

Studijní materiál - speciál č. **128**
Září 2011

Stanovisko Světové zdravotnické organizace k vakcínám proti zarděnkám

(Rubella vaccines: WHO position paper)

Weekly epidemiological record, No. 29, 2011, 86, s 301-316
Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Odborná stanoviska SZO shrnují důležité základní informace o nemoci a vakcíně a obsahují současný názor SZO na očkování vakcínou ve světě. Tato zpráva byla připravena ve spolupráci odborníků SZO s jinými a byla projednána a doporučena Strategickou poradní komisí odborníků na imunizaci (SAGE) při SZO. Toto odborné stanovisko SZO nahrazuje původní stanovisko k vakcínám proti zarděnkám, které bylo publikováno ve WER v květnu 2000. Obsahuje nejnovější poznatky o zarděnkových vakcínách za účelem poskytnutí aktuální informace k zařazení a využívání těchto vakcín v národních očkovacích schématech. Doporučení aplikace těchto vakcín bylo diskutováno na jednání SAGE v dubnu 2011.

Základní informace :

Epidemiologie:

Zarděnky (rubeola, dále jen **Z**) jsou akutním, zpravidla lehkým onemocněním vnímavých dětí a mladistvých na celém světě. Jejich zdravotní význam pro veřejnost spočívá hlavně v teratogenním působení viru (viz dále). Po zahájení očkování proti Z došlo v řadě zemí k poklesu výskytu této infekce a v SZO regionu Amerik byla od roku 2009 její periodická cirkulace přerušena.

Výskyt Z probíhá cyklicky, epidemie vznikají každých 5-9 let. Velikost epidemií a jejich cykličnost je však v průmyslových i v rozvojových státech silně proměnlivá.

Infekce virem Z krátce před početím, nebo v časně fázi těhotenství, může vést k potratu, k úmrtí plodu, nebo k vrozeným vývojovým vadám, které jsou označovány jako vrozený zarděnkový syndrom (*congenital rubella syndrome* – **CRS**). Největší riziko CRS je v zemích, majících mezi ženami fertilního věku velký podíl vnímavých k infekci virem Z. Tento podíl se v různých zemích může podstatně lišit, hlavně pro jiné epidemiologické a socioekonomické poměry a vzhledem k životu v městském, či ve venkovském prostředí. Před zavedením očkování proti Z kolísala incidence CRS od 0,1-0,2 na 1000 živě narozených v neepidemických letech, až po 0,8-4,0 na 1000 živě narozených dětí během epidemií zarděnek.

Velké epidemie Z vedou k vysoké nemocnosti. Epidemie Z, které postihly USA během let 1964-1965, způsobily odhadem 12,5 milionu onemocnění Z, včetně více jak 2000 případů encefalitidy, > 11 250 případů odúmrťi plodu, >20 000 případů CRS, >8000 případů hluchoty, 3580 případů hlucho-slepých dětí a 1800 dětí mentálně zaostalých.

Odhad škod následkem CRS v zemích, kde před rokem 2008 nezačali aplikaci vakcín obsahujících virus zarděnek (*rubella-containing vaccines-RCVs*), může být veliký. Např. roku 1966 se v Africe narodilo cca 22 000 dětí s CRS (95% interval spolehlivosti je 6127-51472), asi 46 000 (IS 1016-168910) a 12634 (IS 1545-21396) dětí s CRS se narodilo v Jihovýchodní Asii a v regionu Západního Pacifiku. Jen několik států v těchto oblastech začalo v roce 2008 s očkováním proti Z, takže současné škody následkem CRS budou nejspíše shodné s jejich velikostí v roce 1996. Velkoplošné očkování proti Z drasticky zredukovalo a prakticky v posledních 10 letech eliminovalo Z a CRS v mnoha průmyslových a v některých rozvojových státech.

Patogen

Původcem Z je togavirus z rodu Rubivirus. Jeho jedno vlákno RNK má lipidový obal. Virus má jediný sérotyp, který zkříženě nereaguje s jinými togaviry. Lidé jsou jeho jediní známí hostitelé. Přenáší se vzduchem, zpočátku se množí v sliznici nosohltanu a v lokálních místních uzlinách. Inkubace trvá 12 až 23 dnů, průměrně 18 dnů. Po 5-7 dnech od expozice dochází k virémii a virus proniká do různých orgánů. V nosohltanovém sekretu jej lze prokázat týden před a dva týdny po vzniku exantému, období maximálního vylučování viru je v 1-5 dnu exantému. U těhotných virus infikuje placentu a vyvíjející se plod. Děti s CRS mohou virus vylučovat rok i déle v nosohltanových sekretech a v moči.

