

Je potřeba HD - high dose vakcín proti chřipce?



P. Pazdiora

Ústav epidemiologie LF UK Plzeň/CZ

**XIV. Slovenský vakcinologický kongres,
Tatranská Lomnica 1.-3. 6. 2023**

Určené pre odbornú verejnosť;

PA-SK-2023-04-0079
NM-SK-2023-5-2469

Prednáška podporená spoločnosťou
Swixx Biopharma

Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

- Nemám potenciálny konflikt záujmov
- Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

Forma finančného propojení	Spoločnosť
Účast na klinických štúdiách/firemním grantu	ne
Nepeněžní plnění	Pfizer
Přednášející	Sanofi, GSK, Pfizer, AstraZeneca
Akcionář	ne
Konzultant/odborný poradce	MSD, Pfizer
Ostatní příjmy (specifikovat)	ne

Podľa UEMS (upravené v zmysle slovenskej legislatívy)

Táto prezentácia/prednáška bola podporená spoločnosťou Swixx Biopharma s. r. o.
Spoločnosť Swixx Biopharma s. r. o. však nijako neovplyvňovala obsah, rozsah a ani formulácie textu tejto prezentácie

Obsah přednášky

1) Dopad chřipky u starších dospělých

2) Imunosenescence, geriatrická křehkost

3) Základní onemocnění

- Vliv chřipky na pacienty s chronickým kardiovaskulárním onemocněním
- Vliv chřipky na pacienty s diabetem

4) Očkování proti chřipce u starších dospělých

5) Závěr

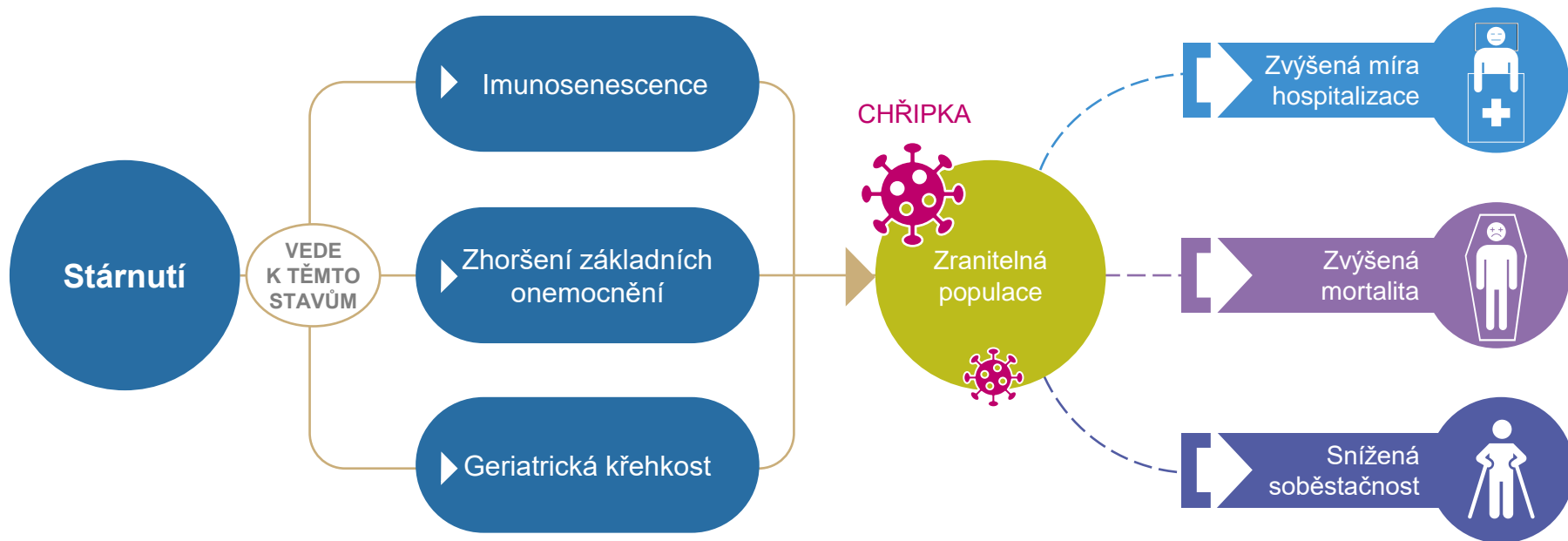
Hlavní příčiny hospitalizace u dospělých ve věku 65 let a starších

