

Odhad účinnosti očkování v epidemii parotitidy v Anglii během let 2004 – 2005

(Vaccine Effectiveness Estimates, 2004-2005 Mumps Outbreak, England)

Cohen Cheryl, White Joanne M., Savage Emma J., Glynn Judith R., Choi Yoon, Andrews Nick, Brown David, Ramsay Mary E.

Emerging Infect. Diseases, Vol. 13, No. 1, January 2007, pp. 12 – 17

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

V Anglii a v USA se v nedávné době objevily velké epidemie příušnic (P), které vyvolaly pochyby o účinnosti vakcinace. Skriningovou metodou byla hodnocena efektivita parotické složky v kombinované vakcíně proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (MMR). V Anglii bylo od ledna 2004 do března 2005 hlášeno 312 případů P u dětí, které měly být očkovány dvěma dávkami MMR. Z nich 52 (16,7 %) dětí dostalo pouze jednu dávku vakcíny a 97 (31,1 %) dostalo obě dávky vakcíny. Interval spolehlivosti (IS) efektu vakcinace byl 88 % (při 95% IS činil 83-91 % pro jednu dávku) a 95 % (při 95% IS činil 93-96 %) pro dvě dávky. Ochrana po jedné dávce MMR klesla z 96 % (IS 81-99 %) u dvouletých dětí, na 66 % (IS 30-83 %) u dětí ve věku 11-12 let. Ochrana po dvou dávkách vakcíny klesla u dětí ve věku 5-6 let z 99 % (IS 97-99,5 %) na 86 % (IS 74-93 %) u dětí ve věku 11-12 let. Mezi velikostí ochrany po jedné či dvou dávkách vakcíny MMR byl statisticky významný rozdíl ($p < 0.001$). Příčinou vzniku epidemii P u starších očkovaných může být klesající imunita.

Očkování proti příušnicím (P) jednou dávkou kombinované vakcíny MMR bylo v Anglii zahájeno v říjnu 1988. Očkování bylo nabídnuto všem dětem ve věku 12-15 měsíců. Po roce klesla hlášená nemocnost P o 79 %, ze 20 713 v r. 1989 na 4 277 v r. 1990. Roku 1996 začali dětem při nástupu do školy aplikovat druhou dávku vakcíny. Od roku 1990 do roku 2003 se roční hlášená nemocnost P držela pod 5 000 případy. Od roku 2005 bylo laboratorně prokazováno, že velká část klinicky diagnostikovaných onemocnění P není vyvolána virem parotitidy.

V letech 2004-2005 došlo ve všech regionech Anglie a Walesu k velkému zvýšení hlášených případů P. Roku 2005 bylo hlášeno víc jak 56 000 klinických případů P. Většinu představovaly osoby ve věku 19-23 let. Mezi laboratorně potvrzenými případy P bylo méně než 3 % dětí rutinně očkovaných dvěma dávkami MMR (čili narozených v letech 1993 až 1999).

Během roku 2005-2006 byla v 11 státech USA hlášena velká epidemie s více než 2 500 suspektními případy parotitidy. Opětný výskyt této infekce ve státech vykazujících řadu let vysokou proočkovanosť vedl k pochybám o efektivitě parotické složky ve vakcíně MMR a k úvaze o její možné účasti na klesající imunitě.

V počátečních klinických studiích dosahovala účinnost jedné dávky vakcíny víc než 94 %, ale v terénních studiích byla jen 62-85 %. Několik studií poukazovalo na možnost klesání imunity, než nebyly pro to důkazy. Epidemie v Anglii poskytla příležitost vyhodnotit ochranu po jedné či dvou dávkách MMR vakcíny a ověřit na rutinně získávaných údajích existenci slábnutí imunity.

