

Eradikace poliomyelitidy a orální poliovakcína

(Progress towards global poliomyelitis eradication:
preparation for the oral poliovirus vaccine cessation era)

Weekly epidemiological record, ročník 79, 2004, č. 39, s. 349-355

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

V roce 1988 rozhodlo Světové zdravotnické shromáždění o vymýcení poliomyelitidy (dále jen polio) na celém světě. K tomuto cíli jsme se významně přiblížili až v roce 2003, kdy jen v 6 (3%) ze 215 států byl hlášen endemický výskyt polio. Počet nemocných klesl z odhadovaného množství 350 000 v roce 1988 na méně než 800 hlášených roku 2003, tj. pokles o 99 %. Ve státech s trvajícím endemickým výskytem polio se provádí intenzivní epidemiologická opatření. V současnosti přibývá snah o ukončení éry podávání OPV= orální poliovakcíny.

Současná situace

Cílený výzkum od roku 1988 přinesl poznatky významné pro vývoj dlouhodobé strategie boje s polio. Vrcholu jejich využití bylo dosaženo roku 2003, kdy na poradě SZO o cirkulaci poliovirů, odvozených od vakcinálních kmenů, bylo usouzeno, že je třeba skoncovat s rutinním podáváním OPV. Porada doporučila pracovat na strategii bezpečného ukončení aplikace OPV hned jakmile to bude možné po přerušení přenosu polio, kdy se očekává vysoká imunita celé populace a dříve než klesne kvalita surveillance polio. Experti objasnili jaká potenciální rizika plynou ze zastavení aplikace OPV a jak se jim bránit.

Hlavním důvodem chystaného zastavení OPV je ochrana před paretickými nemocemi, které působí kterékoli polioviry v dnešní i v budoucích generacích dětí. Po skončení cirkulace divokých poliovirů na celém světě budou jeho zbývající kmene a potenciálně infekční materiál uloženy pouze v laboratořích a u výrobců inaktivované poliovakcíny (IPV). V následujících 2-3 letech bude k udržení vysoké imunity populace a k ověření eradikace možné hromadné používání OPV, obsahující živé atenuované kmene tří sérotypů polioviru, (asi 2 mld dávek ročně). Teprve pak lze vyloučit OPV z očkování na celém světě.

Mutanty vakcinálních poliovirů (MVP) se mohou zcela výjimečně šířit endemicky až epidemicky, což je závažnou překážkou eradikace polio pomocí OPV. Pokud by po přerušení cirkulace divokých poliovirů nepřestalo očkování živou vakcínou OPV, trvalo by nebezpečí vzniku paretické nemoci způsobené. (1) vakcinálním poliovirem – postvakcinační polio, (2) šířením mutant vakcinálních poliovirů, (3) dlouhodobým vylučováním této mutanty osobami trpícími imunodeficitem. Navíc zůstává riziko vzniku paretických případů polio po infekci divokými polioviry následkem: (1) neúmyslného úniku viru z pracoviště, kde tyto viry zůstávají uloženy (např. laboratoře, výrobci vakcíny), (2) úmyslného rozšíření divokého polioviru jako aktu bioterorismu nebo biologické války. Odhad velikosti těchto rizik ukazuje tabulka č.1.

Zatím co lze tato rizika při současném rozsahu poliovakcinace určit, rizika související se snižováním aplikace OPV, nebo jejím ukončením, jsou předvídatelná hůře. Ukončení výroby OPV může vyloučit případy postvakcinační poliomyelitidy a podstatně omezí až vyloučí riziko epidemií vyvolávaných mutantami vakcinálních poliovirů. Také ochrání imunodeficitní děti, narozené po zastavení aplikace OPV, před expozicí poliovirům.

