

A microscopic view of red blood cells. Several cells are shown in various stages of infection by malaria parasites. The parasites are visible as small, purple, spherical structures within the red blood cells. The background is a dark blue gradient.

Malaria, dengga, cholera - skuteczność szczepień

Dr hab. n. med Tomasz Dzieciatkowski
Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej WUM



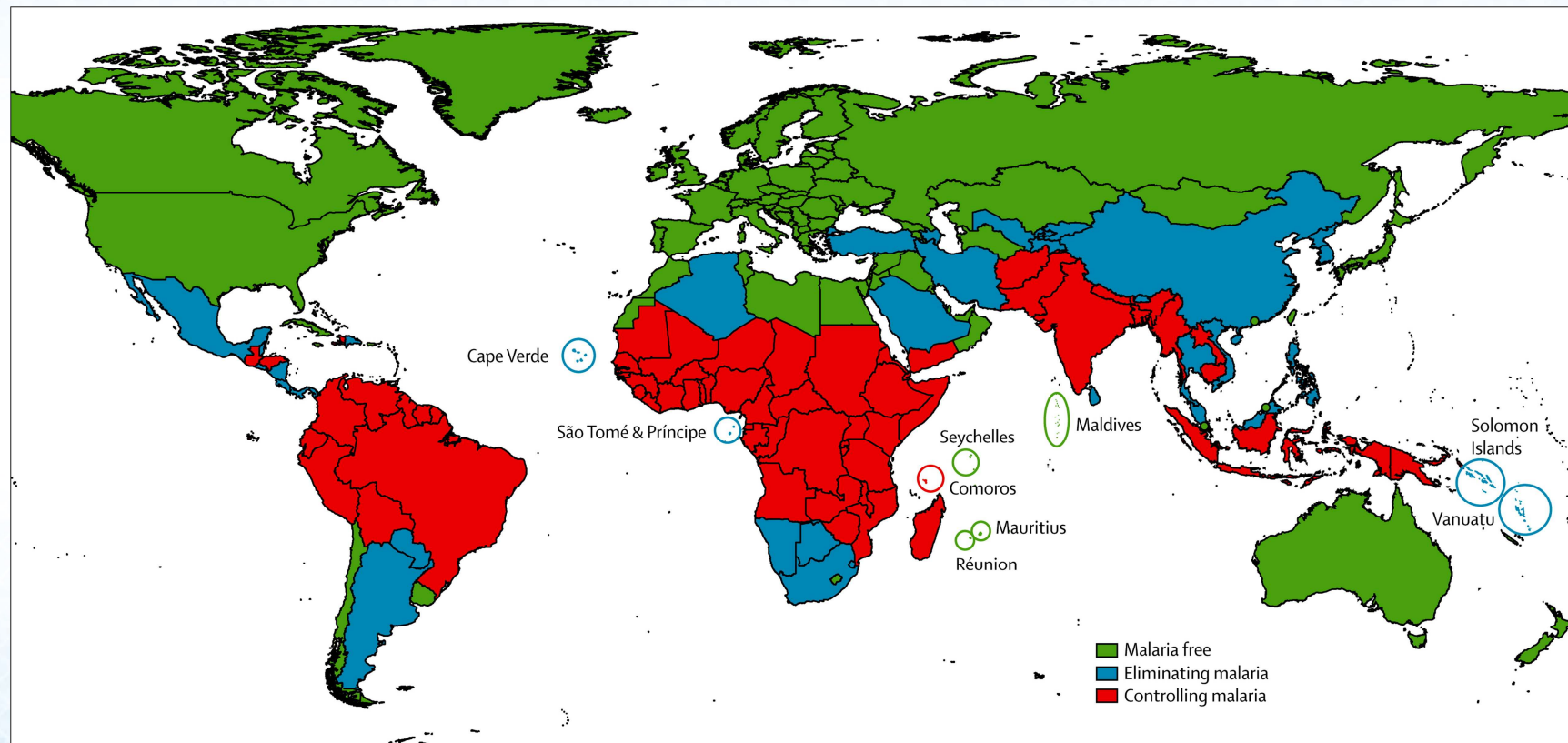
MEDYCYNAXXI
Polskie Towarzystwo Postępów Medycyny

Plasmodium spp. – epidemiologia (I)

- w roku 2022 stwierdzono 249 milionów przypadków malarii na całym świecie, które spowodowało ok. 608 000 zgonów, z czego 80% stanowiły osoby w wieku do pięciu lat (głównie na terenach Afryki)
- powodowana jest przez zarodźce:
 - zarodźca sierpowatego (*Plasmodium falciparum*)
 - zarodźca ruchliwego (*Plasmodium vivax*)
 - zarodźca pasmowego (*Plasmodium malariae*)
 - zarodźca owalnego (*Plasmodium ovale*)
 - zarodźca małpiego (*Plasmodium knowlesi*)
- problemem jest lekooporność zarodźców, zwłaszcza *P. falciparum*, na chlorochininę i pojawienie się szczepów o zmniejszonej wrażliwości na artemizyniny



