

Kumulativní počty zemí a oblastí hlásících přenos Zika vironových infekcí v letech 2007–2014 a od 1. ledna 2015 do 31. srpna 2016 podle WHO regionů

ECDC PŘEDPOKLÁDÁ, ŽE V DŮSLEDKU ROZŠÍŘENÍ VEKTORU V AMERICE STOUPNE PRAVDĚPODOBNOST PŘENOSU ZIKA VIRU DO EVROPY

Z OBSAHU

POLYMORFISMUS BORDETELLA PERTUSSIS A VÝVOJ NOVÝCH OČKOVACÍCH LÁTEK PROTI PERTUSI

Zavedení očkování proti pertusi do pravidelného očkovacího kalendáře významně snížilo dětskou úmrtnost a nemocnost na toto onemocnění...

BEZPEČNOSTNÍ RIZIKO FORMALDEHYDU A STABILIZÁTORŮ VE VAKCÍNÁCH

Formaldehyd, jako chemická látka, slouží k inaktivaci bakterií, virů nebo odstranění toxicity bakteriálních toxinů použitých při výrobě vakcín...

ZAVÁDĚNÍ MENB VAKCÍN V ČESKÉ REPUBLICĚ A VE SVĚTĚ

Invazivní meningokoková onemocnění (IMO) jsou celosvětově významnou příčinou morbidity i mortality především u malých dětí...

WHO SITUAČNÍ ZPRÁVA: ZIKA VIRUS MIKROCEFALIE A GUILLAIN-BARRÉ SYNDROM

Globální rizika šíření Zika viru zůstávají beze změn. Geografická expanze a celková incidence Zika viru v roce 2016 narůstala postupně od dubna až do srpna...

ZÁŠKRT OPĚT AKTUÁLNÍ

V roce 1925 se město Nome (Aljaška, Sewardův poloostrov) stalo jedním z nejdlejších, ale přitom nejsledovanějších míst světa...

Polymorfismus *Bordetella pertussis* a vývoj nových očkovacích látek proti pertusi

Polymorphism of *Bordetella pertussis* and developing new pertussis vaccines

MUDr. Kateřina Fabiánová, Ph.D.^{1,2}

¹Státní zdravotní ústav, Centrum epidemiologie a mikrobiologie, Praha

²Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Praha

Souhrn:

Pertuse je významnou příčinou nemocnosti a úmrtnosti u dětí. Acelulární vakcíny jsou považovány za bezpečné, ale přibývá důkazů, že acelulární vakcíny nejsou schopny onemocnění pertusis dostatečně kontrolovat. Je třeba stávající vakcíny zlepšit nebo vyvinout nové, účinnější vakcíny.

Klíčová slova: pertuse, celobuněčná a acelulární vakcína, polymorfismus, *Bordetella pertussis*

Summary:

Pertussis is a significant cause of childhood morbidity and mortality. Acellular pertussis vaccines are considered safer but there is growing evidence that the acellular vaccines are unable to optimal control of pertussis disease. It is necessary to improve current vaccines and to develop new, more effective vaccines.

Key words: pertussis, whole-cell and acellular vaccine, polymorphism, *Bordetella pertussis*

Vakcinologie 2016;10(4):150–154

Úvod

Zavedení očkování proti pertusi do pravidelného očkovacího kalendáře významně snížilo dětskou úmrtnost a nemocnost na toto onemocnění. Nikdy se však nepodařilo onemocnění dostat zcela pod kontrolu. Od 80. let dvacátého století navíc narůstá v rozvinutých státech nemocnost pertusis, a to ve všech věkových skupinách. Nárůst onemocnění pertusis se objevuje v zemích s dobrou proočkovaností, a to nejen ve státech, kde se očkuje acelulární pertusovou vakcínou, ale i tam, kde se dosud používá celobuněčná pertusová vakcína. Alarmující je zejména nárůst nemocnosti a úmrtnosti u dětí do jednoho roku života (1, 2, 3, 4). Výsledky molekulární analýzy klinických izolátů *Bordetella pertussis* naznačují, že v postvakcinačním období převládají nové linie, které souvisejí se vzestupem nemocnosti v některých evropských zemích (5, 6, 7, 8, 9). Byla vyslovena hypotéza, že v postvakcinačním období se vyskytují nové, „úspěšné“ klony *B. pertussis*, které se mohou šířit i v očkované populaci (10). Pro další prevenci a kontrolu nad onemocněním je nezbytné udržení vysoké proočkovanosti populace a vývoj nových, lepších vakcín (11).

Příčiny návratu pertuse

Pertuse je závažné bakteriální, vysoce nakažlivé onemocnění respiračního traktu. Onemocnění bylo a je nejrizikovější pro malé neočkované nebo neúplně očkované děti vzhledem k možnému rozvoji závažných komplikací i případnému úmrtí. Vývoj očkovací látky proti pertusi byl proto zahájen již krátce po objevení *B. pertussis* na začátku dvacátého století. První generace vakcín proti pertusi, celobuněčné (wP), obsahovaly suspenzi celých usmrcených bakterií *B. pertussis*. Tyto vakcíny se začaly používat ve 40. letech dvacátého století a používají se v mnoha očkovacích schématech dodnes. Podle údajů Světové zdravotnické organizace (WHO) je 74 % všech dětí ve světě stále očkováno celobuněčnou vakcínou. Od 90. let dvacátého století se zejména v rozvinutých státech používají pertusové vakcíny druhé generace, bezpečnější, acelulární (aP), které podle složení obsahují 1–5 bakteriálních antigenů: pertusový toxin (PT), pertaktin (Prn), filamentózní hemaglutinin (FHA) a fimbrie 2 a 3 (Fim2 a Fim3).

Trend nárůstu onemocnění pertuse byl pozorován ještě před přechodem z wP na aP vakcíny, nicméně po zavedení aP vakcín

do očkovacích kalendářů počet případů rekordně narostl. Za jednu z hlavních příčin návratu pertuse je obecně považováno vyvanutí imunity. Jedinci se po očkování a po onemocnění v důsledku vyvanutí imunity stávají po určité době opět vnímavější vůči infekci a může u nich dojít k onemocnění. V recentní studii Klein et al. (12) prokázali, že po páté dávce aP vakcíny se pravděpodobnost infekce pertusis (odds ratio) zvyšuje každý rok 1,42×. Witt et al. (13) zaznamenali nárůst onemocnění ve věku 8–12 let a účinnost vakcíny v této věkové kategorii pouze 24 %. Na arteficiálním nárůstu počtu případů se však podílí také zlepšení surveillance pertuse a dostupnější a citlivější laboratorní diagnostika, které umožňují rychlejší a přesnější stanovení příčiny onemocnění, a to i takových, která by dříve zůstala nediagnostikována (14). K lepšímu zachytu onemocnění vede rovněž zlepšení a zpřesnění hlášení onemocnění dané zvýšeným povědomím laické a odborné veřejnosti o stále častějším výskytu pertuse nejen u dětí, ale také u adolescentů a dospělých. Mezi další faktory recentního vzestupu nemocnosti pertuse se řadí nízká proočkovanost populace; studie koloradské dětské populace ukázala, že děti rodičů,

kteří nenechávají své děti očkovat proti pertusi, jsou ve vysokém riziku laboratorně potvrzené pertuse (15). Spolu s uvedenými faktory se na nárůstu případů pertuse účastní také nižší přirozené „boostrování“, tedy pokles přirozeného posilování imunity po kontaktu s divokými kmeny *B. pertussis* kolujícími v populaci, jak tomu bylo v období před zahájením očkování (16).

Možnost adaptace *B. pertussis* a její vliv na vyvanutí imunity byly dlouho podceňovány. Nicméně o polymorfismu *B. pertussis* se zmiňoval již v roce 1907 Jules Bordet v souvislosti s opakovaným pasážováním a aglutinací (17). Mezi hlavní důvody nedostatečné účinnosti současně používaných vakcín proti pertusi se uvádí zejména postvakcinační selekce nových linií *B. pertussis* (vaccine escape), adaptace *B. pertussis* na očkovací látku, genetické změny v populaci kolujících kmenů bordetel a antigenní odlišnost vakcinačních kmenů od kmenů kolujících v dané populaci. Spektrum antigenů obsažených v aP vakcínách není podle některých studií dostatečné pro navození adekvátní imunitní odpovědi (18). Navíc studie na primátech potvrzují, že aP vakcíny chrání před onemocněním pertusí, ale nezabrání infekci *B. pertussis*.

Klinické izoláty *B. pertussis* zachycené v současné době vykazují změny oproti kmenům z prevakcinačního období (19). Polymorfismus u recentně kolujících izolátů byl popsán v genech *B. pertussis* kódujících zásadní faktory virulence; u podjednotky pertusového toxinu A, pertaktinu, tracheálního kolonizujícího faktoru A a také u podjednotek pro fimbrie. Některé kmeny neexprimují faktory virulence, dříve považované za nezbytné, a přesto zůstávají infekční. Nejdůležitější změny v populaci *B. pertussis* za posledních 60 let ukazují tabulka 1.

Nedávná epidemie pertuse v severských státech Evropy je spojována s klonální expanzí odlišných kmenů *B. pertussis* (20). Významné změny byly nalezeny v Nizozemsku mezi kmeny bordetel z období před zahájením očkování a kmeny zachycenými v průběhu očkování. Po zavedení

očkování se původní vysoká genotypová diverzita bordetel v nizozemské populaci snížila, a to v roce 1960 a podruhé v roce 1980. Bylo zjištěno, že redukce genotypové diverzity byla způsobena antigenně odlišnými kmeny bordetel. Antigenní změny se objevily u povrchových proteinů bordetel. Kmeny obsahující nevakcinační typ pertaktinu a podjednotky pro pertusový toxin byly nalezeny v 90 % u klinických izolátů z období 1990–1996. Očkováním se tak vyseletovaly kmeny odlišné od kmenů vakcinačních (21). V Nizozemsku byl potvrzen nárůst nemocnosti pertusí spojený s výskytem více virulentních kmenů *B. pertussis*, které nesou novou alelu pro promotor pertusového toxinu zodpovědnou za zvýšenou produkci pertusového toxinu (6, 7, 8).

Studium australských izolátů *B. pertussis* z epidemie v letech 2008–2012 prokázalo významnou diverzifikaci a mikroevoluci s výskytem pertaktin negativních kmenů celkem u 30 % izolátů ze souboru (22, 23). Studium kmenů *B. pertussis* z USA zachycených v období 1935–2012 potvrdilo dramatický nárůst pertaktin negativních izolátů od roku 2010 (24, 25). Mezi 753 izoláty *B. pertussis* z let 2011 až 2013 bylo celkem 640 izolátů (85 %) pertaktin negativních (26). Nárůst izolátů *B. pertussis* i *B. parapertussis*, které neexprimují pertaktin, je evidován také ve Francii a Finsku (27, 28).

Studie ve Francii u dětí do 6 měsíců věku nepotvrdila rozdíl v klinických symptomech pertuse mezi dětmi infikovanými PRN pozitivními a PRN negativními izoláty. U kmenů *B. pertussis* neexprimujících pertaktin nebyla pozorována snížená virulence (29). Recentní studie z Francie popsala izolaci kmene *B. pertussis* bez produkce pertusového toxinu u neočkovaného dítěte, které bylo hospitalizováno s podezřením na onemocnění pertusí. Izoláty bez PT byly méně patogenní na zvířecím nebo buněčném modelu, nicméně jejich cirkulace v lidské populaci může zvyšovat problémy s klinickou a laboratorní diagnostikou (30). U dětí s pertusí nebyl nalezen vztah mezi přítomností pertaktinu a závažností

onemocnění (31). Na významnou souvislost mezi očkováním a produkcí pertaktinu ukazují výsledky studie z USA; pravděpodobnost, že bude hlášeno onemocnění způsobené pertaktin negativním kmenem, je větší u očkovaných osob (26).

Od roku 2000 je pozorován antigenní posun z predominantní varianty pertaktinu *prn1* k variantě *prn2* nebo *prn3* (32, 33, 34). Antigenní divergence byla pozorována i mezi vakcinačními a cirkulujícími kmeny *B. pertussis*; vakcinační kmeny obsahují variantu pertaktinu *prn1*, v cirkulujících kmenech predominuje varianta *prn2* (35, 36).

Na druhou stranu nárůst případů pertuse v Nizozemsku od 90. let minulého století je spojen s výskytem kmenů *B. pertussis* s vyšší virulencí a se zvýšenou produkcí pertusového toxinu, která je dána změnami v promotorové oblasti genu *ptx* (6). Dříve v populaci dominovaly izoláty *B. pertussis* s alelou *ptxP1*, od 90. let je postupně nahrazována alelou *ptxP3*. Jejich záchyt v klinických izolátech *B. pertussis* narůstá a je popisován z mnoha zemí (37, 38, 39, 40). Kmeny *B. pertussis* s alelou *ptxP3* jsou více virulentní, produkují více pertusového toxinu, ale o něco méně pertaktinu.

Další antigenní drift u cirkulujících izolátů *B. pertussis* byl pozorován u fimbrií a je daný pravděpodobně selekčním tlakem. Nizozemské izoláty *B. pertussis* z období před očkováním a po zahájení očkování vykazovaly významné změny v četnosti fimbriálních sérotypů v populaci *B. pertussis* (41).

Imunita navozená po vakcínách proti pertusi

Dostupná data ukazují kratší trvání imunitní odpovědi indukované po základní a posilovací dávce aP vakcíny v dětství a vyšší počet případů onemocnění u osob plně očkovaných aP vakcínou než u osob částečně nebo plně očkovaných wP vakcínou (42, 43).

