

Chřipka – očkování je základem prevence

Jiří Beran

Centrum očkování a cestovní medicíny, Poliklinika II., Hradec Králové

Chřipka je infekční virové onemocnění, které postihne každým rokem značnou část světové populace a je příčinou úmrtí tisíců lidí na celém světě. Přestože očkování představuje efektivní možnost prevence, je v České republice proočkovanost populace stále nízká. Očkování proti chřipce je sice indikováno především pro rizikové skupiny obyvatel, ale mohou být očkovány další skupiny obyvatel, které mohou mít z očkování prospěch. V současné době se intenzivně očkuje proti prasečí chřipce aplikací jedné nebo dvou dávek (imunosuprimovaní pacienti) vakcíny.

Klíčová slova: chřipka, očkování, vakcína, imunizace.

Influenza – vaccination is basis of prevention

Influenza is an infectious viral disease that afflicts an important part of the world population every year and causes thousands of deaths all over the world. Although vaccination is effective in influenza prevention, the immunization coverage remains low in the Czech Republic. Vaccination against influenza is indicated primarily for high risk population groups but can be of benefit to other persons as well. Currently, a vaccination campaign against pandemic influenza has been started by application of one or two dose (immunocompromised patients) vaccination schedule.

Key words: influenza, vaccination, vaccine, immunization.

Klin Farmakol Farm 2010; 24(1): 25–28

Podceňování chřipky

V ČR existuje zakořeněný odpor proti očkování proti chřipce a hlavním důvodem je nezájem mezi praktickými lékaři očkování proti chřipce doporučovat (zadarmo), aplikovat (za malou částku) a případně nést odpovědnost za možné nežádoucí účinky. Proto většina dospělých v našem státě ještě nikdy nebyla očkována proti chřipce a ani o takové ochraně proti chřipce neuvažuje. Tímto se naprosto vymykáme z trendu očkování proti chřipce nejen v Evropě, ale i ve světě.

Není asi potřeba připomínat, že chřipka je nejčastější lidské infekční onemocnění, které každoročně postihne až 10 % světové populace a na rozdíl od běžných nemocí „z nachlazení“ je každoročně příčinou úmrtí tisíců lidí na celém světě. Ročně u nás zemře podle kvalifikovaných odhadů na chřipku 1–2000 osob. I přesto je stále považována hlavně v České republice nejen laickou, ale bohužel i odbornou veřejností za banální infekci.

Chřipka sezónní a pandemická

Chřipka je často velmi těžká celková virová infekce, která při svém průběhu negativně zasáhne téměř všechny orgány a systémy lidského těla. Neinformovaná veřejnost se mylně domnívá, že virus chřipky napadá jen dechové ústrojí, které je však pro virus jen bránou vstupu. Jakmile virus překoná bariéry přirozené ochrany (např. hlen na sliznicích), vstoupí do buněk sliznice, kde se replikuje. Pokud překoná další

obranné bariéry, dochází k virémii. Virémie je u běžné chřipky jen prchavá a málo intenzivní. Klinické projevy poškození mimorespiračních tkání vznikají spíše působením toxických složek viru a nadměrné tvorby prozánětlivých cytokinů. Jejimi projevy jsou horečka a zimnice, bolest svalů a kloubů. Mezi základní typické příznaky chřipky patří rychle stoupající horečka (v úvodní fázi onemocnění doprovázená zimnicí a třesavkou), bolest hlavy, svalů, pocit únavy, nechutenství. Současně se objevuje bolest v krku, pocit ucpaného nosu a suchý, dráždivý, bolestivý kašel, který velice často přechází po několika dnech v kašel produktivní. Při nekomplikovaném průběhu trvá chřipka 7–10 dní.

Odlíšit běžnou sezónní chřipku od prasečí na základě klinického obrazu je naprosto nemožné. U tzv. „prasečí“ chřipky s pandemickým výskytem se častěji objevují příznaky postižení gastrointestinálního ústrojí. Vylučování prasečího viru z lidského těla močí nebo stolicí je však výrazně delší a může přetrvávat až několik týdnů.

