

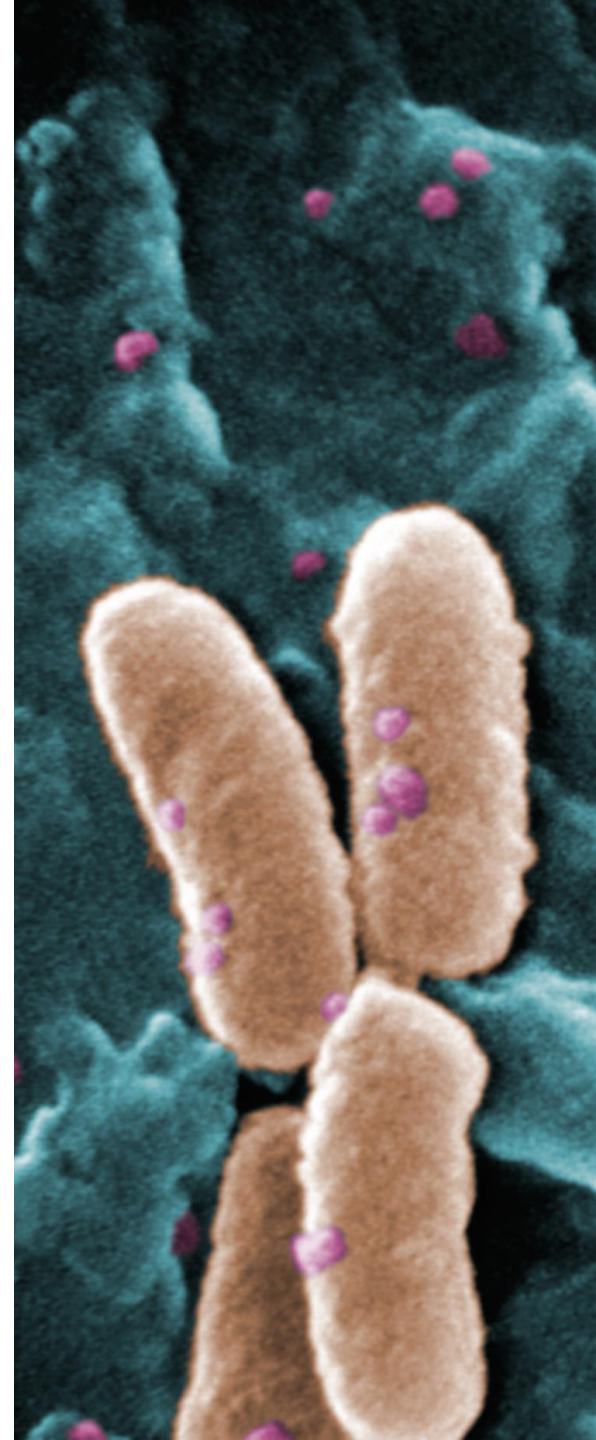


ČESKÁ VAKCINOLOGICKÁ
SPOLEČNOST ČLS JEP

Nemocniční infekce a možnosti očkování

Prof. Roman Prymula

Brno 17.4.2018



Úvod

- Nozokomiální nákazy způsobují obrovské náklady celosvětově, které se jen v USA odhadují na několik miliard dolarů ročně.
- Incidence 4,5 na 100 přijetí
- 6. nejčastější příčina úmrtí v USA
- Prevalence NN Velká Británie: 6.4% 2011 (8.2% 2006)



Nozokomiální nákazy

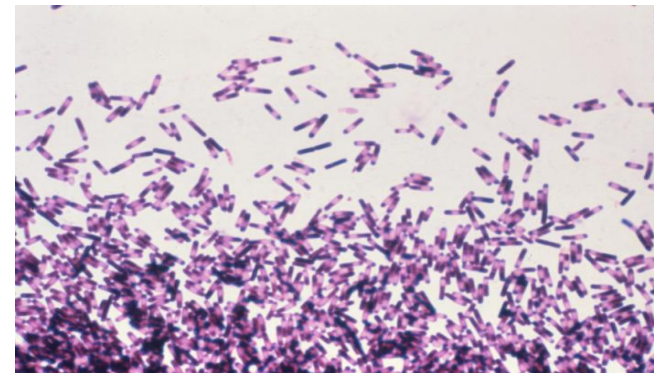
- MRSA,...
- Infekce *Clostridium difficile* je jednou z nejdůležitějších příčin nozokomiálních infekcí.
- Význam této infekce, neexistence dostatečně široké škály léků a rostoucí rezistence vedly k vývoji kandidátních vakcín

