



Opinia

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

nr 35/2011 z dnia [REDACTED]

o projekcie

„Obniżenie liczby zakażeń wywołanych bakterią *Streptococcus pneumoniae* tzw. Pneumokoka wśród dzieci z grupy największego ryzyka tj. wcześniaków urodzonych w latach 2010-2013 oraz 2-latków zamieszkałych na terenie Powiatu [REDACTED]” oraz „Obniżenie liczby zakażeń wywołanych bakterią z gatunku *Neisseria meningitidis* – meningokoki wśród dzieci w przedziale wiekowym 3-6 lat zamieszkałych na terenie Powiatu [REDACTED]” jako Cel operacyjny II w ramach „Programu Zdrowotnego Powiatu [REDACTED] na lata 2011-2013”

Po zapoznaniu się z opinią Rady Konsultacyjnej wyrażam pozytywną opinię o projekcie programu zdrowotnego „Obniżenie liczby zakażeń wywołanych bakterią *Streptococcus pneumoniae* tzw. Pneumokoka wśród dzieci z grupy największego ryzyka tj. wcześniaków urodzonych w latach 2010-2013 oraz 2-latków zamieszkałych na terenie Powiatu [REDACTED]” oraz „Obniżenie liczby zakażeń wywołanych bakterią z gatunku *Neisseria meningitidis* – meningokoki wśród dzieci w przedziale wiekowym 3-6 lat zamieszkałych na terenie Powiatu [REDACTED]” jako Cel operacyjny II w ramach „Programu Zdrowotnego Powiatu [REDACTED] na lata 2011-2013”, pod warunkiem uzupełnienia projektu programu o następujące elementy:

- szczegółowy budżet,
- określenie liczebności populacji,
- określenie podziału kwoty 302 000 zł pomiędzy 5 celów operacyjnych,
- określenie kwot przekazanych poszczególnym gminom na dofinansowanie szczepień p/pneumokokom i p/meningokokom.

Streptococcus pneumoniae (pneumokoki, dwoinki zapalenia płuc) jest Gram-dodatnim ziarniakiem, występującym na błonie śluzowej części nosowej gardła, wywołującym zakażenia zarówno u dzieci, jak i dorosłych, które mogą przebiegać pod postacią inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP). Bakterie przenoszone są drogą kropelkową, a źródło zakażenia stanowi nosiciel.

Infekcje układu oddechowego są trzecią co do częstości przyczyną zgonów dzieci poniżej 5. roku życia na świecie. Pneumokoki są szeroko rozpowszechnionymi w środowisku patogenami, które mogą być przyczyną zarówno zakażeń dróg oddechowych (zapalenia płuc, ropnego zapalenia ucha środkowego i zatok obocznych nosa), jak i zakażeń inwazyjnych,



takich jak posocznice, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenia wsierdza i masywne zapalenie otrzewnej u osób po splenektomii. Drogi oddechowe mogą być pierwotną lokalizacją zakażenia pneumokokowego, które następnie rozwija się do choroby inwazyjnej; zakażenie inwazyjne może też poprzedzać krwiopochodne zapalenie płuc. Zakażenie pneumokokowe może przyjąć postać inwazyjną, powodując zapalenie opon mózgowych, zapalenie płuc lub bakteriemie, albo nieinwazyjną, skutkując ostrym zapaleniem ucha środkowego lub zatok. Zapadalność na inwazyjne zakażenia pneumokokowe przyjmuje dwa szczyty: u młodszych dzieci i u osób po 75 r.ż. Śmiertelność dzieci z zapaleniem opon mózgowych w wyniku inwazyjnego zakażenia pneumokokowego wynosi 20%, z zapaleniem płuc i bakteriemią 7%; zapalenie opon mózgowych ma neurologiczne następstwa u 26% przeżywających dzieci.

Najlepszą metodą zapobiegania zachorowaniom jest szczepienie dzieci szczepionką przeciwko pneumokokom. Działanie szczepionki polega na wytworzeniu w organizmie swoistych przeciwciał przeciw bakteriom, co chroni dziecko przed zachorowaniem. Silna odpowiedź immunologiczna na szczepionkę skoniugowaną nie tylko skutecznie zabezpiecza przed inwazyjną chorobą pneumokokową, ale ma też wpływ na infekcje śluzówkowe i powoduje redukcję nosicielstwa. Wpływa również na obniżenie zapadalności na daną chorobę w populacji nieszczepionej. Zjawisko to wynika ze zmniejszenia nosicielstwa zjadliwych serotypów pneumokoka w jamie nosowo-gardłowej dzieci, czyli ograniczenia rezerwuaru patogenu.

