

Nové trendy v očkování

prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Hradec Králové

Systém očkování v České republice má dlouholetou tradici. Nové poznatky jsou průběžně aplikovány a ovlivňují zejména pediatriickou praxi, ale promítají se i do preventivních programů praktických lékařů pro dospělé. Aktuální změna imunizačního kalendáře zavádí adolescentní posilovací dávku proti pertusi, posunuje přeočkování proti tetanu a ruší další dávky BCG nad rámec základního schématu. Letos bude zavedena v plošném, ale nepovinném režimu konjugovaná vakcína proti pneumokokům. Zavádění dalších nových vakcín je limitováno zejména ekonomickými aspekty. Kromě vakcín proti infekčním chorobám se postupně objevují i vakcíny protinádorové, proti kouření a další.

Klíčová slova: očkování, očkovací kalendář, adjuvans.

New trends in immunization

System of immunization has a long tradition in the Czech Republic. New knowledge is step by step applied and influences particularly paediatric practice, however is projected into new preventive programmes of general practitioners for adults, too. Actual change of immunization calendar introduces the adolescent booster dose against pertussis, moves booster against tetanus and abolishes additional BCG doses beyond the scope of basic schedule. A conjugated pneumococcal vaccine will be introduced in mass, but not obligatory regimen since the next year. Implementation of the next new vaccines is limited particularly with economic aspects. Beside of vaccines against infectious diseases appear gradually anti-cancer, anti-smoke vaccines and others.

Key words: immunization, immunization calendar, adjuvans.

Interní Med. 2009; 11(2): 66–70

Vakcinologie jako obor se celosvětově velmi prudce rozvíjí a přináší řadu trendů, které se objevily v posledních několika letech. I uplynulý rok přinesl mnoho zajímavých poznatků jak na bázi teoretické, tak praktických aplikací. Světová zdravotnická organizace rozděluje vakcíny do tří kategorií. Ty, které byly v naprosté většině zemí celého světa již zavedeny v rámci rozšířeného programu imunizace (EPI) jako vakcíny proti záškrtu, černému kašli, tetanu, dětské obrně, spalničkám, zarděnkám, příušnicím, BCG, virové hepatitidě typu B, *H. influenzae b*. Tento úspěšný program vedl od svého zavedení v roce 1974 k postupnému zvýšení proočkovanosti z 5 % během více než 30 let až na současných více než 80 % (v roce 2007 proočkovanost v celosvětovém měřítku dosáhla 81 % u trojdávkového schématu proti záškrtu, černému kašli, tetanu, 82 % u očkování proti dětské obrně a stejné hodnoty u spalniček). Cílem je zvýšit celkovou proočkovanost na 90 % do roku 2010. Ukazuje se však, že celý problém ještě zdaleka nebyl vyřešen. Opakovaně deklarovaná celosvětová eliminace dětské obrny stále ještě nenastala a nedaří se ani plnit cíle kontroly spalniček a zarděnek, čehož důkazem jsou epidemie, které se vyskytují i v nejvyspělejších zemích Evropy (3, 8). V současné době jsme exponováni boomer nových očkování. Proces byl zahájen registrací konjugované pneumokokové vakcíny, která

byla následně zavedena do plošného schématu v USA a poté i v dalších zemích, které byly schopny tuto vakcínu hradit. Další alternativou, jak rozšířit plošný očkovací kalendář, je zavedení imunizace proti rotavirům u dětské populace do 6 měsíců věku a očkování proti lidským papilomavirům pro populaci adolescentek, nejlépe před zahájením pohlavního života.

Pravděpodobně nejzásadnějším současným průlomovým objevem je reverzní vakcinologie. Tento princip byl použit při konstrukci meningokokové vakcíny firmou Novartis proti meningokoku typu b. Právě reverzní vakcinologie umožnila překonat zatím největší překážku v přípravě úspěšných kandidátních vakcín – enormní variabilitu různých kmenů, díky které byla například velmi dobrá novozélandská vakcína v našich podmínkách nepoužitelná. S novou meningokokovou vakcínou probíhá řada studií, jedna z klíčových i na území České republiky. Princip reverzní vakcinologie má široké uplatnění a teoreticky může být vytvořena vakcína, která pokryje všechny typy pneumokoků. Takovýto postup však může mít i své negativní stránky, neboť nepochybná náhrada jinými bakteriemi není zcela v tuto chvíli predikovatelná.

