



HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN LIÊN CHI HỘI HEN - DỊCH - MIỄN DỊCH LÂM SÀNG TP.HCM 2023

Phú Yên, ngày 28-29 tháng 7 năm 2023

VAI TRÒ CỦA PCV TRONG PHÒNG NGỪA VIÊM TAI GIỮA DO *Haemophilus influenzae* KHÔNG ĐỊNH TYP

TS.BS. Phạm Lê Duy

*Bộ môn Sinh lý – Sinh Lý Bệnh Miễn Dịch,
Đại học Y Dược TP.HCM*



PP-PRV-VNM-0504

Lưu ý

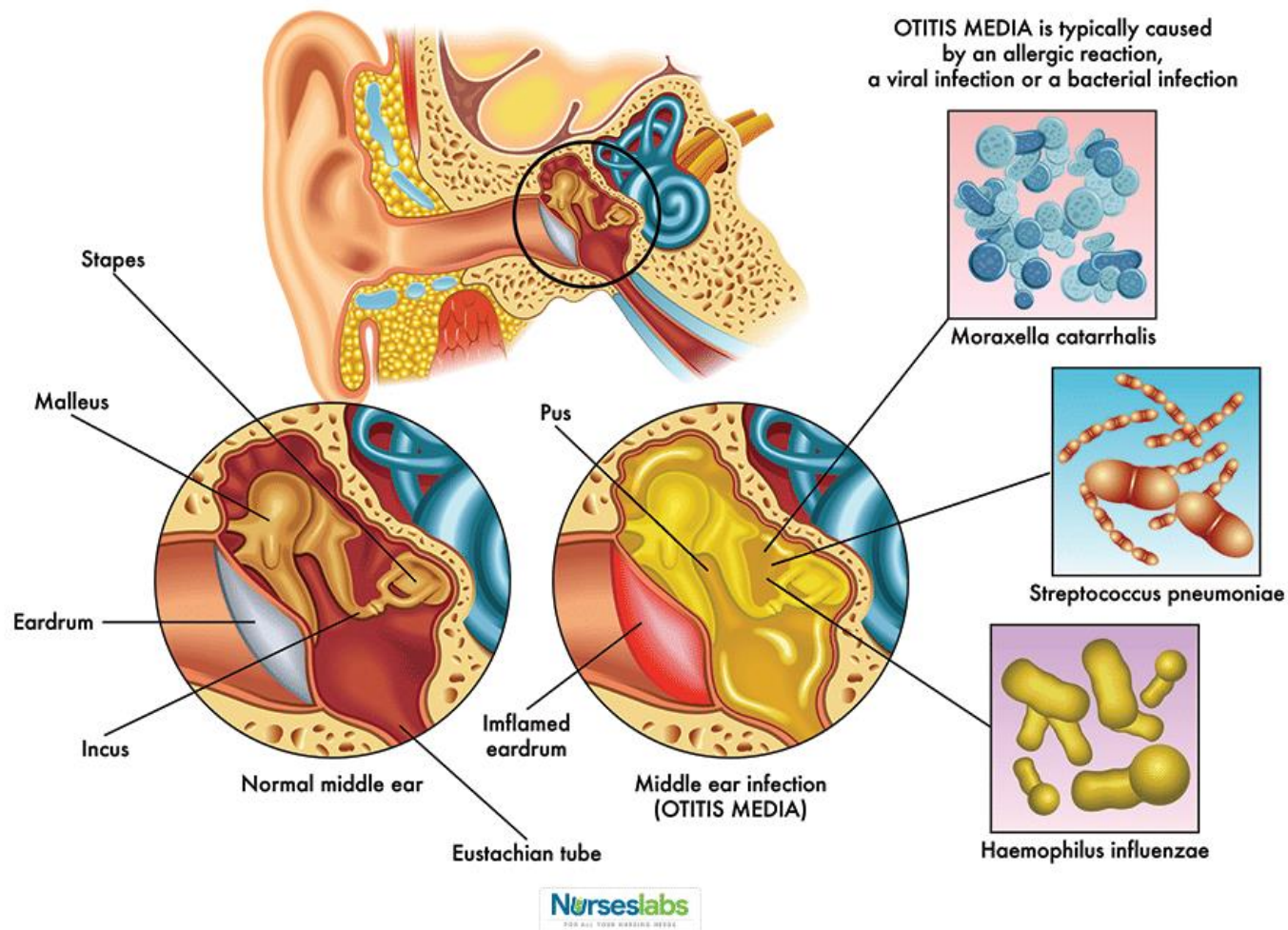
- Nội dung trình bày chỉ thể hiện quan điểm và kinh nghiệm của báo cáo viên và không nhất thiết thể hiện quan điểm hay khuyến nghị của Pfizer dưới bất kỳ hình thức nào.
- Hình ảnh/nội dung trích dẫn trong bài báo cáo thuộc về báo cáo viên hoặc sử dụng bởi báo cáo viên.
- Pfizer đã kiểm tra nội dung để đảm bảo thỏa một số tiêu chuẩn cụ thể nhưng không đảm bảo sự chính xác trong trích dẫn tài liệu, và bản quyền hình ảnh và nội dung trích dẫn. Pfizer, các công ty con hoặc công ty liên kết không chịu trách nhiệm dưới bất kỳ hình thức nào cho tính chính xác của nội dung bài báo cáo.

1. Vai trò của PCV trong giảm gánh nặng viêm tai giữa ở trẻ em do phế cầu và NTHi
2. Vaccine phế cầu PCV giảm nguy cơ VTG do *Haemophilus influenzae* không định týp (NTHi) bằng cơ chế nào?



VIÊM TAI GIỮA Ở TRẺ EM

- Số lượng trẻ em mắc mỗi năm 700.000.000 toàn thế giới
- Nguyên nhân hàng đầu của trẻ nhập cấp cứu
- Đến 3 tuổi, 80% trẻ từng có ít nhất 1 lần VTG



<https://nurseslabs.com/otitis-media/>

VIÊM TAI GIỮA Ở TRẺ EM

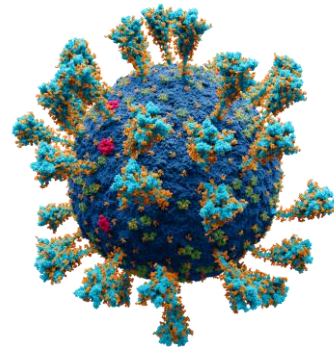
Tác nhân virus

Influenzae virus (A & B)

Rhinovirus

Respiratory syncytial virus (RSV)

Adenovirus



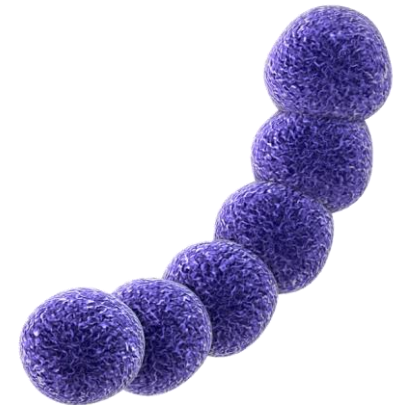
Tác nhân vi khuẩn

Streptococcus pneumonia (30—50% AOM)