MRSA

- StaphVAX je bivalentní vakcína proti typům 5 a 8 kapsulárních polysacharidů (CP5 a CP8), studie fáze 3 u pacientů s chronickými dialyzovanými pacienty provedené Nabi Biopharmaceuticals (limitovaná účinnost)
- Merck vyvíjel V710 kandidátní vakcínu jednoduchý rekombinantní protein IsdB (Iron Surface Determinant B), protein ukotvený ve stěně (studie zastavena)
- Pfizer: SA4Ag kandidátní vakcína, složená ze 4 antigenů: clumping factor A, a virulenční faktor; transportér manganu MntC; CP5; a CP8.
 - Studie 18-85 let, k 20.3.2018 probíhá.

Měnící se epidemiologie *Clostridium difficile*

- Rostoucí incidence a závažnost
- Současné epidemie závažných onemocnění vyvolané epidemickým kmenem *C. difficile* (BI/NAP1/027) s narůstající virulencí a atb resistencí
- Osoby v riziku
 - Vyšší věk
 - Závažná chronická onemocnění
 - Imunosuprese
 - GI chirurgie
- Více onemocnění u nízkorizikových osob
 - Zdravotnický personál v komunitě, ženy kolem porodu



Clostridium difficile

Vakcína	Výrobce	Fáze	Období
IC84	Valneva Austria GmbH	1	2011-4
Clostridium difficile Toxoid Vaccine	Sanofi	1/2	2013-4
ACAM-CDIFF™	Sanofi	2	2013
ACAM-CDIFF™	Sanofi	2 – 3 schémata	2013
VLA84	Valneva Austria GmbH	2	2014-15
Clostridium difficile Vaccine Adj/non-Adj	Pfizer	2	2012-14
ACAM-CDIFF™	Sanofi	3	2014-

IC84

- IC84, rekombinantní fusion protein sestávající z upraveného toxinu A a toxinu B Clostridium difficile
- Podáván ve dvou různých dávkách 75 and 200 µg bez nebo s Al(OH)₃, aplikace i.m.
- 4 dávky ve dnech 0, 7, 28 a 56.

Nejčastější G- patogeny jako NN

Pseudomonas aeruginosa

Acinetobacter baumannii

β-laktamázu či karbapenemázu
produkující Enterobacteriaceae

ale i *Proteus*, *Providencia*, ..., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia* species

