

Κλινική εμπειρία τετραδύναμου εμβολίου Γρίπης Vaxigrip Tetra, 2017-2018

Ιωάννα Τσιαούση
Md ,MBA E&B Athens
Medical Director
Vaccines



Risk assessment for seasonal influenza,
EU/EEA, 2017–2018

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

Medical Director του τμήματος εμβολίων
Vianex A.E

Επιδημιολογική εικόνα γρίπης

- Οι επιδημίες της Γρίπης σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα
- Η εποχική γρίπη προκαλεί 4-5 εκατομμύρια περιστατικά γρίπης κάθε χρόνο στην ΕΕ
- 15.000–70.000 κάτοικοι των Ευρωπαϊκών χωρών πεθαίνουν κάθε χρόνο από νοσήματα που προκαλούνται από τη Γρίπη
- Παρά τη μικρή διάρκεια της γρίπης ,το ετήσιο οικονομικό φορτίο και η επιβάρυνση στο σύστημα Υγείας είναι πολύ σοβαρό
- Το κοινωνικό –οικονομικό φορτίο της γρίπης στην Ευρώπη εκτιμάται σε €6-14 δισεκατομμύρια ετησίως

1. CDC. Types of Influenza Viruses. 2016. <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>

2. ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet for health professionals on seasonal influenza.

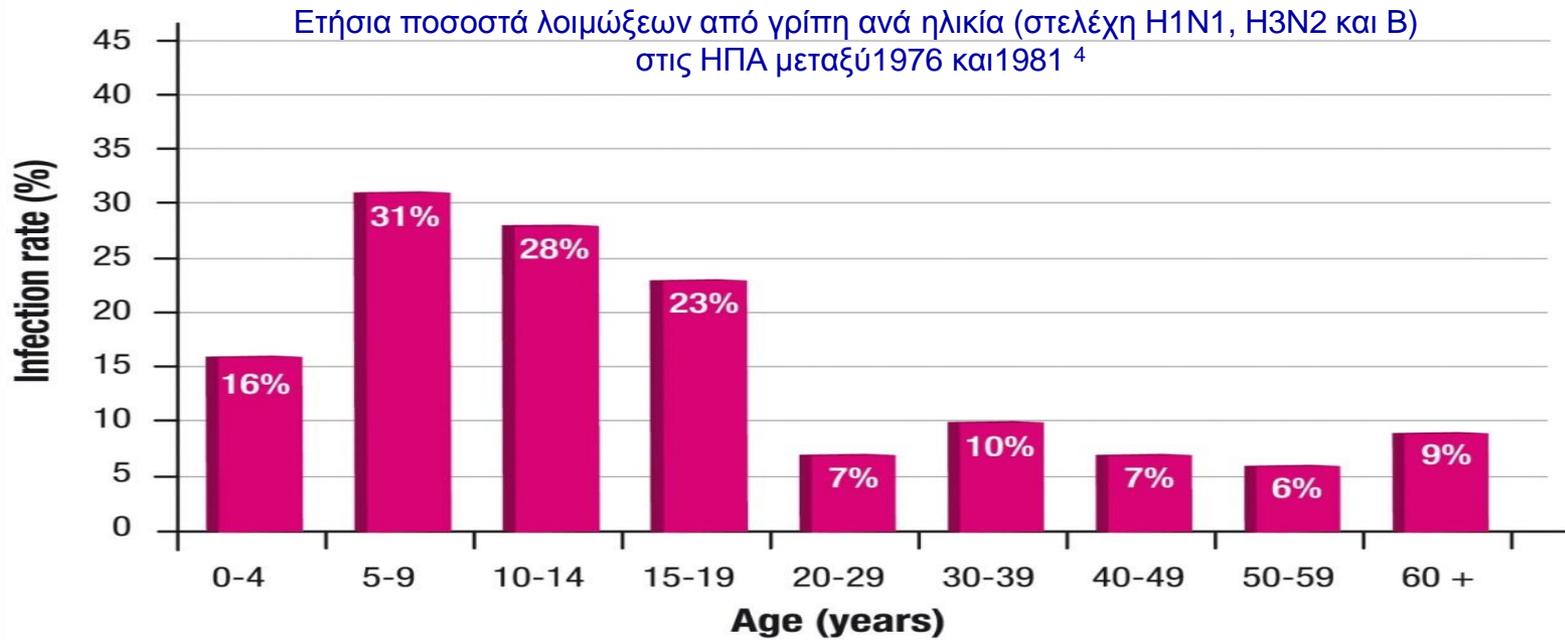
Available at: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/basic_facts/Pages/factsheet_professionals_seasonal_influenza.aspx

Εποχική γρίπη

- Το συχνότερο νόσημα που προλαμβάνεται με εμβολιασμό
- Επιδημίες κάθε χρόνο
- Οικονομικές επιπτώσεις & επιβάρυνση συστήματος υγείας



Η γρίπη προσβάλλει όλες τις ηλικίες



Γράφημα προσαρμοσμένο από μία μελέτη στο Michigan, ΗΠΑ, σε 5363 άτομα/έτη μεταξύ 1976 και 1981 ⁴

1. Monto AS, Sullivan KM. Acute respiratory illness in the community. Frequency of illness and the agents involved. *Epidemiol Infect.* 1993;110(1):145-60. p152-153-154

Γρίπη: Ομάδες αυξημένου κινδύνου



Αυξημένος κίνδυνος επιπλοκών

- Έγκυες (νοσηλεία, θάνατος, πρόωρος τοκετός)
- Παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών
- Ηλικιωμένοι
- Άτομα με υποκείμενα νοσήματα
 - Καρδιοαναπνευστικά νοσήματα
 - Σ. διαβήτη
 - Ανοσοκαταστολή
 - Χρόνια νοσήματα