Metodika

Zpracovali jsme přehled v Anglii hlášených případů klinicky diagnostikované P za období od 1.1.2004 do 31.3.2005, které byly potvrzeny nálezem specifických IgM ve slinách odebraných během 6 týdnů od začátku nemoci. Vybráni byli jen pacienti, kteří měli být podle rutinního očkovacího kalendáře očkovaní 2 dávkami MMR (tj. narození po roce 1992). Vyloučení byli pacienti tři- až pětiletí, neboť v tomto věku se aplikuje druhá dávka vakcíny a proto chybí spolehlivá data o proočkovanosti, potřebná k porovnání. Vyloučeny byly také případy možné postvakcinační P, tj. se vznikem nemoci do 6 týdnů po očkování. Data o očkování byla získána ze zdravotních záznamů u lékaře, nebo z počítačového systému sledování zdraví dětí.

Ze signálního programu sledování proočkovanosti (*Cover of Vaccination Evaluated Rapidly program*) byly převzaty čtvrtletně vydávané přehledy o proočkovanosti dětí ve věku dva a pět roků. Pro změny rajonizace zdravotnických zařízení i následkem změn počítačového systému sledování zdravotního stavu dětí, chyběly v některých čtvrtletních výkazech údaje z malého počtu rajonů. Navíc se ukázalo, že údaje o proočkovanosti za pětileté období jsou v některých oblastech nižší než skutečnost. Tento nedostatek byl kompenzován adjustací dat proočkovanosti. Chybějící údaje byly odhadnuty pomocí interpolace dat z předchozího a následného čtvrtletí. Byla-li proočkovanost první dávkou MMR v téže kohortě u pětiletých nižší než ve dvou letech, byla proočkovanost pětiletých odhadem zvýšena o 3 % proti údaji o proočkovanosti ve dvou letech. Adjustovaná data byla užita ke stanovení přibližné proočkovanosti kohort školáků, narozených od 1.10. do 30.9. následujícího roku, což umožnilo získat podobnou velikost expozice za školní roky. Data proočkovanosti pětiletých dětí, které se narodily v roce 2000, ještě nebyla po ruce, takže musela být odhadnuta podle údajů z předchozích kohort a údajů ze dvou předchozích čtvrtletí. Získané údaje byly rozděleny do dvou skupin (za Londýn a mimo něj). Nižší odhady proočkovanosti v Londýně byly jistě podobné proočkovanosti jinde.

Výsledky

Protekční efekt očkování

Našli jsme 312 případů prokázané P, vhodných pro zařazení do analýzy. Údaje o očkování byly získány od všech. Podíl neočkovaných klesal s jejich rostoucím věkem a byl větší u mladších věkových kohort. Podíl očkovaných pacientů byl stejný jak dle místa bydliště, tak dle pohlaví.

Věk v době aplikace první dávky MMR se pohyboval od 10 měsíců do 5 let a 9 měsíců, věk v době aplikace druhé dávky byl od 16 měsíců do 6 let. Více jak 90 % dětí dostalo první dávku vakcíny ve věku 12-24 měsíců a druhou dávku ve věku 3-5 let.

Adjustovaná proočkovanost populace v průběhu studie klesala. Mimo Londýn kleslo v kohortách 1993-2002 procento dětí, které dostaly první dávku MMR ve druhém roce života z 92,7 % na 82,7 %. Podíl pětiletých dětí, očkovaných dvěma dávkami, se měnil méně a snížil se ve stejném období ze 78,1 % na 76,4 %. V Londýně byla odhadovaná proočkovanost nižší a také se postupně snižovala.

Souhrnný odhad protekčního efektu (PE) vakcinace jednou dávkou byl 87,8 % (95% IS činil 83,1-91,1 %), PE dvou dávek MMR byl 94,6 % (IS 92,9-95,9 %). Nebyly statisticky významné rozdíly efektu jedné či dvou dávek vakcíny ani podle místa bydliště ($p = 0,3$ pro jednu dávku, $p = 0,7$ pro dvě dávky), ani podle pohlaví ($p = 0,7$ pro jednu dávku, $p = 0,2$ pro dvě dávky). PE klesal s narůstajícím věkem dětí očkovaných jednou i dvěma dávkami ($p < 0,001$). PE se také poněkud lišil v jednotlivých kohortách ($p = 0,02$ pro jednu dávku, $p =$

0,003 pro dvě dávky). Po korelaci kohorty s věkem nebylo možné odlišit PE jedné dávky vakcíny ve věkové skupině a v kohortě. Aplikace našich odhadů PE očkování na proočkovanosť v celé Anglii ukazuje, že méně než 20 % dětí ve věku 11-12 let je vnímavých k infekci virem parotitidy.

