

Koncept směrnic WHO o použití vakcín a léků ve chřipkové pandemii

(Draft WHO Guidelines on the Use of Vaccines and Antivirals during Influenza Pandemics)
Weekly Epidemiological Record, Vol. 77, 2002, č. 47, s. 394 – 404

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Úvod

Chřipkové pandemie vznikají náhle a dosud nepředvídatelně. V posledním století byly ve světě příčinou několika závažných situací. Uvádí se, že prvá (1918) a nejtěžší z nich, způsobila smrt 40-50 milionů lidí. Odborníci očekávají, že příští pandemii, ať se objeví kdykoli, bude provázet vysoká smrtnost a velká potřeba hospitalizace. Před pandemií bude uchráněno jen několik málo zemí. V rozvojových státech, majících již tak skrovný rozpočet na zdravotnictví a jejichž obyvatelstvo je ve špatném zdravotním a nutričním stavu, bude zřejmě dopad pandemie nejtěžší.

Okolnosti kolem výskytu „chřipky kuřat (H5N1)“ roku 1997 v Hong Kongu potvrzují potřebu plánované přípravy přiměřeného zdravotnického zajištění na nečekanou, komplexní a rychle se měnící situaci, provázenou panikou mezi lidmi. Proto je třeba začít s přípravami co nejdříve. Ty lze využít i ke zlepšení reakce na jiné hrozivé a rozsáhlé ohrožení veřejného zdraví, například při bioteroristickém útoku, ale i při každoročních epidemiích chřipky, v nichž na světě umírá půl milionu, až milion lidí.

Chřipkové vakcíny a chřipková antivirotika jsou hlavními složkami komplexní ochrany při pandemii, do níž patří také plánování zásob antibiotik a jiných zdravotních potřeb. Současná situace ve většině států je, bohužel, taková, že mají jen malé (ale i žádné) zásoby prostředků komplexní ochrany. To pak nutí jejich představitele k těžkému rozhodování, kterým občanům je třeba poskytnout vakcíny a léky přednostně.

Tento dokument je návodem pro odpovědné úředníky ministerstva zdravotnictví a příslušné odborníky k výběru zásad plánování chřipkových vakcín a antivirotik a k volbě prioritních skupin obyvatelstva, kterým budou tyto prostředky poskytovány v době hrozící pandemie.

Současný stav

Chřipkové vakcíny se užívají již více než 60 let. Bohaté zkušenosti, nabyté během této doby, svědčí o bezpečnosti a účinnosti chřipkových vakcín. U osob, ohrožených závažnými komplikacemi chřipky, vede očkování k omezení potřeby jejich hospitalizace i úmrtí na chřipku. Očkování je proto základem prevence chřipky. Protože viry chřipky se stále vyvíjí a mění, každý rok se vyrábí vakcíny obsahující nejaktuálnější kmeny viru, zjištěné díky celosvětovému systému surveillance chřipky. K přípravě na pandemii však nelze využít výroby vakcín do zásoby, pandemický kmen viru musí být nejprve zachycen a identifikován. To bude hlavní důvod nedostatku aktuální vakcíny v prvních etapách pandemie. Její dostupnost v různých oblastech světa se také bude značně lišit.

Současná antivirotika proti chřipce se asi uplatní i při profylaxi a terapii infekcí, vyvolaných novým pandemickým kmenem viru chřipky. Jejich zásoba však bude rychle spotřebována již na začátku pandemie, kdy ještě nebude k dispozici vakcína a stoupnou požadavky na jiný způsob ochrany před chřipkou. Jednou z možností je vytvoření zásob těchto antivirotik pro speciální účely, nebo pro vybrané osoby. Preparáty jsou poměrně stabilní, takže je možná jejich výroba do zásoby. V řadě zemí však budou takovému

postupu vadit vysoké náklady. Jsou také rozdíly mezi chřipkovými antiviroty. Amantadin, nebo inhibitory neuraminidázy, např. Oseltamivir, mají v pandemii odlišné specifické poslání.

Výrobci vakcín a antiviroty se řídí tržním zákonem poptávky a nabídky. V mezipandemickém období není poptávka velká a proto výroba není schopna rychlé reakce na mimořádné požadavky. Chybí také jednotný dodavatelský systém, který by v každé zemi dokázal rychle reagovat. Ale před pandemií je také třeba v každém státě vyřešit licencování potřebných vakcín a antiviroty.

