

Intradermálna vakcína proti chrípke – vakcína budúcnosti

MUDr. Mária Avdičová, PhD.

Odbor epidemiológie, Regionálny úrad verejného zdravotníctva, Banská Bystrica

Inaktivované vakcíny proti chrípke sa používajú viac ako 60 rokov. Bežné, v súčasnosti používané trivalentné inaktivované vakcíny proti chrípke chránia každoročne stovky miliónov ľudí na celom svete, avšak proporcia chránených je stále príliš malá, a to najmä medzi mladšími dospelými. Kontinuálny program očkovania je stále potrebný, pretože chrípka patrí medzi vážne choroby najmä pre starších ľudí. Riziko vážnych komplikácií alebo úmrtí je vyššie u starších a u tých osôb, ktoré trpia na chronické ochorenia (astma, diabetes, srdcovocievne ochorenia, ...). Mortalita súvisiaca s chrípkou stále stúpa čiastočne preto, že populácia za ostatných 20 rokov sústavne starne. Sanofi Pasteur za použitia jednoduchého a spoľahlivého intradermálneho mikroinjekčného systému vyvinul novú vakcínu proti sezónnej chrípke s vyššou imunogenicitou pre starších, od ktorej sa očakáva, že sa presadí pri posilnení ochrany proti chrípke. ID vakcína by mala byť braná do úvahy ako alternatíva intramuskulárnej vakcinácie, ktorá priaznivo zvýši jej akceptáciu medzi zdravými dospelými.

Kľúčové slová: chrípka, intradermálna vakcína, mikroinjekčný systém.

Intradermal influenza vaccine – the vaccine for the future

Inactivated Influenza vaccines have been used for more than 60 years. The current trivalent inactivated influenza vaccines protect hundreds of millions of people worldwide every year, but coverage rates are still too low, especially among younger adults. A continuing programme of vaccination is needed because influenza remains a serious disease, mainly in the elderly. The risk of serious complication or death is highest among the elderly and those with chronic illnesses (asthma, diabetes, cardiovascular disease, etc.) influenza related mortality has increased substantially in the past 20 years, partly because of the aging population. Using a simple and reliable intradermal injection system, Sanofi Pasteur has developed a new seasonal influenza vaccine with superior immunogenicity for the elderly, which is expected to translate into improved protection against influenza. The ID vaccine should also be considered as an alternative to intramuscular vaccination to favour increased uptake among healthy adults.

Key words: influenza, intradermal vaccine, microinjection system.

Via pract., 2009, 6 (12): 506–508

Intradermálna vakcinácia

Novú generáciu intradermálnej (ID) vakcíny proti chrípke – IDflu predstavujú dva typy vakcíny podľa rôzneho obsahu antigénu:

- **vakcína pre mladých dospelých** od 18 do 59 rokov veku obsahuje 9 µg hemagglutínínu (HA) v jednej dávke. Táto formúla je určená na ID podanie vakcíny, ktorá zodpovedá efektívnosťou štandardnej intramuskulárne (IM) vakcíne, ktorá vytvára účinnosť od 70 do 90 %;
- **pre dospelých 60-ročných a starších** obsahuje ID vakcína 15 µg HA v jednej dávke. Účinnosť IM vakcíny u dospelých nad 60 rokov veku sa odhaduje na 50 až 60 %. Z tohto dôvodu bola vyvinutá vakcína s vyššou koncentráciou a novým spôsobom podania s cieľom zvýšiť imunogenicitu (1).

IDflu obsahuje inaktivovaný štiepený vírus (split) obsahujúci antigény kmeňov vírusu chrípky určených pre danú sezónu Svetovou zdravotníckou organizáciou. V dávke 0,1 ml sú kmene pomnožené na oplodnených slepačích vajciach. Séroprotektia sa pri vakcíne IDflu dosiahne zvyčajne do 2 až 3 týždňov. Pretrvávanie

postvakcinačnej imunity homológnych kmeňov alebo kmeňov priamo súvisiacich s vakcínou je rôzne, ale zvyčajne trvá 6 – 12 mesiacov.