Tab. 1.: Odhad rizika vzniku paretické poliovirové infekce po eradikaci dětské obrny

Riziko vyvolávané	Specif.rizika	Četnost	Počet paretických případů za rok ^{a)}	Očekávaná změna rizika
Vakcinálním kmenem polioviru	Onemocnění po očkování	2-4 příp./milion očkovaných	250-500	žádná
	Cirkulace mutant vakcin. viru	3 případy v letech 1999-2000 cca 1 případ za rok	asi 10	při menší proočkovánosti zvýšení
	Imunodeficit	od r. 1961 hlášeno 24 případů	<1	snížení
Divokým kmenem polioviru	Únik od výrobce IPV	1 případ v 90 letech vedoucí k jedné infekci	<1	snížení
	Únik z laboratoře uchovávající virus	2 případy v letech 2000-2003	neznámý	snížení
	Úmyslné šíření	nezjištěno	neznámý	neznámá

a) za předpokladu současného rozsahu aplikace OPV

Důvody užívání IPV

Rozhodnutí o ukončení rutinního očkování orální poliovakcínou vyvolává potřebu dalšího rozhodnutí o tom, zda je třeba pokračovat v toto očkování jinou vakcínou. Jedinou pro tento účel v úvahu přicházející vakcínou je inaktivovaná poliovakcína (IPV).

Podle dnes dostupných informací nebude SZO po zastavení aplikace OPV doporučovat rutinní očkování vakcínou IPV. Toto stanovisko se opírá o fakta, že (1) výhody z očkování IPV nejsou v každé situaci větší než náklady na ně, (2) zavedení rutinního podávání IPV by si v řadě zemí vyžádalo velké změny současných schémat smíšeného očkování, a (3) v řadě případů chybí možnost realizace takové změny i náklady na ni. V roce 2003 vydala SZO stanovisko odpovídající současným znalostem o podávání IPV v zemích tropického pásma dětem ve věku 6, 10 a 14 týdnů. SZO je ochotna, bude-li požádána, pomoci při úvahách a rozhodování v jednotlivých zemích a aktivně bude podporovat ukázkové projekty, které přinesou odpověď na užívání IPV v podmínkách rozvojových zemí tropického pásma.

Bezpečnost a strategie změny

Úvaha o skončení podávání OPV vychází z těchto předpokladů: (1) rutinní očkování OPV skončí řízeně na celém světě během 2-3 let po vymizení cirkulace divokých kmenů poliovirů; (2) žádná země nepoužije IPV k rutinnímu očkování; (3) surveillance akutních chabých obrn potrvá asi 3 roky po posledním záchytu cirkulující mutanty vakcinálního polioviru; (4) za 6-12 měsíců po vyřazení OPV budou všechny polioviry pod kontrolou; (5) bude zachována zásoba vakcíny i možnosti pohotové reakce na výskyt poliovirů. Kontrola, surveillance, koordinované vyřazení OPV z oběhu, zásoba vakcíny a pohotovost reakce jsou hlavními články strategie, která má minimalizovat následky případné opětovné cirkulace poliovirů.

Kontrola

Podstatou kontroly je minimalizace všech možností opětovného zavlečení poliovirů mezi lidmi. Laboratoře, které uchovávají virus, nebo potenciálně infekční materiál, musí zajistit bezpečnou manipulaci s nimi a dodržovat všechna bezpečnostní opatření. V současnosti se kontrola zaměří na dohled nad laboratořemi a nad výzkumníky, pracujícími s divokými kmeny poliovirů a s potenciálně infekčním materiálem. Kontrola se bude přiměřeně týkat všech poliovirů (kmeny Sabinovy, jejich mutanty i divoké) ať již v laboratořích, nebo u výrobců vakcíny.