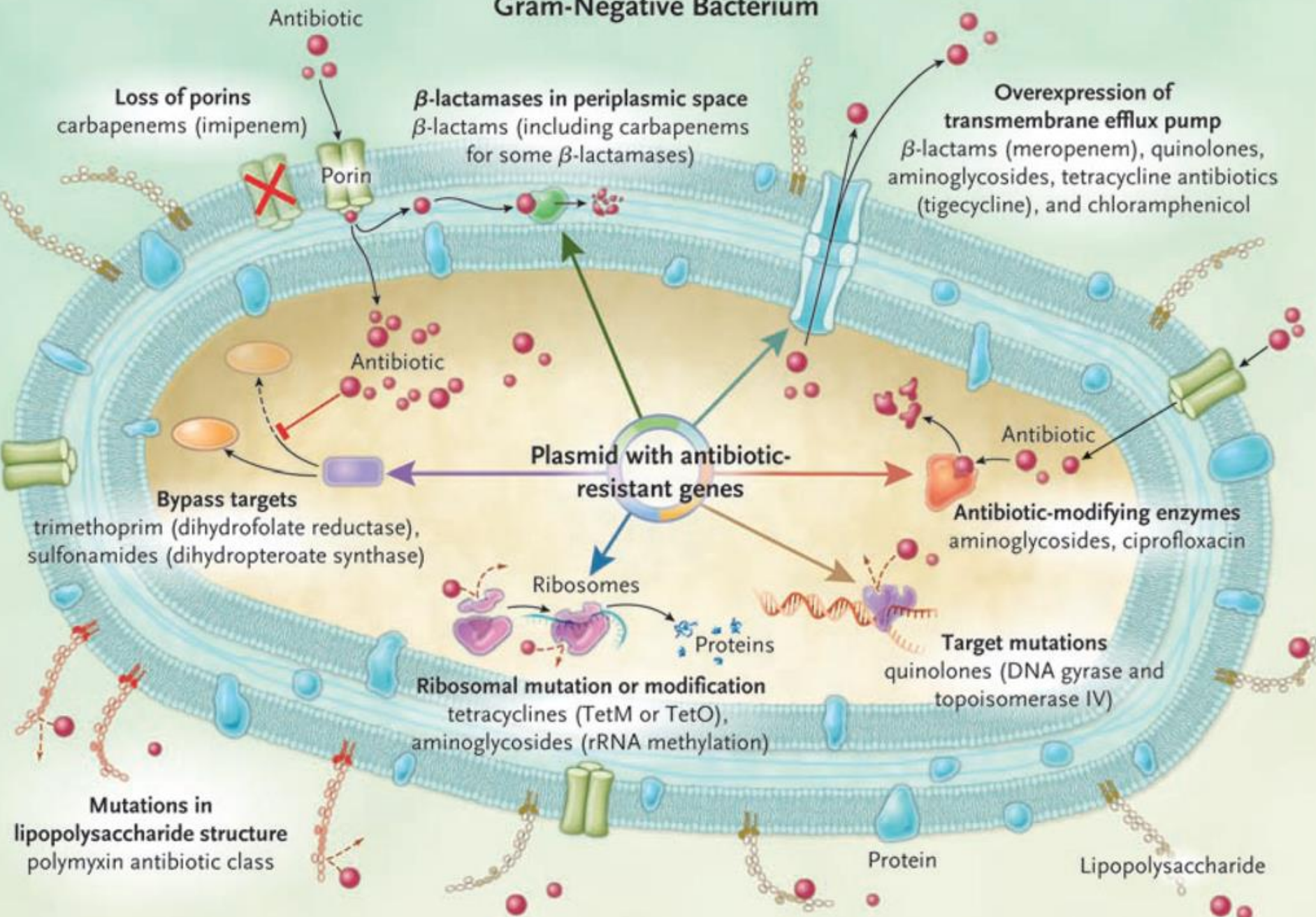
Problém: resistance na karbapenemy,
fluorochinolony a aminoglykosidy.

Percentage of bacterial isolates associated with nosocomial infection recorded during intensive care unit surveillance and reported to the National Nosocomial Infections Surveillance system, 2003.