Mikroinjekčný systém sa ukazuje ako vhodný a jednoduchý na použitie, štúdiami sa dokázalo, že vakcína je týmto systémom úplne vpravená do kože (2).

Prečo intradermálne podanie?

Koža je ideálnym miestom na aplikáciu. Je prvou líniou obrany proti patogénom. Keďže koža prichádza do styku s okolitým prostredím, zohráva dôležitú úlohu pri ochrane proti patogénom. Zatiaľ čo **epidermis**, ako najvrchnejšia vrstva kože, pôsobí ako fyzikálna bariéra, **dermis** je kľúčovou imunitnou vrstvou kože vďaka hustej sieti krvných a lymfatických ciev a vysokej hustote imunitných buniek.

Dermis je hlavným miestom bunkovej výmeny a výmeny tekutín. Značná zásoba krvi podporuje **rozsiahlu a rýchlu prepravu imunitných buniek**. Rozsiahle a úzko spojené lymfatické cievy zásobenie poskytuje imunitným bunkám a antigénnym časticiam voľný prístup do lymfatických uzlín. Dermis **obsahuje mnoho**

imunitných buniek, najmä T buniek, žírnych buniek, makrofágov a dendritických buniek (DB). Dermálne DB sú obzvlášť početné a schopné účinne vyvolať imunitnú odpoveď. Dermis je preto vysoko reaktívna imunokompetentná vrstva (2, 4). Dermis poskytuje vďaka svojmu umiestneniu, štruktúre a fyziológii priamy prístup do imunitného systému. Z tohto dôvodu sa predpokladá, že intradermálna aplikácia vyvolá účinnú imunitnú odpoveď na podaný antigén (5, 6).

Význam dendritických buniek

Dendritické bunky sú najpotentnejšie antigén prezentujúce bunky (APB) v organizme. Sú v súčasnosti intenzívne skúmané, pretože zohrávajú dôležitú úlohu pri regulácii vrodenej a získanej imunitnej odpovede (5).

Pri vrodenej imunitnej odpovedi uplatňujú **DB** jedinečné funkčné vlastnosti. Po agresii **produktujú imunitu zvyšujúce cytokíny**, tzv. posilňujúce bunky vrodenej imunity, čím prispievajú k prvotným fázam nešpecifickej imunitnej obrany proti patogénom.

Čo sa týka **získanej imunitnej odpovede**, **DB** sú definované ako najpotentnejšie a najvše-

strannejšie APB v imunitnom systéme. Zohrávajú **rozhodujúcu úlohu pri antigén-špecifickej odpovedi**. Antigény sú najprv spracované dendritickými bunkami a prezentované lymfocytom. Charakteristický endocytový systém DB umožňuje prijať veľký počet antigénov pre rýchlu a efektívnu prezentáciu. Na proliferáciu a diferenciaciu T buniek je potrebných relatívne málo DB a malé množstvo antigénu. DB tiež môžu priamo aktivovať B bunky. Zohrávajú preto kľúčovú úlohu pri aktivácii humorálnej imunity. Celkovo DB **kontrolujú rozsah, kvalitu a pamäť získanej imunitnej odpovede** na infekciu.

Mechanizmus vzniku imunitnej odpovede

Predpokladá sa, že **dobranie antigénu intradermálnou aplikáciou** zapája rôzne populácie dendritických buniek.

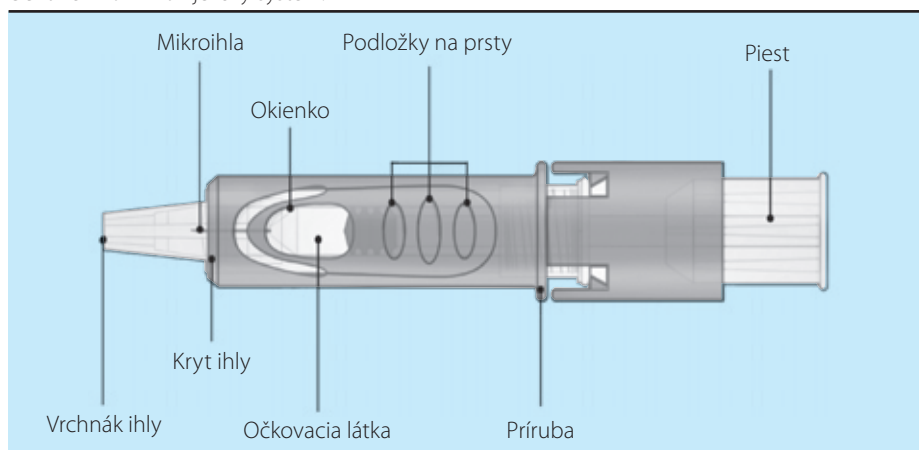
Ako prvé sa zapájajú dermálne DB. **Antigény** sú po vstupe do dermis **zачytené dermálnymi DB** a cez lymfatický systém **dopravené do regionálnych lymfatických uzlín**, kde dozrievajú. Podľa posledných informácií môžu byť **zapojené ďalšie dve cesty**:

