

## Očkování proti choleře

(Cholera vaccines, WHO position paper)

Weekly epidemiological record, Vol. 76, 2001, č. 16, s. 117 – 124  
Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

### Poznámka překladatele:

K vybrání tohoto tématu mne vedla začínající turistická sezóna a nejistá epidemiologická situace výskytu cholery v řadě zemí. Uvážíme-li, že převážná část onemocnění není úmyslně hlášena, aby nehrozilo omezení mezinárodního obchodu a nebyli odstrašeni toužebně očekávaní turisté, že určitá část nemocných se ani k lékaři nedostane, nebo cholera není rozpoznána, pak oficiální data o počtu nových onemocnění cholerou si zaslouží víc než pouhé prohlédnutí:

Aktuální počty hlášených onemocnění a úmrtí na cholera v některých státech

Stát	Období	Počet nemocných	Počet zemřelých
Džibuti	75 dnů 16.9.-30.11.2000	917	0
Madagaskar	70 dnů 1.1.- 11.3.2001	4655	196
Mozambik	29 dnů 25.2. – 26.3. 2001	736	7
Somálsko	10 dnů 21. – 30. 12.2000	609	43
Somálsko	90 dnů 1.1. – 31.3.2001	735	62
Svazijsko	63 dnů 1.1. – 4.3.2001	1481	32
Indie	15 dnů 1. – 15.12.2000	179	2
Irán	60 dnů 1.10.- 30.11.2000	55	0
Irák	325dnů 1.1. – 30.11.2000	532	4
Jihoafrická republika	19 dnů 28.3. – 16.4.2001	7967	18
Zambie	13 dnů 19.2. – 4.3.2001	442	36

Následující dokument (position paper) Světové zdravotnické organizace shrnuje základní informace o onemocnění cholerou a vakcínách proti ní.

### Zdravotní závažnost cholery

V minulosti vedly katastrofální epidemie cholery k milionům nemocných a ke statisícům úmrtí. Bylo zaznamenáno celkem sedm pandemií cholery. Poslední, stále ještě probíhající, má začátek v Indonézii roku 1961, načež v sedmdesátých letech pronikla na africký kontinent a roku 1991 do Jižní Ameriky. Do roku 1994 onemocnělo v Amerikách víc než milion osob a na cholera zemřelo téměř 10.000 lidí. Vzhledem k obtížnosti surveillance cholery, ale i pro obavy z ekonomického a sociálního dopadu, bývá nemocnost a smrtelnost cholery hlášena zcela nedostatečně. Odhaduje se, že ročně dochází na světě asi ke 120.000 úmrtím na cholera. Při včasné a správné terapii by smrtelnost neměla převýšit 1 %, někdy však dosahuje až 40 %. Během let 1996 a 1997 se zdálo, že epidemie cholery v Amerikách končí, ale kumulativní počty za rok 1998 svědčí o opětovném zintenzivnění epidemie, zvláště v Peru, kde incidence stoupla ze 3.500 na 41.700.

Ve světě došlo od roku 1997 do roku 1998 k vzestupu hlášeného počtu nemocných cholera z necelých 140.000 na více než 290.000 osob. V roce 1999 byl na světě počet nemocných cholera asi 254.000 a v samotné Africe vzniklo 81 % těchto onemocnění a 95 % z celosvětového počtu úmrtí na cholera. Následujícího roku 2000 vznikla řada epidemií na různých ostrovech Oceánie a pokračující pandemie stále postihuje další oblasti.

Člověk je jediným známým, přirozeným hostitelem *Vibrio cholerae*. *Vibrio* se přenáší fekálně kontaminovanou vodou a potravinami. Cholera je typickou infekcí provázející zlou sanitaci. Předpokládá se, že přímý přenos mezi lidmi je vzácný. I když včasná a řádná orální rehydratace může chránit před smrtelným průběhem cholery, neovlivní již probíhající nemoc, nebo její přenosnost.

Ekonomický význam cholery měřený poklesem výroby, zákazem exportu potravin a omezením turismu, může být značný. Například při epidemii cholery v Peru na počátku devadesátých let byly ekonomické ztráty odhadnuty na několik miliard dolarů ročně.

