

---

## Z DISERTAČNÍCH PRACÍ

---

616.921.5-084-053.8/9

### VAKcinACE STARŠÍCH OSOB PROTI CHŘIPCE

Josef TRMAL

Krajská hygienická stanice, Ústí nad Labem

#### An Introduction to a Problem

*Acute respiratory diseases represent a worldwide problem and it is so, even in the conditions of developed countries. It is difficult to implement effective antiepidemic measures in all acute respiratory infections including influenza. It is, however, possible to influence the last part of the epidemic chain – the susceptible individual – by vaccination against influenza. Influenza that is in progress can seriously influence health, especially in older people with chronic diseases of the heart, lungs, and blood circulation, with diabetes mellitus and kidney disease and also people who must stay in bed for a long time. Vaccination can significantly reduce mortality in this group due to influenza complications appearing on top of the main disease during epidemics.*

#### 1. Úvod do problematiky

Akutní respirační onemocnění představují celosvětový problém, a to i v podmínkách rozvinutých zemí. Zajištění účinných protiepidemických opatření je u všech akutních respiračních infekcí včetně chřipky těžko realizovatelné. Reálné je ale ovlivnění posledního článku epidemického řetězce – vnímavého jedince – očkováním proti chřipce. Probíhající chřipka může vážně ohrozit zdraví zejména u starších osob s chronickým onemocněním srdce, plic, krevního oběhu, s diabetes mellitus a onemocněním ledvin a také osoby, které jsou upoutány dlouhodobě na lůžko. Vakcinace může právě v této skupině výrazně snížit úmrtnost na komplikace chřipky nasedající na základní onemocnění v průběhu epidemie.

#### 2. Cíle práce

Vyhodnotit vakcinaci proti chřipce jako velmi účinné specifické preventivní opatření u starších osob s chronickým onemocněním.

Vyhodnotit simultánní očkování proti chřipce a pneumokokovému invazivnímu onemocnění.

#### 3. Teoretické vymezení problému

##### 3.1 Přenos nákazy a opatření proti chřipce

Vstupní branou infekce je sliznice horních cest dýchacích vnímavého jedince. K přenosu chřipky

dochází vzdušnou cestou, kapénkovou infekcí. Přenos předměty kontaminovanými sekrety nemocného člověka je možný, ale uplatňuje se jen omezeně. Naproti tomu není doceněn význam přenosu respiračních nákaz včetně chřipky rukama potřísněnými infikovanými sekrety (1).

Protiepidemická opatření k omezení šíření chřipky jsou založena na izolaci zdroje, která je v praxi obtížně realizovatelná díky nekázní nemocných. Specifickým opatřením proti chřipce je očkování, které indukuje protilátky proti povrchovým strukturám chřipkového viru.

##### 3.2 Definice rizikové skupiny

###### Starší osoby

Mortalita spojená s onemocněním chřipkou je zvláště výrazná u starších osob žijících v zařízeních pro seniory (2) a zařízeních poskytujících dlouhodobě léčebnou péči. V průběhu epidemií je mortalita výrazně vyšší u pacientů s chronickým onemocněním zejména respiračního traktu, včetně tuberkulózy a bronchiálního astmatu. Zvýšené riziko existuje také u pacientů s postižením srdce v souvislosti s arteriosklerózou, hypertenzí a revmatickou horečkou, dále u osob s cerebrovaskulárním onemocněním, generalizovanou arteriosklerózou, Parkinsonovou chorobou a cerebrospinální mnohočetnou sklerózou (3, 4).

Běžně používané očkovací látky proti chřipce jsou v prevenci onemocnění u mladých osob efek-

tivní ze 60–80 %, zatímco u starších osob je protekce nižší a dosahuje pouze 35 % (5, 6).

#### 4. Metodika

V průběhu let 1993–2000 bylo provedeno celkem 10 studií převážně v kolektivech starších osob žijících v podmínkách kolektivů pro seniory za použití různých očkovacích látek proti chřipce. Celkem bylo do studií zařazeno 1928 osob. Ve studiích byly použity komerčně dostupné očkovací látky proti chřipce – jak štěpené (split), tak subjednotkové. V posledních dvou studiích (1998 až 1999 a 1999 až 2000) byla k simultánnímu očkování s chřipkovou vakcínou použita očkovací látka proti pneumokokovému invazivnímu onemocnění Pneumo 23 (výrobce Aventis Pasteur).

##### 4.1 Aplikace vakcín a sledování příjemců vakcíny po očkování

Sledování očkováných osob bylo zajištěno očkujícím lékařem po dobu 30 minut po podání vakcíny, další sledování zajistil personál zařízení. Standardně byly vakcíny podávány do krajiny nad úponem deltového svalu paže, pokud možno vlevo. Při simultánní vakcinaci byla chřipková vakcína podána do levé paže a pneumokoková vakcína do pravé paže.

##### 4.2 Odběr a zpracování biologického materiálu ke stanovení protilátek

U všech osob zařazených do studií, ve kterých jsme sledovali konverzi k vakcíně, jsme odebrali cca 4–5 ml nativní krve. Získané krevní sérum jsme zamrazili při teplotě  $-20^{\circ}\text{C}$ . Odběr párového vzorku krve byl proveden za měsíc.

##### 4.3 Vyšetření vzorků a zpracování výsledků

V krevním séru byly stanoveny protilátky proti antigenům obsaženým ve vakcínách proti chřipce. U osob očkováných Pneumo 23 byly stanoveny IgG-protilátky (APP) proti pneumokokům. Po odstranění nespecifických inhibitorů byla krevní séra vyšetřena v testu inhibice hemaglutinace k stanovení protilátek k antigenům chřipkové vakcíny.

