

Vakcinace proti chřipce u dospělých pacientů se solidními nádory

Influenza Vaccination for Adult Patients with Solid Malignancies

Büchler T., Abrahámová J.

Onkologické oddělení Fakultní Thomayerovy nemocnice a 1. LF UK, Praha

Souhrn

Sezónní chřipka způsobuje každoročně značnou morbiditu běžné populace a významnou mortalitu hlavně u rizikových osob. Mezi onkology i v rámci jednoho pracoviště existují velké rozdíly v doporučení vakcinace proti chřipce pacientům se solidními nádory v různých fázích terapie. Následkem toho není velké části pacientů vakcinace proti sezónní chřipce nabídnuta. V posledním roce se situace dále zkomplikovala vinou pandemie chřipky A/H1N1 („mexická“ či „prasečí“ chřipka). Cílem tohoto sdělení je poskytnout přehled o epidemiologickém významu chřipky u dospělých onkologických pacientů se solidními nádory, současných možnostech vakcinace, jejich preventivnímu účinku a toxicitě.

Klíčová slova

nádory – vakcinace – chřipka lidská – chřipka – vakcíny

Summary

Seasonal influenza causes annual epidemics with significant morbidity in the general population and important mortality in high-risk groups. Opinions on the suitability of patients with solid tumours in different phases of antineoplastic therapy to receive influenza vaccination vary considerably among oncologists, sometimes even within one center. Consequently, a large number of cancer patients fail to receive influenza vaccination. Recently, the situation has become even more complicated due to the emergence of the new pandemic A/H1N1 („swine“ or „Mexican“) influenza. We review current knowledge on the epidemiology of influenza, vaccination recommendations, and the efficacy and toxicity of available influenza vaccines in the population of adult patients with solid malignancies.

Key words

cancer – vaccination – human influenza – influenza – vaccines

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

Onkologické oddělení

Fakultní Thomayerova nemocnice

Vídeňská 800

140 59 Praha 4

e-mail: tomas.buchler@ftn.cz

Obdrženo/Submitted: 5. 11. 2009

Přijato/Accepted: 16. 11. 2009

Mortalita a morbidita sezónní chřipky u pacientů s nádory

Sezónní chřipkou je podle epidemiologických analýz ročně nakažena asi jedna třetina obyvatel, z nichž 26 % onemocní. U 1 % z nich je nutná hospitalizace. Z osob hospitalizovaných kvůli chřipce nebo jejím komplikacím zemře asi 8 %, což odpovídá v průměru asi 2 % podílu na celkové mortalitě v České republice (8–44 úmrtí na 100 tis. obyvatel v závislosti na závažnosti epidemie v konkrétním roce) [1]. Komplikace chřipky nejvíce ohrožují pacienty s chronickými kardiálními a respiračními nemocemi a osoby starší 65 let, nicméně více než polovinu pacientů hospitalizovaných pro komplikace chřipky je méně než 65 let [2]. Vakcinace proti chřipce je významným protiepidemickým opatřením a zabrání přibližně jednomu úmrtí na 302 vakcinovaných při 64–74% pokrytí populace [3]. Pacienti s nádory patří do skupiny se zvýšeným rizikem komplikovaného průběhu chřipky. Nejohroženější jsou nemocní s hematologickými malignitami a karcinomem plic [2]. Pacienti s malignitou hospitalizovaní pro chřipku nebo její přímé komplikace mají přibližně 10krát vyšší mortalitu než pacienti hospitalizovaní pro chřipku bez konkomitantního nádorového onemocnění. Relativní riziko úmrtí ve srovnání s běžnou populací je nejvyšší u onkologických pacientů mladších 65 let [2].

Možnosti vakcinace proti chřipce

V současnosti je v ČR registrováno několik vakcín proti chřipce, a to buď přímo Státním ústavem pro kontrolu léčiv, nebo celoevropskou cestou registrace léčivých přípravků organizací EMEA.

Všechny vakcíny proti sezónní chřipce (Begrivac, Fluarix, Idflu, Inflflexal V, Influvac, Intanza, Vaxigrip, Fluad, Optaflu) obsahují tři virové kmeny (A/H1N1, A/H3N2 a typ B). Obsah konkrétních antigenů se mezi jednotlivými preparáty liší, jedná se však o antigenně ekvivalentní vakcíny. Všechny obsahují buď štěpený inaktivovaný virion, nebo jeho subjednotky (případně obojí) a většinou také adjuvans. V USA se používá i tzv. LAIV (živá atenuovaná) vakcína proti sezónní chřipce (FluMist), která se aplikuje intranazálně, u nás zatím však registrována není [4].

