

Preprečevanje okužb s cepljenjem: novosti, poudarki

Prof. dr. Milan Čížman, dr. med.

**Klinika za infekcijske bolezni in vročinska
stanja, UKCL**

Vsebina

- **Obvezna cepljenja v Sloveniji**
- **Neobvezna cepljenja v Sloveniji**
- **Novosti**

Aktivna imunizacija otrok, dijakov, študentov v Sloveniji

- **Obvezna cepljenja**
- **Cepljenja v primeru indikacije**
 - hepatitis A, meningokok, pnevmokok, norice, KME, gripa, tifus, otroška paraliza, TBC, Hib
- **Neobvezna cepljenja**
 - KME, rotavirus, norice, pnevmokok, TBC, gripa

Precepljenost (%) predšolskih otrok proti obveznim cepljenjem v Sloveniji 2003-2009 (IVZ)

Di-te-aP, Hib, IPV	95-97%
OMR	94-96%
Hepatitis B	96-98,5%
BCG	5,5% (2009)

Epidemiologija boleznih proti katerim je obvezno cepljenje

Bolezen	Število prijavljenih primerov v obdobju 2005-2010/leto
Davica	0
Tetanus	0-4
Otroška paraliza	0
Oslovski kašelj	85-611
Hib	0 (2009, 2010)
Ošpice	0-3*
Mumps	5-32 klinično
Rdečke	0-1 letno
Hepatitis B	7-26 (odrasli)

**3 primeri v letu 2010*

Incidenca pertusisa/100 000 v ZDA 1980-2011

CDC, Cherry JD. N Engl J Med 2012; 367:785



Precepljenost (%) otrok proti cepivom, ki so neobvezna

KME	<10%
Pnevmokokno cepivo	< 5%
Norice	< 0,1%
Gripa	1 %
Rotavirusi	~ 30%

Epidemiologija prijavljenih bolezni kjer so cepljenja neobvezna

Bolezen	Število primerov 2005-2010/leto
Norice	9000-13000
Hepatitis A	9-17
KME	166-373
Rotavirusi prijave	1593-2070
Rotavirusi hospitalizirani	915-1510
Pnevmokoki IPB	52 otroci (v letu 2010) 179 odrasli (v letu 2010)

Pregled sedanje epidemiološke situacije VPD v Evropski uniji/1 (ECDC Strategies for Disease Specific programmes 2010-2013)

Bolezen	Težina	Incidenca v EU	Smrtnost v EU	Nivo nadzora v EU
Davica	zelo huda	zelo nizka	zelo nizka	blizu eliminacije
HIB	zelo huda	nizka	nizka	dober
Poliomielitis	zelo huda	0	0	eliminiran
Kongenitalne rdečke	huda	nizka do zelo nizka	zelo nizka	cilj eliminirati
Tetanus	zelo huda	zelo nizka	zelo nizka	zelo dober
Mumps	srednja	visoka	zelo nizka	nizka
Oslovski kašelj	srednja	visoka	zelo nizka	sprejemljiv
Rabies (humani)	zelo huda	0	0	zelo dober

Pregled sedanje epidemiološke situacije VPD v Evropski uniji/2

Bolezen	Težina	Incidenca v EU	Smrtnost v EU	Nivo nadzora v EU
Rotavirus	srednja	visoka	zelo nizka	ni pod nadzorom
HPV	huda	visoka	visoka	zelo slab
Pnevmokokne invazivne bolezni	zelo huda	srednja	nizka	nizek
Norice	srednja	visoka	zelo nizka	ni pod nadzorom
Meningokokne invazivne bolezni	zelo huda	nizka	nizka	sprejemljiv

VPD – bolezni, ki se preprečijo s cepljenjem, **incidenca visoka** > 1:1000, **smrtnost zelo nizka** < 1: 100.000, **težina srednja** – srednje razmerje med smrtnostjo in incidenco, ali srednje število posledic ali srednja hospitalizacija.

