

## Vakcíny proti pertusi

(Using acellular pertussis vaccines for childhood immunization)

Conrad D.A., Jenson H.B.

Postgraduate Medicine, Vol.105, 1999, č.7, s.165-178)

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

**Tato práce obsahuje přehled vlastností celobuněčných a acelulárních pertusových vakcín i některých názorů a obav, které se stále ještě objevují. Autoři předkládají nové poznatky a doporučení k bezpečnému a širokému užívání nových acelulárních vakcín proti pertusi.**

Celobuněčné pertusové vakcíny (CPV) jsou v USA užívány již půl století. Osvědčily se v prevenci onemocnění a snížení počtu infekcí vyvolaných *Bordetella pertussis*. Acelulární pertusové vakcíny (APV) byly v USA nejprve v r. 1991 schváleny k přeočkování a od r.1996 i k základnímu očkování proti pertusi. V současnosti mají Američané možnost volby mezi čtyřmi smíšenými vakcínami proti difterii, tetanu a pertusi (DTP) s acelulární pertusovou složkou a dvěma DTP vakcínami s celobuněčnou pertusovou složkou.

### DTP vakcíny s celobuněčnou pertusovou složkou

Aplikují se i.m. v dávce po 0,5ml při základním očkování ve věku 2, 4 a 6 měsíců. Dvojí přeočkování se podá ve věku 15-18 měsíců a 4-6 let.

Základní očkování lze zahájit v šesti týdnech věku. Mezi třetí dávkou základního očkování a prvním přeočkováním má být interval nejméně šestiměsíční. U dětí, které byly prvně přeočkovány až po 4.roce života, není třeba druhého přeočkování. Ani CPV, ani APV, nemají být podány sedmiletým a starším dětem.

Účinné ochrany před těžkou pertusí je dosaženo po čtyřech dávkách vakcín u 70-95% očkovaných.

Nežádoucí postvakcinační reakce jsou po CPV častější než po jiném pravidelném očkování dětí. Zpravidla mají podobu lokální reakce v místě vpichu: asi u 50% očkovaných vznikne bolest, u 40% zduření a asi u třetiny z nich i erytém. Někdy v místě vpichu zůstávají podkožní zatvrdlinky až několik týdnů. Výskyt sterilních abscesů se udává kolem 6-10 na milion dávek.

Nejčastější celkovou reakcí na podání CPV je horečka přesahující 38<sup>0</sup>C (u 50% očkovaných), rozmrzelost (50%), apatie (33%) a neustálý neutišitelný křik (1%). Ke vzácným celkovým reakcím patří vysoké horečky 40,5<sup>0</sup>C, křeče (horečnaté i nehorečnaté) a kolaps.

Není prokázána souvislost podání CPV s akutní encefalopatií Kdysi (1981) vedla Národní studie encefalopatií dětí k závěrům, že existuje vztah mezi aplikací CPV a chronickým poškozením CNS u dětí, které po očkování byly postiženy vážným nervovým onemocněním. Riziko vzniku akutní encefalopatie bylo odhadováno na 0 až 10,5 případů na milion podaných dávek. Nejvyšší riziko vzniku potíží bylo v prvních třech dnech po očkování. Goldenova revize této souvislosti na základě nových dat ukázala, že existuje příčinná souvislost mezi podáním CPV a křečemi z horeček, vyskytujícími se ve frekvenci 1 případ na 1750-14300 dávek. Nepotvrdil však

souvislost očkování s epilepsií, zhoršením preexistujících nervových nemocí, křečemi kojenců, nebo se syndromem náhlého úmrtí kojenců. Výsledky však zanechaly pochybnosti jak u odborníků, tak zejména u laické veřejnosti, která se domáhá očkování acelulární pertusovou vakcínou.

