

Podání spalničkové vakcíny v aerosolu

(Response to different measles vaccine strains given by aerosol and subcutaneous routes to schoolchildren: a randomised trial)

Dilraj A., Cutts Felicity, de Castro J.F. aj

Lancet, Vol.335, 2000, č.9206, s.798-803

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Plesník

Ve státech, usilujících o eradikaci spalniček, obvykle dostávají školáci ještě druhou dávkou vakcíny. Tak je možné doočkovat děti, které nedostaly prvou dávku a i ty, které na ni nereagovaly vznikem imunity. Přeočkování může také zvýšit hladinu protilátek u dětí, které sice reagovaly na prvou dávku, ale jejich protilátky již vymizely. Během 1-6 let klesne koncentrace protilátek u 40% dětí pod ochranou hladinu. Jejich imunita však může být zachována díky jiným imunitním mechanismům. Po čelendži dochází u nich k rychlé, anamnestické imunitní reakci.

Asi před 10 lety navrhoval Sabin užít k hromadnému očkování proti spalničkám vakcínu v aerosolu. Postup byl ověřován u malých dětí a školáků pomocí jednoduchých a levných aparatur. Reakce na vakcínu v aerosolu byla stejná, nebo lepší, než po její subkutánní aplikaci, ať šlo o prvou či druhou dávku vakcíny. Výhodou aerosolové vakcinace je vyloučení přenosu parenterálně se šířících infekcí. Někteří se také domnívají, že přeočkování vakcínou v aerosolu vyvolává větší bústr imunity, než obvyklá subkutánní aplikace vakcíny.

Výše uvedení autoři uskutečnili na 21 základních školách z okolí Durbanu (Jihoafrická republika) studii, zaměřenou na zhodnocení imunitní reakce po aerosolové (ae), nebo s.c. aplikaci vakcíny s kmenem Schwarz, nebo Edmonston-Zagreb. Do studie bylo zařazeno 4327 dětí ve věku od 5-14 let, navštěvujících náhodně vybrané třídy na škole. Od rodičů získali anamnestické údaje o prožití spalniček, nebo očkování proti nim, případně i doklad o očkování, a jejich souhlas se zařazením dítěte do studie. Vzorky krve odebrali před očkování, za měsíc a za rok po něm. Trojice vzorků byly najednou vyšetřeny v HIT (komerční soupravy) v Londýně na přítomnost specifických IgG, za měsíc po očkování i na spalničkové IgM. Při s.c. aplikaci podávali jednodávkové balení lyofilizované vakcíny, obsahující buď Schwarzův kmen viru spalniček v titru 12.000 plaky formujících jednotek (PFU), nebo kmen Edmonston-Zagreb s 10.000 PFU v dávce. K aerosolové aplikaci byly vakcíny adjustovány do 5ml lahviček. Dvě lahvičky rekonstituovali v 10ml chladného rekonstitučního roztoku a každý čerstvě naplněný nebulizér použili k aplikaci až u 35 dětí. Vakcína byla rozprašována do vzduchu pomocí kompresoru pod tlakem 200-275 kPa. Plastická hadička od nebulizéru byla zakončena tryskou, na kterou pro každého očkovaného navlekli individuální papírovou čepičku. Aby předešli případné záměně očkovaných očkovali s.c. v dubnu 1996, kdežto aerosol aplikovali o měsíc později. Před očkováním se vyptali děti a učitelů na onemocnění prožitá v posledním měsíci a vyšetřili, zda nemají ARO. Rodiče i učitele požádali, aby po 14 dnů od data očkování zapisovali do připravených tiskopisů zdravotní potíže očkovaných. Při absenci ve škole během těchto 14 dnů zjišťovali důvod absence telefonicky, případně návštěvou rodiny.

Děti byly náhodně rozděleny do čtyř skupin: dvě podle druhu vakcíny a každá ještě podle způsobu aplikace. Většina dětí před vstupem do studie byla již exponována viru spalniček nebo spalničkové vakcíně.

Od 992 dětí se podařilo získat plánované trojice sér. Mezi 385 očkovanými aerosolem vakcíny E-Z bylo za rok po očkování 14 (3,6%) séronegativních. Těch však bylo mezi 326 dětmi, očkovanými stejnou vakcínou s.c., 28 (8,6%) a 39 (13,9%) po s.c. aplikaci Schwarzovy vakcíny. Sérokonverze za měsíc po očkování byla častější (84,7 % ze 326) po aerosolovém podání vakcíny E-Z, než po s.c. aplikaci této vakcíny (78,8% ze 257) i než po s.c. podání Schwarzovy vakcíny (62,2% z 176 očkovaných). Aerosol Schwarzovy vakcíny vyvolal za měsíc po očkování sérokonverzi u 22,7 % ze 511 očkovaných. Za sérokonverzi považovali nejméně čtyřnásobný vzestup hladiny protilátek. Imunogenita aerosolu více atenuované Schwarzovy vakcíny se nezvýšila ani po prodloužení expozice aerosolu na dvě minuty, představujícím podání 4 obvyklých dávek vakcíny. Virus ve Schwarzově vakcíně byl zřejmě během podávání aerosolu inaktivován. Na druhé straně i po 40 dávkách aerosolu E-Z vakcíny, což byl maximální počet testů, bylo množství vakcinálního viru stále stejné. Během dvou týdnů po očkování nebyly v žádné skupině očkovaných zjištěny závažné nežádoucí reakce. Asi u 5% dětí se objevil raš. Po aerosolové vakcinaci měly děti méně často rýmu, kašel, horečku, zánět spojivek, bolesti hlavy nebo v krku a průjem, než děti očkované subkutánně.