V roce 2005 byla přijata nomenklatura genotypů divokého viru zarděnek. Genotypy jsou rozděleny do dvou hlavních fylogenetických skupin (*clade*), které se mezi sebou liší na úrovni nukleotidu o 8-10 %. V současnosti se tři (1E, 1G a 2B) z definovaných 13 genotypů vyskytují na mnoha místech, zatímco další se vyskytují sporadicky nebo lokálně.

Onemocnění

Pomineme-li případy vrozené infekce virem zarděnek, probíhá onemocnění obvykle v dětství lehce a spontánně ustupuje. Ve druhém týdnu po nákaze se mohou objevit prodromy v podobě horečky <39,0 °C, únavy a lehkého zánětu spojivek. Častější bývají u dospělých osob. Charakteristické je zduření mízních uzlin za ušima, v týle a pod dolní čelistí, obvykle předchází výsevu exantému o 5-10 dnů. U 50-80 % nemocných Z se objevuje makulopapulární, erytematozní, často i svědivý exantém. Trvá zpravidla 1-3 dny, začíná na obličeji a hrdle, pak se šíří dále po těle. Sérologicky bylo zjištěno, že 20-50 % ze všech případů Z probíhá bez exantému, nebo subklinicky. Kloubní potíže (záněty, bolestivost) trvají většinou krátce, mohou však postihnout až 70 % dospělých žen se

zarděnkami. Méně časté jsou u mužů a dětí. Poinfekční encefalitida se objevuje zhruba u jednoho ze 6000 případů Z, ojediněle byl hlášen častější výskyt, 1/500 nebo 1/1600 případů Z. Vzácně byly pozorovány hemorrhagie a syndrom Guillain-Barré.

Vrozený zarděnkový syndrom (CRS)

Nákaza virem Z vzniká těsně před početím a během prvních 8-10 týdnů gravidity může způsobit až u 90 % případů mnohočetné defekty plodu, může vést také k potratu, nebo k porodu mrtvého dítěte. V pozdější době gravidity se riziko poškození plodu postupně snižuje. Při onemocnění matky Z po 16. týdnu gravidity je poškození plodu ojedinělé, ač k poškození sluchu může dojít až do 20. týdne. Defekty při CRS jsou: *zrakové* (katarakty, mikroftalmie, glaukom, pigmentová neuropatie, chorioretinitida), *sluchové* (vrozená hluchota), *srdeční* (periferní stenóza plicní artérie, neuzavřený ductus arteriosus, nebo defekt komorového septa) a *kraniofaciální* (mikrocefalie). CRS se může projevit u novorozence v podobě meningoencefalitidy, hepatosplenomegalie, hepatitidy, trombocytopenie a průsvitných ložisek na rtg snímku dlouhých kostí, což je pro CRS typický znak. Komplikace při trombocytopenii mohou být smrtelné, u kojenců s CRS se může objevit intersticiální pneumonitis. Děti které přežijí novorozenecké období mohou mít závažné vývojové poruchy (např. oční nebo sluchové) a jsou více ohroženy zpomalením vývoje, včetně autismu, diabetu 1. typu a zánětu štítné žlázy. U pacientů s CRS byla pozorována progresivní encefalopatie, připomínající subakutní sklerotizující panencefalitidu.

Přirozeně získaná imunita

Po vzniku nákazy virem Z lze protilátky nejdříve prokázat za 14-18 dnů, což zhruba odpovídá i objevení se exantému. Zpočátku stoupají titry imunoglobulinu M (IgM) a imunoglobulinu G (IgG). IgG protilátky přetrvávají, kdežto IgM protilátky poměrně rychle vymizí, takže o osm týdnů později již obvykle nejsou zjistitelné. Specifická reakce T-buněk na antigeny Z začíná týden po odpovědi protilátek a zdá se, že buňkami zprostředkovaná imunita je doživotní. Vzácně se však objeví sérologicky doložená reinfekce, byla také hlášena reinfekce těhotné ženy, které vedla u plodu ke vzniku CRS.

Jsou určité odchylky mezi státy ve stanovení koncentrace IgG protilátek, která je považovaná za ochrannou. Obvykle se však předpokládá, že hladina IgG protilátek proti Z ≥ 10 IU/ml je známkou ochrany.

Laboratorní diagnostika

K rutinní laboratorní diagnostice Z se užívá hlavně sérologické vyšetření. Nález zarděnkových IgM, nebo průkaz signifikantního vzestupu zarděnkových IgG ve dvojici akutního a rekonvalescentního vzorku séra, je důkazem probíhající, nebo nedávno proběhlé zarděnkové infekce. Při použití detekčních souprav k průkazu IgM enzymatickou imunoanalýzou (ELISA testy) mohou se

vzácně objevit falešně pozitivní výsledky vyšetření. Je-li výskyt Z sporadický mohou se stát falešně pozitivní výsledky relativně častější, což zvyšuje potřebu konfirmačních testů. Nález IgM protilátek u osob bez jasné klinické souvislosti s potížemi (např. při rutinním vyšetřování v těhotenství) musí být vždy interpretován opatrně. Vrozená infekce Z je obvykle diagnostikovaná na základě nálezů specifických IgM ve vzorcích séra, nebo ve slinách odebraných v prvních měsících života. Může být také doložena průkazem viru zarděnek polymerázovou řetězovou reakcí v reálném čase (RT-PCR), nebo izolací viru zarděnek.