V nepříliš vzdálené budoucnosti nás očekává pravděpodobně i očkování proti hepatitidě typu C, malárii, nová vakcína proti tuberkulóze, slibně se jeví nové kandidátní vakcíny proti chřipce

na bázi M2 proteinu, které by vyřešily variabilitu chřipkových kmenů a umožnily by očkování s více-sezónní účinností. Příliš optimističtí zatím nejsme u vakcíny proti HIV.

Ukazuje se, že budoucí vakcíny nebudou působit pouze na poli boje proti infekčním chorobám. Již dnes je jisté, že prudký rozvoj nastane zejména v oblasti neinfekčních onemocnění. V současnosti existují již kandidátní vakcíny proti zubnímu kazu (Oragenics, nyní ONI Biopharma), protinávykové vakcíny jako vakcína proti kouření (NicVAX společnosti NBI Biopharmaceuticals) a celá řada různých kandidátních protinádorových vakcín, a to nejen preventivních, ale i terapeutických. Jednou z nich je vakcína proti ne-malobuněčnému karcinomu plic (kandidátní vakcína GSK 249553). Redukce recidiv u onkologických pacientů dosáhla při jejím použití slibných 27 %.

Současným trendem je používání adjuvans. Adjuvans jsou anorganické či organické chemické látky, makromolekuly nebo celé buňky některých usmrčených bakterií, které zesilují imunitní reakci na podaný antigen. Používají se jako nezbytné složky vakcín. Mezi klasická adjuvans patří anorganické sloučeniny: hydroxid hliníkový, fosforečnan hliníkový, fosforečnan vápenatý nebo minerální oleje jako parafinový olej. Adjuvans může posílit imunitní reakci na antigen prodloužením přítomnosti antigenu v krvi,

může napomáhat pohlcení antigenu buňkami prezentujícím antigen či aktivovat makrofágy a lymfocyty, případně podporuje produkci cytokinů. Příkladem moderního adjuvans je adjuvans vakcíny proti rakovině děložního čípku obsahující AS04. Tento adjuvantní systém indukuje vyšší a delší protilátkovou odpověď proti HPV 16 a HPV 18, ale také mnohem silnější specifickou imunitní paměť ve srovnání s hodnotami pozorovanými po vakcinaci s aluminiovou solí.

Rozvíjí se i používání nových aplikačních metod zejména perslizničních či perkutánních. Obecně se ale ukazuje, že nové aplikační metody mají svá úskalí vzhledem k dávkování, technice aplikace, individuální variabilitě a dalším. Jejich praktická využitelnost tedy nemusí být zcela bezproblémová (5).

Česká republika chce zavést plošně očkování proti pneumokokům konjugovanou vakcínou v nejnižší věkové kategorii. U pneumokokového očkování celosvětově nadále pokračuje diskuze nad schématy 2+1 versus 3+1. Přes praktické úspěchy schémat 2+1, které jsou jednoznačně motivovány hlavně ekonomickou úsporou, přetrvává diskuze ohledně hladin protilátek a zejména opsonofagocytózy. V průběhu roku se objevila zpráva o urychlení vývoje 13valentní pneumokokové vakcíny firmy Wyeth. Je odůvodněný předpoklad, že se tato vakcína objeví na trhu s nevelkým odstupem od 10valentní konjugované pneumokokové vakcíny s proteinem D firmy GSK. Není pochybností o přidané hodnotě těchto vakcín ve srovnání se stávající sedmivalentní vakcínou. Odborníci se však přou o to, zda-li 13 sérotypů je více než 10 plus netypovatelný *Haemophilus influenzae*. To zřejmě prokáže až čas a může se stát, že výsledky budou odlišné podle jednotlivých lokalit a konkrétního břemena pneumokokových onemocnění a frekvence otitid. Klíčovou roli bude hrát zejména zastoupení jednotlivých sérotypů v dané lokalitě (6).