Onemocnění prasečí chřipkou je nebezpečné pro rizikové skupiny, mezi které patří:

- těhotné ženy ve vyšším stupni těhotenství
- děti do věku 24 měsíců
- dospělí ve věku 65 let a starší
- osoby s některým chronickým onemocněním (například plic, srdce, ledvin, s cukrovkou, s nádorovým onemocněním)
- osoby s metabolickým syndromem
- osoby s prvotním nebo druhotným postižením imunity

Pandemická chřipka probíhá pod různými klinickými obrazy. Nejtěžší formy probíhají u osob s oslabenou imunitou, s chronickým onemocněním a u některých těhotných žen. Mezi mladými a zdravými lidmi probíhá nejčastěji jako středně těžká sezónní chřipka. Předpokládalo se, že riziko získání pandemické chřipky je stejně vysoké pro všechny a že nikdo v populaci není chráněn. Nyní se však ukazuje, že lidé pravidelně očkovaní proti sezónní chřipce a lidé, kteří prodělali chřipku v pseudopandemii v roce 1977 jsou částečně chráněni. Pravidelně očkovaní proti sezónní chřipce jsou u nás hlavně starší lidé a tak se pandemická chřipka vyskytuje nejvíce u mladých lidí narozených po roce 1977. U většiny z nich však probíhá onemocnění vcelku lehce, avšak jsou známy i případy těžkých průběhů i úmrtí těchto mladých pacientů. Rozeznat chřipku sezónní od pandemické, či od jiného respiračního onemocnění jen na základě klinického obrazu je nemožné. Jedinou možností je provedení laboratorních vyšetření, avšak u většiny z nich je výsledek vyšetření k dispozici teprve až onemocnění chřipkou skončí.

Nejen lidé starší 65 let, ale i osoby mladší s chronickým onemocněním dýchacích cest, srdce, cév, ledvin a diabetem jsou po proběhlé sezónní chřipce až 400× častěji postiženi bakteriálními komplikacemi a zhoršením základního onemocnění oproti mladým a zdravým osobám. Proto u nich často dochází k hospitalizacím a úmrtím. U mladších osob způsobuje onemoc-

nění chřipkou značné ekonomické ztráty v důsledku pracovní neschopnosti.

Očkovací látky proti sezónní a pandemické chřipce

Již několik let se předpokládá, že spotřeba protichřipkových vakcín poroste a že se ČR přesune z velmi nízké spotřeby 40–70 vakcín na 1 000 obyvatel na spotřebu běžně evropskou a to 150–200/1 000. V nejbližších letech ale asi nedosáhneme spotřeby vakcín ve Spojených státech amerických ani Kanadě, kde je distribuováno až 330 dávek na 1 000 obyvatel. Imunizace proti chřipce v Kanadě je tak v současnosti přibližně 5–8x vyšší než u nás.

Mezi hlavní důvody nízké proočkovanosti patří strach z injekční aplikace, z nežádoucích účinků po očkování, nezájem o tuto problematiku, neochota praktických lékařů poskytovat informace a v neposlední řadě i nutnost úhrady vakcíny. Proto se objevují nové postupy ve výrobě a aplikaci vakcín proti chřipce, které by měly důvody nízké proočkovanosti překonat.

V současnosti existují dva nejvíce používané typy vakcín proti sezónní chřipce:

1. *Inaktivovaná, štěpená (split) trivalentní* vakcína je vyrobena z inaktivovaných virových částic, které jsou rozštěpány a poté frakcionovány, přičemž reaktogenní lipidy virového obalu jsou u tohoto typu odstraněny. Vakcína je dostatečně imunogenní díky obsahu vnitřních antigenů při zachované velmi nízké reaktogenitě.
2. *Inaktivovaná subjednotková trivalentní* vakcína obsahuje pouze zevní antigeny hemagglutininu a neuraminidázu, které jsou odděleny od jádra viru (a tím i vnitřních antigenů) i obalu původce. Tak je samozřejmě dosaženo nízké reaktogenity, protože tato očkovací látka neobsahuje lipidické vrstvy. Vakcína neobsahuje ani matrix (M1 protein), ani vnitřní nukleoproteinové antigeny.