### Původce a průběh cholery

*V. cholerae* je gramnegativní bakterie tyčinkovitého tvaru, žijící hlavně ve vodách, mající jeden polárně uložený bičík. Polysacharidů somatického (O) antigenu se užívá k zařazování do seroskupin. Epidemie téměř vždy působí *V. cholerae* seroskupiny O1. Dosud byly popsány tři serotypy (Ogawa, Inaba a Hikojima) a 2 biotypy (klasický a El Tor) *V. cholerae*. Biotyp El Tor, původně izolovaný v roce 1905 jako avirulentní kmen, časem nabyl větší virulence a je původcem současné pandemie. V roce 1992 byla v Bangladéši zjištěna nová seroskupina, geneticky související s El Tor. Byla nazvána *V. cholerae* O139 „Bengal“. Vedla k rozsáhlým epidemiím a dnes je rozšířena ve velké části Asie.

*V. cholerae* není invazivním mikrobem. Po proniknutí vrstvou hlenu kolonizuje epitel střev. Sekrecí cholera toxinu (CT), skládajícího se z 5 B subjednotek, vážících se na receptory a obklopujících jednu katalyticky působící subjednotku A, poškozují funkci tenkého střeva. CT zvyšuje sekreci chloridu a bikarbonátu do tenkého střeva. Tím je odčerpávána voda z intravaskulárních a mimobuněčných prostor a rychle přechází do lumen střeva.

Většina případů cholery probíhá jako akutní, těžký vodnatý průjem trvající den i déle. Ve své nejtěžší podobě je cholera jednou z nemocí vedoucích velmi rychle ke smrti. Během 3-4 hodin od prvních potíží může dříve zcela zdravý člověk upadnout do komatu a do 6-8 hodin zemřít. Obvykle však fatální případy během 6-12 hodin přejdou do šokového stavu a ke smrti dojde za 18 hodin až několik dnů. Je známo, že u osob s krevní skupinou 0 bývá průběh nemoci častěji těžký (cholera gravis).

Diagnóza cholery se zpravidla zakládá na izolaci vibrií ze stolice infikované osoby. K potvrzení diagnózy se užívá aglutinačního testu se specifickými antiséry.

Slabá a střední dehydratace je léčitelná podáváním jednoduchých rehydratačních nápojů, obsahujících soli a glukózu. U těžkých stavů je nutná intenzivní intravenózní rehydratace.

SZO také doporučuje podávání antibiotik jen u nemocných s výraznou dehydratací. Pokud možno má být nejprve ověřena citlivost *V. cholerae* na antibiotika. Nejsou však určena k terapii lehčích a středně těžkých případů cholery, ani k hromadné profylaxi. Zneužívání antibiotik vede ke vzniku multiresistentních kmenů, z nichž některé bývají velmi virulentní.

### Ochranná imunitní reakce

Podstatou imunity vůči choleře jsou téměř výlučně protilátky vznikající lokálně v mukóze sliznice střeva a secernované na povrch vrstvy mukózy. Protilátky působí vůči antigenním složkám vibria, včetně CT. Zabraňují bakteriální replikaci a kolonizaci střeva, blokují působení toxinu. V obsahu střeva byly prokázány cholerové protilátky třídy IgA, IgG a IgM. Z nich pro ochranu jsou nejdůležitější intestinální IgA protilátky. Specificky neutralizují toxicitu B subjednotky CT a brání projevům nemoci tím, že blokují vazbu toxinu na receptory střevního epitelu. Vazbou na bakterie mohou inhibovat jejich růst a omezovat jejich pohyblivost vedoucí k adherenci na epitel.

V séru rekonvalescentů po choleře, či očkovaných proti choleře, lze najít protilátky proti několika antigenům *V. cholerae*, včetně protilátek vůči somatickým O antigenům. Zvláště tyto specifické protilátky vykazují ve spojení s komplementem vibriocidní působení. Za 8-10 dnů od začátku nemoci klesá hladina anti-O protilátek na hodnoty jaké jsou za 2-7 měsíců. Vibriocidní aktivita séra koreluje s rezistencí k onemocnění.

Po přirozené infekci se nejprve objevují protilátky třídy IgM vůči somatickým antigenům. Pozdější styk s těmito antigeny, ať při přirozené reinfekci či očkování, vede ke vzniku protilátek třídy IgG. Také cirkulující protilátky anti-CT mohou přispět ke krátkodobé ochraně, nestačí však k tomu nízká hladina navozená přirozenou infekcí. Přídavek B subjednotky CT k orální vakcíně stimuluje ve sliznici střeva tvorbu intestinálního IgA antitoxinu a prodlužuje trvání ochrany až na 9 měsíců po očkování. Tento přídavek také navozuje krátkou (3 měsíce) zkříženou ochranu vůči průjmům, které působí termolabilní enterotoxin jedné skupiny *Escherichia coli* (ETEC). Enterotoxin je antigenně a farmakologicky shodný s CT. K ochraně před ETEC kmeny *E. coli*, produkujícími jen termostabilní enterotoxin, však nedochází.