Obecnie na rynku dostępne są dwa typy szczepionek przeciwko *S. pneumoniae*: poliwalentna szczepionka polisacharydowa (PPV – *Pneumococcal Polysaccharide Vaccine*), zawierająca 23 serotypy pneumokoków – PPV-23, oraz skoniugowana (PCV - *Pneumococcal Conjugate Vaccine*) z białkiem, 7-walentna PCV-7, 10-walentna (PCV-10) i 13-walentna (PCV-13). Sprzężenie antygenów polisacharydowych z białkiem jest niezbędne w przypadku szczepienia dzieci poniżej 2. roku życia, gdyż nie odpowiadają one syntezą przeciwciał na antygeny węglowodanowe. Należy podkreślić, że serotypy zawarte w PPV-23 odpowiedzialne są za 85–90% pneumokokowych zakażeń inwazyjnych u dzieci i dorosłych w USA, natomiast serotypy reprezentowane w PCV-7 odpowiadają za 89–93% pneumokokowych zakażeń inwazyjnych u dzieci poniżej 2. roku życia w USA i odpowiednio za 71–86% w Europie (szczepionka została przygotowana na rynek amerykański i jest skierowana przeciwko serotypom najczęstszym w USA).

W opinii ekspertów (dotyczących szczepień dzieci >2 r.ż. szczepionką PPV 23-walentną) odwołujących się do zaleceń Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych podkreślono, że szczepienia przeciwko pneumokokom są zalecane, zwłaszcza w grupach wysokiego ryzyka. Szczepionka może być stosowana tylko u osób w wieku 2 lata lub starszych. Skuteczność szczepienia ocenia się na 50-80% u osób dorosłych.

Powyższe zalecenia kliniczne oparto na licznych rekomendacjach (wszystkie wskazują na stosowanie szczepionek skoniugowanych), w tym: Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych (2010), Światowego Kongresu Szczepień w Bostonie (2008), STIKO (2009), Komitet Doradczy ds. Szczepień, Amerykańska Akademia Pediatrii, Amerykańska Akademia Lekarzy Rodzinnych (2011).

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia i Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych zapadalność na IChP na terenie Polski u dzieci do 2 r.ż. wynosi 19/100 tys., a do 5 r.ż. – 17,6/100 tys.; w grupie 2-5 lat wynosi 5,8/100 tys. Zagrożone są zwłaszcza dzieci przebywające w zbiorowiskach. W populacji polskiej nosicielami *S.pneumoniae* jest 62% dzieci chodzących do żłobka i 22% dzieci przebywających w domu.

W Programie szczepień ochronnych na rok 2011 szczepienia przeciwko pneumokokom ujęto jako obowiązkowe świadczenia gwarantowane w grupach szczególnego ryzyka medycznego:

- dzieci 2 m.ż.-5 r.ż. po urazach i z wadami OUN lub chorujące na: przewlekłe choroby serca, schorzenia immunologiczno-hematologiczne, małopłytkowość idiopatyczną, ostrą białaczkę, chłoniaki, sferocytozę wrodzoną, asplenię wrodzoną lub po splenektomii, zespół nerczycowy, pierwotne zaburzenia odporności, zakażone HIV, przed planowanym przeszczepieniem lub po przeszczepieniu szpiku, narządów wewnętrznych lub wszczepieniu implantu ślimakowego,
- dzieci przedwcześnie urodzone do ukończenia 1. r.ż. chore na dysplazję oskrzelowo-płucną

oraz jako szczepienia zalecane, niefinansowane ze środków znajdujących się w budżecie Ministra właściwego ds. Zdrowia:

- w populacji ogólnej dzieci 2 m.ż.-5 r.ż. i u dzieci 2-5 lat z grup ryzyka, np. uczęszczające do żłobka, przedszkola lub z chorobami przewlekłymi, w tym zaburzeniami odporności.

Zalecany sposób dawkowania zależy od wyjściowego wieku dziecka: dzieci do 2. r.ż.: a) początek szczepienia w pierwszych 6 m.ż.: 3 dawki w 2., 4., 6. m.ż., 4. dawka w 12.-15. m.ż., b) początek szczepienia w 7.-11. m.ż.: 2 dawki szczepienia podstawowego w odstępie co najmniej miesiąca, 3. dawka w 2. r.ż., c) początek szczepienia w 12.-23. m.ż.: 2 dawki w odstępie przynajmniej 2 mies.; d) dzieci w wieku 24.-59. m.ż.: 1 dawka, u dzieci z grup podwyższonego ryzyka 2 dawki w odstępie przynajmniej 2 miesięcy.

