

## Očkování starých osob proti pásovému oparu

(Herpes Zoster Vaccine in Older Adults and the Risk of Subsequent Herpes Zoster Disease)

Tseng H-F, Smith N., Harpaz R., Bialek Stephanie R., Sy Lina S., Jacobsen S.J.  
JAMA, January 12, 2011, Vol 305, No. 2, s. 160-166  
Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

**Souhrn:** Ročně mají v USA asi milion případů pásového oparu (PO). Byť předlicenční data klinické studie naznačovala, že vakcína proti PO chrání za obvyklé cirkulace viru očkovanou populaci, je třeba její účinek ověřit v terénech podmínkách.

**Účelem** práce bylo zjistit riziko vzniku PO u očkovaných osob.

**Provedení:** Retrospektivní kohortová studie mezi pojištěnci Kaiser Permanente v Jižní Kalifornii trvala od 1.1.2007 do 31.12.2009. Jejimi účastníky byli imunokompetentní občané ve věku 60ti a více let. Ke skupině 75 761 očkovaných osob byla podle věku vybrána trojnásobně větší (227 283) kontrolní, neočkovaná skupina.

**Hlavní sledovaný ukazatel :** Incidence pásového oparu.

**Výsledky:** Očkované proti PO byly častěji bělošky, s čtenějšími návštěvami lékaře ale s menším počtem chronických nemocí. Mezi očkovanci se během 130 415 osoboroků objevilo 828 případů PO (6,4 na 1000 osoboroků; 95% interval spolehlivosti (IS) 5,9-6,8) u neočkovaných bylo 4606 případů PO během 355 659 osoboroků (13,0 na 1000 osoboroků; 95% IS 12,6-13,3). Podle adjustované analýzy očkování vedlo ke snížení rizika vzniku PO ve všech věkových kategoriích i u osob s chronickými nemocemi. Riziko vzniku PO u očkovaných bylo menší než riziko vzniku jiného akutního onemocnění, což napovídá, že vliv vakcíny na snížení PO nebyl náhodný. Mezi očkovanci se objevilo méně případů PO očí a menší počet hospitalizací pro PO než v kontrolní neočkované skupině.

**Závěr :** U imunokompetentních, ve společnosti žijících osob ve věku šedesáti a více let byla aplikace vakcíny proti pásovému oparu provázena nižší incidencí pásového oparu. Nebezpečí vzniku pásového oparu bylo sníženo ve všech věkových skupinách i u osob s chronickými nemocemi.

Herpes zoster, běžně nazývaný jako pásový opar (PO), nebo shingles, je bolestivá puchýřnatá vyrážka, vzniklá následkem reaktivace viru varicella zoster (VZV), který latentně persistuje v dorzálních míšních gangliích. Někdy jsou bolesti při PO tak velké, že pacientovi znemožní každou činnost. Mohou trvat měsíce, ba roky, což je komplikace zvaná „postherpetická neuralgie“. V USA je diagnostikováno ročně asi milion případů PO, mimo věku a imunosuprese nejsou známy jiné faktory zvyšující riziko vzniku PO.

„The Singles Prevention Study (SPS)“ byla klinická studie s živou vakcínou, obsahující oslabený Oka/Merck kmen viru VZV. Do této studie bylo zařazeno 38546 účastníků ve věku šedesáti a více let, kteří neměli v anamnéze prožití PO, imunosupresi, nebo jiný důvod, který by bránil jejich zařazení. V klinické studii

redukovalo podání vakcíny proti VZV výskyt PO nebo postherpetické neuralgie o 51 % ( $P < 0,001$ ) či o 67 % ( $P < 0,001$ ). Nebyly nalezeny laboratorní markery svědčící pro ochranu před PO. Proto byla americkým Úřadem pro potraviny a léky licencována roku 2006 vakcína Zostavax firmy Merck & Co Inc, z New Persey, kterou pak doporučila Poradní komise pro vakcinaci zdravým osobám ve věku 60 let a starším.