Hodnocení úspěšnosti vakcinace proti chřipce bylo provedeno v souladu s doporučením EU vyhodnocením GMT (geometrické průměry titrů protilátek), protekce, sérokonverze a výpočtem konverzního faktoru. Výsledky očkování proti

pneumokokům byly vyhodnoceny GMC (geometrické průměry koncentrací protilátek) a porovnáním koncentrací protilátek před vakcinací a po vakcinaci. Jako minimální protektivní titr po očkování proti chřipce bylo považováno ředění 1:40. Za jednoznačně pozitivní sérokonverzi byl považován čtyřnásobný vzestup protilátek ve druhém vzorku séra. Stanovení antipneumokokových protilátek bylo provedeno metodou EIA (enzym immunoassay) a specifické antipneumokokové protilátky byly vyjádřeny v  $\mu\text{g/ml}$  porovnáním se standardním sérem. Vzorky krevních sér zpracovala Národní referenční laboratoř pro chřipku a Národní referenční laboratoř pro pneumokoky Státního zdravotního ústavu v Praze.

Zpracování výsledků bylo provedeno v počítačovém programu Excel. Byla zjišťována protekce (PR), konverze (CR – conversion rate), geometrické průměry titrů protilátek (GMT) a vypočítán konverzní faktor (CF). Statistická významnost zjištěných výsledků byla porovnána pomocí  $\chi^2$  testu.

##### 4.4 Metodika hodnocení imunogenity chřipkové vakcíny

Hodnocení výsledku imunogenity vakcíny je diferencováno s přihlédnutím k věku očkováných osob. Je rozděleno pro věkovou skupinu 18–60 let a pro osoby nad 60 let. Protection rate je podíl osob, u kterých bylo dosaženo v HIT hodnoty vyšší než 1:40 – pro osoby do 60 let činí 70 % a pro osoby starší 60 %.

Sérokonverze je hodnota udávající podíl osob se čtyřnásobným vzestupem titrů protilátek – tato hodnota je 40 % pro mladší věkovou skupinu a 30 % pro starší osoby. Conversion factor je dán poměrem geometrických průměrů titrů protilátek a je požadován u mladší věkové skupiny vyšší než 2,5 a u osob nad 60 let by měl být nejméně 2,0.

#### 5. Výsledky

##### 5.1 Sledování nemocnosti ARO v očkováných kolektivech

Kontrola nemocnosti byla provedena retrospektivně kontrolou zdravotní dokumentace u starších osob, které byly očkovány štěpenou očkovací látkou Fluarix. V prvním kolektivu onemocnělo ARO celkem ze 128 osob (101 mužů a 27 žen) 10 osob, tj. 7,8 % celého kolektivu. Ve stejné době byla zjištěna 3 úmrtí v souvislosti s infekcí dýchacích cest, tj. 2,34 %. Ve druhém kolektivu 66 osob (25 mužů a 41 žen) bylo ze zdravotní dokumentace ověřeno

16 případů ARO s lehkým průběhem, tj. 24,24 %. Z celkem 9 úmrtí v době výskytu chřipky zemřely 3 osoby, tj. 4,55 %, u kterých bylo konstatováno jednoznačně postižení respiračních cest.

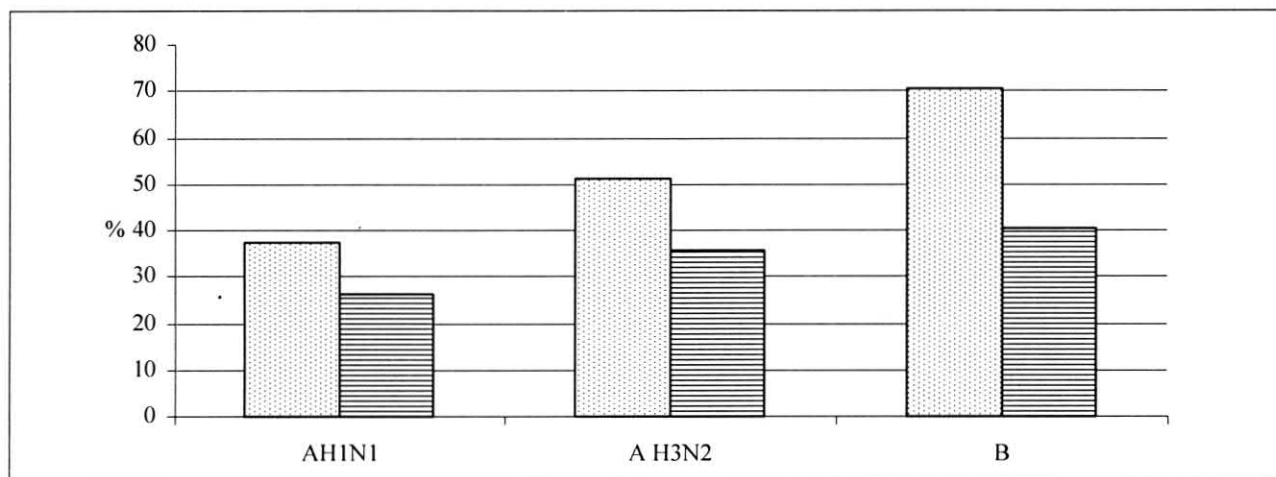
## 5.2 Výsledky protilátkové odpovědi po očkování proti chřipce u starších osob

V sezóně 1993–1994 byly k dispozici dva typy vakcín – štěpená Vaxigrip (Aventis Pasteur, Francie) a dvě subjednotkové očkovací látky: Subinvira (Imuna, Šarišské Michaľany) a Flushield (Wyeth Laboratories Inc., USA). Do studie bylo zařazeno celkem 91 osob ze dvou domovů důchodců. Celkem bylo očkovací látkou Vaxigrip očkováno 30 osob, jejichž průměrný věk byl 71 let, dále bylo Subinvirou očkováno 38 osob s průměrným věkem 76 let a očkovací látkou Flushield bylo očkováno 23 osob, jejichž průměrný věk byl 82 let. Sérokonverze byla u všech vakcín vyhovující ke všem deklarovaným antigenům s výjimkou antigenu A Texas ( $H_1N_1$ ) u vakcíny Subinvira. Již z dosažených geometrických průměrů titrů protilátek byla jasně patrná vysoká kvalita vakcíny Flushield. Dosažená protekce k antigenům deklarovaným ve vakcíně (60 a více %) vyhovovala s výjimkou subinviry k antigenu A Taiwan ( $H_1N_1$ ). Konverze splňovala požadovanou hodnotu 30 % u všech antigenů s výjimkou konverze k antigenu B u všech vakcín.