USA, 2009-2010

Diagnóza při propuštění	Počet propuštění
Ischemická choroba srdeční (včetně srdečního infarktu)	829 000 (372 000)
Úraz	818 000
Srdeční selhání	748 000
Cévní mozková příhoda	654 000
Nádorové onemocnění, všechny typy	621 000
Pneumonie	618 000
Osteoartróza	592 000
Srdeční arytmie	542 000
Septikémie	483 000
CHOPN	464 000
Komplikace péče a nežádoucí účinky	438 000

Chřipka má klinické souvislosti u 6 z 10 nejčastějších příčin hospitalizace u starších dospělých (červeně)

Vztah mezi stárnutím a chřipkou



1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR. 1990;39(RR-7):1-15

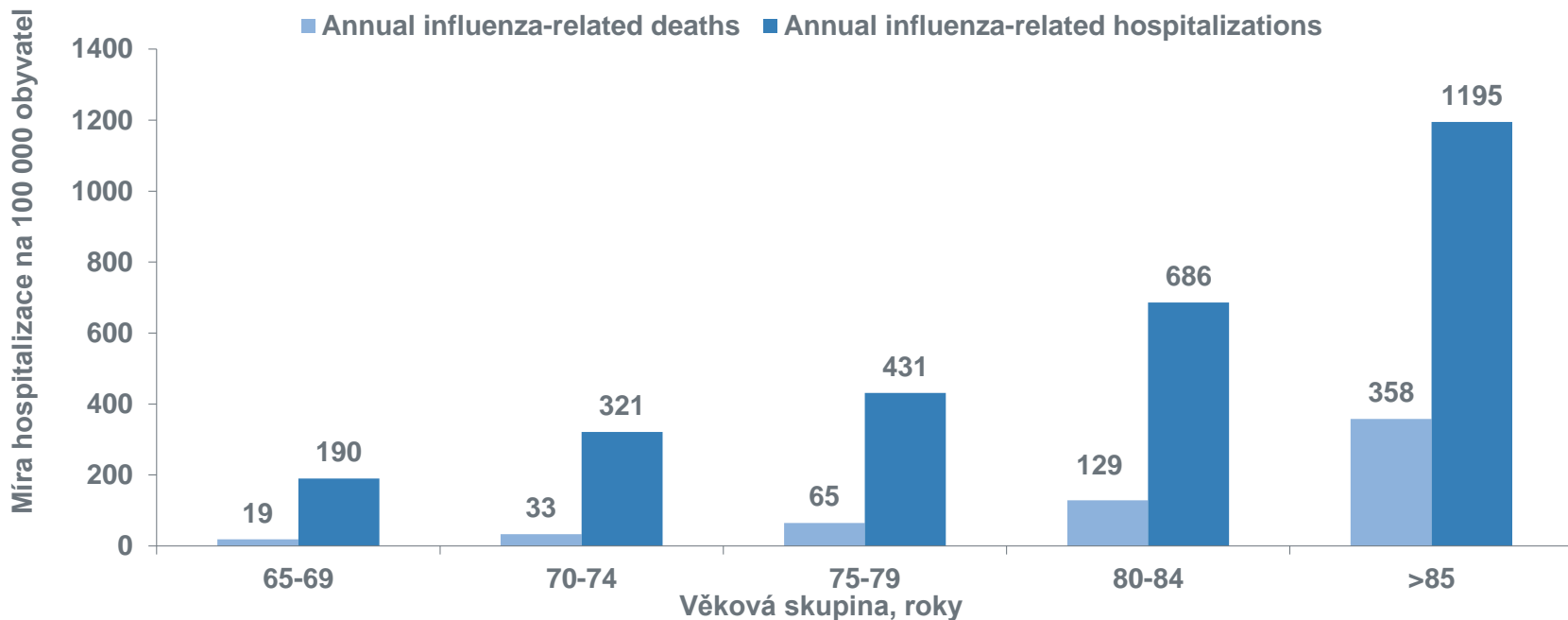
2. CDC. <https://www.cdc.gov/flu/about/disease/65over.htm> Accessed May 31, 2018