Ke skríningu a k průkazu zarděnkových protilátek se dnes nejčastěji užívá metody ELISA, která je citlivá, použitelná v terénu a lze ji snadno automatizovat. Většina starších studií s vakcínami proti zarděnkám a také studií séroprevalence Z používala hemaglutinačně inhibiční test (HIT). Hlavně ke konfirmaci výsledků lze užít také latexovou aglutinaci, radiální hemolýzu, nebo neutralizační test. RT-PCR je metoda vysoce citlivá a specifická, izolace viru je laboratorně náročná a nákladná, proto se k diagnostice rutinně neužívá.

Vakcíny proti zarděnkám

Většina schválených zarděnkových vakcín využívá živý atenuovaný kmen RA 27/3 viru zarděnek, který se množí na lidských diploidních buňkách. Jiné atenuované kmeny viru (např. Takahashi, Matsuura a TO-336), jsou užívány hlavně v Japonsku, v Číně používají kmen BRD-2.

Vakcína je vyráběna jako monovalentní (jen proti Z), nebo jako kombinovaná. Nejčastější je kombinace s vakcínou proti spalničkám (MR), s vakcínami proti spalničkám a příušnicím (MMR), nebo proti spalničkám, příušnicím a planým neštovicím (MMRV). Každá z těchto vakcín musí obsahovat definované množství infekčních jednotek (≥ 1000 PFU nebo $CCID_{50}$)¹. Expirační doba při skladování těchto vakcín ve +4 °C obvykle bývá 2-3 roky. Monovalentní vakcína proti Z a také MR a MMR vakcíny by měly být uloženy v teplotě od +2 °C do +8 °C a měly by být chráněny před světlem. Rekonstituční roztoky pro tyto vakcíny nevyžadují skladování ve stejných teplotách jako vakcíny a mohou být uloženy při pokojové teplotě. Výjimku tvoří adjustace vakcíny a roztoku do společného balení, které musí být skladováno při +2 °C až +8 °C. Ampulky s rekonstitučním roztokem nikdy nesmějí zmrznout (viz také pokyny v příbalovém letáku vakcíny).

Očkovací schéma

Vysoké procento sérokonverze (≥ 95 %) po jediné dávce zarděnkové vakcíny a dlouhé přetrvávání ochrany po očkování nevyžaduje rutinní podávání druhé

¹ PFU = plaky tvořící jednotky,

dávky vakcíny. Na základě potřeby aplikace druhé dávky vakcíny MR nebo MMR však dnes většina států druhou dávku vakcín podává.

Zarděnkové vakcíny se běžně aplikují podkožně (možné je i nitrosvalové podání), obvykle ve věku 12-15 měsíců. Mohou se však očkovat i osmi až jedenáctiměsíční děti, také starší děti, mladiství a dospělé osoby. Většina států očkuje vakcínami proti MR neb MMR a věk očkovaných je shodný se schématem očkování proti spalničkám, tj. první dávka je aplikovaná v 9 měsících, nebo ve 12-15 měsících a druhá dávka v 15-18 měsících, nebo ve 4-6 letech.

V epidemii spalniček je možné očkovat kombinovanými vakcínami s virem zarděnek již kojence ve věku 6 měsíců. Vzhledem k možné nižší sérokonverzi se však dávka vakcíny aplikovaná ve věku šesti měsíců nepokládá za validní a proto by mělo být dítě očkováno dále ve shodě s běžným očkovacím schématem.

Imunogenita

Všechny licencované zarděnkové vakcíny navozují asi $\geq 95\%$ sérokonverzi už po jediné dávce. Kmen RA27/3 vyvolává titry protilátek velmi podobné titrům po přirozené infekci virem Z. V klinických studiích vznikly protilátky po jedné dávce vakcíny u 95-100 % vnímavých osob ve věku 12 měsíců a starších. Je však nutno přiznat, že imunitní odpověď může být poměrně pomalá a proto se doporučuje aby vyšetřování sérokonverze bylo zahájeno po 4-8 týdnech od očkování. Až u 5 % očkovaných nedojde k sérokonverzi. Z části pro jinou souběžnou infekci, nebo u malých dětí pro persistenci zarděnkových protilátek od matky.