Přestože se průměrný věk lišil mezi soubory o 6–12 let, byly nejlepší výsledky očkování u nejstarších obyvatel domova důchodců, kteří dostali americkou subjednotkovou vakcínu.

V sezóně 1994–1995 jsme očkovali proti chřipce celkem 308 obyvatel (96 mužů a 176 žen) čtyř domovů důchodců v různých okresech Severočeského kraje. K očkování byla použita očkovací látka Fluarix (SmithKline Beecham, Belgie) s aktuálními kmeny chřipky typu A Singapore ( $H_1N_1$ ), A Shangdong ( $H_3N_2$ ) a chřipky B Panama. Před očkováním nemělo ochranný titr proti typu A  $H_1N_1$  celkem 283 osob celého souboru, tj. 91,9 %, proti typu A  $H_3N_2$  271, tj. 87,9 % a proti typu B 208, tj. 67,5 %. Po očkování nebylo dosaženo protektivní hladiny protilátek proti typu A  $H_1N_1$  celkem u 193 osob, tj. 62,7 % souboru (z nichž u 112 osob byly protilátky v titru pouze 1:20). Pouze u 115 očkováných, tj. 37,3 %, dosáhl titr protektivních hladin 1:40 a vyšších. Čtyřnásobného zvýšení titrů se podařilo dosáhnout u 78 osob, tj. 25,3 %. Proti typu A  $H_3N_2$  nebylo po očkování chráněno 151, tj. 49,0 % osob z celého souboru, po očkování mělo protektivní hladiny celkem 157 osob, tj. 50,97 %, čtyřnásobným zvýšením hladiny protilátek reagovalo celkem 110, tj. 35,7 % očkováných.

Typ B se jevil jako nejúčinnější antigen. Výsledky protekce a sérokonverze zachycuje graf 1.



Graf 1: Výsledky protekce (PR) a sérokonverze (CR) u obyvatel domovů důchodců 1994–1995

V sezóně 1998–1999 byla použita subjednotková očkovací látka k očkování 38 pacientů (9 mužů a 29 žen, průměrný věk 78 let) léčebny pro dlouhodobě nemocné. Očkovací látka proti chřipce Influvac (Solvay Pharmaceuticals, Holandsko) obsahovala po 15  $\mu$ g aktuálních kmenů antigenů chřipky doporučených SZO pro sezónu 1998–1999: A/Syd-

ney/5/97 ( $H_3N_2$ ), A/Beijing/262/95 ( $H_1N_1$ ) a B Beijing/184/93. Kontrolní skupinu očkovanou za stejných podmínek štěpenou očkovací látkou Begrivac (Chiron Behring, SRN) tvořilo 26 osob (4 muži a 22 žen), jejichž průměrný věk byl 76 let. Očkovací látka obsahovala antigeny A/Beijing 262/95 ( $H_1N_1$ ), A/Sydney/5/97 ( $H_3N_2$ ) a B/Beijing/184/93.

Kontrolní skupinu očkovanou za stejných podmínek štěpenou očkovací látkou Begrivac (Chiron Behring, SRN) tvořilo 26 osob (4 muži a 22 žen), jejich průměrný věk byl 76 let. Očkovací látka obsahovala antigeny A/Beijing 262/95 ( $H_1N_1$ ), A/Sydney/5/97 ( $H_3N_2$ ) a B/Beijing/184/93. Výsledky obou souborů byly porovnány v  $\chi^2$  testu a nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly v sérokonverzi. V protekci u antigenu A  $H_1N_1$  byl zjištěn statisticky významný rozdíl u antigenu A  $H_1N_1$ .

### 5.3 Výsledky protilátkové odpovědi po simultánním očkování proti chřipce a pneumokokovou vakcínou

#### 5.3.1 Očkování štěpenou chřipkovou vakcínou a pneumokokovou očkovací látkou

Celkem bylo očkováno štěpenou očkovací látkou proti chřipce 84 osob léčebny pro dlouhodobě nemocné, v souboru převažovaly ženy – 65, tj. 77,4 %. Průměrný věk očkovaných osob byl 78 let.

Použité vakcíny: Fluarix, SKB, která obsahovala po 15  $\mu$ g hemagglutininů chřipky A /Wuhan/359/95 ( $H_3N_2$ ), A Bayern/7/95 ( $H_1N_1$ ) a B Harbin /7/94 dále Pneumo 23 č. š. L 117 (Aventis Pasteur, Francie).

Očkování chřipkovou vakcínou Fluarix: požadovaná protekce (PR) podle doporučení EU pro osoby nad 60 let byla dosažena pouze u skupiny očkované fluarixem pouze k antigenu B – 61,3 %. Podobně i v souboru simultánně očkovaném fluarixem a pneumo 23 se požadované hodnotě nejvíce blížil titr protilátek proti antigenu B – 57,7 %.