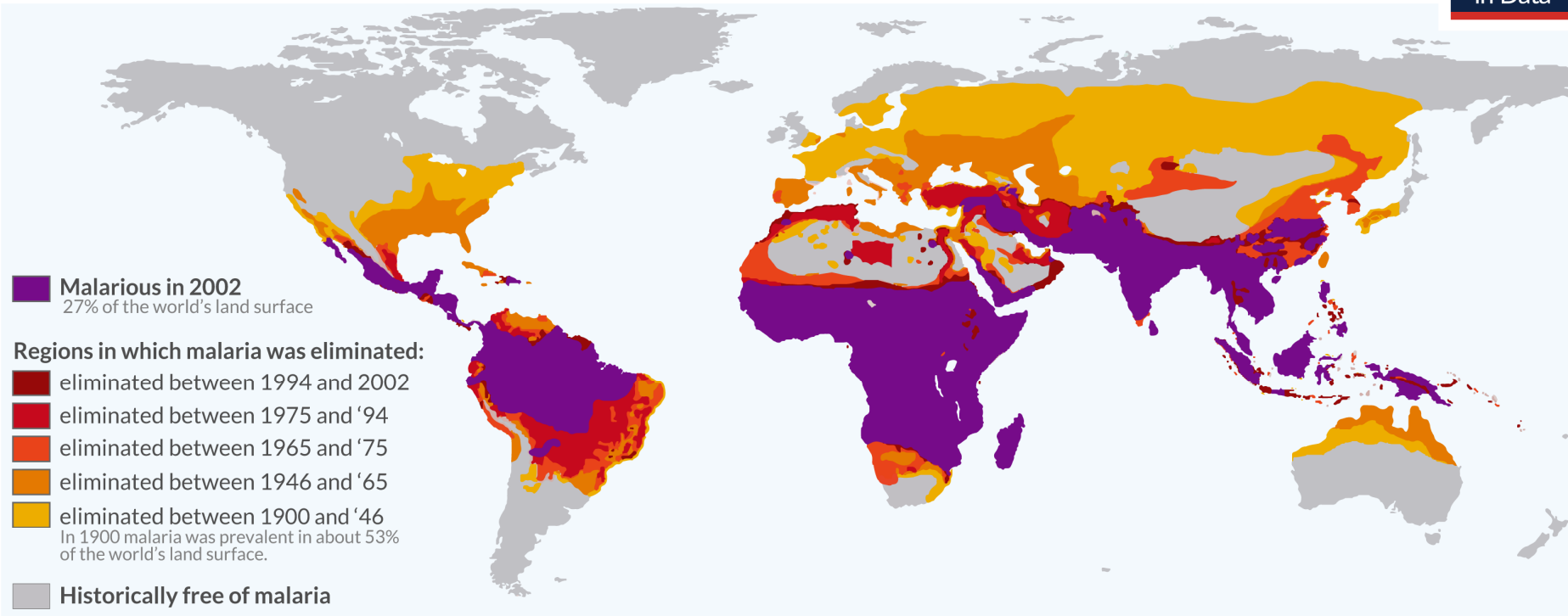
Plasmodium spp. – epidemiologia (II)



Plasmodium spp. – epidemiologia (III)