Klasická inaktivovaná, štěpená (split) nebo subjednotková trivalentní vakcína obsahuje 3 x 15 µg antigenů tří aktuálních kmenů chřipky pro následující chřipkovou sezónu adjustovaných do 0,5 ml. Ve vakcíně jsou obsaženy dva kmeny chřipky A a jeden kmen chřipky B.

Díky driftovým změnám je nutná každoroční příprava nové varianty vakcíny. Proto WHO vybírá na základě surveillance původců epidemií chřipky z předchozího roku na přelomu února a března tři kmeny pro přípravu vakcíny pro daný rok. Výběr je prováděn zvlášť pro severní a jižní polokouli.

Tabulka 1. Vakcíny používané k imunizaci proti sezónní chřipce a dostupné v ČR

Obchodní název	Výrobce	Typ očkovací látky	Věk
Fluarix	GlaxoSmithKline	Štěpená	Od 6 měsíců
Vaxigrip	SanofiPasteur	Štěpená	Od 6 měsíců
Begrivac	Novartis Vaccines	Štěpená	Od 6 měsíců
Influvac	Solvay Pharma	Subjednotková	Od 6 měsíců
Fluad	Novartis Vaccines	Subjednotková nové adjuvans MF59	Starší 65 let

Poznámka: Pro děti od 6 měsíců do 35 měsíců je jedna dávka vakcíny většinou 0,25 ml. Od 36 měsíců věku se podává již plně 0,5 ml. Dětem až do věku 9 let, které dosud nebyly očkovány, by měla být podána druhá dávka. Interval mezi dávkami musí být nejméně 4 týdny.
Složení vakcíny pro sezónu 2009–2010
A/Brisbane/59/2007 (H1N1), A/Brisbane/10/2007 (H3N2), B/Brisbane/60/2008) od každého kmene v jedné dávce 0,5 ml je po 15 mcg antigenu (celkem 45 mcg).

Tabulka 2. Cílové skupiny doporučené pro očkování proti chřipce

1. Rizikové skupiny – vysoké riziko komplikací a úmrtí při onemocnění chřipkou
osoby starší 50 let
osoby umístěné v léčebnách pro dlouhodobě nemocné
osoby v domovech důchodců
osoby s chronickým onemocněním dýchacích cest – astma, CHOPN
osoby s kardiovaskulárním onemocněním
osoby s diabetem a jinými chorobami látkové výměny včetně metabolického syndromu a závažné obezity
osoby s hemoglobinopatií
osoby po mozkové či srdeční příhodě
osoby s imunosupresí (včetně infekce virem HIV)
osoby po splenektomii či s dysfunkční slezinou
osoby s chronickým onemocněním ledvin a jater
děti ve věku 6 měsíců až 18 let léčení dlouhodobě kyselinou acetylsalicylovou – rizikový faktor Reyeova syndromu
osoby s nádorovým onemocněním
ženy, které budou ve II. či III. trimestru gravidity během chřipkové sezóny (obvykle prosinec až březen)
2. Osoby, které jsou v kontaktu s rizikovou skupinou a mohou chřipku snadno přenést
zdravotničtí pracovníci
zaměstnanci domovů důchodců a LDN
zaměstnanci Home-care
členové rodin osob, které mají vysoké riziko vzniku komplikací
3. Skupina osob, které mohou mít z očkování prospěch
osoby, které cestují do oblastí, kde cirkuluje virus chřipky
osoby zaměstnané v důležitých oblastech služeb (doprava, školství, policie)
adolescenti na internátních školách, vysokoškolští studenti na kolejích
každý, kdo si přeje snížit riziko onemocnění chřipkou

