

Průlom v očkování proti herpes zoster

Roman Chlíbek
Univerzita obrany, Fakulta vojenského
zdravotnictví, Hradec Králové

HVD, 5.-7.10. 2023



Proč průlom v očkování proti HZ?

1. První rekombinantní subjednotková vakcína
2. Vysoce účinná vakcína v klinických studiích
3. Efektivní v prevenci HZ, ale i PHN
4. Ochranný efekt díky adjuvans neklesá s věkem očkovaného
5. Dlouhodobá protekce, zatím data po 10 letech
6. Možnost aplikace také imunosuprimovaným pacientům
7. Poprvé také pro osoby < 50 let věku
8. Dostupnost v ČR
9. Historicky nejrychlejší a nejvyšší příspěvek z preventivních fondů pojišťoven



Herpes zoster

- Závažné, bolestivé onemocnění s možnými dlouhodobými komplikacemi
- Reaktivací viru varicella zoster je ohrožen každý kdo prodělal varicelu, celoživotní riziko 20-30 %, 50% u 85+
- > 90 % dětí do 15 let věku v Evropě onemocní varicelou
- V ČR onemocní varicelou dokonce až 98 % starších 40 let věku
- Narůstá počet seniorů, populace stárne, stoupá počet osob oslabenou buněčnou imunitou
- Narůstá počet imunosuprimovaných pacientů



Zvýšené riziko onemocnění HZ

1. Onkologická onemocnění, zvl. leukémie a lymfomy
2. HIV
3. Transplantace krvetvorných buněk a orgánů
4. Imunosupresivní léčba, včetně kortikosteroidů a chemoterapie
5. Ženské pohlaví
6. Systémový lupus erythematoses – Závažná psoriáza - Revmatoidní artritida - Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) a bronchiální astma - Chronické zánětlivé onemocnění střev - Chronické onemocnění ledvin (renální insuficience) - Kardiovaskulární onemocnění - Diabetes mellitus – Hematologická onemocnění
 - nejvyšší u LE a zánětlivé myopatie (2,54 a 2,58/100 pacientoroků)
 - revmatické onemocnění (1,75/100 pacientoroků)



Závažný HZ a komplikace HZ v ČR, 2018-2022

závažný průběh v 5-25 % a komplikace v 3-11 %

Věková skupina (roky)	Celkový počet	Specifická incidence /100 000 obyv.	% všech případů	Počet hospitalizovaných	% hospitalizovaných v dané věkové skupině	Počet komplikací	% komplikací v dané věkové skupině
0-24	2510	16,3	10,7	128	5,1	95	2,5
25-49	5117	26,4	21,7	452	8,8	300	5,1
50-74	11297	69,8	48,0	1289	11,4	610	11,3
75+	4631	103,9	19,7	1141	24,6	475	10,3