Přítomnost protilátek proti pertaktinu, pertusovému toxinu a fimbriím je důležitá pro ochranu před onemocněním. Různé druhy celobuněčných a acelulárních pertusových vakcín dávají velmi odlišnou protilátkovou odpověď, která je ale důležitá pro odlišení, zda se jedná o reakci na očkování, nebo na infekci. Některé pertusové vakcíny indukují nižší hladiny protilátek proti pertusovému toxinu než akutní onemocnění, jiné vyvolávají tak vysoké hladiny protilátek

Geny kódující	Vakcinační typy	Cirkulující typy
<i>prn</i>	<i>prn1</i>	<i>prn2</i> a <i>prn3</i>
<i>ptxP</i>	<i>ptxP</i>	<i>ptxP3</i>
<i>ptxA</i>	<i>ptxa2/ptxA4</i>	<i>ptxA1</i>
<i>Fim3</i>	<i>fim3-1</i>	<i>fim3-2</i>

Tab. 1 Nejdůležitější změny v populaci *B. pertussis* za posledních 60 let spojené se změnami 4 genů

proti pertusovému toxinu, že je těžké je odlišit od probíhajícího onemocnění. Jednotlivé acelulární vakcíny se navzájem liší nejenom počtem použitých antigenních komponent, ale i jejich množstvím, takže již z této skutečnosti vyplývají do určité míry odlišné imunologické odpovědi po očkování. Druh vakcíny použitý pro základní očkování se ukazuje být velmi důležitý při tvorbě imunitní odpovědi (44). Imunita po acelulární očkovací látce není plně efektivní a ochranné titry specifických protilátek klesají rychleji než po celobuněčné očkovací látce (45). Celobuněčné vakcíny indukují podobnou, ale slabší odpověď, než vyvolá přirozená infekce *B. pertussis*, navozují imunitní odpověď zprostředkovanou Th1 a Th17 buňkami (46).

Současně používané acelulární vakcíny, které obsahují soli hliníku jako adjuvans, indukují Th2 a Th17 buněčnou odpověď, ale slabší Th1. Buňky Th17 sekretují cytokin interleukin IL-17, který hraje zásadní roli v hostitelské imunitě indukované po acelulárních vakcínách. Optimální ochrana proti *B. pertussis* je podobná odpovědi na přirozenou infekci a vyžaduje indukci Th1, nikoli Th2 (47, 48).

V roce 2010 byla v Kalifornii zaznamenána největší epidemie pertuse za posledních 60 let s nejvyšší specifickou nemocností u dětí ve věku 7–10 let i přesto, že v této věkové skupině byla vysoká proočkovanost DTaP vakcínou. Case-control studie potvrdila, že s každým rokem, který uplyne od poslední dávky aP vakcíny, se snižuje účinnost vakcíny a zvyšuje pravděpodobnost onemocnění (49).

Pro pochopení mechanismu imunitní odpovědi po vakcínách nebyla dosud používaná laboratorní zvířata vhodná. Pro modelování přirozené infekce *B. pertussis* a imunitní odpovědi po infekci a po vakcínách byl použit jeden z primátů, pavíán anubi (*Papio anubis*) (50). Mláďata pavíánů byla očkována v 2., 4. a 6. měsíci věku aP nebo wP vakcínou a v 7. měsíci byla vystavena infekci *B. pertussis*. Byla sledována imunitní odpověď měřeními cytokinů v nazofaryngeální sliznici. Pavíáni očkovaní aP vakcínou byli sice chráněni před závažným průběhem onemocnění, ale byli infekční a přenášeli infekci na vnímavé kontakty. Experimentální data ukazují, že současné acelulární vakcíny dokážou u očkováných osob zabránit příznakům onemocnění, ale nezabrání kolonizaci sliznice respiračního traktu a přenosu infekce na další osoby (51,

52). Pavíáni byli také použiti pro modelování infekce *B. pertussis* po očkování aP vakcínami v těhotenství a u novorozenců (neonatální očkování). Výsledky prokázaly, že očkování v těhotenství a u novorozenců v pavíáním modelu poskytuje ochranu před onemocněním (53).

Perspektivy ve vývoji nových vakcín

Pro dosažení kontroly nad onemocněním je nezbytně nutný vývoj lepších nebo nových vakcín proti pertusi. Existuje několik cest: návrat k wP vakcíně, přidání nových pertusových antigenů nebo přidání jiného adjuvans do stávajících aP vakcín a vývoj živé oslabené vakcíny.

Současné aP vakcíny obsahují 1 až 5 pertusových antigenů v různých koncentracích. Přidání dalších antigenů představuje možnost, jak zlepšit účinnost vakcín. Například u myši, kterým byla aplikována vakcína s povrchovým, vysoce imunogenním antigenním proteinem IRP1-3 (iron-repressible protein), byla zaznamenána vyšší ochrana před onemocněním (54). Podobně jako IRP1-3 je i další povrchový protein AfuA exprimován, pokud je v prostředí nedostatek železa. Přidání obou proteinů IRP1-3 a AfuA do komerční vakcíny s třemi pertusovými antigeny aplikované na myším modelu významně zvýšilo její protektivní účinek (55).

Jako další vhodný antigen je studována adenylátcykláza (ACT), která má adjuvantní efekt a indukuje Th1 a Th2 odpověď. Přidání inaktivované ACT do acelulární vakcíny zvyšuje její protektivní účinek (56).

Další možností zlepšení účinnosti aP vakcín je přidání nových adjuvans, která by vedla k podpoře Th1 imunitní odpovědi nutné pro účinné odstranění *B. pertussis* z organismu. Nová experimentální vakcína s geneticky detoxikovaným pertusovým toxoidem a s třemi adjuvanty (CpG oligodeoxynukleotid – ODN, polyfosfanáza a kationické regulační peptidy) vedla ve studii na myších k rychlé indukci titrů protilátek v séru, které přetrvávaly déle než 22 měsíců (57).

Celobuněčné vakcíny proti pertusi jsou efektivnější a také ekonomicky výhodnější než vakcíny acelulární. Obsahují celou bakterii se všemi antigeny důležitými pro vyvolání adekvátní imunitní odpovědi. Problémem zůstává velké množství endotoxinu lipooligosacharidu (LOS), který významně ovlivňuje toxicitu vakcíny. Cílem je vytvoření nové celobuněčné vakcíny, která

by měla nižší toxicitu než dříve používané wP vakcíny.

Zatím nejdále je vývoj intranazální živé vakcíny proti pertusi. Nová vakcína je navržena tak, aby chránila jak před onemocněním, tak před infekcí *B. pertussis*. K vakcinaci se používá živý oslabený kmen *B. pertussis* – BPZE1 s třemi detoxikovanými nebo geneticky upravenými bordetelovými toxiny. Z výsledků klinického hodnocení fáze I vyplývá, že vakcína je bezpečná. Aplikací bylo dosaženo nazofaryngeální kolonizace a u všech kolonizovaných pokusných osob došlo k signifikantnímu zvýšení imunitní odpovědi proti pertusovým antigenům. Nazální aplikace jedné dávky BPZE1 vede k plné ochraně po dobu jednoho roku. Aplikace bez použití injekční jehly také znamená významné zjednodušení podávání vakcíny (58, 59).

Závěr

Oba typy vakcín proti pertusi, které se v současné době používají, mají své limity; celobuněčné vakcíny reaktogenitu a časté závažné lokální, ale i systémové reakce, acelulární vakcíny neúčinkují tak dobře jako některé celobuněčné vzhledem ke krátkodobé protekci a selektivnímu tlaku, kterým potencují vznik nových klonů mimo dosah účinnosti používaných vakcín. Navíc studie ukazují, že současné aP vakcíny chrání před onemocněním, ale nikoli před infekcí *B. pertussis*.

Vakcíny s acelulární pertusovou složkou jsou vyrobeny z antigenů exprimovaných kmeny bordetel, které byly izolovány ještě před zahájením všeobecného očkování. Tyto antigeny se liší od antigenů exprimovaných současně kolujícími kmeny *B. pertussis*. Proto je velmi důležité v rámci surveillance izolovat a dále typizovat cirkulující kmeny pomocí metod molekulární epidemiologie.

Pokud nebudou k dispozici nové účinnější vakcíny třetí generace, zůstává nejlepší prevencí proti onemocnění pertusí očkování stávajícími dostupnými vakcínami proti pertusi, buď jako součást pravidelného očkování u dětí, nebo jako doporučené očkování u adolescentů a dospělých. Přímý účinek očkování je kombinován s účinkem nepřímým; neočkovaní jedinci jsou chráněni díky snížení rizika infekce. To je základní princip kolektivní imunity a očkovacích programů. WHO v recentních dokumentech věnovaných pertusi doporučuje udržet vysokou proočkovanost a zavést všechna dostupná preventivní opatření, která mohou

snížit nemocnost a úmrtnost nejmenších dětí na pertusi. Kromě pravidelného očkování dětské populace WHO doporučuje přeočkování adolescentů a dospělých, dále „cocoon“ strategie, očkování gravidních žen, očkování zdravotníků a očkování novorozenců. Nemělo by se zapomínat, že ke komplexním preventivním opatřením patří také postexpozici profylaxe.

Vzhledem k trvale zvyšujícímu se trendu pertuse v České republice je nutné a nezbytné pro ochranu nejmenších dětí udržet i nadále co nejvyšší proočkovanost a zavést taková opatření, která by minimalizovala přenos pertuse na neočkované děti. Znamená to důsledně dodržet principy surveillance a co nejlépe využít současně dostupné vakcíny proti pertusi.

Literatura:

- Gzyl A, Augustynowicz E, Rabczenko D, Gniadek G, Slusarczyk J. Pertussis in Poland. *Int J Epidemiol*. 2004;33(2):358-65.
- Fabiánová K, Beneš Č, Kříž B. A steady rise in incidence of pertussis since nineties in the Czech Republic. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2010;59(1):25-33.
- Da Silva FR, De Albuquerque Navarro BM, L. T. Pinto LA, De-Simone SG. An overview of pertussis reemergence and evidence of its resurgence in Brazil. *Rev Patol Trop*. 2014;43(2):151-62.
- Fabiánová K, Šebestová H, Beneš Č, Zavadilová J, Křížová P, Kříž B. Pertussis trend in children under one year of age in the Czech Republic in 1997-2013. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2014;63(4):270-7.
- Hallander HO, Advani A, Donnelly D, Gustafsson L, Carlsson RM. Shifts of *Bordetella pertussis* variants in Sweden from 1970 to 2003, during three periods marked by different vaccination programs. *J Clin Microbiol*. 2005;43(6):2856-65.
- Mooi FR, van Loo IH, van Gent M, He Q, Bart MJ, Heuvelman KJ, et al. *Bordetella pertussis* strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(8):1206-13.
- Mooi FR, van Loo IH, King AJ. Adaptation of *Bordetella pertussis* to vaccination: a cause for its reemergence? *Emerg Infect Dis*. 2001;7(3 Suppl):526-8.
- Mooi FR, van Oirschot H, Heuvelman K, van der Heide HG, Gastra W, Willems RJ. Polymorphism in the *Bordetella pertussis* virulence factors P.69/pertactin and pertussis toxin in The Netherlands: temporal trends and evidence for vaccine-driven evolution. *Infect Immun*. 1998;66(2):670-5.
- Zavadilová J, Lžičarová D, Musílek M, Křížová P, Fabiánová K. Antigenní variabilita kmenů *Bordetella pertussis* izolovaných v letech 1967–2010 v České republice – možné vysvětlení vzestupu onemocnění pertusi? *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2015;64(3):130-8.
- Mosiej E, Augustynowicz E, Zawadka M, Dabrowski W, Lutyńska A. Strain Variation among *Bordetella pertussis* Isolates Circulating in Poland after 50 Years of Whole-Cell Pertussis Vaccine Use. *J Clin Microbiol*. 2011;49(4):1452-7.
- Locht C, Mielcarek N. New pertussis vaccination approaches: en route to protect newborns? *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012;66(2):121-33.
- Klein NP, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Baxter R. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. *N Engl J Med*. 2012;367(11):1012-9.
- Witt MA, Katz PH, Witt DJ. Unexpectedly limited durability of immunity following acellular pertussis vaccination in preadolescents in a North American outbreak. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):1730-5.
- Cherry JD, Paddock CD. Pathogenesis and histopathology of pertussis: implications for immunization. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13(9):1115-23.
- Glanz JM, McClure DL, Magid DJ, Daley MF, France EK, Salmon DA, et al. Parental refusal of pertussis vaccination is associated with an increased risk of pertussis infection in children. *Pediatrics*. 2009;123(6):1446-51.
- Guiso N. *Bordetella pertussis*: why is it still circulating? *J Infect*. 2014;68(Suppl 1):S119-24.
- Vysoká-Buriánová, B. Pertusse – Parapertusse. Praha, 1961. 122 s. Disertační práce na Lékařské fakultě hygienické Univerzity Karlovy. Školitel prof. MUDr. Karel Raška.
- Mills KH, Ross PJ, Allen AC, Wilk MM. Do we need a new vaccine to control the re-emergence of pertussis? *Trends Microbiol*. 2014;22(2):49-52.
- Weber C, Boursaux-Eude C, Coralie G, Caro V, Guiso N. Polymorphism of *Bordetella pertussis* isolates circulating for the last 10 years in France, where a single effective whole-cell vaccine has been used for more than 30 years. *J Clin Microbiol*. 2001;39(12):4396-403.
- Elomaa A, Advani A, Donnelly D, Antila M, Mertsola J, Hallander H, et al. Strain variation among *Bordetella pertussis* isolates in Finland, where the whole-cell pertussis vaccine has been used for 50 years. *J Clin Microbiol*. 2005;43(8):3681-7.
- Kallonen T, He Q. *Bordetella pertussis* strain variation and evolution postvaccination. *Expert Rev Vaccines*. 2009;8(7):863-75.
- Safarchi A, Octavia S, Wu SZ, Kaur S, Sintchenko V, Gilbert GL, et al. Genomic dissection of Australian *Bordetella pertussis* isolates from the 2008-2012 epidemic. *J Infect*. 2016;72(4):468-77.
- Lam C, Octavia S, Ricafort L, Sintchenko V, Gilbert GL, Wood N, et al. Rapid increase in pertactin-deficient *Bordetella pertussis* isolates, Australia. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(4):626-33.
- Pawloski LC, Queenan AM, Cassidy PK, Lynch AS, Harrison MJ, Shang W, et al. Prevalence and Molecular Characterization of Pertactin-Deficient *Bordetella pertussis* in the United States. *Clin Vaccine Immunol*. 2014;21(2):119-25.
- Queenan AM, Cassidy PK, Evangelista A. Pertactin-negative variants of *Bordetella pertussis* in the United States. *N Engl J Med*. 2013;368(6):583-4.
- Martin SW, Pawloski L, Williams M, Weening K, DeBolt C, Qin X, et al. Pertactin-negative *Bordetella pertussis* strains: evidence for a possible selective advantage. *Clin Infect Dis*. 2015;60(2):223-7.
- Hegerle N, Paris AS, Brun D, Dore G, Njamkepo E, Guillot S, et al. Evolution of French *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* isolates: increase of *Bordetella pertussis* not expressing pertactin. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(9):E340-6.
- Barkoff AM, Mertsola J, Guillot S, Guiso N, Berbers G, He Q. Appearance of *Bordetella pertussis* strains not expressing the vaccine antigen pertactin in Finland. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19(10):1703-4.
- Bodilis H, Guiso N. Virulence of pertactin-negative *Bordetella pertussis* isolates from infants, France. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(3):471-4.
- Bouchez V, Brun D, Cantinelli T, et al. First report and detailed characterization of *B. pertussis* isolates not expressing pertussis toxin or pertactin. *Vaccine*. 2009;27(43):6034-41.
- Clarke M, McIntyre PB, Blyth CC, Wood N, Octavia S, Sintchenko V, et al. The relationship between *Bordetella pertussis* genotype and clinical severity in Australian children with pertussis. *J Infect*. 2016;72(2):171-8.
- Cassiday P, Sanden G, Heuvelman K, Mooi F, Bisgard KM, Popovic T. Polymorphism in *Bordetella pertussis* pertactin and pertussis toxin virulence factors in the United States, 1935-1999. *J Infect Dis*. 2000;182(5):1402-8.
- Fry NK, Neal S, Harrison TG, Miller E, Matthews R, George RC. Genotypic variation in the *Bordetella pertussis* virulence factors pertactin and pertussis toxin in historical and recent clinical isolates in the United Kingdom. *Infect Immun*. 2001;69(9):5520-8. Erratum in: *Infect Immun* 2001;69(10):6564.
- Weber C, Boursaux-Eude C, Coralie G, Caro V, Guiso N. Polymorphism of *Bordetella pertussis* isolates circulating for the last 10 years in France, where a single effective whole-cell vaccine has been used for more than 30 years. *J Clin Microbiol*. 2001;39(12):4396-403.
- He Q, Mäkinen J, Berbers G, Mooi FR, Viljanen MK, Arvilommi H, et al. *Bordetella pertussis* protein pertactin induces type-specific antibodies: one possible explanation for the emergence of antigenic variants? *J Infect Dis*. 2003;187(8):1200-5.
- Hijnen M, Mooi FR, van Gageldonk PG, Hoogerhout P, King AJ, Berbers GA. Epitope structure of the *Bordetella pertussis* protein P.69 pertactin, a major vaccine component and protective antigen. *Infect Immun*. 2004;72(7):3716-23.
- Advani A, Hallander HO, Dalby T, Krogfelt KA, Guiso N, Njamkepo E, et al. Pulsed-field gel electrophoresis analysis of *Bordetella pertussis* isolates circulating in Europe from 1998 to 2009. *J Clin Microbiol*. 2013;51(2):422-8.
- Octavia S, Sintchenko V, Gilbert GL, Lawrence A, Keil AD, Hogg G, et al. Newly emerging clones of *Bordetella pertussis* carrying prn2 and ptxP3 alleles implicated in Australian pertussis epidemic in 2008-2010. *J Infect Dis*. 2012;205(8):1220-4.
- Schmidtke AJ, Boney KO, Martin SW, Skoff TH, Tondella ML, Tatti KM. Population diversity among *Bordetella pertussis* isolates, United States, 1935-2009. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(8):1248-55.
- Advani A, Gustafsson L, Ahrén C, Mooi FR, Hallander HO. Appearance of Fim3 and ptxP3-*Bordetella pertussis* strains, in two regions of Sweden with different vaccination programs. *Vaccine*. 2011;29(18):3438-42.
- Van Loo IH, Mooi FR. Changes in the Dutch *Bordetella pertussis* population in the first 20 years after the introduction of whole-cell vaccines. *Microbiology*. 2002;148(Pt 7):2011-8.
- Klein NP, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, et al. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. *N Engl J Med*. 2012;367:1012-19.
- Liko J, Robison SG, Cieslak PR. Priming with whole-cell versus acellular pertussis vaccine. *N Engl J Med*. 2013;368:581-2.

44. Sheridan SL, Ware RS, Grimwood K. Number and order of whole cell pertussis vaccines in infancy and disease protection. *JAMA*. 2012;308:454-6.
45. Smits K, Pottier G, Smet J, Dirix V, Vermeulen F, De Schutter I, et al. Different T cell memory in preadolescents after whole-cell or acellular pertussis vaccination. *Vaccine*. 2013;32(1):111-8.
46. Higgs R, Higgins SC, Ross PJ, Mills KH. Immunity to the respiratory pathogen *Bordetella pertussis*. *Mucosal Immunol*. 2012;5(5):485-500.
47. Ross PJ, Sutton CE, Higgins S, Allen AC, Walsh K, Misiak A, et al. Relative contribution of Th1 and Th17 cells in adaptive immunity to *Bordetella pertussis*: towards the rational design of an improved acellular pertussis vaccine. *PLoS Pathog*. 2013;9(4):e1003264.
48. Warfel JM, Merkel TJ. *Bordetella pertussis* infection induces a mucosal IL-17 response and long-lived Th17 and Th1 immune memory cells in nonhuman primates. *Mucosal Immunol*. 2013;6(4):787-96.
49. Misegades LK, Winter K, Harriman K, Talarico J, Messonnier NE, Clark TA, et al. Association of childhood pertussis with receipt of 5 doses of pertussis vaccine by time since last vaccine dose, California, 2010. *JAMA*. 2012;308(20):2126-32.
50. Warfel JM, Beren J, Kelly VK, Lee G, Merkel TJ. Nonhuman primate model of pertussis. *Infect Immun*. 2012;80(4):1530-6.
51. Warfel JM, Beren J, Merkel TJ. Airborne transmission of *Bordetella pertussis*. *J Infect Dis*. 2012;206(6):902-6.
52. Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(2):787-92.
53. Warfel JM, Papin JF, Wolf RF, Zimmerman LI, Merkel TJ. Maternal and neonatal vaccination protects newborn baboons from pertussis infection. *J Infect Dis*. 2014;210(4):604-10.
54. Alvarez Hayes J, Erben E, Lamberti Y, Ayala M, Maschi F, Carbone C, et al. Identification of a new protective antigen of *Bordetella pertussis*. *Vaccine*. 2011;29(47):8731-9.
55. Alvarez Hayes J, Erben E, Lamberti Y, Principi G, Maschi F, Ayala M, et al. *Bordetella pertussis* iron regulated proteins as potential vaccine components. *Vaccine*. 2013;31(35):3543-8.
56. Cheung GY, Xing D, Prior S, Corbel MJ, Parton R, Coote JG. Effect of different forms of adenylate cyclase toxin of *Bordetella pertussis* on protection afforded by an acellular pertussis vaccine in a murine model. *Infect Immun*. 2006;74(12):6797-805. Epub 2006 Sep 18.
57. Gracia A, Polewicz M, Halperin SA, Hancock RE, Potter AA, Babiuk LA, et al. Antibody responses in adult and neonatal BALB/c mice to immunization with novel *Bordetella pertussis* vaccine formulations. *Vaccine*. 2011;29(8):1595-604.
58. Thorstensson R, Trollfors B, Al-Tawil N, Jahnmatz M, Bergström J, Ljungman M, et al. A phase I clinical study of a live attenuated *Bordetella pertussis* vaccine-BPZE1; a single centre, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating study of BPZE1 given intranasally to healthy adult male volunteers. *PLoS One*. 2014 Jan 8;9(1):e83449. doi: 10.1371/journal.pone.0083449. eCollection 2014.
59. Locht C, Mielcarek N. Live attenuated vaccines against pertussis. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13(9):1147-58.

MUDr. Kateřina Fabiánová, Ph.D.

Státní zdravotní ústav
 Šrobárova 48
 Praha 10
 100 42
 tel. +420 267 082 445
 e-mail: katerina.fabianova@szu.cz

Bezpečnostní riziko formaldehydu a stabilizátorů ve vakcínách

Safety risk of formaldehyde and stabilizers in vaccines

prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Souhrn:

Formaldehyd, jako chemická látka, slouží k inaktivaci bakterií, virů nebo odstranění toxicity bakteriálních toxinů použitých při výrobě vakcín. Ve vakcíně zůstává jako reziduální látka z výrobního procesu. Nejčastěji se používá u vakcín s difterickým, tetanickým nebo pertusovým anatoxinem. Formaldehyd se běžně nachází v krevním oběhu člověka (2,6 mg/l). V Evropě je povoleno maximální množství formaldehydu ve vakcíně 0,2 mg/ml. Podle výsledků farmakokinetického modelování dochází k eliminaci formaldehydu z místa intramuskulárního vpichu do 30 minut po aplikaci a dosažení jeho koncentrace v tělních tekutinách < 1 % běžného endogenního množství v lidském těle. Dosud nebylo popsáno závažné poškození po očkování způsobené formaldehydem. Stabilizátory ve vakcínách jsou ponechány záměrně pro svůj efekt na kvalitu a stabilitu vakcíny po dobu použitelnosti. Jedná se zejména o cukry (sacharóza, laktóza), aminokyseliny (glycin, glutaman sodný), proteiny (želatina, lidský albumin). Stabilitu vakcín zajišťují také emulgátory – polysorbát 80. Bezpečnostní profil stabilizátorů ve vakcínách je dobrý. Ke klidu a eliminaci obav z očkování může přispět znalost obsahu a významu těchto látek ve vakcínách. Detailní uvádění složení vakcín a přítomnosti látek ve stopovém množství by mělo být součástí dostupných informací pro lékaře, ale i pro zájemce o očkování.

Klíčová slova: formaldehyd, vakcína, stabilizátor, bezpečnost, očkování

Summary:

Formaldehyde is a chemical agent that is used to inactivate bacteria, viruses or detoxify bacterial toxins during vaccine manufacturing. It remains as a manufacturing residual substance in vaccines. The most common use is in diphtheria, tetanus or pertussis toxoids vaccines. The usual level of formaldehyde in the blood of human is 2.6 mg/L. In Europe there is permitted a maximum level of formaldehyde of 0.2 mg/ml. Pharmacokinetic model showed formaldehyde elimination from the site of intramuscular injection within 30 minutes and its concentration in blood/body water < 1% of usual level of endogenous formaldehyde in human. Severe damage caused with formaldehyde after immunization has not been described till now. Stabilizers in vaccines are left intentionally for their effect on the quality and stability of the vaccine for a period of application. These include sugars (sucrose, lactose), amino acids (glycine, sodium glutamate), proteins (gelatine, human albumin). Emulsifiers ensure the stability of the vaccine as well - polysorbate 80. The safety profile of stabilizers in vaccines remains good. Knowledge of the content and importance of these substances in vaccines can contribute to calm the patients and to eliminate the fear of vaccination. Detailed declaration of vaccine composition and the presence of substances in trace amounts should be part of the available information for physicians, but also for those interested in vaccination.

Key words: formaldehyde, vaccine, stabilizer, safety, vaccination

Vakcinologie 2016;10(4):155–159

Úvod

V souvislosti s nutností stále vyššího sledování bezpečnosti očkovacích látek se do hledáčku pozornosti dostává stále více a více detailní složení vakcín. Složky očkovacích látek se dělí na dvě základní skupiny. Jsou to jednak specifické, aktivní složky vakcíny, které působí aktivně na imunitní systém. Mezi ně patří vakcinální antigeny a adjuvantní prostředky. Druhou skupinou jsou nespecifické, neaktivní složky vakcíny. Mezi ně patří reziduální látky, stabilizátory,

konzervační látky, antimikrobiální látky. Příkladem reziduálních látek ve vakcínách je formaldehyd, glutaraldehyd, β -propiolaktón, formalin, reziduální virové a bakteriální proteiny, proteiny kvasínek, vaječné proteiny, rezidua buněčných kultur (diploidní buňky, Vero buňky). Nejčastěji používané stabilizátory jsou sacharóza, laktóza, glycin, glutaman sodný, želatina, lidský albumin, polysorbát apod. Konzervační látky se přidávají do vakcín z preventivních důvodů k zabránění případné kontaminace bakteriemi

nebo mikroskopickými vláknitými houbami při používání vakcín. Konzervační látky jsou součástí očkovacích látek u více dávkových balení, kde je riziko kontaminace při opakovaném používání vyšší. Jako konzervans jsou ve vakcínách používány thiomersal, dále fenol nebo 2-fenoxyetanol. Některé z nich, například thiomersal, se dnes již prakticky téměř nepoužívají. Antimikrobiální látky – antibiotika se přidávají do vakcín během výrobního procesu k zabránění růstu a množení jakýchkoli mikroorganismů.