Druhou skupinou vakcín jsou **vakcíny proti pandemické A/H1N1 („mexické“ či „prasečí“ chřipce)** – Pandemrix, Celvapan, Focetria a zatím plně neschválená vakcína Daronrix. Obsahují štěpený inaktivovaný virion a, kromě Celvapanu, i adjuvans. Tyto preparáty byly registrovány jako tzv. *mock-up* vakcíny, tj. obsahují typ viru, jenž v populaci běžně necirkuluje a může potenciálně vyvolat pandemii, na rozdíl od výše uvedených vakcín proti sezónní chřipce, které jsou připravované na základě izolátů z celého světa, analyzovaných v centrech WHO. Vakcíny proti pandemické A/H1N1 chřipce byly původně vyvinuty a registrovány k použití proti kmenu H5N1 („ptačí“ chřipka), ale z důvodu akutního ohrožení populace bylo povoleno tento kmen v přípravcích zaměnit kmenem H1N1. Klinické studie s H5N1 vakcínami zahrnovaly velký počet osob, ale počet lidí vakcinovaných přípravky proti pandemické variantě viru H1N1 v klinických studiích je relativně malý. To vede k dosti širokému zpochybňování bezpečnosti těchto vakcín ve sdělovacích prostředcích. Zkušenosti se získávají postupně v rozsáhlém vakcinačním programu, který probíhá v řadě zemí.

V Evropě jsou dále registrovány i odpovídající **vakcíny proti pandemické chřipce typu H5N1 („ptačí“ chřipce)**, z nichž byly vyvinuty očkovací látky uvedené v předchozím odstavci. I ty obsahují štěpený inaktivovaný virion [5–6].

Legislativní rámec preventivní vakcinace proti chřipce je u nás vymezen vyhláškou Ministerstva zdravotnictví ČR č. 537/2006 z 29. listopadu 2006, o očkování proti infekčním nemocem (§6). V souladu s touto vyhláškou MZ ČR na svých webových stránkách [7] doporučuje očkování proti chřipce u následujících skupin osob: starší osoby (obvykle ve věku 65 let a více) a osoby s chronickým stavem (specificky jsou zde vyjmenována: chronická onemocnění dýchacího systému, chronická onemocnění srdce a cév, chronická onemocnění ledvin a jater, chronická metabolická onemocnění, osoby s nedostatečností imunitního systému vrozenou nebo získanou, osoby s poruchou funkce průdušek a plic včetně poruch respiračních funkcí po poranění mozku, míchy, v důsledku křečových stavů nebo dalších neurologických či svalových poruch). Pa-

cienti s onkologickým onemocněním zde výslovně uvedeni nejsou, i když lze předpokládat, že většinu z nich lze zařadit do kategorie starší osoby, získaná imunoprese nebo chronické onemocnění dýchacího systému.

Účinnost a bezpečnost chřipkových vakcín u pacientů se solidními nádory

Ve starších studiích, které měřily sérologickou odpověď u pacientů s nádorem, bylo požadovaného čtyřnásobného zvýšení titru protilátek dosaženo zpravidla u menšího procenta onkologických pacientů ve srovnání se zdravými jedinci. Do těchto studií bylo však zařazováno málo pacientů a někteří z nich byli léčeni pro hematologické malignity, kde je pravděpodobnost sérologické odpovědi nižší než u nemocných se solidními nádory. Nežádoucí účinky ani zhoršení klinického stavu pacientů nebyly v souvislosti s vakcinací pozorovány [8–9].

Ve studiích publikovaných za posledních 10 let nebyly pozorovány významné rozdíly mezi odpovědí na vakcinaci u pacientů se solidními nádory včetně nemocných léčených chemoterapií a běžnou populací.