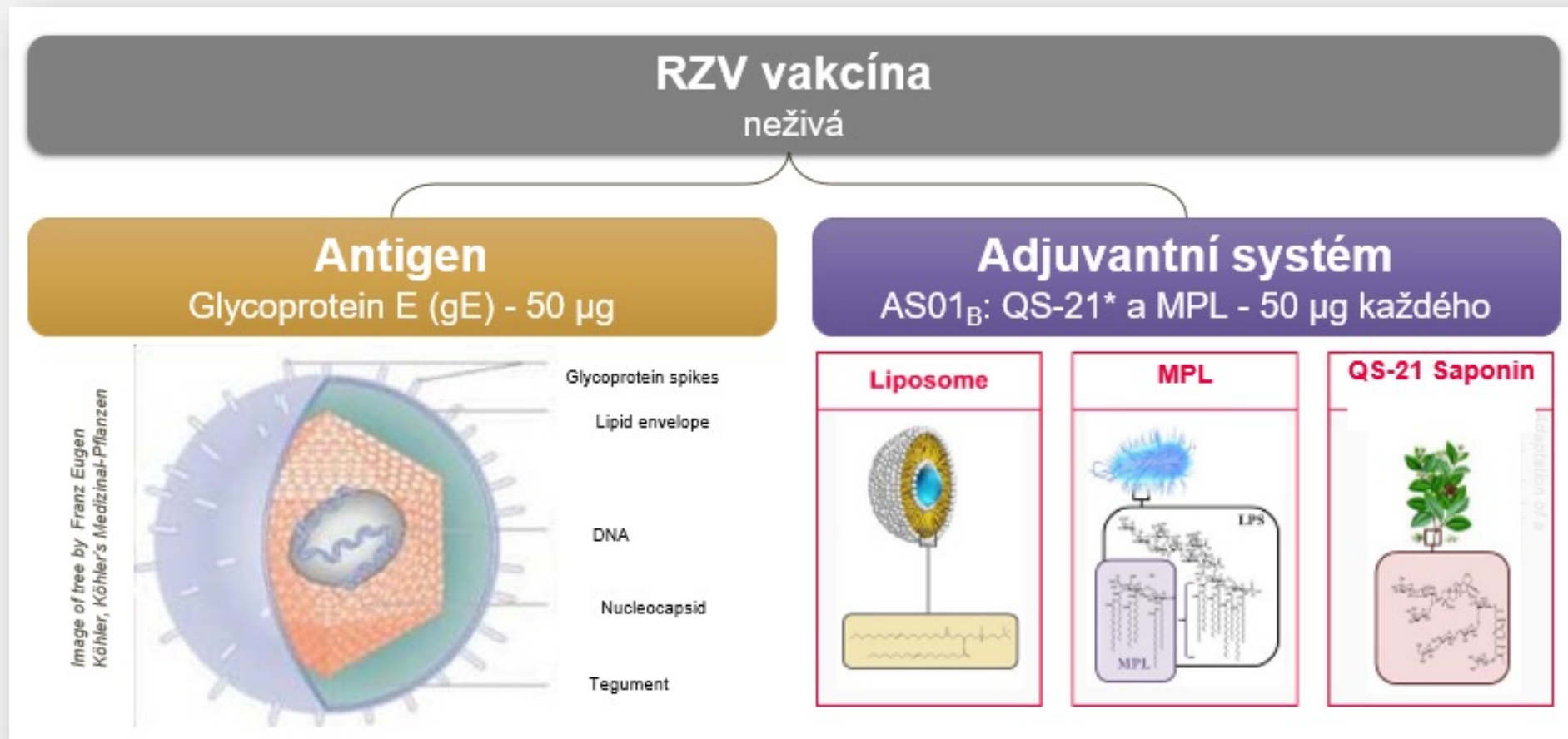


Výskyt HZ u osob v dětství očkovaných proti varicele

- Vakcína proti planým neštovicím obsahuje živý oslabený VZV, který způsobuje latentní infekci
- U dětí (zdravých i imunokompromitovaných), které byly očkovány proti varicele, je výskyt herpes zoster nižší ve srovnání s dětmi, které prodělaly přirozenou infekci varicelou
 - důvodem je, že u očkovaných dětí je menší pravděpodobnost nákazy divokým typem VZV a riziko reaktivace VZV vakcinačního kmene se zdá být nižší ve srovnání s reaktivací divokého typu VZV
- Počet starších dospělých, kteří byli očkováni vakcínou proti varicele od jejího licencování v roce 1995, je poměrně malý. O riziku HZ u osob, které dostaly vakcínu proti varicele v dospělosti, je velmi málo informací
- Někteří lidé, kteří jsou očkováni proti planým neštovicím, onemocní HZ po letech
 - po očkování je to mnohem méně časté než po onemocnění planými neštovicemi
- Výskyt HZ byl u dětí očkovaných proti varicele o 79 % nižší než u dětí neočkovaných
 - ale polovina případů byla způsobena divokým VZV – asymptomatická nákaza po očkování? nákaza VZV ještě před očkováním?



Rekombinantní adjuvantní vakcína proti HZ



Vyvolává specifickou imunitní odpověď proti VZV

Zesiluje imunitní odpověď na antigen vakcíny



Vybrané charakteristiky vakcín proti HZ

	Rekombinantní HZ vakcína	Živá HZ vakcína
Komerční název	Shingrix	Zostavax
Schválení v Evropě	2018	2006
Dostupnost v ČR	ANO	NE (od 1. 1. 2020)
Typ vakcíny	Subjednotková, adjuvovaná vakcína	Živá, oslabená vakcína
Forma	Lyofilizovaná	Lyofilizovaná
Antigen	VZV glykoprotein E (50µg) a AS01B adjuvantní systém	Virus varicellae (Oka/Merck) ne méně než 19 400 PFU
Počet dávek/objem	2 / 0,5 ml	1 / 0,65 ml
Způsob aplikace	IM	SC
Věková indikace	≥18 let	≥50 let
Použití pro těžce imunosuprimované pacienty	Indikováno	Kontraindikováno
Účinnost proti HZ	97,2 % (IS = 93,7,8–99)	38 % (IS = 25,0–48)
Účinnost proti PHN	91,2 % (IS = 75,9–97,7)	66,8 (IS = 43,3–81,3)
Přetrvávání ochrany	Mírný pokles v čase, ochrana minimálně 10 a více let	Významný pokles v čase, ochrana maximálně 9–11 let
Bezpečnostní profil	Příznivý, reakce v místě vpichu u 45–78 % očkovaných	Příznivý, reakce v místě vpichu u 48 % očkovaných