Breme gripe

- **Obisk v ambulanti 8 – 110 na 1000 otrok**
- **Hospitalizacija 0,4 – 10 na 1000 otrok**
- **Zapleti:**
 - **OMA**
 - **sekundarna pljučnica/empiem**
 - **poslabšanje astme**
 - **miokarditis**
 - **vročinski krči, encefalopatija/encefalitis**
 - **Reye sindrom**
 - **transverzalni mielitis/GB sindrom**
 - **miozitis/rabdomioliza/odpoved ledvic**
- **Redko smrt ali trajne okvare**

Cepljenje proti gripi 2012/2013

Cepiva

- **Vaxigrip – za otroke > 36 mes IM**
- **Vaxigrip – za otroke 6-35 mes IM**
- **IDflu 9 μ g/sev – 18-59 let intradermalno**
- **IDflu 15 μ g/sev - \geq 60 let intradermalno**

Priporočene indikacije za cepljenje

- Nosečnice
- Kronični bolniki
- Otroci ≥ 6 mesecev
- ≥ 65 let
- Zdravstveni delavci, negovalno osebje
- Družinski člani oseb z večjim tveganjem
- Družinski člani dojenčkov < 6 mesecev

Priporočila za cepljenje kroničnih bolnikov proti gripi

- Kronične bolezni dihal vključno astma, cistična fibroza
- Hemodinamsko pomembne bolezni srca
- Bolezni z oslabljeno imunostjo vključno HIV
- Dolgotrajno zdravljenje z salicilati (revmatoidni artritis, Kawasakijska bolezen)
- Kronične bolezni ledvic
- Metabolne bolezni vključno sladkorna bolezen
- Živčno-mišične bolezni, ki prizadenejo funkcije dihal (povečano tveganje za aspiracijo)
- Bolezen srpastih celic in druge hemoglobinopatije

Priporočena shema cepljenja z Vaxigrip

Starost	Odmerek	Št. odmerkov	Način dajanja
6 – 35 mesecev	0,25 ml	2*	i.m.
3 – 8 let	0,50 ml	2*	i.m.
≥ 9 let	0,50 ml	1	i.m.

*otroci < 9 let praviloma prejmejo 2 odmerka v razmaku najmanj 4 tedne; en odmerek zadostuje pri otrocih, ki so bili že cepljeni vsaj z enim odmerkom cepiva proti gripi

Trenutna cepiva proti KME

	FSME – IMMUN odrasli 0,5 ml	FSME – IMMUN 0.25 otroci	Encepur odrasli	Encepur otroci
sev	Neudoerfl	Neudoerfl	K-23	K-23
pasáže	PCEC	PCEC	PCEC	PCEC
podloga	PCEC	PCEC	PCEC	PCEC
količina antigena	2,4 µg	1.2 µg	1,5 µg	0.75 µg
adjuvans	Al (OH)₃	Al (OH)₃	Al (OH)₃	Al (OH)₃
stabilizator	HSA	HSA	saharoza	saharoza
indikacije	≥ 16 let	1 - 15 let	≥ 12 let	1 – 11 let

HSA-human serum albumin; PCEC-purified chicken embryo cells, a available in Czech Republic, Hungary, Russia, Blatic States,Beran J. Clin Microbiol Infect 2005; 11: 424