Mezi používaná antibiotika patří neomycin, streptomycin, polymyxin B, chlortetracyklin a amfotericin B. Součástí vakcín mohou být další neaktivní látky, jako jsou suspenční látky – voda na injekce, minerály, vitaminy apod.

Ze strany očkováných osob jsou očkující lékaři často dotazováni, zda pomocné a přídavné látky, které jsou součástí každé očkovací látky, mohou vyvolat zdravotní obtíže nebo poškození v souvislosti s očkovaním. Reziiduální látky z výrobního procesu, které se mohou vyskytovat ve vakcínách, jsou obsaženy jenom ve stopových množstvích. Přesto se mohou vyskytovat obavy z jejich přítomnosti v parenterálně aplikovaných vakcínách a být příčinou strachu či odmítání očkování (1, 2).

Obecně platí, že kterákoli chemická látka použitá v průběhu výrobního procesu očkovací látky se může v určitém množství nacházet také v konečné podobě vakcíny. Jedná se o tzv. reziiduální látky z výrobního procesu. Výrobní proces přípravy vakcíny se skládá z velkého množství jednotlivých úkonů, během kterých se tyto reziiduální látky postupně z vakcíny odstraňují. Bohužel ne všechny látky se podaří během výroby zcela beze zbytku z vakcíny odstranit. Někdy není možné ani deklarovat a prokázat, že k úplnému odstranění došlo. Je to dáno jednak tím, že pro některé látky neexistuje dosud taková technologie, která by byla schopna tyto látky úplně odstranit, nebo není dostupná detekční metoda, která by byla schopna odhalit stopová množství těchto látek ve vakcíně (3, 4). V souladu se zákonem o léčích musí být informace o přítomnosti chemických látek, které patří mezi karcinogeny, mutageny a látky toxické pro nervový systém, uvedena v souhrnu údajů o přípravku (SPC). Zpravidla se tato informace uvádí v části kvalitativní a kvantitativní složení vakcíny nebo v části pomocné látky. Některé z těchto látek mohou být zároveň alergeny, proto se uvádí také v části kontraindikací. Výrobci vakcín mají povinnost uvádět kvantifikaci účinných látek ve vakcínách, ale u ostatních látek se musí uvádět jenom jejich seznam, bez nutnosti uvedení množství. Pokud jsou ostatní reziiduální složky vakcíny v množství pod limitem detekovatelnosti, pak se tyto látky nemusí uvádět vůbec (platí pro Evropu). Naopak, některé úřady (americký registrační úřad FDA) vyžadují uvádění výčtu i těchto látek, které jsou pod tímto limitem.

K inaktivaci virů či bakterií nebo k detoxifikaci bakteriálních toxinů mohou být ve vakcínách použity chemické látky, které pak ve stopovém množství zůstávají v konečné podobě vakcíny. Hlavním cílem těchto chemických látek je inaktivace živého původce nebo odstranění toxicity bakteriálního toxinu, při zachování imunogenních vlastností použitých antigenů v očkovací látce. Jednou z nejstarších a nejčastěji používaných chemických látek při výrobě vakcín, která může zůstat ve vakcíně v reziiduálním množství, je formaldehyd.

Formaldehyd

Formaldehyd (HCHO) patří mezi nejjednodušší aldehydy, kyslíkatý derivát uhlovlíků. Je produkován živými organismy jako přirozený meziprodukt řady metabolických procesů probíhajících v organismu. Vytváří se z glycinu, serinu, methioninu a cholinu. Proto se formaldehyd nachází také v krevním oběhu člověka (5, 6). Přesná bezpečná koncentrace formaldehydu v krvi není známa, ale za fyziologickou koncentraci endogenního formaldehydu v krvi je považována hodnota mezi 2–3 mg/litr krve, každodenní množství v krvi se udává přibližně 2,6 mg/l (7). V minulosti se formaldehyd používal ve zdravotnictví k dezinfekci chirurgických nástrojů, dezinfekci vzduchu, ve formě roztoku na kloktání, k dezinfekci dutiny ústní. Jeho antimikrobiálního účinku je využíváno v humánní i veterinární medicíně, ve stomatologii a v potravinářství. Ve výrobě vakcín je používán dlouhodobě při přípravě řady bakteriálních a virových vakcín. Jedno z prvních použití ve vakcíně bylo popsáno v roce 1923 k detoxifikaci difterického anatoxinu (8). Formaldehyd se používá také jako antimikrobiální látka v řadě kosmetických produktů, včetně mýdel, šamponů, vlasových přípravků, deodorantů a tělových krémů. S formaldehydem v podobě bezbarvého, vysoce toxického plynu se setkáme také v zevním a vnitřním prostředí. Exogenní formaldehyd se dostává do zevního prostředí nejčastěji v podobě emisí z elektráren, výrobních zařízení, spaloven nebo z výfukových plynů automobilů. Formaldehyd se dostává do ovzduší také při lesních požárech nebo při spalování přírodních produktů. V interiérech, v podobě polétavého formaldehydu, se může uvolňovat z různých stavebních materiálů, spotřebního zboží nebo z tabákového kouře. Jako kontaminant se může formaldehyd objevit také v potravinách. Proto se formaldehyd běžně

přijímá do lidského organismu konzumací potravin, zejména ovoce a zeleniny. Jeho obsah v potravinách je udáván v rozmezí 1–20 mg/kg potravin (1–3 mg/l mléka, 5–20 mg/kg masa, 5–20 mg/kg ovoce a zeleniny). Uvádí se, že při konzumaci jedné hrušky se do organismu dostává až 60 mg formaldehydu. Norma pro bezpečnou maximální možnou dávku při perorálním příjmu je 0,2 mg/kg tělesné hmotnosti na den (9). Zatímco krátkodobý efekt akutní expozice formaldehydu je poměrně znám, méně je známo o jeho škodlivém účinku na zdraví při dlouhodobé expozici. Formaldehyd byl Mezinárodní agenturou pro výzkum rakoviny zařazen mezi karcinogeny skupiny 1, tedy prokázaný karcinogen pro člověka (10). Přesto nebyl v praxi významný karcinogenní účinek pro člověka prokázán. Některé studie upozornily na možnou souvislost formaldehydu s výskytem karcinomu nosu a nosohltanu, jiné studie tuto souvislost nepotvrdily (11, 12). Teratogenní ani toxický účinek formaldehydu na reprodukci prokázán nebyl. Americká agentura ochrany životního prostředí označuje formaldehyd „pouze“ za pravděpodobný karcinogen při dlouhodobé nebo vysoce dávkové expozici a klasifikuje ho do kategorie B1 (10, 13). V běžném životě dochází u člověka nejčastěji k expozici formaldehydu inhalací, požitím nebo kontaktem s kůží či očima. Formaldehyd se velmi dobře vstřebává plicemi, zažívacím traktem, ale méně kůží. Po průniku do tkání se během několika minut rozkládá na kyselinu mravenčí. Akutní expozice formaldehydu může klinicky vyvolat kožní reakce, kontaktní dermatitidu, dýchací nebo žaludeční obtíže, nauzeu, průjem, pocit žízně, iritaci očí, bolesti hlavy, podráždění sliznic nebo alergickou reakci. Při dlouhodobé expozici může způsobit asthma bronchiale, dokonce až rakovinu (14, 15).

Sledování reziiduálního obsahu formaldehydu ve vakcínách má svůj význam z hlediska bezpečnosti očkování a možných reakcí po očkování. Dnes se již objevují metody umožňující detekci reziiduálních množství s limitem 0,01 µg/ml (16). Obavy z obsahu reziiduálního množství formaldehydu ve vakcínách vychází z jeho známého toxického účinku a potenciální karcinogenicity (11, 12). Množství formaldehydu ve vakcínách nepřesahuje 0,02 %. Formaldehyd patří mezi nejdéle a nejvíce používané chemické inaktivační látky při výrobě vakcín. Podobně jako v potravinářství se ve zdravotnictví využívá jeho inaktivačního

Vakcína	Prodejní název	Velikost dávky	Množství formaldehydu v jedné dávce
DTaP-IPV-Hib_HBV	Infanrix hexa	0,5 ml	≤ 0,1 mg
	Hexacima/Hexyon	0,5 ml	stopové množství
DTaP-IPV-Hib	Pediacel	0,5 ml	≤ 0,005 mg
DTaP	Infanrix	0,5 ml	≤ 0,1 mg
DTaP-Hib	Infanrix Hib	0,5 ml	≤ 0,1 mg
DTaP-IPV	Infanrix polio	0,5 ml	≤ 0,1 mg
DTaP	Boostrix	0,5 ml	≤ 0,1 mg
	Adacel	0,5 ml	≤ 0,005 mg
DTaP-IPV	Boostrix-polio	0,5 ml	≤ 0,005 mg
	Adacel-polio	0,5 ml	≤ 0,005 mg
Tetanický anatoxin	Tetavax	0,5 ml	< 0,015 mg
	Tetanol Pur	0,5 ml	≤ 0,001 mg
Virus chřipky	Fluarix	0,5 ml	≤ 0,005 mg
	Vaxigrip	0,5 ml	≤ 0,03 mg
	Influvac	0,5 ml	stopové množství
	IDflu	0,1 ml	≤ 0,0006 mg
Hepatitida A	Havrix 720/1440	0,5/1,0 ml	≤ 0,05/0,1 mg
	Vaqtat 25/50 U	0,5/1,0 ml	< 0,4 µg/0,8 µg
Hepatitida A a B	Twinrix paediatric/adult	0,5/1,0 ml	≤ 0,05/0,1 mg
Japonská encefalitida	Ixiario	0,5 ml	≤ 0,1 mg
Břišní tyfus	Typhim Vi	0,5 ml	≤ 0,1 mg
Poliomyelitida	Imovax polio	0,5 ml	0,1 mg

Tab. 1 Množství formaldehydu ve vybraných vakcínách

účinku na bakterie, viry, houby a parazity. Nejvíce se používá buď k detoxifikaci bakteriálních toxinů, nebo jako látka k inaktivaci virů použitých ve vakcíně (např. vakcíny proti poliomyelitidě nebo chřipce) (17). S formaldehydem se nejčastěji setkáme ve vakcínách obsahujících difterický, tetanický nebo pertusový anatoxin (DTP vakcíny). Reziiduální množství formaldehydu ve vakcínách se liší podle typu vakcíny. Nejčastěji se pohybuje mezi 0,005 mg až 0,1 mg na jednu dávku (0,5 ml) vakcíny (tabulka 1). Maximální povolené množství formaldehydu ve vakcínách se ve světě může lišit. V USA je povoleno dokonce více než 3× vyšší množství než například v Evropě. Norma v USA uvádí maximální množství formaldehydu ve vakcíně 0,74 g/l (0,74 mg/ml), v Evropě 0,2 g/l (0,2 mg/ml) (18–21). Podle evropské normy je tedy maximální možné, povolené zbytkové množství formaldehydu v jedné 0,5 ml dávce vakcíny 0,1 mg/ml. Vzhledem k tomu, že člověk denně inhaluje v rámci normální běžné dávky maximálně 0,040 mg formaldehydu z ovzduší a 1 mg formaldehydu z 1 litru vody za 24 hodin, pak denní dávka formaldehydu z očkování

je nižší, než je běžný denní příjem z vnějšího prostředí. Při průměrné váze 5 kg u 2měsíčního kojence a průměrném objemu jeho krve 85 ml/kg můžeme zvažovat přibližné množství 1,1 mg přirozeného formaldehydu v krevním oběhu kojence. Vakcíny obsahují pouze asi jednu desetinu množství formaldehydu, který se tak normálně nachází v krevním oběhu tohoto kojence. Množství formaldehydu v registrovaných a používaných vakcínách v současnosti je natolik malé, že doposud nebylo prokázáno vážné poškození organismu touto látkou po očkování. Byl popsán ojedinělý případ exacerbace ekzému u dospělého pracovníka ve zdravotnictví, alergického na formaldehyd, po aplikaci formalinem inaktivované vakcíny proti virové hepatitidě typu B (22). Lokální ani celkové nežádoucí reakce po očkování nejsou spojovány s přítomností formaldehydu ve vakcínách. S využitím modelace na farmakokinetickém modelu bylo zjištěno, že po intramuskulární aplikaci 0,2 mg formaldehydu v modelu 2měsíčního kojence došlo k eliminaci formaldehydu z místa vpichu v průběhu 30 minut. Po aplikaci byla odhadnuta hodnota maximální

koncentrace formaldehydu v tělních tekutinách na 22 µg/l, což odpovídá hodnotě < 1 % běžného endogenního množství formaldehydu v lidském těle (23).

Pomocné látky ve vakcínách – stabilizátory

Pomocné látky ve vakcínách jsou na rozdíl od reziduálních látek ponechány ve vakcíně záměrně. Jedná se o chemické látky, které samy o sobě nemají terapeutický ani imunogenní účinek, ale umožňují nebo zjednodušují výrobu a přípravu vakcíny, její aplikaci, zlepšují kvalitu nebo stabilitu a biologickou dostupnost vakcíny. Jednou skupinou takových látek jsou tzv. stabilizátory. Stabilizátory jsou látky zabezpečující dlouhodobou stabilitu očkovací látky a umožňují předcházet znehodnocení vakcíny působením vnějších vlivů, jako je vysoká nebo nízká teplota při skladování nebo transportu. Přidání stabilizátorů do vakcín v průběhu výroby umožní udržení kvality a bezpečnosti vakcín po celou dobu jejich použitelnosti. Velký význam mají stabilizátory pro lyofilizované vakcíny (24).