- vďaka veľkému počtu krvných kapilár v dermis môžu byť **antigény zachytené aj derivovanými krvnými monocytmi**, ktoré sú v koži prijaté prozápalovým stimulom;
- vďaka hustému lymfatickému cievnemu zásobeniu dermis sa **môžu rozpustné antigény** priamo **presúvať cez lymfatické cievy do lymfatickej uzliny**, kde sú zachytené DB nachádzajúcimi sa v lymfatickej uzline.

Spracované antigény sú v lymfatickej uzline prezentované dendritickými bunkami kľúčovým naivným T a B bunkám, čím sa tieto aktivujú. Antigén-špecifické CD4 + T bunky po aktivácii proliferujú a diferencujú sa. Pôsobia spoločne s B bunkami, aby podporili vlastnú diferenciaciu na bunky produkujúce špecifické protilátky. Nakoniec antigén-špecifické B bunky vyprodukujú veľké množstvo špecifických rozpustných protilátok (3, 2, 5, 6), a tak sú hlavné zložky získanej imunitnej odpovede na mieste. Protilátky cirkulujú v tele a sú pripravené rozpoznať a naviazať sa na svoje špecifické antigény. Okrem toho sú antigén-špecifické pamäťové T a B bunky pripravené reaktivovať sa a vyprodukovať ďalšie protilátky vždy, keď známe antigény napadnú telo. Týmto je po prvotnom vystavení zabezpečená dlhotrvajúca schopnosť reagovať, t.j. máme výborne fungujúcu imunitnú pamäť (6).

Zatiaľčo sa skúmajú nové perspektívy vývoja vakcín, od ID aplikácie sa očakáva, že zvýši akti-

Obrázok 1. Mikroinjekčný systém.



váciu DB a následne imunitnú odpoveď, aby sa zabezpečila účinná ochrana (5, 6).

Mikroinjekčný systém

Vďaka svojej 1,5 mm dlhej mikroiuhle o hrúbke 0,31 mm, ktorá je najmenej 10-krát menšej ako klasická intramuskulárna ihla, je **mikroinjekčný systém (MIS)** navrhnutý pre **podanie presného obsahu** priamo do dermálnej vrstvy. Systém je zložený z predplnenej striekačky obsahujúcej dávku 0,1 ml vakcíny – teda s menším objemom v porovnaní s intramuskulárnou (IM) vakcínou. Povrch striekačky, ktorý prichádza do styku s kožou, obmedzuje hĺbku vpichu na 1,5 mm od povrchu kože. Je dokázané, že táto 1,5 mm hlboká aplikácia do deltoidného svalu, ako odporúčaného miesta aplikácie vakcíny, zabezpečuje dodanie presnej dávky antigénu priamo do dermis, a to u všetkých dospelých pacientov bez ohľadu na vlastnosti tela (vek, pohlavie, etnický pôvod a index hmotnosti) (6). Vakcína sa aplikuje jednoducho kolmo na kožu. Na dosiahnutie úspešnej a presnej aplikácie nie je potrebný žiadny špeciálny výcvik (4, 6).

