

OČKOVÁNÍ PROTI VARICELLE

MUDr. Daniel Dražan

ordinace PLDD, Jindřichův Hradec

Varicellou může onemocnět jen v České republice až 100 000 lidí ročně. Vývoj očkování proti této nemoci začal již před více než 30 lety a již 10 let se plošně očkuje ve Spojených státech amerických. Živá atenuovaná očkovací látka proti varicelle je účinná a bezpečná. Je možné ji očkovat od 1 roku věku v 1 dávce, od 13 let ve 2 dávkách, kontraindikacemi jsou systémová hypersenzitivita na některou složku vakciny, gravidita, závažný defekt buněčné imunity a chronická terapie aspirinem. V budoucnu se dá očekávat očkování 4-vakcinou mohlili-parotitis-rubella-VZV (MMR-V).

Klíčová slova: VZV, varicella zoster virus, varicella, plané neštovice, herpes zoster, očkování, vakcinace, imunogenita, protektivita, nežádoucí účinky, Oka.

VACCINATION AGAINST VARICELLA

Up to 100 000 people can be affected by chickenpox in the Czech Republic each year. The development of vaccination against this disease began more than 30 years ago and routine VZV immunization has been under way in the USA for more than 10 years. Live attenuated vaccine against chickenpox is effective and safe. It can be applied in 1-dose regimen since 12 months of age, in 2-dose regimen since 13 years of age. It is contraindicated with systemic hypersensitivity to any compound of the vaccine, in pregnancy, with serious cellular immune deficiencies and with chronic aspirin therapy. Immunization with MMR-VZV tetravaccine can be expected in future.

Key words: VZV, varicella zoster virus, varicella, chickenpox, herpes zoster, shingles, vaccination, immunogenity, protectivity, adverse events, Oka.

Pediatr. pro Praxi, 2006; 3: 130–133

Úvod

Varicella patří k nejčastějším infekčním onemocněním na světě. V České republice je hlášeno kolem 50 000 případů ročně, skutečný počet případů by mohl být významně vyšší. Průběh onemocnění je většinou nezávažný, někdy ale může dojít k těžkým komplikacím a výjimečně i k úmrtí. K nejčastějším příčinám morbidit i mortality patří pneumonie, CNS komplikace, sekundární infekce a krvácivé komplikace. Mezi nejrizikovější skupiny těžkého onemocnění patří imunokompromitovaní jedinci a novorozenci matek, které onemocní v období kolem porodu. Ti tvoří ale jen malou skupinu obyvatelstva, většina komplikovaných případů s nutností hospitalizace je nepředvídatelná, není vázána na žádné známé rizikové faktory a dochází k ní u zcela zdravých jedinců. Varicella není vzácná v dospělém věku, kdy je průběh onemocnění často těžší a komplikovanější. V éře účinné a bezpečné očkovací látky není důvod možnost ochrany proti tomuto nepříjemnému a potenciálně nebezpečnému onemocnění nevyužít.

Historie

Vývoj očkovací látky zahájil v Japonsku již v roce 1970 Takahashi izolací viru z vesikulární tekutiny nemocného chlapce, jehož příjmení Oka dodnes nese očkovací kmen viru VZV. První očkovací látka byla uvedena na trh v roce 1984, v roce 1995 bylo očkování proti VZV doporučeno jako součást rutinního očkovacího kalendáře americkým Poradním výborem pro imunizační postupy (Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP) a Ame-

rickou akademií pediatrie (AAP), v dalších letech bylo zavedeno rutinní očkování i v dalších zemích (Uruguay, Kanada, Německo, Austrálie). V České republice byla registrována očkovací látka Varilrix firmy GlaxoSmithKline v roce 2002 a o rok později začala být běžně dostupná na našem trhu. Nejdále jsou s očkováním Spojené státy, které dosáhly proočkovanosti v cílových skupinách 85 %.

Typ vakciny

Všechny očkovací látky proti VZV obsahují živé oslabené viry kmene Oka, odlišují se pouze v počtu pasážování, počtu virových částic (PFU – plaque-forming units) a obsahu pomocných látek. Na našem trhu je dostupná očkovací látka vyráběná v Belgii firmou GlaxoSmithKline. Vakcína se vyrábí též v USA (Merck), Francii (Aventis Pasteur), Japonsku (Biken).

Pro ochranu před primární i rekurentní VZV infekcí je nezbytná indukce buněčné imunity (CMI – cell mediated immunity). Inaktivované viry nebo subjednotkové virové antigeny většinou jen slabě indukují CMI, proto se již od počátečního vývoje vakciny používá živý oslabený virus.

