

## Má se očkovat proti varicele ? (Gegen Varizellen impfen ?)

Arndtz Nathaly, Schmitt H.-J.

Monatsschr.Kinderheilkd, Vol.147, 1999, č.7, s.626-633

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Plesník

**Souhrn:** Již déle než 10 let je k dispozici živá vakcína proti planým neštovicím. Od zavedení termostabilní vakcíny v SRN roku 1994 klesla cena za 1 dávku z 510 DM na 99,50 DM a vakcína je běžně dostupná. V USA, Japonsku a v Jižní Koreji jsou rutinně očkovány všechny malé děti, v Německu je takové očkování, bohužel, jen doporučeno. Diskutuje se o možnostech širokého využití varicellové vakcíny a dopadech tohoto postupu.

### **Mikrobiologie, patogeneze a klinika**

Virus varicella-zoster (VZV) je dvojitý DNA-virus z rodu Herpesvirů. Lipidový obal se skládá z částic obalů buněk hostitele a virového glykoproteinu. Do těla virus proniká spojivkami a sliznicí horních cest dýchacích a po 2-3 dny se množí v regionálních mízních uzlinách. V pátém dnu po nákaze vzniká první virémie s napadením jater a sleziny (asi i dalších orgánů). V 10.-14. dnu po nákaze se objeví druhá virémie vedoucí k charakteristickému exantému planých neštovic. K prvním projevům nemoci patří únavnost a nevelká horečka. Na kůži vznikají papuly, mění se postupně ve vezikuly, které zasychají za tvorby krust (stroupků). Průměrný počet silně svědivých pustulek u malého dítěte bývá kolem 300. Pacient je nakažlivý od dvou dnů před výsevem exantému až po 5. den po poslední vlně nových vesikul. Po prvotních projevech nemoci proniká virus do spinálních ganglií, zvláště do ganglia trojklaného nervu, kde přetrvává po celý život svého hostitele. Kdykoli později mohou různé faktory (úraz, slunění, ARO aj.) virus reaktivovat. Projevem reaktivace jsou obvykle jednostranné, na jeden dermatom omezené, mimořádně bolestivé papuly a vesikuly - pásový opar, čili zoster. Asi u 10-15% pacientů bývá postižena oblast inervovaná trojklaným nervem. U pacientů s defektem T-buněk vzniká generalizovaný pásový opar.

Imunita vůči VZV je zprostředkována především buňkami Th<sub>1</sub> a u imunokompetentních osob zajišťuje celoživotní ochranu před opakovaným onemocněním. Vznikají i specifické protilátky s neutralizačním účinkem na virus, hlavně typu IgM, méně IgG.

### **Epidemiologie**

Varicela je velmi nakažlivá infekce, mající attack rate kolem 85 %. Nejvyšší nemocnost mají pětileté děti. Před dovršením 20-ti let stoupne nemocnost VZV nad 90%. Podle jedné americké studie je ve věkové skupině 20-29 let jen 4% vnímavých k VZV. V tropech mají však nejvyšší nemocnost mladiství a dospělí. V USA mají ročně 4 miliony nemocných a 10.000 hospitalizovaných pro varicelu. V průmyslově vyspělých zemích je dnes varicela nejčastější infekcí, které lze předejít očkováním.

### **Komplikace**

U imunokompetentních dětí se mohou při varicele objevit tyto komplikace: zánět středouší, zápal plic (1%), vzácně mozečková ataxie s dobrou prognózou (0,025%), encefalitida (0,1-0,3% se 5-25% letalitou), Reyova nemoc, Guillain-Barrého

onemocnění, trombopenie, poruchy krevní srážlivosti, záněty ledvin, myokardu a kloubů. Pustulky po se mohou rozšrábání stát bránou vstupu další infekce, nejčastěji stafylokokové. V literatuře jsou během posledních let stále častěji popisovány případy těžkého průběhu varicely se superinfekcí *Streptococcus pyogenes* (bakteriemie, nekrotizující fasciitis, toxický šok), aniž by byla jasná brána vstupu streptokoků do organismu.

U pacientů s defektem T-buněk zpravidla vzniká generalizovaná varicela provázená difusní pneumonií, encefalitidou a těžkou hepatitidou. Bez specifické terapie je prognóza této formy varicely špatná. Naproti tomu děti s defektem B-buněk (s těžkou agammaglobulinémií) mají po expozici VZV obvykle jen lehkou varicelu.