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

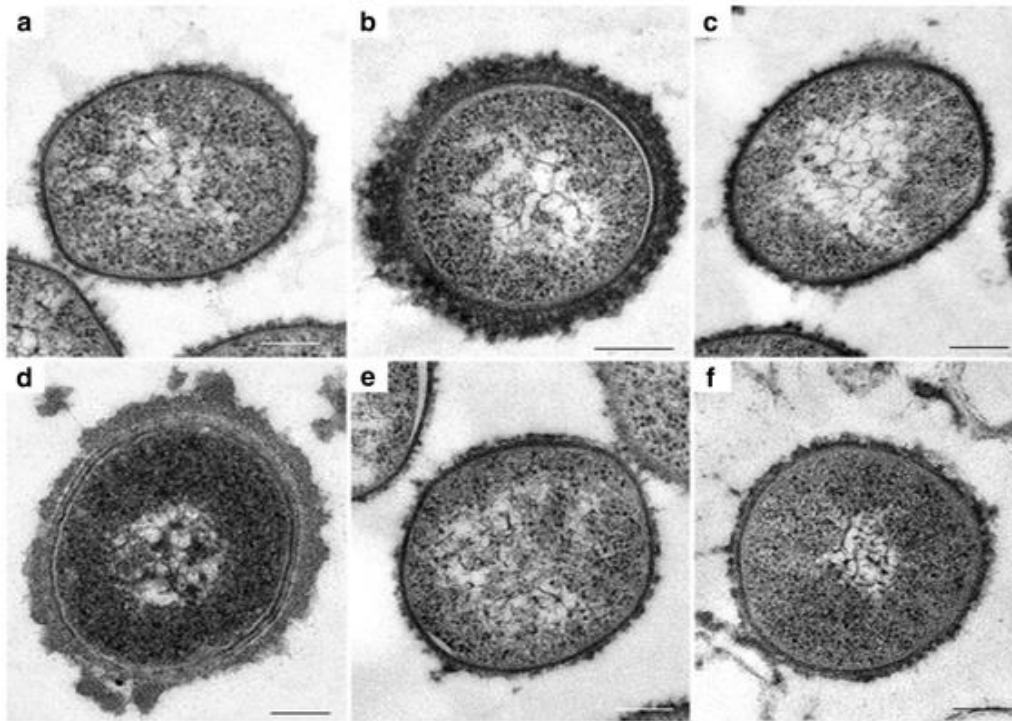
Streptococcus pyogenes



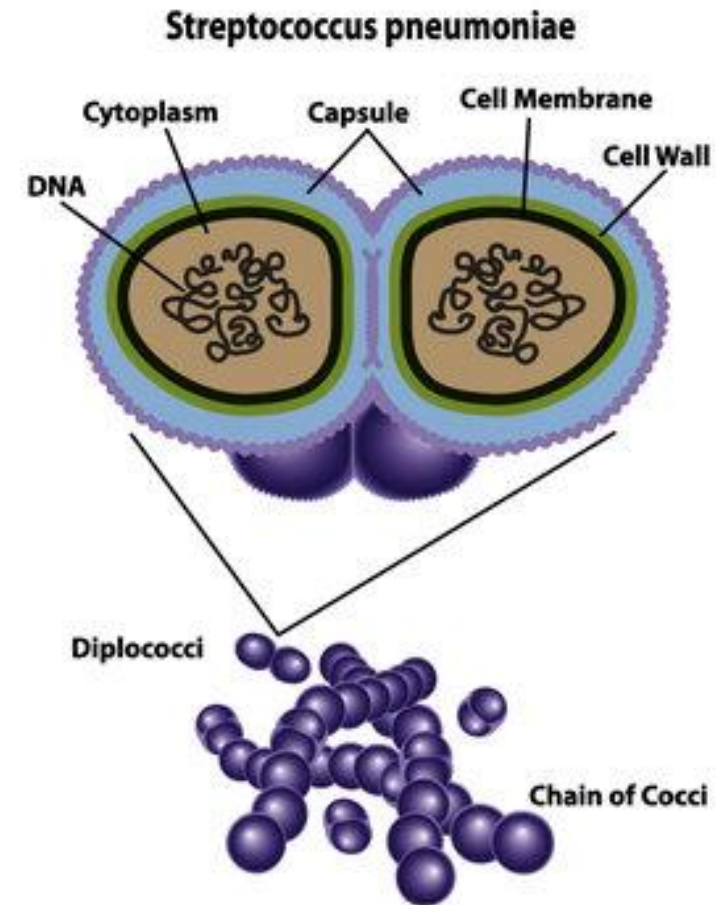
PHẾ CẦU (*Streptococcus pneumoniae*)

Liên cầu khuẩn gram dương

Có lớp nang (capsule) là polysaccharide, giúp phế cầu trốn được hệ MD, từ đó xâm lấn dễ dàng hơn



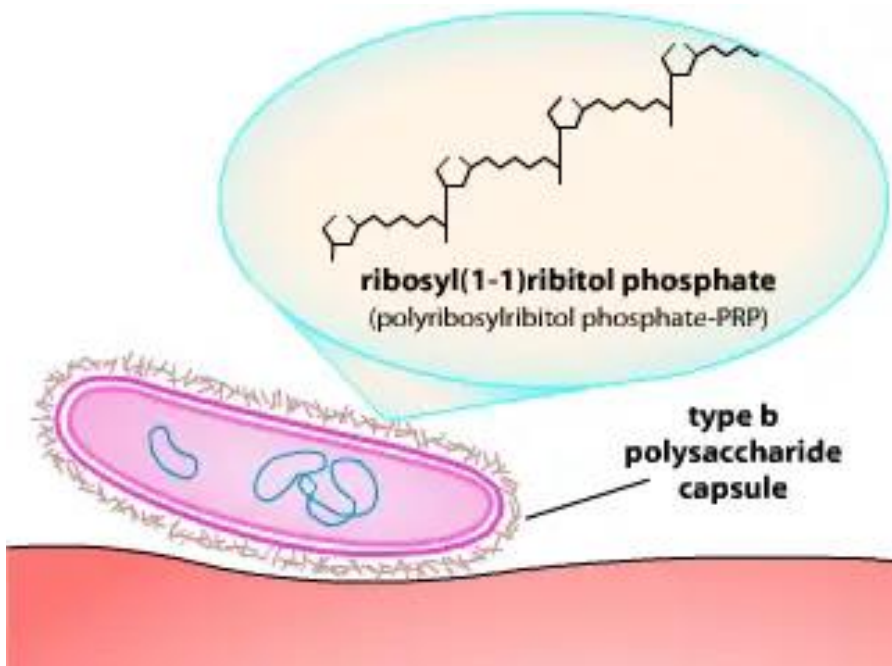
Ndlangisa, et al. BMC Microbiology 2016; 126



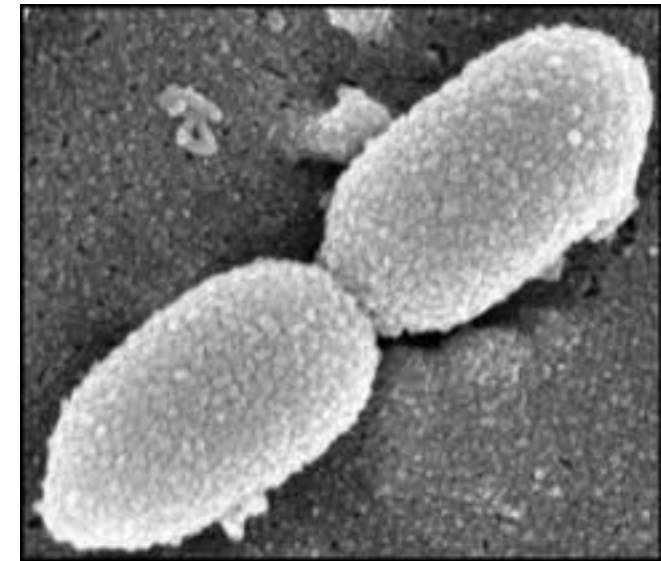
Haemophilus influenzae

***H. influenzae* định týp:** a, b, c, d, e, f
Có nang là polysaccharide

H. influenzae không định týp
(Non-typeable *H. influenzae* hay NTHi)
Không có nang polysaccharide



Trực khuẩn gram (-)