Zásady pro aplikaci vakcín a antiviroty

Příští chřipkovou pandemií bude nepochybně provázet nedostatek vakcín a léků. Každý stát se proto musí předem rozhodnout, komu budou tyto preparáty poskytovány přednostně. Politici by neměli zapomínat na to, že potrvá několik let než výstavba nových podniků povede k podstatnému zvýšení jejich výroby. Vytvoření zásob vakcín a léků se může opozdit o několik let také pro nedostatek financí v rozpočtu na zdravotnictví. Proto prvním krokem přípravy každého státu na pandemií je stanovení priorit.

Stanovení cílů a priorit pro pandemií může zdravotnictví přinést významné výhody i každoročně. Plánovaná příprava na pandemií musí zohlednit stávající možnosti výroby, dodávky a využití vakcín i antiviroty.

Stanovení cílů a priorit

vyžaduje rozvahu problémů zásobovacích, etických, morálních, kulturních, legislativních a dalších, které se týkají rozhodování o použití nedostatkových preparátů. Je proto důležité, aby orgány zdravotnictví úzce spolupracovaly s dalšími veřejnými i soukromými organizacemi, které se podílí na ochraně veřejného zdraví a zajímají se o ně. Stát by měl pro politiky, odpovědné za zdravotnické otázky, ustavit poradní skupinku-komisi, zahrnující široké spektrum zástupců výše uvedených organizací. Komise by si měla předem vytýčit cíle, kterých by mělo být v ideálním případě dosaženo. K těmto cílům patří například: snížení úmrtnosti; snížení nemocnosti; předcházení poruchám života společnosti; zajištění soustavné práce zdravotnických organizací; ochrana před škodami z narušení sociální infrastruktury, omezování ekonomických ztrát.

Při stanovení cílů může být vhodné určit populační skupiny, přednostně potřebující ochranu pro svou práci při zvládnání pandemie. Patří mezi ně zdravotnický personál, pohotovostní služby a vedoucí pracovníci. Nelze však pominout praktické důsledky výběru: např. mají být přednostně chráněni také členové rodin vybraných pracovníků?

Za účelem definování a stanovení priorit je třeba také odhadnout dopad pandemie, včetně počtu osob, které mohou onemocnět (dle věkových a rizikových skupin), sociálních a ekonomických následků jejich onemocnění (míst hospitalizace, nákladů na léčbu, poklesu produktivity a narušení sociálních služeb). Je proto třeba soustředit údaje umožňující takové odhady. Mezi ně patří např. průměrné náklady na jedno onemocnění chřipkou (včetně ztráty produktivity), nebo náklady na distribuci a aplikaci vakcín i léků.

Komise by měla zvážit praktické otázky plnění jednotlivých cílů a určit osoby, kterým bude přednostně poskytnuta ochrana a léčba. K tomu může posloužit matematické modelování možných scénárií následků a užitečnosti navrhovaných opatření.

Směrnice pro používání vakcín při pandemii

Očkování je základní preventivní opatření proti chřipce. Na počátku pandemie však bude k dispozici jen malé, nebo také žádné množství vakcín. Je to tím, že začátek pandemie nelze předem určit, nelze mít zásoby vakcín a její výrobu je možné zahájit až po zjištění pandemického viru. Současná technologie neumožňuje získat novou vakcínu dříve,

než za několik měsíců po vzniku pandemie. V zemích bez výrobců chřipkových vakcín nelze spoléhat na dodávky vakcín. Ke zvýšení pravděpodobnosti, že se podaří získat vakcínu při narůstající pandemii, je třeba plánovat její výrobu několik let předem. Musí se stanovit celostátní, nebo krajové priority racionálního využití existujících zásob v pandemii. Ty mohou být odlišné od priorit v mezipandemickém období.