Účinnost

Imunogenita i protektivita vakciny je závislá na dávce a věku očkovaného, celulární i humorální reakce je nižší u adolescentů a dospělých. K serokonverzi dochází v 99 % po 1. dávce u dětí do 12 let, od 13. roku je stejný stupeň serokonverze až po 2. dávce. Titry protilátek jsou po vakcinaci 8–10× nižší než

po přirozené infekci. U adolescentů a dospělých je nižší humorální i CMI reakce, 1. dávka může u starších dětí a dospělých selhat až ve 20 %. Při imunokompromisu (např. při leukémii) je protilátková reakce po 1. dávce přítomná, ale nízká, k CMI reakci dochází u většiny pacientů.

Protilátky jsou konzistentně detekovány nejdříve 10–14 dní po imunizaci, buněčná imunita dříve, k reaktivitě kožních testů dochází už 4 dny po imunizaci.

Ochrana před těžkým onemocněním je výrazně vyšší než celková ochrana a je závislá na dávce vakciny (koreluje s imunogenitou). Ochrana před všemi formami varicelly je 70–90 %, před typickou varicellou více než 95 %, před těžkým průběhem až 100 %. Při postexpozici profylaxi (do 3 dnů po expozici) je účinnost ochrany 65–100 %, ochrana před těžkou infekcí 100 %. Tento velmi rychlý nástup imunity je dán celulární reakcí, kožní test může být reaktivní již 4 dny po vakcinaci. U dospělých je protektivní účinnost o něco nižší než u dětí (75 %), ale průlomové infekce jsou i u nich mírné. Protektivita očkovaných leukemiků je podobná jako u zdravých (86 %) a průlomové infekce jsou též mírné.

Modifikovaný varicella-like syndrom

Průlomové případy varicelly se označují jako modifikovaný varicella-like syndrom (MVLS). Toto onemocnění je výrazně méně závažné než typická nemodifikovaná infekce (tabulka 1).

MVLS je potenciálně infekční a děti s tímto mírným onemocněním by měly být vyloučeny z kolektivu do zhojení krustami nebo pokud nejsou vesikuly

až do doby, když se již neobjevují nové léze. Očkovaní jedinci mají poloviční infekčnost ve srovnání s typickou infekcí (závislost na počtu lézí, při více než 50 lézích stejná infekčnost jako u neočkovaných).

Perzistence imunity

Imunita je dlouhodobá, neexistuje žádný průkaz vyhasínání. Zatím nebyla stanovena potřeba boosteru, ale v USA se začíná uvažovat o podání 2 dávek již u malých dětí, z důvodu snižování expozice přirozené infekci při vysoké proočkovanosti populace. Tyto expozice slouží pro očkování jedince jako přirozený booster imunity. V našich podmínkách nulové proočkovanosti není třeba uvažovat o přeočkování druhou dávkou.

Očkování a herpes zoster

V posledních letech přibývá důkazů o tom, že očkování proti varicelle snižuje incidenci herpes zoster u očkovaných jedinců. Teoreticky se uvažuje o několika mechanismech, které mohou být podstatou tohoto jevu: Atenuovaný virus se hůře replikuje, čímž dává nižší příležitost k latenci, má nižší schopnost reaktivace a může mít nižší přístup k senzoryckým nervům, protože při očkování je nižší incidence viremie a infekce kůže.

Kontakty s případy přirozené infekce představují pro dospělou populaci, která již primoinfekci v naprosté většině prodělala (ale její buněčná imunita se s věkem zhoršuje), přirozenou reimmunizaci (booster). Podle některých představ tak primoinfekce dětí chrání dospělou populaci před pásového oparem. Proto se vyskytly obavy z toho, že snížení počtu přirozených primoinfekcí může způsobit nárůst případů pásového oparu v dospělé populaci. Tyto obavy se zatím nepotvrdily. Významná data také svědčí pro to, že aplikace atenuovaného kmene VZV starším lidem může snížit riziko zosteru boosterováním humorální i buněčné imunity. V nejbližší době se očekává registrace očkovací látky proti herpes zoster pro starší dospělé v USA (Food and Drug Administration – FDA), která obsahuje identický kmen VZV jako vakciny proti varicelle (kmen Oka).

Nežádoucí účinky

Očkování proti varicelle je bezpečné. Jako u řady dalších vakcín jsou nejčastějšími nežádoucími účinky mírné lokální reakce, bolest, erytém, otok (až 30 %), k horečce dochází asi v 10 %. Většina varicelliformních vyrážek během 14 dní po očkování je způsobena divokým virem. Závažné nežádoucí účinky jsou extrémně vzácné.