Các serotype có trong PCV13

PH LÂM SÀNG

Allergy and Clinical Immunology

Trường y năm 2023

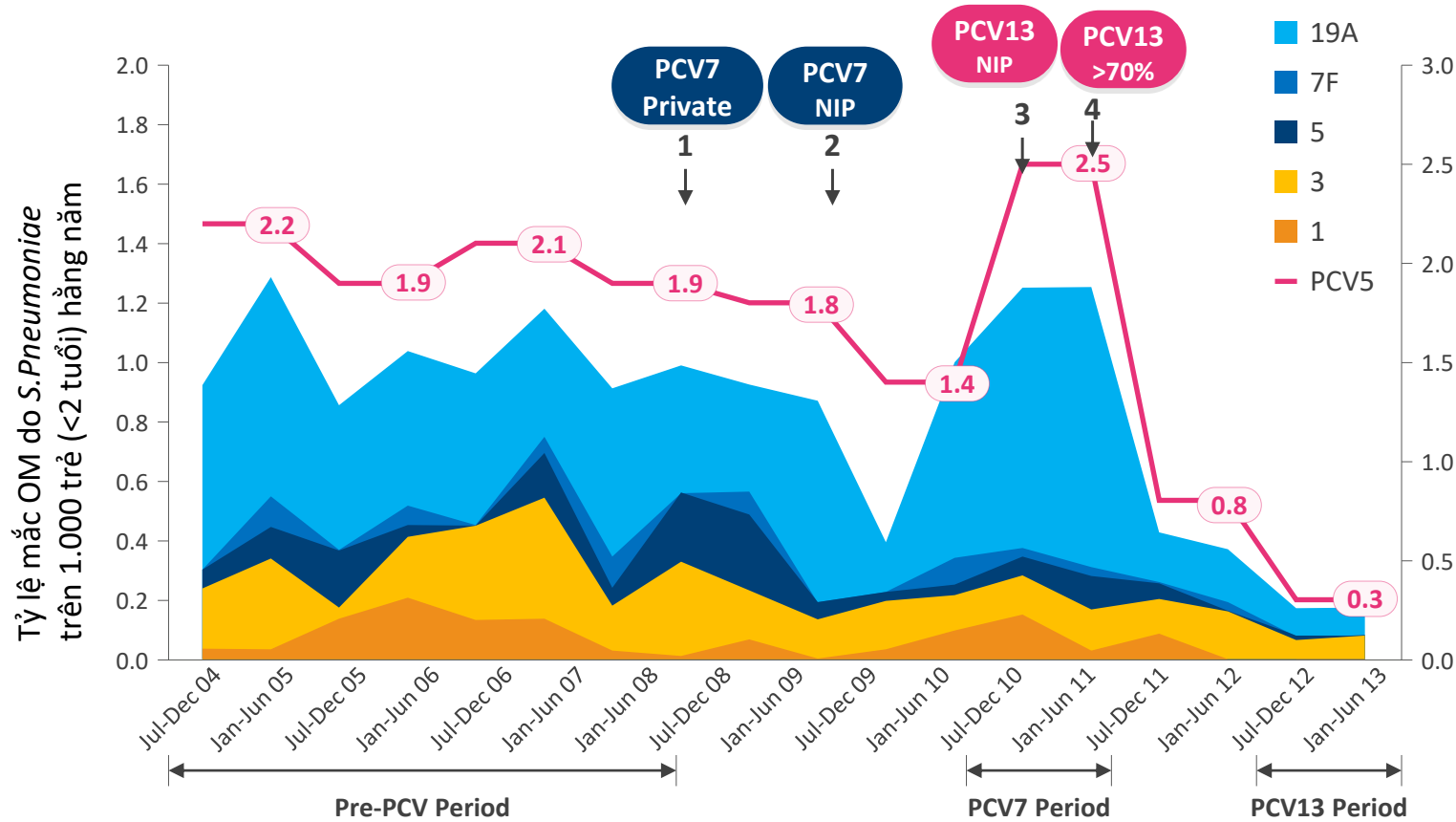
PCV13

PCV10

	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A
IPD													
Pneumonia													
Otitis													
Mortality													
Antimicrobial resistance													

=> Serotype 3, 6A và 19A có thể gây ra Viêm tai giữa

PCV13 giúp giảm tỷ lệ mắc VTG do ST có trong thành phần vắc xin, bao gồm cả ST 19A (Israel, 2014)




85%**

Tỷ lệ giảm tỷ lệ mắc Viêm tai giữa (OM) gây ra bởi các kiểu huyết thanh bổ sung trong thành phần vắc xin



19A ST tỷ lệ lưu hành giảm sau khi sử dụng PCV13



NC Đà Loan - Viêm tai giữa cấp (AOM)

Journal of Microbiology, Immunology and Infection (2018) 51, 337–343



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.e-jmii.com



ORIGINAL ARTICLE

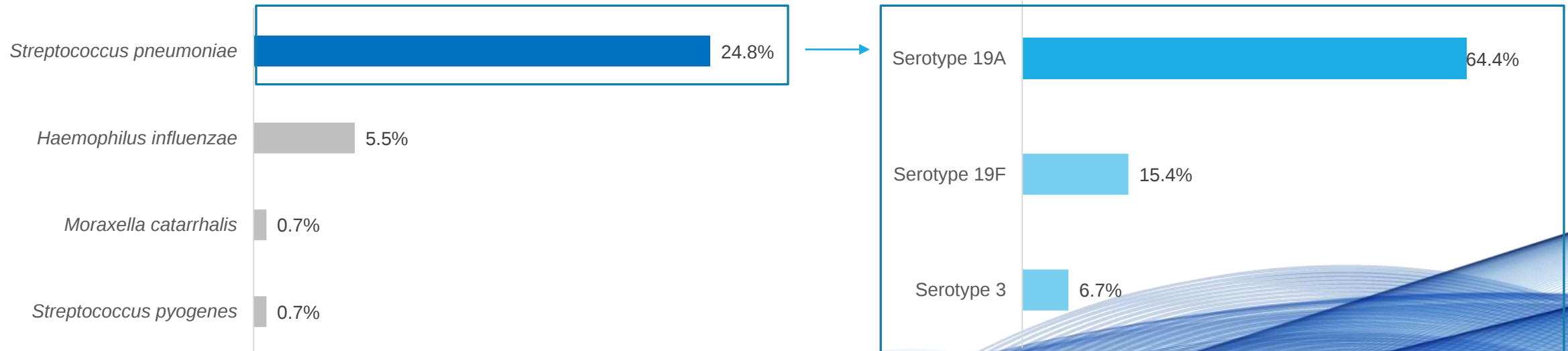
Acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A ST320 clone: epidemiological and clinical characteristics



Hsin Chi ^{a,b,c,d}, Nan-Chang Chiu ^{a,c}, Fu-Yuan Huang ^a,
Chyong-Hsin Hsu ^a, Kuo-sheng Lee ^e, Li-Min Huang ^{b,f},
Yu-Chia Hsieh ^{g,*}

