

## **Aktualizace doporučení k očkování konjugovanými vaccínami proti meningokokům**

(Updated: Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines)

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010

JAMA, April 6, 2011 – Vol 305, No. 13, s. 1291-1293

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Dne 27. října 2010 schválila Poradní komise pro imunizační postupy (ACIP) aktualizované pokyny pro aplikaci konjugovaných, kvadrivalentních vaccín proti meningokokům séro skupin A, C, Y a W-135 (MENVEO, Novartis a MENACRA, Sanofi Pasteur) mladistvým a osobám s vysokým rizikem meningokokového onemocnění. Pracovní skupina ACIP pro meningokokové vaccíny zpracovala dostupná data o jejich imunogenitě ve skupinách vysoce ohrožených osob, o přetrvávání baktericidních protilátek po očkování, o současném výskytu, efektivitě vaccín a o ekonomické rozvaze různých strategií imunizace mladistvých osob. Zpráva Pracovní skupiny shrnuje dvě nová doporučení, která byla ACIP schválena:

- (1) rutinně očkovat mladistvé, nejlépe ve věku 11-12 let, s posilující dávkou (booster dose) ve věku 16 let ;
- (2) osoby ve věku od 2 do 54 let, trpící trvalým deficitem některé složky komplementu (tj. C5-C9, properdin, faktor H nebo faktor D), či s funkční nebo anatomicou asplenií, a dále dospělé osoby s infekcí HIV, imunizovat 2 dávkami základního očkování, podanými v dvouměsíčním intervalu.

### **Důvody pro zařazení posilující dávky do očkovacího schématu mladistvých**

Pokyny ACIP z roku 2005, kdy vrcholila epidemie meningokových onemocnění (MO), doporučovaly ochranu osob ve věku 16-21 let. Měly být očkovány spíše osoby ve věku 11 nebo 12 let než 14 či 15 let, protože (1) u 11-12letých probíhaly rutinní preventivní prohlídky a (2) očkování při nich bylo snadněji proveditelné, a (3) bylo možné, že vaccinace poskytne mladistvým ochranu po celou dobu zvýšeného rizika nákazy. Konjugované meningokokové vaccíny byly na základě průkazů imunogenity a bezpečnosti licencovány v roce 2005. Pak byly získány další poznatky o persistenci baktericidních protilátek, o trendu výskytu MO v USA a o efektivitě těchto vaccín, které ukázaly, že řada očkováných mladistvých nemusí být chráněna déle než pět let. Proto u osob, které byly vaccinovány ve věku 11 či 12 let, mohlo docházet ve věku 16 – 21 let, kdy je nebezpečí onemocnění největší, ke snižování ochrany.

Incidence MO od roku 2000 klesala a incidence onemocnění vyvolaných séroskupinami C a Y, které tvoří většinu z očkováním preventabilních MO, byla na historickém minimu. I přes rutinní očkování doporučené v roce 2005 byla však onemocnění osmnáctiletých osob stále nejčastější. Při šetření proočkovanosti mladistvých v roce 2009 bylo zjištěno, že jednu dávku vakcíny proti meningokokům dostalo 53,6 % osob ve věku 13-17 let. V době od 2000-4 do 2005-9 klesl odhad počtu případů MO působených séroskupinami C a Y mezi 11letými až 14letými o 74 %, ale jen o 27 % mezi 15-18letými. Byla hlášena onemocnění vyvolaná meningokoky séroskupiny C a Y u osob očkovanych meningokokovou konjugovanou vakcínou. Prvá analýza efektivity na modelu očekávaných onemocnění očkovanců odhadovala v prvých 3 letech po očkování efektivitu ve výši 80–85 %. V roce 2010 obdržela CDC hlášení o 12 onemocněních meningokoky C a Y u očkovanců konjugovanou vakcínou proti meningokokům. Jejich průměrný věk byl 18,2 roku (od 16-22 let). Průměrná doba od očkování do onemocnění byla 3,25 roku (od 1,5-4,6 let). Pět z těchto 12 osob mělo chronická onemocnění, která mohla zvýšit jejich riziko vzniku MO.

Kontrolovaná studie hodnotící efekt vakcinace (EV) konjugovanými vakcínami proti meningokokům byla zahájena v lednu roku 2006. Protože až do února 2010 byla vakcína MENACRA jedinou licencovanou meningokokovou vakcínou, týkají se prvotní odhady efektivity jen této vakcíny. K 1.10.2010 bylo do studie zařazeno 108 pacientů a 158 kontrolních osob. Celkový odhad EV u osob očkovanych před 0 - 5 lety byl 78,0 % (95% IS je 29 % - 93 %). Do roku po očkování byl EV 95 % (IS = 10 % - 100 %). Mezi očkovanými před 1-2 roky byl EV 91 % (IS = 10 % - 101 %) a u osob očkovanych 2 - 5 let před onemocněním byl EV 58 % (IS = 72 % - 89 %). Byť rozpětí intervalu spolehlivosti je velké usoudila Poradní komise ACIP, že efekt vakcinace časem klesá.