#### Acelulární pertusová vakcína

Pokrok vědy umožnil odhalení a výběr jednotlivých antigenů *B pertussis*, které vyvolávají u hostitele imunitní odpověď, potřebné k prevenci onemocnění. Do APV byl zařazen inaktivovaný pertusový toxin, filamentózní hemaglutinin, aglutinogeny fimbrií a pertaktín.

Pertusový toxin podporuje vazbu bordetel na řasinky epitelu v dýchacích cestách, navozuje lymfocytózu a zcitlivuje buňky na histaminový efekt. Protilátky proti němu mohou mít rozhodující význam v ochraně proti pertusi. Všechny současné pertusové vakcíny obsahují chemicky inaktivovaný, nebo molekulárními technikami oslabený bakteriální endotoxin.

Filamentózní hemaglutinin je obsažen ve stěně bordetel a je nezbytný k jejich přilnutí na respirační sliznici. Také dva až tři aglutinogeny fimbrií jsou povrchové antigeny bordetel, podílející se na vazbě bordetel na sliznici. Pertaktín je protein ze zevní stěny všech virulentních kmenů *B pertussis*. Protilátky proti němu chrání před opakovaným onemocněním dýchacích cest.

Dávkování a očkovací schema je u APV stejné jako u CPV. Nyní je doporučováno současné očkování kojenců ve věku 2, 4 a 6 měsíců DTaP vakcínou + vakcínou proti *Haemophilus influenzae* typu b + vakcínou proti VH-B a inaktivovanou poliovakcínou. I u dětí očkovaných CPV je možné imunizaci dokončit APV.

Ochranný účinek DTaP vakcín je srovnatelný s účinkem DTP vakcín a pohybuje se mezi 71-89%, zatím co u celobuněčných vakcín od 36-98%. Výskyt lokálních nežádoucích reakcí je po APV o málo nižší než po CPV, ale výskyt celkových postvakcinačních reakcí, zejména horeček, je nižší. Počet očkovaných vakcínami s acelulární pertusovou složkou je zatím malý na to, aby bylo možné odhadnout riziko vzniku velmi vzácných, ale život ohrožujících reakcí (okamžitá anafylaktická reakce, encefalopatie). Je však třeba přiznat, že středně závažné postvakcinační reakce, jako je čtyřicetistupňová horečka, hypotonická neodpovídavost, persistující křik nebo křeče, se objevují i po očkování APV. Není proto vhodné do získání větších zkušeností s APV upustit od kontraindikací, platných i pro CPV. APV se doporučuje pro pacienty s nežádoucí reakcí na podání CPV. Ale nikdy by neměly být očkovány proti pertusi osoby, u nichž vznikla po předchozí dávce vakcíny okamžitá anafylaxe, nebo encefalopatie.

#### Srovnání výhod a nevýhod CPV a APV

Nižší výskyt nežádoucích reakcí při srovnatelné účinnosti je předností APV. Jejich nevýhodou je však potřeba většího počtu dávek základního očkování u APV kombinovaných s Hib.

CPV je prokazatelně účinná v prevenci středních a těžkých infekcí působených *B pertussis*. Ve studiích přímo srovnávacích

CPV a APV byly celobuněčné vakcíny účinnější. Je to pochopitelně dáno větším počtem antigenních složek v CPV. Pouze jednosložková pertusová vakcína z detoxikovaného pertusového toxinu má slabší účinek, než dvousložková vakcína, obsahující mimo toxinu ještě filamentózní aglutinogeny. Tří- a čtyřsložkové



## Závěr

Přednosti pravidelného očkování acelulárními pertusovými vakcínami daleko převyšují potenciální riziko s ním spojené. Tento typ vakcín zřejmě úplně nahradí celobuněčné pertusové vakcíny. Není rozdílů mezi vícesložkovými APV při jejich správném používání. Výběr vakcíny od různých výrobců se řídí cenou a dodávkami vakcíny.