*Giai đoạn này, ở Đà Loan có tiêm chủng PCV7 với tỉ lệ thấp

Các trường hợp VTG do serotype 19A tăng nguy cơ thủng màng nhĩ và đề kháng kháng sinh



THÔNG TIN KÊ TOA PCV10



MIỄN DỊCH LÂM SÀNG

HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology

Hội nghị thường niên 2023

Bảng 3. Hiệu lực vắc xin phòng AOM⁽²⁾ trong nghiên cứu POET⁽¹⁾ (ATP⁽³⁾: 4.907 đối tượng)

Loại hoặc nguyên nhân của AOM	Hiệu quả của vắc xin	95% CI
AOM trên lâm sàng do nguyên nhân bất kỳ	33,6 %	20,8; 44,3
Bất kỳ tuýp huyết thanh phế cầu nào	51,5%	36,8; 62,9
10 tuýp huyết thanh phế cầu có trong Synflorix	67,9%	53,0; 78,1
Các tuýp huyết thanh phế cầu có liên quan đến vắc xin	65,5%	22,4; 84,7
Các tuýp huyết thanh phế cầu không có trong vắc xin và không liên quan đến vắc xin	8,5%	-64,2; 49,0
NTHi	35,3%	1,8; 57,4

CI: Khoảng tin cậy

⁽¹⁾ Một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi tại Cộng Hòa Séc và Slovakia, trẻ em được sử dụng hoặc vắc xin nghiên cứu 11 giá (11-Pn-PD) chứa 10 tuýp huyết thanh của Synflorix (cùng với tuýp huyết thanh 3, là tuýp có hiệu lực chưa chứng minh được) hoặc một vắc xin chứng theo lịch tiêm chủng 3, 4, 5 và 12-15 tháng.

⁽²⁾ Tất cả các đợt bệnh

⁽³⁾ Thời gian theo dõi tối đa là 24 tháng kể từ 2 tuần sau mũi tiêm cơ bản thứ 3.

Tác động của PCV7/PCV13 lên gánh nặng viêm tai giữa do phế cầu khuẩn & NTHi ở trẻ em <24m (Israel, 2016)

Tác động của PCV7- PCV13

Tất cả OM do phế cầu khuẩn

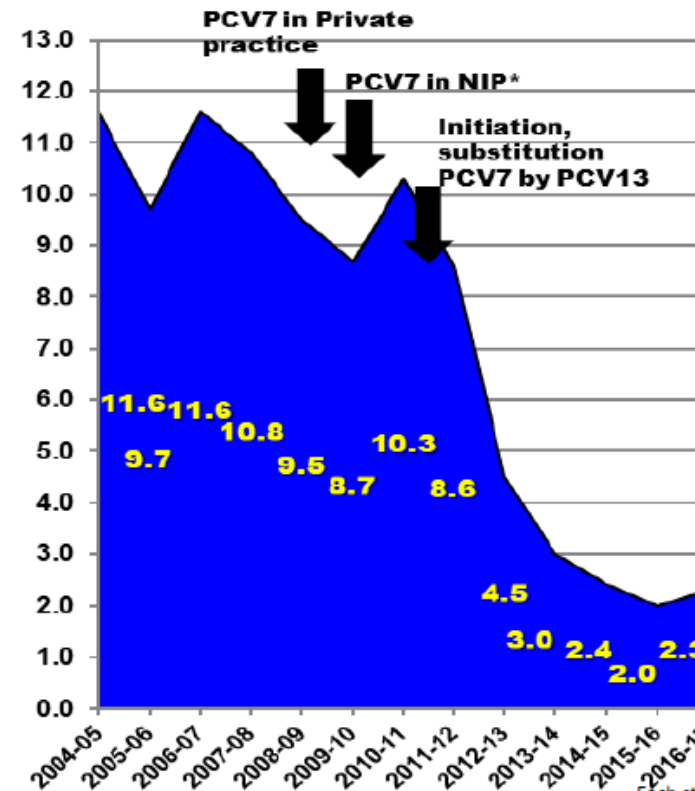
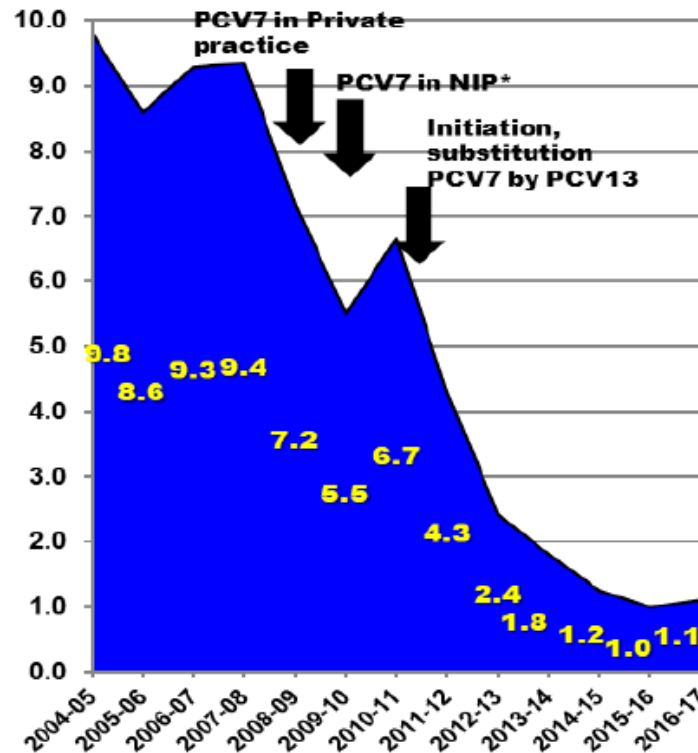
↓ **88%** (85 – 90%)

OM do NTHi

↓ **80%** (77 – 82%)

Tỷ lệ giảm giữa giai đoạn 2014-2017 so với 2004-2008

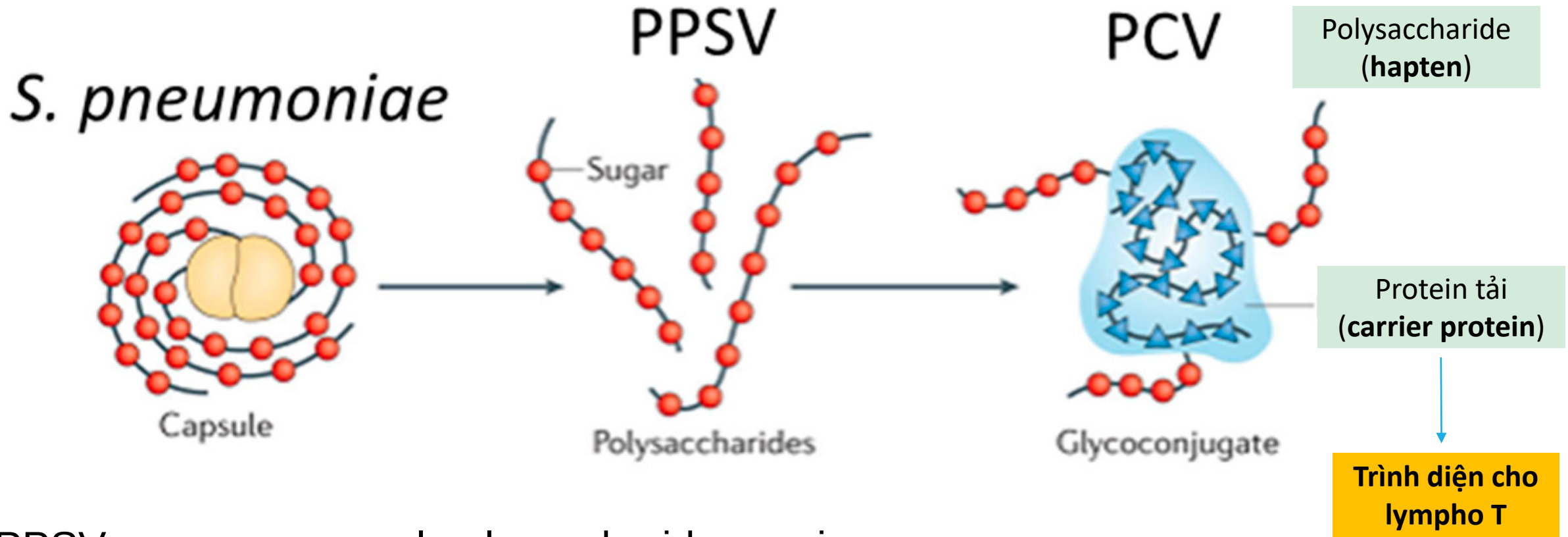
Tỷ lệ mắc bệnh hàng năm trên 1000 dân số có nguy cơ