Έγκυες



Μικρά παιδιά



Ηλικιωμένοι



Χρόνια νοσήματα

Μεγαλύτερος κίνδυνος έκθεσης & διασποράς

- Επαγγελματίες Υγείας



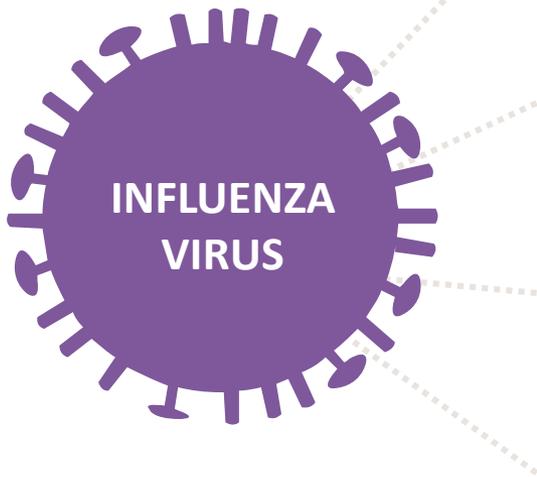
Επαγγελματίες Υγείας

Γιατί έχουμε κάθε χρόνο νέο εμβόλιο Γρίπης Πως αλλάζουν οι ιοί της Γρίπης

- Οι ιοί της γρίπης έχουν μεγάλη ποικιλομορφία:
 - Η συσσώρευση μεταλλάξεων που συμβαίνουν στις πρωτεΐνες HA και/ή NA (ολίσθηση) οδηγεί σε επιδημίες
 - Οι ανταλλαγές στα τμήματα του RNA (διαφυγή) οδηγούν δυνητικά σε πανδημίες



Οι τύποι της Γρίπης Α και Β προκαλούν μεγάλες επιδημίες



- Δύο τύποι Γρίπης είναι υπεύθυνοι για μεγάλες επιδημίες: Α και Β ^{1,2}
- Α και Β ιοί Γρίπης κυκλοφορούν σε όλο τον κόσμο, προκαλώντας νόσο σε παιδιά και ενήλικες ^{1,2}
- Τα συμπτώματα είναι παρόμοια από Α ή Β¹
- Οι τύποι αυτοί υποβάλλονται σε αντιγονικές μεταβολές



Ο τύπος Β έχει 2 γενεολογικές σειρές: Victoria και Yamagata

Τα Β στελέχη αντιπροσωπεύουν κατά μέσο όρο **20-30%** των κυκλοφορούντων στελεχών στον κόσμο και μπορεί να φτάσει και το **87%** σε κάποιες περιόδους σε κάποιες χώρες ¹



Ο τύπος Β έχει 2 γενεολογικές σειρές (Victoria και B/Yamagata) από τα μέσα -1980s²:

- Μέσα 1980s - 1990: B/Victoria στελέχη προεξέχουν
- Από το 1990 - 2000: τα B/Yamagata στελέχη κυριαρχούν
- 2000:
 - Οι 2 γενεολογικές σειρές Β συν-κυκλοφορούν παράλληλα σε όλο τον κόσμο
 - Το κυρίαρχο στέλεχος διαφέρει ανά χώρα στη διάρκεια της ίδιας περιόδου και εντός της ίδιας περιοχής ^{1,3,4}

Η κυκλοφορία των Β στελεχών είναι απρόβλεπτη

Η γρίπη Β αποτελεί μείζονα αιτία νόσησης

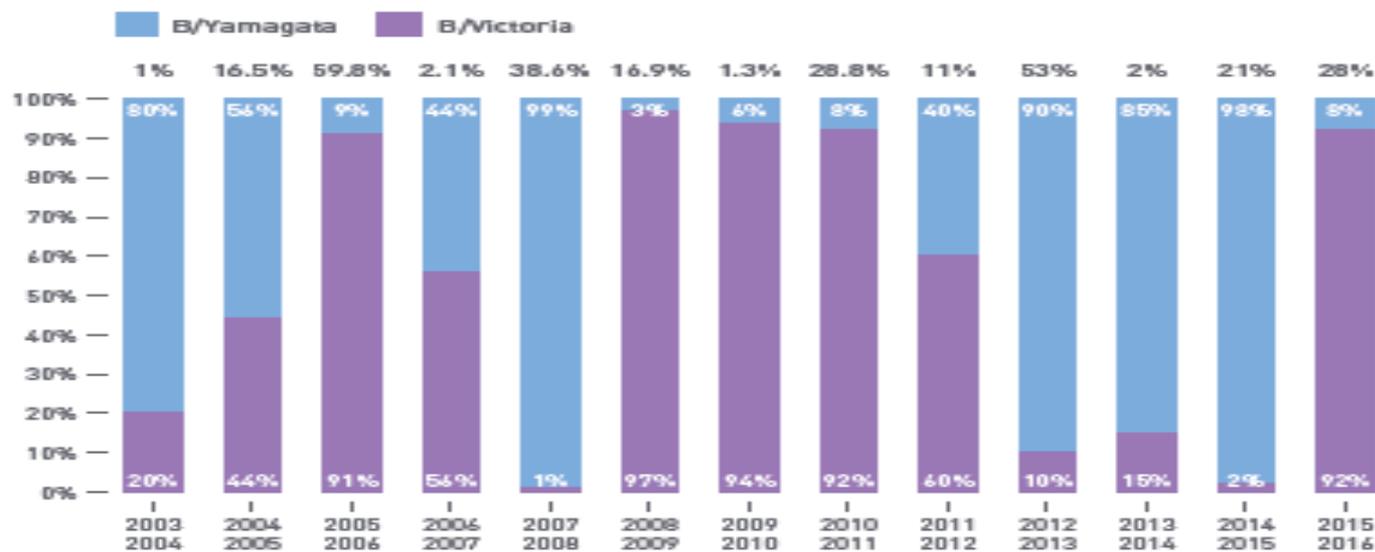
- **Η γρίπη Β αποτελεί κύρια αιτία νόσου**
 - Το 20% των περιστατικών γρίπης προκαλούνται από Β στον κόσμο
 - Τα Β στελέχη αποτελούν κύρια αιτία επιδημιών γρίπης κάθε 2 έως 4 χρόνια
 - Η κλινική εικόνα από Α και Β είναι παρόμοια
 - Η γρίπη Β προσβάλλει όλες τις ηλικίες
 - 22% έως 44% των θανάτων σε παιδιά στις ΗΠΑ (2004-2011) από Β στελέχη
 - 25% της σχετιζόμενης θνητότητας στις ΗΠΑ από Β (1976-1999)