Vakcíny se dnes vyrábějí z vysoce čištěných kmenů chřipky získaných pomnožením buď klasicky na kuřecích embryích, nebo nověji na tkáňových kulturách. Druhý, novější způsob přípravy vakcinálního antigenu je mnohem rychlejší a pružnější a tak se postupně ve společnostech připravujících chřipkové vakcíny (sezónní či pandemické) na tento systém produkce chřipkového antigenu přechází. Přehled registrovaných vakcín proti sezónní

chřipce v České republice uvádí v přehledu tabulka 1. Očkování inaktivovanými sezónními vakcínami je celkem dobře snášeno. Asi u 20 % očkovanych se projeví nezávažné nežádoucí reakce jako je bolestivost v místě vpichu, otok či zarudnutí v místě vpichu, častá je únava několik hodin po očkování, horečka není častým symptomem po očkování. Závažné nežádoucí účinky po vakcinaci sezónními chřipkovými vakcínami jsou velmi vzácné. Kontraindikací

Tabulka 3. Vakcíny proti prasečí chřipce H1N1

Výrobce	Typ očkovací látky	Obsah antigenu HA
Sanofi – Pasteur	Štěpená/inaktivovaná	15 mcg
Novartis Vaccines	Subjednotková/inaktivovaná	15 mcg nebo 7,5 mcg s adjuvantním prostředkem
GSK	Štěpená/inaktivovaná	3,8mcg s adjuvantním prostředkem
CSL	Štěpená/inaktivovaná	15 mcg
Baxter	Celovirionová/inaktivovaná	15 mcg (příprava viru na Vero buňkách)
Medimmune	Celovirionová/živá oslabená	Obsah není znám, adaptovaná na chlad

očkovaní proti chřipce je akutní horečnaté onemocnění, přecitlivělost na kteroukoliv složku vakcíny (především na vaječnou bílkovinu), závažná reakce s alterací stavu po předchozí aplikaci vakcíny. Současné schéma očkovaní proti sezónní chřipce pro dospělé je proto pouze jedna intramuskulární injekce. Výjimkou z jednodávkového schématu by měly být děti až do věku 9 let, které nikdy předtím nebyly proti chřipce vakcinovány, nebo imunokompromitovaní pacienti, u nichž je samozřejmě druhá dávka po jednom měsíci od první doporučována. Při aplikaci pandemické vakcíny se také všem těmto osobám doporučuje očkovaní dvou dávek s rozstupem 3–4 týdnů.

Je možné simultánní podávání jiných očkovacích látek, zvláště u dětí v rámci povinného očkovaní. Podobně je možná simultánní aplikace pneumokokové vakcíny, pro kterou je cílová skupina totožná s cílovou skupinou očkovaní proti chřipce. Je možné očkovat v jeden den, ale do různých aplikačních míst, bez zvýšeného rizika nežádoucích reakcí. Simultánní aplikace pneumokokové a chřipkové vakcíny nesnižuje protilátkovou odpověď na jednotlivé vakcíny.

Kontinuální změny v antigenní struktuře chřipky znamenají, že se musí každý rok očkovaní opakovat. Při použití současných očkovacích látek si přibližně 60–75 % mladých dospělých vytváří protektivní titry protilátek a ty je spolehlivě chrání. Právě v této skupině mladých zdravých lidí v produktivním věku může očkovaní proti chřipce redukovat ekonomické ztráty vzniklé tímto onemocněním především snížením nákladů spojených s pracovní neschopností a ztrátou produktivity. Přehled cílových skupin očkovaní proti chřipce uvádí tabulka 2. Ze studií prováděných v České republice je zřejmé, že prevence chřipky očkovaním může ve zdravé práceschopné populaci snížit nemocnost na akutní respirační infekce 5–6krát. To potvrdili výsledky studie prováděné v automobilovém koncernu ŠkodaAuto. Naproti tomu ve skupinách seniorů očkovaní proti chřipce nezabrání vzniku infekce, ta však probíhá mírně a většinou nevede k dekompenzaci základního onemocnění. Očkovaní u seniorů v domovech důchodců je efektivní v prevenci chřipkové infekce v 41,9 %, v prevenci hospitalizací 74,8 % a v prevenci úmrtí 87,7 %! Ukazuje se tak, že běžná sezónní

chřipka má na svědomí daleko více úmrtí, než se udává.