Each study year is July 1st through June 30th

Ben-Shimol et al, 63:611-8, 2016, Updated

HAPTEN – TẢI TRONG VACCINE LIÊN HỢP

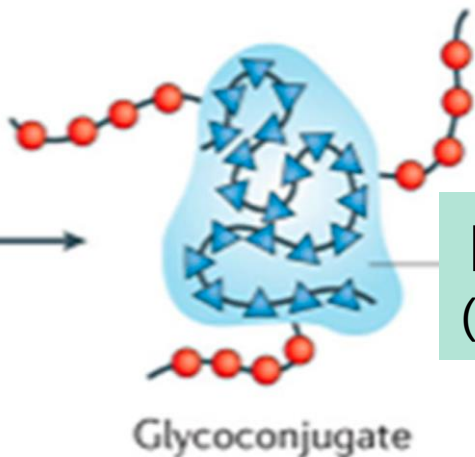


PPSV = pneumococcal polysaccharide vaccine

PCV = pneumococcal conjugated vaccine

VẮC-XIN POLYSACCHARIDE CỘNG HỢP

PCV



Protein tải
(carrier protein)

PCV10: protein D, chiết xuất từ bề mặt của NTHi

Tạo kháng thể kháng NTHi
→ ngừa được NTHi ???

PCV13: giả độc tố bạch hầu CRM197

Ngừa NTHi bằng cách nào?

Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study

Roman Prymula, Pascal Peeters, Viktor Chrobok, Pavla Kriz, Elena Novakova, Eva Kaliskova, Igor Kohl, Patricia Lommel, Jan Poolman, Jean-Paul Prieels, Lode Schuerman

Lancet 2006; 367: 740–48

	Pneumococcal vaccine		Control vaccine		Vaccine efficacy* % (95% CI)
	Number of children	Incidence per 1000 person-years	Number of children	Incidence per 1000 person-years	
Per-protocol cohort	2455		2452		
Vaccine pneumococcal serotypes	57	14.4	118	30.4	52.6% (35.0 to 65.5)
Non-typable <i>H influenzae</i>	39	9.8	56	14.2	31.1% (-3.7 to 54.2)
Intention-to-treat cohort	2489		2479		
Vaccine pneumococcal serotypes	64	14.2	132	29.8	52.6% (36.1 to 64.9)
Non-typable <i>H influenzae</i>	43	9.5	63	14.0	32.7% (0.77 to 54.3)

Table 2: Protective efficacy of pneumococcal protein D conjugate vaccine for time to first occurrence of acute otitis media during per-protocol and intention-to-treat follow-up

Không thiết lập được mối tương quan rõ ràng giữa hiệu lực vaccine và nồng độ kháng thể kháng protein D đo bằng ELISA

Hiệu quả của vaccine trong bảo vệ khỏi *H.influenzae* có thể do hiệu quả gián tiếp làm giảm các đợt VTG cấp do phế cầu, làm trẻ em sau khi tiêm PCV giảm khả năng nhiễm *H.influenzae*

of infant pneumococcal immunisation on the overall burden of this disease.^{13,23,24} A second important finding of our study is the 35.6% protection provided by the protein D conjugate vaccine against acute otitis media caused by *H influenzae*. This finding is of clinical significance, in view of the importance of this organism as a major cause of acute otitis media and lower respiratory tract infections.^{7,6,25} Although a clear correlation between efficacy and ELISA antibody concentrations against the carrier protein D could not be established, we can reasonably assume that the protein D carrier protein contributed to the induction of the protection against *H influenzae*. We cannot, however, rule out that the effect of the vaccine on acute otitis media episodes due to *H influenzae* was at least in part caused by an indirect effect of the reduction of episodes of pneumococcal acute otitis media that made infants receiving protein D conjugate vaccine less vulnerable to subsequent *H influenzae* infection. This hypothesis is, however, not lent support by the findings from the Finnish otitis media trial (FinOM),^{13,24} in which an increase in episodes of acute otitis media caused by *H influenzae* was recorded for both seven-valent pneumococcal conjugate vaccines.



PCV10 elicits Protein D IgG responses in Papua New Guinean children but has no impact on NTHi carriage in the first two years of life