Tabuľka 1. Nežiaduce účinky v spojitosti s IDflu.

| Orgánová trieda | Veľmi časté | Časté | Menej časté | Zriedkavé | Veľmi zriedkavé |
|--|---|---|-------------|-----------------------|-----------------|
| Poruchy nervového systému | Boleť hlavy | | | Parestézia, neuritída | |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | | | Potenie | Pruritus, vyrážka | |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | Boleť svalov | | Boleť kĺbov | | |
| Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania | Miestne reakcie: sčervenanie*, indurácia, opuch, pruritus, bolesť | Nepokojnosť, triaška, horúčka, miestne reakcie: ekchymóza | Únava | | |

Vysvetl. * V niektorých prípadoch miestne sčervenanie trvalo až 7 dní.

Z hľadiska bezpečnosti je dôležité, že po aplikácii je možné ručne **aktivovať ochranný systém ihly**. Minimalizuje sa tak riziko poranenia o ihlu a zabráni sa nedovolenému opakovanému použitiu. Vďaka krátkej ihle sa navyše znižuje riziko lokálneho neurovaskulárneho poranenia. Z tohto dôvodu nie je potrebná aspirácia ani od-vzdušnenie (6). Mikroiuhla poskytuje komfort pre pacienta. Vďaka veľmi krátkej, tenkej a minimálne invazívnej ihle MIS je možné výrazne zmierniť až vylúčiť strach z injekcie alebo bolesti (7).

Jedna z hlavných výhod MIS je spojená so spôsobom vniknutia do kože a podaním presnej dávky antigénu. Navyše je jednoducho použiteľný a poskytuje bezpečnosť pre pacientov aj zdravotníkov. Tento inovatívny mikroinjekčný systém je dôležitý pre otvorenie potenciálu ID očkovania s vyvolaním účinnej ochrany (2, 3, 4, 6).

Kontraindikácie a nežiaduce účinky

Kontraindikácia podania IDflu vakcíny je precitlivosť na liečivá, t. j. na ktorúkoľvek po-

mocnú látku (vajcia, kuracie proteíny, neomycín, formaldehyd, oktoxinol 9). U pacientov s horúčnatým ochorením alebo akútnou infekciou je potrebné imunizáciu odložiť. ID FLU sa môže podávať súčasne s inými očkovacími látkami.

Bezpečnosť IDflu bola hodnotená v 2 otvorených randomizovaných klinických štúdiách, v ktorých bola injekcia IDflu podaná 2 974 osobám. Bezpečnosť bola hodnotená u všetkých osôb počas prvých 3 týždňov po očkovaní a počas šesťmesačného sledovania sa zhromaždili údaje o závažných nežiaducich reakciách. Najčastejšie reakcie vyskytujúce sa po podaní očkovacej látky boli lokálne reakcie v mieste vpichu injekcie. Viditeľné miestne reakcie boli po intradermálnom podaní častejšie, než u porovnávanej očkovacej látky podávanej intramuskulárne. Väčšina reakcií spontánne ustúpila do 1 až 3 dní po nástupe.

Systémový bezpečnostný profil IDflu je **podobný ako u porovnávanej očkovacej**

látky podávanej intramuskulárne. Po opakovaných každoročných injekciách je bezpečnostný profil IDflu podobný predchádzajúcim injekciám.

Záver

V súčasnosti sa považuje za kľúčové posilniť očkovanie proti chrípke a zároveň používať systémy s minimálnym rizikom pre očkovaných i očkujúcich.

Koža ako jedna z kľúčových imunokompetentných oblastí ľudského tela zabezpečí účinnú imunitnú odpoveď a spolu s inovatívnym mikroinjekčným systémom povedie k vysokoúčinnému bezpečnému a jednoduchému očkovaní.

Pre prípad pandémie bude možné vďaka zníženému obsahu vakcíny pri intradermálnom podaní zaočkovať niekoľko-násobne viac osôb ako pri klasickom IM podaní. (0,1 vs. 0,5 ml). Z tohto pohľadu sa ID FLU vakcína javí ako vakcína budúcnosti.