Kontraindikace

Jsou podobné jako u MMR vakciny. Absolutní kontraindikací je systémová hypersenzitivita na před-

chozí dávku, želatinu nebo neomycin. Gravidita patří též ke kontraindikacím, i když zatím nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky, chybí dostatečné studie. I po očkování by žena ještě alespoň 4 týdny neměla otěhotnět, dle příbalového letáku očkovací látky Varilrix dokonce 3 měsíce. Pokud byla omylem vakcína aplikována během gravidity nebo žena otěhotněla do 4 týdnů po očkování, není to indikací k přerušení gravidity. Očkování osob, jež jsou v kontaktu s těhotnou ženou, není kontraindikované, a v případě její vnímavosti vůči varicelle je dokonce vhodné.

Těžké poruchy buněčné imunity jsou též kontraindikací, s některými výjimkami, při některých imunodeficitech je očkování naopak vhodné. Očkování jedinců, kteří jsou v kontaktu s imunokompromitovaným jedincem není kontraindikováno, naopak očkováním zdravého kontaktu chráníme imunokompromitovaného jedince, u kterého je očkování kontraindikované.

Při varicelle je kontraindikována kyselina acetylsalicylová z důvodu rizika Reyeova syndromu. Pro očkování VZV při chronické terapii kyselinou acetylsalicylovou nejsou a pravděpodobně nebudou dostatečná data, a proto je chronická terapie aspirinem další kontraindikací očkování.

Očkovací schéma a indikace

Dávka vakciny je stejná pro všechny věkové kategorie, 0,5 ml se aplikuje subkutánně do oblasti deltového svalu. Dle příbalového letáku Varilrixu je možné očkovat od 9 měsíců věku, před 12. měsícem může být ale účinnost nedostatečná z důvodu interference transplacentárně přenesených mateřských protilátek, proto je vhodnější podání až po prvních narozeninách. Poradní výbor pro imunizační postupy (ACIP – Advisory Committee for Immunization Practices) a Americká akademie pediatrie (AAP) doporučuje rutinní očkování dětí ve věku 12–18 měsíců a všech vnímavých starších dětí, adolescentů i dospělých. Dětem do 13 let se dává pouze 1 dávka, nad tuto věkovou hranici 2 dávky 4–8 týdnů po sobě. V budoucnu se může očkovací schéma měnit ve prospěch 2 dávek i u menších dětí, zejména v zemích, kde v důsledku rutinního očkování nedochází k přirozené reimmunizaci. Otázka počtu dávek se může vyřešit kombinací s MMR vakcinou a očkováním 2 dávek MMR-V místo současných 2 dávek MMR.

Při očkování starších dětí a dospělých s potřebou 2 dávek může být vzhledem k vysoké seroprevalenci v tomto věku ekonomicky výhodné před vakcinací odebrat serologii a očkovat jen seronegativní jedince. Na druhou stranu očkování bez vyšetření protilátek není chybou, není zatíženo zvýšeným bezpečnostním rizikem a při nedetekované seropozitivitě může sloužit jako booster imunity.

Neimunní dítě neimunní gravidní matky by mělo být očkováno, zejména z důvodů prevence fetální a těžké neonatální varicelly. Riziko varicelly je u dětí každoročně 9%, to znamená v období gravidity matky riziko asi 7%. Pokud je varicella v domácnosti, riziko infekce neimunního jedince (gravidní matky) je až 90%. Neimunní jedinec, který je v domácnosti v kontaktu s pacientem na chronické terapii aspirinem, by měl být očkován.

Vakcína je vhodná pro všechny vnímavé osoby, to znamená i pro dorostence a dospělé. Zejména bychom měli dbát na očkování osob, které žijí nebo pracují v místě, kde je možný výskyt VZV infekce (učitelé malých dětí, zaměstnanci denních center, studenti, personál i chovanci výchovných ústavů, vojenský personál, adolescenti a dospělí žijící s dětmi). Též bychom měli očkovat neimunní ženy, které jsou v plodném věku (a nejsou těhotné). Cestování do oblastí s nižší dostupností lékařské péče může být též vhodnou indikací k očkování.

Postexpoziční vakcinace může být indikována pro neimunní blízké kontakty do 3 dnů po expozici.