Očkování je upraveno řadou národních i mezinárodních právních norem a rovněž registrace vakcín je velmi přísně kodifikována. Celý proces přípravy vakcín podléhá principům správné klinické a laboratorní praxe a vlastní registrace znamená, že očkovací látka je odpovídajícím způsobem bezpečná a účinná. Rozhodující roli v registračním procesu hraje EMEA (Evropská agentura pro léčiva), pokud je vakcína registrována centrálně v EU, případně SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv) v případě národní registrace. Na národní úrovni existuje komplex norem, které řeší problematiku očkování v kontextu veřejného zdravotnictví, ale i veterinárních opatření.

Základní normou je vyhláška č. 537/2006 Sb. o očkování a infekčních nemocech, která se v současné době novelizuje. Tato vyhláška vychází ze zákona O ochraně veřejného zdraví č. 258/2000 Sb. a následně zákona č. 471/2005 Sb. v úplném znění zákona O ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů, jak vyplývá z pozdějších změn. Souvisejícími normami jsou i zákon č. 399/2003 o nemocech přenášených ze zvířat na člověka a zákon 255/2003 Sb. O správné lékařské praxi a přípravě léčivých přípravků. Českou republiku čeká zřejmě od 1. ledna 2009 zásadní organizační změna v očkování. Po řadě let by měl být změněn systém financování, kdy vakcíny by měly být hrazeny ze zdravotního pojištění, i když nadále bude zakotvena povinnost očkování ve vyhlášce. Experimentem v této oblasti se podle stávajícího návrhu má stát nově zaváděné očkování proti pneumokokům, které bude plošně, hrazené pojištěním, ale nebude pokryté povinností podle vyhlášky, takže bude dobrovolné. Jde o jakýsi experiment, jak bude princip dobrovolnosti v našich podmínkách fungovat. O budoucím modelu ve finále rozhodnou až poslanci.

Pravidelné očkování (povinné očkování) zůstane nadále v povinném režimu. Jedná se o očkování všech fyzických osob určitých věkových skupin nebo očkování skupin fyzických osob vymezených vyšším rizikem infekce z důvodů jiných než pracovních, u kterých nebyla zjištěna kontraindikace očkování. V podmínkách České republiky jde o očkování proti tuberkulóze, záškrtu, tetanu, dávivému kašli, invazivnímu onemocnění vyvolanému původcem *Haemophilus influenzae* typu b, přenosné dětské obrně, virové hepatitidě typu B, spalničkám, zarděnkám a příušnicím, chřipce, pneumokokovým nákazám. Zákon stanoví povinnost fyzické osoby, která je hlášena k trvalému pobytu na území České republiky, cizinci, kterému je na území České republiky povolen dlouhodobý pobyt, podrobit se pravidelnému očkování v určených termínech a stejně tak i případnému vyšetření před, nebo po očkování. Pokud se osoba danému očkování nepodrobí, orgán ochrany veřejného zdraví jí stanoví zdravotnické zařízení, které očkování provede. O případných kontraindikacích a odložení očkování rozhoduje očkující praktický lékař. O trvalých kontraindikacích rozhoduje odborný lékař. Intervaly očkování stanovuje na národní úrovni očkovací kalendář, který na základě definovaných kritérií určuje skladbu, pořadí a odstupy jednotlivých používaných vakcín. Povinnost být očkovan má celou řadu výhod, zejména vysokou proočkovanost, která u nás dosahuje

u BCG 98,5 %, DTP 97,0–98,7 %, Polio 96,7 %, Hib 97,0 %, MMR 96,7 % a hepatitidy B kolem 87,2 % (při porodu). Při stávajícím používání hexavakcíny se však rozdíl mezi jednotlivými očkováními ve vztahu k proočkovanosti v budoucnu logicky výrazně setrou (8). Nevýhodou povinného očkování je naopak jakási nesvoboda, která je některými odpůrci vnímána jako neoprávněný zásah do svobodných práv jednotlivce. Povinnost v očkování je v globálním měřítku často nahrazována informovanou dobrovolností, přesto zůstává ve fungujících systémech proočkovanost nad hladinou 90–95 % zachována. Do budoucna musíme i my uvažovat o této změně. Ve skutečnosti se ale jedná o jakousi pseudodobrovolnost, neboť nepřímými mechanismy je občan stimulován k většinovému jednání, tedy k očkování. Je třeba zdůraznit, že dostatečná proočkovanost musí být zachována a ti, kteří se bez pádných důvodů nechtějí očkování podrobit, vlastně zneužívají ostatních, protože díky nim je riziko získání případné infekce výrazně nižší.