Existuje několik typů látek, které se používají ve vakcínách jako stabilizátory. Jsou to cukry (sacharóza, laktóza, sorbitol, manitol) nebo aminokyseliny (glycin, glutaman sodný) anebo proteiny (želatina, lidský albumin). Stabilitu některých vakcín zajišťují také emulgátory, které jsou součástí vakcín (polysorbát 80, polysorbát 20).

Používání lidských nebo zvířecích proteinů jako stabilizátorů ve vakcínách je často nezbytné, na druhou stranu zde existují dvě potenciální rizika. Jedním z nich je možný přenos známých či dosud neznámých infekčních agens, zejména virů. Proto musí být jednak dárci lidského sérového proteinu vyšetřováni na vybraná infekční onemocnění, jednak se vyšetřují používaná zvířata (25). Existuje teoretické riziko přenosu například Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci (CJD), nicméně doposud tento přenos nebo přenos jiného virového/prionového onemocnění cestou kontaminované vakcíny nebyl popsán (26). Druhým rizikem je možnost alergické/anafylaktické reakce na přidané proteiny.

Želatina používaná ve vakcínách se připravuje z hovězího dobytka nebo z prasat. Na rozdíl od běžné potravinářské želatiny se jedná o hydrolyzovaný a vysoce čistěný produkt. Během zpracování želatiny se využívá extrémně vysokých teplot a pH tak, aby došlo k likvidaci případných infekčních agens.

Přesto se musí zvažovat potenciální riziko přenosu boviní spongiformní encefalopatie (BSE) (27). Proto musí výrobci používat zdroje želatiny zásadně ze zemí bez výskytu a bez rizika BSE. Také na želatinu se mohou vyskytnout alergické reakce u očkováných osob. Jsou sice velmi vzácné (jedna na 2 miliony dávek), ale byly v literatuře popsány (28, 29). Alergické reakce na želatinu jsou tak kontraindikací aplikace vakcín s obsahem želatiny. S přítomností želatiny se můžeme setkat zejména ve vakcínách proti varicelle, spalničkám – příušnicím – zarděnkám (MMR vakcíny), pásovému oparu.

Lidský albumin je jeden z proteinů lidské krevní plazmy, který představuje 60 % všech plazmatických bílkovin. Lidský albumin je syntetizován v játrech a pro potřeby použití ve vakcínách se připravuje z lidské krve dárce. Všichni dárce jsou pečlivě vyšetřováni, se zaměřením na možný výskyt infekčních onemocnění. Lidský albumin můžeme nalézt např. ve vakcínách proti varicelle, vakcínách proti klíšťové encefalitidě. Dosud nebyly popsány žádné případy přenosu infekčního onemocnění při použití vakcín s lidským albuminem ani žádná závažná poškození organismu po očkování. Alergické reakce na lidský albumin jsou možné.

Glutaman sodný je aminokyselina, krystalická forma sodné soli kyseliny L-glutamové. Jedná se o přirozenou látku obsaženou v živých organismech. Glutaman sodný je hlavně využíván v potravinářském průmyslu jako přídatná látka pro zvýšení intenzity chuti pokrmů. Ve vakcínách se používá jako jeden ze stabilizátorů zajišťujících kvalitu a stabilitu vyrobené vakcíny. Glutaman sodný se vyskytuje zejména v BCG vakcíně, DTP vakcínách, MMR vakcínách a v atenuované vakcíně proti pásovému oparu. V souvislosti s obsahem glutamanu ve vakcínách nebyl popsán závažný nežádoucí účinek po očkování. Alergické reakce jsou možné.

Polysorbát 80 (Tween 80) je povrchově aktivní látka, která se nejčastěji používá jako emulgátor v potravinářství, a proto ho najdeme v řadě potravin. Ve vakcínách se používá na regulaci pH vakcíny a jako stabilizátor pro vodné prostředí (emulgátor), umožňující parenterální aplikaci vakcíny. Karcinogenní účinky polysorbátu nebyly prokázány. Polysorbát je obecně bezpečná látka, která je velmi dobře tolerována. Jeho obsah ve vakcínách se pohybuje od 0,025 mg do 0,1 mg na jednu dávku, s maximem 0,55 mg/dávku (Fluarix

Tetra). Polysorbát přijímá člověk denně konzumací potravin. Průměrná denní dávka, kterou člověk přijme, se pohybuje kolem 100 mg (30). Pokusy na krysách ukázaly, že strava s 5% obsahem polysorbátu 80 přijímaná po dobu 12 týdnů nevedla k žádným toxickým projevům u pokusných zvířat. Pokusy na zvířatech rovněž neprokázaly negativní vliv polysorbátu na jejich pohlavní orgány (31, 32). Zkoumal se také vliv polysorbátu na reprodukční aktivitu. V jedné studii na zvířatech nebyl prokázán negativní efekt konzumace polysorbátu v množství do 5 % celodenní přijímané stravy. K poklesu reprodukce došlo až při konzumaci polysorbátu při podílu 20 % ve stravě (33). Na druhou stranu existuje studie, která možnost vlivu polysorbátu na reprodukci krys připustila (34). Hodnotil se také vliv polysorbátu na vývoj centrálního nervového systému (CNS) mláďat těhotných krys, které po celé těhotenství a 21 dnů po porodu konzumovaly polysorbát 80 ve stoupajícím množství až do 1,86 ml nebo 16,78 ml na kilogram váhy a den (30). Nebyl prokázán žádný negativní vliv na CNS jejich mláďat. Nejvyšší dávka polysorbátu vedla ke snížení porodní hmotnosti mláďat. Tato dávka by ale odpovídala konzumaci 1,3 kg polysorbátu denně u 70kg člověka. Data z humánních studií nejsou dostupná.

Polysorbát 80 (ev. polysorbát 20) se nachází ve vakcínách s DTP složkou, vakcíně proti poliomyelitidě, vakcínách proti chřipce, proti lidskému papilomaviru (HPV), MMR vakcínách, proti virové hepatitidě A, B, 13valentní konjugované pneumokokové vakcíně (PCV13) a vakcíně proti rotavirům. Může být ve vzácných případech příčinou alergické reakce. Polysorbát může zhoršovat průběh Crohnovy choroby.

Závěr

Současná konstrukce očkovacích látek není možná bez přítomnosti pomocných látek a reziduálních látek. Obsah reziduálních látek je určitě možné do budoucna snižovat a s rozvojem technologií se můžeme dočkat jejich úplného odstranění nebo alespoň snížení na téměř nedetekovatelné množství. Do té doby je nezbytné bedlivě sledovat bezpečnost každého očkování a každé aplikované dávky také s vědomím přítomnosti těchto látek. Mezi časté a sledované reziduální látky patří formaldehyd, který je používán jako inaktivační látka k detoxifikaci bakteriálních toxinů nebo k inaktivaci bakterií/virů použitých při

přípravě a výrobě vakcín. Proto je součástí vakcín s difterickým, tetanickým, pertusovým anatoxinem nebo vakcín proti chřipce a poliomyelitidě. Ve vakcínách zůstává v reziduálním množství, které nepřesahuje povolené množství 0,2 mg/ml. Jeho jednorázové množství při aplikaci vakcíny je daleko nižší, než je přirozená každodenní koncentrace formaldehydu v lidské krvi, získaná endogenně nebo exogenně. Doposud nebyly hlášeny případy vážného postvakcinačního poškození u očkováných osob. Přítomnost reziduálních látek ve vakcínách je otázkou úrovně současných výrobních technologií, které nedovedou tyto látky zcela odstranit na pomyslnou nulu. Opakem jsou stabilizátory, které zabezpečují kvalitu a bezpečnost vakcín po dobu jejich použitelnosti. Jsou přidávány do vakcín záměrně a nemohou být odstraněny. U žádného z používaných stabilizátorů nebyl doposud popsán případ závažného nežádoucího účinku způsobeného těmito látkami. Přesto je na místě nutná obezřetnost a bedlivé sledování signálů, které by možnost poškození připouštěly. Každý lékař, který aplikuje očkovací látky, by měl znát obsah a detailní složení vakcín tak, aby mohl posoudit případné nežádoucí účinky po očkování a odpovědět na otázky zájemců o očkování, včetně rodičů očkováných dětí. Proto by měl také výrobce vakcín uvádět tyto detailní informace o složení vakcín včetně přítomnosti látek ve stopovém množství a zpřístupnit je všem očkujícím lékařům a veřejnosti. Znalost obsahu a bezpečnosti všech složek očkovacích látek tak může být jedním z kroků ke snižování obav z očkování a zvýšení adherence k očkování.

Práce byla podpořena dlouhodobým záměrem rozvoje organizace 1011 (FVZ UO).

Literatura:

1. Prymula R, Bencko V. Očkování a jeho role v prevenci infekčních nemocí. Odmítání očkování – vážný problém veřejného zdravotnictví. *Prakt Lék.* 2014;94(6):259-62.
2. Bencko V, Chlápek R. Současnost odmítání očkování v České republice. *Pediatr. Praxi.* 2015; 16(2):86-8.
3. Finn TM, Egan W. Vaccines additives and manufacturing residuals in the United States: licensed Vaccines. In: Plotkin SA et al.: *Vaccines* (6th Edition). Elsevier Saunders, UK 2013; p. 71-79, ISBN:13-9781455700905.
4. Wang B, Wang S, Rustandi RR, Wang F, Mensch CD, Hong L, et al. Detecting and preventing reversion to toxicity for a formaldehyde-treated *C. difficile* toxin B mutant. *Vaccine.* 2015;33(1):252-9.

5. IARC Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans: wood dust and formaldehyde. 1995 International Agency for Research on Cancer Washington, DC 296141.
6. Heck HD, Casanova M, Starr TB. Formaldehyde toxicity: new understanding. *Crit Rev Toxicol.* 1990;20:397-426.
7. Heck HD, Casanova-Schmitz M, Dodd PB, et al. Formaldehyde (CH₂O) concentrations in the blood of humans and Fischer-344 rats exposed to CH₂O under controlled conditions. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1985;46:1-3.
8. Ramon G. Sur le pouvoir floculant et sur les proprietes immunisants d'une toxine diphterique rendue anatoxique (anatoxine). *C R Acad Sci* 1923;177:1338-1340.
9. US Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System. Formaldehyde (CASRN 50-00-0). Available from: www.epa.gov/iris/subst/0419.htm
10. International Agency for Research on Cancer (June 2004). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 88 (2006): Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol88/index.php>
11. Beane Freeman L, Blair A, Lubin JH, et al. Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries: The National Cancer Institute Cohort. *Journal of the National Cancer Institute.* 2009;101(10):751-61.
12. Hauptmann M, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Blair A. Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. *American Journal of Epidemiology.* 2004; 159(12):1117-30.
13. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Air and Radiation. Report to Congress on Indoor Air Quality, Volume II: Assessment and Control of Indoor Air Pollution, 1989.
14. Zhen Y, Wang S, Xiao W, et al. A Fluorescent Dosimeter for Formaldehyde determination Using the Nash Reagent in Silica Gel Beads. *Microchim. Acta.* 2007;159:305-10.
15. Malo JL, Cartier A, Pineault L, et al. Occupational Asthma Due to Heated Polypropylene. *Eur. Respir. J.* 1994;7:415-7.
16. Stallings KD, Kitchener RL, Hentz NG. A High-Temperature, High-Throughput Method for Monitoring Residual Formaldehyde in Vaccine Formulations. *J Lab Autom.* 2014;19(3):275-84.
17. Feldman MY. Reactions of nucleic acids and nucleoproteins with formaldehyde. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol.* 1973;13:1-49.
18. Code of Federal Regulations. General Requirements for Killed Virus Vaccines. Code of Federal Regulations, Title 9, Part 113.200, 2012.
19. European Pharmacopoeia Commission. Monograph 0158: Influenza Vaccine; European Pharmacopoeia Commission: Strasbourg, France, 2005; pp. 671-3.
20. NIH Minimum Requirements: diphtheria toxoid. 4th rev March 1, 1947 National Institutes of Health Bethesda, MD.
21. NIH Minimum Requirements: tetanus toxoid. 4th rev December 15, 1952 National Institutes of Health Bethesda, MD.
22. Ring J. Exacerbation of eczema by formalin-containing hepatitis B vaccine in formaldehyde-allergic patient. *Lancet.* 1986;2(8505):522-3.
23. Mitkus RJ, Hess MA, Schwartz SL. Pharmacokinetic modeling as an approach to assessing the safety of residual formaldehyde in infant vaccines. *Vaccine.* 2013;31(25):2738-43.
24. Klement C. Zloženie vakcín. In: Oleár V, Krištúfková Z, Klement C at al. Kapitoly z vakcinológie I. Banská Bystrica:PRO vydavateľstvo;2014, ISBN 978-80-89057-52-8, s.51-63.
25. US Food and Drug Administration: Guidance for industry: characterization and qualification of cell substrates and other biological starting materials used in the production of viral vaccines for infectious disease indications.
26. US Food and Drug Administration: Guidance for industry: revised preventive measures to reduce the possible risk of transmission of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) by blood and blood products. 2002. Available from: www.fda.gov/cber/bse/bse.htm2002
27. US Food and Drug Administration: Guidance for industry: the sourcing and processing of gelatin to reduce the potential risk posed by bovine spongiform encephalopathy (BSE) in FDA-regulated products for human use. 1997. Available from: www.fda.gov/opacom/morechoices/industry/guidance/gelguide.htm
28. Sakaguchi M, Inouye S. IgE sensitization to gelatin: the probable role of gelatin containing diphtheria-tetanus-acellular pertussis (DTaP) vaccines. *Vaccine.* 2000;18:2055-8.
29. Georgitis JW, Fasano MB. Allergenic components of vaccines and avoidance of vaccine-related adverse events. *Curr Allergy Rep.* 2001;1:11-7.
30. Ema M, Hara H, Matsumoto M, et al. Evaluation of developmental neurotoxicity of polysorbate 80 in rats. *Reproductive Toxicology.* 2008;25(1):89-92.
31. Oser BL, Oser M. Nutritional studies on rats on diets containing high levels of partial ester emulsifiers. I. General plan and procedures; growth and food utilization. *J Nutr.* 1956;60(3): 367-90.
32. Williams J, Odum J, Lewis RW, Brady AM. The oral administration of polysorbate 80 to the immature female rat does not increase uterine weight. *Toxicol Lett.* 1997;91(1):19-24.
33. Oser BL, Oser M. Nutritional studies on rats of diets containing high levels of partial ester emulsifiers. II. Reproduction and lactation. *The Journal of Nutrition.* 1956;60(4):489-505.
34. Gajdová M, Jakubovsky J, Války J. Delayed effects of neonatal exposure to Tween 80 on female reproductive organs in rats. *Food Chem Toxicol.* 1993;31(3):183-90.

prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.