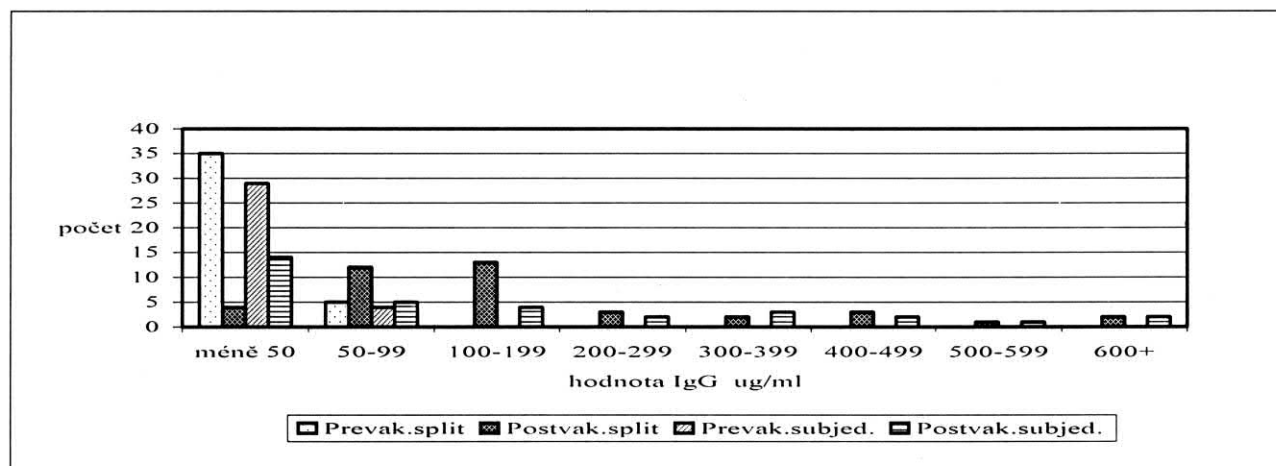
Sérokonverze v doporučené hodnotě 30 % pro věkovou skupinu 60 a více let bylo dosaženo v

obou skupinách očkovaných osob s výjimkou konverze k antigenu A  $H_1N_1$  u simultánně očkovaných osob – 27,5 %. Nejlepší výsledky CR byly opět u antigenu B v obou skupinách – 65,0 % u simultánně očkovaných. V souboru osob, které obdržely jen chřipkovou vakcínu, byla u antigenu B dosažena sérokonverze 63,6 %. U ostatních antigenů byly výsledky sérokonverze lepší u osob, které obdržely pouze chřipkovou vakcínu: k antigenu A  $H_1N_1$  dosáhla 34,1 %, k antigenu A  $H_3N_2$  52,3 % ve srovnání s 27,5 %, resp. 35,0 % u simultánně očkovaných osob.

Na podání pneumokokové vakcíny zareagovalo vzestupem protilátek 39 ze 40 očkovaných osob, tj. 97,5 %. U třiceti očkovaných osob (75 %) byl zjištěn čtyřnásobný a vyšší nárůst hladin antipneumokokových protilátek. GMC antipneumokokových protilátek byly před vakcinací 19,09  $\mu$ g/ml a po očkování dosáhly hodnoty 129,69  $\mu$ g/ml.

#### 5.3.2 Výsledky simultánního očkování subjednotkovou vakcínou proti chřipce a pneumokokovou vakcínou

Studie proběhla v roce 1999 a zahrnovala celkem 88 osob (57 žen a 31 mužů), průměrný věk očkovaných byl 76 let. Všem pacientům byla podána očkovací subjednotková vakcína Influvac. Celkem 33 osob bylo očkováno simultánně vakcínou Influvac a Pneumo 23. Protekce osob, kterým byl aplikován influvac, dosáhla požadovaných hodnot pouze u antigenu B – 69,1 %, u osob simultánně očkovaných se požadované hodnotě blížil také PR u antigenu B – 54,5 %. Sérokonverze byla u obou skupin na požadované hodnotě u antigenů A  $H_3N_2$  a B.



Graf 2: Protilátky proti *Str. pneumoniae* před simultánní aplikací a po simultánní aplikaci split a subjednotkové vakcíny u starších osob

Protilátky proti pneumokokům byly před očkováním nejčastěji na úrovni 10–19 µg/ml jak ve skupině, které byla podána štěpená chřipková vakcína simultánně s pneumokokovou vakcínou, tak ve skupině očkovaných pneumokokovou a subjednotkovou vakcínou. Rozdíl byl zjištěn v zastoupení titrů protilátek po očkování, kde protilátky vyšší než 50 µg/ml mělo 90 % očkovaných split vakcínou,

ale jen 57,6 % očkovaných subjednotkovou vakcínou. Výsledky vyšetření protilátek po aplikaci pneumokokové vakcíny uvádí graf 2.

Také u osob, které byly očkovány pouze subjednotkovou očkovací látkou proti chřipce, byly vyšetřeny protilátky proti pneumokokům před podáním a po podání chřipkové vakcíny Influvac. Výsledky prezentuje následující tabulka.

Tabulka 1

Protilátky proti pneumokokům u osob, které byly očkovány pouze chřipkovou vakcínou Influvac

| Před aplikací chřipkové vakcíny<br>55 osob |       |      | Po aplikaci chřipkové vakcíny<br>55 osob |       |      |
|--------------------------------------------|-------|------|------------------------------------------|-------|------|
| IgG µg/ml                                  | Počet | %    | IgG µg/ml                                | Počet | %    |
| méně než 5                                 | 5     | 9.1  | méně než 5                               | 8     | 14,5 |
| 5–9                                        | 10    | 18,2 | 5–9                                      | 10    | 18,2 |
| 10–19                                      | 16    | 29,1 | 10–19                                    | 17    | 30,9 |
| 20–29                                      | 11    | 20,0 | 20–29                                    | 4     | 7,3  |
| 30–39                                      | 1     | 1,8  | 30–39                                    | 5     | 9,1  |
| 40–49                                      | 2     | 3,6  | 40–49                                    | 5     | 9,1  |
| 50–59                                      | 2     | 3,6  | 50–59                                    | 1     | 1,8  |
| 60+                                        | 8     | 14,5 | 60+                                      | 5     | 9,1  |

## 6. Diskuse

### 6.1 Význam vakcinace proti chřipce u starších osob

Očkování seniorů proti chřipce je velmi důležitým specifickým opatřením nejen proti vzniku onemocnění, ale chrání očkované osoby i před možnými komplikacemi. Diagnóza chřipky může být u starších osob obtížná, jednak z důvodu dalších chronicky probíhajících onemocnění, která mohou modifikovat průběh onemocnění, nebo z důvodu komunikačních obtíží při úbytku duševních schopností ve stáří (7). Největší efekt v prevenci chřipky přináší očkování, které umožňuje kontrolu chřipky v obdobích očekávaných epidemických výskytů. Očkování může zabránit onemocnění a omezit závažnost možných komplikací i přesto, že starší pacienti mívají po očkování oslabenou protilátkovou odpověď (7).