Ve studii norských autorů s 35 pacienty s nádory a 38 zdravými kontrolami dosáhlo sérologickou protektivní hladinu protilátek 81 % pacientů se solidním nádorem, 38 % pacientů s lymfomem a 87 % zdravých jedinců. Věk, délka předchozí chemoterapie ani paliativní vs kurativní záměr chemoterapie neovlivnil imunitní odpověď na vakcínu [10]. Podobného výsledku bylo dosaženo v malé polské studii u pacientek s karcinomem prsu [11] a v další studii u pacientů s karcinomem plic, z nichž mělo dobrou odpověď na vakcinaci 78 %, což bylo srovnatelné se zdravou populací [12].

Earle et al publikovali analýzu údajů z databáze zdravotního pojištění Medicare o 1 225 pacientech s metastatickým kolorektálním karcinomem, kteří přežili alespoň čtyři měsíce po diagnóze nádoru. Z nich 39,7 % bylo očkováno proti chřipce. Zjistilo se, že vakcinovaní pacienti měli méně přerušení chemoterapie a vyšší pravděpodobnost přežití do dalšího podzimu, tj. do další chřipkové epidemie (hazard ratio 0,88; 95% interval

Tab. 1. Varovné známky těžké/progredující chřipky u dospělých pacientů podle Pandemického webového portálu MZ ČR [1]. Dospělého pacienta odešlete do nejbližší nemocnice, pokud má kterýkoli z těchto příznaků:

Značka příznaku

A	těžká dechová tíseň těžká dušnost, např. neschopnost dokončit větu na jeden nádech, používání pomocných dýchacích svalů, zatahování nadklíčkových jamek, stahování průdušnice nebo pocit dušení
B	zvýšená dechová frekvence, měřená po dobu alespoň 30 s více než 30 dechů za minutu
C	saturace krve kyslíkem $\leq 92\%$, měřená pulzním oxymetrem při dýchání vzduchu nebo kyslíku nepřítomnost cyanózy není dobrým znakem pro rozpoznání závažného onemocnění
D	vyčerpání dýchacích svalů abnormální rytmus dýchání, např. střídání rychlé a pomalé dechové frekvence nebo dlouhé přestávky mezi dechy, ortopnoe
E	příznaky těžké klinické dehydratace nebo klinického šoku systolický krevní tlak < 90 mmHg a/nebo diastolický krevní tlak < 60 mmHg; čas kapilárního návratu měřený tlakem na sternum > 2 s, snížený kožní turgor
F	porucha vědomí nově vzniklá zmatenost, nápadný neklid nebo záchvaty křečí
G	jiné klinické důvody ke znepokojení praktického lékaře nebo klinického týmu, např. rychlý postup nebo neobvykle dlouhý průběh onemocnění

spolehlivosti 0,77 až 0,99). V závěru této publikace autoři vyzývají onkology, aby pro pacienty s pokročilými nádory vakcinaci proti chřipce doporučovali [13]. V další studii s použitím registrů byla zjištěna farmakoekonomická výhodnost vakcinace proti chřipce u onkologických pacientů s očekávaným přežitím minimálně tři měsíce [14].

Podle současných doporučení v USA se vakcinace proti chřipce, a to sezónní i pandemické, a také proti pneumokokovému infekcím doporučuje všem pacientům s oslabeným imunitním systémem, včetně pacientů s diagnózou nádoru (mimo nemelanomové kožní nádory) a pacientů léčených chemoterapií či kortikosteroidy [15]. Nejlepší pořadí aplikace těchto vakcín není známo. Optimálně měla být vakcína proti chřipce podána min. dva týdny před zahájením chemoterapie nebo radioterapie, aby se maximalizovala pravděpodobnost vytvoření aktivní protektivní imunity [16]. V případě potřeby, zejména během chřipkové epidemie, lze vakcínu bezpečně a s relativně dobrou účinností podat i mezi cykly chemoterapie [17–18].

V žádné z publikovaných studií nebyla zjištěna toxicita protichřipkových vakcín, jež by byla specifická pro onkologické pacienty [18]. Prospektivní studie vakcinace proti chřipce u onkologických pacientů však zatím nebyly provedeny, a proto její

vliv na specifickou a celkovou mortalitu nebyl exaktně prokázán [18]. Neobvyklým následkem vakcinace proti chřipce může být falešná pozitivita nálezu při vyšetření pozitronovou tomografií [19–20]. Ze studií pediatrické onkologické populace i z klinických zkušeností vyplývá, že chřipka může mít těžký až fatální průběh i u vakcinovaných jedinců [21], což ovšem může nastat i v běžné populaci, protože protektivní účinek vakcinace proti chřipce je i zde jen 80–90 %.