Těžší a prolongovaný průběh nemoci bývá u pacientů starších 14-ti let. Až u 15% z nich dojde k pneumonii. Také letalita varicely souvisí s věkem. Na 100.000 imunokompetentních kojenců připadá ročně 6,23 úmrtí, v předškolním věku je 0,75 úmrtí, pak letalita stoupá u 15-19letých na 2,7 a ve věk. skupině 30-49 let na 22,5 úmrtí/rok. U pacientů s defektem T-buněk bývá letalita 7-25%.

Riziko onemocnění dětí pásovým oparem je 0,01%/rok, a až do 40-ti let není podstatně vyšší (0,02-0,03%). S narůstajícím věkem incidence zosteru stále stoupá. V 50-ti letech bývá 0,5%, u 60-80-ti letých je 0,8% a u osob nad 80 let věku je 1-4%. Opět u osob s defektem T-buněk je incidence zosteru vysoká, až 30%.

### **Varicela v těhotenství**

Díky časně vznikající a vysoké promořenosti je varicela u těhotných žen vzácností. Zčásti následkem menších počtů dětí v rodinách, částečně pro často doporučované (nesmyslné) omezování expozice varicele v dětských kolektivech, přibývá těhotných s vnímavostí k infekci VZV.

Primoinfekce VZV v prvních 4-5 týdnech těhotenství může vést k předčasným porodům a k narození dítěte s defekty. U 2% infikovaných plodů vznikne syndrom vrozené varicely. Postižené děti mohou mít kožní jizvy (70%), oční defekty (62 % v podobě mikrooftalmie, chorioretinitidy, katarakty, atrofie optiku, anisokorie, nystagmu), hypoplasii některé končetiny (46 %) a poškození CNS (30 % v podobě atrofie kůry mozkové, mentální retardace).

Vznikne-li varicela během gravidity a aspoň 2 týdny před porodem, má novorozenec, díky transplacentárnímu přenosu mateřských protilátek, obvykle jen malé potíže.

Objeví-li se prvé vesikuly varicely u matky v rozpětí 5 dnů před až 2 dnů po porodu, nebo u novorozence v 5.-10. dnu života, bývá průběh varicely fulminantní a generalizovaný. Letalita v těchto případech bývá okolo 30%. Příčinou je chybný přenos mateřských protilátek. Onemocní-li rodička mimo výše uvedené kritické období, není průběh varicely u jejího imunokompetentního kojence těžší, než u starších dětí.

## **MOŽNOSTI PROFYLAXE**

### **Acyclovir**

Závažnost a délku nemoci varicelou lze zmírnit je-li do 24 hodin po objevení se exantému zahájena terapie Acyclovirem. Také po expozici varicele v domácnosti lze potlačit výskyt, nebo zmírnit průběh nemoci, je-li Acyclovir podán na počátku druhé

viremické fáze, t.j. v 9.-11.dnu po expozici.Podává se po 5 dnů 40mg/kg a den, rozděleno na 4 dávky během 24 hodin. U imunokompetentních osob není však profylaxe Acyclovirem doporučována pro možnost vzniku resistantních mutant viru a pro nejistotu o vzniku imunity.

### **Specifický imunoglobulin**

Je-li i.v. podán v dávce 1 ml/kg (event.i.m. 0,2-0,5 ml/kg maximálně však 5 ml) během 72 hodin po expozici může zabránit onemocnění. Takto nabytá ochrana však není absolutní, trvá krátce, je drahá a má nejméně teoretické riziko přenosu některých infekcí krevními produkty.Pasivní imunizace se proto doporučuje vnímavým osobám s defektem T-buněk, hospitalizovaným osobám bez možnosti jejich propuštění do 8 dnů, těhotným a předčasně narozeným dětem.

### **Aktivní imunizace**

Prvou živou vakcínu proti planým neštovicím připravil 1974 se spolupracovníky japonec Takahashi. Kmen izolovali od tříletého chlapce jménem Oka a atenuovali jej. Rada studií přispěla ke konečnému složení vakcíny, k antigennímu obsahu a k jednotnosti vyráběných šarží, na druhé straně k ověření její bezpečnosti, snášenlivosti a účinnosti. V r.1984 byla vakcína prvně uznána vhodnou pro univerzální použití v Japonsku, pak v Evropě a Asii, posledně v USA.