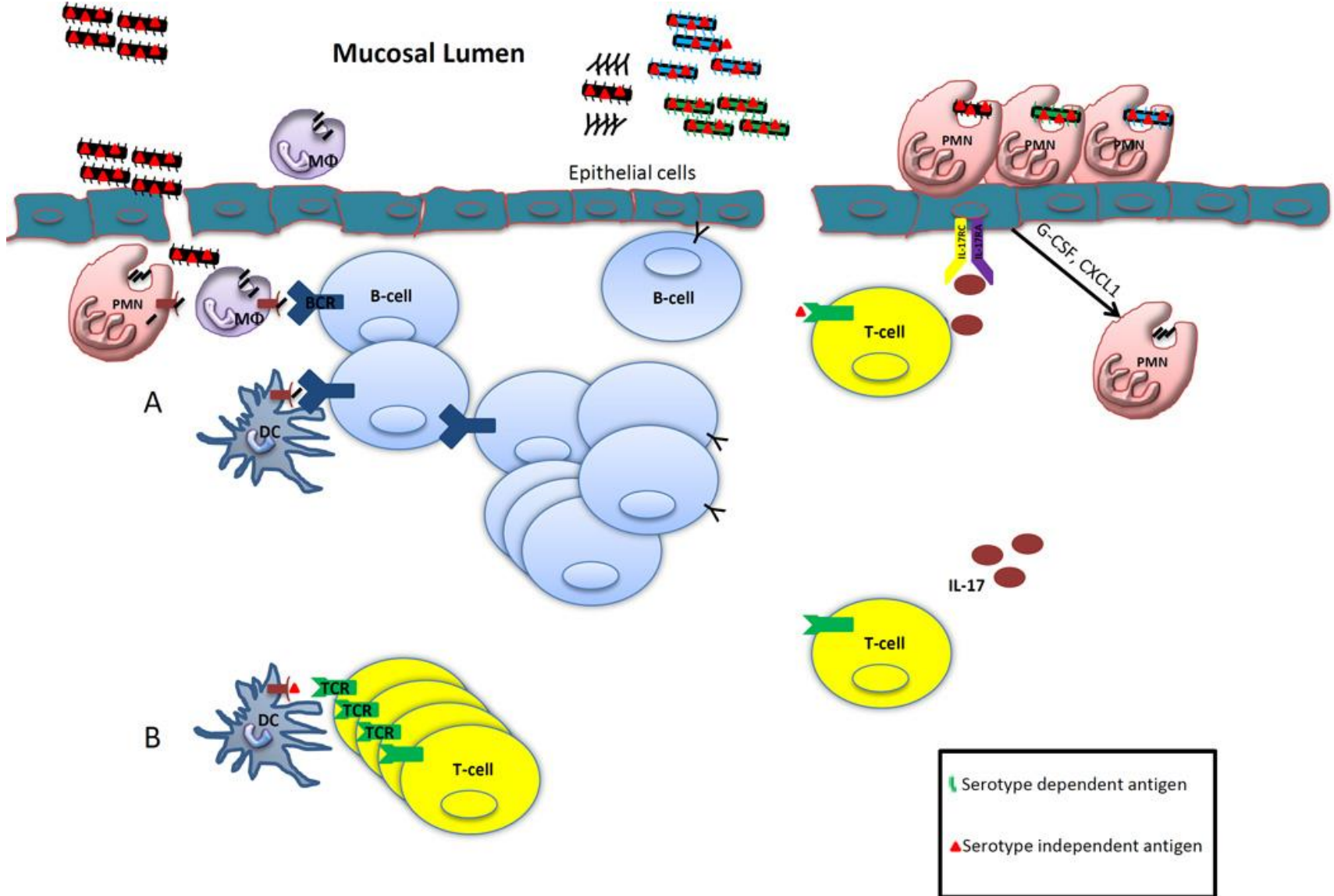
Pathogen	Percentage of isolates, by infection type			
	Pneumonia (n = 4365)	Bloodstream infection (n = 2351)	Surgical site infection (n = 2984)	Urinary tract infection (n = 4109)
Gram negative				
<i>Escherichia coli</i>	5.0	3.3	6.5	26.0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7.2	4.2	3.0	9.8
<i>Enterobacter</i> species	10.0	4.4	9.0	6.9
<i>Serratia marcescens</i>	4.7	2.3	2.0	1.6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18.1	3.4	9.5	16.3
<i>Acinetobacter</i> species	6.9	2.4	2.1	1.6
Other	14.1	3.8	9.8	10.7
Gram positive				
Coagulase-negative staphylococci	1.8	42.9	15.9	4.9
<i>Staphylococcus aureus</i>	27.8	14.3	22.5	3.6
Enterococci	1.3	14.5	13.9	17.4
Other	3.2	4.5	5.8	1.2

Robert A. Weinstein et al. Clin Infect Dis. 2005;41:848-854

Gram-Negative Bacterium



Serotypově dependentní a independentní vakcinační imunita (*K. pneumoniae*)



Výsledky I.

- gram-negativní bakterie sdílí společný lipopolysacharid
- vakcína na bázi *Escherichia coli* O111 (J5)
- orální
- přes prvotní slibné výsledky, výzkum zastaven (pouze slabá cross-protekce)



Výsledky II.

- kritické strategie: stimulace protilátek a T a B buněčné imunity k navození dlouhodobé odpovědi
- klíčový přístup: stimulace Th17 prostřednictvím imunogenních proteinů
 - vysoce konzervované proteiny zevní membrány
 - virulenční faktory



Výsledky III.