Poradní komise také konstatovala, že sérologické výsledky odpovídají klesající imunitě. Očekávalo se, že na vzniku dlouhodobé ochrany proti meningokokům se uplatní tři vlastnosti konjugovaných vakcín: vznik imunitní paměti, kolektivní imunity a cirkulujících protilátek. Poslední zprávy z Anglie naznačují, že i když očkování zvýší pohotovost reakce („priming“) imunitního systému nemusí být imunitní paměť dostatečně rychlá k ochraně před MO. Po přeočkování osob, kterým byla nejprve aplikovaná konjugovaná vakcína MenC, se reakce imunitní paměti objevila až za 5-7 dnů. Inkubace MO je však obvykle kratší než tři dny. Ač kolektivní imunita po podání MenC byla v Anglii a v dalších státech významným faktorem dlouhodobé ochrany, v USA stoupal počet očkovanych pomalu a do října 2010 nebyl pozorován vliv kolektivní imunity. Pracovní skupina ACIP proto usoudila, že pro ochranu před MO jsou rozhodující baktericidní protilátky v krevním oběhu. Vzala v úvahu podíl osob s hladinou baktericidních protilátek považovanou v použitém testu za ochrannou a v pěti studiích hodnotila její přetrvávání. Ač v jednotlivých studiích byl jen

malý počet očkovaných, pracovní skupina po sumarizaci výsledků rozhodla, že je dostatek důkazů o persistenci ochranné hladiny baktericidních protilátek proti MO asi u 50 % osob očkovaných před pěti roky. Takže více než 50 % osob imunizovaných ve věku 11-12 let nemusí být chráněno v nejrizikovějším věku 16-21 let.

Ve dvou studiích byla sledována reakce na posilující dávku vakcíny MENACRA za 3 nebo 5 let po primovakcinaci. V obou těchto intervalech vyvolal bůstr, ve srovnání s geometrickým průměrem titrů protilátek po první dávce, podstatně vyšší koncentraci baktericidních protilátek (23,6 proti 9,0). Podle očekávání první dávka konjugované vakcíny připraví imunitní systém na mohutnou reakci po posilující dávce („primig“). Lokální a systémové reakce po posilující dávce jsou srovnatelné s reakcemi po první dávce vakcíny. Není dosud známá persistence protilátek po bůstru, ale očekává se, že při přeočkování v 16-18 letech přetrvá ochranná hladina nejméně do 21 let.

### **Optimalizace očkování proti meningokokům**

Přes současný nízký výskyt MO Pracovní skupina pro imunizaci při ACIP souhlasí s názory, že s ohledem na hromadící se poznatky o vymizení ochrany po pěti letech od očkování není imunizace mladistvých jednou dávkou vakcíny v 11 či 12 letech nejlepší strategií k zajištění ochrany do věku 21 let. Pracovní skupina zvažovala dva možné způsoby zlepšení ochrany: posun aplikace vakcíny z věkové skupiny 11-12 let na 14-15 let, nebo ponechat očkování ve věku 11-12 let a doplnit je o posilující dávku v 16ti letech. I když jedna dávka ve věku 14-15 let by asi mohla chránit většinu mladistvých v rizikovém období 16-21 let, mohou být možnosti očkování mladistvých v tomto věku méně časté. Zkušenosti říkají, že čím jsou děti starší, tím řidčeji přijdou na preventivní zdravotní prohlídky. Naopak, doplnění současného schématu imunizace o posilující dávku vakcíny představuje více příležitostí ke zlepšení proočkovanosti a osoby 11-13leté budou chráněny také. Ekonomická analýza porovnávající tři zvažované strategie očkování mladistvých ukázala, že přidání posilující dávky je co do nákladnosti a efektu podobné jako aplikace jedné dávky v 11ti letech nebo v 15ti letech, ale může zabránit dvakrát více onemocnění nebo úmrtí.

### **Důvody pro aplikaci dvou dávek vakcíny osobám se slabou odpovědí na jednu dávku.**

Byly probrány zprávy uvádějící potřebu základního očkování dvěma dávkami meningokokové vakcíny u nevelkého počtu osob ve vyšším riziku MO. Výsledky ukazují, že hladiny baktericidních protilátek v séru mohou po aplikaci druhé dávky vakcíny za dva měsíce po první dávce stoupnout. U osob s asplenií nebo s infekcí HIV je po základním očkování dvěma dávkami lepší imunitní odpověď. U pacientů s persistujícím deficitem některé složky komplementu umožní dvě dávky základního očkování dosáhnout vysoké aktivity baktericidních protilátek v séru a získat imunitu i bez efektu opsonizace.