Vyhodnocení nemocnosti chřipkou nebo ARO v očkovaných kolektivech je velmi důležitou součástí studií zaměřených k ověření imunogenity vakcín. Při šetřeních se ukázalo, že zdravotní dokumentace v domovech důchodců není vždy vedena na takové

úrovni, aby poskytla přesné údaje. Problémem prakticky ve všech studiích byla verifikace etiologie u nemocných ARO, která byla prováděna jen ojediněle.

Výsledek očkování samozřejmě závisí na stavu imunitního aparátu, který ve stáří přirozeně snižuje svou výkonnost. V našem souboru, kde převažovaly osoby starší 80 let, se po očkování procento osob s ochrannými titry protilátek zvýšilo na hodnotu doporučenou EU pouze u antigenu chřipky B. Čtyřnásobnou konverzi u více než 40 % očkovaných se podařilo dosáhnout častěji u typu B. Vyšší hodnoty GMT u typu B v jednom domově důchodců jak u mužů, tak u žen svědčí pro dřívější intenzivní promořování uvedeným typem. Ve srovnání s kolektivem podstatně mladších osob očkovaných Bera-nem v roce 1997 jsou výsledky v některých parametrech horší, což lze přičíst uvedeným důvodům. Naše výsledky však dokládají, že i starší osoby mohou být úspěšně očkovány proti chřipce a při vysoké proočkovanosti kolektivů seniorů lze tyto kolektivy cíleně chránit proti onemocnění chřipkou kombinací individuální a kolektivní imunity.

Věk nemusí být vždy nejdůležitějším faktorem, který může ovlivnit odpověď na vakcínu. Kvalitní

vakcína dokáže stimulovat sérokonverzi i u velmi starých osob.

Subjednotková očkovací látka Influvac prokázala u starších osob dobré vlastnosti, prakticky nulový byl výskyt vedlejších reakcí a vakcína prokázala dobré parametry ve smyslu kritérií požadovaných EU.

## 6.2 Protilátková odpověď na chřipkovou vakcínu u starších osob

V časovém odstupu jsme provedli retrospektivní vyhodnocení výsledků studie provedené v roce 1993 podle kritérií EU, které prokázalo mimořádnou kvalitu subjednotkové očkovací látky Flushield americké výroby, pokud se týká dosažených titrů po očkování, a to nejen k deklarovaným, ale i nedeklarovaným antigenům. Velmi dobrá byla odpověď k antigenům A – jak  $H_1N_1$ , tak  $H_3N_2$ , a nižší k antigenu B. V pozdějších studiích, kdy byly použity vakcíny jiných výrobců, tomu bylo naopak. Tehdy jsme došli k závěru, že dobrá konverze závisí na kvalitě vakcíny, která je schopná navodit kvalitní protekci i u starších osob. Přitom průměrný věk osob očkových flushieldem byl o 6–12 let vyšší než osob očkových slovenskou očkovací subjednotkovou vakcínou Subinvira a split vakcínou Vaxigrip.

Následující rok byla studie zaměřena na vyhodnocení imunogenity štěpené očkovací látky Fluarix. Vnímavost k antigenu A  $H_1N_1$  hodnocená neprotektivní hladinou protilátek (nižší než 1:40) byla u 308 starších osob před očkováním 91,9 %, k typu A  $H_3N_2$  byla 87,9 %, ale byla relativně nízká k typu B – pouze 32,5 %. U jednotlivých antigenů byla zjištěna rozdílná protilátková odpověď. K antigenu A  $H_1N_1$  se podařilo dosáhnout protektivních hladin protilátek u 115 osob, tj. 37,3 %, sérokonverze byla nižší – 25,3 %. Pokud bychom považovali za protektivní titr 1:20, bylo by dosaženo vyhovujících hodnot v 73,7 %. V porovnání s antigenem A  $H_1N_1$  se ukázal antigen A  $H_3N_2$  jako potentnější, hodnota PR dosáhla 50,97 % a čtyřnásobný vzestup hladiny protilátek byl dosažen u 35,7 % očkových. Nej kvalitnější antigenní podnět představoval antigen chřipky B – PR dosáhl 70,5 % a také konverze byla u tohoto antigenu nejvyšší – 39,3 %. Je možné se domnívat, že vysoké procento osob s protektivním titrem protilátek proti antigenu B již před očkováním bylo v přímé souvislosti s tím, že se jednalo o osoby, které žily v podmínkách kolektivních zařízení, pro která jsou epidemické výskyty chřipky B typické.

Provedená analýza titrů protilátek před očkováním a po očkování k deklarovaným i nedeklarova-

ným antigenům se zaměřením na věk očkových nepotvrdila příliš vyhraněnou závislost na věku očkových osob. Osoby nad 80 let věku měly GMT protilátek buď srovnatelné, nebo dokonce i lepší než mladší osoby. Výraznější byl rozdíl u antigenů A  $H_1N_1$  a A  $H_3N_2$ . Geometrické průměry titrů protilátek k antigenu chřipky B byly u všech sledovaných jen nevýznamně nižší.