ΕΠΟΧΙΚΗ ΓΡΙΠΗ ΤΥΠΟΥ Β

Απρόβλεπτη η κυκλοφορία των στελεχών Β

Ποσοστό % τύπου Β ανά περίοδο γρίπης στην Ευρώπη (2003-2016)¹¹



Η μεταβλητότητα και η μη προβλεψιμότητα της παράλληλης κυκλοφορίας των στελεχών Β είναι ένα **παγκόσμιο φαινόμενο**. Παρόμοια επιδημιολογικά μοτίβα έχουν παρατηρηθεί στις ΗΡΑ και στην Αυστραλία.^{12, 13}

¹¹ Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2012; 8(1):81-88.

¹² Figures adapted from Ambrose C. and Levin N. 2012 *Hum Vaccin Immunother*; 8(1): 81-88.

2012-2013: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Respiratory-tract-infections-annual-epidemiological-report-2014.pdf>

2013-2014: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/influenza-surveillance-overview-23-may-2014.pdf>

2011-2012: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Annual-Epidemiological-Report-2013.pdf#page=37>

2014-2015: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/influenza-virus-characterisation-May-2015.pdf>

2015-2016: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/ERLI-Net%20report%20April%202016.pdf>

¹³ Barr IG, Jelley LL. The coning era of quadrivalent human influenza vaccines. *Drugs*. 2012; 72(17):1-10.

¹⁴ Balish RB. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. *Vaccine*. 2010; 28(5):D45-D53.

Η πρόβλεψη της σειράς B που θα κυριαρχήσει αποτελεί πάντα πρόκληση



- Τα τριδύναμα εμβόλια γρίπης περιέχουν 3 στελέχη που συστήνει ο WHO ¹: 2 στελέχη A (H1N1 και H3N2) και ένα στέλεχος B
- Παρά την 2 φορές το χρόνο σύσταση του WHO για τη σύνθεση των εμβολίων, η αναντιστοιχία μεταξύ των **B κυκλοφορούντων στελεχών B και των B στελεχών του εμβολίου είναι συχνή**: εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου ~25% των εποχών γρίπης με πολύ υψηλή διαφοροποίηση²:

Mismatch μεταξύ των B κυκλοφορούντων στελεχών και των B στελεχών του εμβολίου

US³: 6 of 12 seasons

France⁵: 3 of 5

Shanghai^{2,4}: 3 of 7 seasons

Finland⁶: 4 of 12

EU³: 7 of 12

Australia⁷: 8 of 16

Ukraine²: 2 of 6

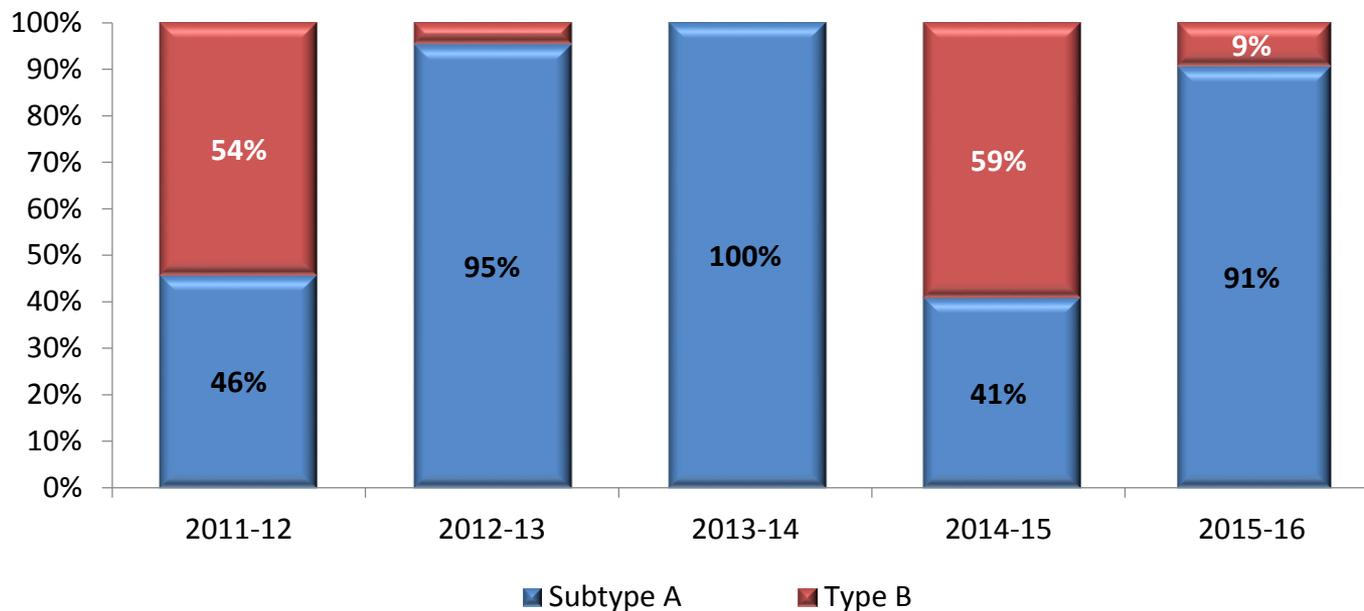
Brazil⁸: 5 of 13

- Η αποτελεσματικότητα του τριδύναμου εμβολίου μειώνεται όταν υπάρχει αναντιστοιχία στα B στελέχη ⁹