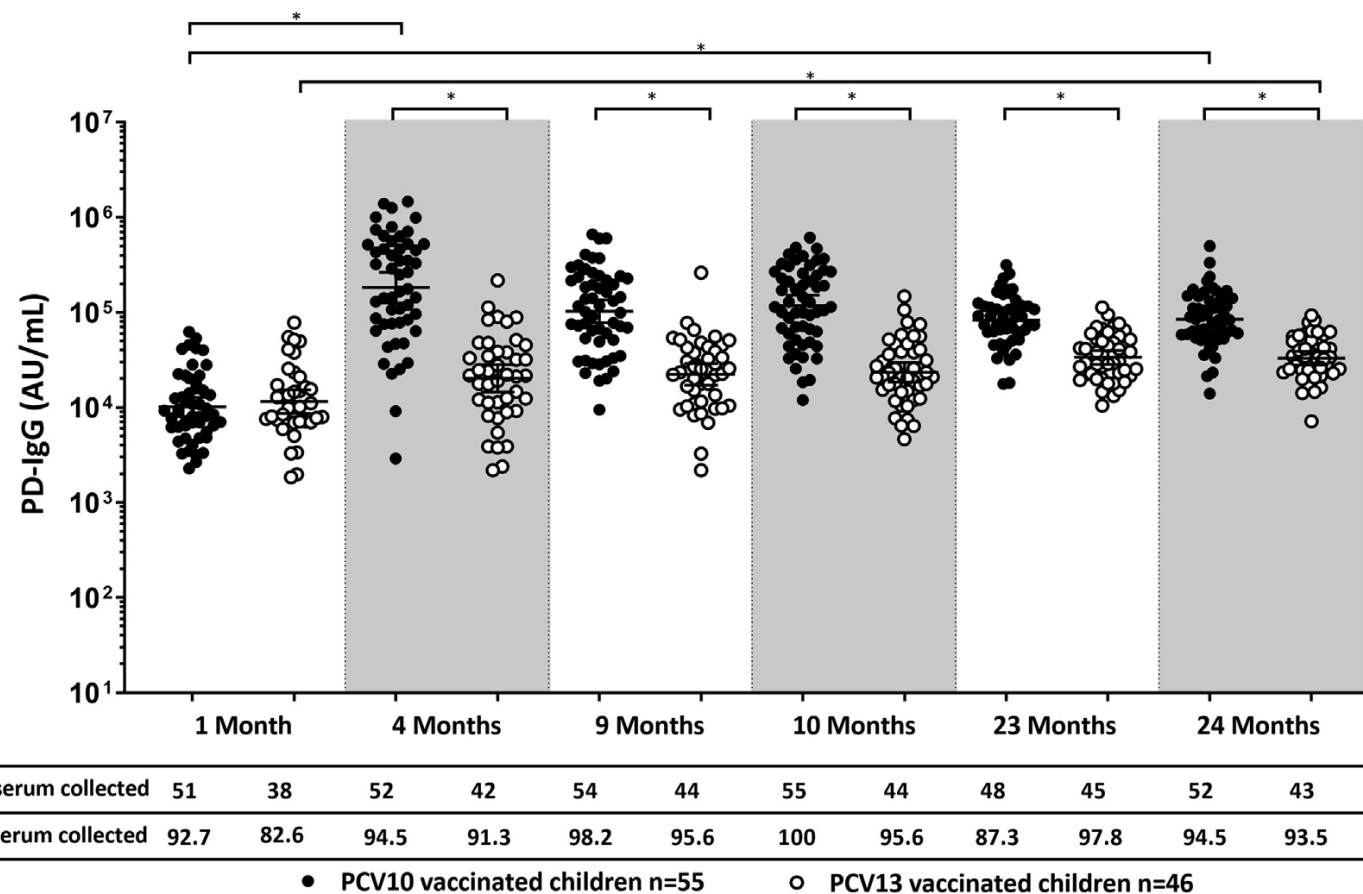
T. Rahman, C. de Gier, T. Orami et al.

Vaccine 39 (2021) 3486–3492

Trẻ em được tiêm PCV10 hay PCV13 ở tháng thứ 1-2-3
Huyết thanh và dịch phết tỵ hầu được thu thập

Nhóm tiêm PCV10 có tạo
kháng thể kháng protein D

Tuy nhiên...



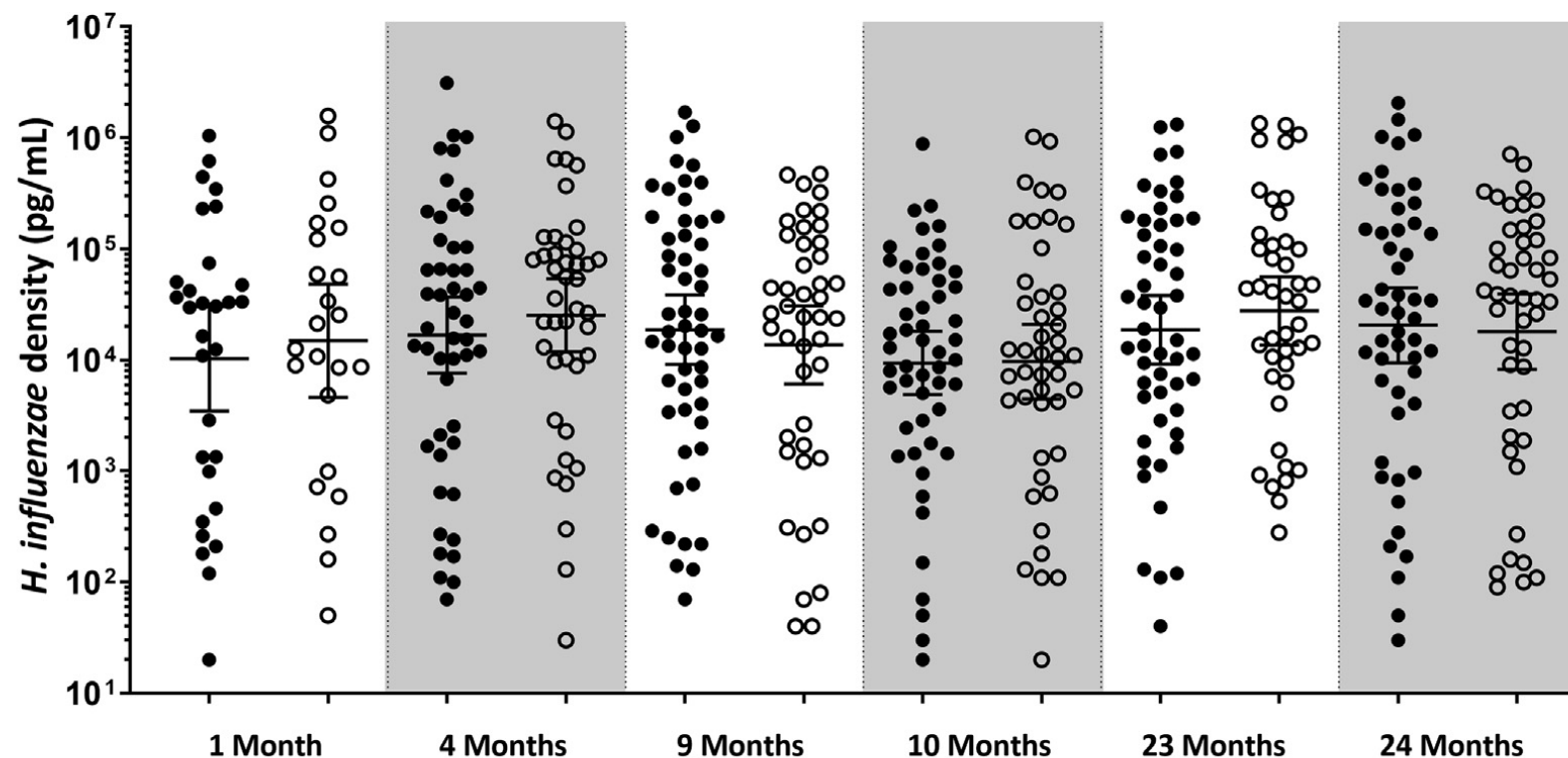


PCV10 elicits Protein D IgG responses in Papua New Guinean children but has no impact on NTHi carriage in the first two years of life

T. Rahman, C. de Gier, T. Orami et al.

Vaccine 39 (2021) 3486–3492

Mật độ *H.influenzae* trong dịch phết tỵ hầu giữa 2 nhóm không khác biệt



n positive	30	24	49	42	54	44	54	45	52	43	52	46
% positive	54.5	52.2	89.1	91.3	98.2	95.7	98.2	97.8	94.5	93.5	94.5	100

● PCV10 vaccinated children n=55

○ PCV13 vaccinated children n=46

S. Pneumoniae & Hi ưu thế trên giai đoạn khác nhau

Acute OM

	Bacteria ^b		
	Hi	Spn	Mcat
Average (all regions)	23.1%	27.8%	7.0%
Max (all regions)	54.6%	49.9%	27.8%
Min (all regions)	5.0%	9.9%	0.5%

Recurrent OM/OM treatment failure

	Bacteria ^b		
	Hi	Spn	Mcat
Average (all regions)	22.8%	18.9%	4.1%
Max (all regions)	41.6%	32.7%	8.0%
Min (all regions)	12.2%	5.6%	1.3%