I když studie SPS poskytla důkazy, že vakcína proti VZV je za optimálních podmínek účinná, bylo třeba prokázat její efektivnost také v terénu. To je velmi důležité, neboť ve starší populaci, pro níž je vakcína určena, jsou velké fyzické a zdravotní rozdíly a protože tato živá, atenuovaná vakcína vyžaduje velmi pečlivé dodržování skladovacích a manipulačních podmínek. Navíc velká terénní studie umožňuje také sledovat prospěšnost očkování pro různé skupiny očkovaných. To u většiny kontrolovaných studií s náhodným výběrem účastníků není možné. Referujeme o výsledcích velké terénní studie mezi lidmi ve věku šedesáti a více let, která zjišťovala riziko vzniku pásového oparu po aplikaci vakcíny proti PO. Účastníci studie pocházeli z různých společenských vrstev a byli pojištěni u stejné organizace.

## **Metodika**

### **Uspořádání**

Studie se uskutečnila mezi pojištěnci Kaiser Permanente, Jižní Kalifornie (KPSC). Její protokol byl revidován a schválen etickou komisí této organizace, která upustila od požadavku na informovaný souhlas účastníků. KPSC je zdravotnická organizace poskytující zdravotnické služby svým 3,2 milionům pojištěnců. Ti patří do různých socioekonomických vrstev a více než 99 % z nich žije v obcích a městech. Data pacientů, ať demografická, nebo o poskytnutých službách či diagnózách jak z ambulancí, tak z pohotovostní služby a nemocnic, jsou soustřeďována do elektronické databanky KPCS. Data o ošetření v zařízeních nepatřících KPCS jsou také v databance podchycena na základě předložených účtů. Údaje o očkování pojištěnců jsou zapisovány do imunizačního systému pojišťovny, bez ohledu na to, zda očkování bylo provedeno smluvním či jiným zdravotním zařízením. Vakcína proti PO byla pojištěncům KPCS poskytnuta za malý poplatek, nebo zdarma.

### **Účastníci**

Tato retrospektivní kohortová studie shrnuje data za období od 1.1.2007 do 31.12.2009. Do kohorty očkovaných byli zařazeni pojištěnci KPCS ve věku šedesáti a více let, kterým byla v době od 1.1.2007 do 30.6.2009 podána zosterová vakcína. Datum očkování bylo označeno jako „index date“. Kontrolní kohorta neočkovaných sestávala z náhodně vybraných pojištěnců, kteří byli stejně staří ( $\pm 1$  rok) jako očkovaní. Ke každému očkovanému byly vybrány tři kontrolní osoby a bylo jim přiděleno stejné indexové datum zařazení, jako měl příslušný očkovaný. Podmínkou pro zařazení do obou kohort studie bylo aspoň

roční trvání a využívání pojištění u KPCS před indexovým datem a chybění PO v anamnéze. Sledováno bylo případné ukončení pojistné smlouvy a dokončení studie. Vyloučeny byly osoby, které prožily PO během 6 měsíců před začátkem studie a imunokompromitovaní pacienti. Tak měla kohorta očkovaných i neočkovaných srovnatelné riziko vzniku PO. Za imunokompromitované byly ve studii považovány osoby infikované HIV, s leukemií nebo lymfomy, byly-li tyto stavy zjištěny rok před indexovým datem až do skončení sledování, nebo léčené imunosupresivou v době jednoho roku před indexovým datem.

### **Nálezy, podskupiny, jiné faktory**

Diagnosa PO a jeho oční formy byla definována v souladu Mezinárodní klasifikací nemocí (ICD, 9.revize, kódy 053.XX a 053.2X). Byla používána u pacientů hospitalizovaných i ambulantních, na pohotovostních službách po celou dobu studie. Ke sledování faktorů ovlivňujících riziko vzniku PO a efekt očkování byli pojištěnci tříděni podle věku, využívání zdravotnické péče a přítomnosti chronických nemocí. Při analýze výsledků bylo také přihlíženo k rasovému původu (dobrovolně sdělovaný údaj), protože proočkovanost zosterovou vakcínou i riziko vzniku PO se mohlo u různých ras lišit. Využívání zdravotnické péče bylo definováno dle počtu hospitalizací, nebo návštěv ve zdravotnických ambulancích a na pohotovostních službách během jednoho roku před indexovým datem. Chronická onemocnění byla definována jako jedna nebo více diagnóz (diabetes, kardiovaskulární nemoci, nemoci plic, ledvin a jater) pro kterou byl pojištěnec v posledním roce před indexovým datem léčen.