1) WHO. Recommended composition of influenza vaccines - Feb 2016 - available at: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2016_17_north/en/ (accessed May 2016) 2) Caini S et al, IORV 9 (supl 1), 3-12 (2015) 3) Ambrose C. and Levin M. 2012 Hum. Vacc. & Immunother. 8(1): 81-88. 4) Zhao B, Qin S, Clin Microbiol Infect. 2015; 21(7): 694-700. 5) Mosnier A, et al. BMC Infect Dis. 2015 Aug 21;15:357. 6) Heikinnen T et al, CID, 59: 11, 1519-1524, 2014 7) Barr I.G. et al. Drugs 2012; 72 (17): 1-9 8) Barros EN, Cintra O, et al. Braz J Infect Dis. 2016; 20(1): 81-90. 9) Belongia et al. J Infect Dis, 2009. 199(2): p. 159-67.

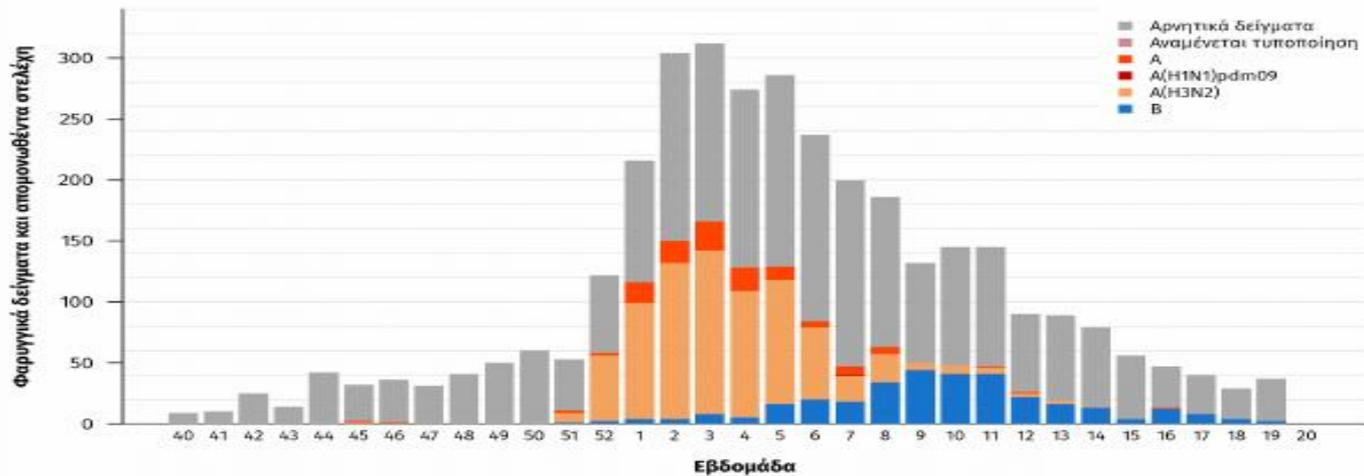
Αναλογία τύπων γρίπης, Ελλάδα (2011-2016)

Επιδημιολογική επιτήρηση για την γρίπη τα τελευταία 5 χρόνια –
Κατανομή τύπων γρίπης*



Περίοδος γρίπης 2016-2017: Κατανομή στελεχών γρίπης A & B

Διάγραμμα 3: Συνολικός αριθμός φαρυγγικών δειγμάτων και απομονωθέντων στελεχών ιού γρίπης στα Εργαστήρια Αναφοράς Γρίπης. Σύνολο χώρας, περίοδος γρίπης 2016 - 2017.



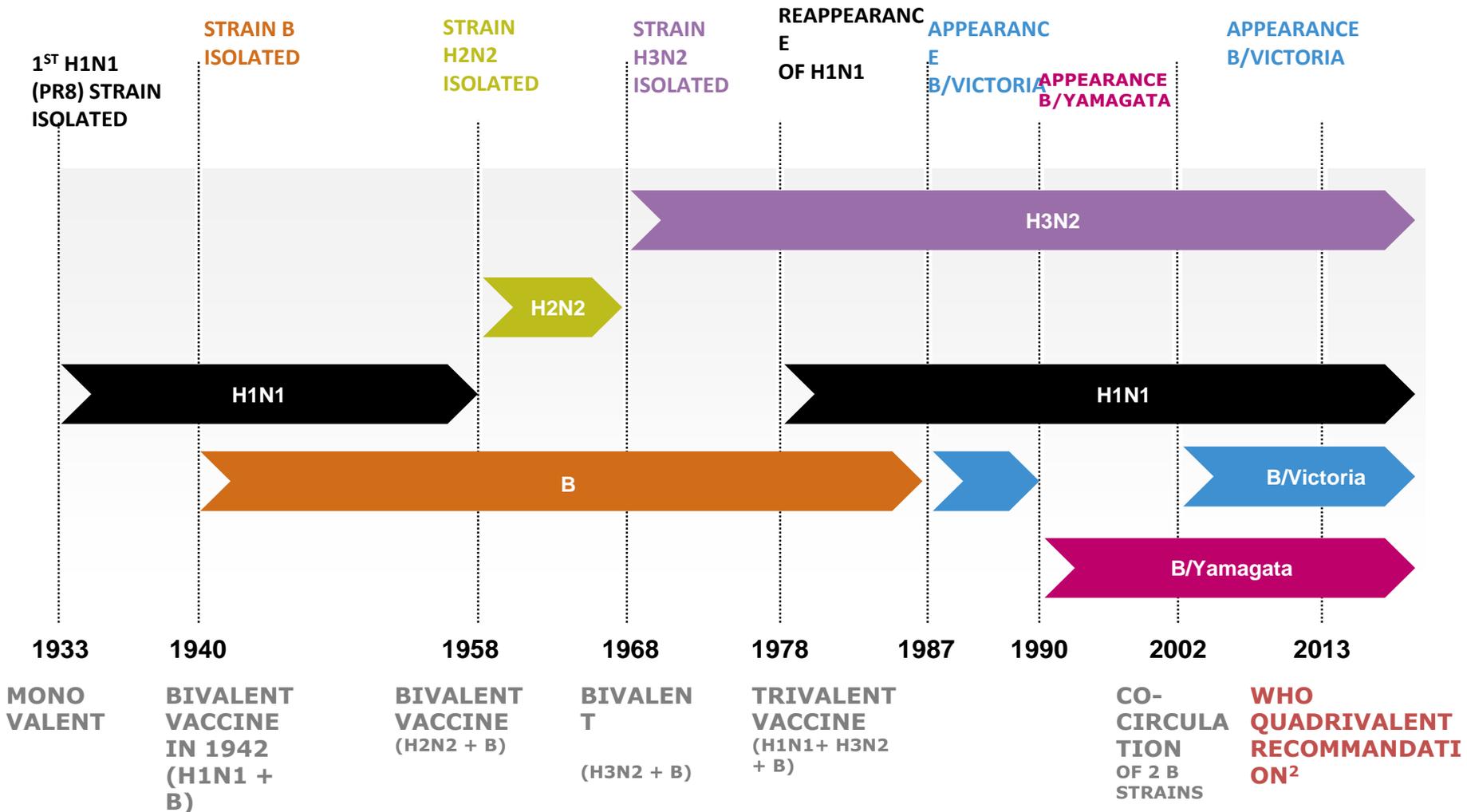
ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.
ΚΕΝΤΡΟ ΕΛΕΓΧΟΥ &
ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.)

