BINET

Krajowy Ośrodek Referencyjny
ds. Diagnostyki
Bakteryjnych Zakażeń
Ośrodkowego
Układu Nerwowego

KOROUN

AKTUALNOŚCI BINET
Nr 6 / lipiec 2010
www.koroun.edu.pl

Epidemiologia zakażeń meningokokowych Polsce

Neisseria meningitidis (dwoinka zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, meningokok), należy do najczęstszych, pozaszpitalnych, bakteryjnych czynników etiologicznych zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (zomr) i posocznicy na świecie. Może odpowiadać zarówno za zachorowania sporadyczne, ogniska epidemiczne, jak i duże epidemie. Ten potencjalnie epidemiczny charakter zakażeń obarczonych dużym ryzykiem powikłań i wysoką śmiertelnością, stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego i wymaga ciągłego monitorowania tych zakażeń.

W krajach uprzemysłowionych zapadalność na IChM wynosi średnio 1-3 przypadki/100 000 mieszkańców. W Afryce, na południe od Sahary, w tzw. pasie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, który jest rejonem endemicznym i gdzie cyklicznie, co kilka lat występują epidemie, wskaźnik ten jest wielokrotnie wyższy. W Polsce wg danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH), w latach 2003, 2004, 2005,2006, 2007, 2008, 2009 zapadalność wynosiła odpowiednio 0,17; 0,54; 0,55; 0,61; 1,03,0,97 i 0,81 na 100000 mieszkańców [http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html]. Wzrost ten wynika po części ze zmiany w sposobie rejestracji zakażeń meningokokowych. Do roku 2003 rejestracja obejmowała jedynie zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Od kiedy ustalono obowiązkowe zgłaszanie wszystkich przypadków inwazyjnej choroby meningokokowej (zomr i posocznicę), wskaźnik zapadalności znacznie wzrósł.

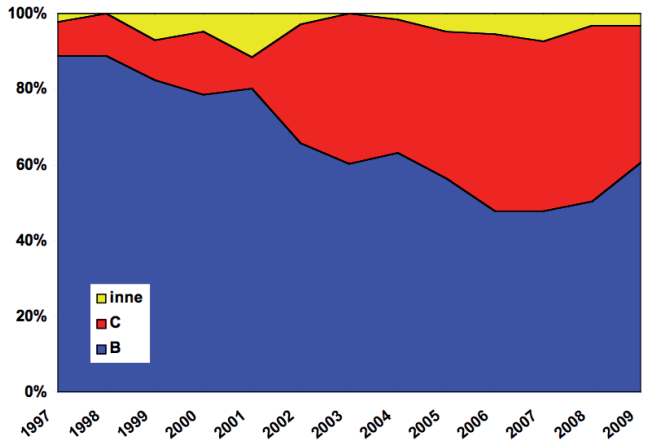
Meningokoki można podzielić na 12 grup serologicznych (A, B, C, X, Y Z, W135, 29E, H, I, K i L). Największe jednak znaczenie kliniczne i epidemiologiczne mają szczepy należące do pięciu serogrup A, B, C, Y i W135, które wspólnie są przyczyną ponad 90% zakażeń meningokokowych na świecie. W Australii, Europie, Ameryce Południowej dominują grupy B i C. W Afryce znaczny odsetek stanowi grupa A oraz W-135, w Azji A i C, a w USA za około 30% zakażeń odpowiada serogrupa Y. Identyfikacja serogrup jest niezwykle istotna, gdyż dostępne szczepionki (starsze polisacharydowe i koniugowane), zapobiegają tylko zakażeniom wywołanym przez grupy A, C, Y i W135. Niestety wciąż, nie ma skutecznej szczepionki przeciw meningokokom serogrupy B, które w wielu krajach świata odpowiadają za większość zakażeń inwazyjnych.

Dane Krajowego Ośrodka Referencyjnego d/s Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN), wskazują, że do roku 2001 w Polsce za ponad 80% zakażeń wywoływanych przez meningokoki odpowiadały izolaty serogrupy B (Ryc. 1). Sytuacja zmieniła się nagle w roku 2002, kiedy to ponad 30% zakażeń spowodowały meningokoki grupy C. Odsetek ten wzrósł do 50% w kolejnych latach; wraz z ogólną liczbą zakażeń.

