

HEMOFILOVÉ VAKCÍNY A JEJICH POUŽITÍ V ČESKÉ REPUBLICE

MUDr. Pavla Křížová, CSc.

Oddělení bakteriálních vzdušných nákaz, Centrum epidemiologie a mikrobiologie,
Státní zdravotní ústav, Praha

Článek podává přehled o hemofilových vakcínách a stručnou informaci o výskytu závažných onemocnění způsobených *Haemophilus influenzae b* v České republice. V roce 2001 je plánováno rozšíření rutinní vakcinace dětí: do očkovacího schématu bude kromě jiného zařazena i vakcína proti onemocněním způsobeným *Haemophilus influenzae b*. K rutinnímu očkování dětí bude nejlépe vyhovovat „pediatrická“ vakcína, tj. tetravakcína, kdy ke klasické trivakcíně DTP (difterie, tetanus, pertusse) je přidána složka proti *Haemophilus influenzae b*. V roce 1999, který byl prvním rokem provádění celorepublikového programu surveillance závažných onemocnění způsobených *Haemophilus influenzae b*, bylo zjištěno celkem 101 těchto onemocnění, z nichž 53,5% byla meningitida, 35,6% epiglottitida, 5,9% septikemie a 5,0% pneumonie. Podíl těchto onemocnění u dětí do 5 let věku v roce 1999 představoval 84,1% a spolu s věkovou skupinou 5–9 roků 95,0%. Smrtnost závažných onemocnění způsobených *Haemophilus influenzae b* se v letech 1987–1999 pohybovala v rozmezí 0–6,5% (0–3 úmrtí ročně). Na základě zkušeností s očkováním v jiných zemích lze předpokládat, že nejpozději do 5 let po zavedení vakcín by v České republice tato úmrtí vymizela.

Klíčová slova: *Haemophilus influenzae b*, závažná hemofilová onemocnění, hemofilové vakcíny.

V roce 2001 je plánováno rozšíření rutinní vakcinace dětí: do očkovacího schématu bude kromě jiného zařazena i vakcína proti onemocněním způsobeným *Haemophilus influenzae b* (Hib) (10). Tento článek podává přehled o hemofilových vakcínách a stručnou informaci o výskytu závažných onemocnění způsobených Hib v České republice.

Podle materiálů Světové zdravotnické organizace studie ve většině zemí ukázaly, že Hib byl před zavedením očkování hlavní příčinou dětských bakteriálních meningitid. Řada zemí již zařadila Hib konjugované vakcíny do národních imunizačních programů a zavedení plošného očkování Hib vakcínou snížilo nemocnost Hib meningitidou či invazivním onemocněním o 70–95% (1, 5, 6, 7, 11). Světová zdravotnická organizace doporučuje celosvětové zavedení Hib vakcín. Literární rešerše cílených studií ukázala velkou variabilitu v hodnotách nemocnosti v jednotlivých zemích či kontinentech před zahájením Hib vakcinace. V USA se ve věkové skupině do 5 let věku nemocnost Hib meningitid pohybovala v rozmezí 30–60/100 000 a všech závažných Hib onemocnění v rozmezí 50–100/100 000. V Evropě se ve věkové skupině do 5 let věku nemocnost Hib meningitid pohybovala v rozmezí 22–43/100 000 a všech závažných Hib onemocnění v rozmezí 36–63/100 000.

Poradní sbor Státního zdravotního ústavu (SZÚ) pro preventabilní infekce předložil Hlavnímu hygienikovi České republiky v roce 1997 doporučení zařadit Hib vakcínu do rutinního očkování dětí, nejlépe formou tetravakcíny DTP (difterie, tetanus, pertusse) + Hib. Na základě zkušeností s tímto očkováním v jiných zemích lze předpokládat, že nejpozději do 5 let po zavedení Hib vakcíny by v České republice vymizela úmrtí na závažná Hib onemocnění.

Vakcíny proti *Haemophilus influenzae b*

Současné hemofilové vakcíny jsou konjugované. Ve všech těchto konjugovaných vakcínách je typově specifický antigen (oligosacharid Hib) vázán na nosič, který zvyšuje imunogenicitu Hib složky. Byly vyvinuty čtyři druhy Hib konjugované vakcíny, které se liší použitým nosičem:

- PRP-T: nativní polysacharid aktivovaný, konjugovaný na tetanický anatoxin,
- PRP-D: aktivovaný, tepelně upravený polysacharid, konjugovaný na difterický anatoxin,
- HbOC: polysacharid aktivovaný a fragmentovaný na oligosacharidy, konjugovanými na mutantní formu difterického anatoxinu CRM 197,
- PRP-OMP: nativní polysacharid aktivovaný, konjugovaný na směs meningokokových proteinů zevní membrány.