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

Η σύνθεση των εμβολίων αποτελεί
το κλειδί στην επιτυχία του εμβολιασμού



Η Προσαρμογή της σύνθεσης των εμβολίων αντιπροσωπεύει την εξέλιξη των ιών της γρίπης



1) Hannoun, Expert rev. Vaccines 12(9), 1085-1094 (2013)

2) http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2013_14_north/en/

Εάν...τα προηγούμενα **10** χρόνια εμβολιάζαμε με **τετραδύναμα** εμβόλια αντί με **τριδύναμα** εμβόλια

Χρησιμοποιώντας τετραδύναμα εμβόλια αντί για τριδύναμα θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα Με εκτίμηση δεκαετίας στην Ευρώπη **περαιτέρω μείωση έως και**

14.800

Θάνατοι σχετιζόμενων με την εποχική γρίπη

1.6 εκατομμύρια

Περιστατικά γρίπης

37.300

Νοσηλείες που σχετίζονται με την εποχική γρίπη

Uhart et al. Public health and economic impact of seasonal influenza vaccination with quadrivalent influenza vaccines compared to trivalent influenza vaccines in Europe. Hum Vaccin Immunother 2016;1-10.

*Εκτίμηση δεκαετίας σε 27 χώρες της ΕΕ

Εποχική γρίπη 2017-2018

Οι Προκλήσεις του Φαρμακοποιοού

- Εισαγωγή στην κυκλοφορία νέων εμβολίων Γρίπης
- Μετάβαση σε τετραδύναμα εμβόλια Γρίπης
- Αυξημένος όγκος ερωτημάτων –πληροφοριών από το κοινό προς τους ΕΥ –Φαρμακοποιοούς



Σύνθεση Εμβολίων Γρίπης WHO RECO

- **A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09** - προσομοιάζον στέλεχος (A/Michigan/45/2015, NYMC X-275)
- **A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)** - προσομοιάζον στέλεχος (A/Hong Kong/4801/2014, NYMC X-263B)
- **B/Brisbane/60/2008** - προσομοιάζον στέλεχος (B/Brisbane/60/2008, άγριου τύπου)

Επιπλέον τύπος στα τετραδύναμα

B/Phuket/3073/2013

προσομοιάζον στέλεχος
(B/Phuket/3073/2013,
άγριου τύπου)



Ευρωπαϊκή εικόνα Γρίπης

Weekly proportion of sentinel specimens positive for influenza virus, 2017–2018

Figure 1. Percentage of sentinel specimens positive for influenza virus by country, EU/EEA, week 48/2017