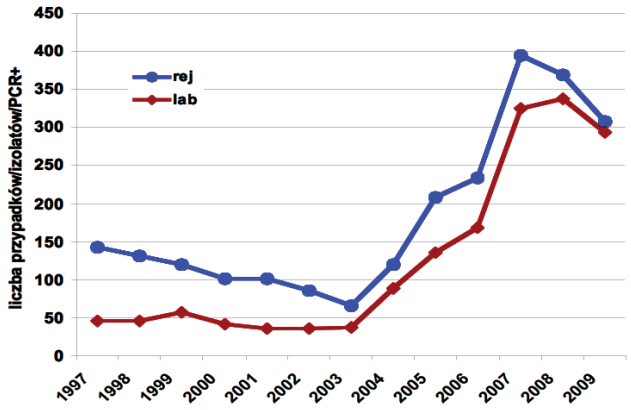
Kolejny raz sytuacja w zakresie zakażeń meningokokowych w Polsce zmieniła się w 2006 roku. Po pierwsze: wzrosła liczba rejestrowanych przypadków IChM, jak również wzrosła ilość izolatów *N. meningitidis* i materiałów, w których poszukuje się

meningokokowego DNA, przesyłanych do KOROUN (Ryc. 2). Po drugie: poza wzrostem liczby zakażeń sporadycznych, w ciągu kilkunastu miesięcy doszło do pojawienia się, co najmniej 5 ognisk epidemicznych IChM. W roku 2008 rejestrowano głównie zakażenia sporadyczne, w 2009 wystąpiło ognisko IChM w Goleniowie (Ryc. 3). Wszystkie powyższe ogniska epidemiczne zostały wywołane przez meningokoki serogrupy C.

Analiza multilocus sequence typing (MLST), polegająca na sekwencjonowaniu fragmentów genów podstawowego metabolizmu komórkowego, wykazała, że zakażenia wywołały meningokoki należące do hiperepidemicznego kompleksu klonalnego ST-11. Właściwe rozpoznanie sytuacji epidemiologicznej pozwoliło na podjęcie odpowiednich interwencji w postaci masowych szczepień przeciw meningokokom serogrupy C, w najbardziej narażonych grupach wiekowych, w niektórych regionach, w których wystąpiły ogniska. Izolaty należące do tego kompleksu były w Polsce izolowane z zakażeń również we wcześniejszych latach (1997-2005), lecz niezwykle rzadko i jedynie z zakażeń sporadycznych. Izolaty z kompleksu ST-11 odpowiadają za najwięcej zakażeń wywoływanych przez MenC na świecie i obarczone są dramatycznym przebiegiem oraz wysokim ryzykiem zgonu. Ich pojawienie się i rozprzestrzenienie skłoniło wiele krajów Europy do podjęcia lokalnych bądź masowych szczepień przeciw MenC.



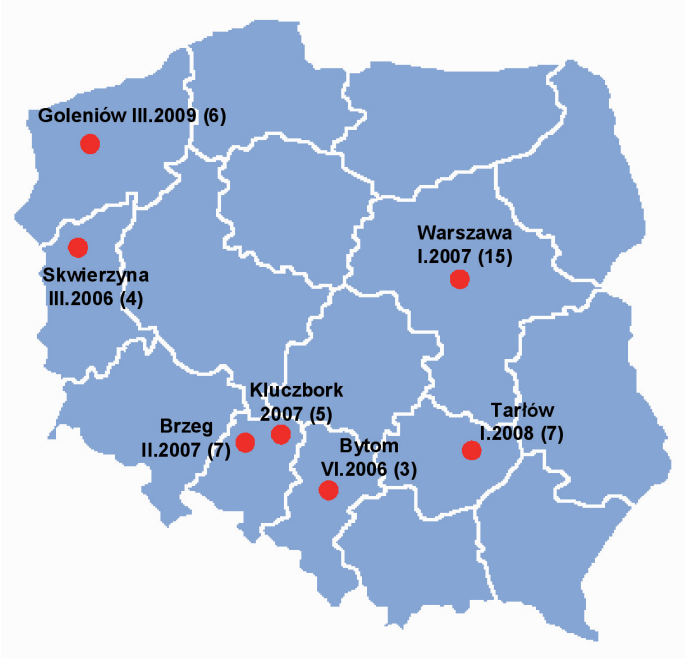
Rycina 1. Dystrybucja grup serologicznych wśród polskich inwazyjnych meningokoków.