Údaje o věku v době aplikace první dávky MMR byly získány od 148 525 dětí, registrovaných v počítačovém systému sledování zdravotního stavu dětí v regionu South Thames. V každé věkové kohortě ročně dostaly 3-45 dětí ve věku >5 let teprve první dávku vakcíny MMR, zpravidla mezi pátým a šestým rokem života. Průměrně bylo ročně očkováno až po pátém roce od narození dalších 0,04 % dětí.. To však neměnilo statisticky významné klesání PE vakcinace.

Diskuse

Námi odhadnutá 87,8% účinnost podání jedné dávky MMR je nižší než jaká byla zjištěna při prvých klinických studiích, ale přesto je vyšší než ve většině publikovaných terénních studiích. Nižší odhady efektivit v terénních studiích mohou souviset s potížemi při skladování nebo aplikaci vakcíny, s mylnou klinickou diagnózou (chybějící laboratorní průkaz), s chybnými údaji o očkování, nebo s bias při hromadném výskytu infekce. Protože klinické studie trvají poměrně krátce může být nález nižší efektivit vakcinace u terénních studií způsoben zanikáním imunity. Pozorovali jsme souvislost poklesu ochrany se zvyšujícím se věkem, což naznačuje, že může docházet k zanikání imunity. Podání dvou dávek vakcíny má za následek, že imunita klesá jen málo a PE je vyšší než 85 % i po 6-7 letech od aplikace druhé dávky vakcíny.

Výsledky testování poklesu imunity v závislosti na době od podání MMR vakcíny jsou rozporné. Ve dvou epidemiích v USA měly děti očkované před třemi nebo pět lety vyšší riziko akvirace P. V jiných dvou amerických epidemiích neprokázali stoupající riziko infekce s prodlužující se dobou od očkování. Belgická studie zjistila zvyšující se riziko onemocnění v závislosti na délce doby od očkování. Možnost přirozeného bústru imunity ukázala, že neutralizační protilátky je možné prokázat až 12 let po očkování. Není však známo jak dlouho přetrvávají protilátky v dobře proočkované populaci, v níž už virus necirkuluje. Ve Finsku zjistili u očkovaných dětí pokles títřů protilátek proti viru parotitidy. Ve Švédsku a ve Velké Británii byl podíl dětí s protilátkami proti P za několik let po očkování MMR vakcínou nižší, než se čekalo.

Naše odhady mohou být zatíženy několika závažnými okolnostmi (bias). Neočkované děti přijaté do studie, se mohly stýkat s jinými neočkovanými dětmi a expozice viru P mohla být u nich častější než u očkovaných, což by mohlo vést k nadhodnocení PE očkování. Protože však většina nemocných byla ve skupinách na něž se očkování nevztahuje, je pravděpodobné, že expozice parotidě byla v podstatě shodná.

Děti z rodin nemajících finance na očkování se často ani při onemocnění nedostanou k lékaři. Tato onemocnění pak nejsou hlášena a to může vést k podhodnocení PE vakcinace. Dostupnost bezplatné základní zdravotní péče v Anglii by však neměla ovlivnit výsledky naší práce. Výsledky ze šetření lokálních epidemií mohou také podhodnocovat efekt vakcinace, ale celostátní epidemie P, která v letech 2004-2005 postihla všech regiony Spojeného Království, se takovému bias vymyká.

Metoda skríningu je závislá na přesnosti odhadu proočkovanosť populace. Naše odhady účinnosti očkování byly shodné jak při použití hrubých, tak adjustovaných hodnot proočkovanosť. To znamená, že adjustace nebyla zatížena větším bias. Analýzy citlivosti měřící vliv podhodnocení údaje o proočkovanosť ukázaly, že celkový PE může být po jedné dávce vakcíny až 90 %. To by však chtělo, aby skutečná proočkovanosť byla o 5 % vyšší než vykazovaná.