Imunogenost cepiv proti KME

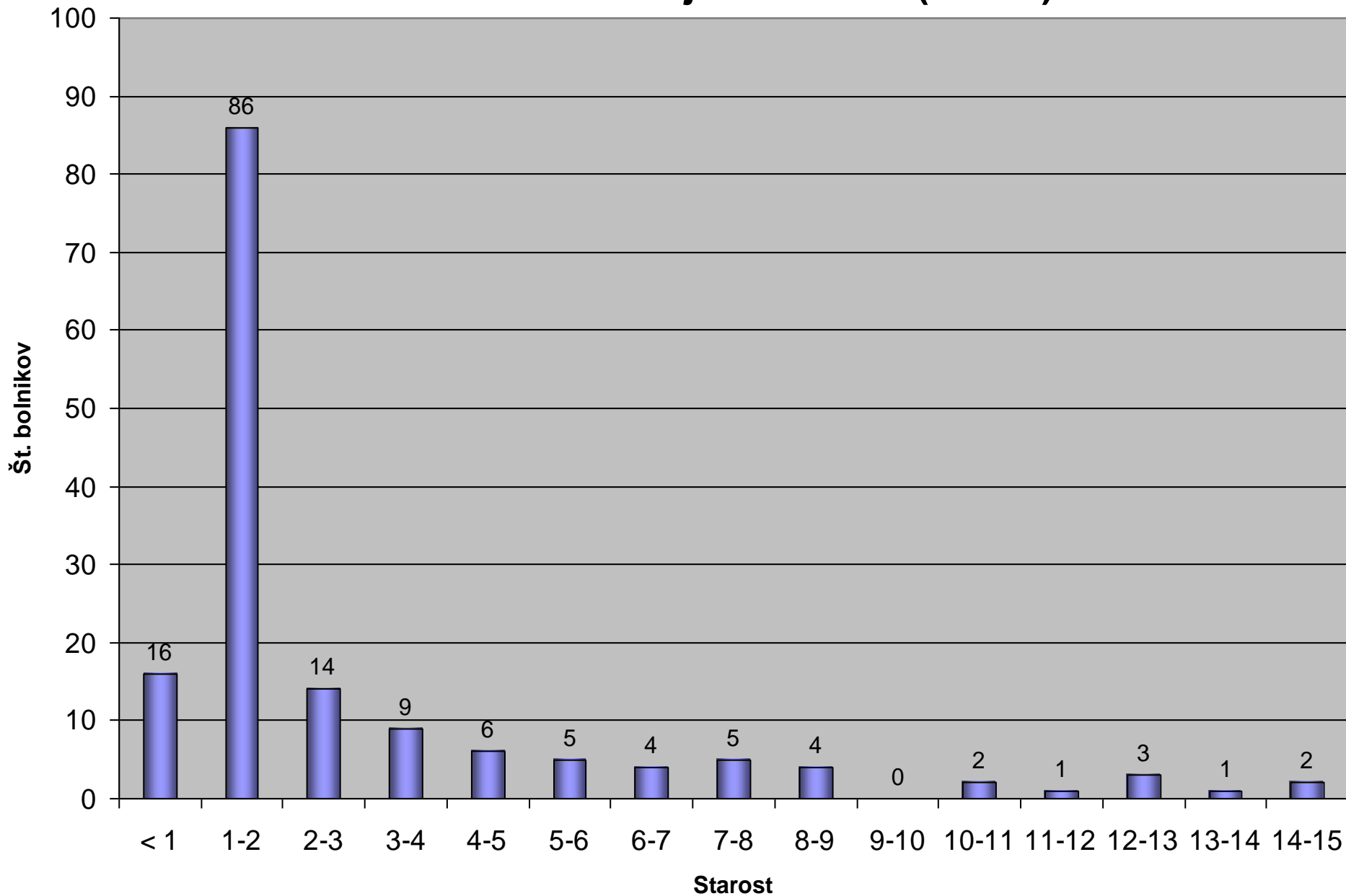
- **FSME Immun odrasli**
 - serokonverzija po dveh injekcijah 93-98 %
 - po tretji injekciji 98-100 %

- **FSME Immun otroci**
 - 99% serokonverzija po 2 odmerkih

Cepljenje s KME v Sloveniji (IVZ 2007/2008)

- **Obvezno:**
 - dijaki in študentje, ki so pri praktičnih vajah izpostavljeni nevarnosti okužbe z virusom KME
 - osebe, ki so pri svojem delu izpostavljene nevarnosti okužbe z virusom KME
- **Priporočljivo:**
 - za vse osebe, ki bivajo ali predvidevajo aktivnosti v endemskem območju

Pogostnost invazivnih pnevmokoknih bolezni po starosti v Sloveniji 2006-2008 (n=158)



Pnevmokokna cepiva

- **POLISAHARIDNA**

- Pneumo[®]23 Sanofi Pasteur
- Pneumovax[®]23 Merck (1983)

- **KONJUGIRANA**

- 7-valentno - Prevenar[®] Wyeth (2000)
- 10-valentno – Synflorix[®] GSK (2009)
- 13-valentno – Prevenar 13 Pfizer (2010/2011)

Pnevmokokna konjugirana cepiva (PKC) in 23-V (PPC)

- **7 – valentno:** 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F (Prevenar® - Wyeth)
- **10–valentno:** isto kot 7-V PKC + tip 1, 5, 7F (Synflorix® - GSK)
- **13–valentno:** isto kot 10-V PKC + tip 3, 6A, 19 A (Prevenar® 13 - Pfizer)
- **23-valentno:** PPC isto kot 13-V PKC + tip 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F, 33F (Pneumo®23 Sanofi Pasteur
– Pneumovax®23 Merck (1983))

Odstotek invazivnih pnevmokoknih tipov v Sloveniji pri otrocih < 5 let, ki jih vsebujejo 7-V PKC, 10-V PKC in 13-V PKC v letih 2005-2008
(Paragi M in sod)

Vrsta cepiva	%
7-valentno PKC	70-85
10-valentno PKC	81-93
13-valentno PKC	89-97

Učinkovitost PPC-23

- **Učinkovitost proti IPB**
 - ostareli 65%
 - ostareli z visokim tveganjem 25%
 - otroci neznano