Celkové výsledky potvrzují velmi dobrou konverzi k antigenům chřipky A  $H_3N_2$  a B: 35,7 %, resp. 40,6 %. Všem parametrům vyhověl pouze antigen B (PR: 70,5, CR: 40,6 % a CF: 3,41). U starších osob se po očkování hůře dosahuje protektivní odpovědi a mechanismus poklesu efektu vakcinace není zcela objasněn (8). Je třeba vzít v úvahu, že i chronický stres může alterovat u starších osob imunitní odpověď. Subjednotkové vakcíny znamenaly přínos ve vakcinační praxi. Ukazuje se však, že tyto vakcíny přes nesporný přínos menšího rizika nežádoucích vedlejších reakcí jsou na druhé straně méně imunogenní než štěpené vakcíny.

Ani simultánní očkování proti chřipce a invazivnímu pneumokokovému onemocnění parametry chřipkové vakcíny nezhoršilo, ale ani nezlepšilo výsledky konverze k antigenům chřipkové vakcíny. Požadovaná sérokonverze byla dosažena jen u 2 antigenů: A  $H_3N_2$  a B – 42,4 % a 48,4 %. PR byl vyhovující pouze u antigenu B při podání samotné chřipkové vakcíny.

Ovšem ne všechny závěry studií zaměřených na tento problém dávají do vztahu dosažený věk k imunní humorální odpovědi. Beyer referoval o 30 studiích zaměřených na hodnocení humorální odpovědi u starších osob a konstatuje, že 10 uvádí pokles, v 16 studiích nebyly zjištěny rozdíly a 4 studie uvedly vzestup odpovědi v závislosti na věku (9).

Některé práce uvádějí, že osoby, které byly poprvé očkovány, vykazovaly vyšší protilátkovou odpověď ve srovnání s osobami, které byly očkovány již dříve. Vysvětlením je, že humorální protilátková odpověď může být ovlivněna preexistujícími protilátkami. Je však doporučeno každoroční přeočkování, které je nezbytné pro udržení protektivních hladin protilátek. Po primovakcinaci dochází k rychlému nástupu imunity, u poprvé očkových osob vzrostly protilátky již za 7 dní po očkování. Někteří autoři uvádějí dosažení PR u 59 % očkových až 94 % a signifikantní protilátkovou odpověď u 35–65 % očkových. Ve skupině osob, které již byly dříve očkovány, došlo k signifikantnímu nárůstu protilátek k antigenu A ( $H_3N_2$ ) i B, ale nebyly zjištěny tak signifikantní rozdíly mezi GMT protilátek před vakcinací a po vakcinaci. PR byl vyšší – 68 až 100 %. Imunita poměrně dlouhodobě přetrvávala – po 280 dnech mělo protektivní

hladiny proti jednomu nebo více antigenům ještě 71–100 % očkovaných (10, 11).

V současné době je akceptován názor, že neexistuje negativní efekt každoročně prováděného očkování proti chřipce na protekci proti chřipce při epidemickém výskytu (12).

Každoroční vakcinace je vysoce efektivní v prevenci chřipky a jejích komplikací u rizikových skupin (13) a je efektivní i z hlediska ekonomického stejně u vysoce rizikových skupin jako u skupin v nízkém riziku (14).

### 6.3 Vyhodnocení simultánního očkování proti chřipce a pneumokokovému invazivnímu onemocnění

Vzhledem k tomu, že nejčastější infekcí, která je příčinou úmrtí starých osob, je pneumonie, je doporučeno využít i očkování polyvalentní pneumokokovou vakcínou. Ze starších osob pak zvláště u osob s chronickým onemocněním srdce a plic, s poruchami metabolismu včetně diabetiků a osob s chronickým onemocněním ledvin.

Z tohoto pohledu je výhodná kombinace očkování proti chřipce s očkováním proti pneumokokovým infekcím. Pro důležitost očkování proti pneumokokové infekci svědčí i narůstající rezistence pneumokoků. Cílem naší práce bylo ověřit možnosti zkvalitnění zajištění starších osob dlouhodobě upoutaných na lůžko simultánním očkováním proti chřipce a pneumokokové infekci.

Na podání pneumokokové vakcíny zareagovalo vzestupem protilátek 39 ze 40 očkovaných osob, tj. 97,5 %. U třiceti očkovaných osob (75 %) byl zjištěn čtyřnásobný a vyšší nárůst hladin antipneumokokových protilátek. GMC antipneumokokových protilátek byly před vakcinací 19,09 µg/ml a po očkování dosáhly hodnoty 129,69 µg/ml. U 87,5 % očkovaných se hladiny protilátek před očkováním pohybovaly pod 50 µg/ml.

Po očkování proti chřipce byla protekce vyhovující u obou vakcín pouze u antigenu B. Po očkování influvacem byla dosažena protekce nižší ve srovnání se split vakcínou. Pokud si stanovíme kritérium čtyřnásobného vzestupu protilátek s cílovým dosažením titrů 1:40 a vyšších, jsou výsledky méně příznivé a činí u fluarixu pro antigeny A H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>, A H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> a B: 18,2 %, 27,3 % a 47,7 % při podání pouze chřipkové vakcíny a 25 %, 32,5 % a 52,5 % při podání fluarixu společně s pneumokokovou vakcínou. Pro influvac jsou tyto hodnoty: 12,7 %, 25,5 % a 52,7 % při podání pouze chřipkové vakcíny, při simultánním očkování činí 12,1 %, 33,3 %, a 45,5 %.

Porovnání hodnot sérokonverze dosažených u obou souborů po podání pouze chřipkové vakcí-

ny a po simultánním očkování proti chřipce a pneumokokové infekci nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly ( $\chi^2$  testem). Naše poznatky potvrzují, že obě vakcíny lze aplikovat simultánně s pneumokokovou vakcínou bez toho, že by byla narušena protilátková odpověď na chřipkovou vakcínu. Slabší byla však protilátková odpověď na pneumokokovou vakcínu při současné aplikaci se subjednotkovou očkovací látkou, což může svědčit pro to, že štěpené komponenty chřipkové vakcíny mohou mít adjuvantní účinek. Výhodu očkování podtrhuje, že očkování proti chřipce redukuje výskyt respiračních onemocnění o 55 %, pneumonie o 54 % a snižuje mortalitu o 70 % u starších osob (15).