OM with effusion/Chronic OM with effusion

	Bacteria ^b		
	Hi	Spn	Mcat
Average (all regions)	11.60%	6.5%	5.7%
Max (all regions)	21.6%	16.2%	14.0%
Min (all regions)	3.2%	1.3%	0.4%

Hi/Spn

0.83

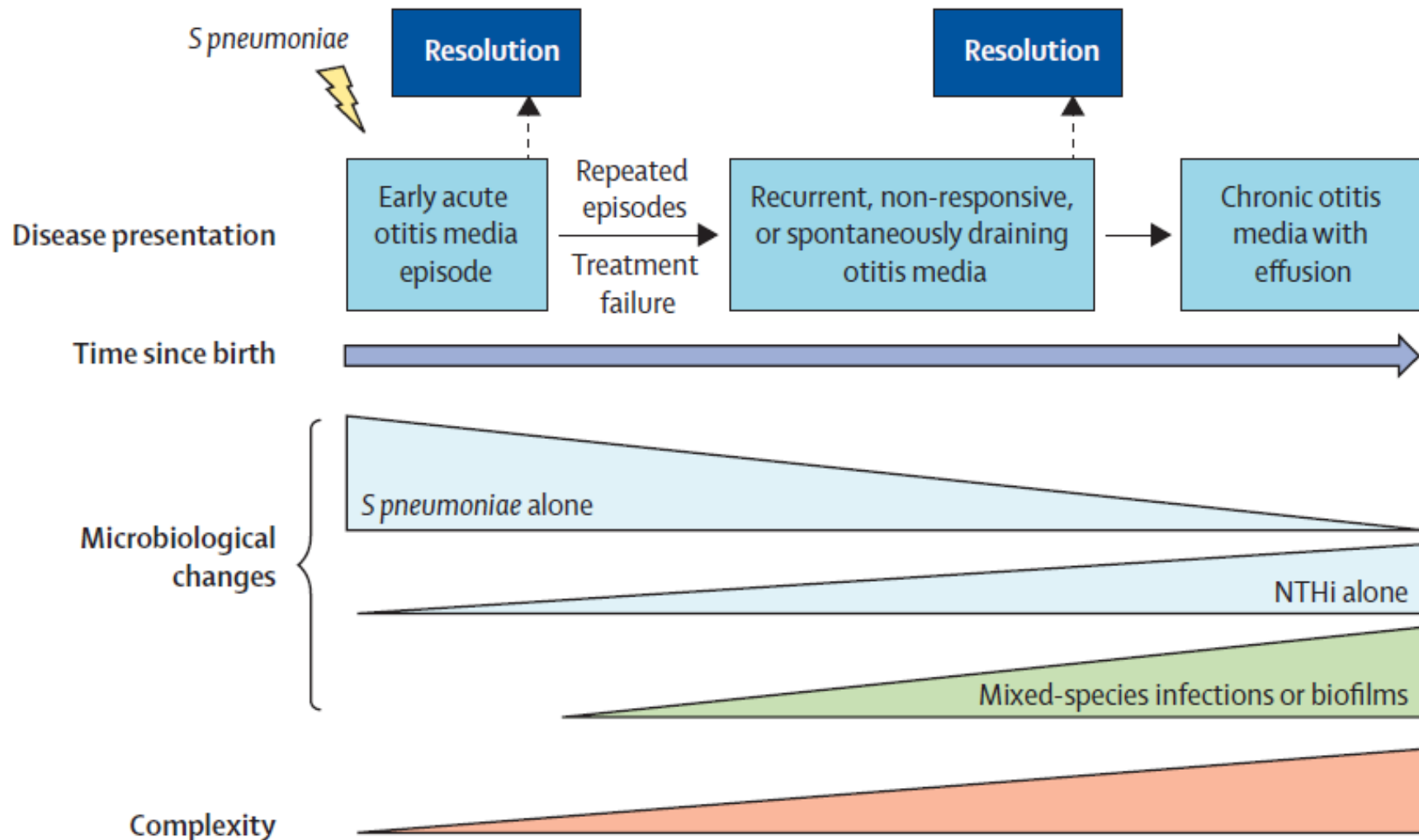
1.21

1.78

- *S. pneumoniae* chiếm ưu thế trong phần lớn các báo cáo từ bệnh nhân VTG cấp (AOM).
- *H. influenzae* chiếm ưu thế đối với những bệnh nhân bị VTG mãn tính, VTG cấp tái phát và VTG cấp có điều trị thất bại

Trong các chủng Hi, các chủng NTHi được báo cáo thường xuyên nhất và các chủng này không bị ảnh hưởng bởi chỉ tiêu vắc-xin *H. influenzae b*