19 citací, kopie v archivu odd.epid. KHS Ostrava

## Poznámky překladatele:

Stále častěji je zjišťováno onemocnění pertusí u dospělých. Orenstein (Clin Infect Dis, 1999, Suppl.2, s.147-S150) tvrdí, že u 1 - 2 z každého tisíce mladistvých a dospělých dochází každý rok k projevům pertuse. U 12% a více osob s akutním kašlem, trvajícíjm nejmeně 1-2 týdny, se prokáže infekce *B pertussis*. Dospělí a mladiství bývají zdrojem nákazy pro malé děti. Než bude možné v budoucnu očkovat dospělé proti pertusi musí být zodpovězena ještě řada závažných otázek: bezpečnost a imunogenita, optimální věk a intervaly přeočkování, analýza prospěšnosti vynaložených nákladů a analýza účinnosti podle vynaložených nákladů. Jen velcí optimisté očekávají, že pravidelné přeočkování mladistvých a dospělých proti pertusi povede až k eliminaci původce. Stále nedořešeným problémem u dětí i dospělých je rychlá, jednoduchá a levná možnost diagnostiky pertuse či parapertuse, poskytující věrohodné výsledky. Pesimista by ještě dodal: a dají se dospělí ještě očkovat i proti pertusi? Co to bude stát?

Pertuse dospělých zpravidla postrádá klasický průběh, patrný u kojenců, se stadiem katarálním, křečí a s rekonvalescentním obdobím (Cherry: Clin Infect Dis, 1999, Suppl.2, S107-S111). Při pertusi dospělých se klinik neobejde bez dobré laboratoře. V období před antibiotiky a před zavedením očkování byla pertuse velmi obávanou nemocí. Ostatně sám název "pertussis" (Sydenham v r.1679) znamená toxický kašel. Prvá zpráva o původci byla sice zveřejněna již r.1906, ale první experimentální vakcíny byly testovány až ve třicátých letech. Za druhé světové války a po ni bylo nejúčinnější možností terapie nemocných podání rekonvalescentního séra. Sám jako medik 2.ročníku jsem byl "hyperimunizován" aby moje krev (a jiných dobrovolníků) posloužila k přípravě stále nedostatkového hyperimunního séra. V té době nebyly epidemie pertuse v jeslích, školách i školách žádnou zvláštností. Při hyperimunizaci jsem byl infikován VH-B a z dárcovství krve jsem byl natrvalo vyřazen.

Je jisté, že pouhým očkováním dětí nelze zabránit větší cirkulaci bordetel. Nedošlo ani k výraznější změně cyklického nahromadění pertuse každé 3-5 let. Rodiče a pracovníci v kolektivech dětí jsou dnes hlavními přenašeči pertuse na své svěřence. Je však otázkou zda v situaci, kdy bude bezpečná a kvalitní vakcína proti pertusi i pro dospělé, se má přistoupit k imunizaci celé populace mladistvých a dospělých (což by byla doba u nás úspěšné kampaně celonárodního očkování proti tetanu), nebo spíše zvolit jiný postup. Smíšená vakcína DTaP pro dospělé nebude nijak levná, přeočkování každých 10 let ještě náklady znásobí. A navíc: ukazuje se, že stálá revakcinace dospělých proti tetanu je spíš ke škodě, než k užtku. Kdyby se přistoupilo na racionálnější schema revakcinace proti tetanu (např. po přeočkování ve škole jen při poraněních a pak až v 50-ti letech) nebylo by možné využít jakž takž zavedeného desetiletého termínu revakcinace dospělých k přeočkování pertusovou vakcínou. Revakcinace dospělých proti záškrtu má své opodstatnění tam, kde je proočkovanosť dětí malá. Zatím nám nehrozí epidemie, které postihly dospělé v Rusku, na Ukrajině atd. Možným řešením by byla selektivní revakcinace proti pertusi

u pracovníků v kolektivech dětí a mladistvých (zdravotníky nevyjímaje) a u rodičů s malými dětmi. To už musím přenechat k úvaze nové generaci epidemiologů