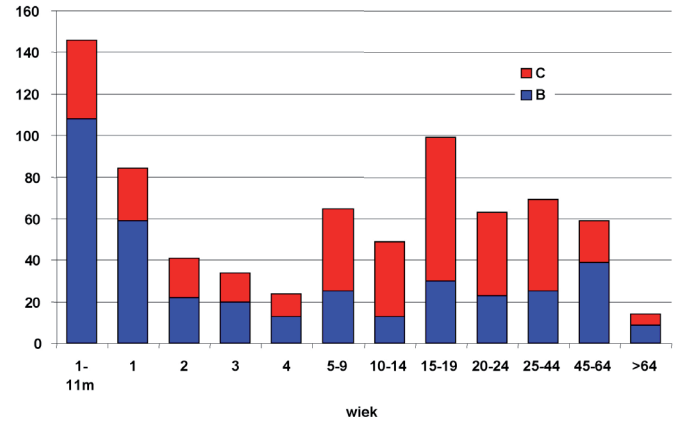
Rycina 2. Przypadki IChM rejestrowane przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego-Państwowy Zakład Higieny (rej) i KOROUN (lab).

Według danych KOROUN zakażenia meningokokowe w Polsce występują we wszystkich grupach wiekowych. Meningokoki serogrupy B powodują ponad 70% zakażeń o tej etiologii u dzieci poniżej pierwszego roku życia, natomiast meningokoki serogrupy C przeważają u osób powyżej 5 r.ż. z największym odsetkiem u pacjentów w wieku 15-19 lat (Ryc. 4).

Ogółem, niewielki odsetek (-10%) polskich meningokoków wykazuje obniżoną wrażliwość na penicylinę (MIC > 0,06 mg/L), chociaż w ostatnim roku wzrósł on do 20%, co powinno być uważnie monitorowane (Ryc. 5).

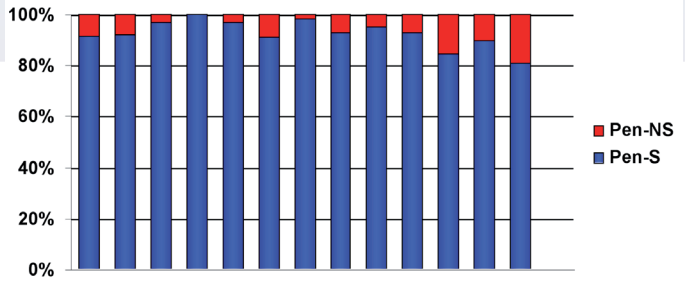


Rycina 3. Ogniska epidemiczne IChM w Polsce w latach 2006-2009, wywołane przez izolaty należące do hiperepidemicznego kompleksu ST-11/ET-37, w nawiasach podano liczbę zakażeń meningokokowych w ognisku.

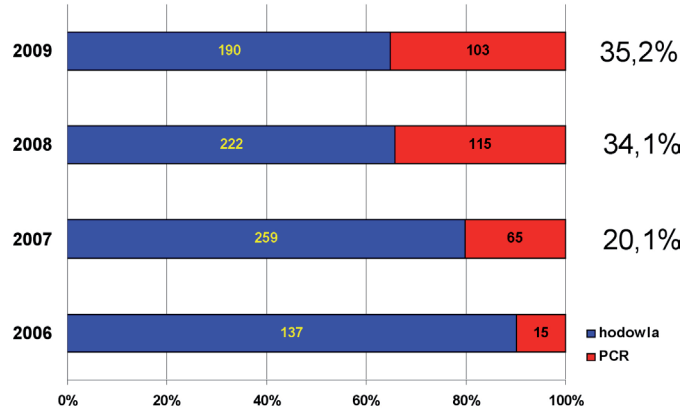


Rycina 4. Dystrybucja grup serologicznych *N. meningitidis* wśród pacjentów z IChM w Polsce, 2005-2008 (n=747)