Katedra epidemiologie

Fakulta vojenského zdravotnictví UO

Třebešská 1575

500 01 Hradec Králové

tel. 973 253 128

e-mail: roman.chlibek@unob.cz

Zavádění MenB vakcín v České republice a ve světě

Introduction of MenB vaccines in the Czech Republic and abroad

MUDr. Daniel Dražan, MUDr. Kristýna Havlíková

ambulance praktického lékaře pro děti a dorost, Jindřichův Hradec

Souhrn:

In vazivní meningokoková onemocnění (IMO) jsou celosvětově významnou příčinou morbidity i mortality především u malých dětí. V řadě vyspělých zemí včetně celé Evropy i České republiky dominuje séro skupina B, proti které ještě donedávna nebyla k dispozici žádná plošně použitelná vakcína. V roce 2013 byla v Evropě registrována 4komponentní proteinová vakcína proti meningokoku B (4CMenB; Bexsero) a v USA jsou již dnes vakcíny k dispozici dvě. Jejich zavádění do národních imunizačních programů je velmi pomalé. Celosvětově bylo zatím distribuováno přes 1 milion dávek vakcíny v 19 zemích světa (1).

Klíčová slova: meningokok, vakcína proti meningokoku B, invazivní meningokokové onemocnění, národní imunizační program

Summary:

Invasive meningococcal diseases (IMD) cause significant morbidity and mortality globally, especially in small children. In many developed countries, the whole of Europe and the Czech Republic included, serogroup B dominates, against which no generally feasible vaccine had been available until recently. 4-component meningococcal B protein vaccine (4CMenB; Bexsero) was licensed in Europe in 2013 and in the USA there already are two meningococcal B vaccines available. But their introduction into national immunisation schedules is very slow. Globally more than 1 million doses have been distributed in 19 countries (1).

Key words: meningococcus, meningococcal B vaccine, invasive meningococcal disease, national immunisation program

Vakcinologie 2016;10(4):160–162

Úvod

Invazivní meningokoková onemocnění jsou způsobena gramnegativním opouzdřeným diplokokem *Neisseria meningitidis*. Tato bakterie se klasifikuje do 13 séro skupin; 6 z nich způsobuje téměř všechna onemocnění (skupiny A, B, C, W, X a Y). Meningokoky u zdravých lidí běžně kolonizují nosohltan, ale při intravaskulární invazi a diseminaci způsobují závažná onemocnění s vysokou smrtností kolem 10 %. U 10–20 % přeživších zůstanou po infekci trvalé následky, například ztráty prstů nebo celých končetin, hluchota (5–10 %), epilepsie, mentální retardace a další problémy centrální nervové soustavy (ataxie, slepota, parézy kranálních nervů, hemi- nebo kvadruparéza, obstrukční hydrocefalus). Častými následky jsou psychosociální a behaviorální komplikace.

Distribuce jednotlivých séro skupin je závislá především na regionu, ale i na věku. Nejvíce jsou ohroženi kojenci a adolescenti. Vakcinace proti meningokokovým onemocněním je nejdůležitější pro 2 věkové nejvíce ohrožené skupiny, kterými jsou kojenci

a malé děti do 5 let a adolescenti a mladí dospělí ve věku 16–21 let (2). Světová zdravotnická organizace doporučuje plošné vakcinační programy proti invazivním meningokokovým onemocněním v zemích s incidencí vyšší než 2 : 100 000 (3).

Spojené království

Spojené království hraje významnou roli v zavádění meningokokových vakcín a sledování jejich dopadu na epidemiologii infekcí. Incidence meningokokového invazivního onemocnění vyvolaného séro skupinou B (MenB) pro kojenecký věk ve Velké Británii je 22 : 100 000 (více než 2× vyšší než v České republice) (1). Spojené království začalo jednat o ceně 4CMenB vakcíny pro zařazení do národního imunizačního programu s výrobcem (tehdy Novartis) už v srpnu 2014. Cena vakcíny byla tehdy 75 liber, v dnešním přepočtu přes 2400 Kč. Tato cena nebyla považována autoritami za nákladově efektivní. S dnešním výrobcem vakcíny (GSK) se podařilo vyjednat cenu 20 liber za dávku (650 Kč) a od září 2015 se

stalo Spojené království první zemí světa, ve které se kojenci plošně očkují MenB vakcínou v rámci národního imunizačního programu, plně financovaného z veřejných zdrojů. Očkuje se 3 dávkami ve schématu 2–4–12 měsíců. Ve Spojeném království je porodní kohorta téměř 800 000 dětí. V únoru 2016 podepsalo petici za zařazení vakcíny do národního imunizačního programu i pro starší děti až do 11 let více než 800 000 lidí. Na doporučení Poradního sboru pro imunizaci (Joint Committee on Vaccination and Immunisation, JCVI) byla tato petice Ministerstvem zdravotnictví (Department of Health) zamítnuta; očkování starších dětí není považováno za nákladově efektivní (4, 5). V porovnání s Českou republikou je incidence MenB infekce v kojeneckém věku o něco vyšší a cena vakcíny vyjednaná vládou s výrobcem je výrazně nižší. I za těchto podmínek je nákladová efektivita považována za hraniční (6). Zařazení 4CMenB vakcíny do imunizačního schématu kojenců již po 10 měsících přináší první výsledky. Při dosažení vynikající 90%

proočkovanosti cílové kohorty došlo ve Spojeném království k 50% poklesu MenB invazivních onemocnění v porovnání se 4letým průměrem a účinnost je odhadována na 83 % v prevenci onemocnění způsobených jakýmkoli kmenem MenB a 94 % v prevenci onemocnění způsobených preventabilním (tedy vakcínou pokrytým) kmenem (7).

V prosinci 2016 by mělo 4CMenB vakcínou v rámci národního očkovacího programu začít očkovat kojence i Irsko (1).

USA

Ještě před registrací jakékoli MenB vakcíny v USA bylo v rámci kontroly epidemií na konci roku 2013 a na začátku roku 2014 očkováno téměř 17 000 studentů na 2 univerzitách (1). Dnes jsou registrovány už 2 MenB vakcíny: MenB-FHbp (Trumenba, Pfizer) a 4CMenB (Bexsero, GSK). Obě jsou schváleny pro používání ve věku 10–25 let.

Poradní výbor pro imunizační postupy (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) má pro očkování MenB vakcínami 2 kategorie doporučení. Doporučení kategorie A znamená, že všichni splňující kritéria doporučení by měli být očkováni. Jedná se o relativně nepočtenou část populace, k níž patří pacienti s perzistentními deficitem složek komplementu, pacienti s funkční nebo anatomickou asplenií, mikrobiologové, kteří jsou běžně exponováni meningokokům. Doporučení kategorie B znamená očkování po individuálním rozhodnutí. Podle doporučení kategorie B mohou být očkováni adolescenti a mladí dospělí ve věku 16–23 let, s cílem poskytnutí krátkodobé ochrany před většinou kmenů séro skupiny B. Preferovaný věk pro vakcinaci je 16–18 let. Důvodů pro zařazení do kategorie B je několik. Séro skupina B způsobuje v USA kromě kojeneckého věku jen menšinu invazivních meningokokových onemocnění. Ani jedna z obou v USA dostupných MenB vakcín není schválena pro děti mladší 10 let. A i v kojeneckém věku je incidence MenB onemocnění nízká (téměř desetinásobně nižší ve srovnání s Českou republikou). Pro silnější doporučení zatím chybí některá důležitá data, jakými jsou trvání protektivního účinku, vliv na nosičství a kolektivní imunitu, nejjisté pokrytí MenB kmenů. Dalším negativním faktorem je vysoká cena vakcíny, která snižuje nákladovou efektivitu vakcinace (8). Individuální rozhodnutí znamená, že rozhodují pacient (případně rodič) a lékař. Aby bylo možno dojít k tomuto individuálnímu rozhodnutí,

musí lékař pacienty (rodiče) o možnosti očkovat MenB vakcínou informovat.

Německo

V Německu je incidence MenB IMO stejná jako v České republice (0,3 : 100 000, průměr z let 2010–2013); v roce 2011 byla specifická incidence pro kojenecký věk 5,9 : 100 000. Podle posledního doporučení poradního sboru pro vakcinaci (STIKO) se mají 4CMenB vakcínou očkovat pouze pacienti na základě rizikových faktorů (imunodeficity včetně deficitu komplementu, asplenie, blízké kontakty nemocných a laboratorní pracovníci). Vakcína není plošně zařazena do národního imunizačního programu pro žádnou věkovou kategorii (9).

Další země

Kromě specifických indikací na základě rizikových faktorů v ostatních zemích, např. v Kanadě, Austrálii, nejsou MenB vakcíny součástí národního imunizačního programu a jsou doporučovány na základě individuálního rozhodnutí pro malé děti od 2 měsíců věku a pro adolescenty (10, 11). V létě 2014 bylo v Kanadě v rámci veřejného imunizačního programu v regionu Saguenay-Lac-St-Jean státu Quebec očkováno přes 45 000 lidí ve věku 2 měsíce až 20 let (12).

Česká republika

V České republice, podobně jako v celé Evropě v posledních letech výrazně dominuje séro skupina B, a to ve všech věkových kategoriích. V roce 2015 způsobil meningokok B 67 % ze všech séro skupinově určených invazivních meningokokových onemocnění. Byl příčinou 31 případů (celková incidence 0,3 : 100 000), z nichž k 11 došlo u kojenců (věkově specifická incidence 10 : 100 000). Incidence v kojeneckém věku je oproti ostatním věkovým kategoriím o 1 až 2 řády vyšší. Věkovou kategorií na 2. místě v incidenci byli v roce 2015 adolescenti (15–19 let, 6 případů, incidence 1,3 : 100 000). Jeden z kojenců onemocnění podlehl (13).

Podle očkovacího schématu uvedeného na stránkách ECDC (Evropské centrum pro kontrolu nemocí) má Česká republika nejrozsáhlejší meningokokový vakcinační program v Evropě (14). Ve skutečnosti je využití MenB i ostatních meningokokových vakcín velmi špatné. 4CMenB vakcína byla v Evropě schválena v lednu 2013 a v České republice je dostupná od března 2014. Už v únoru 2014 vydala Česká vakcinologická

společnost doporučení pro očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním, které je zveřejněné i na webových stránkách Ministerstva zdravotnictví (Národní imunizační komise). V doporučení není přesně specifikováno, kdo má být očkován, ale je stanoveno, kdo má být „zejména“ očkován. „Očkování je zejména doporučeno pro děti ve věku od 2 měsíců do 2 let, aplikace se upřednostňuje v průběhu prvního půl roku života; děti ve věku od 13 do 15 let; adolescenty a mladé dospělé, zejména před vstupem na vysokou školu, zařízení internátního typu a s ohledem na zvážení individuálního rizika, ...“ a dále jsou vyjmenovány specifické rizikové faktory, které jsou indikací k vakcinaci (15). Podle autorů článku by měla být zdůrazněna potřeba očkování ne v prvním půlroce věku, ale ve 2 měsících věku, protože vrchol incidence MenB invazivních onemocnění je v 5 měsících věku (8). Vakcinace by se měla zahajovat co nejdříve s cílem předejít maximálnímu množství onemocnění, a ne až za vrcholem incidence. Žádná z meningokokových vakcín ale není hrazena z veřejných zdrojů a nelze je považovat za zařazené do národního imunizačního programu. 4CMenB vakcína je pro většinu rodin finančně obtížně dostupná. Podle sdělení výrobce bylo v roce 2014 distribuováno necelých 12 tisíc dávek 4CMenB vakcíny, v roce 2015 téměř 20 tisíc a v roce 2016 (k 14. 7.) zhruba 13,5 tisíc dávek vakcíny.