V doporučení Advisory Commitee and Immunization Practices (ACIP) jsou zahrnuty ve skupině indikované k vakcinaci pneumokokovou vakcínou osoby ve věku nad 65 let. Do rizikových skupin jsou zahrnuty imunokompromitované osoby od 2 let věku a chronicky nemocní, kteří jsou v důsledku základního onemocnění v riziku onemocnění a smrti vyvolaných pneumokoky (16). V USA je odhad roční incidence pneumonie u osob nad 65 let 50–80/100 000 a onemocnění je spojeno s vysokou úmrtností (16). Dostupnost vakcín proti chřipce a pneumokokové infekci vede k závěru, že podání obou vakcín může být u starších osob velmi efektivním preventivním opatřením. Za nejvýhodnější jsme považovali simultánní podání obou vakcín starším chronicky nemocným osobám hospitalizovaným v léčebnách pro dlouhodobě nemocné osoby. Výsledky svědčí pro výhodnost simultánního podání obou vakcín, pacienty nezatěžuje nepříznivými vedlejšími místními ani celkovými reakcemi a neovlivňuje negativně tvorbu protilátek jak proti chřipce, tak proti pneumokokům. V tomto se shodujeme se zahraničními autory, kteří považují simultánní podání chřipkové a pneumokokové vakcíny dospělým osobám, včetně osobám v riziku, za bezpečné, efektivní a ekonomicky výhodné (17). Vakcinaci proti chřipce a invazivnímu pneumokokovému onemocnění je možné zařadit ke cost efektivním preventivním opatřením proti pneumonii společně s dalšími opatřeními, která zahrnují stabilizaci klinického stavu, odpovídající výživu a vyloučení kouření a alkoholu (18).

Z hlediska dalšího využití této vakcinace lze souhlasit s názorem, že osobám nad 65 let bude vhodné podat jednu dávku pneumokokové vakcíny a každoročně očkovat chřipkovou vakcínou s aktuálními chřipkovými kmeny. Problémy s proočkovaností proti chřipce u starších osob se týkají nejen osob, které žijí ve vlastních domácnostech, ale i osob, které žijí v domovech pro seniory. Situace není ideální ani ve vyspělých zemích. V kontrastu k ostatním rizikovým skupinám nedošlo od konce 80. let v

očkovaní starších osob, které žijí mimo domy s pečovatelskou službou, ke zlepšení stavu (19). Také bude užitečné hledat nové cesty zvýšení podílu očkovaných nejen u osob z rizikových skupin, ale také u zdravotníků v nemocnicích a sociálních institucích. Zdravotníci by měli během kontaktů se svými pacienty korigovat nesprávné informace a obnovovat důvěru k vakcinaci proti chřipce.

#### 6.4 Vyhodnocení stavu a možnosti zvýšení proočkovanosti rizikových skupin

Surveillance systémy dokumentují vysokou morbiditu a současný exces mortality v důsledku onemocnění chřipkou (20, 21). Další studie dokládají zvýšení počtu hospitalizací v době výskytu chřipky (22). Přestože je příznivý dopad očkování proti chřipce dokázán řadou autorů a v České republice je očkovací látka pro rizikové skupiny poskytována bezplatně, je stále proočkovanost rizikových skupin nízká. Velmi důležitým faktorem ovlivňujícím proočkovanost je informovanost – na jedné straně zdravotníků, zejména praktických lékařů, ale i specialistů, kteří poskytují dispenzární péči rizikovým skupinám pacientů. Na druhé straně je nutné informace směřovat i k nemocným osobám. Nevýhodou očkování proti chřipce je sezónnost, která je dána přípravou aktuální očkovací látky a nutností reagovat přípravou nové očkovací látky při změně antigenní struktury chřipkového viru. Bohužel někteří lékaři přesné informace nemají, zejména o specifčnosti protekce ve vztahu k deklarovaným vakcinálním chřipkovým antigenům. Diagnóza chřipky u nemocných je často stanovována pouze na základě klinického obrazu probíhajícího ARO. Při možném uplatnění více než 200 agens, která jsou schopna vyvolat respirační onemocnění, je pak zjednodušeně probíhající ARO přičítáno selhání očkování. Starší osoby potřebují více informací o bezpečnosti očkovací látky, řada z nich je přesvědčena že vakcínou lze přenést chřipku a že očkování má mnoho vedlejších reakcí (23). Je třeba podporovat vědomí, že očkování není příčinou dyskomfortu u příjemců vakcíny, a podporovat vlastní rozhodnutí k očkování, včetně doporučení lékaře, který vakcinaci zajistí.

#### 7. Souhrn výsledků práce

1. Přes všeobecně uváděnou nižší schopnost imunitního aparátu v průběhu stárnutí mohou být starší osoby úspěšně očkovány proti chřipce. Jako velmi potentní antigen se ve většině studií ukázal antigen chřipky B.
2. Frekvenci vedlejších reakcí chřipkových vakcín lze snížit volbou vhodného místa aplikace vakcíny, způsobem podání vakcíny a respektováním kontraindikací. Při hodnocení reaktogenity je neobjektivnější zajištění průběžného sledování očkovaných osob zdravotnickým personálem zařízení.
3. Velmi důležitou součástí studií zaměřených na imunogenitu očkovacích látek proti chřipce je verifikovat u očkovaných osob původce ARO, zejména v době aktivity chřipky.
4. Protilátková odpověď může být ovlivněna použitou očkovací látkou.
5. Při simultánním očkování nedochází ke vzájemnému negativnímu ovlivňování produkce protilátek. Lepší výsledky byly zjištěny u osob očkovaných štěpenou očkovací látkou. Sérokonverze ke všem vakcinálním antigenům byla lepší u simultánně očkovaných – nejlepší byla k antigenu chřipky B. Také protilátková odpověď na pneumokokovou vakcínu byla velmi dobrá.
6. K zjištění objektivních údajů o incidenci ARO v očkovaných kolektivech je třeba prospektivní sledování ve spolupráci se zdravotnickým personálem.
7. Nezastupitelnou úlohu v předávání správných informací o možnostech očkování mají praktičtí lékaři. Proto je třeba opakovaně informovat praktické lékaře o výhodnosti specifické prevence chřipky očkováním.