Imunitní odpověď na zarděnkové antigeny neovlivňují další složky kombinovaných vakcín (MR, MMR, MMRV). Také sérokonverze po vakcínách obsahujících kmen RA 27/3 se nějak zvláště neliší od sérokonverze dosahované při současné aplikaci ještě jiných živých, nebo inaktivovaných vakcín.

Účinnost a užitečnost

Mezinárodně licencované zarděnkové vakcíny, mono- nebo kombinované, se ukázaly být velmi účinné v prevenci Z a CRS a to v různých státech na světě, včetně těch, kde jsou Z endemické a časté. V epidemiích byla dosažena 90-100% účinnost různých zarděnkových vakcín.

Užitečnost vakcíny s kmenem RA 27/3 byla dokázána eliminací zarděnek a CRS na západní polokouli a v řadě evropských států, kde dosáhli a udrželi vysokou proočkovanost vakcínami s tímto kmenem.

Trvání ochrany po imunizaci a riziko reinfekce

Všeobecně se předpokládá, že ochrana po očkování trvá doživotně, i když hladina zarděnkových protilátek klesne pod mez jejich detekce. Výsledky několika studií, které vyšetřovaly trvání ochrany po 10-21 letech od očkování vakcínou s RA27/3, prokázaly u $\geq 95\%$ očkovaných přetrvávání séropozitivity.

Reinfekce je definovaná jako signifikantní vzestup hladiny protilátek u osob, které již dříve měly tyto protilátky. Je to řídká událost. V případě reinfekce Z u těhotné, dříve očkované ženy, je riziko vrozených zarděnek asi malé.

Bezpečnost vakcíny a nežádoucí reakce

V podstatě jsou nežádoucí reakce po očkování vakcínou s RA27/3, ať monovalentní, nebo kombinovanou, lehké, zejména u dětí. K nejčastějším reakcím patří bolestivost, zarudnutí a zduření v místě vpichu vakcíny. Hlášeny jsou nevelké horečky a exantém, podrážděnost, lymfadenopatie, myalgie a parestézie.

Kloubní potíže jsou u dětí spíše vzácné (u 0-3 %), stejně jako u mužů. Ale u vnímavých dospělých žen bývají bolesti kloubů hlášeny u 25 % a záněty kloubů u 12 % z nich. Tyto reakce se obvykle objeví za 7-21 dnů po očkování a trvají od několika dnů až dva týdny. Vznikají pouze u žen vnímavých k zarděnkám , právě ty nevíce potřebují očkování. Velké terénní studie neprokázaly souvislost aplikace zarděnkové vakcíny s chronickým onemocněním kloubů. Proto by neměly nepodložené obavy z nežádoucích reakcí bránit očkování žen, jejichž stav imunity vůči Z je nejistý.

V souvislosti s aplikací kombinovaných MR vakcín byl hlášen výskyt trombocytopenie u 1 / 30 000 očkovaných (na rozdíl od 1/3000 případů infekce divokým zarděnkovým virem). Z Cochrane-ho databáze o 31 kontrolovaných studiích bezpečnosti MMR vakcín vyplývá, že jejich aplikace může během následujících 2 týdnů přičinně souviset se vznikem benigní trombocytopenické purpury, s parotitidou, kloubními a svalovými potížemi i s febrilními křečemi. Není však příčinná souvislost mezi aplikací MMR a vznikem Crohnovy nemoci, nebo ulcerativní kolitidy. Kombinované zarděnkové vakcíny, obsahující také živý virus parotitidy (jiný než kmen Jeryl-Lynn), mohou ojediněle navodit aseptickou meningitidu. Anafylaxe po vakcínách s RA 27/3 je vzácná. Není důkazů podporujících příčinnou souvislost autismu s aplikací MMR.

Policevní studie, porovnávající podání kombinované vakcíny MMVR s podáním vakcín MMR a oddělenou aplikací vakcíny proti varicele ukázaly, že po první dávce MMVR je během prvních 7-10 dnů častější výskyt febrilních křečí (4,3 na 10 000 dávek; 95% IS je 2,6-5,6). Po druhé dávce MMVR nebyl výskyt febrilních křečí častější.

Kontraindikace a upozornění

U více než tisíce vnímavých žen, které byly náhodně očkovány proti Z v době, kdy byly v počátku gravidity, nebyl hlášen žádný případ syndromu vrozených zarděnek (CRS). S ohledem na teoretické, ale nikdy neprokázané riziko teratogenity neměly by být těhotné ženy už z principu očkovány. Ženám , které chtějí otěhotnět, by se mělo doporučovat, aby počaly až za měsíc po očkování proti Z. Ač aplikaci zarděnkové vakcíny by měl předcházet dotaz na možnost těhotenství, není třeba k jeho vyloučení podrobit ženu skriningovému

vyšetření. Náhodné očkování těhotné ženy proti Z není důvodem k přerušení těhotenství.