Sự chuyển dịch tác nhân gây bệnh trong các giai đoạn của VTG



Chủng ngừa phế cầu thay đổi mô hình bệnh sinh của VTG

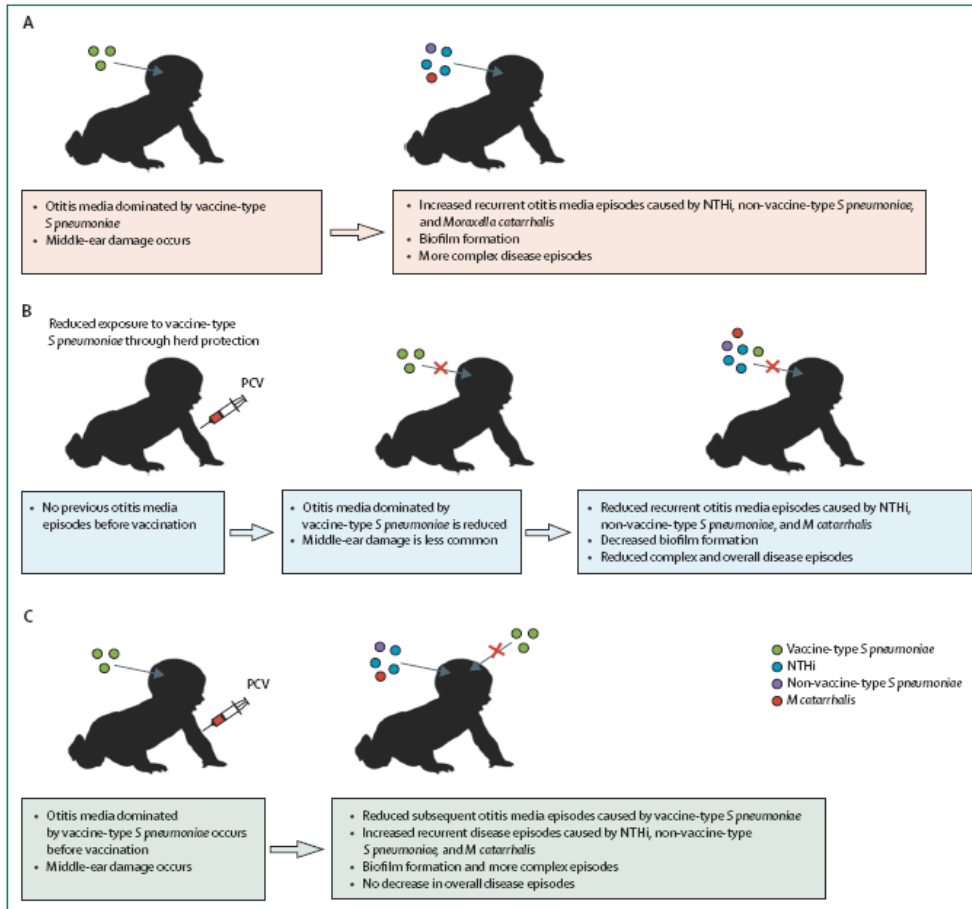
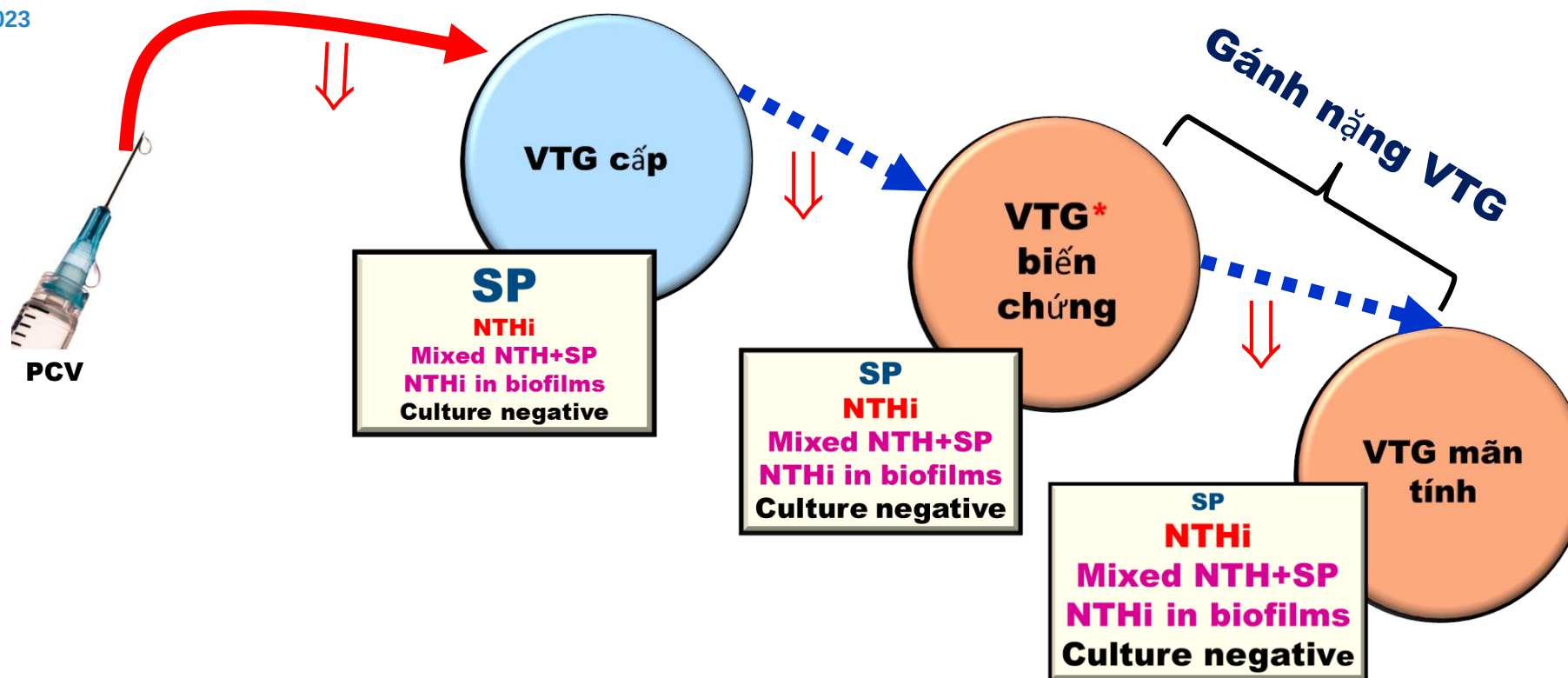


Figure 6: Vaccination against *Streptococcus pneumoniae* modifies the disease continuum of otitis media pathogenesis
 (A) Infection of the middle ear with vaccine-type *S pneumoniae* results in damage that promotes subsequent infections with non-vaccine-type otopathogens, leading to biofilm formation and complex disease. (B) Herd protection from pneumococcal conjugate vaccination of a child's close contacts results in minimal exposure of the unvaccinated child to vaccine-type strains. Subsequent administration of PCVs before the first episode of otitis media caused by vaccine-type strains results in decreased early disease and a decline in middle-ear damage, leading to a reduction in incidence of subsequent infections with non-vaccine-type otopathogens, biofilm formation, complex disease, and overall otitis media episodes. (C) After the damage caused by *S pneumoniae* infection in the middle ear occurs and otitis media is established, PCVs cannot further reduce disease and biofilm formation beyond that caused by vaccine-type infections. NTHi=non-typeable *Haemophilus influenzae*. PCV=pneumococcal conjugate vaccine.

Tiêm ngừa sớm vắc xin PCV giúp ngăn chặn các đợt VTG cấp gây ra bởi Phế cầu
 → sự tổn thương tai giữa ít xảy ra hơn
 → ngăn ngừa được các đợt VTG tái phát gây ra bởi NTHi, phế cầu và vi sinh vật khác

Tác động của PCVs đối với viêm tai giữa



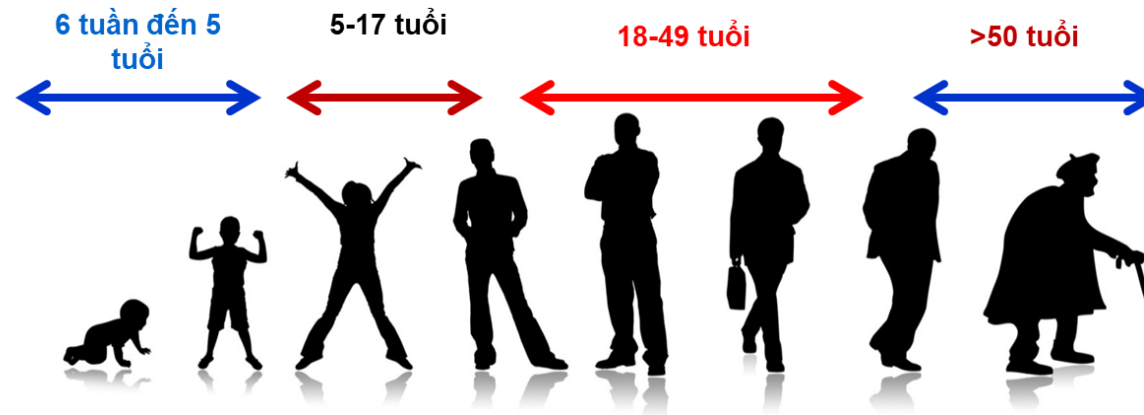
Black et al, *Pediatr Infect Dis J* 19:187-95, 2000
Eskola et al, *N Engl J Med*, 344:406-9, 2001
Palmu et al, *PIDJ*, 23:732-8, 2004
Dagan et al et al, *Lancet Infect Dis*, 16:480-92, 2016

* Complex = Recurrent/non responsive/spontaneously draining/often bilateral

KẾT LUẬN

- Cho đến thời điểm hiện tại, chưa có bằng chứng cho thấy Protein D liên hợp trực tiếp tạo đáp ứng miễn dịch chống lại NTHi
- Các vaccine phế cầu có thể làm giảm tỉ lệ VTG do NTHi, gián tiếp qua việc giảm tỉ lệ VTG do phế cầu.

PCV13 - Vắc xin phế cầu giúp **bảo vệ cả gia đình**



Cám ơn
Quý cán bộ y tế
đã lắng nghe!