Surveillance

Strategie surveillance spočívá v hlášení všech akutních případů chabé obrny. Měla by trvat nejméně 5 let po přerušení cirkulace divokého polioviru (2-3 roky před vyřazením OPV a 3 roky po detekci poslední mutanty vakcinálních poliovirů). Pak by mělo být riziko neodhalené cirkulace poliovirů již jen nepatrné. Pozdější cíl surveillance bude hlášení suspektních situací (nakupení paretických případů), jejich okamžité epidemiologické a virologické prošetření a zavedení účinných epidemiologických opatření. Dále se surveillance zaměří také na detekci případů infekce mutantami vakcinálních poliovirů u osob s imunodeficitem. Uvažuje se také o surveilanci vybraných míst zevního prostředí, která by byla doplňkem sledování akutních případů chabé obrny.

Koordinace vyřazování OPV z použití

K minimalizaci rizika vzniku a šíření mutant vakcinálních poliovirů po vyřazení OPV musí všechny státy zastavit podávání OPV během krátké doby (několika týdnů) na jakémkoli místě a musí vytvořit podmínky, které zajistí, že OPV bude ze všech pracovišť stažena a zlikvidována. Všechny státy musí souhlasit s tím, že žádný znovu nezačne podávat OPV bez výslovného souhlasu mezinárodního orgánu pro kontrolu epidemií.

Sklady zásob vakcíny a pohotovostní opatření

Obojí je třeba k minimalizaci následků opětovného zavlečení poliovirů do společnosti. Řada zemí se nechystá po vyřazení OPV z používání zavést rutinní očkování IPV. V těchto zemích tedy již nebudou děti očkovány proti polio a kolektivní imunita bude časem klesat. Pokud by zde došlo k opětovnému výskytu polio musí být ke kontrole epidemie dostupná velká zásoba OPV a pohotovostní protiepidemická opatření.

SZO chystá zařízení se zásobami vakcíny, především monovalentní OPV (mOPV), která umožní typově specifickou reakci na opětovný výskyt jednoho či několika sérotypů polioviru, která zajistí maximální imunitní odpověď a zabrání proniknutí nepotřebných sérotypů vakcinálních poliovirů mezi obyvatelstvo. Protože mOPV dosud není licencována, je třeba toto provést přednostně. SZO také ověřuje význam podání IPV v těchto podmínkách, zvláště k posílení imunity populace v rizikových oblastech, které ještě epidemie nepostihla.

Národní programy pro skončení podávání OPV

SZO připravuje směrnice, které by měly usnadnit jednotlivým státům skončit s podáváním OPV. Směrnice budou zahrnovat nebezpečí a výhody provázející tuto změnu i výrobu OPV, potřebu jejich projednání při zevrubných diskusích, přípravu pokynů na národních úrovních a rozhodnutí o zavedení aplikace IPV. Tyto směrnice budou vydány počátkem roku 2005.

Usnesení nejvyššího orgánu SZO - shromáždění SZO

Souhrn přihlíží k dosaženému pokroku celosvětové eradikace polio, který vyžaduje důkladnou rozvahu dalších opatření po skončení aplikace OPV.

Přípravu na ukončení podávání OPV je třeba usměrnit na zvládnutí nebezpečí případného pozdějšího výskytu paretické polio. Tuto možnost nelze zcela vyloučit. Účinná kontrolní opatření musí zabezpečit minimalizaci rizika opětovného přenosu kteréhokoliv polioviru z laboratoří, nebo od výrobce vakcíny do terénu. Stálá vysoká ostražitost by měla včas zjistit cirkulaci poliovirů. Celosvětově koordinovaná strategie vyloučení OPV z dalšího užívání by měla omezit na nejmenší možnou míru vznik mutant vakcinálních poliovirů. Současně musí zajistit dostatečně velké zásoby vakcín, pohotovostních sil a prostředků k minimalizaci následků při eventuálním výskytu poliovirů v populaci.