Literatúra

1. Nichol KL. The efficacy, effectiveness and cost effectiveness of inactivated influenza virus vaccines. *Vaccine* 2003; 21(16): 1769–1775.
2. Laurent PE, et al. Evaluation of the clinical performance of a new intradermal vaccine administration technique and associated delivery system. *Vaccine* 007; 25: 8833–8842.
3. Lambert PH, Laurent PE. Intradermal vaccine delivery: Will new delivery system transform vaccine administration? *Vaccine* 2008; 26 (26): 3197–3208.
4. Nicolas JF, Guy B. Epidermal and intradermal vaccination, from immunology to clinical practise. *Expert Rev Vaccines* 2008; 7(8): 211–222.
5. Steinma RM Hemmi H. Dendritic cells: translating innate to adaptive immunity. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006; 311: 17–58.
6. Rossi M, Young JW. Human dendritic cells potent antigen-presenting cells at the crossroads of innate and adaptive immunity. *J Immunol* 2005; 175(3): 1373–1381.

MUDr. Mária Avdičová, PhD.

Odbor epidemiológie RÚVZ
Cesta k nemocnici 1
975 56 Banská Bystrica
maria.avdicova@gmail.com



Tlačová správa

Milión vakcín proti pandemickej chrípke

Bratislava, 2. december 2009

Spoločnosť Sanofi Pasteur SA so sídlom vo francúzskom Lyone – divízia vakcín skupiny sanofi-aventis – podpísala 30. novembra 2009 so Správou štátnych hmotných rezerv (SŠHR) SR Zmluvu o dodaní vakcíny proti pandemickému kmeňu chrípkového vírusu A(H1N1). Sanofi Pasteur dodá Slovenskej republike milión dávok neadjuvantných vakcín proti pandemickému kmeňu chrípkového vírusu A(H1N1) pod obchodným názvom Panenza®. Dohodnutá cena je 7,60 eur za jednu vakcínu vrátane nákladov na distribúciu, striekačiek a ihliel na aplikáciu.

Panenza® je neadjuvantná vakcína obsahujúca inaktivovaný monovalentný chrípkový vírus A California 7/2009 (H1N1) 2009, 15 mcg antigénu v dávke, je indikovaná pre aktívnu imunizáciu osôb starších ako 6 mesiacov proti chrípke spôsobenej pandemickým vírusom A(H1N1) 2009.

Vakcína bola riadne zaregistrovaná v šiestich európskych krajinách 16. novembra 2009 – v Belgicku, Francúzsku, v Nemecku, Taliansku, Luxembursku a Španielsku. Na základe platnej európskej legislatívy a Zákona o lieku a zdravotníckych pomôckach 140/1998 Z. z., v prípade registrácie v iných krajinách Európskej únie je však možné túto vakcínu doviezť na Slovensko na základe súhlasu MZ SR a ŠÚKL.

Neadjuvantná vakcína Panenza® (bez obsahu pomocných látok) má oproti adjuvantnému typu vakcíny (s obsahom pomocných látok) viacero výhod. Vakcína neobsahuje prídavné látky a je v suspenzii, ktorá nevyžaduje pred podaním riedenie a je pripravená na okamžité použitie – na rozdiel od adjuvantnej vakcíny, ktorú je nutné pred aplikáciou riediť. Adjuvantná vakcína je po otvorení ampulky použiteľná pri správnom uskladnení 7 dní – na rozdiel od adjuvantnej vakcíny, u ktorej po zmiešaní je potrebné ju použiť do 24 hodín po otvorení.

Spoločnosť Sanofi Pasteur garantuje pre všetky svoje vakcíny bezpečnosť, ktorá je uvedená v registračnom rozhodnutí. Vakcína Panenza® bola schválená na základe zhodnotenia údajov z klinických štúdií realizovaných vo Francúzsku a Fínsku na dospelých a deťoch od 6 mesiacov veku. Bezpečnostný profil vakcíny Panenza® bol podobný profilu trivalentnej sezónnej vakcíny proti chrípke. Parametre imunitnej odpovede u dospelých a detí starších ako 3 roky preukázali, že jedna dávka monovalentnej vakcíny proti chrípke A(H1N1) 2009 Panenza® vyvoláva 21 dní po vakcinácii vysokú protilátkovú odpoveď, ktorá je považovaná za protektívnu. Vakcína splnila tri imunologické kritériá Európskej liekovej agentúry (EMA). V závislosti na veku očkovanej osoby môže byť indikovaná jedna alebo dve dávky prípravku.