Podsumowując, w opinii ekspertów:

- Odnalezione dowody naukowe dotyczące efektywności klinicznej i kosztowej szczepień preparatami polisacharydowymi (PPV; w Polsce 23-walentne; przeznaczone dla osób >2 r.ż.) są nieliczne i słabej jakości, istnieje natomiast wiele wtórnych dowodów naukowych potwierdzających efektywność i bezpieczeństwo szczepionek skoniugowanych (PCV; w Polsce 7-, 10- i 13-walentna; przeznaczone dla dzieci do 5 r.ż.).
- Efektywność PCV w zapobieganiu IChP wywołanej przez serotypy zawarte w szczepionce oszacowano na 80% (95%CI 58-90%, $p < 0,0001$), w zapobieganiu IChP wywołanej przez wszystkie serotypy – 58% (95%CI 29-75%, $p = 0,001$). Efektywność PCV w zapobieganiu pneumokokowym zapaleniom płuc jest znacznie niższa i w stosunku do klinicznie rozpoznanych zapaleń płuc wynosi 6% (95% CI 2-9%, $p = 0,0006$). Zapobieganie umieralności ze wszystkich przyczyn oszacowano na 11% (95% CI -1% do 21%, $p = 0,08$) – brak istotności statystycznej. PCV jest szczepionką ogólnie bezpieczną, choć kwestia bezpieczeństwa u osób z reaktywnymi chorobami układu oddechowego wymaga dalszych badań.
- Mimo dużej różnorodności założeń analiz ekonomicznych, można przyjąć, że – przy utrzymaniu się przez dłuższy czas korzystnych efektów szczepienia, (zależnych od: indukowania odporności zbiorowej, wypierania serotypów zawartych w szczepionce przez pozostałe, narastania antybiotykooporności i indukowania odporności krzyżowej) oraz przy założeniu, że stosowanie 3 (2+1) dawek PCV zapewnia podobną odporność szczepionych co przy 4 (3+1) dawkach – programy rutynowych szczepień PCV7 w krajach rozwiniętych można uznać za kosztowo-efektywne.

Neisseria meningitidis (meningokoki zapalenia opon mózgowych) jest Gram-ujemną, otoczkową i urzęsioną dwóinką, wywołującą zakażenia zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, które mogą przebiegać pod postacią inwazyjnej choroby meningokokowej (IChM). Spośród *N. meningitidis* wyróżniono przynajmniej 13 grup serologicznych, ale ciężkie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych powodują meningokoki z 5 grup serologicznych: MenA, B, C, Y oraz W135. W Polsce w zależności od grupy wiekowej przeważają serogrupy MenB lub MenC. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.

Inwazyjną chorobę meningokokową stwierdza się w przypadku posocznicy/bakteriemii lub innego zakażenia inwazyjnego (np. ropne zapalenie stawów, zapalenie opłucnej)

z równoczesną izolacją *N. meningitidis* lub jej DNA w materiale biologicznym. Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia. Mimo zaawansowanych metod leczenia oraz antybiotykoterapii śmiertelność wynosi 5-10% w krajach wysokorozwiniętych i do 20% w krajach rozwijających się. Na trwałe zaburzenia neurologiczne, takie jak padaczka, opóźnienie umysłowe oraz sensoryczno-neuronalna głuchota cierpi 10-20% osób z przebyłym zapaleniem opon mózgowych.

W leczeniu stosuje się: penicylinę, ampicylinę, chloramfenikol oraz ceftriakson. Wiele szczepów meningokokowych charakteryzuje się obniżoną wrażliwością na penicyliny, ale szczepy wyjątkowo odporne są rzadko spotykane. W przypadku ciężkiego zakażenia konieczne może być przyjęcie do szpitala; izolacja pacjenta nie jest wymagana.

W profilaktyce zakażenia *N. meningitidis* stosowane są szczepionki:

- Nieskoniugowane monowalentne polisacharydowe, słabo immunogenne u niemowląt i dzieci poniżej 2 r.ż., czyli w grupie największego ryzyka zakażenia meningokokowego, o skuteczności w zapobieganiu zakażeniom inwazyjnym ok. 80%.
- Nieskoniugowane wielowalentne polisacharydowe: A+C, A+C+W oraz A+C+Y+W135.
- Skoniugowane (dla serogrupy C i A oraz tetrawalentne A+C+Y+W135), zapewniające wystarczającą immunogenność u dzieci powyżej 2 m.ż., długotrwałą ochronę przed zakażeniem, wpływające na zmniejszenie w populacji odsetka bezobjawowych nosicieli meningokoków grupy C, a więc nabywanie odporności populacyjnej. Ich skuteczność szacowana jest na >90%.