V České republice jsou registrovány konjugované Hib vakcíny ve formě monovakcín či tetravakcín, je však připravována i registrace pentavakcín a hexavakcín. Přehled vakcín obsahujících složku Hib je následující:

Monovakcíny:

Act-HIB (Aventis Pasteur)
HIBERIX (SmithKline Beecham)
PEDVAX HIB (Merck Sharp Dohme)
HibTITER (Wyeth Lederle)
Vaxem Hib (Biocine Chiron Behring)

Tetravakcíny:

TETRAXIB = DTP + Hib (Aventis Pasteur)
INFANRIX -HIB = DTPa+Hib (SmithKline Beecham)

Pentavakcíny:

PENTAXIM = DTP + Hib + IPV (Aventis Pasteur)
PENTAXIM = DTPa + Hib + IPV (Aventis Pasteur)
TRITANRIX-HB/Hib = DTP + Hib + HB (SmithKline Beecham)
INFANRIX penta = DTPa + Hib + HB (SmithKline Beecham)

Hexavakcíny:

HEXAVAC = DTPa + Hib + HB + IPV (Aventis Pasteur)
INFANRIX hexa = DTPa + Hib + HB + IPV (SmithKline Beecham)

Hib = vakcína proti *Haemophilus influenzae b*

D = vakcína proti záškrtu (difterii)

T = vakcína proti tetanu

P = vakcína proti dávivému kašli (pertussi)

Pa = acelulární vakcína proti dávivému kašli (pertussi)

HB = vakcína proti hepatitidě B

IPV = inaktivovaná vakcína proti dětské obrně

K rutinnímu očkování dětí bude nejlépe vyhovovat „pediatrická“ vakcína, tj. tetrařivakcína, kdy ke klasické trivakcině DTP je přidána složka Hib. Tuto tetrařivakcínou nabízí řada výrobců a v zájmu zachování dobré účinnosti pertusové složky byly ve Státním zdravotním ústavu provedeny srovnávací zkoušky různých Hib vakcín (monovakcín i tetrařivakcín). Výsledky ukazují, že dosud srovnávané očkovací látky vyvolávají vysokou protilátkovou odpověď proti Hib složce a vzájemně se v tomto ohledu od sebe neliší, rozdíl však je v pertusové složce (2).

Vakcíny různých výrobců mají různá očkovací schémata a platí dvě zásady:

- 1) dodržovat očkovací schéma doporučené výrobcem vakcíny,
- 2) v průběhu základního očkování aplikovat vakcínu jednoho výrobce.

Při aplikaci Hib vakcíny je nutno mít na paměti, že chrání pouze proti onemocněním vyvolaným Hib, jejichž nejčastější formy jsou meningitida, sepse a epiglotitida. Méně závažné formy onemocnění (respirační onemocnění, otitidy) jsou většinou způsobeny neopouzdřenými kmeny *H. influenzae*, nikoli Hib a nelze tedy očekávat, že Hib vakcína bude chránit proti všem hemofilovým respiračním onemocněním či otitidám.

Závažná onemocnění způsobená *Haemophilus influenzae* b

Haemophilus influenzae je bakterie přenášena vzdušnou cestou a způsobuje onemocnění zejména v dětském věku. Na základě antigenních odlišností buněčného pouzdra (kapsule) je metodou skříčkové aglutinace pomocí specifických antisér rozlišováno 6 typů *Haemophilus influenzae*: a, b, c, d, e, f. Celosvětově je prokázáno, že závažná (invazivní) onemocnění působí zejména *Haemophilus influenzae* typu b (Hib). Ostatní typy či neopouzdřené kmeny *Haemophilus influenzae* působí většinou respirační onemocnění nebo jsou nalézány ve zdravé populaci, aniž působí onemocnění. Závažná onemocnění způsobená Hib probíhají zejména jako meningitida, epiglotitida, bakteriemie či septicemie, pneumonie a artritida.

Situace Hib závažných onemocnění v České republice byla hodnocena ve studii Interní Grantové Agentury (IGA) MZ ČR (75 mikrobiologických laboratoří ČR) v období 1990–1993, zdetekovala podhlášenost Hib meningitid a absenci hlášení Hib epiglotitid. Byla kalkulována nemocnost Hib meningitid ve věkové skupině 1–4 roky, nepřesahující 10/100 000. Další studie IGA MZ ČR na klinických pracovištích České republiky za období 1994–1997 vykázaly ve věkové skupině do 5 let věku nemocnost Hib meningitid 12/100 000 a všech invazivních Hib onemocnění 28/100 000.