### Proč je třeba očkovat proti choleře

Odhaduje se, že cholera je každý rok příčinou smrti nejméně 120.000 lidí. Cílem očkování je snížit letalitu cholery pod 1 %. Ještě v roce 1997 dosahovala ve světě průměrná letalita cholery 4,3 %, ale v některých afrických zemích překročila i 20 %. Během dvou let 1997 a 1998 se zvýšil počet hlášených případů cholery na dvojnásobek. Příčinou byly hlavně epidemie v některých oblastech Afriky a v Peru. Celosvětový výskyt 290 000 případů cholery je stále vysoký. Zdá se, že ve srovnání s vibrií seroskupiny O1, má nový kmen *V. cholerae*, označený jako O139 „Bengal“, stejnou schopnost přežít ve vodě. Zatím se stále vyskytuje jen v některých zemích jižní a jihovýchodní Asie.

Války a politické zmatky, změny klimatu a přírodní katastrofy, vysoká migrace lidí a velký počet osob žijících v přelidněných místech se zcela nedostatečnou sanitací, to jsou situace napomáhající šíření takových infekcí, jako je cholera. Bohužel taková situace je stále v mnoha oblastech světa. Již čtyřicetiletá historie současné cholerové pandemie dokazuje, že při nízké úrovni hygieny se cholera rychle šíří i bez přítomnosti přírodních katastrof. Narůstající počet lokalit, v nichž se cholera vyskytuje endemicky, je ukazatelem horšící se socioekonomické infrastruktury a potíží s prosazením protiepidemických opatření. Od roku 1991 téměř 120 zemí hlásilo výskyt nezavlečených případů cholery. Zhruba v polovině případů se jednalo o onemocnění vzniklá v posledních pěti letech.

## Vakcíny proti choleře

### - Parenterálně podávané vakcíny:

Až donedávna byly k dispozici jen celobuněčné vakcíny, obsahující fenolem inaktivované *V. cholerae*, které se podávaly ve dvou dávkách v intervalu dvou týdnů. Bohužel jimi navozená ochrana před těžkou dehydratací dosahovala jen zhruba 50 % a ochrana trvala sotva déle než 6 měsíců. Navíc nebránily přenosu vibrií. Ač jsou tyto vakcíny ještě vyráběny v některých státech, skupina expertů SZO je už nedoporučuje k prevenci cholery. V současnosti neexistují mezinárodně přijaté metody k ověřování účinnosti nových vakcín, které by spolehlivě vyvolávaly ochrannou imunitu očkovaných.

### - Orální inaktivované vakcíny WC/rBS

Na počátku devadesátých let se dostaly do prodeje inaktivované, celobuněčné vakcíny s *V. cholerae* O1 v kombinaci s rekombinantní B-subjednotkou cholerového toxinu (WC/rBS). Při orální aplikaci dvou dávek se prokázala bezpečnost vakcíny i u těhotných a kojících žen. Aplikace tří dávek této vakcíny navodila šestměsíční ochranu u 85 % očkovaných a tříletou ochranu u 50 % očkovaných všech věkových skupin, včetně dětí mladších pěti let. Ochrana dětí ve věku 2-5 let po šesti měsících rychle klesala a zcela vymizela do tří let po očkování. Lze říci, že v průměru vakcína poskytuje 50-60 % ochranu po dobu nejméně tří let. Na základě provedených studií se nyní doporučují dvě dávky vakcíny, podané v intervalu 10 až 14 dnů.

Během tří měsíců po očkování je WC/rBS 60 % účinná proti enterotoxigením *E. coli* (ETEC). Proto v roce 1995 byla rozšířena indikace této vakcíny i na ETEC. Nejsou k dispozici poznatky o současné imunizaci WC/rBS s jinými vakcínami. Teoreticky však není známo žádné riziko, které by bránilo simultánnímu očkování.

Jedinou známou nežádoucí reakcí po očkování vakcínou WC/rBS jsou občasné lehké gastrointestinální potíže. Vyjma možné alergie na některou složku vakcíny nejsou jiné kontra-indikace jejího podávání. Je také dobře snášena HIV-pozitivními osobami.