Případy příušnic vzniklé před naší studií by mohly vést k falešné domněnce o klesající imunitě, protože by vznikaly častěji mezi neočkovanými než očkovanými dětmi. Po prožití P vzniká imunita, takže tyto neočkované děti by měly být přednostně vyřazeny z ohrožené populace. S narůstajícím věkem by měl podíl případů s dg P mezi očkovanými stoupat. V období od roku 1990 do 2003 byla však incidence P v Anglii velice malá, takže dřívější prožití P asi není příčinou pozorovaného poklesu PE vakcinace v souvislosti se zvyšujícím se věkem.

Obtížný je odhad vlivu migrace obyvatel do a z Anglie. Mezi přistěhovalci je každý rok zhruba 80 % osob příjíždějících ze států Britského společenství národů nebo z EU, v tom je asi 40 000 dětí mladších 15ti let. Některé tyto země nemají pravidelné očkování proti P. Proto náš odhad proočkovanosti starších dětí může být vyšší než je skutečnost. Vedlo by to však ke zvyšování PE v souvislosti s narůstajícím věkem, což je opak našeho zjištění.

Volba hodnoty proočkovanosti v pěti letech života vychází z předpokladu, že později se již vakcína proti P nepodává. Pokud by se proočkovanost postupně zvyšovala i v pozdějším věku, byl by PE ve vyšších věkových skupinách podhodnocován. Avšak děti ve věku 5-12 let zpravidla nejsou skupinou pro cílené MMR očkovací kampaně a jejich očkování již není bezplatné. Byla zjištěno, že většina později očkovaných dětí je očkována ve věku 5-6 let a jejich počet je příliš malý na to, aby vyvolal pozorovaný pokles PE.

Nebyly zjištěny žádné důkazy o změnách kvality nebo zacházení s vakcínou od zahájení očkování proti P. Všechny kohorty dětí mladších šesti let mohly být očkovány prvou dávkou jen vakcíny MMR-II (Sanofi Pasteur MSD), takže změna vakcíny nemohla být příčinou klesání PE po podání jedné dávky vakcíny v tomto věku. Vakcína Priorix (GSK, UK) se stala dostupnou v roce 1998. Nemůžeme hodnotit rozdíl PE u očkovaných jednotlivými vakcínami, protože chybí záznamy o aplikaci té či oné vakcíny.

Podle této studie bylo před parotitidou chráněno méně než 80 % dětí ve věku 11-12 let, což je méně než je třeba k přerušení přenosu viru (90 % - 92 %). Současný podíl imunních však může být vyšší, neboť řada neočkovaných nyní prožila infekci a u očkovaných mohlo dojít při expozici v epidemii k bústru imunity.

Náš odhad efektu očkování naznačuje, že parotická složka MMR zajišťuje při pravidelném očkování v Anglii znamenitou ochranu. Zjišťovaný postupný pokles imunity po očkování si však zasluhuje pozornost, protože podíl vnímavých mezi mladistvými osobami může narůstat. V budoucnosti lze pak čekat mezi nimi epidemie P. Protože většina čerstvých případů P postihla osoby, které již nepodléhají pravidelnému očkování, mají současné epidemie P v UK malý vliv na snižování úrovně imunity populace. K minimalizaci rizika vzniku epidemií v budoucnosti je nutné zvýšit a udržet proočkovanost oběma dávkami MMR vakcíny.

37 citací, originál u překladatele

Poznámky překladatele:

Již dříve jsem napsal, že případné podání třetí dávky vakcíny proti příušnicím je v současné situaci rozumné. Jen je třeba upřesnit, kdo by měl být takto přeočkován. Nesouhlasím však s údajným tvrzením hlavního hygienika, že část očkovací látky byla „velmi citlivá“ na teplotu, což se projevilo při jejím rozvozu a skladování v terénu. Požadavek na uchování PAVIVACu při teplotě $-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ se týkal skladování experimentálních a prvých šarží očkovací látky, jeho praktické dodržování v terénu by bylo přece nereálné. K narušení chladového řetězce při manipulaci s vakcínou docházelo, ne však v takové míře, aby to významně ohrožovalo protekční efekt očkování. Epidemie parotitidy nevznikaly jen na Moravě, např. v r. 1996 byla také v Západočeském kraji. (Je to i otázka signalizace).