Rozbor výsledků serologického vyšetření ukázal, že ve všech skupinách očkovaných docházelo k nižší sérokonverzi měly-li děti během měsíce před očkováním horečku, nebo kašel, bolesti v krku zánět středouší nebo průjem. Rýma snižovala sérokonverzi jen u dětí očkovaných s.c., ne však aerosolem. Nález rýmy nebo kašle v den očkování však sérokonverzi nepříznivě neovlivňoval.

Sledování hladiny protilátek asi nedává skutečný obraz imunity, protože buněčná imunita přetrvává déle. Nízká hladina protilátek není vždy známkou vnímavosti.

Souhrn:

Podání vakcíny v aerosolu je bezbolestné, rychlé, neinvazivní, proveditelné i nezdravotníky. Zdá se, že vede k lepší protilátkové imunitě a může navodit i vyšší imunitu sliznic. V Mexiku naočkovali aerosolem spalničkové vakcíny několik milionů dětí, včetně batolat a dětí předškolního věku, aniž se objevily závažné nežádoucí reakce.

Aerosolovou aplikaci lze však doporučit jen zůstává-li užitá vakcína v nebulizátorech stabilní po celou dobu očkovací akce. Obavy z hypotetického vyššího výskytu nežádoucích reakcí po tomto způsobu očkování je třeba uvážit vzhledem k reálnému riziku nesterilní parenterální vakcinace, běžné v rozvojových zemích. Další možnost zdokonalování aerosolové aplikace vakcíny spočívá ve vývoji inhalační aparatury pro přímou aplikaci stabilního lyofilizovaného prášku vakcíny. Avšak bohaté zkušenosti z Mexika, či získané námi v Jihoafrické republice, ukazují, že i některé současné typy vakcín jsou vhodné k inhalaci. Význam takového způsobu imunizace co do počtu očkovaných v čase, bezpečnosti a úspěšnosti, je velice slibný.

27 citací, kopie v archivu odd. epid. KHS Ostrava

Poznámky překladatele:

Přiznávám, že při čtení této práce jsem zesmutněl. Obsahuje zdárnou realizaci jedné námi zamýšlené studie, která se bohužel nikdy neuskutečnila. Před zhruba dvaceti

lety, po zahájení pravidelného očkování proti spalničkám, hromadného očkování horníků a hutníků proti chřipce, při stále se rozšiřující možnosti diagnostiky virových hepatitíd a připravovaném očkování proti parotitidě, zarděnkám či celonárodního očkování proti tetanu, se projevil obrovský nedostatek tehdy ještě jen mimořádně přidělovaných injekčních stříkaček a jehel na jedno použití. To nás nutilo hledat alternativní možnosti aplikace vakcín. Jednou z nich bylo očkování proti chřipce tlakovým injektorem, zapůjčeným od vojáků, později vlastním. Také se nám velice osvědčila intranazální aplikace inaktivované chřipkové vakcíny, byť dodnes je řada odborníků přesvědčena, že takto lze podávat jen živou vakcínu.

Dobré zkušenosti s intranazální aplikací chřipkové vakcíny mne vedly ke zkoumání možností takto podávat i jiné vakcíny. Šlo hlavně o vakcínu proti spalničkám. Konsultace s Doc Syručkem, Dr Bendou a zejména s Doc Slonimem, skončily nabádáním k opatrnosti, jen zřídka nabídkou konkrétní pomoci při realizaci studie hodnotící i.n. aplikaci spalničkové vakcíny. Bylo třeba uvážit námitky nepřesného dávkování vakcíny běžnými kapátko, nestability tehdejšího Movivacu, obavy, že virus může přestoupit z nosohltanové sliznice přímo do mozku, obavy z velkých nežádoucích reakcí a podobné. S ohledem na tyto námitky jsem se nakonec rozhodl pro studii ne se spalničkovou, ale se zarděnkovou vakcínou. Získal jsem také příslib spolupráce na případné studii od Doc Slonima. Ke studii ovšem musela dát souhlas hlavní hygienička, MUDr Zuzková. Sepsal jsem asi 20-ti stránkový elaborát s podklady pro studii, včetně literatury a plánu studie. Asi půl roku po zaslání žádosti na MZd jsem obdržel vyhýbavou odpověď v tom smyslu, že jde o nevyzkoušený postup a že před vydáním souhlasu požaduje přesný popis spolupráce s republikovými výzkumnými ústavami (tehdejší Ústav epidemiologie a mikrobiologie, Ústav sér a očkovacích látek, Výzkumný ústav farmacie a biochemie a jinými, na které si už nevzpomínám). Při mé pracovní náplni a při realizaci dalších úkolů výzkumného charakteru nebylo však možné věnovat tolik času třeba jen dojednávání spolupráce s těmito ústavami. Přes vynikající spolupráci s řadou ostravských pediatrů, kteří se podíleli na velké části našich terénních studií, musel jsem myšlenky na i.n. aplikaci zarděnkové, či spalničkové vakcíny odložit. Netušil jsem tehdy, že na trvalo.