Podsumowując, w ostatnich latach w Polsce zaobserwowano zmianę sytuacji epidemiologicznej dotyczącej zakażeń meningokokowych. Nastąpił ogólny wzrost liczby przypadków IChM, jak również zachorowań wywoływanych przez meningokoki serogrupy C. Ponadto, wystąpiły, na skalę niespotykaną dotychczas w Polsce, ogniska epidemiczne. Na zmianę sytuacji epidemiologicznej miało wpływ niewątpliwie kilka czynników, do których zaliczyć można: pojawienie i rozprzestrzenienie się meningokoków serogrupy C, należących do hiperwirulentnych kompleksów klonalnych, wystąpienie ognisk epidemicznych IChM i związany z nimi wzmożony nadzór epidemiologiczny, zmiana systemu rejestracji i wprowadzenie diagnostyki niehodowlanej w KOROUN. Warto podkreślić, że wprowadzenie technik niehodowlanych (PCR) do rutynowej diagnostyki KOROUN pozwala dziś na stwierdzanie etiologii meningokokowej w ponad 30% przypadków IChM potwierdzonych laboratoryjnie (Ryc. 6).



Rycina 5. Wrażliwość polskich izolatów N. meningitidis na penicylinę. Pen-NS – izolaty niewrażliwe na penicylinę (MIC > 0,06 mg/L); Pen-S – izolaty wrażliwe na penicylinę.



Rycina 6. Liczba przypadków IChM potwierdzonych laboratoryjnie w KOROUN hodowlą lub PCR, 2006-2009

Szczepionki przeciw meningokokom

Dr n.med. Ryszard Konior,
Oddziat Neuroinfekcji i Neurologii Dziecięcej, Szpital im. Jana Pawia II w Krakowie

Mimo, że historia szczepionek meningokokowych ma około 100 lat, to pierwsze skuteczne szczepionki przeciwko meningokokom powstały przed 30 laty. Najwcześniejsze próby stworzenia szczepionki sięgają początków XX wieku, kiedy to rozpoczęto badanie szczepionki zabitej, której nigdy nie wprowadzono w użycie między innymi z powodu licznych objawów niepożądanych. Po sukcesie szczepionki przeciwko tężcowi i błonicy w postaci anatoksyny podjęto w latach 30-tych nieudaną próbę stworzenia na podobnej zasadzie szczepionki, w oparciu o inaktywowaną endotoksynę meningokokową. Po II Wojnie Światowej zachłyśnięcie się pojawieniem antybiotyków spowodowało, że prace nad szczepionkami bakteryjnymi zahamowano na wiele lat. Dopiero pojawienie się oporności na penicylinę skłoniło do przyspieszenia poszukiwań między innymi skutecznej szczepionki meningokokowej. Taką szansę dawała szczepionka na bazie wielocukrów otoczkowych poszczególnych serogrup meningokokowych.

Szczepionki polisacharydowe

Pod koniec lat 60-tych XX-wieku Gotschlich i współpracownicy opracowali taką metodę, oczyszczenia polisacharydu meningokokowego, że stał się on immunogenny i do tego bezpiecznie podawany w postaci szczepionki. Metoda Gotschlicha oczyszczenia polisacharydów stosowana jest nadal w przypadku wszystkich obecnie stosowanych na świecie szczepionek polisacharydowych. Słabością szczepionek polisacharydowych jest fakt, że nie pozostawiają pamięci immunologicznej, bowiem czysty wielocukier jest antygenem grasiczoniezależnym. Zatem ich działanie ochronne jest krótkotrwałe, zaledwie kilkuletnie. Nie są skuteczne u dzieci poniżej 3 roku życia, z wyjątkiem serogrupy A, kiedy podanie dwóch dawek powyżej 2.

miesiąca życia wywołuje reakcję immunologiczną. Dodatkowo wczesne powtórne podawanie polisacharydowej szczepionki meningokokowej pozbawione jest efektu boostera, co oznacza, że nie obserwuje się po nich wzrostu poziomu przeciwciał ochronnych. Szczepionki te nie mają wpływu na kolonizację a przez to nie mają żadnego wpływu na nosicielstwo meningokoków. Pomimo tych niedoskonałości szczepionki polisacharydowe odegrały już znaczącą rolę w historii zwalczania inwazyjnej choroby meningokokowej [IChM]. Skuteczność kliniczna była stosunkowo wysoka w Kanadzie [76%], szczególnie wśród dzieci starszych. W Polsce również pierwsze, duże ognisko epidemiczne, w garnizonie wojskowym, wywołane niezwykle inwazyjną serogrupą C udało się opanować szczepionką polisacharydową A+C. W Polsce zarejestrowana jest tylko jedna szczepionka polisacharydową Meningo A+C [Sanofi-Pasteur], do stosowania > 2 roku życia. Zalecana jest dla osób > 2 r.ż., podróżujących do środkowej Afryki i innych zagrożonych chorobą meningokokową rejonów świata. Szczególnie dobrego efektu możemy spodziewać się, kiedy podawana jest jako booster dla skoniugowanej szczepionki meningokokowej C. W wielu ośrodkach prowadzących szczepienia w ramach medycyny podróży dostępne są polisacharydowe szczepionki czterowalentne, sprowadzane na import docelowy, zawierające polisacharydy A, C, W135, Y Są to szczepionki zarejestrowane w UE: Mencevax [GSK] oraz Menomune [Sanofi-Pasteur]. Zaszczepienie szczepionką czterowalentną wymagane jest bezwzględnie przy wjeździe do Arabii Saudyjskiej.