3. CDC. http://www.cdc.gov/flu/about/disease/us_flu-related_deaths.htm. Accessed May 31 2018.

4. CDC. <http://www.cdc.gov/flu/keyfacts.htm> .Accessed May 31 2018.

Riziko hospitalizace a úmrtí souvisejících s chřipkou se zvyšuje s věkem

USA, 1976–2000











Imunosenescence, geriatrická křehkost

Imunosenescence: postupné zhoršování imunitního systému s přibývajícím věkem

- Imunosenescence ovlivňuje vrozený i adaptivní imunitní systém,¹ což vede ke zvýšené citlivosti na infekce² a ke slabší protilátkové odpovědi po očkování³
- Přibývajícím věkem ovlivňuje vrozenou (inální) imunitu a vede k uvolňování prozánětlivých cytokinů odpovědných za onemocnění související s věkem, jako je diabetes, osteoporóza nebo ateroskleróza⁴
- Tento subklinický prozánětlivý stav označovaný pojmem „inflammaging“ by mohl být predisponujícím faktorem pro onemocnění související s věkem⁵

Innate Immune Cells		Age-Associated Changes
Neutrophils		<ul style="list-style-type: none">- Decreased phagocytosis- Decreased chemotaxis- Defective apoptosis function
Macrophages		<ul style="list-style-type: none">- Decreased antigen presentation- Decreased superoxide anion production- Defective phagocytosis- Decreased cytokine production
NK cells		<ul style="list-style-type: none">- Reduced cytolytic potential- Decreased cytokine and chemokine production- Reduced CD1 expression in NKT cells
Bridging innate and adaptive immunity		
DC		<ul style="list-style-type: none">- Reduced IFN production- Reduced expression of CD25 and ICAM-1 in mature MDDCs- Reduction in lymphocyte cytotoxicity and greater migratory capacity of monocyte-macrophage derived APCs.
Adaptive Immune Cells		
T Cells		<ul style="list-style-type: none">- Reduced development (Thymus atrophy). Reduced numbers of naïve CD4⁺/CD8⁺ T cells, and increased number of effector and memory CD4⁺/CD8⁺ T cells- Decline in CD8⁺ T cell cytotoxicity and proliferation- Decline in CD4⁺ function, less generation of Th subsets (Th1 and Th2)
B cells		<ul style="list-style-type: none">- Reduced development. Reduced number of naïve B cells- Decrease in B cell responses to new antigens- Decreased diversity of B cell repertoires in elderly subjects

1: Aspinall R et al. Challenges for vaccination in the elderly. *Immunity & Ageing* 2007;4:9-9.

2: Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2:659-666.

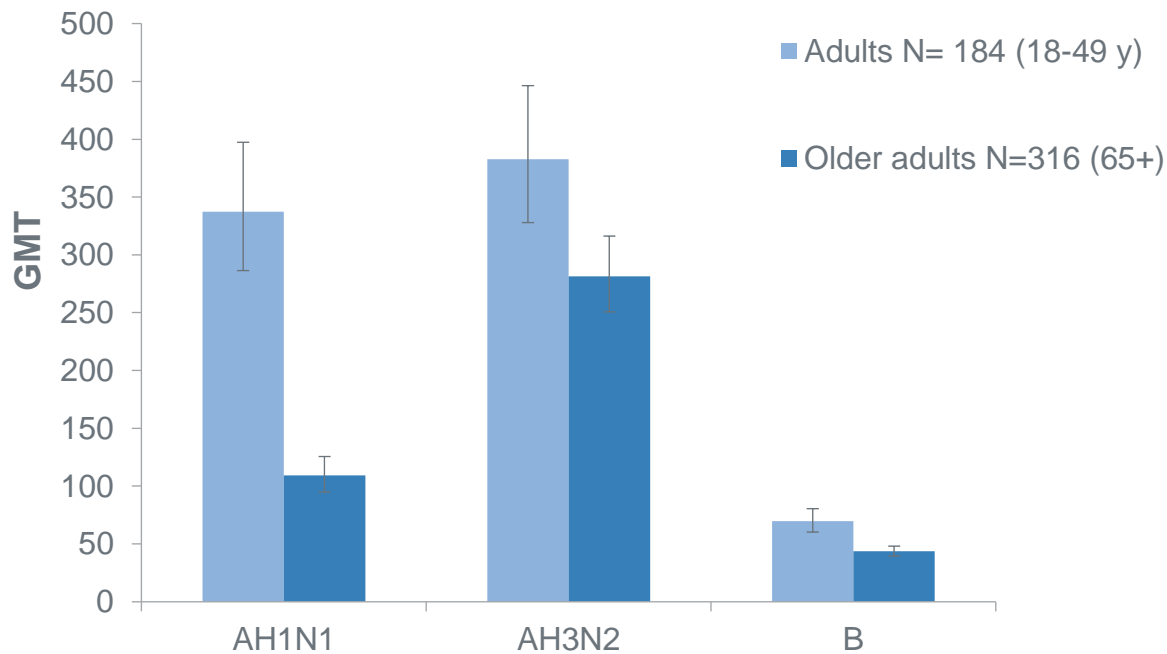
3: Weinberger B et al. Biology of immune responses to vaccines in elderly persons. *Clin Infect Dis* 2008;46:1078-1084.

