

NOVINKY V OČKOVÁNÍ

MUDr. Petr Kümpel

Infekční oddělení Slezské nemocnice v Opavě

Autor podává krátký přehled vybraných novinek v aktivní profylaxi, dostupné v České republice. Informace se týkají aktualizace očkovacího kalendáře s hlavními změnami, platnými pro praktické lékaře od 1. ledna 2007. Pozornost je věnována možnostem aktivní ochrany proti pneumokokovým infekcím, planým neštovicím a rotavirovým nákazám. Stručně jsou uvedeny principy očkování proti papilomavirovým infekcím, které jsou nezbytným předpokladem rozvoje určitých nádorových onemocnění, zejména nádoru děložního čípku.

Klíčová slova: očkování, papilomavirus, *Streptococcus pneumoniae*, rotavirus, varicella-zoster virus, aktivní imunizace.

Med. Pro Praxi 2007; 4(7–8): 306–308

Vakcinologie, jako jeden z hnacích motorů preventivní medicíny, je obor s mimořádně rychlým rozvojem a již první roky nového tisíciletí přinesly řadu novinek a zásadních poznatků. Zdokonalovány jsou vakcíny užívané, objevují se očkovací nové látky, mění se spektrum a frekvence infekčních nemocí. Nové skutečnosti se promítají do změn schémat plošných očkování, která konstruuji jednotlivé státy do podoby očkovacích kalendářů. V posledních letech se do běžné praxe dostaly zejména nové kombinované vakcíny, konjugovaná vakcína proti pneumokokům či vakcína proti planým neštovicím, diskutovány jsou očkovací látky proti rotavirovým infekcím. Obrovský zájem vzbudila vakcína proti papilomavirům, která byla v zemích Evropské unie registrována v loňském roce a je první nepřímou protinádorovou vakcínou. Trvale rozvíjeny jsou linie očkování u imunokompromitovaných pacientů. Vývoj rovněž výrazně pokročil v oblasti nových adjuvantních prostředků, vedoucích ke stimulaci různých typů lymfocytů při imunizaci, jejichž příkladem může být MPL (monofosforyl lipid A). Poslední studie prokazují dlouhodobý účinek některých dosud užívaných vakcín, což vede ke změnám dávkovacích schémat. Jako příklad lze uvést očkování proti virové hepatitidě A a B, kde výzkumy prokázaly, že základní očkování poskytuje u imunokompetentních osob ochranu po dobu nejméně 10 let.

Očkovací kalendář dle Vyhlášky 537/2006 platný od 1. ledna 2007

Není smyslem sdělení prezentovat novou platnou vyhlášku o očkování proti infekčním nemocem, ale upozornit na zásadní změny v pravidelném očkování platné od 1. ledna 2007.

Hlavní změnou je plošné zavedení hexavalentní očkovací látky, obsahující kromě užívaných očkovacích látek proti záškrtu, tetanu a hepatitidě B také očkovací látku proti invazivním onemocněním, vyvolaným *Hemophilus influenzae b*, inaktivovanou vakcínou proti dětské obrně a dále tolik očekáva-

nou a bezpečnější acelulární pertusovou vakcínou. Základní očkování touto kombinovanou vakcínou se posunuje na období od počátečního třináctého týdne věku dítěte, zásadně však až po zhojení reakce po očkování proti tuberkulóze. Hexavakcína se aplikuje ve čtyřech dávkách, z toho první tři se podávají v průběhu prvního roku života s odstupem jednoho měsíce mezi dávkami. Poslední čtvrtá dávka se podává 6 měsíců po třetí dávce, nejpозději do osmnáctého měsíce věku dítěte.

Poslední dávka samostatné inaktivované očkovací látky proti dětské obrně, tj. pátá dávka, se v pravidelném očkování aplikuje od dovršení desátého do dovršení jedenáctého roku dítěte (přeočkování proti tetanu, záškrtu a pertusi se nemění a provádí se v pátém roce života, přeočkování proti tetanu pak ve 14. roce života a dále v intervalu 10 až 15 let).