Četné studie

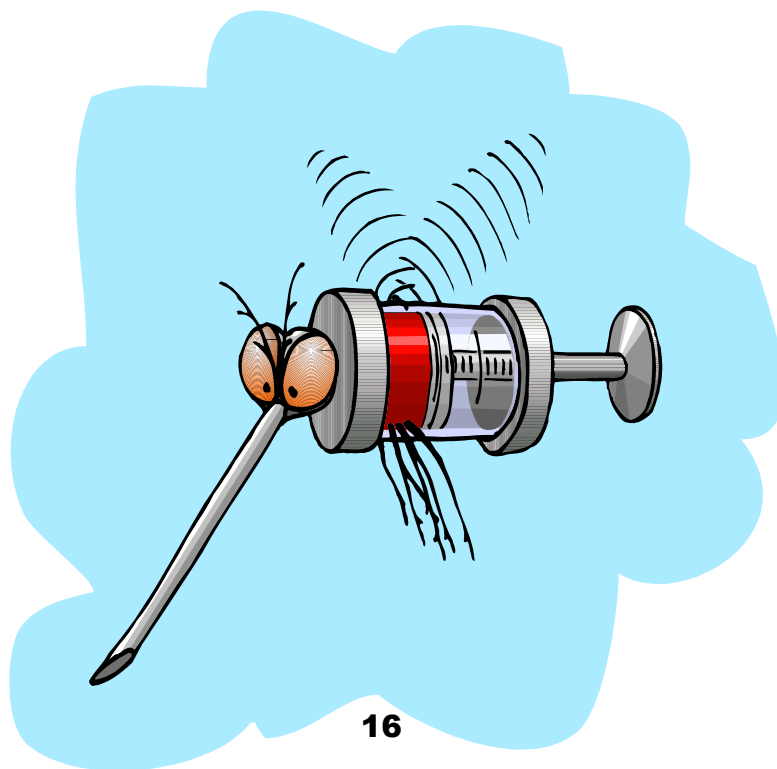
- různé formy aplikace vakcín
 - systémové
 - slizniční (Cross, AS, 2008)
- variabilní mechanismus možného působení
 - antigenicita zevní proteinové membrány
 - klasický přístup
 - genetické inženýrství (plasmidy produkující antigeny proti *Ps. Aeruginosa*)



Významné limitace: žádná z kandidátních vakcín nebyla registrována, studie fáze I s *E. coli*, nejsou kandidátní vakcíny pro *Klebsiellu*

Terapeutický přístup

Očkování zdravotníků



Očkování

- Hepatitida A a B
- Hepatida C
- HIV
- Chřipka
- MMR
- DTP

Doporučení pro očkování zdravotnických pracovníků

Vakcíny	Doporučení
<u>Hepatitis B</u>	Pokud není dokumentována serologická protekce •3-dávkové schéma (dávka #1 ihned, #2 za 1 měsíc, #3 za 5 měsíců po #2). •anti-HBs serologické testování za 1–2 měsíce po dávce #3.
<u>Chřipka (Influenza)</u>	Každoročně 1 dávka.
<u>MMR (spalničky, příušnice, zarděnky)</u>	Není-li evidence imunity 2 dávky MMR (nejméně odstup 28 dnů)

Doporučení pro očkování zdravotnických pracovníků

Vakcíny	Doporučení
<u>Varicella (Plané neštovice)</u>	Pokud není průkaz o prodělaném onemocnění nebo imunitním stavu 2 dávky s odstupem 4 týdnů.
<u>Tdap (Tetanus, Diphtheria, Pertuse)</u>	1 dávka Tdap co nejdříve, pokud nebyla aplikována předchozí dávka. Přeočkování Td každých 10 let. Těhotné zdravotnické pracovníce by měly dostat Tdap při každém těhotenství.
<u>Meningokok</u>	Ti, kteří jsou rutinně vystaveny izolátům <i>N. meningitidis</i> by měli dostat jednu dávku.

Virová hepatitida B

- V klasických schématech - není vyžadován booster
- Plošná imunizace je všeobecně akceptována
- Vakcíny shodného typu jsou zaměnitelné (Engerix-B, Recombivax)
- Selektivní tlaky na Vaccine induced escape mutanty viru
- i.d. schémata nejsou doporučována pro rychlou protekci a postexpoziční profylaxi