Malaria was prevalent in many parts of the world that are free of malaria today

Our World
in Data



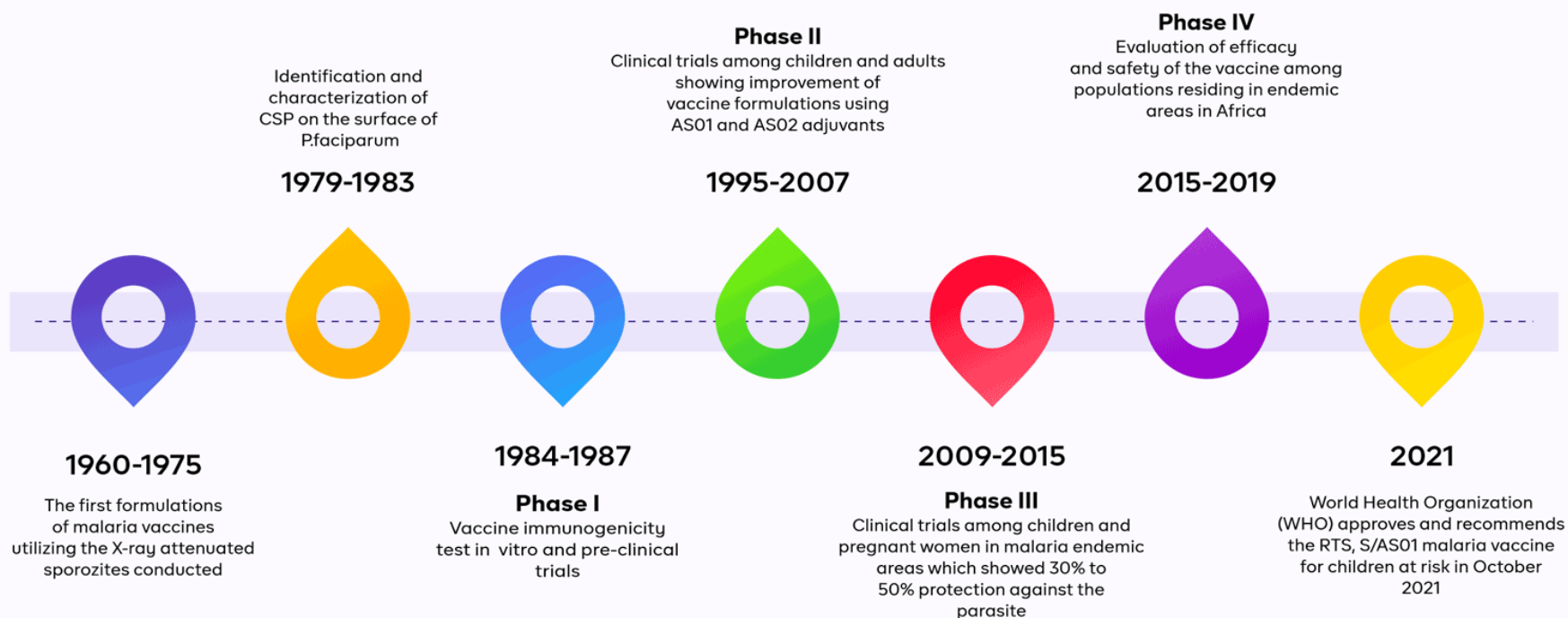
Source: Hay et al. (2004) – The global distribution and population at risk of malaria: past, present, and future. In *The Lancet Infectious Diseases*. Redrawn by Our World in Data.

OurWorldinData.org – Research and data to make progress against the world's largest problems.

Licensed under CC-BY by the author Max Roser



Plasmodium falciparum – szczepienia (I)



Plasmodium falciparum – szczepienia (II)

Child Age	Birth	6 wks	10 wks	14 wks	5 mo	6 mo	7 mo	9 mo	12 mo	18 mo	22 mo	24 mo
Vaccine/1												
BCG	1											
Oral polio	0	1	2	3								
DTP-HepB-Hib (penta)		1	2	3								
Pneumococcal conj.		1	2	3								
Rotavirus		1	2									
Inactivated Polio				1								
Meningococcal A conj.										1		
Measles-Rubella								1		2		
Yellow Fever								1				
RTS,S in Ghana						1	2	3				4
RTS,S in Kenya						1	2	3				4
RTS,S in Malawi					1	2	3				4	
Vitamin A						1			2	3		4
Growth Monitoring									12			
Deworming												



Plasmodium falciparum – szczepienia (III)

- w roku 2021 WHO wydała rekomendacje dotyczące powszechnego stosowania szczepionki RTS,S/AS01 (RTS,S) wśród dzieci w Afryce, gdzie występuje umiarkowane lub wysokie ryzyko przenoszenia *P. falciparum*
- w roku 2023 WHO zatwierdziła drugą szczepionkę przeciwko malarii (R21/Matrix-M) do stosowania w krajach endemicznego występowania *P. falciparum*
- szczepionki przeciwko malarii powinny być podawane dzieciom w wieku od około 5 miesięcy w schemacie 4 dawkowym. Można rozważyć podanie piątej dawki w rok po dawce 4. na obszarach, gdzie istnieje znaczne ryzyko malarii u dzieci
- w badaniach klinicznych wykazano, że zarówno szczepionki R21, jak i RTS,S są bezpieczne i skuteczne w zapobieganiu malarii u dzieci. W związku z tym oczekuje się, że będą miały one duży wpływ na zdrowie publiczne w regionach zagrożenia malarią
- obecnie dostępne szczepionki przeciwko malarii zmniejszają ryzyko niepowikłanej malarii o ~40%, ciężkiego przebiegu malarii o ~30% i śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny o 13%