Kromě každoročně se vyskytujících chřipkových epidemií se pravidelně objevují chřipkové pandemie. Pandemie chřipky se objeví vždy, když dojde ke vzniku nového chřipkového kmene s novým hemaglutininem a rozšíří se v populaci, která se vyznačuje nízkou či nulovou imunogenitou k tomuto hemaglutininu. V průběhu 20. století bylo lidstvo postiženo pandemií chřipky celkem třikrát – v roce 1918 A H1N1, 1957 A H2N2 a 1968 A H3N2. V současné době se pandemicky šíří z kontinentu na kontinent a v rámci jednotlivých zemí ve formě lokální epidemie humanizovaný dříve „prasečí“ chřipkový virus H1N1. Virus byl již izolován WHO, identifikován, poskytnut k výrobě pandemických vakcín, které se v mnoha státech používají od října 2009 k očkovaní proti pandemickému kmeni (tabulka 3). Ukázalo se, že k ochraně imunokompetentních osob před těžkou formou chřipkové infekce stačí jen jedna dávka vakcíny.

U nás je k dispozici k ochraně před pandemickou chřipkou vakcína Pandemrix s adjuvantním prostředkem AS03, jehož hlavní součástí je skvalen. Již od roku 1999 je zaregistrovaná vakcína FLUAD od společnosti Novartis proti sezónní chřipce, která obsahuje též skvalen a u nás se používá po mnoho let pro očkovaní seniorské populace. Doposud získaná bezpečnostní data z adjuvantních prostředků neukazují žádné závažné nežádoucí účinky v souvislosti s podáním vakcín s obsahem skvalenu.

Často se ozývají argumenty, aby se během lokální epidemie pandemické vlny neočkovalo.

Kontraindikací očkování ale není epidemiologická situace – ta nehraje žádnou roli a je v našich podmínkách spojena s mnoha mýty. V období epidemie i v inkubační době se očkuje běžně např. proti planým neštovicím, proti vzteklině, proti příušnicím i proti žloutence A. Při očkování v epidemii jde zjednodušeně o to, kdo bude u imunitního systému svojí cestou dříve, buď antigen z vakcíny, nebo živý virus, který způsobí infekci. Je-li tam alespoň o několik dní dříve vakcína, je to lepší z hlediska lehčího průběhu onemocnění. Pokud je dříve v cíli virus chřipky infekce probíhá standardně a případná vakcinace nevede nezhoršení chřipkového onemocnění.

Závěr

Ačkoliv je chřipka závažným zdravotnickým a sociálním problémem je u nás neustále podceňovaná. Očkování proti chřipce představuje dnes jedinou a velice účinnou možnost prevence. Je třeba chránit nejen rizikové skupiny pacientů, ale i zdravé osoby, pro které chřipka v době epidemie znamená značné ekonomické ztráty způsobené pracovní neschopností. Aplikace vakcíny není spojena s žádným významným nepohodlím a bezpečnostní data výrobců nenaznačují žádné závažné zdravotní problémy i po opakovaném mnohaletém podávání.