Osoby, mající v anamnéze alergické reakce na neomycin, želatinu a jiné složky vakcíny, by neměly být očkovány. Zarděnkové vakcíny by neměly být podány osobám s těžkým imunodeficitem, včetně pokročilého stádia infekce HIV a AIDS, s vrozenými poruchami imunity, malignitami a osobám s agresivní imunopresivní terapií. Přehled publikovaných poznatků o imunitě u dětí, které byly očkovány po 6 měsících od skončení terapie pro lymfocytární leukemii svědčí o tom, že 72-92 % dětí má protilátky proti Z a ty další je získají po opětovném očkování. Není známkou toho, že by spalničková nebo zarděnková vakcína zatížila imunitní systém tak, aby došlo k aktivaci latentní tuberkulózy, nebo ke zhoršení aktivní tuberkulózy. Přesto by se osoby se známou aktivní TBC neměly očkovat dříve, než je zavedena léčba tuberkulózy.

Aplikace MMR nebo MMRV osobám imunním vůči jedné či několika složkám těchto vakcín není kontraindikované, protože přítomné protilátky patřičný virus zneutralizují. Zarděnkové protilátky obsažené v plné krvi, nebo v preparátech imunoglobulinů, mohou interferovat s očkováním proti Z. Očkují-li se kombinovanou vakcínou s virem spalniček je třeba respektovat pokyny platné pro spalničkovou vakcínu. Tzn. že po podání imunoglobulinů nebo jiných krevních derivátů s obsahem protilátek může být efekt spalničkové složky po dobu 3-11 měsíců neutralizován, což záleží na množství spalničkových protilátek. Po podání krevních produktů by měly před očkováním zarděnkovou monovakcínou uplynout nejméně 3 měsíce a je-li to možné ještě dva týdny po očkování by neměly být aplikovány krevní produkty.

Podání lidského anti-Rh imunoglobulinu zpravidla neinterferuje s imunitní reakcí na zarděnkovou vakcínu a není kontraindikací pro očkování po porodu.

Lehké současné infekce se nepovažují za kontraindikaci očkování. To by však mělo být odloženo má-li potenciální očkovanec horečku $>38^{\circ}\text{C}$ nebo jiné známky závažné nemoci.

Vliv očkování na epidemiologii zarděnek

Po zahájení očkování proti zarděnkám stoupl věk nemocných osob, ale při vysoké proočkovánosti se specifická incidence zarděnek ve všech věkových skupinách snížila. Při nízké proočkovánosti, např. následkem nevhodného programu očkování dětí, nebo nabízí-li toto očkování jen soukromý sektor, může být omezena cirkulace viru Z natolik, že nedojde k obvyklé infekci v dětském věku a vnímavost trvá ještě u mladistvých a dospělých. Za této situace lze očekávat nárůst případů syndromu vrozených zarděnek (CRS).

Jsou-li však cíleně očkovány jen dospívající děvčata a ženy fertilního věku je epidemiologie Z v podstatě beze změn, protože velká většina infekcí proběhla dříve, než je stanovený věk pro očkování. V těchto podmínkách klesá výskyt CRS úměrně s narůstajícím podílem očkovaných. Tato strategie však nemá šanci na úspěšnou eliminaci CRS, neboť vyžaduje očkování každé vnímavé ženy.

Virus se od očkovanych nepřenáší na další osoby, ani se nešíří v prostředí.

Cíl a strategie prevence zarděnek

Především má očkování proti Z zabránit vrozené infekci virem zarděnek, včetně CRS. Jsou dva hlavní postupy využití zarděnkových vakcín. Jeden je zaměřen výlučně na omezení výskytu CRS pomocí očkování děvčat v pubertě, nebo žen ve fertilním věku, či očkování obou těchto skupin. Druhý postup je komplexnější, zaměřený na přerušení přenosu viru, tedy na eliminaci Z i CRS. To vyžaduje zařazení očkování proti Z do programu pravidelného očkování dětí kombinovaného s očkováním vnímavých osob ze starších věkových skupin. Dle škod působených Z a dle dostupných prostředků mohou se státy rozhodnout pro urychlení eliminace Z tím, že zahájí očkování širokého věkového spektra jak žen, tak mužů.

Americký region a Evropský region si daly za cíl eliminovat Z do roku 2010, resp. 2015. Region Západního Pacifiku se rozhodl pro urychlení imunizace proti Z a pro prevenci CRS (méně než 1 případ na 100 000 živě narozených). Region Východního Středomoří usiluje o prevenci CRS bez stanovení data jejího dosažení v jednotlivých státech, které mají národní programy očkování proti Z. Region Afriky a region Jihovýchodní Asie nevyhlásily cíle kontroly nebo eliminace zarděnek. Oba tyto regiony mají nejvyšší odhadované počty případů CRS a patří také k regionům s nejmenším zájmem o zarděnkovou vakcínu. V některých státech těchto regionů je však vysoká porodnost, nebo velký výskyt Z, či obojí, což může vést k prožití nemoci v nižším věku a možná i k menší incidenci CRS.