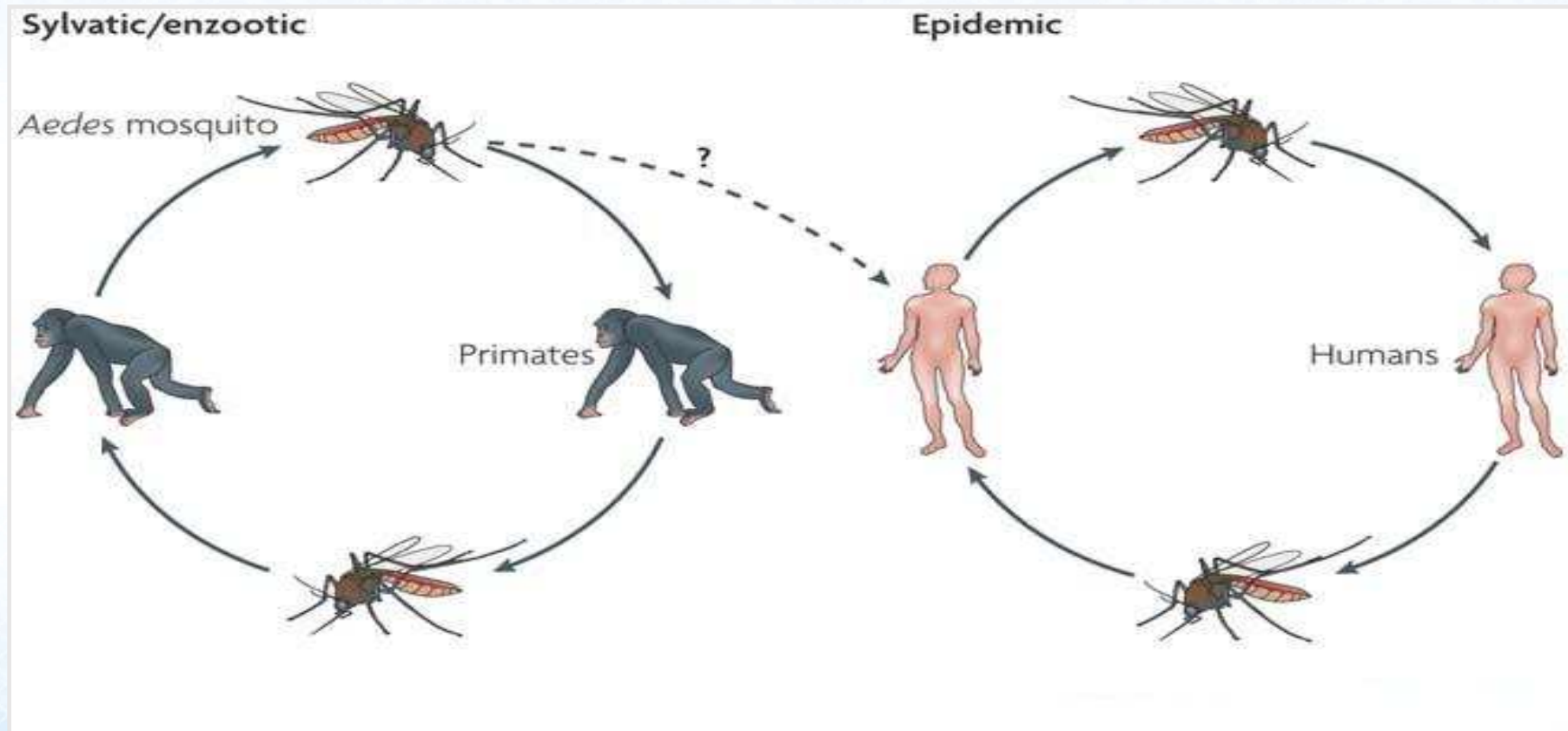


Wirus denga – epidemiologia (I)