Současné vakcinace a interakce

Očkování proti VZV je možné aplikovat současně s jinými vakcínami (například MMR, DTP, DTaP-Hib-HBV-IPV atd.). Dvě živé parenterální očkovací látky (např. MMR a VZV vakcína) by se měly podat současně, a nebo mezi nimi dodržet interval nejméně 4 týdnů. Vakcína může být inhibována krevními produkty obsahujícími protilátky, tato interference může trvat déle než 3 měsíce, délka interference je závislá na množství specifických protilátek obsažených v daném krevním produktu. Po aplikaci krevních produktů bychom měli imunizaci odložit o 5 měsíců, eventuálně v závislosti na dávce podaných protilátek. V případě, že je vakcína podána dříve než v doporučeném intervalu po krevním produktu, očkování je nutno opakovat, pokud není serologicky prokázána reakce. Protilátky obsahující produkty je možné podat nejdříve 14 dní po živé vakcině, pokud se aplikují dříve, je třeba potvrdit laboratorně serokonverzi nebo vakcinaci opakovat. Stejně pravidlo platí při současné aplikaci s produkty obsahujícími protilátky. Antivirotika proti herpesvirům mohou oslabit reakci na živou atenuovanou varicellovou vakcínu a měla by se pokud možno vysadit nejméně 24 hodin před aplikací vakciny. O interferenci s tuberkulinovým kožním testem (PPD) nejsou data, a měla by se dodržovat stejná pravidla jako při očkování MMR (PPD současně s vakcinou nebo PPD odložit o 4 týdny).

Přínos očkování proti varicelle

Ve Spojených státech amerických se rutinně očkuje již od roku 1995 a od té doby se význam-

Tabulka 1. Srovnání MVLS a typické infekce

	MVLS	přirozená infekce
charakter lezí	predominantně makulopapulární	typická varicella
průměrný počet lézí	30–50	300–500
více než 500 lézí	1,7 %	17 %
horečka nad 39 °C	méně než 3 %	15 %
trvání	5–6 dní	7 dní

ně snížila incidence varicelly, snížil se výskyt komplikací a nutností hospitalizace v souvislosti s varicellou. Před zahájením rutinního očkování umíralo v USA v souvislosti s VZV infekcí asi 100 lidí ročně, v dnešní době je to kolem 10 lidí, a ti buď nejsou očkováni, nebo jsou imunokompromitováni. Takovýto celospolečenský přínos můžeme však očekávat jen při vysoké proočkovanosti populace při zavedení celoplošného rutinního očkování. Farmakoeconomické analýzy z různých zemí ukazují na ekonomickou přínosnost plošné vakcinace. Úspor je možné dosáhnout především v nepřímých nákladech spojených s pracovními absencemi pro hlídání nemocných dětí, což bohužel není dostatečný motiv pro zdravotní pojišťovny či státní úřady k úhradě vakcinace. Přímé náklady na onemocnění, do nichž patří náklady na

hospitalizaci a ambulantní péči, pravděpodobně nedosahují výše prostředků vložených do plošné vakcinace.

Pro očkování jedince očkování významně snižuje nepříjemnosti a utrpení spojené s varicellou, snižuje riziko hospitalizace v souvislosti s varicellou a chrání před sice velmi vzácným, ale ne vyloučeným úmrtím při varicellové infekci. Očkování též chrání před šířením infekce, což může být velmi výhodné u kontaktů vysoce rizikových osob (imunokompromitovaní, těhotné). Pro rodinu očkování odvrací nutnost ošetřování dítěte, což může být v závislosti na příjmu rodiny i ekonomicky výhodné.

Bohužel existují i určité obavy z jen částečné proočkovanosti populace, která by mohla významně změnit epidemiologii varicelly s posunem onemoc-

nění do vyšších věkových kategorií s vyšším rizikem komplikací.

Budoucí vývoj

Ve USA již byla schválena očkovací látka MMR-V (marbilli-mumps-rubella-varicella) pro děti ve věku 12 měsíců až 12 let (ProQuad, Merck & Co., Inc.), v České republice a dalších zemích probíhají klinické studie na stejnou očkovací látku firmy GlaxoSmith-Kline pod názvem Priorix-Tetra, která je již registrována v Austrálii. Tato kombinace se ukázala být srovnatelně účinná a bezpečná jako oddělené podání MMR vakciny a VZV vakciny. Lze očekávat, že v budoucích letech bude stejná kombinace registrována i v České republice a ve vzdálenější budoucnosti se tato 4-vakcína může stát součástí našeho rutinního očkovacího kalendáře. V budoucnu se dá též očekávat registrace vakciny proti herpes zoster.

Literatura u autora

MUDr. Daniel Dražan

ordinace PLDD

Ruských legii 352/III., 377 01 Jindřichův Hradec

e-mail: daniel.drazan@quick.cz