HZ – herpes zoster; PHN – postherpetická neuralgie
 VZV – varicela zoster virus; PFU – plaque forming unit
 IM – intramuskulární; SC – subkutánní
 IS – 95% interval spolehlivosti

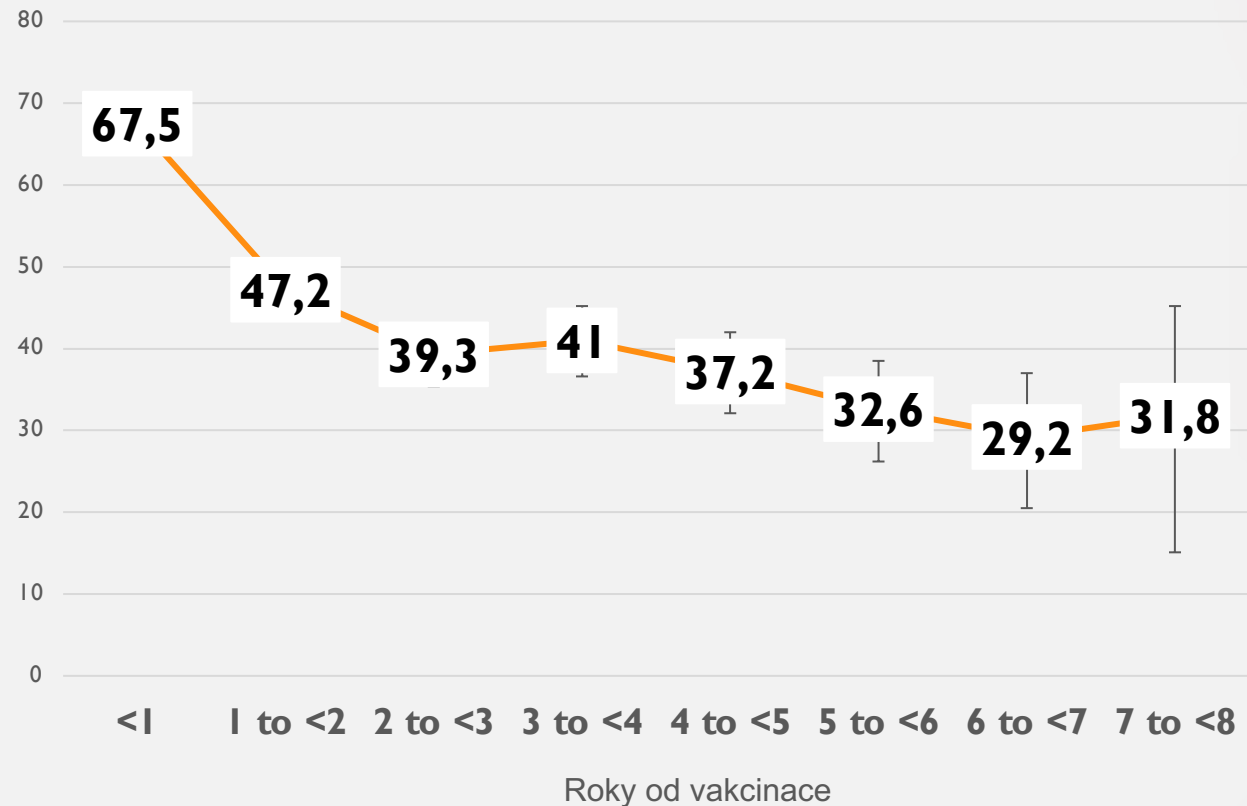


Předchozí možnosti - Prevence HZ živými oslabenými vakcínami

- V některých zemích jsou stále k dispozici živé oslabené vakcíny proti HZ^{1-3*}
- U starších dospělých se používají již několik let^{4†}
- Byly zahrnuty do národních doporučení^{1-3‡}