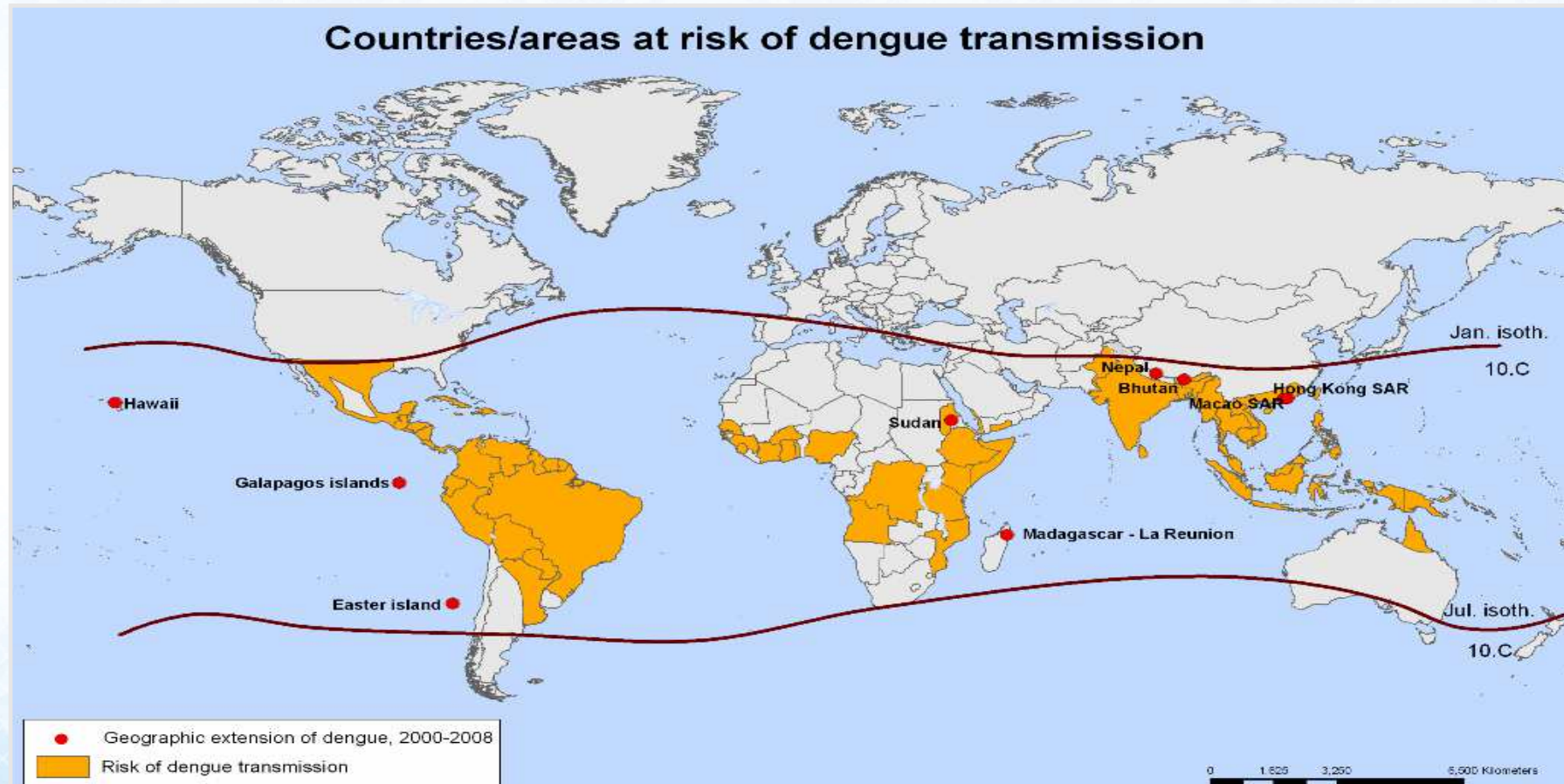
- występują 4 serotypy
- okres wylegania: 3-14 dni
- u większości ludzi - zakażenie bezobjawowe, bądź objawy grypopodobne
- u około 1-5% zakażonych występuje gorączka krwotoczna, połączona z wysoką gorączką, gwałtowną trombocytopenią, wysypką czy bólem gałek ocznych
- naturalny rezerwuar stanowią małpy oraz ludzie; wektorem są komary
- brak bezpośredniej transmisji z człowieka na człowieka
- pierwsza poważna epidemia wystąpiła w 2000 roku na Filipinach i w Kongu
- możliwe zawleczenie choroby do Europy



Wirus denga – epidemiologia (II)



Wirus denga – epidemiologia (III)



Wirus denga – szczepienia (I)

- obecnie na terenie Unii Europejskiej dostępne są dwie szczepionki przeciwko wirusowi dengi, oparte na atenuowanych (odżadliwionych) szczepach wirusa.
- pierwsza z nich – Dengvaxia[®] (Sanofi) – przeznaczona jest dla osób w wieku od 9 do 45 lat, z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem dowolnym serotypem wirusa gorączki dengi, a mieszkających na obszarach endemicznych.
- druga - Qdenga[®] (Takeda) - ma rejestrację do zapobiegania gorączki dengi u osób w wieku od 4 lat. Dostępne dane z badań klinicznych wydają się jednak wskazywać na umiarkowaną jej skuteczność w przypadku innych niż DENV-2 serotypów wirusa dengi.



Wirus denga – szczepienia (II)



Dengue Vaccine



Dengvaxia®

Tetravalent live attenuated recombinant vaccine

In the vaccine, the 17D genes of the yellow fever virus have been replaced by genes encoding protein E and PrM of all four serotypes.