### **Statistická analýza**

Incidence byla získána vydělením počtu případů PO celkovým počtem osoboroků. 95% interval spolehlivosti (IS) byl stanoven na základě předpokladu, že výskyt PO odpovídá Poissonově distribuci. Velikost rizika („hazard ratio – HRs“) a 95% IS byly pomocí Coxova regresního modelu rizika vypočítány pro příslušný věk, pohlaví, rasu a průvodní chronická onemocnění. Tento model byl užit také ke zhodnocení souvislosti mezi očkováním a pohlavím, rasou, užíváním zdravotnické péče a průvodními chronickými nemocemi. Velikost našeho souboru stačila ke zjištění relativního rizika vzniku PO u kohorty očkované i neočkované během doby studie. Statistická významnost byla hodnocena  $\chi^2$  testem při  $p < 0,05$ .

### **Možnosti náhodných chyb (bias)**

Kohorta očkovaných ve studii se může lišit od osob nemajících větší riziko vzniku PO, nebo od těch, kteří si nemohou dovolit léčbu PO. Abychom zjistili, zda výsledky studie jsou ovlivněny těmito vlivy, sledovali jsme u očkovaných a kontrolních osob incidenci 13 akutních symptomů. Protože vakcína proti PO nemůže chránit před jejich vznikem lze říci, že větší rozdíly incidence mezi účastníky studie by naznačovaly přítomnost biasu.

**Tabulka 1.** Základní charakteristiky sledovaných kohort s přihlédnutím k očkování vakcínou proti pásovému oparu <sup>a)</sup>

Charakteristika	Počet a % <sup>b)</sup>	
	Očkování (n=75 761)	Neočkování (n= 227 283)
Věk v rocích	23 195 (30,6)	69 585 (30,6)
-- 60-64	20 166 (26,6)	60 498 (26,6)
-- 65-69	15 426 (20,4)	46 278 (20,4)
-- 70-74	10 978 (14,5)	32 934 (14,5)
-- 75-79	5 966 ( 7,9)	17 988 ( 7,9)
-- 80 a více	0	0
Průměr (směrodatná odchylka)	69,6 (6,8)	69,6 (6,8)
Pohlaví		
-- ženy	42 822 (56,5)	118 506 (52,1)
-- muži	32 939 (43,5)	108 771 (47,9)
Rasa		
-- běloši	45 435 (60,0)	122 050 (53,7)
-- černoši	4 729 ( 6,2)	27 905 (12,3)
-- asiaté	6 599 ( 8,7)	15 496 ( 6,8)
-- indiáni	87 ( 0,1)	362 ( 0,2)
-- ostatní	2 125 ( 2,8)	9 176 ( 4,0)
-- neznámá	16 786 (22,2)	52 294 (23,0)
Počet návštěv v ambulanci <sup>c)</sup>		
-- 0	1 970 ( 2,60)	20 199 ( 8,89)
-- 1-4	16 897 (22,3)	54 938 (24,2)
-- 5-10	25 546 (33,7)	68 488 (30,1)
-- 11 a více	31 348 (41,4)	83 658 (36,8)
Průměr a směrodatná odchylka	11,8 (11,3)	10,8 (11,8)
Medián (25.-75.percentil)	9 (5-15)	7 (3,14)
Počet návštěv pohotovostních služeb <sup>c)</sup>		
-- 0	61 139 (80,7)	177 578 (78,1)
-- 1	10 064 (13,3)	30 057 (13,2)
-- 2 a více	4 558 ( 6,0)	19 648 ( 8,6)
Průměr a směrodatná odchylka	0,3 ( 0,8)	0,4 ( 1,1)
Počet hospitalizací <sup>c)</sup>		
-- 0	68 117 (89,9)	199 608 (87,8)
-- 1	5 684 ( 7,5)	18 435 ( 8,1)
-- 2 a více	1 960 ( 2,6)	9 240 ( 4,1)
Průměr a směrodatná odchylka	0,1 ( 0,5)	0,2 ( 0,7)
Chronická onemocnění		
-- diabetes	14 720 (19,4)	50 212 (22,1)
-- ledvin	9 449 (12,5)	31 873 (14,0)
-- srdce	9 266 (12,2)	31 238 (13,8)
-- plic	1 282 ( 1,7)	4 940 ( 2,2)
-- jater	1 030 ( 1,4)	3 417 ( 1,5)

a)  $P < 0,001$  pro všechny proměnné vyjma věku, u nějž byl stanoven faktor výběru

b) hodnoty značí počet (%) není-li uvedeno jinak

c) údaje se týkají 1 roku před indexovým datem. Indexové datum je datum očkování příjemce vakcíny a jeho vybraných osob v kontrolní skupině

## Výsledky

### Charakteristiky osob zařazených do očkované a kontrolní skupiny

Do studie bylo přijato 75 761 očkováných a 227 283 neočkováných osob. Při srovnání s neočkovanou kohortou byly osoby v očkované kohortě častěji bělochy a ženami, v době jednoho roku před indexovým datem měly více ambulantních návštěv zdravotnického pracoviště, ale méně návštěv na pohotovostní službě a méně hospitalizací. V očkované kohortě byla nižší prevalence chronických nemocí.