I když nejsou k dispozici konkrétní údaje ze studií, panuje obecná shoda, že vakcinace živou atenuovanou intranazální vakcínou proti chřipce je u pacientů s nádory kontraindikována (v Evropě tento druh vakcíny zatím není registrován).

Pandemická chřipka A/H1N1

O vakcinaci proti pandemické chřipce A/H1N1 („mexická“, „prasečí“) u onkologických pacientů nejsou data a větší zkušenosti s tímto očkováním chybí i u běžné populace. Potenciál pro toxicitu je zde tedy teoreticky vyšší, než je tomu u běžných vakcín pro sezónní chřipku. Analogicky podle zkušeností se sezónní chřipkou se doporučuje vakcinace alespoň dva týdny před zahájením chemoterapie nebo radioterapie, je-li to možné. V případě neutropenie a podezření na pandemickou H1N1 chřipku (například na základě epidemiologické anamnézy)

francouzští autoři doporučují izolaci pacienta a zahájení terapie oseltamivirem (Tamiflu) 75 mg dvakrát denně po dobu pěti dnů, pokud od začátku symptomů neuplynulo více než dva dny nebo pokud jsou klinické projevy závažné. Dále by měla být zahájena empirická antibiotická terapie režimem pro febrilní neutropenii. Není-li pacient neutropenický a nemá-li vážné klinické projevy, lze léčbu oseltamivirem aplikovat doma za dodržení příslušných pokynů zamezujících dalšímu šíření infekce. Pacienti s vážnými klinickými projevy by měli být léčeni za hospitalizace. Doporučení MZ ČR pro hospitalizaci dospělých pacientů s příznaky těžké chřipky jsou uvedeny v tab. 1 [1]. Pacienti léčení chemoterapií, kteří nebyli vakcinováni a přišli do kontaktu s nakaženou osobou, by měli být profylakticky přeléčeni oseltamivirem 75 mg jednou denně po dobu 10 dní [22].

Závěr

Na základě publikovaných informací nelze žádnou z modalit onkologické léčby používaných u dospělých pacientů se solidními nádory považovat za kontraindikaci vakcinace neživou vakcínou (tj. obsahující inaktivovaný virion či jeho subjednotky) proti sezónní nebo pandemické chřipce. Kontraindikace jsou stejné jako u zdravé populace (např. akutní infekční či horečnaté onemocnění, aler-

gie na pomocné látky používané při výrobě vakcín). Pokud je to možné, vakcína by měla být optimálně aplikována minimálně dva týdny před zahájením chemoterapie nebo radioterapie, aby byl dostatečný čas k vytvoření aktivní imunity. Specifické komplikace po vakcinaci onkologických pacientů proti chřipce nebyly v žádné publikované studii zjištěny, a to ani pokud se vakcína podávala mezi cykly chemoterapie. Onkologičtí pacienti se solidními nádory, včetně nemocných aktuálně léčených systémovou chemoterapií, mají ve srovnání se zdravou populací téměř stejnou pravděpodobnost vytvoření aktivní imunity a z dostupných studií vyplývá příznivý efekt této vakcinace na morbiditu a celkové léčebné náklady. Očkování inaktivovanými vakcínami proti sezónní chřipce je tedy bezpečné a může významně přispět ke snížení morbidit a mortality onkologických pacientů na chřipku a její komplikace. Vakcíny proti pandemické A/H1N1 chřipce zatím nebyly testovány v adekvátních klinických studiích a při jejich indikaci u pacientů s malignitami je nutné se řídit pokyny státních orgánů, které posuzují poměr benefit/risk této vakcinace na základě aktuálních epidemiologických údajů a předikce dalšího šíření nákazy.

Poděkování

Děkujeme prim. MUDr. Haně Roháčové, Ph.D., z Infekční kliniky FN Na Bulovce za odbornou revizi textu a připomínky.