Monowalentne szczepionki skoniugowane

Milowym krokiem w wakcynologii było wprowadzenie pod koniec lat 90-tych XX wieku monowalentnych szczepionek skoniugowanych, dzięki którym udało się pokonać niedoskonałości szczepionek polisacharydowych. Szczepionki te są immunogenne u najmłodszych niemowląt, pozostawiają pamięć immunologiczną oraz poprzez wpływ na nosicielstwo dają efekt odporności populacyjnej. Poligonem doświadczalnym była Wielka Brytania [WB], gdzie dramatyczny wzrost zachorowań i zgonów wywołanych meningokokami C pod

koniec lat 90-tych spowodował, że władze zdecydowały się na powszechne wprowadzenie szczepionek skoniugowanych pomimo, że nie miały one jeszcze rejestracji i nie zostały dokończone badania kliniczne III fazy. Były to 3 szczepionki monowalentne zawierające polisacharyd otoczkowy C skoniugowany z białkiem.

W przypadku Meningitec [Wyeth- obecnie Pfizer] oraz Menjugate [Novartis] białkiem koniugującym jest nietoksyczny wariant zmodyfikowanej genetycznie toksyny błoniczej - CRM_{197}, a w przypadku NeisVac-C [Baxter] fragment toksyny tężcowej [TT]. Szczepionki te różnią się białkiem koniugującym, adiuwantem i sposobem przygotowania antygenu polisacharydowego. Na początku kampanii szczepionkowej w Wielkiej Brytanii niemowlęta <6 m.ż. były szczepione trzema dawkami, te w wieku 6-12 miesięcy dwiema dawkami, a wszyscy powyżej 1 roku życia jedną dawką szczepionki. Życie zweryfikowało ten schemat. Okazało się, że niski poziom przeciwciał przeciwko meningokokom C w drugim roku życia, przy szczepieniu prowadzonym tylko w pierwszym roku życia oraz związane z tym przypadki zachorowań u dzieci szczepionych w tym schemacie, wykazały konieczność wprowadzenia dawki przypominającej w drugim roku życia. W Wielkiej Brytanii w tym celu zastosowano po raz pierwszy i stosuje się nadal dwuwalentną szczepionkę skoniugowaną HibMenC firmy GSK pod nazwą Menitorix [skoniugowana z toksyną tężcową], zarejestrowaną również w Polsce. Monowalentne szczepionki skoniugowane C stosowane są obecnie w wieku niemowlęcym w schemacie 2+1 [2 dawki w 1 pierwszym roku życia + dawka przypominająca w drugim roku]. Powyżej pierwszego roku życia wystarczy jedna dawka.