Odpověď na revakcinaci

- Serologické testování po rutinním očkování není nutné (doporučeno však pro zdravotnické pracovníky, chronicky hemodialyzované, HIV-infikované a jinak imunokompromitované).
- Z non-respondérů na primární 3-dávkové schéma:
 - 25%-50% odpoví na další dávku,
 - 44%-100% odpoví na 3-dávkové schéma. (vyšší odpověď je u nižších, ale měřitelných hladin po základním schématu).
- Vyšší dávky mohou, ale nemusí zvýšit ochranu.
- Intradermální aplikace je zpravidla imunogenní u nonrespondérů na i.m. aplikaci (avšak není výrobcí schválena).
- Non-respondéři mohou mít genetické predispozice.
- U hemodialyzovaných odpoví na základní schéma 67%-86%

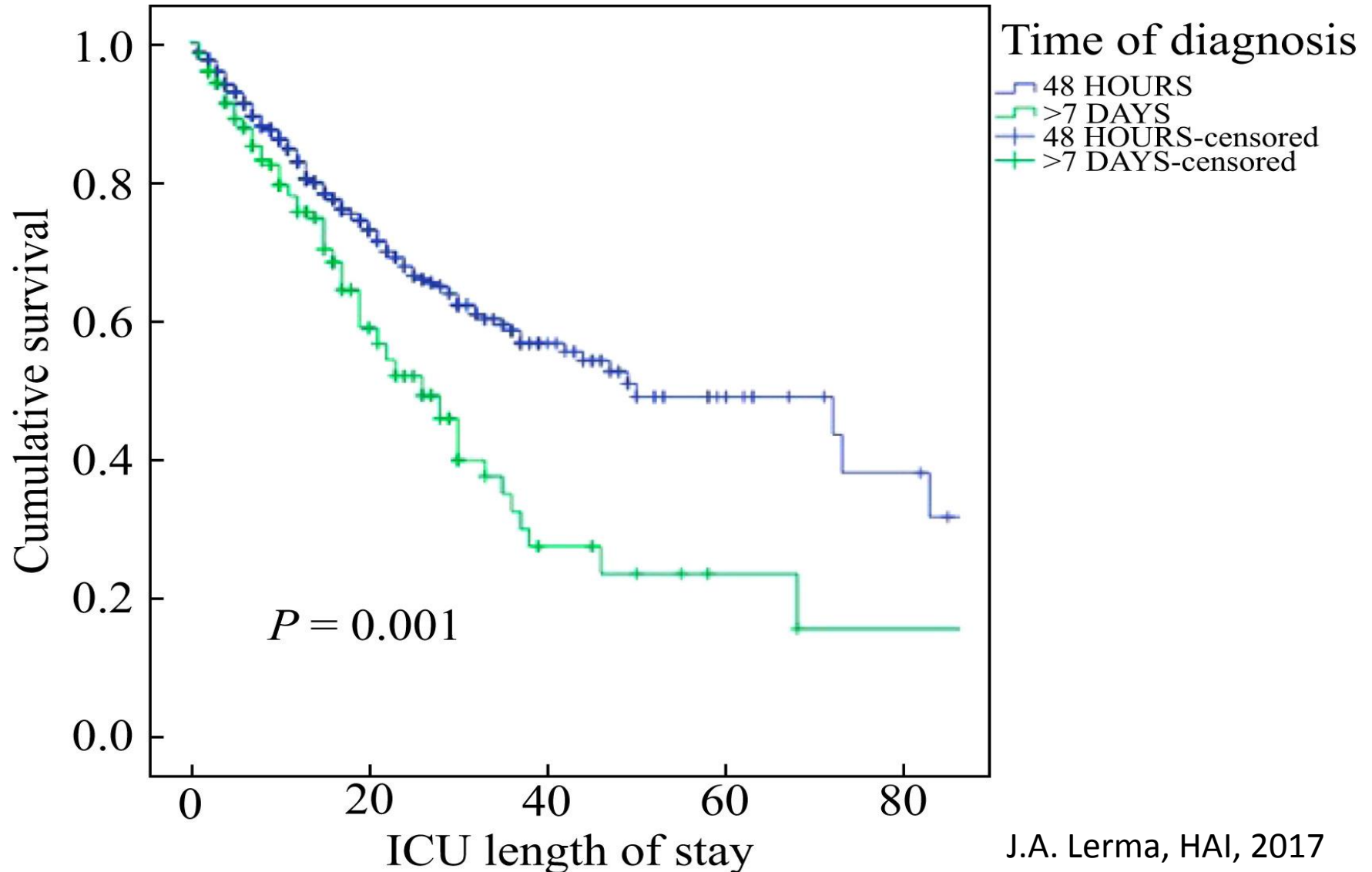
Fendrix

- Vakcína proti virové hepatitidě B
- Rekombinantní rDNA (20 µg HBsAg),
- Adjuvatní (AS04) – MPL
- Adsorbovaná (Aluminium fosfát)
- Schéma 0, 1, 2, 6 M
- Indikace: hemodialyzovaní