4: Aw D et al. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. *Immunology* 2007;120:435-446.

5: Kumar R et al. Age-related decline in immunity: implications for vaccine responsiveness. *Expert Rev Vaccines* 2008;7:467-479.

6: Maijo M et al. Nutrition, diet and immunosenescence. *Mech Age Devt*, 2014, 136-137

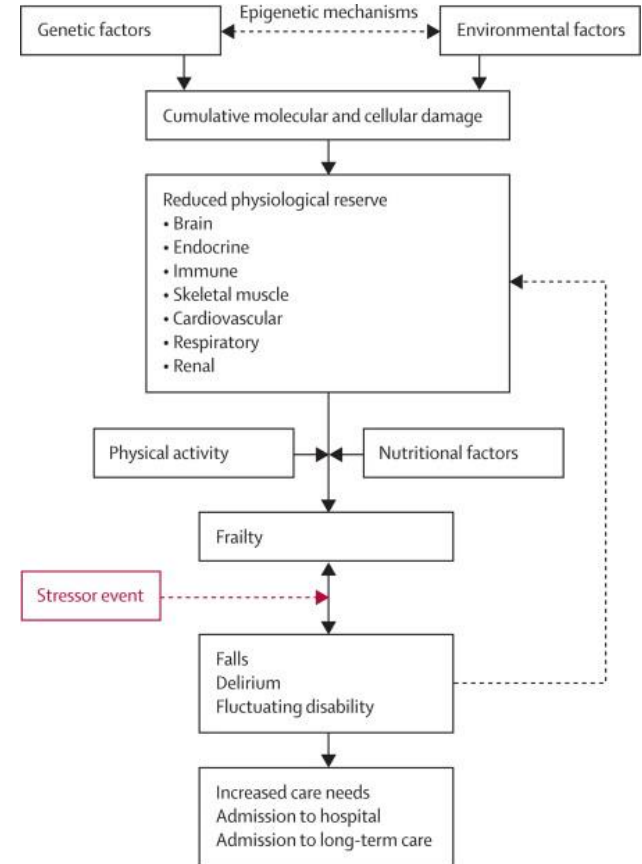
Protilátková odpověď na standardně dávkovanou vakcínu proti chřipce je nižší u starších než u mladších dospělých



Poměry GMT po očkování u dospělých imunizovaných SD vakcínou byly významně vyšší než u starších dospělých: 3x pro kmen AH1N1, 1,4x pro kmen AH3N2 a 1,6x pro kmen B.