Čím širšího okruhu osob se bude vakcinační strategie týkat, tím kratší doby bude třeba k eliminaci Z a CRS. Takže bude-li dosaženo vysoké (>85%-90%) proočkování jen u malých (např. 1-4letých) dětí bude eliminace Z a CRS dosaženo asi za 20-30 let. Při vysoké proočkování malých dětí a mladistvých (např. ve věku 1 – 14 let) dojde k eliminaci Z a CRS asi za 10-20 let. Bude-li zajištěna vysoká proočkování malých dětí, mladistvých a dospělých (např. od 1 – 39 let), bude eliminace dosaženo za 10 let.

Při výběru optimálního cíle a nejvhodnější strategie k jeho dosažení je třeba přihlížet ke škodám působeným Z a CRS, k věkovému složení vnímavých osob, k efektu a nákladům na danou strategii, k tomu, zda prevence Z a CRS patří mezi zdravotní priority a zda je strategie zajištěna finančně. Takový postup usnadní srovnání různých způsobů kontroly Z a dalších zdravotních priorit a učiní analýzu nákladnosti a efektu dané strategie mnohem přesnější. Každý stanovený cíl musí mít také určenou dobu, ve které má být cíle dosaženo.

Rozhodnutí o zařazení očkování proti Z mezi pravidelná očkování dětí závisí na spolehlivosti rutinních očkovacích programů (hodnocené dle proočkování dětí proti spalničkám), na síti zdravotnických pracovišť a na dostupnosti prostředků k očkování dětí i dospělých, na možnosti zajistit správnou aplikaci injekcí a na prioritě prevence jiných onemocnění.

Potřeba soustavného sledování – surveillance

Ve všech etapách kontroly Z, včetně zemí, které nemají očkování proti Z, by mělo být sledování zarděnek spojeno se surveilancí spalniček. Toto sjednocené sledování by mělo zjistit specifické požadavky na ochranu před zarděnkami, zejména pro jejich závažný dopad v době gravidity. Proto by měla být prošetřována všechna horečnatá onemocnění těhotných žen. V zemích nemajících průběžné sledování CRS by měla být zahájena aktivní surveillance při epidemii Z. Mezi další metody ke stanovení škod při vzniku CRS může patřit kontrola nemocničních chorobopisů, vyšetřování hluchých nebo slepých osob s cílem objasnění příčiny jejich zdravotního postižení a úroveň signalizace CRS lékařem. Směrnice SZO ke surveillance syndromu vrozených zarděnek byly publikované roku 1999 a standardy v roce 2003.

Čím je eliminace Z bližší, tím by měla být vyšší citlivost a specifčnost systémů sledování. Umožní-li to prostředky měly by být ke sledování vlivu imunizačních programů opakovaně využity sérologické přehledy. Při nich by měli využívat také vzorky sér žen přicházejících do předporodních porad. Sledování změn věkově a pohlavně specifické séroprevalence poskytne podklady k případným úpravám strategie očkování.

Analýza účinnosti podle vynaložených nákladů

V zemích s vysokou a střední ekonomickou úrovní je péče o osoby s CRS nákladná a očkování proti zarděnkám je proto ekonomicky výhodné. Ve státech Latinské Ameriky a Karibiku s více i méně rozvinutým průmyslem, kde mají >80% proočkovanost, prokázala tato analýza převahu získaných výhod nad vynaloženými náklady a ekonomickou oprávněnost očkování proti Z zvláště při kombinaci s očkováním proti spalničkám. Podobné studie se však neuskutečnily ve státech Afriky a Asie s nižší životní úrovní.

Směrnice SZO k aplikaci vakcín proti KE

Vzhledem k přetrvávajícím škodám vyvolávaným ve světě případy syndromu vrozených zarděnek (CRS) a s ohledem na prokázanou účinnost a bezpečnost vakcín proti zarděnkám doporučuje Světová zdravotnická organizace aby státy využily možnosti zrychlení kontroly a eliminace spalniček také při očkování proti zarděnkám. Strategie podávání spalničkové vakcíny je příležitostí k souběžnému očkování proti Z a k eliminaci CRS.

Všechny státy, které ještě nezačaly očkování proti Z a v rámci rutinních nebo mimořádných očkovacích akcí aplikují 2. dávku vakcíny proti spalničkám, by měly pomýšlet na zařazení zarděnkové vakcíny do svého imunizačního programu.