Obecně platné důvody

- ▶ V ideálním případě by mělo být dost vakcíny pro všechny. Pro omezené množství vakcíny je však nutné stanovit již před pandemií priority očkování.
- ▶ Výroba a používání vakcíny v mezipandemickém období ovlivní i její dostupnost v pandemii tím, že soustavně dochází ke zdokonalování výroby a distribuce vakcíny a také k lepšímu obeznámení se s vakcínou jak mezi zdravotníky, tak mezi obyvatelstvem.
- ▶ Vypracované strategické postupy musí dostatečně pružně reagovat na různé situace ve výskytu a šíření epidemické vlny chřipky a v dostupnosti vakcíny.
- ▶ Je nutné odhadnout demografickou strukturu a velikost prioritních skupin (podle zaměstnání a podle vysoce ohrožených skupin).
- ▶ Nejspíše bude třeba v pandemii k navození přiměřené ochrany podávat dvě dávky vakcíny každému očkovanému. To znamená, že při plánování je nutné počítat s dvojnásobným množstvím vakcíny.
- ▶ Státy by měly předem stanovit reálný způsob získání vakcín pro pandemii.
- ▶ Předem by měl být vypracován způsob racionální aplikace vakcíny a sledování její bezpečnosti i účinnosti.

Určení prioritních skupin

Při současné celosvětové kapacitě výroby chřipkových vakcín by bylo možné očkovat na světě méně než 5 % lidí. Navíc existují obrovské rozdíly v možnosti zajistit vakcíny, zejména ve státech, nemajících výrobce vakcín. Úvaha o stanovení prioritního očkování se bude v každém státě lišit také podle stanovení prioritních skupin populace, které musí být zřetelně definovány.

Následující řádky zahrnují příklady využívání vakcín a slouží pouze pro plánování. Příklady je třeba v každé zemi, či oblasti, upravit podle místní potřeby a epidemiologické situace.

Pracovníci zajišťující nezbytné společenské služby, včetně zdravotníků

Definování „nezbytných pracovníků a prací“ se bude v různých státech lišit. Smyslem očkování této populační skupiny je zachování nezbytných služeb, i zdravotních, těm, kteří je potřebují.

Osoby ve velkém riziku úmrtí a závažných komplikací, vyžadujících hospitalizaci

Cílem je snížit počet zemřelých a hospitalizovaných pacientů. Mimo pandemii umírají na chřipku a jsou hospitalizováni s komplikacemi hlavně osoby s oslabeným zdravím a osoby staré. V pandemii však bývá těžký průběh chřipky častější u mladších, dosud zdravých osob. Osoby z rizikových skupin mají velkou pravděpodobnost potřeby hospitalizace a úmrtí. Patří mezi ně osoby 65-tileté a starší, s chronicky podlomeným zdravím. Vzhledem k obtížím při stanovování priority se často přihlíží hlavně k věku. Je však nutné brát do úvahy také charakteristiky pandemie, protože skupiny nejvíce postižených se mohou měnit.

Osoby bez většího rizika komplikací

Cílem je snížit nemocnost i v této největší populační skupině, představované zdravými dospělými i dětmi. Očkování těchto osob sníží požadavky na zajištění léčebné péče a také

jim umožní obvyklou denní činnost, což je zvláště důležité u zaměstnaných osob. Hromadná absence velkého počtu pracovníků v závodě může vést ke značným ztrátám. I když absence dětí ve školách přímo nevede k ekonomickým potížím jako pracovní absence dospělých, může vyvolat nepřímé ztráty následkem potřeby péče o nemocné děti. Není však žádných důkazů o tom, že by očkování dětí inaktivovanými chřipkovými vakcínami zpomalovalo šíření pandemie v populaci. Proto se tato strategie nedoporučuje.

Opodstatněnost očkování zdravých dospělých a dětí mohou představovat dva výše uvedené důvody. K takové imunizaci je však třeba mnohem větších množství vakcíny, než pro očkování starých a oslabených osob. Konečné rozhodnutí o očkování zdravých osob bude záviset na dostatečně velké zásobě vakcíny.