Všeobecná zdravotní pojišťovna v letech 2014, 2015 a 2016 měla a má speciální program, v rámci kterého proplácí svým klientům 1 dávku 4CMenB vakcíny. Příspěvek VZP ale bohužel nebyl a není určen pro věkové kategorie s nejvyšší incidencí invazivních MenB onemocnění, a naopak je určen pro věkové skupiny, které mají incidenci infekce téměř nulovou. Úhrada se tedy nepřekrývá s doporučením České vakcinologické společnosti ani s doporučením z jiných zemí, ve kterých se MenB vakcíny zavádějí do národního imunizačního programu (Spojené království, USA). Z tohoto důvodu je program VZP vysoce neefektivní a s velkými finančními náklady má nulový dopad na incidenci infekce. V roce 2016 je „příspěvek na jednu aplikovanou dávku očkovací látky... určen pro děti od 6 měsíců do dosažení 16 let“, a to „do 30. 11. 2016 nebo do vyčerpání stanoveného finančního limitu pro prvních 5500 klientů“ (16). V této věkové kategorii je u VZP pojištěn zhruba jeden milion dětí. Příspěvek na 1 dávku tedy může využít asi

0,5 % klientů, a to právě těch, kteří mají nejnižší riziko získání infekce. Podle dat Státního zdravotního ústavu prodělalo v roce 2015 invazivní meningokokové onemocnění způsobené séro skupinou B pět dětí ve věku 1–14 let (13). K zabránění jednoho onemocnění ročně by bylo tedy třeba naočkovat skoro 300 000 dětí. Investice více než 14 milionů Kč (2600 Kč × 5500 klientů) statisticky nezabrání ani jednomu případu invazivního meningokokového onemocnění. K racionálnímu využití omezených veřejných zdrojů by bylo nutné omezení poskytování příspěvku na věkově ohrožené skupiny nejmladších kojenců a adolescentů, tedy právě na ty skupiny, pro které příspěvek určen není. Při chybném cílení distribuovaných dávek na nejméně ohrožené věkové skupiny je možnost ovlivnění epidemiologie MenB onemocnění nulová.

Závěr

Invazivní meningokoková onemocnění patří i při své velmi nízké incidenci k nejčastějším příčinám vakcínami preventabilních dětských úmrtí ve vyspělých zemích. Česká republika má k dispozici všechny dostupné meningokokové vakcíny. K ovlivnění epidemiologie meningokokových onemocnění, snížení počtu infekcí a úmrtí je nezbytné cílit vakcinaci na věkově nejvíce rizikové skupiny a zvýšit jejich proočkovanost. Nejdůležitější cílovou skupinou by měli být kojenci se zahájením vakcinace ve dvou měsících věku. Dále by mělo být zvažováno očkování malých dětí až do věku 5 let a adolescentů. Jednoznačně indikována by měla být vakcinace u osob v rizikových skupinách.

Literatura:

1. Meningitis Research Foundation. MenB vaccine. Available from: <http://www.meningitis.org/menb-vaccine>. Accessed August 30, 2016.
2. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, et al. Prevention and Control of Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2013 62 (RR02):122. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6202a1.htm>. Accessed August 30, 2016.
3. World Health Organization. Meningitis. Available from: <http://www.who.int/immunization/diseases/meningitis/en/>. Accessed August 30, 2016.
4. FiercePharma. U.K. rejects petition demanding meningitis B vaccine for all children. Available from: <http://www.fiercepharma.com/vaccines/u-k-rejects-petition-demanding-meningitis-b-vaccine-for-all-children>. Accessed August 30, 2016.
5. BBC. Meningitis B vaccine calls rejected despite petition. Available from: <http://www.bbc.com/news/health-35706014>. Accessed August 30, 2016.
6. BBC. Meningitis B vaccine: Hearts v heads. Available from: <http://www.bbc.com/news/health-35706020>. Accessed August 30, 2016.
7. FiercePharma. U.K. Bexsero campaign cuts men B cases in half, building GSK's case in other countries. Available from: <http://www.fiercepharma.com>. Accessed September 8, 2016.
8. MacNeil Jr, et al. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015;41:1171-76. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6441a3.htm>. Accessed August 30, 2016.
9. Hellenbrand W, Koch J, Harder T, Bogdan Ch, Heining U, Tenenbaum T, et al. Background Paper for the update of meningococcal vaccination recommendations in Germany: use of the serogroup B vaccine in persons at increased risk for meningococcal disease. Bundesgesundheitsbl 2015;58:1314-43. Available from: http://www.rki.de/EN/Content/infections/Vaccination/recommendations/Background_Paper_MenB.pdf?_blob=publicationFile. Accessed August 30, 2016.
10. Government of Canada. Canadian Immunization Guide: Part 4 - Active Vaccines. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-meni-eng.php>. Accessed August 30, 2016.

11. Immunise Australia Programme. Meningococcal B vaccine and clinical advice for immunisation providers regarding the use of Bexsero® (4CMenB). Available from: http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/clinical-updates-and-news#toc_menB. Accessed August 30, 2016.
12. Novartis. Novartis vaccine Bexsero® sees high uptake in first large-scale public vaccination program to help protect against devastating meningitis B 2014. Available from: <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2014/1840453.shtml>. Accessed August 30, 2016.
13. Státní zdravotní ústav. Informace z NRL a odborných pracovišť CEM. Available from: http://www.szu.cz/uploads/IMO/Zpravy_CEM_IMO_2015.pdf. Accessed August 30, 2016.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine Schedule. Available from: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>. Accessed August 30, 2016.
15. Ministerstvo zdravotnictví ČR. Doporučení České vakcinologické společnosti pro očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním. Available from: <http://www.mzcr.cz/>
16. Klub pevného zdraví. Speciální očkovací programy. Available from: <https://www.klubpevnehozdravi.cz/specialni-ockovani/>. Accessed August 30, 2016.

MUDr. Daniel Dražan

Ruských legií 352

377 01 Jindřichův Hradec III

tel. 384 325 736

e-mail: daniel@danieldrazan.cz

Virus Zika – nová globální hrozba?

Zika virus – a new global threat?

doc. RNDr. Daniel Růžek, Ph.D.

Laboratoř arbovirologie, Parazitologický ústav Biologického centra Akademie věd České republiky, České Budějovice
oddělení virologie, Výzkumný ústav veterinárního lékařství, Brno

Souhrn:

Virus Zika, zprvu opomíjený virový patogen, upoutává nyní celosvětovou pozornost. Virus se původně vyskytoval na africkém kontinentu, ale v 80. letech minulého století byl jeho výskyt zaznamenán v jihovýchodní Asii. Následně se rozšířil do Mikronésie (2007), Francouzské Polynésie a nedávno i do oblastí Střední a Jižní Ameriky, kde vyvolal rozsáhlou epidemii. To s sebou přineslo dramatický nárůst počtu neurologických defektů (zejména mikrocefalie) u novorozenců. Zaznamenán byl také nárůst počtu případů Guillainova-Barréova syndromu, závažného neurologického onemocnění, které může vést k paralýze či smrti pacienta. Cílem tohoto přehledového článku je shrnout současný stav poznání o viru Zika, zejména s ohledem na vývoj experimentálních animálních modelů, antivirotik a vakcín.

Klíčová slova: virus Zika, flavivirus, komáři, epidemiologie, animální modely, antivirová terapie, vakcína

Summary:

Zika virus, a previously neglected mosquito-borne viral pathogen, has recently attracted global attention. The virus was present in the African continent until it was found in south-east Asia in 1980's. Subsequently, the virus spread to Micronesia (2007), French Polynesia, and more recently to South and Central American countries, where it has displayed an explosive spread. The rise in the spread of Zika virus in South America (especially in Brazil) has been accompanied by an unprecedented rise in the number of new-borns with microcephaly. There is also a noticeable increase in Guillain-Barré syndrome - a neurological disorder that may lead to paralysis and death. The goal of this article is to provide an overview of what is currently known about the Zika virus, with special focus on the development of experimental animal models, antivirals and vaccines.

Key words: Zika virus, flavivirus, mosquitoes, epidemiology, animal models, antiviral therapy, vaccine

Vakcinologie 2016;10(4):163–169

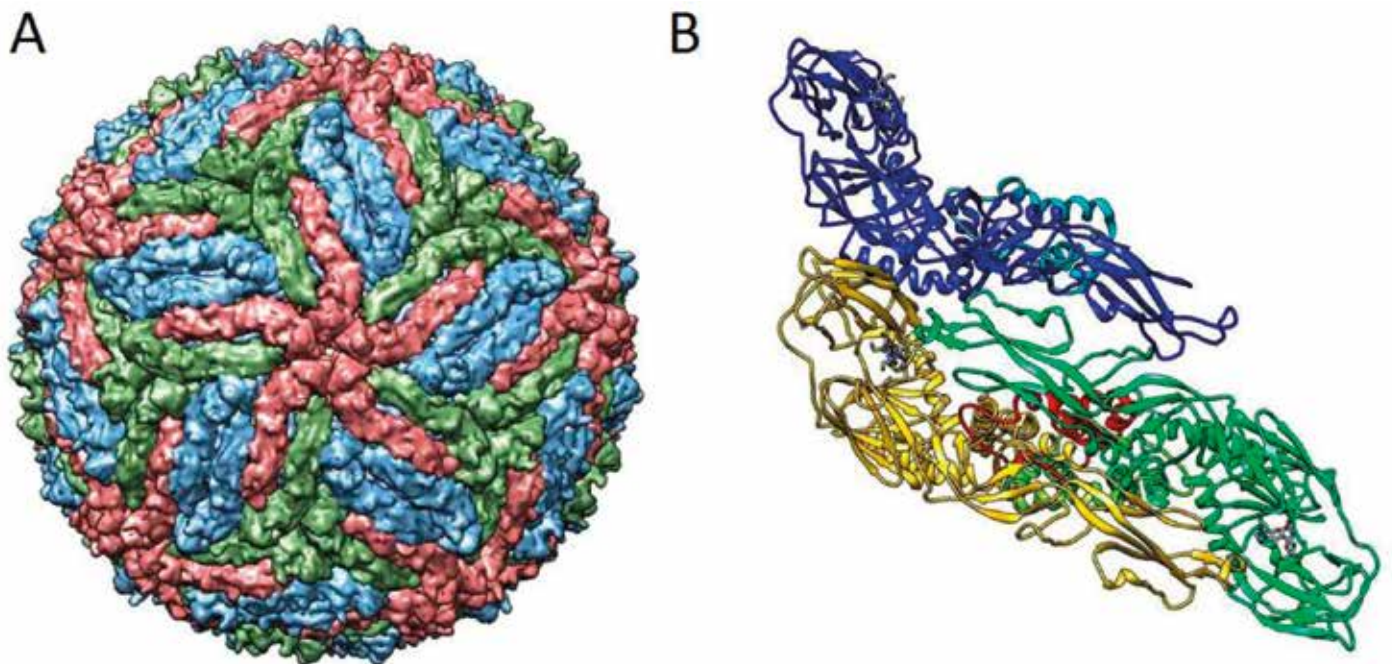
Obecná charakteristika

Virus Zika (ZIKV) patřil v průběhu posledních 60 let mezi spíše opomíjené arboviry, v současné době ale na sebe strhává pozornost odborné i laické veřejnosti po celém světě. Souvisí to s jeho lavinovitým šířením po Střední a Jižní Americe a následným dramatickým nárůstem počtu neurologických defektů u novorozenců (1). Světová zdravotnická organizace v této souvislosti dokonce vyhlásila celosvětovou pohotovost (2). Na africkém a asijském kontinentu se ZIKV vyskytoval s největší pravděpodobností celkem běžně, zdravotní problémy u lidí infikovaných tímto virem byly ale dokumentovány jen vzácně. Od roku 2007 se ZIKV začal šířit Oceánií a nakonec dospěl do Jižní Ameriky, kde jím způsobená epidemie propukla naplno. Odhaduje se, že jen v Brazílii během posledních měsíců ZIKV nakazil 440 tis. až 1,3 milionu lidí.

Objevují se první případy autochtonního přenosu v Severní Americe (např. na Floridě); ZIKV má tedy potenciál se šířit i v Severní Americe, případně i v dalších, dosud nezasazených oblastech světa (2–3).

ZIKV byl poprvé izolován v dubnu roku 1947 ze séra makaka rhesus (*Macaca mulatta*), který byl experimentálně umístěn coby sentinel v lese Zika nedaleko Viktoriina jezera v Ugandě (4). Nový virus byl tedy pojmenován podle místa jeho první izolace. Druhá úspěšná izolace ZIKV byla provedena v lednu 1948 z komárů *Aedes africanus* odchycených v téže lokalitě (4). Vyšetřovaný materiál byl v případě obou izolačních pokusů filtrován přes bakteriologický filtr a intracerebrálně inokulován sajícím myším. U myši se následně rozvinula letální neuroinfekce (5). Virus byl taxonomicky zařazen do čeledi *Flaviviridae*, rodu *Flavivirus*. První elektronmikroskopické

studie ukázaly, že částice ZIKV mají sférický tvar o průměru 40–43 nm s elektrodenzním jádrem o velikosti 28–30 nm v průměru (6). Kryoelektronmikroskopická analýza odhalila, že virion ZIKV, podobně jako je tomu i u ostatních flavivirů, sestává z kapsidy tvořené kapsidovým (C, capsid) proteinem, který chrání virovou RNA. Nukleokapsida je obklopena lipidovou dvojnou vrstvou odvozenou od membrán hostitelské buňky, do které je integrováno 180 kopií membránového (M) a obalového (E, envelope) proteinu (obr. 1). E-protein tvoří na povrchu virové částice 90 antiparalelních homodimerů (7). Sekvence a struktura virového E-proteinu připomíná v určitých úsecích E-protein viru západoněmecké horečky či viru japonské encefalitidy, v jiných částech je podobná spíše E-proteinu viru dengue. Oproti viru dengue je však ZIKV strukturně kompaktnější a v důsledku toho i teplotně stabilnější (7).