Zarejestrowane schematy dawkowania szczepionek monowalentnych w Polsce

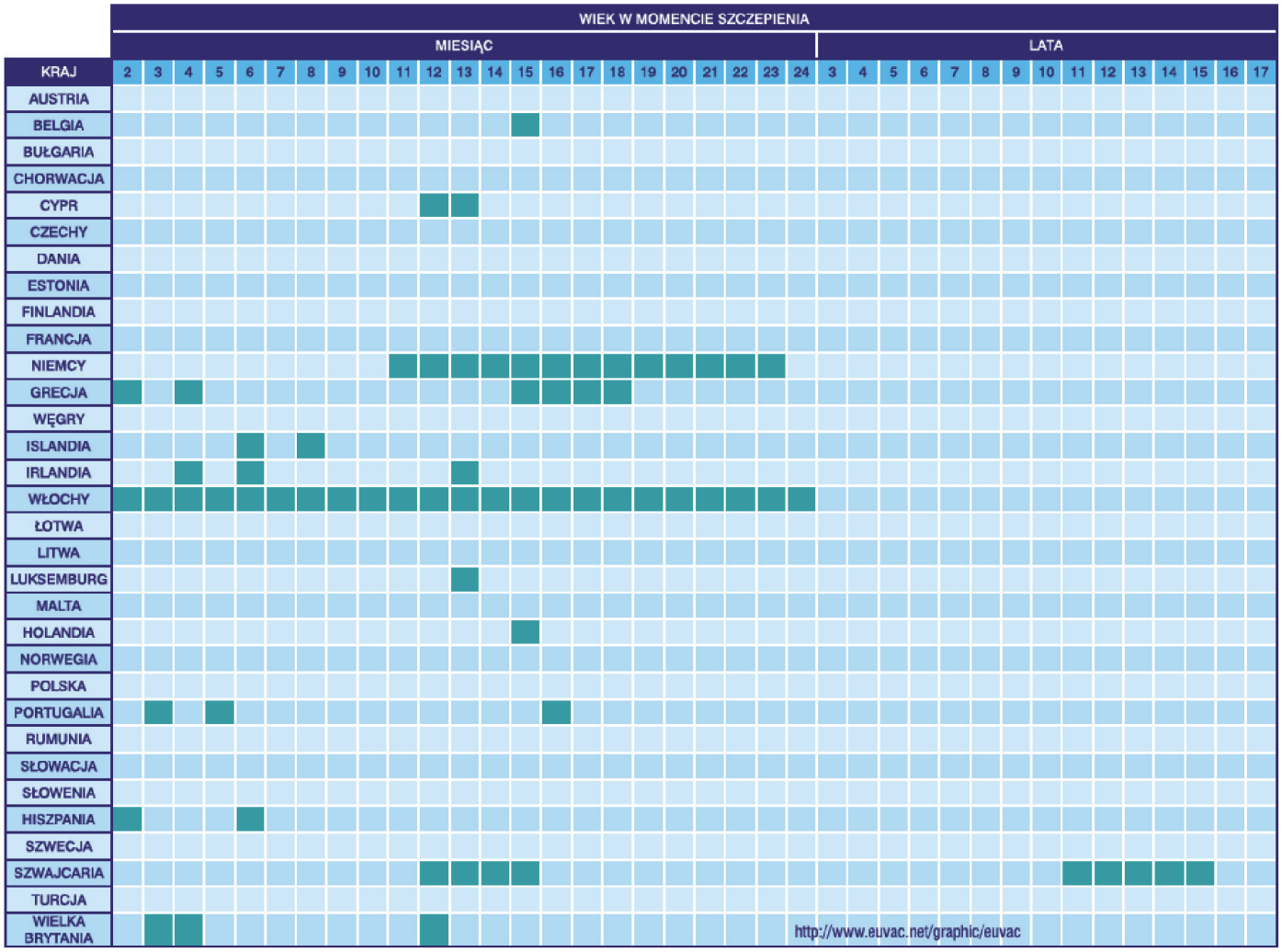
Wiek	2-12 miesięcy	Pow. 12 miesiąca życia
Liczba Dawek	**2 dawki** – co najmniej 2 miesięczny odstęp pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami	**1 dawka**

Dawka przypominająca - po zakończeniu podstawowego cyklu szczepienia u niemowląt, zaleca się podanie dawki przypominającej np.: 16 -18 m. ż.

Wszystkie 3 szczepionki okazały się w praktyce skuteczne. Zarówno w WB jak i innych krajach europejskich, gdzie je wprowadzono w wieku niemowlęcym, przy jednoczesnym akcyjnym szczepieniu całej populacji dziecięcej i młodzieżowej znamiennie spadła liczba zachorowań na IChM wywołaną serogrupą C. Doskonały wynik powszechnych szczepień w WB (ok. 90% redukcja zachorowań wywołanych przez *Neisseria meningiłidis C* u niemowląt i w innych grupach wiekowych do 18 lat), spowodowany był ich wpływem na spadek nosicielstwa meningokoków, co z kolei przełożyło się na efekt odporności populacyjnej.