- **Učinkovitost proti pljučnici**
 - ostareli 16%
 - ostareli z visokim tveganjem 20%

Spremembe IPB (%) pri otrocih < 5 let pred in po uvedbi cepljenja 7-V PKC v ZDA (8 držav)

1998/99 in 2005 (MMWR, 2008 Feb 15)

Starost < 5 let	1998-1999		2005		sprememba v incidenci 2005 vs 98/99
	Incidenca*	število	Incidenca*	število	sprememba %
Vakcinalni tipi	81,9	935	1,7	19	- 98
Nevakcinalni tipi	16,8	191	21,7	272	29
Skupaj	98,7	1126	23,4	291	- 77

*na 100 000 prebivalcev

Priporočila za cepljenje proti pnevmokoknim okužbam v Sloveniji 2012

- **Za osebe z večjim tveganjem za pnevmokoknimi okužbami**
 - predšolski otroci < 5 let (ZDA < 9 let)
 - konjugirano pnevmokokno cepivo (10-V)
 - konjugirano pnevmokokno cepivo (13-V)
 - otroci ≥ 2 leti in starejši
 - polisaharidno pnevmokokno cepivo – PPC-23
- **≥ 65 let brez dejavnikov tveganja**
 - polisaharidno pnevmokokno cepivo – PPC-23
 - Prevenar 13 > 50 let en odmerek (EMA, FDA)

Priporočila za uporabo PKC v Sloveniji 2010

- **Otroci < 5 let z večjim tveganjem za pnevmokokne okužbe**
 - Anatomska ali funkcionalna asplenija
 - Bolezni z okvaro imunosti (prirojene in pridobljene)
 - Kronične bolezni srca, pljuč, jeter, ledvic
 - Sum na likvorsko fistulo
 - Sladkorna bolezen
 - Živčno-mišične bolezni, ki povečujejo tveganje za aspiracijo
 - Nekatero maligne neoplazme
 - Polžev vsadek
 - Bolniki po presaditvi kostnega mozga ali čvrstih organov
 - Nekatero bolezni krvi in krvnotvornih organov
 - Nekatero maligne neoplazme

ZAKLJUČEK – pnevmokokna cepiva

- PKC so učinkovita v znižanju IPB, manj pljučnice in OMA, ki jih povzročajo vakcinalni in vakcinalnim sorodni sevi.
- **Cepivo je varno, vendar ni poceni.**
- PKC imajo indirektni učinek.
- **Negativni učinek PKC je, da nevakcinalni sevi nadomeščajo vakcinalne.**
- Nova PKC vključujejo več sevov.
- **V Sloveniji priporočamo PKC za otroke < 5 let z večjim tveganjem za IPB.**
- Prihodnost: nova cepiva, neodvisna od serotipov.

Učinkovitost Rotarix® in RotaTeq®

- Obe cepivi znižata:
 - hude primere rotavirusne diareje
 - Hude primere rotavirusne diareje neglede na težino
 - Hude primere diareje neglede na vzrok
 - Število hospitalizacij
 - Število obiskov pri zdravniku
- Malo je podatkov o vplivu rotavirusnih cepiv neglede na vzrok diareje

Razlike med RotaTeq® in Rotarix® cepivom

	RotaTeq®	Rotarix®
Sestava (genotipov)	5	1
Imunost	homotipska	heterotipska
Učinkovitost (%) proti rotavirusom		
- huda diareja	98	85-90
- vse diareje	74	70-82
Izločanje virusa (%) po prvi dozi	9	50
	nizko pomnoževanje v črevesu	visoko pomnoževanje v črevesu
Način dajanja	ni treba sestaviti	Ni potrebno sestaviti (peroralna susp.)
Število odmerkov	3	2

Cepiva in cepljenja proti noricam

- 1974 klinično preizkušanje OKA seva
- 1988 rutinska raba Japonska, Koreja
- 1992 Varilrix (GSK)
- 1995 Varivax (MSD) en odmerek
- 1996 univerzalno cepljenje v ZDA
- 2004 univerzalno cepljenje v Nemčiji
- 2005 univerzalno cepljenje v Avstraliji
- 2005 ProQuad (MMRV) - MSD
- 2006 Varivax (MSD) dva odmerka
- 2006 Priorix-Tetra (MMRV) - GSK