Powyższe zalecenia kliniczne oparto na licznych rekomendacjach, w tym: KOROUN (2004), ^{Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.} WHO (2002), NCIRS (2009), CDC (2008).

Według danych Zakładu Epidemiologii Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH, liczba zachorowań na inwazyjną chorobę meningokokową w Polsce spada, co przypisuje się coraz lepszemu nadzorowi nad zachorowaniami oraz coraz większej powszechności szczepień. Około połowy zachorowań na inwazyjną chorobę meningokokową w Polsce wywołanych jest przez meningokoki grupy C. Według danych KOROUN zakażenia meningokokowe w Polsce występują we wszystkich grupach wiekowych, z przewagą zachorowań w grupie niemowląt i małych dzieci w wieku <6 lat oraz młodzieży pomiędzy 11 a 19 r.ż. Meningokoki serogrupy B powodują ponad 70% zakażeń o tej etiologii u dzieci >1 r.ż., natomiast serogrupy C przeważają u osób >5 r.ż., z największym odsetkiem u pacjentów w wieku 15-19 lat.

W ogólnopolskim badaniu na temat chorób meningokokowych i ich zapobieganiu (luty 2010) wykazano wysoki odsetek świadomości rodziców odnośnie sposobów profilaktyki zakażeń: za pomocą szczepionek (83%) oraz w oparciu o przestrzeganie podstawowych zasad higieny (58%). Najczęstszym powodem niewykonywania szczepień był brak informacji od lekarza na temat szczepionki (32%) oraz kwestie finansowe (28%). W równoczesnym badaniu lekarzy 54% pediatrów zalecało szczepienia rodzicom dzieci z grup podwyższonego ryzyka.

Zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom, którym można zapobiegać przez szczepienia, jest jednym z priorytetów Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007–2015. W „Programie szczepień ochronnych na 2011 rok”, zgodnie z załącznikiem do Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z 28.10.2010, szczepienia przeciwko zakażeniom *N. meningitidis* ujęto w dwóch kategoriach: IB oraz II (IB: szczepienia obowiązkowe osób narażonych w sposób szczególny; II: szczepienia zalecane, niefinansowane ze środków ministra właściwego do spraw zdrowia: 1. szczepionką nieskoniugowaną/polisacharydową dzieci >2 lat i dorosłych, 2. szczepionką skoniugowaną dzieci od 2 m.ż.). Zgodnie z zaleceniami WHO, szczepionki skoniugowane przeciwko meningokokom C należy włączyć do narodowych programów immunizacji dzieci, ochrony

osób z grup wysokiego ryzyka oraz w celowanej immunizacji podczas epidemii, biorąc pod uwagę sytuację epidemiologiczną, narodowe priorytety zdrowotne oraz sytuację ekonomiczną kraju. Aktualnie w Polsce zarejestrowane i dostępne są 3 szczepionki przeciwko *Neisseria meningitidis*, w tym dwie monowalentne skoniugowane polisacharydowe.

Oceniając efektywność kliniczną monowalentnych meningokokowych szczepionek skoniugowanych, odnaleziono liczne publikacje, opisane szczegółowo w raporcie. W niektórych udział mieli przedstawiciele producentów szczepionek. Niezależny przegląd systematyczny Cochrane prowadził do następujących wniosków: skoniugowane szczepionki meningokokowe (MCC) są wysoce immunogenne i zdolne indukować tak odpowiedź pierwotną, jak i długotrwałą pamięć immunologiczną u niemowląt, dzieci i młodzieży; są bardziej immunogenne niż szczepionki meningokokowe polisacharydowe; we wszystkich badaniach dotyczących MCC obserwowano indukcję przeciwciał w wysokim mianie. Badanie obserwacyjne, przeprowadzone w Wielkiej Brytanii, wykazało znaczną redukcję nosicielstwa *N. meningitidis* wśród nastolatków, prowadząca do obniżenia liczby przypadków zakażeń w populacji nieszczepionej o 67%.

W przeglądzie Cochrane odniesiono się także do zagadnień bezpieczeństwa. Stwierdzono, że szczepionki MCC są bezpieczne w stosowaniu u niemowląt. Działania niepożądane najczęściej zgłaszane po podaniu szczepionki niemowlętom to: gorączka (1–5%), drażliwość (38–67%), nadmierna płaczliwość (1–13%) oraz odczyny w miejscu podania: zaczerwienienie (6–97%), nadwrażliwość (11–13%) oraz obrzęk (6–42%).