Křehkost: stav zvýšené zranitelnosti z důvodu zhoršené obnovy homeostázy po stresové události

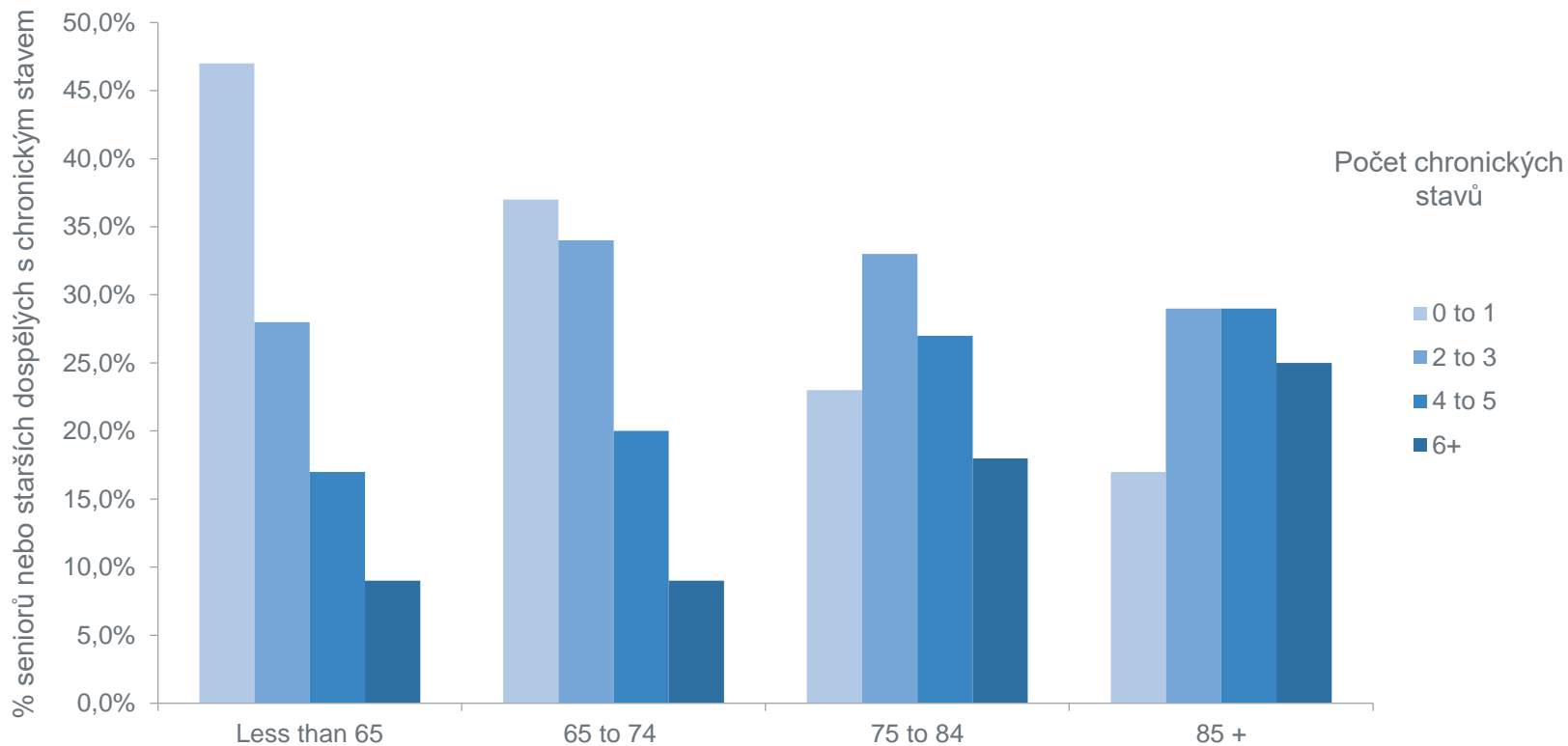
- **Křehkost je nejproblematictějším projevem stárnutí populace:**
 - Tato příhoda zvyšuje riziko nežádoucích následků, včetně pádů, deliria a disability.
 - Geriatrická křehkost je tradiční klinický výraz, který zahrnuje obavy ze zranitelnosti a výhledů starších osob.
- **zdánlivě malá odchylka (např. nový lék, slabá infekce nebo menší chirurgický zákrok) má za následek nápadnou a nepřiměřenou změnu zdravotního stavu – tj. od nezávislosti k závislosti, od mobility k imobilitě, od posturální stability k náchylnosti k pádům a od plné orientovanosti k delirantním stavům.**





Základní onemocnění

Zátěž spojená s počtem chronických stavů a onemocnění se zvyšuje s věkem



Vyšší mortalita přisuzovaná chřipce je spojena s chronickými stavy

U osob ve věku 65 let a starších bylo **riziko úmrtí připisovaného chřipce:**



5x

vyšší u osob s chronickým onemocněním srdce



12x

vyšší u osob s chronickým onemocněním plic



20x

Vyšší u osob, které měly chronické onemocnění srdce a plic současně

Léčba chřipky u dospělých ve věku 65 let a starších je nezbytná.