Směrnice pro podávání antivirotik ve chřipkové pandemii

Obecně platné důvody

- ▶ Antivirotika lze užít k terapii i k prevenci chřipky. Ve spojení s očkováním jsou významnou součástí protiepidemické strategie.
- ▶ Dnešní zásoby antivirotik jsou velmi malé a je nezbytné rychle zvýšit jejich výrobu. Nemá-li země dostatečnou zásobu antivirotik dnes, tím spíše nebudou k dispozici ani v době pandemie.
- ▶ Během pandemie mohou být antivirotika velmi užitečná ke snížení nemocnosti a úmrtnosti. Vzhledem k tomu, že v prvních měsících pandemie nejspíše nebude ještě potřebná vakcína, jsou v této době antivirotika jedinou možnou specifickou ochranou..
- ▶ Ochrana vyvolaná antivirotiky nastupuje prakticky okamžitě a neinterferuje s imunitní reakcí na očkování inaktivovanou vakcínou.
- ▶ Podávání antivirotik v pandemii by mělo odpovídat epidemiologickým zvláštnostem pandemie a mělo by se týkat hlavně nejvíce ohrožených populačních skupin.
- ▶ Zahájení aplikace antivirotik v pandemii by se mělo řídit výskytem chřipky v dané lokalitě.
- ▶ Hromadné podávání antivirotik dětem, za účelem „kontroly“ pandemie, se nedoporučuje.
- ▶ Výběr specifického antivirotika k profylaxi a léčbě by měl vycházet z informací o jeho vlastnostech a ceně.

Jsou značné rozdíly ve farmakokinetice, frekvenci nežádoucích reakcí a ceně mezi dvěma skupinami současných antivirotik. Pokud jsou k dispozici inhibitory neuraminidázy, přednostně se užívají k léčbě.

Volba antivirotika souvisí se zásobou dostupných antivirotik, s početností osob, které mají být chráněny a s určeným cílem v pandemii. Především je třeba rozlišit :

♦ profylaxi

- dlouhodobá profylaxe (prevence) u vybrané skupiny osob po celou dobu aktivní pandemické vlny (minimálně po dobu 4 týdnů).
- profylaxe během hromadného výskytu chřipky v uzavřeném kolektivu (trvajících obvykle dva týdny)
- profylaxe čerstvě očkováných osob do vzniku imunity (může trvat 2-6 týdnů v závislosti a tom, zda se očkuje jednou nebo dvěma dávkami vakcíny)
- ochrana osob po expozici pandemickému kmenu viru (trvajících zhruba týden).

♦ terapii

- pro osoby, u nichž je možné zahájit léčbu během prvních 48 hodin nemoci.

Profylaxe spíše předejde vzniku závažných chřipkových komplikací než léčba, protože profylaxe chrání již před samotným onemocněním. Profylaktické podávání antivirotik však vyžaduje mnohem větší zásobu preparátů.

Určení prioritních skupin, kterým bude profylaxe zajištěna

V podstatě je výběr obdobný jako při určování prioritních skupin k očkování, ale volba antivirotika je složitější. Požadavky na ně mohou být v pandemii odlišné, než v jiné situaci.

Pracovníci zajišťující nezbytné společenské služby, včetně zdravotníků (profylaxe nebo terapie)

Definování „nezbytných pracovníků a prací“ se bude v různých státech lišit. Smyslem očkování této populační skupiny je zachování nezbytných služeb, i zdravotních, těm, kteří je potřebují. Zdravotníci mají zvláštní postavení v tom, že jsou exponováni chřipce při ošetřování nemocných a sami mohou chřipku přenést na ošetřované, oslabené pacienty. Jinou skupinou mohou být např. pracovníci ve výrobě, či při vydávání vakcíny

Profylaxe či léčba osob, vyžadujících hospitalizaci pro velké riziko úmrtí a závažných komplikací.

Cílem je snížit počet zemřelých a pacientů s těžkým průběhem nemoci. Podávání antivirotik se může týkat

- ◆ oslabených osob, žijících v rodinách,
- ◆ epidemií v zařízeních, kde žijí vysoce ohrožené osoby,
- ◆ léčby těžce nemocných, hospitalizovaných pacientů (účinnost takového postupu však není dosud doložena),
- ◆ profylaxe u vysoce rizikových osob po dobu od očkování do vzniku imunity.

Osoby bez většího rizika komplikované chřipky (terapie)

Cílem podávání antivirotik těmto osobám je snížení nemocnosti a čerpání zdravotnických prostředků, včetně spotřeby antibiotik.

- ◆ Uskutečnění této strategie může být těžké a drahé, protože vyžaduje velmi značné zásoby antivirotik a velice dobrý a rychlý přístup k lékařské péči. Na druhé straně však takový postup s největší pravděpodobností sníží ekonomické ztráty a narušení života společnosti, které vždy provází pandemie.