Stávající kalendář je uveden v tabulce 1.

V tuto chvíli ještě neschválená novela této vyhlášky však některá očkování upravuje odlišně. Základní očkování proti tuberkulóze se provede nejdříve čtvrtý den a nejpozději do konce šestého týdne po narození dítěte. Pokud nelze základní očkování provést podle tohoto schématu, provede se až po skončení základního očkování prováděného v rámci pravidelného očkování dětí; to neplatí, jde-li o novorozence patřící do dispenzární skupiny kontaktů s aktivní tuberkulózou, kteří se proti tuberkulóze očkují přednostně před ostatním očkováním. Očkují se jen děti s negativním tuberkulinovým testem. Další očkování proti tuberkulóze bylo konečně zrušeno (4). Další významná změna se dotýká očkování proti pertusi. Na základě epidemiologické situace u nás i v okolních státech, kdy narůstá počet případů pertuse u adolescentů, bylo rozhodnuto zavést přeočkování u adolescentů. Přeočkování proti záškrtu, tetanu, dávivému kašli (s acelulární pertusovou složkou) a přenosné dětské obrně (s inaktivovanou očkovací látkou proti přenosné dětské obrně) se provede od dovršení desátého do dovršení jedenáctého roku věku dítěte (3). Za úplné očkování proti přenosné dětské obrně se považuje aplikace pěti dávek očkovací látky. U osob očkovaných v tomto režimu se přeočkování proti tetanu provede od dovršení dvaceti pěti let do dovršení dvaceti šesti let věku. Vyhláška upravuje i intervaly přeočkování u dětské obrny u kategorií dětí, kde nebylo možno postupovat v souladu se stá-

Tabulka 1. Očkovací kalendář ČR (2)

4. den – 6. týden	očkování proti tuberkulóze
13. týden – 16. týden	očkování proti záškrtu, tetanu, dávivému kašli, dětské obrně, <i>Haemophilus influenzae</i> typu b, virové hepatitidě typu B (hexavakcína, 1. dávka)
17. týden – 20. týden	očkování proti záškrtu, tetanu, dávivému kašli, dětské obrně, <i>Haemophilus influenzae</i> typu b, virové hepatitidě typu B (hexavakcína, 2. dávka)
21. týden – 24. týden	očkování proti záškrtu, tetanu, dávivému kašli, dětské obrně, <i>Haemophilus influenzae</i> typu b, virové hepatitidě typu B (hexavakcína, 3. dávka)
13. měsíc – 18. měsíc	očkování proti záškrtu, tetanu, dávivému kašli, dětské obrně, <i>Haemophilus influenzae</i> typu b, virové hepatitidě typu B (hexavakcína, 4. dávka)
15. měsíc – 18. měsíc	očkování proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám
21. měsíců – 28. měsíců	očkování proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám (2. dávka)
5. rok – 6. rok	přeočkování proti záškrtu, tetanu a dávivému kašli
10. rok – 11. rok	přeočkování proti dětské obrně
11. rok – 12. rok	přeočkování proti tuberkulóze u tuberkulin negativních
12. rok – 13. rok	očkování proti virové hepatitidě typu B u neočkovaných dříve
14. rok – 15. rok	tetanus
každých 10 – 15 let	přeočkování proti tetanu

vající normou. Doplnují se i indikace očkování pneumokokovou vakcínou o nedonošené děti s porodní hmotností pod 1500 g.

Praktické aspekty
očkování v dospělosti

Tetanus: v souladu s novelizací vyhlášky bude přeočkováván každý, kdo bude očkován adolescentní booster dávkou od 25 do 26 let s dalším přeočkováváním po 10–15 letech.

Virová hepatitida B: v současné době není přeočkování podle stávajících norem u nás vyžadováno. V poslední době se začíná spekulovat o nutnosti přeočkování, zejména u zdravotníků. Zde se situace v historii výrazně změnila od pravidelného přeočkovávání po 3 letech, následně po 5 letech, jednorázovému přeočkování po 5 letech až po stávající praxi nevyžadující přeočkování. Některé publikované práce ale ukazují, že buněčná paměť nemá tak dlouhého trvání, jak se původně myslelo, a do budoucna není vyloučeno přeočkovávání po 10–15 letech podobně jako u tetanu.

