accessed July 29, 2017.
- [10] European Centre for Disease Prevention and Control website. Vaccination schedules for individual European countries and specific age groups. <https://ecdc.europa.eu/en/immunisation-vaccines/EU-vaccination-schedules>. Accessed July 29, 2017.
- [11] European Centre for Disease Prevention and Control. Expert opinion on the introduction of the meningococcal B (4CMenB) vaccine in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2017.
- [12] Feavers IM, Maiden MCJ. Recent progress in the prevention of serogroup B meningococcal disease. *Clin Vaccine Immunol.* 2017;24.
- [13] Harrison LH. Vaccines for prevention of group B meningococcal disease: not your father's vaccines. *Vaccine.* 2015; 33: D32-D38.
- [14] Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine.* 2009; 27: B51-B63
- [15] Harrison OB, Brueggemann AB, Caugant DA, et al. Molecular typing methods for outbreak detection and surveillance of invasive disease caused by *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*, a review. *Microbiology (Reading, England).* 2011;157:2181-2195
- [16] McQuaid F, Snape MD. Will booster doses be required for serogroup B meningococcal vaccine? *Expert Rev Vaccines.* 2014;13:313-315.
- [17] Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. *Vaccine.* 2012; 30: B3-B9.
- [18] Read RC, Baxter D, Chadwick DR, et al. Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *Lancet.* 2014; 384: 2123-2131.
- [19] Russcher A, Fanoy E, van Olden GDJ, et al. Necrotising fasciitis as atypical presentation of infection with emerging *Neisseria meningitidis* serogroup W (MenW) clonal complex 11, the Netherlands, March 2017. *Euro Surveill.* 2017; 22.
- [20] Sakou II, Tzanakaki G, Tsolia MN, et al. Investigation of serum bactericidal activity in childhood and adolescence 3-6 years after vaccination with a single dose of serogroup C meningococcal conjugate vaccine. *Vaccine.* 2009; 27:4408-4411.
- [21] Santolaya ME, O'Ryan M, Valenzuela MT, et al. Persistence of antibodies in adolescents 18-24 months after immunization with one, two, or three doses of 4CmenB
- [22] Snape MD, Voysey M, Finn A, et al. Persistence of bactericidal antibodies after infant serogroup B meningococcal immunization and booster dose response at 12, 18 or 24 months of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:e113-e123
- [23] Stein-Zamir C, Shoob H, Sokolov I, et al. The clinical features and long-term sequelae of invasive meningococcal disease in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33:777-779.
- [24] Stoof SP, Rodenburg GD, Knol MJ, et al.

- Disease burden of invasive meningococcal disease in the Netherlands between June 1999 and June 2011: a subjective role for serogroup and clonal complex. *Clin Infect Dis.* 2015; 61: 1281-1292
- [25] Thompson MJ, Ninis N, Perera R, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet.* 2006; 367: 397-403.
- [26] Toneatto D, Pizza M, Maignani V, Rappuoli R. Emerging experience with meningococcal serogroup B protein vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2017; 16:433-45
- [27] Tully J, Viner RM, Coen PG, et al. Risk and protective factors for meningococcal disease in adolescents: matched cohort study. *Brit Med J.* 2006; 332: 445-450.
- [28] Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, Findlow J, Claus H, Stefanelli P, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(5):416
- [29] Vyse A, Anonychuk A, Jäkel A, et al. The burden and impact of severe and long-term sequelae of meningococcal disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013; 11: 597-604.
- [30] World Health Organization. Meningococcal vaccines position paper: November 2011. *Weekly Epidemiol Record.* 2011; 47: 521-540.
- [31] World Health Organization. Meningococcal A conjugate vaccine: updated guidance, February 2015. *Weekly Epidemiol Record.* 2015; 90: 57-68.