Úvahy o případném zavlečení parotitidy z Polska či Maďarska nejsou namístě. Epidemie vznikají v různých státech, jejich charakteristiky jsou všude obdobné. Nejvíce je postižena věková skupina 19-24letých, zejména internátně ubytovaných studentů. Většina dostala poslední dávku vakcíny před 6 – 13 roky. Pravděpodobný je pokles postvakcinační imunity, tím spíše, že v proočkované populaci chybí bústrování imunity cirkulací divokého viru. Na šíření parotitidy se podílí nejen pacienti, ale i osoby s asymptomatickým průběhem infekce, které ve slinách 2-3 týdny vylučují virus. Jejich podíl mezi infikovanými osobami činí 30-40 %.

Je známo, že ani dvě dávky MMR nezaručí 100% ochranu před onemocněním. Uvádí se, že podání jedné dávky navodí ochranný titr protilátek asi u 80 % očkovaných, druhá dávka zvýší podíl úspěšně imunizovaných zhruba na 90-92 %. Zcela zákonitě se v očkované populaci časem nahromadí, i bez poklesu postvakcinační imunity, dostatečně velký počet vnímavých osob, který postačí ke vzniku epidemie.

Podle sérologického přehledu z roku 1996 bylo v ČR ELISA-testem vyšetřeno 1295 osob ve věku 0 – 19 let. Zjištěná kolektivní imunita proti parotitidě se pohybovala mezi 81 – 88 % a byla nižší, než kolektivní imunita proti spalničkám nebo zarděnkám.

Většina výrobců užívá k výrobě vakcíny proti parotitidě atenuovaný kmen Jeryl Lynn. Vakcíny s virulentnějšími kmeny Urabe Am9, nebo Leningrad 3, byly neurotoxičtější a pro častější nežádoucí postvakcinační reakce vyvolávaly obavy z očkování. Volba kmene Jeryl Lynn se proto jevila jako nejvhodnější, ale stále se hledají možnosti přípravy bezpečné, účinnější vakcíny proti parotitidě.

Americké Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) uveřejnilo (MMWR 2006;55:Q1-Q4) nově doporučené Schéma očkování dospělých osob v USA pro období od října 2006 do září 2007. Mimo jiného zohledňuje doporučení Poradní komise pro imunizaci (ACIP) a doporučuje podání druhé dávky vakcíny proti parotitidě dospělým osobám ve stanovených věkových skupinách a s určitými rizikovými okolnostmi. Cituji informace k tomuto očkování :

„Dospělé osoby narozené před rokem 1957 je možné obecně považovat za imunní vůči parotitidě. Osoby narozené po 1957 , pokud nemají zdravotní kontraindikace, doklad o prožití parotitidy ve zdravotní dokumentaci, nebo laboratorní průkaz imunity, by měly dostat 1 dávku MMR. Druhá dávka MMR se doporučuje těmto dospělým osobám: (1) patří-li do věkové skupiny v níž probíhá epidemie parotitidy; (2) jsou-li studenty vyšších škol; (3) pracují-li ve zdravotnických zařízeních; (4) nebo chystají-li se na cestu do zahraničí. Neočkovaní zdravotníci narození před rokem 1957, kteří nemají žádný doklad o imunitě vůči parotitidě, by měli vždy dostat jednu dávku a při vzniku epidemie je třeba jim naléhavě doporučit druhou dávku vakcíny“.

Pro úplnost dodávám, že očkování proti parotitidě bylo v USA zahájeno r. 1967, doporučeno jako rutinní očkování roku 1977 a druhá dávka vakcíny je podávána od r. 1989.