Očkování proti pneumokokovým nákazám

Pravidelné očkování proti pneumokokovým nákazám je nově dle vyhlášky indikováno pro dvě odlišné skupiny populace:

1. Klasické pravidelné očkování 23valentní polysacharidovou vakcínou (Pneumo 23) se provádí u všech osob umístěných v léčebnách pro dlouhodobě nemocné a v domovech pro seniory a u vybraných osob v domovech se zvláštním režimem a domovech pro osoby se zdravotním postižením.
2. Očkování novou konjugovanou vakcínou (u nás dostupná 7valentní pneumokoková vakcína Prevenar) je hrazeno státem u dětí do pěti let věku v případech
 - primárních defektů imunity s klinickými projevy
 - u závažných sekundárních imunodeficitů včetně infekce HIV
 - u dětí do dovršení druhého roku života při asplenii
 - po transplantaci kmenových homeopoetických buněk

- u chronických plicních onemocnění (zejména bronchopulmonální dysplazie, vrozených vad)
- v případě recidivujících otitid (nejméně 4 ataky ročně)
- u dětí s kochleárními implantáty či likvoreou
- u pacientů po prodělaných bakteriálních meningitidách a septicémiích.

U dětí nad 2 roky věku lze ve vyjmenovaných indikacích použít polysacharidovou vakcínu.

Pneumokoková onemocnění patří celosvětově k nejběžnějším infekcím. Jejich původce je odpovědný za celé spektrum nemocí u dětí, a to od nejzávažnějších invazivních, ke kterým patří meningitidy, sepse a pneumonie, až po méně závažné, ale velmi časté otitidy a infekce dýchacích cest. Mortalita dětí do 2 let věku u pneumokokové meningitidy je stále vysoká a pohybuje se i ve vyspělých zemích kolem 23%. Na rozdíl od polysacharidové vakcíny, kterou je možno použít až po 2 roce věku, umožňuje konjugovaná vakcína chránit nejrizikovější skupinu dětí již od 2 měsíců věku. Vakcína se podává dle stáří dítěte v jedné až třech dávkách. Zavedení plošného očkování proti pneumokokovým nákazám v USA přineslo bezprostředně přímý i nepřímý efekt. Dramaticky se snížil výskyt invazivních pneumokokových infekcí v chráněných skupinách a současně došlo ke snížení počtu nových bacilosociů této bakterie. Tato skutečnost vedla sekundárně ke snížení závažných pneumokokových infekcí i u nechráněné populace, zejména pneumonií u seniorů, u nižších věkových skupin ke snížení výskytu pneumokokových otitid, nepřímým efektem je i snížení výskytu kmenů *Str. pneumoniae* s rezistencí k penicilinům.

Mimo výše uvedené indikační skupiny není vakcína hrazena ze zdravotního pojištění, ale některé zdravotní pojišťovny na očkování přispívají. Cena jedné dávky konjugované vakcíny se pohybuje kolem 2 000 Kč.

Očkování proti papilomavirům

Toto očkování zatím není zakotveno ve výše zmiňované vyhlášce, jsou však snahy o prosazení pravidelného plošného očkování dívek v České republice, nejpravděpodobněji ve věku 12 či 13 let. V současné době jsou vakcíny proti papilomavirům dostupné za plnou úhradu, některé zdravotní pojišťovny na očkování přispívají.

Lidské papilomaviry jsou nad veškerou pochybnost nezbytnou příčinou vzniku karcinomu děložního čípku a podílejí se na rozvoji i některých dalších nádorů, zejména v oblasti anogenitální a v oblasti hlavy a krku. Karcinom děložního čípku je druhý nejčastější zhoubný nádor u žen v celosvětovém měřítku (po karcinomu prsu) a hlavní příčinou úmrtí žen na nádorová onemocnění v rozvojovém světě. Každoročně je diagnostikováno půl milionů nových případů a více než polovina končí smrtelně. Česká republika je ve výskytu nemoci na jednom z předních míst v Evropě, ročně na onemocnění u nás umírá přes rozsáhlá screeningová vyšetřování 400–450 žen.