W raporcie australijskim działania niepożądane po wstrzyknięciu szczepionki wystąpiły w 7,9/100 tys. dawek podanych w latach 2003-2005. W tym czasie zgłoszono 0,4 reakcji alergicznych/100 tys. podanych dawek oraz 0,1 reakcji anafilaktycznych/100 tys. podanych dawek. Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych.

Odnaleziono pierwotne i wtórne dowody naukowe, dotyczące efektywności kosztowej szczepień profilaktycznych przeciwko zakażeniom *N. meningitidis* grupy C. Wynika z nich, że szczepienia są efektywne kosztowo, szczególnie w populacjach o dużym rozpowszechnieniu zakażeń.

Z odnalezionych wytycznych klinicznych wynika, że szczepienia uważane są za podstawową i najskuteczniejszą formę profilaktyki zakażeń bakteriami *N. meningitidis*. Szczepienia zalecane są w każdym wieku, jednak największy nacisk należy położyć na immunizację osób z grup wysokiego ryzyka, m.in. dzieci i młodzieży w wieku 11-19 lat. Szczepienia są także zalecane w interwencyjnym zapobieganiu rozprzestrzenianiu się lokalnych ognisk epidemicznych.

Głównym celem opiniowanego programu jest poprawa stanu zdrowia, jakości życia mieszkańców powiatu i zmiana świadomości zdrowotnej oraz zmniejszenie nierówności w dążeniu do utrzymania poprawy zdrowia poprzez finansowanie działań całej grupy społeczności określonej wg wieku, płci lub czynników ryzyka. Autorzy programu wymieniają także cele strategiczne: podniesienie świadomości zdrowotnej społeczeństwa oraz rozpowszechnianie zdrowego stylu życia i możliwości oddziaływania na własne zdrowie, zmniejszenie zachorowalności i umieralności. Celami szczegółowymi (operacyjnymi) są: obniżenie liczby zakażeń bakterią *Streptococcus pneumoniae* wśród dzieci z grupy największego ryzyka, tj. wcześniaków urodzonych w latach 2010-2013 oraz 2-latków zamieszkałych na terenie powiatu [REDAKTOWANE], obniżenie liczby zakażeń bakterią *Neisseria meningitidis* wśród dzieci w przedziale wiekowym 3-6 lat zamieszkałych na terenie powiatu [REDAKTOWANE]. Program będzie realizowany przez okres trzech lat, tj. od 1 stycznia 2011 do 31 grudnia 2013 roku. Zaplanowano następujące etapy: zadania z zakresu profilaktyki zachorowań realizowane przy współpracy z organizacjami pożytku publicznego, gminami wchodzącymi w skład powiatu [REDAKTOWANE] oraz Państwowym Powiatowym Inspektoratem

Sanitarnym w [REDAKTOWANE], działania promujące zdrowy styl życia (programy profilaktyczne i edukacja zdrowotna), szczepienia ochronne.

Komentarz analityczny: zakres programu jest zgodny z NPZ na lata 2007-2015 – cel strategiczny 7: zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych.

Projekt programu nie został szczegółowo opracowany, nie określono wielu istotnych dla realizacji programu kwestii, w tym nie oszacowano liczebności populacji podlegającej jednostce samorządu terytorialnego i populacji kwalifikującej się do włączenia do programu, nie podano mierników efektywności programu, nie opisano planowanych interwencji, kryteriów i sposobów kwalifikacji do programu, nie przytoczono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa planowanych interwencji. Brak jest również szczegółowych danych epidemiologicznych.

W projekcie nie opisano dostępnych preparatów szczepionek i nie podano kryteriów ich zakupu. Autorzy wspominają jedynie o dofinansowaniu szczepień prowadzonych przez gminy powiatu [REDAKTOWANE].

Szczepieniami przeciwko meningokokom grupy C planuje się objąć dzieci w przedziale wiekowym 3-6 lat zamieszkałe na terenie powiatu [REDAKTOWANE], co odpowiada wytycznym. Szczepienia zalecane są w każdym wieku, jednak największy nacisk należy położyć na immunizację osób z grup wysokiego ryzyka. Rada Konsultacyjna w wydanych ostatnio opiniach dotyczących tego samego zagadnienia zasugerowała zaszczepienie w pierwszej kolejności dzieci w 13-14 miesiącu życia.

Według autorów programu przewiduje się wyłonienie podmiotów odpowiedzialnych za realizację programu w konkursie. Nie przewidziano natomiast akcji informacyjnej o programie oraz nie przedstawiono trybu zapraszania do programu.

Zaplanowano ewaluację programu, przy czym informacje są ogólne, wspomina się o monitorowaniu wskaźników epidemiologicznych oraz sprawozdaniach z wykonania programu, nie podano natomiast mierników efektywności.