Benefit očkování zdravotníků proti chřipce

- U zdravých dospělých (18 až 64 let, očkování u chřipky je účinné z 60% při prevenci celkové infekce (1).
- 26% nevakcinovaných zdravotníků je ročně infikováno chřipkou (2, 3).
- Přenos chřipky od zdravotníků na pacienty byl opakovaně popsán v řadě zdravotnických zařízení (2, 3, 4).
- Influenza může být na pacienty jak u symptomatických tak i asymptomatických forem (5);
- Mnohé studie dokumentují, že zdravotničtí pracovníci většinou pokračují v pracovním procesu i s respiračním onemocněním (6, 7).

Kaplan–Meier křivka přežití kriticky nemocných pacientů na JIP s potvrzenou [influenzou A \(H1N1\)pdm09](#) získanou v komunitě nebo v nemocnici



Benefit očkování zdravotníků proti chřipce 2

- Čtyři randomizované kontrolované studie demonstrovaly, že očkování zdravotníků redukovalo v LDN mortalitu pacientů (1-4).
- Zásadní dopad je snížení mortality v sezóně s narůstající proočkovaností zdravotníků napříč studiemi (5, 6).
- V akutní péči dvě studie prokázaly, že snižující se proočkovanost zdravotníků vede ke zvýšení nozokomiálních nákaz chřipkou (6, 7).

Baseline Vaccination Rates vs Healthy People 2020 Goals: Gaps Persist

Vaccine and Target Group	Baseline Rate (Year)	Healthy People 2020 Goal
Influenza vaccine		
Noninstitutionalized adults 18 to 64 years old	25% (2008)	80%
Noninstitutionalized high-risk adults 18 to 64 years old	39% (2008)	90%
Noninstitutionalized adults 65 years old and older	67% (2008)	90%
Institutionalized adults 18 years old and older	62% (2006)	90%
Healthcare personnel	45% (2008)	90%
Pregnant women	28% (2008)	80%
Pneumococcal vaccine		
Adults 65 years old and older	60% (2008)	90%
High-risk adults under 65 years old	17% (2008)	60%
Institutionalized adults	66% (2006)	90%
Zoster vaccine		
Adults 60 years old and older	7% (2008)	30%
Hepatitis B vaccine		
Healthcare personnel	64% (2008)	90%

Intervence k zlepšení proočkovánosti mezi zdravotníky

- Vakcíny zdarma
- Odpovídající zdroje pro vakcinační kampaň
- Edukace o benefitech a rizicích imunizace
- Pohnutky a motivace pro očkování
- Imunizace k dispozici o nocích a víkendech
- Imunizace v příhodných místech (např. mítinky, společné prostory, ...)