Papilomaviry (HPV) jsou malé DNA viry z čeledi Papillomaviridae, které jsou stran hostitelů druhově specifické. Lidské papilomaviry u zvířat nenajdeme, což může být příznivý faktor budoucí eradikace, stejně jako vysoká genetická stabilita HPV. Tato skutečnost je současně velmi významná pro konstrukci vakcín. Papilomaviry se přenáší pohlavním stykem a představují dnes nejčastější sexuálně přenosnou infekci. Riziko akvirence nákazy se logicky zvyšuje s četností intimních partnerů, stejně jako s promiskuitou u partnera. Předpokládá se, že v průběhu života se nakazí 50 až 80 % sexuálně aktivních lidí. U více než 85 % infekce proběhne asymptomaticky a k vyloučení viru dojde do 3 let. U méně šťastných viry perzistují dlouhodobě, což vede přibližně u 10 % infikovaných k prekancerózním změnám děložního čípku a u malého procenta se rozvíjí maligní karcinom. Na rozvoj onemocnění mají vliv pouze onkogenní typy HPV, kterých je známo několik. Nejčastější ve světě se jedná o HPV 16 (53 % případů) a HPV 18 (17 % případů). Na rozvoj maligního bujení mají vliv i další faktory jako je například kouření, uváděno je i dlouhodobé užívání perorální antikoncepce, přítomnost papilomaviru je však rozhodující. Doba latence od nákazy k rozvoji maligního bujení se udává v rozmezí 20–40 let.

Prokázaná souvislost nádoru s infekcí vedla přední světové výrobce k vývoji účinných vakcín. Ve světě jsou registrovány dvě očkovací látky, a to 2valentní HPV vakcína (pod názvem Cervarix) s rekombinantními L1 viru podobnými proteiny obou nejčastějších typů, tj. HPV 16 a HPV 18 s novým adjuvans AS04. Druhou je 4valentní HPV vakcína (u nás registrována pod názvem Silgard) s opět antigenními komponentami obou nejvýznamnějších

typů, tj. HPV 16 a HPV 18 a dále s L1 proteiny HPV 6 a HPV 11. Tyto další dva typy papilomavirů nejsou onkogenní, ale jsou původci 90 % genitálních kondylomat a některých dalších klinických jednotek. Očkování je bezpečné a téměř stoprocentně účinné v prevenci karcinomu děložního čípku vyvolaným HPV typu 16 a 18 (prezentujících 70 % původců karcinomu děložního čípku). Je pochopitelné, že očkování nemůže chránit před maligním působením ostatních typů papilomavirů a zde je prostor pro další vývoj nových kombinovaných vakcín. Vakcíny jsou logicky účinné u žen, které doposud nebyly nakaženy vakcinálními typy HPV a nejsou jejich nositeli, vakcíny zřejmě nedokáží potlačit již probíhající infekci. Z tohoto důvodu panuje téměř jednoznačný názor, že by měly být vakcinovány především dívky před zahájením pohlavního života. I v České republice se nyní diskutuje o tom, jaká vakcinační politika je nejvhodnější a v případě plošné vakcinace zvolit, v kterém roce věku dívky očkovat.

Očkování je dnes u nás dostupné, jak bylo uvedeno výše, za úhradu a je indikováno zejména pro ženy ve věku od 9 do 26 let, optimálně ve věku 11–12 let. Vakcína Silgard se aplikuje intramuskulárně ve 3 dávkách, a to nultý, druhý a šestý měsíc. Posilující očkování (booster dávka) nebylo dosud stanoveno. Vakcínu je možno podat současně s očkováním proti hepatitidě typu B. Orientační cena 3 dávek vakcíny se pohybuje kolem 10 000 Kč.

Očkování plošné či jednotlivců proti HPV je velkou investicí, jejíž dopad poznáme až v relativně daleké budoucnosti (horizont 20–40 let), obdobně je tomu však i u dalších vakcín, kde již dávno byl efekt eticky, vědecky i ekonomicky potvrzen.

Očkování proti planým neštovicím

K dispozici je u nás očkování za úhradu živou očkovací látkou, připravenou z oslabeného viru varicella zoster, kmene Oka (u nás vakcína registrována pod názvem Varilrix). Očkování se provádí u osob, které plané neštovice neprodělaly, od 9 měsíců věku. Doporučuje se vakcinace osob, které byly v kontaktu s varicellou a u nichž lze předpokládat, že by onemocnění mohlo mít komplikovaný průběh, a to do 5 dnů po kontaktu. Očkování je dále preexpozicičně indikováno u osob s rizikem těžkého průběhu, jako jsou například pacienti trpící chronickým selháním ledvin, v imunosupresivní léčbě, po orgánové transplantaci či pacienti s leukémií. S ohledem na skutečnost, že se jedná o živou očkovací látku, je nutné, aby pacienti s leukémií či imunosupresí měli počet lymfocytů při očkování větší než 1 200/mm³, byli mimo období radioterapie a měli (v případě leukémie) přerušenu chemoterapii na 2 týdny. Očkování je optimálně vhodné provést před plánovanou orgánovou transplantací. Kontraindikována je vakcinace u osob

se ztrátou buněčné imunity. Kontraindikována je rovněž aplikace vakcíny v průběhu těhotenství.