Jsou dva hlavní důvody pro aplikaci zarděnkové vakcíny. Jedním je pouze omezení výskytu CRS očkováním dospívajících dívek a žen ve fertilním věku, které jim poskytne osobní ochranu. Druhý důvod je komplexnější : je zaměřen na přerušování cirkulace viru zarděnek a tím na eliminaci onemocnění Z i vzniku CRS. Pro zajištění úspěchu by mělo být očkování proti zarděnkám prováděno současně s očkováním proti spalničkám s využitím kombinovaných MR, nebo MMR vakcín.

Státy připravující očkování proti Z by měly přihlížet k místním faktorům ovlivňujícím výskyt infekce, k podílu vnímavých v populaci a k velikosti škod působených CRS, jehož prevence by měla být prioritou. Není nutné v každém státě analyzovat před zavedením očkování proti Z jeho ekonomickou výhodnost. Mohou posloužit výsledky analýz ze států s podobnými socio-ekonomickými poměry. Státy by měly podle výše ztrát pro CRS a podle svých možností stanovit své cíle a termíny, do kterých mají být cíle naplněny.

Zařazení zarděnkové vakcíny do imunizačního programu dětí je dlouhodobý závazek, že bude dosažena a udržována proočkovanosť vedoucí k soustavnému poklesu incidence CRS a nakonec i k eliminaci zarděnek a CRS. Před zahájením očkování proti Z musí být zaručena výrazná politická podpora eliminace Z a CRS, včetně soustavného financování imunizačních akcí a surveillance.

Státy, které se rozhodnou pouze pro strategii omezování výskytu CRS, by měly dospívající a dospělé ženy očkovat na běžných zdravotnických pracovištích, nebo při mimořádných očkovacích akcích. Taková strategie vede k bezprostřední ochraně žen ve fertilním věku. Její dopad je však limitovaný dosaženou proočkovanosť a věkem žen, kterým je očkování určeno. Protože v programu chybí očkování dětí bude dále trvat cirkulace viru Z, což stále povede k možné expozici těhotných žen a s ní spojenému riziku CRS.

Státy, které se rozhodnou pro eliminaci zarděnek i CRS, by měly přednostně začít s očkováním širokého spektra věkových skupin MR, nebo MMR vakcínami, na které hned naváže zařazení těchto vakcín do rutinního očkovacího programu. S přihlédnutím k výskytu spalniček by měla být podána prvá dávka zarděnkové vakcíny dětem ve věku 9 až 12 měsíců. Při všech dalších očkovacích akcích by měly být aplikovány MR nebo MMR vakcíny. Státy by se také měly snažit o očkování fertilních žen jak v rámci běžné zdravotní péče, tak při hromadných akcích.

Trvalejší nízká proočkovanosť kojenců a malých dětí proti Z (např. pokud proti Z očkuje jen soukromý sektor) může vést k většímu počtu vnímavých fertilních žen a ke zvýšení rizika CRS nad úroveň před zahájením očkování proti Z („paradoxní efekt“). Je-li však proočkovanosť dostatečně vysoká dojde k výraznému omezení, až k přerušování výskytu Z, čímž také zmizí riziko těhotných žen, že přijdou do styku se Z.

Aby nedošlo k případnému zvýšení rizika CRS měly by státy dosáhnout a udržovat 80% a vyšší proočkovanost aspoň jednou dávkou zarděnkové vakcíny ať prostřednictvím pravidelných, nebo mimořádných očkovacích akcí.

Podle ztrát působených Z a podle svých možností mohou státy zvolit rychlejší postup k dosažení eliminace Z tím, že rozšíří očkovací kampaň na širší věkové spektrum jak žen, tak mužů. Podrobnější určení cílové populace bude záležet na podílu vnímavých k infekci Z, na zájmu celé společnosti a na proveditelnosti očkovací kampaně.

Význam očkování zdravotnických pracovníků ukázaly epidemie ve zdravotnických zařízeních, při nichž onemocněl personál i pacienti. Očkování lze také nabízet vnímavým osobám, které chtějí odjet do zemí v nichž je vyšší riziko setkání s virem zarděnek.

Protože Z nejsou tak nakažlivé jako spalničky a protože efekt jediné dávky zarděnkové vakcíny je po dobu 9 měsíců $\geq 95\%$, postačuje k eliminaci Z vysoká proočkovanost jednou dávkou. Pokud je však užito kombinace se spalničkovou vakcínou může být výhodnější aplikovat druhou dávku zarděnkové vakcíny v podobě dvou dávek vakcín MR nebo MMR.