- **Živá oslabená vakcína proti HZ může u imunokompromitovaných hostitelů způsobit onemocnění související s VZV⁴**
- **Nelze pro < 50 let věku⁴**
- **Omezené použití u pacientů s imunosupresí či imunodeficiencí⁴**

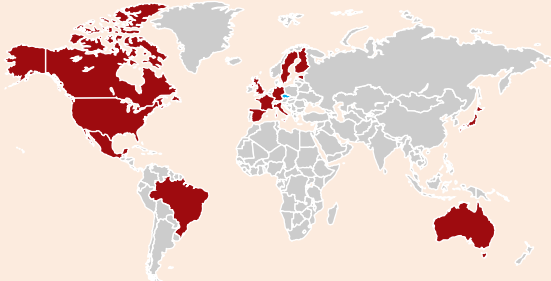
Účinnost živé vakcíny proti herpesu zoster[^] proti herpesu zoster v USA (věková skupina: ≥ 50 let).⁵



: 1. National Immunization Program Schedule – Australia. Available at: <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/09/national-immunisation-program-schedule-for-all-people.pdf>. 2. SK Bioscience Press Release 23.11.2018 available at: https://www.skbioscience.co.kr/en/news/news_01_01?mode=view&id=29&. 3. Routine Immunization Schedule from June 2020 – UK. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/899423/PHE_Complete_Immunisation_Schedule_Jun2020_05.pdf. 4. Zostavax US PI. 5. Baxter R, et al Am J Epidemiol. 2018;187(1):161–169.



Účinnost (efficacy) rekombinantní vakcíny proti HZ u osob ≥ 50 let a ≥ 70 let

Věková skupina (roky)	Studie ZOE-50	Studie ZOE-50 a ZOE-70
≥ 50	97,2 % (IS 93,7–99)	
50–59	96,6 % (IS 89,6–99,3)	
60–69	97,4 % (IS 90,1–99,7)	
≥ 70	97,9 % (IS 87,9–100)	91,3 % (IS 86,8–94,5)
70–79		91,3 % (IS 86,0–94,9)
≥ 80		91,4 % (IS 80,2–96,9)

Prováděno v 18 zemích, včetně ČR (>16 a >14 tisíc subjektů)

HZ – herpes zoster

ZOE-50 – klinické hodnocení fáze III u osob ≥ 50 let

ZOE-70 – klinické hodnocení fáze III u osob ≥ 70 let



Účinnost (efficacy) rekombinantní vakcíny proti PHN a komplikacím HZ u osob ≥ 50 let a ≥ 70 let

Věková skupina (roky)	Účinnost proti PHN	Účinnost proti ostatním komplikacím
≥ 50	91,2 % (IS 75,9–97,7)	93,7 % (IS 59,5–99,9)
≥ 70	88,8 % (IS 68,7–97,1)	91,6 % (IS 43,3–99,8)

HZ – herpes zoster; PHN – postherpetická neuralgie
IS – 95% interval spolehlivosti



VIRUS LIDSKÉ IMUNODEFICIENCE¹

Pacient s HIV



AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACE HEMATOPOETICKÉ KMENOVÉ BUŇKY²