Diskutována je indikace vakcíny pro osoby nad 50 let, kde by očkování mohlo chránit před pásovým oparem.

U osob do 12 let se podává 1 dávka vakcíny, u ostatních 2 dávky v odstupu nejméně 6 týdnů, zvažováno je doporučení očkovat děti do 12 let rovněž 2 dávkami vakcíny v odstupu 1–3 měsíců.

Délka protekce zatím není přesně stanovena, předpokládá se nejméně 10–30 let.

Očkování proti rotavirům

Rotaviry patří k velmi častým původcům infekčních průjmů, zejména u předškolních dětí. Každým rokem jsou ve světě příčinou 0,5–1 milionů úmrtí, což v celosvětovém měřítku představuje 6 % všech úmrtí u dětské populace. WHO z tohoto důvodu podporuje zařazení očkování proti rotavirům do rozšířených imunizačních programů. Na přípravě účinné vakcíny pracuje řada firem více než čtvrt století, ale vývoj se potýkal s nečekanými problémy. První registrovaná vakcína byla užívána v USA v letech 1998–1999, jednalo se o živou atenuovanou vakcínu Rota Shield. Vakcinace byla spojena se zvýšeným výskytem intususcepce u očkovanych dětí a byla v roce 1999 zakázána. V následujících letech byla připravena další vakcína na bázi bovinních kmenů rotavirů (vakcína RotaTeq) a vakcína užívající atenuovaných kmenů rotavirů asymptomatických dětí (vakcína Rotarix). V podrobných zkouškách ani u jedné vakcíny již nebylo zjištěno zvýšené riziko intususcepce po očkování. V roce 2006 byly obě vakcíny registrovány v Evropské unii a obě poskytují vysokou imunogenitu a protekci.

Očkování je doporučeno jako prevence rotavirové gastroenteritidy dětem od 6 týdnů věku, ukončeno by mělo být do 16. až 24. týdne věku dítěte. V ČR je zatím dostupná vakcína Rotarix, která se aplikuje ve 2 dávkách po 1 ml perorálně v odstupu alespoň 4 týdnů. Největší význam očkování se předpokládá v rozvojových zemích, kde může vakcína zabránit velké části výše uvedených úmrtí. Je otázkou budoucnosti, zda vakcína dokáže ochránit i proti novým kmenům rotavirů, kterých může přibývat selekčním tlakem očkovanych.

Očkování proti pandemické chřipce

Obrovské očekávané riziko pandemie nového typu chřipky vede výrobce vakcín k překročení výzkumu, vývoji a zejména přípravě na rychlou výrobu vakcíny proti pandemické chřipce.

S ohledem na zatím přesně nedefinovaný subtyp pandemické chřipky však vývoj nemohl překročit hranice příprav (připraveny jsou vakcíny s H5N1 kmeny chřipky, dle doporučení expertů WHO),

v žádné zemi dosud není registrována vakcína proti pandemické chřipce. Přesto již mnohé země mají předplacenu dodávku mnoha milionů dávek této budoucí vakcíny.

MUDr. Petr Kúmpel

Infekční oddělení Slezské nemocnice p. o.

Olomoucká 86, 746 01 Opava

e-mail: petr.kumpel@nemocnice.opava.cz

Literatura

1. Beran J, Havlík J, Vonka V. Očkování. Minulost, přítomnost, budoucnost. Praha: Galén 2005.
2. Block S, Nolan T, Sattler C et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus/types 6, 11, 16 and 18/L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006; 118: 2135–2145.
3. Kohl I. Lidský papilomavirus a karcinom čípku děložního. „Vakcíny proti lidskému papilomaviru – příslib účinné prevence“. *Klin mikrobiol inf lek* 2006; 3: 91–97.
4. Pazdiora P. Rotavirové vakcíny. *Vakcinologie* 2007; 1: 48–55.
5. Prymula R. Současný pohled na konjugované pneumokokové vakcíny. *Klin mikrobiol inf lek* 2006; 3: 98–102.
6. Vonka V, Hamšíková E. Vakcína proti lidským papilomavírům: co jí předcházelo, jaká je a co nás čeká v budoucnosti. *Vakcinologie* 2007; 1: 6–17.
7. Vyhláška č. 537/2006 ze dne 29. listopadu 2006 o očkování proti přenosným nemocem.