Literatura

1. Beran J, Ambrozaitis A, Laiskonis A, Mickuviene N, Bacart P, Calozet Y, et al. Intradermal influenza vaccination of healthy adults using a new microinjection system: a 3-year randomised controlled safety and immunogenicity trial. *BMC Med.* 2009; 2(7): 13.
2. Beran J, Wertzova V, Honegr K, Kaliskova E, Havlickova M, Havlik J, et al. Challenge of conducting a placebo-controlled randomized efficacy study for influenza vaccine in a season with low attack rate and a mismatched vaccine B strain: a concrete example. *BMC Infect Dis.* 2009; 17(9): 2.
3. Beran J, Havlik J. Chřipka – klinický obraz- prevence-léčba 2005. Maxdorf Jesenius, 2. vyd. Praha, 175.
4. Beran J, Moravik J. Effectiveness of vaccination against influenza in SkodaAuto Company employees during the influenza season 2000–2001. *Cent Eur J Public Health.* 2003; 11(4): 209–212.
5. Bhat N, Wright JG, Broder KR, et al. Influenza associated deaths among children in the United States, 2003–2004. *N Engl J Med* 2005; 353: 2559–2567.
6. Centers for Disease Control. Prevention and control of influenza. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54: 1–40.
7. Essen van GA, Palache AM, Forleo E, Fedson DS. Influenza vaccination in 2000: recommendations and vaccine use in 50 developed and rapidly developing countries. *Vaccine* 2003; 21: 1780–1785.
8. Fan J, Liang X, Horton MS, et al. Preclinical study of influenza virus A M2 peptide conjugate vaccines in mice, ferrets, and rhesus monkeys. *Vaccine* 2004; 22: 2993–3003.
9. Gerhard W, Mozdzanowska K, Zharikova D. Prospects for Universal influenza virus Vaccine. *Emerging Infectious Diseases.* 2006; 12: 569–574.
10. Havlíčková M, Otavová M, Kynčl J, et al. Surveillance akutních respiračních infekcí (ARI) v České Republice v sezóně 2004/2005. *Zprávy centra Epidemiol Mikrobiol* 2005; 14(6): 286–293.
11. Hehme N, Engelmann H, Kunzel W, et al. Pandemic preparedness: lessons learnt from H2N2 and H9N2 candidate vaccines. *Med Mikrob Immunol* 2002; 191: 203–208.

12. Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918–1920 „Spanish” influenza pandemic. *Bull Hist Med* 2002; 76: 105–115.
13. Luke CJ, Subbarao K. Vaccines for Pandemic Influenza. *Emerging Infectious Diseases* 2006; 12: 66–72.
14. Meltzer MI, Cox NJ, Fukuda K. The economic impact of pandemic influenza in the United States: priorities for intervention. *Emerging Infectious Diseases* 1999; 5: 659–671.
15. Nicholson KG, Colegate AE, Podda A, et al. Safety and antigenicity of non-adjuvanted and MF59 – adjuvanted A/Duck/Singapore/97 (H5N3) vaccine: a randomised trial of two potential vaccines against H5N1 influenza. *Lancet* 2001; 357: 1937–1943.
16. Podewils JD, Liedtke LA, McDonald LC, et al. A national survey of severe influenza – associated complications among children and adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1693–1696.
17. Prevention and treatment of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49(RR-3): 1–38. 2005; 191: 1210–1215.
18. Stephenson I, Nicholson KG, Gluck R, et al. Safety and antigenicity of whole virus and subunit influenza A/Hong-Kong/1073/99 (H9N2) vaccine in healthy adults phase I randomised trial. *Lancet* 2003; 362: 1959–1966.
19. Szucs TD, Müller D. Influenza vaccination coverage rates in five European countries – a population based cross – sectional analysis of two consecutive influenza seasons. *Vaccine* 2005; 23: 5055–5063.
20. Tosh PK, Boyce TG, Poland GA. Flu myths: dispelling the myths associated with live attenuated influenza vaccine. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83(1): 77–84.

prof. MUDr. Jiří Beran, CSc.

*Centrum očkování a cestovní medicíny
Bratří Štefanů 895,
500 03 Hradec Králové
jiri.beran@vakcinace.cz*