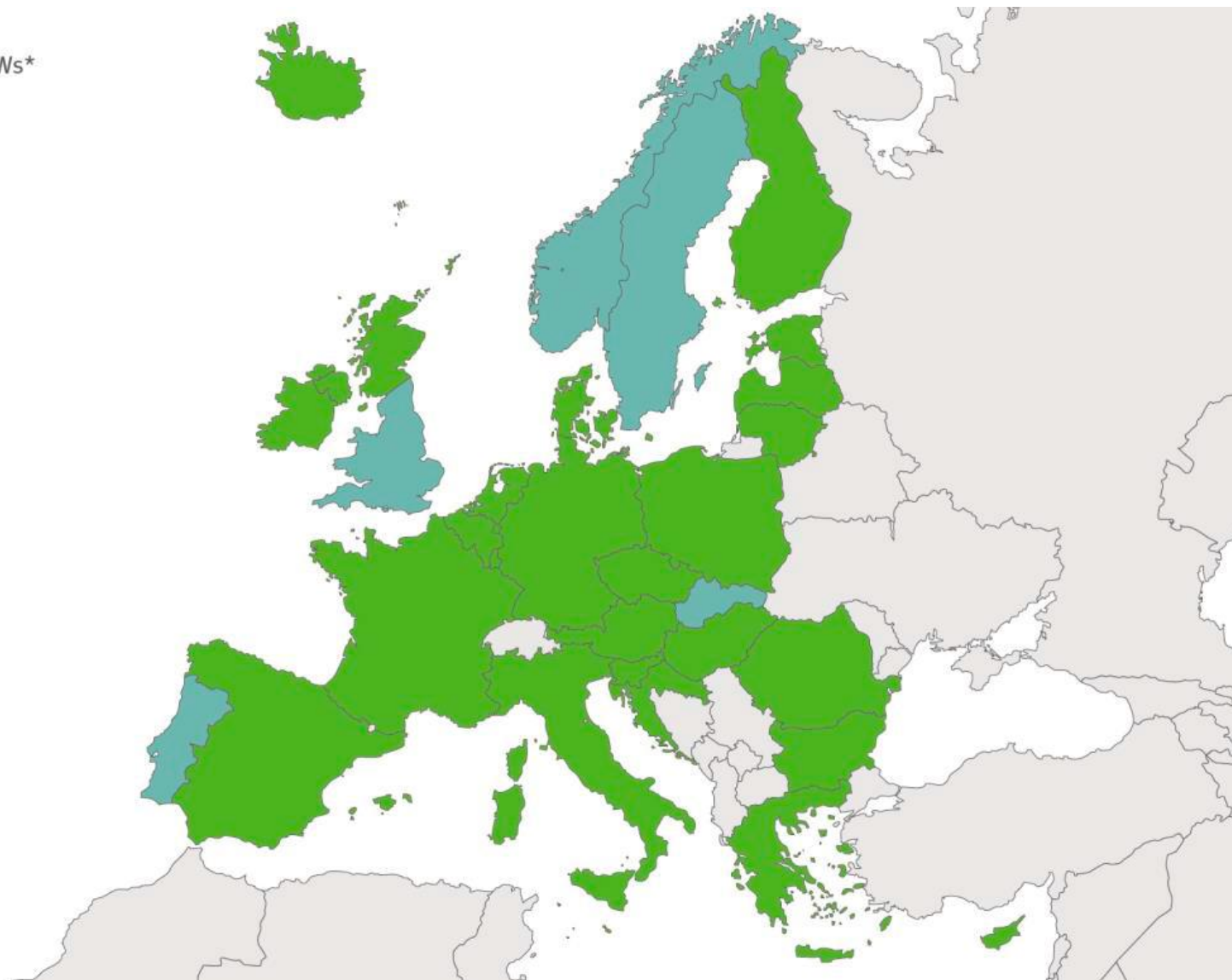
- Administrativní podpora, viditelné očkování klíčového personálu
- Sankce za neočkování
- Podmíněné zaměstnání do obdržení očkování

EU – Členské státy doporučují sezónní očkování pro zdravotníky

- Recommended for all
- Recommended for some HCWs*
- No recommendation
- Not included

Non-visible countries

- Luxembourg
- Malta



Motivátory pro očkování zdravotníků

Reasons for Accepting Vaccination
Among Health Care Personnel

Primary Reasons
≥60%

Reason	Physician %	Nurse %	Technician or Aide %	Admin. Worker %	Medical Student %
Fear of getting influenza	77	77	60	71	75
Fear of transmission to patients	78	59	60	36	64
Vaccine is safe	77	56	42	38	63
Vaccine is effective	70	55	47	36	59
Vaccine was free	44	54	49	62	76
Close contact with high risk person at home	45	56	42	43	9
Convenient	28	38	44	45	53

Přístup k zdravotnických pracovníků k očkování proti pandemické chřipce A/H1N1

Česká zkušenost z H1N1 2009 pandemie

- Přesvědčování zdravotníků, aby přijali novou vakcínu nebylo jednoduché
- Vyvrácení desinformací o očkování proti chřipce
- Bariéry v souvislosti s bezpečností vakcín
- Různé vakcíny pro VIP a ostatní, důkaz špatné bezpečnosti
- Vakcíny nejsou dostatečně otestovány – nejsme pokusní králíci
- Nutná edukace o bezpečnosti vakcíny