Vakcína proti zarděnkám může být aplikovaná současně s vakcínami inaktivovanými. Zásadně platí, že živá vakcína se podá současně s inaktivovanou, nebo má být mezi nimi nejméně čtyřtýdenní interval. Výjimku z této zásady tvoří poliovakcína, kterou je možné aplikovat kdykoli před, nebo po podání zarděnkové vakcíny, aniž by došlo k ovlivnění imunitní reakce na tyto vakcíny. Interference může vzniknout mezi vakcínou MMR a vakcínou proti žluté zimnici, jsou-li současně podány malým dětem. Je rozumné vyhnout se při rutinním očkování dětí mladších dvou let současné aplikaci těchto dvou vakcín.

Mimo alergických reakcí na složky zarděnkové vakcíny v anamnéze, mimo těhotenství a těžkého imunodeficitu nemá očkování proti Z jiných kontraindikací. Pro teoretické, ale nikdy neprokázané teratogenní riziko, neměly by být těhotné ženy očkovány proti Z. Pokud chtějí otěhotnět, má jim být doporučeno, aby se během měsíce po očkování vyvarovaly početí.

Aplikace krve nebo krevních produktů před či krátce po očkování může nepříznivě ovlivnit efekt očkování. Osoby, které dostaly krev či krevní produkty by měly být očkovány monovakcínou proti Z nejdříve po 3 měsících a pokud možno po očkování by aspoň dva týdny neměly dostat krev nebo krevní produkty. Po podání spalničkové vakcíny může aplikace imunoglobulinů, nebo jiných preparátů s obsahem protilátek, neutralizovat efekt očkování po 3-11 měsících v závislosti na množství spalničkových protilátek v těchto preparátech.

Hromadné očkovací akce proti Z pro mladistvé a dospělé osoby mohou vyvolat nedostatek v zásobování krví, protože očkované osoby nemají darovat krev po dobu 1 měsíce od očkování. K zachování krevní zásoby je třeba zvát k odběrům ročníky dárců, na které se očkovací kampaň nevztahuje, nebo zvýšit počty odběrů krve před začátkem kampaně.

Terénní laboratorní a surveillance Z by měla být sloučena se surveilancí spalniček do jednoho systému. Měla by být také zahájena surveillance CRS. Potřeba prokázat dopad očkování proti Z bude vyžadovat spolupráci laboratoří při diagnostice Z, surveilanci CRS a také molekulární epidemiologie podle směrnice SZO.

Po zavedení hromadného očkování proti Z by měla být sledována proočkovanost podle věkových skupin a lokality. Proočkovanost kojenců a malých dětí lze sledovat rutinními postupy, pro soustavné sledování proočkovanosti dospělých je však speciálních opatření. Ta umožní hodnotit efekt očkovacího programu v čase a usměrnit další postupy.

Vnímavost či imunitu k infekci Z je možné zjistit jen sérologicky. Pro monitorování vnímavosti a k určení věkových skupin, na něž se bude vztahovat mimořádná očkovací akce, jsou vhodné séroprevalenční studie u reprezentativního vzorku populace, s využitím spolehlivých laboratorních testů. V této souvislosti je pro surveilanci užitečný prenatální sérologický skrínink. Náklady na sérologické vyšetření však mohou být vysoké, proto by mělo být užíváno jako doplněk ke sledování proočkovanosti a surveillance Z a CRS. Nedoporučuje se sérologické vyšetření ke zjištění vnímavosti před očkováním proti zarděnkám.

Poznámka překladatele:

Vybral jsem tuto publikaci vzhledem k ověřeným a aktuálním informacím, která stanoviska SZO obsahují. Pravidelný čtenář jich najde více, například v sms88 z listopadu 2009 stanovisko k vakcínám proti VH-B, sms90 (XII/2009) k vakcínám proti spalničkám, sms115 (XII/2010) proti pertusi, sms123 (VI/2011) proti meningokokům, sms127 (VIII/2011) proti klíšťové encefalitidě. Stanoviska zahrnují stručnou formou také epidemiologii, etiologii, diagnostiku a terapii daných infekcí, podrobnější jsou informace o jejich prevenci vakcinací. Bylo jich uveřejněno více, týkaly se však témat pro nás aktuálně méně užitečných.

Při plánování a organizaci očkovacích akcí se rozlišují :

SIAs (*supplementary immunization activities*) – doplňkové očkovací akce v podobě **periodických** (*follow-up campaigns*) akcí, které se obvykle týkají dětí narozených od poslední akce. Jsou zpravidla celostátní, opakují se každé 2 - 4 roky a vztahují se na děti ve věku 9 - 59 měsíců.; **nárazových** (*catch-up*) jednorázových akcí, které se týkají všech dětí ve věku 9 měsíců až 14 let ; **urychlených** (*speed-up*) jednorázových akcí, zaměřených na starší děti, dorost a

dospělé osoby (věková skupina mužů či žen, která má být očkována, závisí na roku v němž bylo zahájeno očkování příslušnou vakcínou, na proočkování populace při rutinním očkování, na výskytu nákazy, případně na porodnosti ve státě).