The vaccine protects against all serotypes: DENV-1,2,3,4.

The vaccine is only safe in previously infected individuals.



Qdenga®





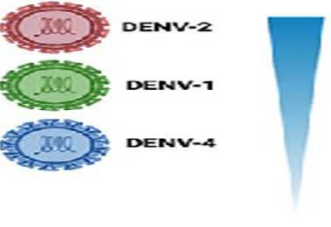
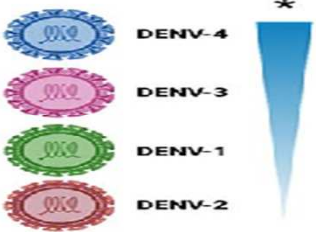
Tetravalent live attenuated recombinant vaccine

The vaccine was obtained by replacing the PrM and E genes of DENV2 with those of the wild-type viruses DENV1 16007, DENV3 16562 and DENV4 1036.

Unlike Dengvaxia®, Qdenga® can be given to prevent disease in people who have never been infected.



Wirus denga – szczepienia (III)

	Dengvaxia	DENVax	TV003/TV005
Backbone	 <p>Yellow Fever Virus (17D)</p>	 <p>Cell culture attenuated DENV</p>	 <p>DENVΔ30</p>
Serotype-specific efficacy	 <p>DENV-4 DENV-3 DENV-1 DENV-2</p>	 <p>DENV-2 DENV-1 DENV-4</p>	 <p>DENV-4 DENV-3 DENV-1 DENV-2</p>
Overall Efficacy (%)	**30.2% - 60.8%	62%	Data not available
Efficacy (%) seropositive	74.3-83.7 %	52.3%-83.4%	Data not available
Efficacy (%) seronegative	35.5%-43.2%	***43.5%-91.9%	Data not available