Hlavní hygienik České republiky uložil v roce 1998 Státnímu zdravotnímu ústavu vypracovat návrh metodického návodu k zajištění surveillance programu invazivních onemocnění způsobených Hib. Tento metodický návod byl publikován ve Věstníku MZ ČR v dubnu 1999 (4) a jeho hlavní body jsou následující: klinická definice onemocně-

Tabulka 1. Hemofilové invazivní onemocnění – 1999 – věková distribuce klinických forem

Věková skupina	Klinická forma				CELKEM
	Epiglotitida	Meningitida	Septikémie	Pneumonie	
0–11 m		12	3	1	16
1–4 r	28	38	1	2	69
5–9 r	6	4	1		11
25–34 r	1			1	2
35–44 r	1				1
45–54 r				1	1
65 + r			1		1
CELKEM	36	54	6	5	101
%	35,6	53,5	5,9	5,0	100,0

ní, laboratorní diagnostika, klasifikace onemocnění, systém hlášení, epidemiologické šetření, opatření v ohnisku invazivního onemocnění způsobeného Hib, zajištění spolehlivosti a kompletnosti hlášení, laboratorní vyšetření.

Klinická definice Hib invazivního onemocnění sledovaného v programu surveillance zahrnuje následující klinické projevy:

- meningitida
- epiglotitida
- bakteriemie-septikémie
- pneumonie
- artritida
- jiné závažné definované syndromy

Podle provedené laboratorní diagnózy je Hib invazivní onemocnění klasifikováno následovně:

- suspektní případ (pouze u epiglotitidy) = klinicky diagnostikovaná, tj. laryngoskopicky ověřená flegmona epiglottis, bez laboratorního potvrzení
- pravděpodobný případ = některý z výše uvedených klinických projevů + bezkultivační průkaz *H. influenzae* b z likvoru, krve či jiných tělních tekutin (za normálních podmínek sterilních)
- potvrzený případ = některý z výše uvedených klinických projevů + kulturační průkaz *H. influenzae* b z likvoru, krve či jiných tělních tekutin (za normálních podmínek sterilních)

Celorepublikový program surveillance byl zahájen v roce 1999. V souladu s metodickým návodem zasílá hygienická služba pomocí EPIDATU (= počítačové hlášení infekčních onemocnění) hlášení do SZÚ a mikrobiologové posílají do SZÚ kmeny odpovídající stanoveným kritériím. U všech kmenů je kromě identifikace podle standardních metod (8) a typizace vyšetřena i citlivost na antibiotika (9). V SZÚ jsou průběžně aktualizovány dvě databáze (EPIDAT a mikrobiologická), jsou pravidelně srovnávány s cílem dosáhnout jejich maximální shody a z obou databází je průběžně tvořena databáze aktivní surveillance.

V roce 1999 bylo zjištěno celkem 101 invazivních Hib onemocnění (3), z nichž 53,5 % byla meningitida, 35,6 % epiglotitida, 5,9 % septicemie a 5,0 % pneumonie – tabulka 1. Díky rozšíření sledovaných klinických forem, zejména o epiglotitidu, byl v roce 1999 zjištěn téměř dvojnásobný počet

Hib invazivních onemocnění oproti roku 1998 (101 oproti 59). Rok 1999 byl prvním rokem, kdy byly v České republice povinně vykazovány epiglottitidy způsobené Hib a rovněž byla k dispozici první hlášená data o Hib pneumonii a septicémii. Počet Hib meningitid zůstal v roce 1999 prakticky stejný jako v předchozích letech.

Nemocnost dětí ve věku do 5 let, které přicházejí v úvahu při vakcinaci, byla v roce 1999 pro všechny klinické formy invazivního Hib onemocnění 18,3/100 000, pro Hib meningitidu 10,8/100 000 a pro Hib epiglottitidu 6,0/100 000. Podíl invazivních Hib onemocnění u dětí do 5 let věku v roce 1999 představoval 84,1 % a spolu s věkovou skupinou 5–9 roků 95,0 %. Ve starších věkových skupinách jsou invazivní Hib onemocnění zjišťována zcela vzácně.

Tabulka 1 ilustruje, že jsou určité rozdíly ve věkové distribuci jednotlivých klinických forem Hib onemocnění: v roce 1999 byla ve věkové skupině 0–11 měsíců zjištěna převaha meningitidy – 12 meningitid z 16 Hib invazivních onemocnění (s nulovým výskytem epiglottitidy), zatímco ve věkové skupině 1–4 roků se meningitida a epiglottitida vyskytují téměř stejně frekventně (z 69 Hib invazivních onemocnění je 38 meningitid a 28 epiglottitid).