*(Následuje podrobný popis výsledků řady studií, zabývajících se areaktivností a bezpečností vakcíny, její imunogenitou, stupněm ochrany při preventivní i postexpoziční vakcinaci, trváním imunity a ochranou před vznikem zosteru. Protože tento fakt je málo známý, uvádím některé výsledky takto zaměřených studií):*

### **Ochrana před pásovým oparem**

Protože je aplikován živý vakcinální VZV, vzniká jako vždy u herpetických virů, jeho doživotní persistence v těle. Stejně je tomu po přirozené infekci VZV. V podstatě je možné, že později v životě se může objevit zoster vyvolaný vakcinálním kmenem VZV. Děti, u nichž po očkování proti VZV vznikne na kůži exantém, mívají zoster 5,7x častěji než očkované děti bez postvakcinačního exantému. Varicelová vyrážka tak může být indikátorem častější vazby viru na buňky dorzálních ganglií, což koreluje s pozdějším objevením se zosteru. Lze také předpokládat, že u dětí s exantémem po očkování proti varicelle existuje nezjištěný imunitní defekt, který je pak predisponuje k pozdějšímu vzniku zosteru.

Po nákaze divokým kmenem VZV se zoster může objevit průměrně za 30 let. Chybí proto dosud studie srovnávající incidenci zosteru u očkovaných a neočkovaných osob. Přesto je dostatečně prokázáno, že VZV-vakcína chrání i před pásovým oparem. U imunokompetentních osob ve věku 0-89 let kumulativní incidence pásového oparu postupně narůstá, až činí 15%. Ve skupině očkovaných vysoce ohrožených dětí (leukemiků) byla kumulativní incidence zosteru za 10 let jen 2%. Další studie dokládají, že u očkovaných leukemiků je výskyt zosteru mnohem nižší a jeho průběh je lehčí.

### **Diskuse**

V debatách o smysluplnosti doporučení rutinního očkování všech dětí v Německu je třeba si říci, čeho má být dosaženo:

1. eradikace VZV,
2. snížení celkové nemocnosti,

3. omezení komplikací varicely,
4. ochrany rizikových skupin osob,
5. ekonomické úspory,
6. kombinace všech výše uvedených hledisek.

Ad 1. Pokud očkování bude probíhat dostatečně dlouho (zoster !) a bude se týkat všech dětí, lze teoreticky připustit, že dojde k eradikaci varicely. Zatím však nelze odhadnout, zda je eradikace skutečně možná.

Ad 2. Nemocnost varicelou je na celém světě velká. Náklady na nehospitalizované případy varicely byly v USA za r.1994 odhadnuty na 500 milionů USD. Nemocnost v Německu nelze solidně odhadovat, chybí hlášení nemocných. Podle studie v jedné oblasti Německa je dnes varicela nejčastější infekcí, které lze předejít očkovaním.

Ad 3. Data z nemocnic ukazují, že těžké komplikace jsou při varicelle ojedinělé. Za rok bylo v jedné oblasti 94 "těžkých případů varicely". Odhaduje se, že ročně umírá v Německu na varicelu 1-5 imunokompetentních dětí.

Ad 5. Podle amerických výzkumů jsou náklady spojené s očkovaním všech dětí proti varicelle vyšší, než výdaje nemocenských pokladen na léčbu varicely. Analyzujeme-li však poměr nákladů a společenských ztrát (např. pracovní absence rodičů), pak investice jednoho dolaru za vakcínu ušetří společnosti 5,40 USD. Ve srovnání s jinými náklady na zdravotní péči je očkování poměrně výhodným opatřením (Tab.1). Náklady na vakcínu však pojišťovny samy nepokryjí, počítá se i s jinými zdroji peněz.

Pro očkování všech dětí proti varicelle svědčí tato fakta:

- a) snížení nemocnosti i (vzácných) komplikací,
- b) snížení nákladů na léky a hospitalizaci,
- c) teoretická možnost eradikace viru VZV.

Proti očkování všech dětí vůči varicelle je možné namítnout:

d) Pro nízkou proočkovanost umírá v Německu každý rok 50 - 100 dětí na spalničky a hodně přes 10.000 osob na infekce vyvolané viry chřipky a pneumokoky. Pokud dochází v Německu k tolika úmrtím přesto, že máme možnost preventivního očkování proti zmíněným infekcím, pak nelze očekávat, že doporučení imunizace proti varicelle bude široce akceptováno. Odpovědné osoby musí všechnu svou energii nejprve uplatnit na odstranění nedostatečné proočkovanosti a teprve pak bude možné doporučovat další očkování.

e) Nízká proočkovanost proti infekcím s mnohem vyšší úmrtností signalizuje, že přes zavedení povinného očkování proti varicelle by se mu podrobilo mnohem méně než 80% malých dětí. Ale očkování jen menšího podílu dětí povede jen k menší cirkulaci viru s nižší nemocností a k jejímu přesunu na starší děti a mladistvé. Tím by narostl výskyt komplikací a očkováním by se dosáhlo ne žádoucího výsledku.