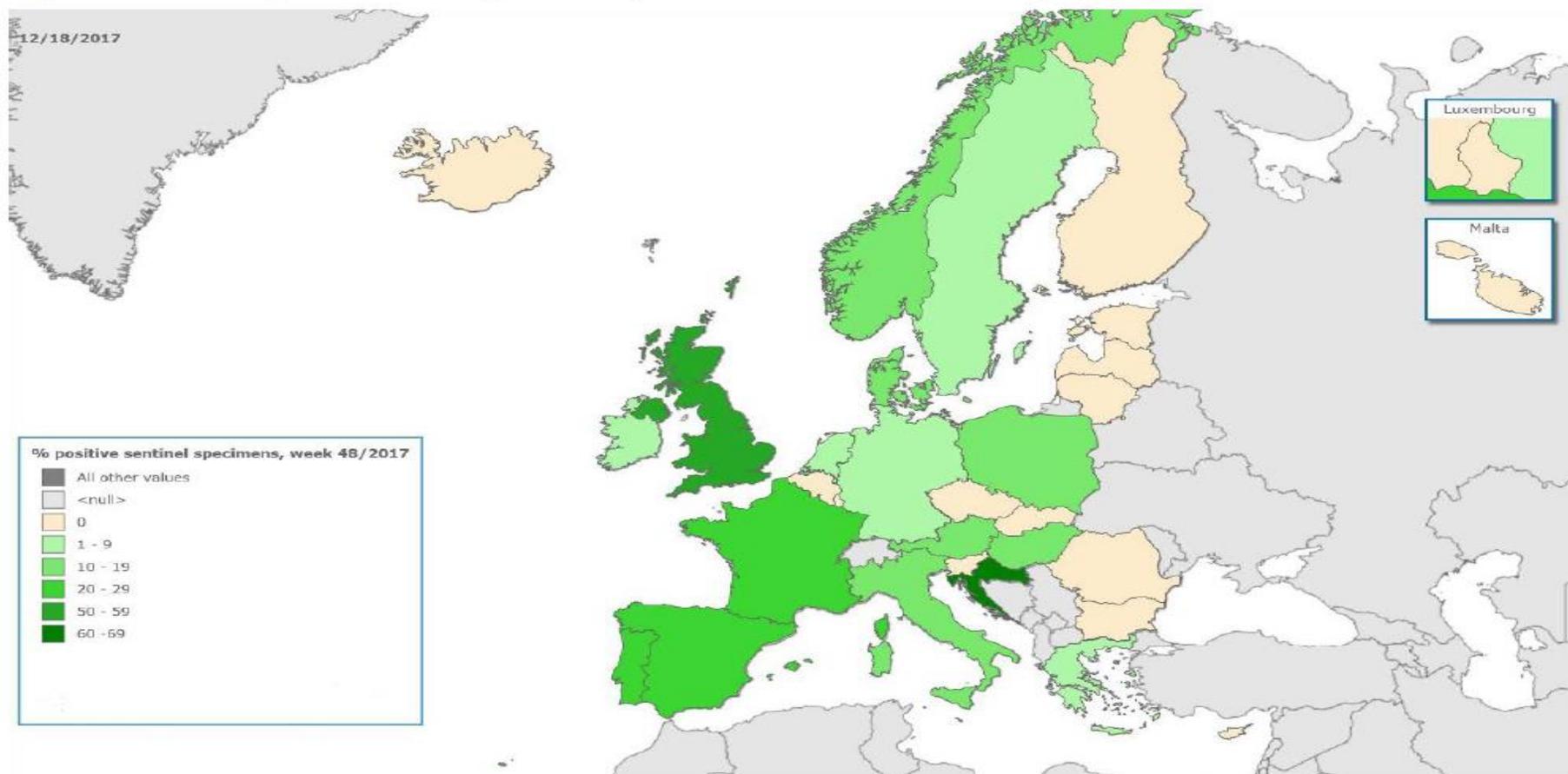


Figure 2. Weekly proportion of sentinel specimens positive for influenza virus and number of detections by type and subtype, EU/EEA, season 2017–2018

Ποια η εικόνα των τύπων που κυκλοφορούν έως σήμερα European Epi Situation - ECDC

- Κυρίαρχα στελέχη : στα πρώτα κράτη μέλη της EU/EEA φαίνεται ότι οι **B/Yamagata** **ιοί κατέχουν κυρίαρχη θέση μεταξύ των κυκλοφορούντων τύπων αλλά μπορεί να συν κυκλοφορούν με A(H3N2)**
- Από την εβδομάδα 40/2017, ο τύπος **B** κυριαρχεί σε σχέση (61%) με **A** (39%), και ο αριθμός των **B** τύπων αυξάνουν συνεχώς ειδικά από τη βδομάδα 45/2017
- Από τους **B** ιούς ο **B/Yamagata** κυριαρχεί (96%) έναντι του **B/Victoria** (4%).

Match εμβολίου

- Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου έναντι του **A(H1N1)** είναι **υψηλή** .
- Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου έναντι **A(H3N2)** θα είναι **παρόμοια με την προηγούμενη χρονιά** (χαμηλή έως μέτρια)
- Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου έναντι του **B/Yamagata** θα είναι **καλή** ,

Αλλά

- Οι περισσότερες χώρες δεν χρησιμοποίησαν 4 δυναμο εμβόλιο
- Κάποια cross-protection με **B/Victoria**
- Υψηλή αποτελεσματικότητα έναντι **B/Victoria** αλλά **χαμηλή επίπτωση** .

Κυκλοφορία του τύπου B ανά χώρα

Κυριαρχία :B/Yamagata

- Κυριαρχία των τύπων B στις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες (19/24)*

Country	% of B strain**	% of B/Yamagata
Spain	65-75%	83%
Germany	68%	99%
Italy	65%	
UK	40-60%	>90%
Belgium	53%	100%
NL	>50%	100%
Denmark	>50%	
France	26%	77%

* <http://www.flunewseurope.org>

** UK – <https://www.gov.uk/government/statistics/weekly-national-flu-reports> , Spain -

<http://vgripe.isciii.es/documentos/20172018/boletines/grn032018.pdf>

, France – <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-generalites/Donnees-de-surveillance/Archives/Bulletin-epidemiologique-grippe-semaine-2.-Saison-2017-2018> , NL – Nivel, Belgium -

<https://epidemiowiv.isp.be/ID/diseases/Pages/Influenza.aspx>

, Italy – ISS, Denmark – SSI)

Ένας ακόμη χρόνος αναντιστοιχίας της σύνθεσης των Τριδύναμων εμβολίων γρίπης

Flu Season	2014/15	2015/16	2016/17	2017/18 Preliminary data
% of B	23%	~40%	2%	~65%
% of Victoria	6%	94%	37%	
% of Yamagata	94%	6%	63%	+++
B lineage in TIV	Yamagata	Yamagata	Victoria	Victoria
Level of match	Match	Mismatch	Partial mismatch	Mismatch



Figures adapted from ECDC Influenza Surveillance Overview and/or Influenza Virus Characterization

Κυρίαρχοι τύποι B/Yamagata

European Epi Situation - ECDC

- Χώρες που χρησιμοποιούν το τριδύναμο θα έχουν **χαμηλή** αποτελεσματικότητα καθώς ο **κυρίαρχος τύπος δεν περιέχεται** στη σύνθεση του τριδύναμου εμβολίου που χρησιμοποιείται ευρέως



ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ

4 Μαρτίου 2018, ώρα 13:00.

week 9

- 73 σοβαρά κρούσματα εργαστηριακά επιβεβαιωμένης γρίπης,
- 71 νοσηλεύτηκαν σε Μ.Ε.Θ.
- 17 θάνατοι από εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γρίπη.
- Οι 15 θάνατοι αφορούσαν σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε Μ.Ε.Θ και 2 σε ασθενείς χωρίς νοσηλεία σε Μ.Ε.Θ.