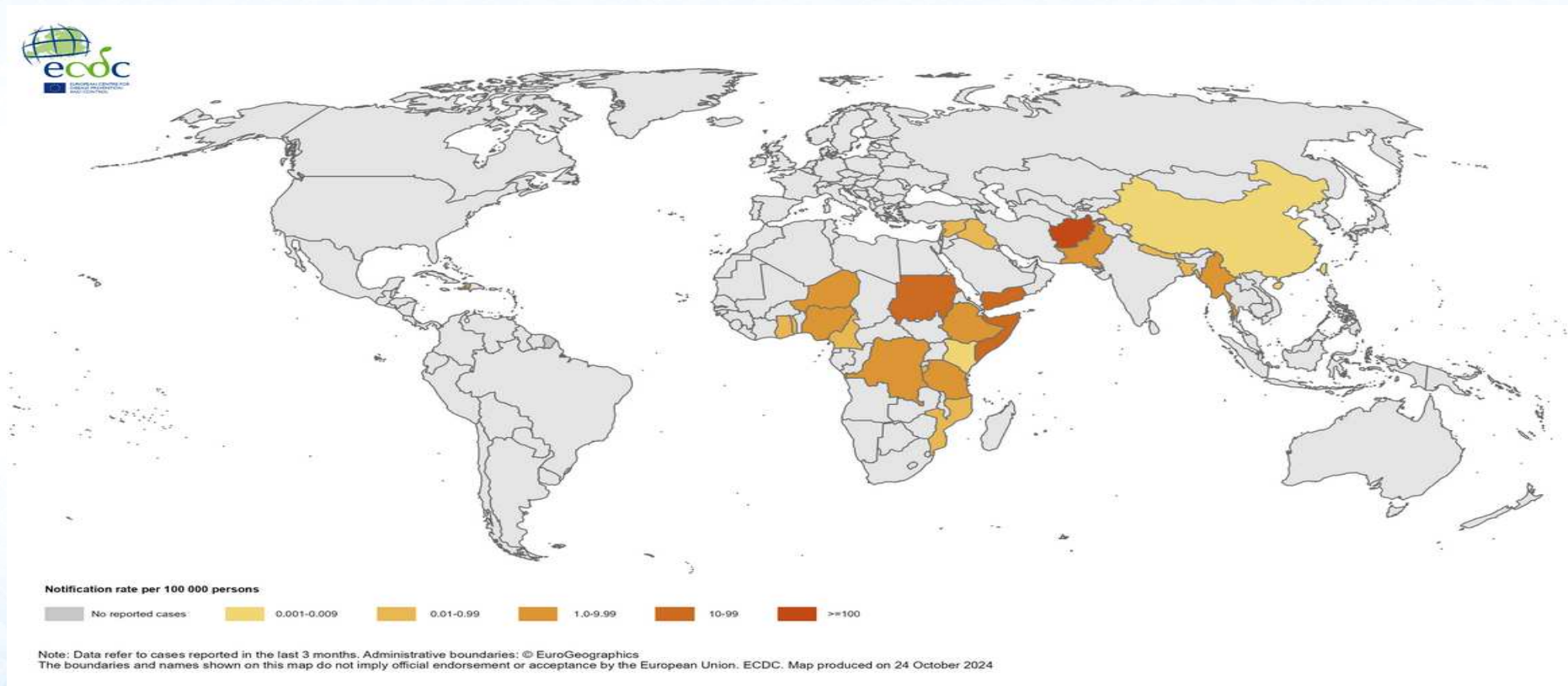


***Vibrio cholerae* – epidemiologia (I)**

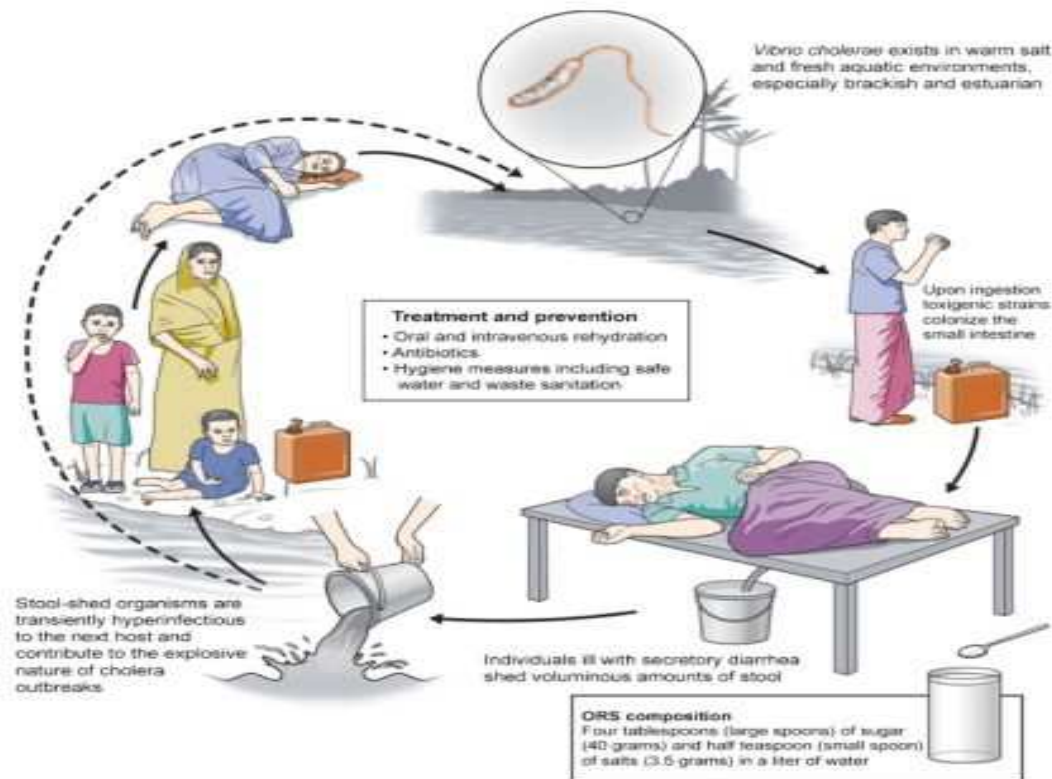
- wyróżnia się 2 biotypy – klasyczny i El Tor – dla określenia właściwości charakteryzujących chorobotwórcze szczepy *V. cholerae*
- zachorowania wywołane przez *V. cholerae* występują endemicznie i epidemicznie głównie w krajach rozwijających się o klimacie zwrotnikowym i podzwrotnikowym: w Azji (Indie, Bangladesz) i Afryce (Nigeria, Kongo)
- rezerwuarem zjadliwej postaci zarazka jest człowiek
- zakażenie szerzy się drogą pokarmową, a dawka zakaźna wynosi ponad miliard komórek bakteryjnych, np. przy picciu wody
- terapia polega na uzupełnianiu w organizmie chorego wody i elektrolitów doustnie (roztwór ORS) przez kilka dni. Antybiotykoterapia (tetracykliny, fluorochinolony) skraca okres tej procedury



Vibrio cholerae – epidemiologia (II)



Vibrio cholerae – epidemiologia (III)



Transmission Cycle of Cholera

Source: Weil and LaRocque (2020)



Vibrio cholerae – szczepienia (I)