Tabulka 1.: Roční náklady v milionech USD na infekce vyvolávané VZV při a bez všeobecného očkování

	Náklady	Bez	S	Úspora následkem
		očkování		očkování
	-----			
	vakcínu a aplikaci	0	88	-88
	onemocnění varicelou	90	10	(80)
	celkem medic.náklady	90	98	- 8
	prac.absenci rodičů	439	48	(392)
	Celkové náklady	529	146	(384)

Varicela je stále považována za nevýznamné onemocnění dětí. Ani výrazné úspory po snížení pracovní absence rodičů nemocných dětí nejsou důvodem pro změnu tohoto názoru: byla by výhodná jen pro zaměstnavatele, ale nemocenská pokladna by na ni doplatila. V dohledné době se situace jistě nezmění. Proto se stálá Komise pro očkování při ústavu R. Kocha (STIKO) rozhodla doporučit očkování jen rizikových skupin (Tab.2). Navíc by bylo užitečné očkovat všechny vnímavé děti před pubertou, aby se zabránilo jejich pozdějšímu těžkému onemocnění.

Varicela je stále považována za nevýznamné onemocnění dětí. Ani výrazné úspory po snížení pracovní absence rodičů nemocných dětí nejsou důvodem pro změnu tohoto názoru: byla by výhodná jen pro zaměstnavatele, ale nemocenská pokladna by na ni doplatila. V dohledné době se situace jistě nezmění. Proto se stálá Komise pro očkování při ústavu R. Kocha (STIKO) rozhodla doporučit očkování jen rizikových skupin (Tab.2). Navíc by bylo užitečné očkovat všechny vnímavé děti před pubertou, aby se zabránilo jejich pozdějšímu těžkému onemocnění.

Jakmile bude za rozumnou cenu k dostání kombinovaná vakcína proti spalničkám + příušnicím + zarděnkám + varicelle pro dvouleté děti, rozhodne se asi více rodičů pro očkování dětí takovou vakcínou.

Protože nízká proočkovanost varicelovou vakcínou by způsobila více škody než užítku, rozhodli se Němci v současnosti pro následující postup:

Tabulka 2.: Doporučení imunizační komise (STIKO) k očkování proti varicele

Ú	Očkování se doporučuje při zvýšeném ohrožení seronegativních
ž	osob z rizikových skupin a jejich rodinných příslušníků.
ž	
ž	Do rizikové skupiny patří:
ž	- děti s leukémií a maligními nádory, x)
ž	- děti před plánovanou imunosupresí pro těžké autoimunní
ne-ž	moci, před transplantací orgánů, při těžké ledvinové
nedo-ž	statečnosti,
ž	- děti s těžkou neurodermatitidou,
ž	- sourozenci a rodiče výše uvedených skupin dětí,
ž	- zdravotnický personál na oddělení dětském a dětské onko-
ž	logie, pečující o imunodeficitní a těhotné osoby,
ž	- personál v zařízeních pro děti,
ž	- vnímavé ženy plánující otěhotnění
ž	
ž	Očkování je jednorázové.
ž	
ž	Po akutní expozici lze využít pasivní imunoprofylaxe
specif.ž	imunoglobulinem VZIG (např. u novorozenců rodiček, které
o-ž	nemocněly varicelou v době 2-7 dnů před porodem, nebo do 2
ž	dnů po porodu).
ž	

Ř

x) = předpokladem je klinická remise delší 1 roku, více než 1.200/mm<sup>3</sup> leukocytů, přerušení cytostatické terapie na dobu 1 týdne před a po očkování.

### **Poznámka překladatele**

Naše vlastní velmi dobré zkušenosti ze dvou studií s varicelovou vakcínou belgické firmy SKB, stejně jako málokým tušené náklady spojené s touto nemocí, o jejichž vyčíslení se zasloužil především Vláďa Sedláček z Olomouce, mne utvrdily v názoru, že zavedení **pravidelného** očkování dvouletých dětí kombinovanou vakcínou MoPaRuVar by bylo výhodné jak z preventivních, tak ekonomických důvodů. Riziko spojené s očkováním jen menší části populace by tak odpadlo, žel ony úspory by byly zřejmé až po delší době. Žijeme však v současné ekonomice, která nemá pro otázky ochrany zdraví potřebné finance. Kombinovanou vakcínu připravují nejméně tři světové firmy, které však ani při konkurenci neopomenou na návrat nákladů za výzkum a na zisk. Zájemců o drahou vakcínu bude málo, což udržení vysoké ceny ještě podpoří. Určitou nadějí je výzkum živé, geneticky modifikované vakcíny se společným nosičem (např. v. vakcínie), na něž jsou navázány antigenní epitopy všech čtyř virů. Práce je to zdlouhavá, zejména pro řadu studií, ověřujících bezpečnost takové vakcíny.