Aktivace komplementového systému je pro ochranu před MO důležitá a *Neisseria meningitidis* je nejčastějším bakteriálním patogenem, který postihuje osoby s jeho deficitem. Postvakační hladiny protilátek u těchto osob klesají mnohem rychleji a k fagocytose i k opsonizaci je třeba jejich vyšších hladin. Asplenici jsou častěji ohroženi invazivní infekcí řady opouzdřených bakterií, včetně *N. meningitidis*. Letalita aspleniků při infekci meningokoky je 40 - 70 %. Po očkování konjugovanou vakcínou proti meningokokům séroskupiny C mají asplenici významně nižší GPT baktericidních protilátek v séru než zdravé osoby. U pětiny jsou titry jen  $\geq 1:8$ . Po podání druhé dávky vakcíny slabě reagujícím osobám za 2 měsíce po první dávce zmenšil se podíl očkovaných s tak nízkými titry na 7 %. To znamená, že posilující dávka vakcíny může navodit vyšší titry cirkulujících protilátek a zlepšit imunitní paměť.

Osoby infikované HIV jsou více ohroženy MO, avšak ještě větším nebezpečím je pro ně invazivní infekce *Streptococcus pneumoniae*. Osoby s deficitem komplementárního systému nebo s asplenií jsou také více ohroženy než osoby infikované HIV. Jedna studie sledovala imunitní odpověď HIV infikovaných mladistvých na jednu dávku konjugované meningokokové vakcíny. Baktericidní protilátky v titru  $\geq 1:128$  proti séroskupinám A, C, Y a W135 mělo 86 %, 55 %, 73 % a 72 % očkovaných. Protilátková odpověď byla významně slabší u pacientů s méně jak 15 % CD4+ T-lymfocytů, nebo s virovou náloží více jak 10.000 kopií v mL.

Imunogenita a bezpečnost podání dvou dávek základního očkování nebyla sledována u starších dětí a u dospělých. Odpověď kojenců a malých dětí na podání dvou dávek vakcín MENACRA a MENVEO je však známá. U kojenců se po podání MENACRY ve věku 9. měsíců a 12.-15. měsíců objevily po 2. dávce vysoké titry protilátek. Aplikaci dvou dávek MENVEO v intervalu dvou měsíců dětem ve věku od dvou měsíců do pěti let provázal podobný počet nežádoucích reakcí jako po jediné dávce.

### **Doporučení rutinní vakcinace osob ve věku 11 – 18 let**

ACIP doporučuje očkovat osoby ve věku 11-12 let kvadrivalentní konjugovanou vakcínou proti meningokokům a podat jim posilující dávku vakcíny v 16 letech. Po přeočkování meningokokovou konjugovanou vakcínou jsou titry protilátek vyšší než po aplikaci první dávky a lze předpokládat, že ochrana mladistvých vydrží po celou dobu vyššího rizika nákazy do věku 21 let. Mladiství, kteří dostali první dávku vakcíny ve věku 13-15 let, by měli dostat jednu posilující dávku, nejlépe v 16-18ti letech, před dosažením věku nejčastějšího MO. Osoby očkované první dávkou meningokokové konjugované vakcíny v 16ti letech a později, není třeba přeočkovat. Po dosažení věku 21 let se nedoporučuje očkovat zdravé osoby, které nejsou ohroženy častou expozicí *Neisseria meningitidis*.

## **Doporučovaný postup imunizace 2letých až 54letých osob se sníženou pohotovostí imunity**

Ukázalo se, že u osob s některými zdravotními problémy je imunitní reakce na podání jedné dávky meningokokové konjugované vakcíny nedostatečná. Pacienti s dlouhodobými deficity složek komplementu (tj. C5-C9, properdin, faktor H, faktor D), nebo s asplenií by měly při základním očkování dostávat dvě dávky vakcíny v intervalu dvou měsíců a pak každých pět let posilující dávku vakcíny. HIV-infikovaní mladiství ve věku 11 – 18 let by měli být rutinně očkováni dvěma dávkami základního očkování. Ostatní HIV-pozitivní osoby by měly dostat základní očkování dvěma dávkami vakcíny v intervalu dvou měsíců. Všechny jiné osoby s vyšším rizikem MO (tj. mikrobiologové, cestující do oblastí s epidemickým nebo častým endemickým výskytem MO), by měly být očkovány jednou dávkou vakcíny.

## **Směrnice CDC pro podávání bústro vakcíny v kolektivech mladistvých**

Některé školy, internáty a univerzity vyžadují jako podmínku přijetí očkování proti MO. Pro snadnější realizaci těchto pokynů ACIP by měly mít 21leté a mladší osoby doklad o očkování jednou dávkou meningokokové konjugované vakcíny v posledních nejvýše pěti letech před přijetím do kolektivu. Bylo-li toto základní očkování provedeno před 16. narozeninami, měla by být před nástupem do kolektivu podána posilující dávka vakcíny. Ta může být aplikována kdykoliv po 16. narozeninách, při čemž minimální interval mezi dávkami meningokokové konjugované vakcíny je 8 týdnů.