Ważnym zagadnieniem jest badanie długości przetrwania przeciwciał przeciwko meningokokom C oraz czasu utrzymywania się ochrony przed nosicielstwem meningokoków po szczepieniach pierwotnych. Dziesięcioletnie doświadczenia ze skoniugowanymi szczepionkami meningokokowymi nie pozwalają jeszcze rozstrzygnąć, czy jest taka potrzeba a jeżeli tak, to kiedy należy podać kolejną dawkę przypominającą.

W warunkach polskich, gdzie nie może być mowy o odporności populacyjnej ze względu na niewielki stan wyszczepienia, szczepienia przeciwko meningokokom C powinno zaczynać się jak najwcześniej tj. już od 2 miesiąca życia. Dane NIZP-PZH wykazują, że największą zapadalność na IChM mamy w 1 roku życia [17-18/100000], a wg danych KOROUN 30% z nich to choroby wywołane przez meningokoki C. Zachorowań w skali Polski nie jest może dużo, ale nie chciałbym być „w skórze" lekarza opiekującego się małym dzieckiem, które zachorowało na IChM, a który odradził rodzicom szczepienia przeciwko meningokokom C we wczesnym niemowlęctwie i polecił przełożenie go na okres późniejszy.



Ryc.2. Kraje europejskie, w których monowalentne, skoniugowane szczepionki meningokokowe obecne są w Narodowych Programach Szczepień (obowiązkowe).

Czterowalentne szczepionki skoniugowane

W USA od 2005 zarejestrowana jest czterowalentna szczepionka skoniugowana pod nazwą Menactra [Sanofi-Pasteur]. Polisacharydy serogrup A, C, W135 i Y skoniugowane są w niej z fragmentami toksyny błoniczej. Zalecana jest dla młodzieży od 11 -18 roku życia oraz dla osób z grup ryzyka wwiekuod2-55 lat. W 2010 roku została zarejestrowana w USA i Unii Europejskiej nowa, czterowalentna meningokokowa szczepionka skoniugowana, Menveo [Novartis]. Białkiem koniugującym jest tutaj CRM197. Obecnie zalecana jest dla osób powyżej 11 roku życia oraz dla dorosłych, aby zapobiegać inwazyjnej postaci choroby meningokokowej wywołanej serogrupami A, C, W135 i Y Ta szczepionka może być stosowana celem pierwotnego uodpornienia przeciwko chorobie meningokokowej > 11 roku życia oraz jako booster u dzieci > 11 roku życia, szczepionych wcześniej przeciwko Men C, zwłaszcza tych, które wyjeżdżają do szkół i uczelni poza Europą, w szczególności do USA. Szerokie zastosowanie powinna też mieć w medycynie podróży, dla osób wyjeżdżających za granicę, w rejony endemiczne dla meningokoków A, C, W135 i Y [Afryka, Azja; Ameryka Południowa] oraz wśród żołnierzy pełniących misje wojskowe poza Europą.

Szczepienia przeciwko meningokokom B

Największą trudność w powstaniu skutecznej szczepionki przeciwko meningokokom B stanowi fakt, że polisacharyd tej serogrupy ma bardzo małą immunogenność i nie może być stosowany jako główny antygen. Z kolei szczepionki oparte na białkach błony zewnętrznej meningokoka umożliwiły stworzenie preparatów skutecznych przeciwko określonym klonom meningokokowym B, odpowiedzialnym za lokalne ogniska epidemiczne, lecz nie pozwoliły, z powodu znacznej genetycznej zmienności tych białek, na stworzenie szczepionki skutecznej przeciwko szerokiej gamie meningokoków B. Takie szczepionki mogły i mogą być stosowane w bardzo ograniczonym zakresie w przypadkach ognisk epidemicznych i epidemii wywołanych tylko jednym klonem bakteryjnym, który posiada identyczną budowę błony zewnętrznej. Szczepionki oparte na tej zasadzie były specjalnie tworzone celem opanowania zachorowań epidemicznych miedzy innymi na Kubie, w Brazylii, Norwegii i Nowej Zelandii. Rozwój inżynierii genetycznej oraz pojawienie się nowych technik określanych jako „reverse vaccinology" pozwoliły na stworzenie nowej generacji szczepionek, z wielką nadzieją na ich skuteczność wobec większości szczepów serogrupy B.

Obecnie trwają na szeroką skalę badania kliniczne III III fazy.