K trvalé eradikaci polio je třeba přestat s rutinním podáváním OPV, i když některé průmyslové státy, aby udržely imunitu svých obyvatel proti polio, budou možná pokračovat

s rutinním očkováním IPV. Mnoho méně vyspělých států však zřejmě vyřadí očkování proti polio z imunizačních programů. Případné rutinní očkování IPV musí tyto státy uvážit s přihlédnutím k jiným náležitým zdravotním prioritám a k potížím, které omezují použití IPV v jejich podmínkách. Většině se nepodaří dosáhnout proočkování postačující ke vzniku žádoucí kolektivní imunity. Například v africkém regionu SZO hlásí některé státy proočkování proti DTP menší než 50 %. Zde by byl vliv rutinního očkování IPV na výskyt paretických onemocnění polio malý a na snižování cirkulace poliovirů asi zanedbatelný. Nelze pominout fakt, že současné IPV a směsné vakcíny s IPV by si vyžádaly podstatných změn ve schématech národních očkovacích programů.

Je třeba uvážit riziko paretického onemocnění během přechodného období po vyloučení imunizace OPV proti riziku, které plyne z nicnedělání. Reálná je možnost, že po zastavení hromadných očkovacích akcí, vedoucích k eradikaci polio, cirkulující mutanty vakcinálních poliovirů znovu nabudou neurovirulenci a kontagiozitu shodnou s divokými polioviry. Pokud se tak stane dojde k velkému šíření mutant vakcinálních poliovirů, které způsobí velké problémy s následnou ztrátou dobrých výsledků eradikačního úsilí.

K dosažení naprosté eradikace bude nutné, aby ještě dlouho po vymizení přenosu divokých poliovirů pokračovaly všechny aktivity související se zastavením aplikace OPV. To bude vyžadovat jak podporu politiků, tak dostatečné materiální a personální zdroje. Jen tak bude možné dosáhnout trvalé eradikace poliovirů a toho, že již nikdy nikdo nebude postižen následky po paretické poliomyelitidě.

Poznámka překladatele

Čtenáři SM jistě nezapomněli, že jsem velkým zastáncem imunizace proti polio živou, orální vakcínou. U nás zavedený systém očkování OPV (v době minimální cirkulace enterovirů, krátkodobé „zaplavení“ vnímavé populace Sabinovými viry, kontrola vysoké proočkování) prakticky znemožňuje uplatnění mutant vakcinálních kmenů poliovirů. Historie polioočkování a surveillance akutních chabých paréz u nás dokládá, že proti aplikaci IPV je imunizace OPV snazší, příjemnější, levnější a zřejmě i účinnější. Tato naše situace však ve světě, kde mají v podstatě libovolné termíny k aplikaci OPV, kde musí zvyšovat proočkování mimořádnými akcemi hromadného očkování a kde polovzdělané „občanské iniciativy“ považují jakékoliv očkování téměř za vraždu, přinejmenším za hřích, není obvyklá. Budeme zřejmě muset také přistoupit na očkování IPV, ať to stojí co stojí. Myslím, že tento SMD je výmluvný argument, byť pro nás nemilý.

Definitivní konec polioočkování je velice nebezpečnou situací, při níž bude zastavena výroba OPV i IPV. Představu o tom, že polioviry jsou lidské patogeny, které lze očkováním eradikovat, je možné zviklat zjištěním, že malá část pacientů s deficitem B buněk dlouhodobě vylučuje polioviry. Mutanty vakcinálních poliovirů stále cirkulují mezi lidmi. IPV je příliš drahá vakcína na to, aby v hospodářsky slabších zemích nahradila OPV, takže je nereálné očekávat zastavení výroby a aplikace OPV. Co je však ještě horší : v poslední době se laboratorně podařilo vytvořit de novo poliovirus, který je neurovirulentní (Cello, Paul, Wimmer: *Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural emplate*. Science 2002, 297, 1016-18). Nelze pominout možnost zneužití tohoto objevu bioteroristy. Zdá se, že bude lepší změnit strategii eradikace polio přesunutím pozornosti a prostředků na přípravu lepší, bezpečnější a stabilnější OPV, nebo najít výrobní postup IPV, který sníží její cenu pro všechny státy (The Lancet Infect.Dis., Vol.4, May 2004, s. 263).