Chřipka je u pacientů s diabetem častější a závažnější

• Chřipka je častější u pacientů s diabetem

- Prevalence diabetu byla vyšší u subjektů s chřipkou než u odpovídajících kontrol (adjustovaný OR: 1,11; CI 1,04-1,18)¹ (UK pro 141 293 jedinců všech věkových kategorií za dobu od roku 1991 do roku 1996)

• Pacienti s diabetem jsou vystaveni zvýšenému riziku komplikací, hospitalizace a úmrtí v důsledku chřipky

- Vyšší pravděpodobnost hospitalizace: 3 až 6 krát vyšší riziko (během epidemií chřipky).^{2, 3}
- Relativní riziko úmrtí během hospitalizace: 31 až 92 krát vyšší riziko⁵
- Zvýšení rizika úmrtí na komplikace chřipky: 6 krát vyšší riziko⁴
- Zvýšený výskyt diabetické ketoacidózy během epidemie⁶

1. Meier CR, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;19:834-42.

2. Bouter KP, Diabetes Res Clin Pract 1991;12:61-8.

3. Allard R, Diabetes Care 2010;33:1491-3.

4. <https://www.gov.uk/government/publications/influenza-the-green-book-chapter-19> (p5)

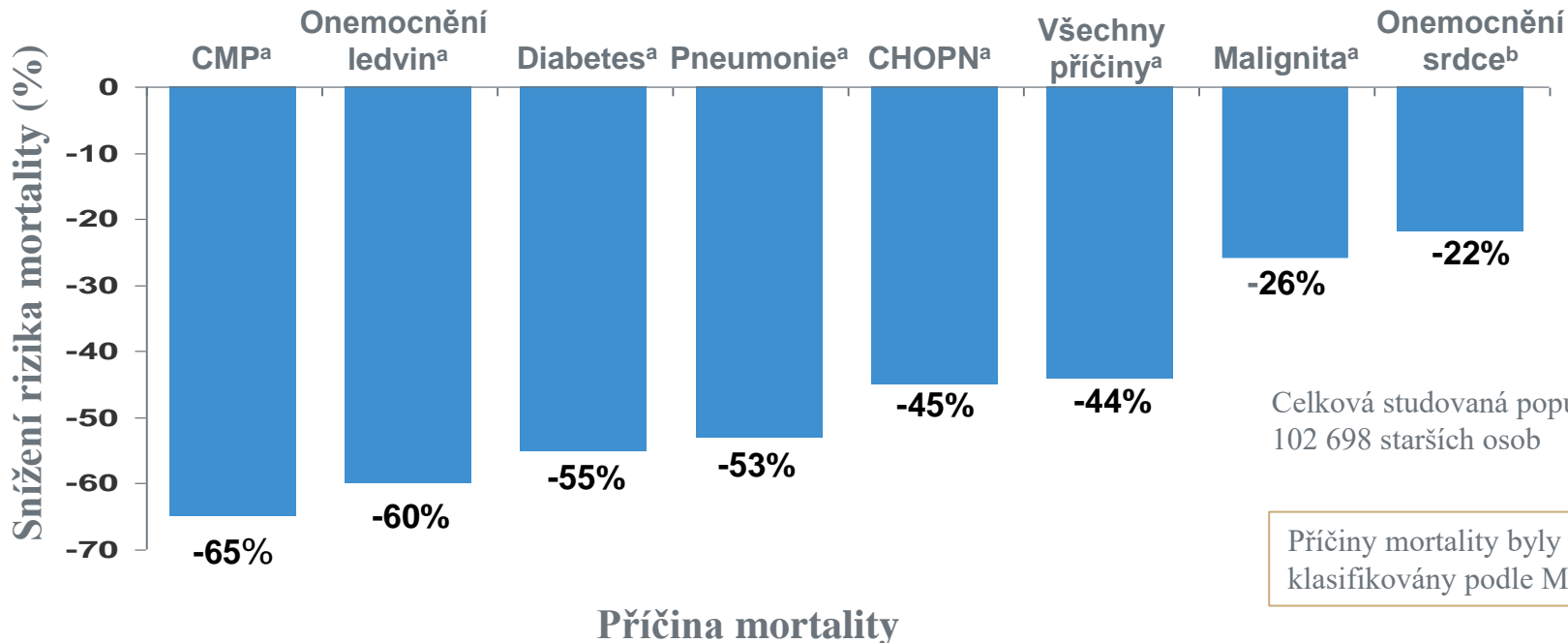
5. Diepersloot RJA, diabetes care, 1990, 13: 876-882