- pierwszą szczepionkę żywą przeciwko przecinkowcom cholery opracował Jaime Ferran i zastosował na małą skalę w 1892 podczas epidemii w Hiszpanii
- w roku 1894 pracownik Instytutu Pasteura, Waldemar Hawkine, stłumił za jej pomocą epidemię w Kalkucie. Podobny sukces zanotował w 1896 roku w Bombaju. Hawkine osiadł później w Indiach, gdzie założył własny instytut i rozpoczął masowe szczepienia
- pierwsza szczepionka inaktywowana została opracowana w 1896 przez Wilhelma Kolle
- podczas I Wojny Światowej Odo Bujwid produkował szczepionkę przeciwko cholery na potrzeby wojsk austriackich i Legionów Polskich
- na początku lat 90-tych XX wieku opracowano pierwsze skuteczne doustne szczepionki przeciwko cholery oparte na inaktywowanych bakteriach



Vibrio cholerae – szczepienia (II)

Vaccine	Dukoral®	Shanchol™	Euvichol®	Vaxchora™
Manufacturer	Valneva, France	Shantha Biotechnics, (Hyderabad, India) Sanofi Company	Eubiologics, Seoul, Republic of Korea	PaxVax Inc., US
Developer	SBL Vaccin (Solna, Sweden)	IVI, Shantha	IVI, Eubiologics	PaxVax Inc. (US) Univ. of Maryland and Kentucky
Type	Monovalent, killed whole-cell vaccine O1 serogroup and recombinant cholera toxin B subunit	Bivalent, killed whole-cell (O1 and O139 serogroups)	Bivalent, killed whole-cell (O1 and O139 serogroups)	Monovalent, live, attenuated serogroup O1 classical Inaba strain 569B
Age range for vaccination	≥ 2 years	1 year and older	1 year and older	18–64 yrs
Regimen	2 doses given 7 to 14 days apart (3 doses for children 2 to 5 yrs old)	Two doses 14 days apart	Two doses 14 days apart	Single dose
Booster	Every 2 years for individual ≥6 yrs (every 6 mo for children 2 to 5 yrs)	No recommendation from manufacturer	No recommendation from manufacturer	No recommendation from manufacturer
Route	Oral	Oral	Oral	Oral
Buffer	Sodium bicarbonate buffer	No buffer required	No buffer required	Blend of sodium bicarbonate, sodium carbonate, ascorbic acid, and dried lactose
Duration of protection	2 years (6 months in children 2 to 5 yrs)	At least 3 years Up to 5 yrs	Not available	Not available
Storage	+2°C to +8°C	+2°C to +8°C	+2°C to +8°C	–25°C to –15°C
Shelf Life	36 months	24 months	24 months	24 months
Licensure	60 countries	28 countries	Zambia, Nepal and Pakistan	Approved US FDA, June 2016
WHO prequalification	25 Oct 2001	29 Sep 2011	23 Dec 2015	No



Vibrio cholerae – szczepienia (III)

	Cases	Controls	Crude RR* (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)	Vaccine effectiveness (95% CI)	p value
Cholera vaccine effectiveness case-control study						
Vaccinated, self-report	33/47 (70%)	167/188 (89%)	0.27 (0.12–0.61)	0.37 (0.15–0.92)†	63% (8 to 85)	0.031
Number of self-reported doses						
None	14/47 (30%)	21/188 (11%)	Reference	Reference
One	3/47 (6%)	19/188 (10%)	0.20 (0.05–0.87)	0.33 (0.07–1.62)†	67% (-62 to 93)	0.17
Two	30/47 (64%)	148/188 (79%)	0.28 (0.13–0.63)	0.38 (0.15–0.94)†	62% (6 to 85)	0.036
Proof of vaccination (card or registry record)	27/47 (57%)	147/188 (78%)	0.35 (0.17–0.72)	0.42 (0.20–0.87)‡	58% (13 to 80)	0.020
Bias-indicator case-control study						
Vaccinated, self-report	39/42 (93%)	158/168 (94%)	0.83 (0.22–3.09)	0.82 (0.22–3.08)‡	18% (-208 to 78)	0.77
Number of self-reported doses						
None	3/42 (7%)	10/168 (6%)	Reference	Reference		
One	7/42 (17%)	11/168 (7%)	2.50 (0.47–13.25)	2.53 (0.48–13.37)‡	-153% (-1237 to 52)	0.28
Two	32/42 (76%)	147/168 (88%)	0.73 (0.19–2.78)	0.72 (0.19–2.74)‡	28% (-174 to 81)	0.63
Proof of vaccination (card or registry record)	36/42 (86%)	137/168 (82%)	1.39 (0.52–3.70)	1.21 (0.43–3.38)§	-21% (-238 to 57)	0.72





Dziękuję za uwagę

tomasz.dzieciatkowski@wum.edu.pl
dzieciatkowski@wp.pl