Poděkování za cenné připomínky a rady, bez kterých by tato práce nemohla být zpracována, patří zejména školiteli doc. MUDr. Jiřímu Beranovi, CSc. a prof. MUDr. Miroslavu Šplíňovi, DrSc.

#### Literatura

1. ZUSKOVÁ, D., aj. Principy boje s přenosnými nemocmi I. *Zdravotnické aktuality ministerstva zdravotnictví ČR* 91, 221, Avicenum, 1991, p.132–34.
2. NGUYEN, VAN TAM – NICHOLSON, KG. Influenza deaths in Leicestershire during the 1989–90 epidemic, implication for prevention. *Epidemiol. Infect.*, 1992, vol. 108, p.537–545.
3. EICKHOFF, TC. – SHERMAN, IL. – SERFLING, RE. Observations on excess mortality associated with epidemic influenza. *JAMA*, 1961, vol. 176, p. 104–110.
4. STOCKS, P. The effect of influenza epidemics on the certified causes of deaths. *Lancet*, 1935, p. 386–395.
5. DOUGLAS, RG., Jr. Prophylaxis and treatment of influenza. *N. Engl. J. Med.*, 1990, vol. 322, p. 443–450.
6. BARKER, WH. – MULLOOLY, JP. Effectiveness of inactivated influenza vaccine among non-institutionalized elderly persons. In *Options for the Control of influenza*. New York, Alan R. Liss, 1986, p. 169–182.
7. BRADLEY, SF. Influenza in the elderly. Prevention is the

- best strategy in high-risk population. *Postgrad. Med.*, 1996, vol. 99, no. 2, p. 138–139, 143–149.
8. BERNSTEIN, E. – KAYE, D. – ABRUTYN, E., et al. Immune response to influenza vaccination in a large healthy elderly population. *Vaccine*, 1999, vol. 17, no. 1, p. 82–94.
  9. BEYER, WEP., et al. Antibody induction by influenza vaccines in the elderly: a review of the literature. *Vaccine*, 1989, vol. 7, p. 385–394.
  10. KÜNZEL, W., et al. Kinetics of humoral antibody response to trivalent inactivated split influenza vaccine in subjects previously vaccinated or vaccinated for the first time. *Vaccine*, 1996, vol. 14, no. 12, p. 1108–1110.
  11. KÜNZEL, W. – ENGELMANN, HD. – HONDT, E. Immune response to influenza vaccination. *Lancet*, 1994, vol. 343, p. 173.
  12. HAYDEN, FG. – LOBO, M. – HUSSEZ, EK., et al. *Efficacy of intranasal GG167 in experimental human influenza virus A and B infection*. Options for the the control of influenza III. Amsterdam, Elsevier Science, 1996, p. 718–725.
  13. NICHOL, KL. *Efficacy clinical effectiveness of inactivated influenza virus vaccines in adults*. Textbook of influenza. Oxford, Blackwell Science, 1998, p. 358–372.
  14. NICHOL, KL., et al. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *Engl. J. Med.*, 1994, vol. 331, p. 778–784.
  15. REMARQUE, EJ. – BEEK, WCA. – LIGTHART, GJ., et al. Improvement of the immunoglobulin subclass response to influenza vaccine in elderly nursing-home residents by the use of high-dose vaccines. *Vaccine*, 1993, vol. 11, p. 649–654.
  16. Centers for Disease Control Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): prevention and control of influenza. *MMWR*, 1997, 46, p. 1–25.
  17. GRILLI, G. – FUIANO, L. – BIASIO, LR., et al. Simultaneous influenza and pneumococcal vaccination in elderly individuals. *Eur. J. Epidemiol.*, 1997, vol. 13, no. 3, p. 287–291.
  18. ONG, KC. – ENG, P. Community-acquired pneumonia. *Singapore Med. J.*, 1995, vol. 36, no. 5, p. 539–544.
  19. WARREN, SS., et al. Practices and policies for influenza immunization in old peoples homes in Nottingham (UK) during the 1992–1993 season potential for improvement. *J. Public Health Med.*, 1995, vol. 17, no. 4, p. 392–396.
  20. SNACKEN, R. – LION, J. – CASTEREN, V., et al. Five years of sentinel surveillance of acute respiratory infections (1985–1990): the benefits of an influenza early warning system. *Eur. J. Epidemiol.*, 1992, vol. 8, p. 485–490.
  21. FLEMING, DM., et al. Observation on the influenza epidemic of November/December 1989. *Br. J. Gen. Pract.*, 1990, vol. 40, p. 495–497.
  22. McBEAN, AM. – BABISH, JD. – WARREN, JL. The impact and cost of influenza in the elderly. *Arch. Intern. Med.*, 1993, vol. 13, p. 2105–2111.
  23. BEDFORD, D. – HOWELL, F. – CORCORAN, R. *Influenza vaccine and the elderly*. In *People and their family doctors – Partners in care*. Proceedings of the Wonca 98 Conference. Dublin College of General Practitioners, 1998 (abstract no. 722).
- Korespondence: MUDr. Josef Trmal  
Krajská hygienická stanice  
Moskevská 15  
400 78 Ústí nad Labem
- Do redakce došlo 14. 5. 2002
-