Nepovinná očkování, která
mohou být zahájena u pediatria
a pokračovat u praktika

Virová hepatitida A: současné dvoudávkové schéma (aplikace dvou dávek s odstupem 6 až 12 měsíců) není třeba dále přeočkovávat.

To platí i pro původní 3dávková schémata s polovičním antigenem. U rozočkovaných schémat je možno v tuzemsku dostupné vakcíny zaměnit.

Klíštová meningoencefalitida: první přeočkování u vakcíny FSME Imunn je u osob od 16 do 60 let věku aplikováno tři roky po třetí dávce. Další přeočkování se provádí každých 3 až 5 let s ohledem na místní epidemiologickou situaci a národní doporučení. U osob nad 60 let věku se aplikuje přeočkování v tříletých intervalech. Vakcína Encepur je přeočkovávána po 3 letech (7, SPC).

HPV: vakcína proti HPV se aplikuje v trojdávkovém schématu (s odstupem 2 a 6 měsíců po první dávce Silgard, s odstupem 1 a 6 měsíců po první dávce Cervarix). Nutnost přeočkování zatím nebyla stanovena (1).

Chřipka: nutné každoroční přeočkování dané antigenní variabilitou. Cílovou skupinou by měly být osoby s chronickými onemocněními, osoby nad 65 let věku a obyvatelé kolektivních zařízení.

Pneumokoky: u shodných rizikových skupin jako pro chřipku se očkuje i polysacharidovou pneumokokovou vakcínou. Její účinnost u nejvyšších věkových skupin je však limitována.

Z ostatních vakcín může přicházet v úvahu: meningokoková, vakcína proti vzteklině a některým tropickým chorobám (5).

V blízké budoucnosti bude k dispozici pneumokoková konjugovaná vakcína pro dospělé.

Závěr a výhled do budoucnosti

Zásadním problémem zavádění nových vakcín je zejména vysoká cena. Tento faktor zvláště významně ovlivňuje rozhodovací proces u HPV vakcín. Odborné argumenty jsou neoddiskutovatelné, avšak rozpočet je omezený a měli bychom jednoznačně stanovit priority. Farmakoekonomické studie by měly hrát v rozhodovacím procesu na národní úrovni důležitou roli, neboť zahraniční data není vždy možné transformovat do místních podmínek (1). V blízké budoucnosti můžeme očekávat snahu EU vydávat řadu doporučení právě k implementaci nových očkování do národních očkovacích programů, avšak celoevropská harmonizace je ještě velmi vzdálena. Spíše je možno očekávat tvorbu takzvaně přechodových schémat, když se jedinec přesune z jedné země do druhé a bude nutné adaptovat původní aplikované schéma na nové podmínky.

Literatura

1.

ECDC. Guidance for the introduction of HPV vaccines in EU countries. Stockholm. January 2008.

2.

Vyhláška č. 537 ze dne 29. listopadu 2006 O očkování proti infekčním nemocem.

3.

Health Organisation (WHO). Pertussis vaccines – WHO Position Paper. Wkly Epidemiol Rec 2005; 80: 31–9.

4.

Dye C. A Booster for tuberculosis vaccines. JAMA 2004; 291: 2127–2128.

5.

Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. Vaccines. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2008: 1–1725.

6.

Prymula R, Pospíšilová K. Současné přístupy k očkování konjugovanou pneumokokovou vakcínou. Prakt Lék 2008; 88, 2: 106–109.

7.

Süss J. Epidemiology in Management of TBE – Compendium of Scientific literature. Vienna 2006: 1–63.

8.

Wolfson LJ, Strebel PM, Gacic-Dobo M, Hoekstra EJ, McFarland JW, Hersh BS; Measles Initiative: Has the 2005 measles mortality reduction goal been achieved? A natural history modelling study. Lancet, 2007, 20; 369 (9557): 191–200.

prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.
Katedra epidemiologie,
Fakulta vojenského zdravotnictví
Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové
prymula@pmfhk.cz