DOPORUČENÍ

Když už pandemie začala, je příliš pozdě na přípravu nezbytných opatření, potřebných k omezení jejího dopadu. Proto plánování a opatřování preparátů musí být zahájeno již nyní. Níže uvedená doporučení zahrnují zvláště významné aktivity pro zlepšení dostupnosti a využitelnosti chřipkových vakcín a antivirotik při nové pandemii chřipky.

Zásady pro výběr cílů

- ▶ V plánu opatření proti pandemii chřipky musí každý stát určit dle svých možností cíle a priority distribuce a využití skrovných zásob vakcín a antivirotik.
- ▶ Zdravotníci a ekonomové by měli poukazovat na nebezpečí pandemie chřipky, na faktory které dosud omezují zásobu vakcín a antivirotik a na potřebu odstranit tyto překážky. Měli by také stát v čele příprav na pandemii.
- ▶ Plánování musí být kolektivní záležitostí, na níž se mají podílet představitelé řady státních úřadů a různé společenské organizace.
- ▶ Při stanovování cílů a určování priorit jak na národní, tak celosvětové úrovni, by se mělo přihlížet ke spravedlivému rozdělování nepočetných, ale nezbytných preparátů.

- ▶ Státům, kterým dosud chybí epidemiologická a ekonomická data o chřipce, se doporučuje zjistit, jaké ztráty vyvolává chřipka v jejich zemi. Bez takových údajů bude stanovení cílů a priorit velmi obtížné.

Chřipkové vakcíny – doporučení orgánům zdravotnictví a výrobcům vakcín

- ▶ Zvyšujte spotřebu vakcíny v mezipandemickém období, aby také stoupla kapacita její výroby.
- ▶ Podporujte zřizování podniků vyrábějících vakcíny v zemích, kde takové podniky dosud nejsou.
- ▶ Pořídte nebo podpořte systém prodeje a monitorování spotřeby vakcíny.
- ▶ Uzavřete národní, nebo mezinárodní smlouvy zdravotních úřadů s výrobcem vakcíny o dodávkách vakcíny při pandemii.
- ▶ Určete odpovědnost za hromadné očkování novými vakcínami s pandemickým kmenem, u nichž dosud není znám druh a frekvence nežádoucích reakcí.
- ▶ Projednejte otázky intelektuálního vlastnictví, spojené se zaváděním nové technologie ve výrobě vakcín.
- ▶ Připravte zrychlený postup licenčního řízení a testování současných i nových vakcín, či vakcinačních strategií, včetně nové adjustace vakcín, např. ve vícedávkových baleních.

Doporučení k mezinárodní spolupráci

- ▶ Podporujte mezinárodní i místní kooperaci zvyšování zásob vakcíny ve všech státech, ať v současnosti vyrábí, či nevyrábí vakcíny. Znamená to poskytnout informace a materiál k technologii výroby vakcíny, společné objednávky vakcíny, vytvoření revolvingových kont pro obstarávání vakcíny a další významné mechanismy.

Doporučení dalšího výzkumu

- ▶ Stát by měl podporovat práce, které porovnávají různé typy vakcín (celovirionová či split-vakcína, vakcína s adjuvans či bez něj, vyráběné na různých kultivačních půdách), nebo různé očkovací strategie (jednou či dvěma dávkami, různé velikosti dávek) s aplikací vakcín obsahujících odlišné subtypy hemaglutininu.
- ▶ K získání bezpečných kmenů viru různých subtypů hemaglutininu pro produkci vakcín je třeba vyzkoušet reverzní genetické postupy.
- ▶ Je třeba připravit registr („knihovnu“) vakcinálních virů různých subtypů hemaglutininu a postupů, ověřujících potenci vakcín.
- ▶ Měly by se zhodnotit nové očkovací metody, např. bez použití injekčních jehel, které by mohly být mnohem vhodnější pro hromadné očkování a které by mohly zlepšovat imunitní odpověď na vakcíny.