Nejsou po ruce informace vzájemné zaměnitelnosti těchto vakcín. Kde je to možné by měla být užita k úplnému očkování stále stejná vakcína. Pokud očkující lékař nezná, nebo nemá stejný typ dříve podané vakcíny, měl by k dokončení úplné imunizace použít dostupný typ vakcíny. Osoby s deficitem komplementového systému, asplenicí a HIV-pozitivní osoby, které byly dříve očkovány jednou dávkou meningokokové konjugované vakcíny by měly dostat posilující dávku vakcíny při nejbližší příležitosti.

Je uveden souhrn ACIP aktualizované imunizace meningokokovými konjugovanými vakcínami. Další informace lze najít na adrese:

<http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/vis/default.htm> a podrobnosti o schématu rutinního očkování těmito vakcínami jsou na adrese:

<http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/default.htm#child>.

13 citací, kopie u překladatele



### **Poznámka překladatele:**

Dne 15. května 1931 se zemplínským betlémem, jinak Čemernou ve Vranově n T., rozlehl jasný hlásek nového občana, který se domáhal pozornosti. Byl jím dnešní statný osmdesátník, MUDr. Bartoloměj Bindas, druhý z trojice stejně starých epidemiologů SMK. Ze svého rodiště si na Moravu přinesl jak odvalu z dob SNP, tak lásku k teplým krajům, k přírodě, folklóru a k vínu. Po promoci na LFH UK v Praze roku 1956 měl podle umístěnky pracovat na oddělení virologie KHS Prešov, proto byl nejprve půl roku na virologii ÚEM „u Rašky“.

Nepokouším se však o Bertíkův životopis, ani o výčet jeho pracovních zkušeností a úspěchů. Ostatně tím největším úspěchem bylo jistě setkání s jeho Paní, která o něj dodnes vzorně pečuje. Jako správný chlap postavil pro rodinu dům, koupil vinici, vybudoval sklípek s lisovnou, vysadil řadu stromků a pečuje o zahradu s méně často na Valašsku vídanými raritami, převážně teplomilnými. Vždyť mimo broskvoní a merunek zkouší pěstovat jedlé kaštiny, mandloně, smokvoně, zmarliku jidášovu, či klanoprašku a další. Známý je jeho zájem o botaniku a znalosti o ní. Zřejmě nejhluběji pronikl do tajů péče o vinou révu a její plody. Je zkušený vinohradník, vinař a výrobce pověstných vín i jejich degustátor. Může předvést své plné kabinetní, rulandské šedé, nebo lahodné kulatější burgundské bílé, charakterní svěží MT, chardonnay – už jen ty názvy vyvolávají u čtenáře „žízeň“.

Mohlo by se zdát, že při tolika zájmech mu na odbornou práci mnoho času nezbyvalo. Opak je však pravdou. Bertík je neobyčejně pilná a svědomitá osoba, která i v důchodu sleduje stav a pokroky naší epidemiologie. Vzpomínám na jeho práci při tehdy častých epidemiích salmonelóz a dysenterie, na důsledné vymáhání epidemiologických postupů při řešení utajovaného výskytu NN ve zdravotnických zařízeních, na úsilí při prosazování nových očkovacích akcí, nebo opatření proti šíření AIDS. Byl by to však dlouhý výčet prací, mnohem delší než soupis zdařilých výpěstků. Chci však v této poznámce blahopřát oslavenci, jemuž by věk uhádla snad jen prefíkaná kartárka. Na jedné straně tvrdá robotu na vinohradu, jóga a tanečky, včetně pravého verbuňku, na straně druhé studium historie, návštěvy výstav a koncertů, ale též milovaný folklór s cimbálovkou a zpěvy ve sklípcích přátel, zejména však horlení nad dnešním politickým životem, to jsou faktory, které přispívají k jeho bohatému životu.

Je mu co závidět. Já když se napiji vína, z mých úst hned zní latina (Quando bibo vinum, loquitur mea lingua latinum ). Víno je mléko starců (Vinum lac senum) a navíc, vino dodává odvahy (Vinum dant animos ). Uznávám, že víno a peníze mění i mravy mudrce (Bacchus et argentum mutant mores sapientum), ale ve víně zločin není, leč vinen je pijan (Crimen vini nullum est, sed culpa bibendis). Troufám si proto spolu se čtenáři SMS aspoň symbolicky pozvednout číši kvalitního vína a popřát Bertíkovi, aby mu Pramen nikdy nevyschnul !

Vláďa