### Případy pásového oparu v očkované a v neočkované (kontrolní) kohortě

Ve studii bylo zjištěno celkem 5434 případů PO. Z toho 4593 (84,5 %) na ambulantních pracovištích, 574 (10,6 %) na pohotovostních službách a 267 (4,9 %) u hospitalizovaných osob. Průměrná doba sledování činila u neočkované a očkované skupiny 1,56, resp. 1,72 roku, takže incidence PO byla 13,0 (12,6-13,3), resp. 6,4 (5,9-6,8) případů na 1000 osoboroků.

V neočkované skupině se incidence PO měnila v závislosti na několika faktorech. Zvyšovala se věkem, byla nižší u mužů a u černochů. Měnila se také při chronických nemocech, byla vyšší u osob s nemocemi plic, nebyla však významně vyšší u osob s nemocemi ledvin, nebo srdce.

Podle Kaplanova-Meierova grafu očkování snižuje riziko vzniku PO u všech, bez ohledu na jejich věk v době vakcinace, pohlaví, rasu, nebo přítomná chronická onemocnění. Očkování vedlo též k redukci očních forem PO a hospitalizace pro PO.

## Diskuse

Naše výsledky doplňují výsledky původní klinické studie s vakcínou proti PO a svědčí o tom, že její aplikace redukovala riziko vzniku PO také v terénních podmínkách u smíšené populace, využívající rutinní zdravotnická zařízení. Navíc naše pozorování také ukazuje, že očkování snižuje riziko vzniku očních forem PO a hospitalizace následkem onemocnění PO. Týká se to všech věkových skupin dospělých osob, kterým se očkování proti PO doporučuje i když mají chronická onemocnění.

V podstatě jsme zjistili, že podání vakcíny proti PO redukuje incidenci PO o 55 %, což je v souladu s 51% účinností vakcíny, zjištěné v klinické studii SPS. Výsledek by měl odpovídat snížení rizika vzniku PO během 30 měsíců sledování na 1,4 %. Jinak řečeno na každých 71 očkováných osob připadá jeden případ zabránění vzniku PO. Avšak na rozdíl od studie SPS jsme zjistili, že snížení rizika vzniku PO po aplikaci vakcíny se týká všech sledovaných věkových skupin ( $P=0,62$ ). Takže tyto výsledky podporují doporučení nabízet vakcínu proti PO vhodným pacientům každého věku, včetně nejstarší populace. Nejen, že u těchto pacientů dochází ke snížení jejich relativního rizika PO, ale u staré populace, která je PO nejvíce ohrožena, to může též znamenat významnou ochranu před těžkými následky PO v podobě postherpetické neuralgie.

Ochranný efekt vakcíny před oční formou PO nebyl ve studii SPS hodnocen. Proto jeho průkaz v naší terénní studii je zvláště důležitý. Postižení rohovky oka je častým projevem PO, který může vést k závažnému ohrožení zraku.

Naše studie poskytuje další informace o riziku PO u rozhodujících podskupin očkovaných a neočkovaných osob. Ukázalo se, že očkování podobně snižovalo vznik PO ve všech podskupinách dle věku a pohlaví. I když potvrzujeme výsledky jiných studií, svědčících o menším riziku onemocnění PO u černochoů než u bělochoů, přesto incidence PO u černochoů je nezanedbatelná. Prevence PO u černochoů je důležitá protože rasové odlišnosti v přístupu k péči o zdraví mohou ztěžovat náročné ošetřování PO a postherpetické neuralgie. Zjistili jsme také, že osoby s některými chronickými nemocemi mají větší riziko postižení pásovým oparem a že i u nich aplikace vakcíny takové riziko snižuje. To je důležitý nálezn, neboť je možné čekat, že tyto nemoci mohou snižovat imunitu i efekt vakcinace. Analgesie při PO a postherpetické neuralgii je u těchto pacientů složitá, protože musí pro své chronické nemoci užívat různé léky. Očkování je příležitostí k prevenci PO a tím i k odstranění takových problémů.