Antivirotika- doporučení zdravotnickým úřadům

- ▶ S ohledem na plánovaný rozsah opatření při chřipkové pandemii a stávající zásoby, měly by mít úřady také představu, jak zajistí dostupnost antivirotik.
- ▶ Státy uvažující o využití antivirotik při pandemii by si měly udělat jejich zásoby, protože současné množství těchto preparátů je velmi omezené.
- ▶ Pokud se budou podávat antivirotika je třeba připravit jejich distribuci a monitorování jejich bezpečnosti a účinnosti. Navíc by také měla být soustavně sledována citlivost cirkulujících kmenů viru chřipky na užívaná antivirotika.

Pokyny pro další výzkum

Výzkum by se měl zaměřit na několik oblastí, včetně :

- ▶ Zjištění minimální účinné dávky preparátu a trvání léčby, nebo profylaxe.

- ▶ Ověření, že podání antivirotik vede k poklesu výskytu závažných komplikací při chřipce (např. pneumonie) a k menšímu počtu hospitalizací.
- ▶ Porovnání účinnosti klasických chřipkových antivirotik (Amantadin, Rimantadin) s novými (inhibitory neuraminidázy).
- ▶ Vhodné dávkování a frekvenci nežádoucích reakcí ve vybraných populačních skupinách, jako jsou kojenci, těhotné ženy, imunokompromitované osoby a staré pacienty s chronickými nemocemi.
- ▶ Zjištění, zda podávání antivirotik snižuje imunitní odpověď na živé, atenuované vakcíny proti chřipce.
- ▶ Objasnění mechanismu vzniku rezistence na obě skupiny chřipkových antivirotik a objasnění biologických důsledků rezistence (stupeň nakažlivosti, virulence).
- ▶ Poločas rozpadu antivirotik a výrobních surovin.

SURVEILANCE

Členské státy WHO by měly vydatně podporovat a nabádat k prohloubení surveillance chřipky jak na národní, tak na mezinárodní úrovni. Zdokonalení celosvětové sítě sledování chřipky je nezbytnou součástí včasné detekce nového chřipkového viru s pandemickými vlastnostmi a varování celého světa. Rozšířená surveillance chřipky u zvířat a její propojení se surveillance chřipky lidí je základem pro pochopení toho, jaké nebezpečí pro lidi představují zvířecí kmeny viru chřipky a přípravy na ně. Rychlá identifikace pandemických virů a zjištění jejich vlastností usnadní výrobu vakcín a poskytne informace, nezbytné pro určení vakcinační a antivirové strategie.

Originál uložen v archivu překladatele, citace nejsou uvedeny, další informace najde zájemce na internetové adrese: www.who.int/influenza.

oooOooo

Poznámka překladatele

Vědychtivý čtenář po dočtení tohoto, byť zkráceného dokumentu, je asi poněkud zklamán. Pro život normálních smrtelníků a pro práci terénních epidemiologů v něm není mnoho využitelných informací. Navíc úřední žargon stěžuje nejen pochopení, ale především překlad tohoto textu. Cílem SMD je však předvést také nějaké ukázky plánování a rozhodování nejvyšších míst. Myslím, že celosvětová příprava na pandemii chřipky může být vhodnou ukázkou „globalizace“ epidemiologie.

Za to zpráva „První evropská konference o chřipce, St.-Julians, Malta“, od autorů Táčner, Kynčl, Havlíčková (Zprávy CEM (SZÚ Praha), č. 11/2002, s. 475-7) obsahuje výstižný přehled novějších poznatků nejen o přípravě na chřipkovou pandemii, ale i o surveillance a rychlé laboratorní diagnostice chřipky, včetně nových typů chřipkových vakcín. Přináší pro epidemiologa více cenných informací, doporučuji ke čtení.

Dnes je už také jasnější čím se vyznačuje pandemický kmen chřipkového viru. Bylo zjištěno, že virulentní H5N1 viry chřipky mají vysokou schopnost odolávat inhibičnímu působení interferonů a TNF α (tumour necrosis factor α). Těžký průběh nemoci působí nadměrná produkce těchto cytokinů u infikovaného hostitele. Klíčovou roli má u těchto virulentních chřipkových kmenů nestrukturální protein NS1 přítomný v jejich genomu. (*Lancet. Vol. 360, 2002, č. 9348, sd. 1801-2*)

Seznam SMD č. 100 – 150 je uveden v SMD 151a.

Rejstřík hesel k SMD č. 1 – 150 je uveden v SMD151b