6. Smith AS, Diabetes care, 2000; 23:95-108



**Očkování proti chřipce
a stárnoucí dospělá populace**

Očkování proti chřipce a jeho dopad na hlavní příčiny specifické mortality



Cíl studie: „Získat podrobné informace, zda je očkování proti chřipce účinné z hlediska snížení mortality na hlavní příčiny (jiné než onemocnění plic) v celonárodní populační studii s rozsáhlou velikostí vzorku”

Imunogenita 2 vakcín na dialyzačních střediscích (Plzeň, 2022) - I

• Základní charakteristiky

	QIV-SD	QIV-HD
Počet	34	34
Průměrný věk (min-max) (medián)	70,2 (47-90) (71)	75,8 (66-87) (75)
Očkování chřipkovou vakcínou v sezóně 2021/2022 (%)	29 (85,3)	24 (70,6)

• Sérokonverze

Použité antigeny	QIV-SD	QIV-HD
A/Victoria/2570/2019 (H1N1)	<u>44,1</u>	<u>76,5</u>
A/Darwin/9/2021 (H3N2)	<u>64,7</u>	<u>79,4</u>
B/Phuket/3073/2013 TwAg	<u>44,1</u>	<u>79,4</u>
B/Austria/1359417/2021 TwAg	<u>47,1</u>	<u>67,6</u>

Imunogenita 2 vakcín na dialyzačních střediscích (Plzeň, 2022) - II

- Protektce**

Použité antigeny	QIV-SD	QIV-HD
A/Victoria/2570/2019 (H1N1)	<u>97,1</u>	<u>100,0</u>
A/Darwin/9/2021 (H3N2)	<u>97,1</u>	<u>94,1</u>
B/Phuket/3073/2013 TwAg	50,0	<u>79,4</u>
B/Austria/1359417/2021 TwAg	<u>94,1</u>	<u>100,0</u>

- Geometrický průměr titrů protilátek,
konverzní faktor**

Použité antigeny	QIV-SD		QIV-HD	
	*GMT	**CF	*GMT	**CF
A/Victoria/2570/2019 (H1N1)	153,6	<u>2,8</u>	204,3	<u>4,7</u>
A/Darwin/9/2021 (H3N2)	108,6	<u>3,5</u>	188,3	<u>6,6</u>
B/Phuket/3073/ 2013 TwAg	24,2	<u>8,2</u>	80,0	<u>19,0</u>
B/Austria/1359417/2021 TwAg	160,0	<u>4,0</u>	250,6	<u>5,6</u>

Závěry I

- Chřipka může být devastujícím onemocněním u starších dospělých; dospělí ve věku ≥ 65 let jsou vystaveni vysokému riziku komplikací, hospitalizace a úmrtí souvisejících s chřipkou
- Zvyšující se věk a imunosenescence zvyšují náchylnost k infekcím, snižují obranyschopnost a snižují imunitní odpověď na řadu různých vakcín

Závěry II

- **Současné vakcíny proti chřipce nejsou pro starší populaci optimální**
- **Upravené vakcíny navozují vyšší ochranu proti chřipce a souvisejícím komplikacím**
- **Jejich účinnost je doložena silnými vědeckými důkazy**
- **Jedním z řešení jsou i vysokodávkové HD vakcíny**