U terénních studií je riziko různých vlivů (bias), protože pacienti, kteří souhlasí s očkováním se mohou lišit od jiných rizikem vzniku nemoci, nebo stavem umožňujícím očkování a ochotou splnit požadavky plynoucí z protokolu studie. Taková bias ztěžuje například interpretaci výsledků očkování starých osob proti chřipce : osobám s největším rizikem nutné hospitalizace nebo smrti při onemocnění chřipkou bývá vakcinace nabízena nejméně. Hrozba bias při studiích s vakcínou proti PO je zvláště velká, protože nejsou známy rizikové faktory, kterými se liší imunokompetentní osoby onemocněvší PO od ostatních. Značné rozdíly fyziologie, zdatnosti a péče o vlastní zdraví, které existují mezi starými osobami- potenciálními očkovanci vakcínou proti PO, mohou překrývat dosud neznámé, ale významné rizikové faktory.

Naše studie se týká plně pojištěných osob v jedné oblasti našeho státu, proto je třeba velké opatrnosti při zobecňování jejích výsledků. Nebyla zaměřena na sledování závažnosti nebo trvání projevů PO, nebo na hodnocení preventivního účinku očkování na postherpetickou neuralgii. V klinické studii se ukázalo, že aplikace vakcíny proti PO zmírnila u očkovanců, kteří onemocněli PO, bolesti i jiné potíže a redukovala incidenci postherpetické neuralgie o 66,5 %. Průměrná délka sledování osob v terénní studii však byla poměrně krátká a neplánovalo se při ní zjišťování poklesu ochrany během delší doby. Nelze vyloučit omyly, protože ke zjištění výsledků studie bylo využito pasivně získávaných dat z terénních zdravotnických pracovišť, používajících elektronické zdravotní záznamy.

I když náš závěr, že očkování proti PO vede k menšímu počtu osob hospitalizovaných pro PO je důležitý, je nutný jeho opatrný výklad, protože PO se objevuje častěji u osob hospitalizovaných pro jiná závažná onemocnění, než aby sám PO byl důvodem hospitalizace.

Další možné bias v naší studii, které jsme nesledovali, byl výskyt PO v rodině, který mohl znamenat predispozici jejích členů ke vzniku PO, podnítit je k vyhledání lékařské pomoci, nebo obojí.

Závěrem lze říci, že jsme u osob ve věku šedesáti a více let, očkovanych vakcínou proti PO, zjistili menší riziko vzniku PO bez ohledu na jejich věk, pohlaví, rasu a přítomnost chronických nemocí. Vakcína proti pásovému oparu byla licencována nedávno, což znamená, že trvání ochrany po její aplikaci je třeba sledovat v následných studiích. Zatím je možné potvrdit, že vakcína může každý rok zabránit v USA vzniku tisíců případů PO a postherpetické neuralgie. Avšak počet očkovanych je pro malou informovanost dospělé populace a kliniků dosud malý.

36 citací, kopie u překladatele

### **Poznámka překladatele**

Nedá mi, abych čtenáře neupozornil na dvě velmi zajímavé práce uveřejněné v poslední době v našem výborném časopise *Vakcinologie*. (Opravdu stojí za to tento časopis pravidelně sledovat a pokud se také aktivně zabýváte otázkami imunizace časopis si předplatit, nebo aspoň si vyžádat jeho prezentaci v ústavní knihovně. Zatím vychází 4 čísla časopisu ročně).

Ve 4. čísle (2010) je na stranách 144-9 článek autorů Boštíková V., Salavec M., Chlíbaek R. a ost. s názvem „Atypicky se manifestující zosterová infekce vyvolaná neobvyklým divokým kmenem viru varicella-zoster (VZV)“.

V 1. čísle (2011) je na stranách 6-9 práce autorů Boštíková V., Salavec M., Smetana Jan a ost, s názvem „Problematika postvakcinačních komplikací u očkování proti viru varicella-zoster (VZV) – popis klinického případu.“

Obě práce obsahují zajímavé a cenné informace, užitečné přes to, že očkování dětí proti VZV je u nás v dohledné době pochybné a možnost očkování naší starší populace proti pásovému oparu je v nedohlednu. (Kéž bych se mýlil !)