Absolutní počty invazivních onemocnění a úmrtí způsobených Hib, které byly v České republice zjištěny v období 1987–1999, jsou zachyceny v tabulce 2. Data z jednotlivých let jsou však těžko srovnatelná, protože do roku 1998 byla z invazivních hemofilových onemocnění hlášena pouze meningitida. Přesto je pohled na tuto tabulku instruktivní: jednak dokládá významný vliv sledování širšího spektra klinických forem invazivních Hib onemocnění na zvýšení zjištěného počtu tohoto onemocnění při surveillance

Tabulka 2. Hemofilové invazivní onemocnění v České republice 1987–1999

ROK	Počet onemocnění	Počet úmrtí	Smrtnost %
1987*	75	0	0
1988*	63	3	4,8
1989*	57	1	1,7
1990*	52	1	1,9
1991*	53	0	0
1992*	56	1	1,8
1993***			
1994*	59	1	1,7
1995*	59	0	0
1996*	47	3	6,4
1997*	63	1	1,6
1998*	61	1	1,6
1999**	101	1	1,0

*1987–1998 = pouze meningitida

**1999 = meningitida + epiglottitida + septicémie + pneumonie

***data nejsou k dispozici

zahájeném v roce 1999, jednak napovídá, že počet úmrtí na invazivní Hib onemocnění s největší pravděpodobností není v České republice dramatický. Smrtnost Hib invazivních onemocnění se v letech 1987–1998 pohybovala v rozmezí 0–6,5 % (0–3 úmrtí ročně). Surveillance program detekoval v roce 1999 pouze jedno úmrtí ze 101 onemocnění (smrtnost 1,0 %).

Predběžná data surveillance z roku 2000 potvrzují výsledky zjištěné v roce 1999.

Je nezbytné pokračování surveillance v příštích letech i v podmínkách zavedení Hib vakcíny do pravidelného očkování dětí, které je v České republice plánováno v roce 2001. Jak ukazují zkušenosti z jiných zemí, pokračující surveillance umožní sledování účinnosti Hib vakcinace.

Literatura

1. Dagan R, Fraser D, Roitman M et al.: Effectiveness of a nationwide infant immunization program against *Haemophilus influenzae* b. *Vaccine* (1999) 17 (2): 134–141.
2. Kříž B. Srovnání imunogenicity čtyř očkovacích látek. *Zprávy Centra Epidemiol. Mikrobiol.*, 1998, 358–360.
3. Křížová P, Lebedová V., Beneš Č. Surveillance závažných onemocnění způsobených *Haemophilus influenzae* b v České republice v roce 1999. Část I. Výsledky analýzy surveillance dat. *Zprávy Centra Epidemiol. Mikrobiol.*, 2000, 5: 202–206.
4. Metodická opatření – Zajištění surveillance programu invazivních onemocnění způsobených *H. influenzae* b. *Věstník MZ ČR*, duben 1999 (částka 3), 1–4.
5. Peltola H. *Haemophilus influenzae* type b disease and vaccination in Europe: lessons learned. *Pediatr. Infect. Dis. J.* (1998) 17 (9 Suppl.): 126–132.
6. Peltola H., Aavitsland P., Hansen K.G. et al. Perspective: a five-country analysis of the impact of four different *Haemophilus influenzae* type b conjugates and vaccination strategies in Scandinavia. *J. Infect. Dis.* (1999) 179 (1): 223–229.
7. Salisbury D. M. The introduction of *Haemophilus influenzae* type b immunization into the United Kingdom: practical steps to assure success. *Pediatr. Infect. Dis. J.* (1998) 17 (9 Suppl.): 136–139.
8. Urbášková P., Křížová P. Doporučená metoda: Bakteriologická diagnostika infekcí způsobených *Haemophilus influenzae*. *Zprávy Centra Epidemiol. Mikrobiol.*, 1998, 10: 398–401.
9. Urbášková P., Wünschová M., Lebedová V. Surveillance závažných onemocnění způsobených *Haemophilus influenzae* b v České republice v roce 1999. Část II. Výsledky vyšetření citlivosti k vybraným antibiotikům. *Zprávy Centra Epidemiol. Mikrobiol.*, 2000, 5: 206–208.
10. Vyhláška MZ ČR: O očkování proti infekčním nemocem – z 6. 12. 2000. Zákon č. 439/2000 Sbírky zákonů.
11. Wenger J. D. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b disease and impact of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines in the United States and Canada. *Pediatr. Infect. Dis. J.* (1998) 17 (9Suppl.): 132–136.