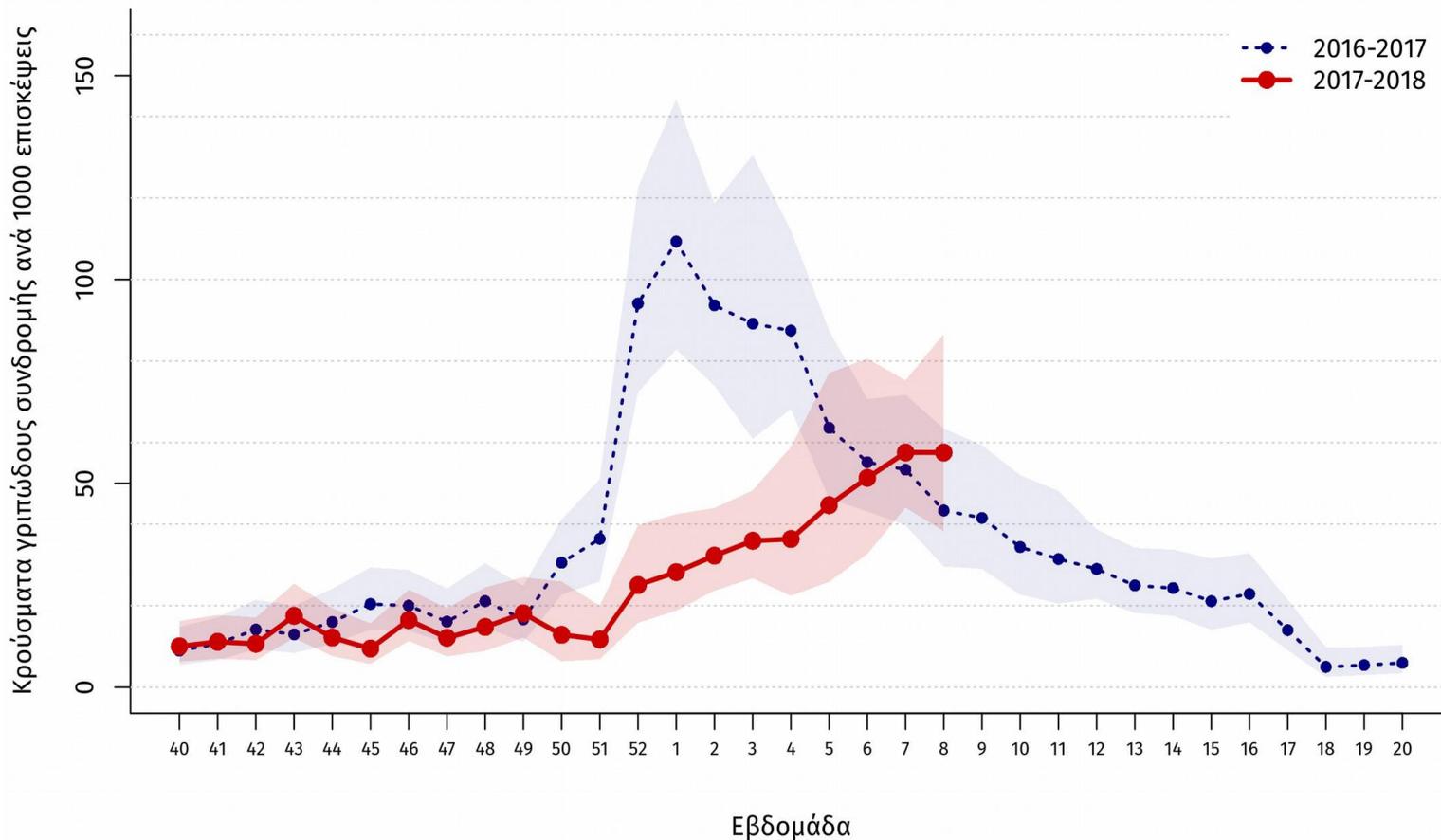
- Κανένα από τα προαναφερθέντα κρούσματα που απεβίωσαν δεν είχε εμβολιαστεί για τη γρίπη

- **Η δραστηριότητας της γρίπης στην Ελλάδα παραμένει σταθερή. Επικρατούντες υπότυποι είναι ο Β και ο Α (H1N1)rdm09. Τονίζεται η σημασία του αντιγριπικού εμβολιασμού ως ο καλύτερος τρόπος προφύλαξης από τη γρίπη.**



Εκτίμηση αριθμού κρουσμάτων γριπώδους συνδρομής ανά 1.000 επισκέψεις, κατά εβδομάδα.

Σύνολο χώρας, περίοδοι γρίπης: 2016-2017, 2017-2018.