Po transplantaci

**VE HZ/PHN:
68,2 % / 89,3 %**



HEMATOLOGICKÉ MALIGNITY³

Podstupování
imunosupresivní
chemoterapie*

**VE HZ:
87,2 %**



RENÁLNÍ TRANSPLANTACE⁴

Po renální transplantaci

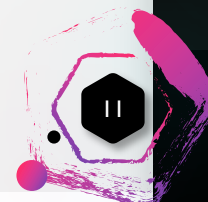


SOLIDNÍ NÁDOR⁵

Podstupování
imunosupresivní
chemoterapie

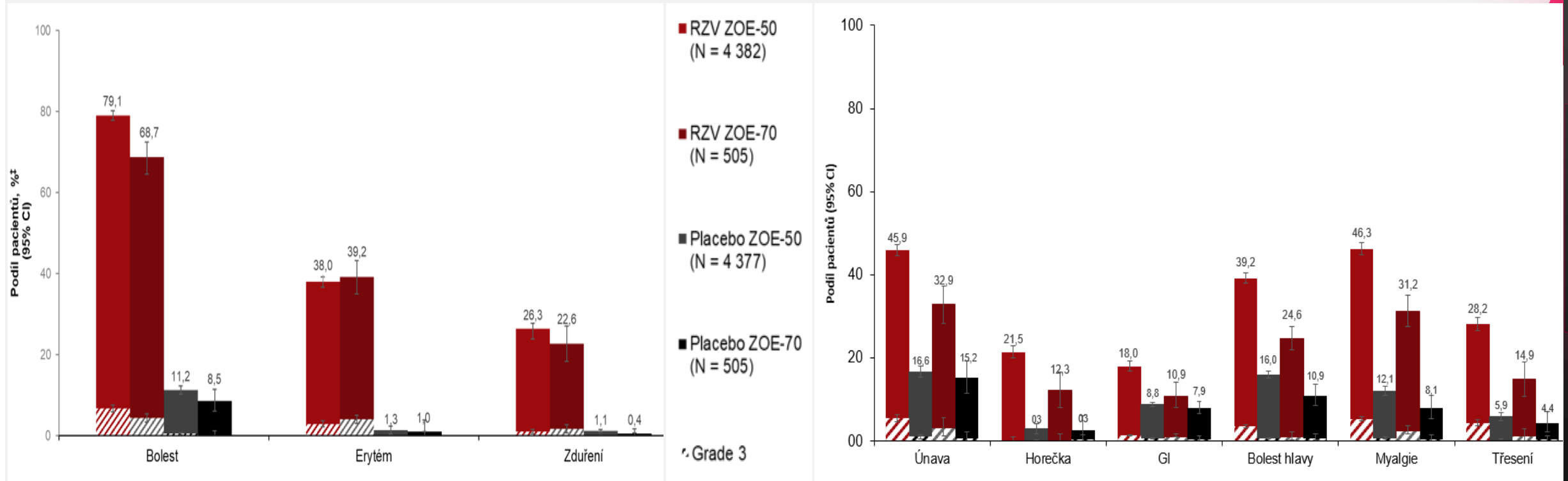
1. Berkowitz EM, et al. J Infect Dis. 2015 Apr;211(8):1279-87. 2. Bastidas A, et al. Open Forum Infect Dis. 2019 Oct;6(Suppl 2):S84-S85. 3. Dagnev AF, Lancet Infect Dis. 2019 Jan;19(9):988-1000. 4. Vink P, et al. Clin Infect Dis. 2020 Jan;70(2):181-190. 5. Vink P, et al. Cancer. 2019 Apr;125(8):1301-12. 6. GlaxoSmithKline Shingrix European public assessment report, Annex I: Summary of product characteristics: EMA;

Chlíbek R. et al. Vakcinologie 2023;17(2):72-80.



Nežádoucí reakce hlášené do 7 dnů po vakcinaci ve studiích ZOE 50/70¹⁻⁴

Celkový výskyt SAE, fatálních SAE a pIMD do 1 roku od vakcinace byl srovnatelný s placebem



1. Lal H, et al. N Engl J Med. 2015;372:2087-96; 2. Cunningham AL, et al. N Engl J Med. 2016;75:1019-32; 3. REF-73434 - Data on file;2017N342763_00; 1-4; 4. Lopez-Fauqued M, et al. Vaccine. 2019;37:2482-2493.



Simultánní aplikace – ověřeno ve studiích

1. Inaktivovaná vakcína proti chřipce
2. Pneumokoková vakcína PCV13, PPV23
3. Vakcína dtap

- Simultánní aplikace neovlivnila imunogenitu
- Výjimka – nižší GMT pro jeden pertusový antigen v dtap vakcíně (pertaktin) – klinický význam není znám
- Žádný bezpečností signál
- Žádná imunologická interference
- Reaktogenita – Shingrix + PPV23, častěji horečka a třesavka (16 % a 21 %) než při samostatném podání (7 % a 7 %)



Závěr

1. HZ je závažné, bolestivé, dlouhodobé onemocnění, které lze dnes velice účinně preventovat subjednotkovou vakcínou
2. Nové doporučení ČVS je od 21.9.2023 k dispozici (www.vakcinace.eu)
3. Poměrně drahá vakcína (cca 5 000,- Kč dávka)
4. Řada zemí s plnou úhradou pro vybrané kategorie (UK, Švýcarsko, Lucembursko, Holandsko, Německo, Španělsko, Portugalsko, Itálie a Řecko)
5. ČR – VZP preventivní fond, od 1.9.2023 částka 2 000,-/dávka pro 60+, od 1.1. 2024 částka 3 000,- Kč/dávka pro 50+
6. Vakcína je tak lépe dostupná rizikovým skupinám





Děkuji za
pozornost

Roman Chlíbek

✉ roman.chlibek@unob.cz