WC/rBS vakcína je dnes licenzována v Argentině, Estonsku, Guatemale, Hondurasu, Madagaskaru, Nikaragui, Norsku, Peru, Salvádoru a Švédsku. Vietnam vyrábí obdobnou svou vakcínu, ale bez B-subjednotky. Dvě orálně podané dávky této vakcíny měly v lokální epidemii cholery, vzniklé za 8-10 měsíců po očkování, 66 % protekční efekt. Významný byl protekční efekt u dětí ve věku 1-5 let, kde činil 68 %. Od roku 1997 se v endemické cholerové oblasti Vietnamu testuje nová generace bivalentní vakcíny, obsahující mimo O1 navíc O139 antigeny.

### - Živá atenuovaná vakcína CVD 103-HgR

Od roku 1994 je k dispozici živá, atenuovaná cholerová vakcína k orální aplikaci, obsahující geneticky upravený klasický kmen CVD 103-HgR *Vibria cholerae*. Početné studie v řadě afrických, asijských a latinoamerických zemí prokázaly bezpečnost a imunogenitu již jediné dávky této vakcíny, a to i u HIV-infikovaných osob. Čelendžové studie na dobrovolnících prokázaly vznik imunity již od prvního týdne po očkování. Vysokého stupně imunity (> 90 %) bylo dosaženo proti středně těžké a těžké choleře vyvolané čelendžovým podáním *V. cholerae* O1 jak klasického biotypu, tak biotypu El Tor. Celkový protekční efekt proti choleře El Tor jakékoliv závažnosti (tj. včetně lehkých případů) byl 80 %.

V terénních studiích se ukázalo, že jedna dávka této vakcíny poskytla v prvních šesti měsících po očkování 60 % ochranu, ale během celého prvního roku jen 24 % ochranu. Během čtyř let pozorování jediná dávka vakcíny CVD 103-HgR nevedla k významné

dlouhodobé ochraně. I když je imunogenní a dobře snášená i tříměsíčními kojenci, není dosud ověřeno, zda chrání děti mladší dvou let. Nelze očekávat, že by chránila proti *V. cholerae* O139. Vyjma lehkého průjmu u asi 2 % očkovaných a ojedinělých případů nevolnosti a křečí v břiše, nebyly hlášeny nežádoucí reakce po vakcinaci. Mimo případné přecitlivělosti na některou složku vakcíny není jiné kontraindikace k používání této vakcíny. Zatím chybí kontrolované studie s očkovaním těhotných žen. Vakcína CVD 103-HgR by jim proto měla být podána jen při velkém riziku nákazy a není-li možné zajistit přiměřenou terapii nebo inaktivovanou vakcínu. Vakcína je licenzována v Argentíně, Filipínách, Finsku, Guatemale, Kanadě, Kolumbii, Peru, Srí Lance, Švýcarsku a Venezuele.

### **Doporučení SZO k očkování proti choleře**

Vakcíny WC/rBS a CVD 103-HgR jsou prokazatelně bezpečné a nemají významné nežádoucí reakce. Při srovnání se staršími, parenterálně podávanými vakcínami zajišťují nové orálně aplikované vakcíny spolehlivější a déle trvající ochranu před cholerou. Bohužel, nepostačující ochrana u dětí mladších dvou let vylučuje tyto vakcíny z imunizačních programů dětí.

Hlavní indikací očkování proti choleře je ochrana ohrožené populace v endemických oblastech. Z ekonomického hlediska je třeba počítat pouze s preventivním očkovaním proti choleře, nikoliv jako se způsobem kontroly již započaté epidemie. Preventivní očkovaní musí probíhat spolu s ostatními preventivními a represivními postupy, doporučenými SZO. Za mimořádných okolností by měly být očkované vysoce ohrožené populační skupiny, jako jsou osoby v primitivně zařízených uprchlických táborech a v příměstských brlozích. Není-li možné podat dvě dávky vakcíny v intervalu aspoň jednoho týdne, doporučuje se aplikace vakcíny CVD 103-HgR, jejíž účinnost byla ověřena v endemických oblastech cholery.

Obě vakcíny jsou vhodné k očkování osob odjíždějících do lokalit s rizikem nákazy cholerou. Je-li třeba navodit ochranu co nejrychleji, pak se doporučuje podat vakcínu CDV 103-HgR, která vyvolává imunitu již za 7 dnů po jediné dávce. Vakcína WC/rBS se aplikuje ve dvou dávkách s intervalem nejméně jednoho týdne. Ochrany je dosaženo za týden po druhé dávce vakcíny.

Citace literatury nejsou uvedeny, originální výtisk WER je uložen u Dr Plesníka.