Literatura

1. Pandemie.mzcr.cz. Pandemický webový portál Ministerstva zdravotnictví ČR, Česká republika; c2009 [aktualizováno 29. října 2009; citováno 1. listopadu 2009]. Dostupné z: <http://pandemie.mzcr.cz>.
2. Cooksley CD, Avritscher EB, Bekele BN et al. Epidemiology and outcomes of serious influenza-related infections in the cancer population. *Cancer* 2005; 104(3): 618–628.
3. Voordouw AC, Sturkenboom MC, Dieleman JP et al. Annual revaccination against influenza and mortality risk in community-dwelling elderly persons. *JAMA* 2004; 292(17): 2089–2095.
4. Vakciny.net. Vakcíny a očkování – Internetové informační centrum, Česká republika; c1999–2009 [aktualizováno 2. listopadu 2009; citováno 2. listopadu 2009]. Dostupné z: <http://www.vakciny.net>.
5. Sukl.cz. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Česká republika; c2007 [aktualizováno 30. října 2009; citováno 1. listopadu 2009]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz>.
6. EMEA.europa.eu. European Medicines Agency, London, UK; c1995–2009 [updated 2009 October 29; cited 2009 November 1]. Available from: <http://www.emea.europa.eu/influenza/vaccines>.
7. Mzcr.cz. Ministerstvo zdravotnictví ČR, Česká republika; c2008 [aktualizováno 29. října 2009; citováno 1. listopadu 2009]. Dostupné z: <http://www.mzcr.cz> (přístup 1.11.2009).
8. Stiver HG, Weinerman BH. Impaired serum antibody response to inactivated influenza A and B vaccine in cancer patients. *Can Med Assoc J* 1978; 119(7): 733–738.
9. Ganz PA, Shanley JD, Cherry JD. Responses of patients with neoplastic diseases to influenza virus vaccine. *Cancer* 1978; 42(5): 2244–2247.
10. Nordøy T, Aaberge IS, Husebekk A et al. Cancer patients undergoing chemotherapy show adequate serological re-

- sponse to vaccinations against influenza virus and Streptococcus pneumoniae. *Med Oncol* 2002; 19(2): 71–78.
11. Brydak LB, Guzy J, Starzyk J et al. Humoral immune response after vaccination against influenza in patients with breast cancer. *Support Care Cancer* 2001; 9(1): 65–68.
 12. Anderson H, Petrie K, Berrisford C et al. Seroconversion after influenza vaccination in patients with lung cancer. *Br J Cancer* 1999; 80(1–2): 219–220.
 13. Earle CC. Influenza vaccination in elderly patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(6): 1161–1166.
 14. Avritscher EB, Cooksley CD, Geraci JM et al. Cost-effectiveness of influenza vaccination in working-age cancer patients. *Cancer* 2007; 109(11): 2357–2364.
 15. Cdc.gov. Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA; c2000–2009 [updated 2009 November 1; cited 2009 November 1]. Available from: <http://www.cdc.gov>.
 16. Sommer AL, Wachel BK, Smith JA. Evaluation of vaccine dosing in patients with solid tumors receiving myelosuppressive chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract* 2006; 12(3): 143–154.
 17. Ortals DW, Liebhafner H, Presant CA et al. Influenza immunization of adult patients with malignant diseases. *Ann Intern Med* 1977; 87: 552–557.
 18. Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis* 2009; 9(8): 493–504.
 19. Kline RM. PET scan hypermetabolism induced by influenza vaccination in a patient with non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46(3): 389.
 20. Focosi D, Caracciolo F, Galimberti S et al. False positive PET scanning caused by inactivated influenza virus vaccination during complete remission from anaplastic T-cell lymphoma. *Ann Hematol* 2008; 87(4): 343–344.
 21. Kersun LS, Coffin SE, Leckerman KH et al. Community acquired influenza requiring hospitalization: Vaccine status is unrelated to morbidity in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2009 Sep 9. [Epub ahead of print].
 22. Barrière J, Otto J, Cua E et al. New influenza A (H1N1) pandemic and cancer patients: what do we do? *Bull Cancer* 2009 Oct 13. [Epub ahead of print].

XIII. setkání Klubu mladých onkologů

11.–13. června 2010

Hotel Medlov

**Téma: Diagnostika, léčba a prevence nádorů horní části trávicí trubice, jater, žlučových cest a slinivky břišní.
Nádory centrálního nervového systému**

Akce probíhá pod záštitou České onkologické společnosti ČLS JEP.

Registrace účastníků a přednášejících do 31. 5. 2010.

Nezbytné informace získáte na internetových stránkách

www.kmo.koc.cz | www.hotelmedlov.cz