Cepljenje v Evropi proti noricam

Bonanni P, et al. BMC Med 2009; 7: 26

- Univerzalno cepljenje (Nemčija, Grčija)
- Osebe s povečanim tveganjem v večih državah
 - Pred uvedbo imunosupresivnega zdravljenja (transplantacija, kemoterapija)
 - VZV seronegativni družinski člani otrok, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje
 - VZV seronegativne ženske v fertilni dobi ali po prvi nosečnosti
 - VZV seronegativni zdravstveni delavci
 - Otroci > 12 let in odrasli, ki niso preboleli noric

Aktivna imunizacija proti noricam v Sloveniji

Priporočila za cepljenje

- **Varilrix (VZV) 2008** – otroci z dejavniki tveganja + samoplačniki
- Otroci, ki niso preboleli noric > 12 mes z dejavniki tveganja
 - remisija levkemije
 - pred ali po prenehanju (vsaj mesec dni po ukinitvi) jemanja visokih odmerkov GK (2mg/kg/dan ali 20mg/dan vsaj 14 dni) zaradi bolezni ledvic, težke astme ali drugih bolezni in pred presaditvijo organov
 - VZV seronegativni družinski člani otrok, ki imajo okrnjeno imunost
 - otroci z vročinskimi krči ali krči v anamnezi prvi odmerek, če so samoplačniki
- Otroci > 12 mes, sicer zdravi (samoplačniki)
- **Priorix-Tetra (MMRV) 2011** – samoplačniki, otroci 11 mes – 12 let (2 odmerka v razmaku 6 tednov – 3 mesece)

Zaključek - norice

- Norice so pogosta otroška bolezen, večkrat se pojavijo zapleti, manj pogosta je hospitalizacija, smrt izredno redka
- **Težji potek in zaplete pričakujemo pri osebah z večjim tveganjem (nosečnice, novorojenci, imunosuprimirani, >12 let in odrasli, kronične, kožne in pljučne bolezni, osebe ki prejmejo salicilate)**
- Monocepivo Varlirix v dveh odmerkih je priporočljivo pri osebah z večjim tveganjem
- **Monocepivo Varilrix (2 odmerka; >12 mesecev) in kombinirano cepivo MMRV (Priorix-Tetra) (2 odmerka; 11 mes - 12 let) sta samoplačniški.**
- Univerzalno cepljenje je priporočeno le v nekaterih državah EU in drugih državah zunaj EU
- **Primarni zdravniki morajo seznaniti starše oz. paciente o bolezni (norice) in koristih cepljenja.**

NOVOSTI

- Slabša učinkovitost aP proti wP
- Nova cepiva proti meningokoknim okužbam
 - 4-valentno konjugirano meningokokno cepivo za otroke 9-23 mesecev MCV4-D, Menactra[®], Merck, Sanofi Pasteur,
 - MCV4-CRM-Menveo[®], Novartis (> 2 leti)
- Herpes zoster cepivo, Zostavax[®] ≥ 50 let
- Nova indikacija za HPV: moški 11-12 let , 22-26 let, HIV bolniki, imunsko oslabljeni, homoseksualci

Vloga pediatrov in družinskih zdravnikov pri odločitvi pri cepljenju

- Starši zaupajo pediatrom/družinskim zdravnikom**
- Pediatri/družinski zdravniki imajo pomembno vlogo v izobraževanju staršev**
- Pediatri/družinski zdravniki podajo izčrpne informacije o bolezni in o cepivu**

Dejavniki, ki vplivajo na vključitev novega cepiva v nacionalni program/1

- **Epidemiološki**
 - breme bolezni
 - incidenca, specifična starost, prevalenca
 - prenos, indeks kužnosti
 - pomen pri bolnišničnih okužbah
- **Ekonomski**
 - ekonomsko breme bolezni
 - primerjava z drugimi ukrepi v zdravstvu

Dejavniki, ki vplivajo na vključitev novega cepiva v nacionalni program/2

- **Program cepljenja**
 - v že obstoječi imunizacijski program dodamo cepljenje
 - so še prosta mesta za vključitev novega cepiva
- **Subjektivnost**
 - sprejemanje
 - politična volja

Zaključek

- Cepljenje je najučinkovitejša metoda za preprečevanje infekcijskih bolezni
- **Vzdrževati moramo visoko precepljenost z obveznim cepljenjem**
- Povečati moramo neobvezna cepljenja v primeru indikacij
- **S svetovanjem lahko povečamo prostovoljno cepljenje in s tem zmanjšamo zbolewnost otrok.**