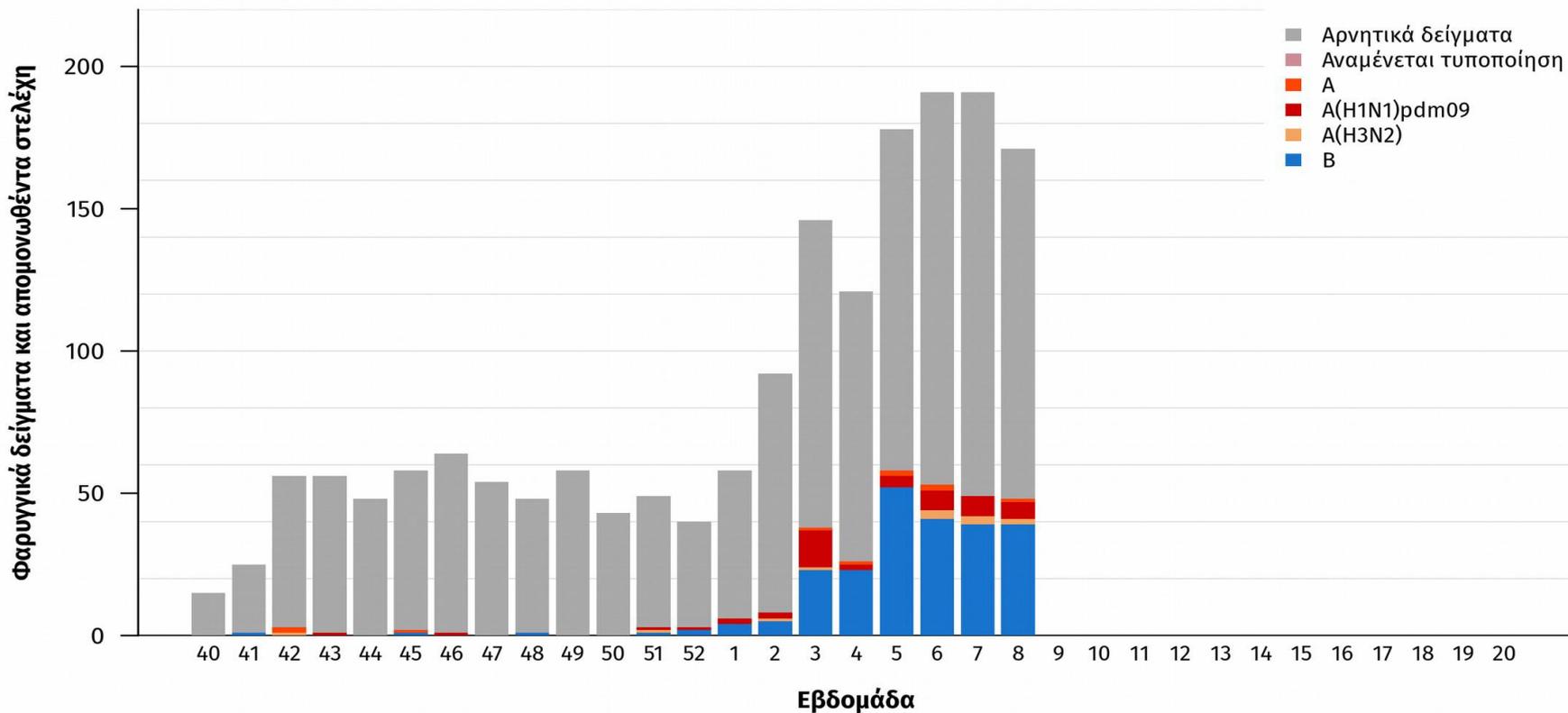


Τυποποίηση περιστατικών Γρίπης

- Από την εβδομάδα 40/2017 έως και την εβδομάδα 8/2018 έχουν ελεγχθεί συνολικά **1,767** κλινικά δείγματα και συγκεκριμένα 606 από νοσοκομεία και 66 από τα δίκτυα Sentinel.
- Τα **301 (17%)** εξ' αυτών ήταν θετικά για ιούς γρίπης και ειδικότερα τα **69 (22.9%)** ήταν τύπου **A** και τα **232 (77.1%)** τύπου **B**.
- Τα 59 στελέχη τύπου A υποτυποποιήθηκαν και από αυτά τα **12 (20%)** ανήκαν στον υπότυπο **A(H3N2)** και τα **47 (79%)** στον υπότυπο **A(H1N1)pdm09**.



Συνολικός αριθμός φαρυγγικών δειγμάτων και απομονωθέντων στελεχών ιού γρίπης στα Εργαστήρια Αναφοράς Γρίπης. Σύνολο χώρας, περίοδος γρίπης 2017 - 2018.



Παγκοσμίως και οι 2 Β τύποι συνεχίζουν να
συν-κυκλοφορούν με τον Β/Yamagata
-που περιείχαν **μόνον** τα τετραδύναμα εμβόλια –
να κυριαρχεί



Σημαντικές αλλαγές στη σύνθεση του εμβολίου γρίπης
για το επόμενο έτος

2018-2019

WHO recommendations for influenza virus vaccine composition for the **2018-2019**

- Ο World Health Organization (WHO) συστήνει

Τα τετραδύναμα εμβόλια

- an A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like virus;
- an A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-like virus;
- a B/Colorado/06/2017-like virus (B/Victoria/2/87 lineage); and
- a B/Phuket/3073/2013-like virus (B/Yamagata/16/88 lineage).

Τα τριδύναμα εμβόλια θα περιέχουν μόνον τον

B/Colorado/06/2017-like virus of the B/Victoria/2/87-lineage



Recommended composition of influenza virus vaccines
for use in the 2018-2019 northern hemisphere influenza season
22 February 2018

Ευρωπαϊκή Έγκριση της επέκτασης των ενδείξεων του Vaxigrip tetra σε παιδιά ηλικίας 6-35 μηνών

<p>Dosage 0.5 ml for patients 3 years of age and older</p>	 <p>VaxigripTetra™ Suspension for injection QUADRIVALENT INFLUENZA VACCINE (SPLIT VIRION, INACTIVATED) Pre-filled syringe with attached needle - 0.5 ml - pack of 1 Intramuscular or deep subcutaneous use STRAINS 2017/2018 4 SANOFI PASTEUR</p>
<p>Administration route Intramuscular Subcutaneous</p>	
<p>Inactivated strains</p> <p>A/H1N1 + A/H3N2 + B Yamagata + B Victoria</p>	

θα ισχύει για τον Ελληνικό πληθυσμό από τον Σεπτέμβριο του 2018 για την επόμενη εποχική περίοδο Γρίπης

Η εισαγωγή του τετραδύναμου εμβολίου και η Ορθή Εφαρμογή του από Ιατρούς και Φαρμακοποιούς αποτέλεσαν σημαντικά σημεία επιτυχίας της τρέχουσας εποχικής περιόδου

Σας ευχαριστώ πολύ