Obr. 1 Struktura ZIKV odvozená pomocí kryoelektronové mikroskopie (A). Struktura tzv. asymetrické jednotky tvořené virovým obalovým E-proteinem (B).

Zdroj: Protein Data Bank (5IRE)

Uchovává si stabilní strukturu i v případě inkubace při 40 °C, zatímco tato teplota způsobí u viru dengue dramatické strukturní změny (8). ZIKV je nejvíce stabilní v rozmezí pH 6,8–7,4; k inaktivaci částic dochází při pH nižším než 6,2 či vyšším než 7,8 (4).

Genom ZIKV je, stejně jako u ostatních flavivirů, tvořen jednořetězcovou molekulou RNA pozitivní polaritativity a je o velikosti přibližně 11 kb. Genom viru nese jeden otevřený čtecí rámec, který kóduje rozsáhlý polyprotein o délce přibližně 3400 aminokyselin. Otevřený čtecí rámec je obklopen nekódujícími úseky; 5' konec nese metylguanosinovou čepičku, 3' konec postrádá na rozdíl od buněčných mRNA poly(A) segment. Virový polyprotein je virovými a buněčnými proteázami štěpen na tři strukturní (C, prM, E) a sedm nestrukturních proteinů (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B a NS5). Strukturní proteiny se podílí na stavbě virové částice, zatímco nestrukturní proteiny sehrávají různé role během replikačního procesu viru v hostitelské buňce (nacházíme mezi nimi virovou RNA-dependentní RNA polymerázu, virovou proteázu, proteiny podílející se na formování replikačního komplexu apod.) (3).

Molekulární klasifikace

ZIKV je geneticky a antigenně příbuzný viru Spondweni. Oba tyto viry tvoří samostatnou fylogenetickou větev v rámci skupiny komárů přenášených flavivirů

(9). Srovnávací genetické studie různých kmenů a izolátů ZIKV odhalila dvě hlavní genetické linie – africkou a asijskou (10). Některé studie dělí africkou genetickou linii na dvě podskupiny – západo- a východoafrickou (s prototypovým zástupcem MR766) (11–12). Předpokládá se, že ZIKV má svůj původ ve východní Africe, odtud se dále šířil jednak do západní Afriky, jednak do oblastí jižní a východní Asie a dále na Pacifické ostrovy. Kmeny ZIKV, které v současné době vyvolaly pandemii v Jižní Americe, mají zřejmě svůj původ právě na Pacifických ostrovech, patří tedy do asijské linie ZIKV (byla zjištěna více než 99% sekvenční identita brazilských kmenů s izoláty majícími svůj původ ve Francouzské Polynésii) (13–15). Předpokládá se, že zavlečení ZIKV do Brazílie by mohlo souviset s pořádáním velkých sportovních akcí v roce 2014 (3, 16).

Cesty přenosu viru na člověka

Bezobratlími vektory ZIKV jsou primárně komáři rodu *Aedes*. Virus byl izolován z komára *A. africanus*, jeho dominantním vektorem je ale komár *A. aegypti*. *A. albopictus* je rovněž kompetentním vektorem viru (3). *A. aegypti* je původem z Afriky, posléze se ale rozšířil do subtropických a tropických oblastí celého světa (obr. 2). V současné době je hojně rozšířen v Asii, Oceánii, na americkém kontinentě a spíše sporadicky v Africe a Evropě. Existují však předpoklady, že by se mohl jeho výskyt rozšířit do oblastí

jižní Evropy, Severní Ameriky či Austrálie (17). Komár *A. albopictus* cirkuluje v Asii, na americkém kontinentě, v severní Austrálii, na různých místech Afriky, ale také v jižní Evropě. Na rozdíl od *A. aegypti* dokáže *A. albopictus* hibernovat a přežívat i v chladnějších oblastech. Oba tyto druhy komárů žijí v blízkosti člověka. *A. aegypti* sají téměř výhradně na lidech, *A. albopictus* preferuje taktéž pro své sání člověka, ale sají i na domácích nebo hospodářských zvířatech. ZIKV byl dosud izolován v různých oblastech světa u nejméně 15 druhů rodu *Aedes* a dále z komárů *Anopheles coustani*, *Culex perfuscus* a *Mansonia uniformis* (3). Experimentálně se podařilo kromě různých druhů rodu *Aedes* infikovat i komáry *Culex quinquefasciatus* a *Anopheles quadrimaculatus* (18).

Během epidemií je člověk dominantním hostitelem ZIKV, přičemž k cirkulaci viru dochází v rámci jak urbánního, tak sylvatického přenosu. Dosud není známo, jak vysoká má být viremie u člověka, aby mohl dojít k infekci naivních komárů, kteří na něm sají. Dosavadní experimenty s využitím lidských dobrovolníků byly neúspěšné (19). Viremie u člověka ale může trvat i dva týdny.

Epizootie ZIKV byly pozorovány u primátů, není však dosud jasné, zda jsou obligátními rezervoárem pro přenos viru na člověka. V Africe jsou do cirkulace viru zapojeny druhy *Cercopithecus aethiops* a *Erythrocebus patas*. Na Borneu byly protilátky proti ZIKV zjištěny u orangutanů,

nicméně počet séropozitivních jedinců byl nižší než počet séropozitivních lidí. To by mohlo naznačovat, že k infekci orangutanů by mohlo dojít od komárů, kteří se nakazili na viremických lídech (20). Zajímavý je případ infekce člověka ZIKV po pokousání od opice (21).

Kromě člověka a dalších primátů byly protilátky proti ZIKV zjištěny u řady dalších obratlovců (hlodavci, ptáci, plazi, kozy, ovce a skot) v Keni a v Pákistánu (22–23).

ZIKV může být kromě klasického přenosu komárem přenášen i z člověka na člověka. K takovým infekcím dochází perinatálně, při sexuálním kontaktu nebo při transfuzi krve. Není vyloučen ani přenos viru při kojení (3). Virus byl detekován v mateřském mléku pomocí RT-PCR (i když ale izolační pokusy na buněčné kultuře byly neúspěšné). Co se intrauterinní infekce týče, virus byl detekován v placentě i tělech potracených plodů. Právě intrauterinní infekce plodu jsou dávány do souvislosti s náhlým dramatickým nárůstem počtu novorozenců s mikrocefalií v postižených oblastech. Roste počet dokumentovaných případů, kdy došlo k přenosu viru sexuální cestou. Za zmínku stojí případ entomologa, který se nakazil ZIKV při práci s komáry v Senegalu. Po návratu do domovského Colorada se u něj rozvinuly příznaky infekce a ve stejné době došlo k přenosu nákazy na jeho manželku. U obou byla následně infekce ZIKV potvrzena laboratorně (24). Virus bývá detekován ve spermatu a jeho životaschopnost v tomto materiálu byla též potvrzena na buněčné kultuře. Byl popsán i případ pravděpodobného sexuálního přenosu viru z infikované

ženy na muže (25) a z muže na muže (26). Vysoké titry viru bývají též přítomné v moči a ve slinách, pravděpodobnost přenosu viru na dalšího jedince těmito tělními tekutinami je ale velmi nízká (27–29).

Přenos ZIKV při transfuzi krve byl poprvé naznačen během epidemie viru ve Francouzské Polynésii. Virus v krvi byl detekován u necelých 3 % dárců, přičemž v době odběru byli všichni jedinci asymptomatictí (30). Přenos infekce krví nebo krevními produkty je v době epidemické aktivity viru poměrně vysoce pravděpodobný (31). Doporučuje se tedy testování krve a krevních produktů na přítomnost viru či použití zařízení (např. amotosalen + UV ozáření), která účinně eliminují viry včetně ZIKV (32–33). Není vyloučen ani přenos infekce při transplantaci orgánů (34).

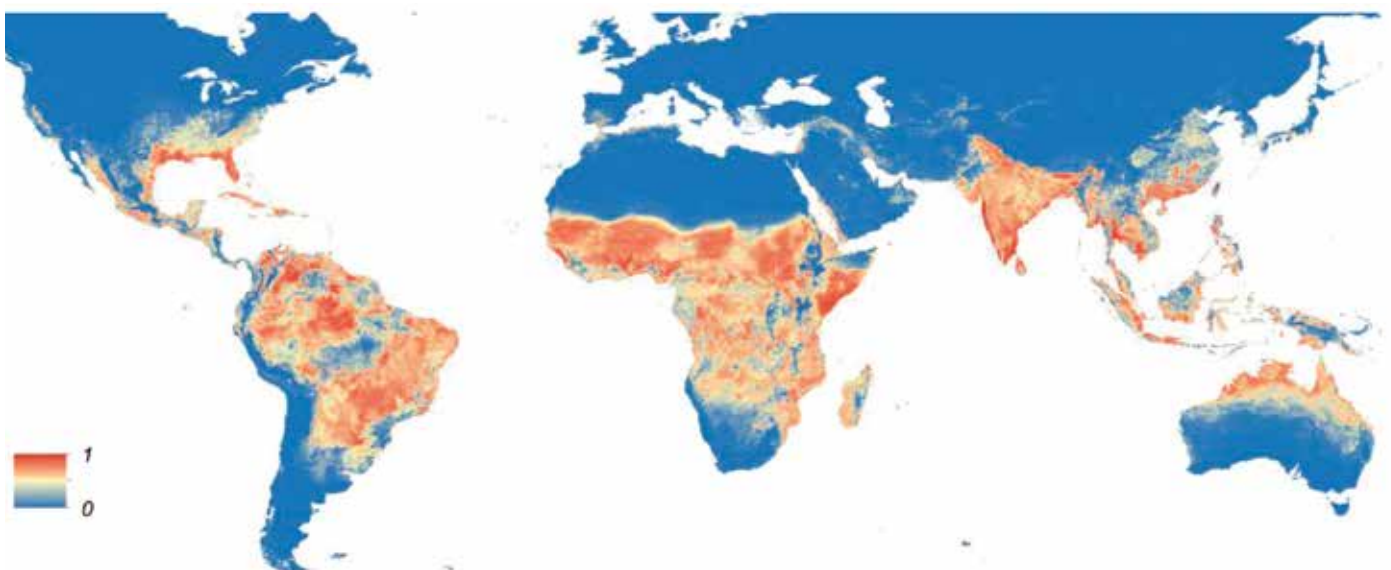
Infekce ZIKV u člověka

Uvádí se, že infekce ZIKV u člověka má symptomatický průběh asi jen u 18 % případů. Inkubační doba je zhruba 10 dnů. Infekce má charakter mírného, chřipkovitého onemocnění. Pacienti mohou mít zvýšenou tělesnou teplotu, vyrážku, mohou pociťovat bolesti kloubů, objevují se i záněty spojivek. Méně často jsou zaznamenávány bolesti hlavy, zvracení, otoky či žloutenka. Symptomy obvykle odezní během 3–7 dní. Bolesti kloubů ale mohou přetrvávat až 1 měsíc (35).

Guillainův-Barréův syndrom (SGB) je vážnou, byť vzácnou, komplikací infekce ZIKV. SGB představuje autoimunitní onemocnění, které vede k akutním nebo subakutním chabým obrnám, ale může skončit i smrtelně

(36–39). SGB byl už dříve dokumentován i u jiných flavivirových infekcí. Již během epidemie ZIKV ve Francouzské Polynésii byl zaznamenán neobvyklý nárůst incidence SGB. Podobně tomu je během probíhající epidemie v Jižní Americe (40), kde byl kromě dramatického nárůstu počtu pacientů s SGB zaznamenán i výrazný nárůst počtu novorozenců s mikrocefalií nebo neurologickými problémy. U novorozenců jsou se zvýšenou četností zaznamenávány i zrakové komplikace (41–42). Příčinná souvislost mezi infekcí ZIKV matky a následnou mikrocefalií u novorozence byla předmětem intenzivních debat. V tuto chvíli se již ale jeví jako poměrně jednoznačně potvrzená. Dnes už existuje velké množství důkazů, jako je úspěšná detekce viru v různých orgánech včetně mozku potraceného plodu s mikrocefalií, detekce viru a IgM v mozkomíšním moku novorozenců s mikrocefalií apod. (43–47). Příčinná souvislost mezi infekcí ZIKV matky a poškozením potomků byla prokázána i na experimentálním myším modelu.

Zdá se, jako by v průběhu času docházelo k postupné změně klinické prezentace infekce ZIKV u člověka. Vůbec první zaznamenané případy byly v podobě mírného a krátkodobého horečnatého onemocnění, maximálně s makulopapulózní vyrážkou. Během epidemie viru v Mikronésii v roce 2007 byly zaznamenány případy s vyrážkou, horečkou, bolestmi kloubů a záněty spojivek, ale žádný závažnější průběh, který by vedl k hospitalizaci nebo dokonce smrti pacienta, pozorován nebyl. Případy z Thajska z let 2012–2014 byly všechny



Obr. 2 Mapa výskytu komára *Aedes aegypti*, hlavního vektora ZIKV (<https://elifesciences.org/content/4/e08347>)

mírné; vzácněji se objevovaly bolesti hrdla, svalů, kloubů a hlavy. Nicméně epidemie ve Francouzské Polynésii (2013–2014) přinesla nejméně 70 případů závažné formy infekce, zejména SGB. Další komplikace v podobě meningoencefalitidy nebo myelitidy byly zaznamenány během epidemie na Guadeloupu a taktéž na Pacifických ostrovech (48–49). Retrospektivní analýzy naznačily, že nárůst četnosti výskytu mikrocefalie byl pozorován již během epidemie ZIKV ve Francouzské Polynésii, nicméně přímé důkazy chybí (50). Jasná korelace mezi novorozeneckou mikrocefalií a infekcí matky ZIKV byla potvrzena až během epidemie viru v Jižní Americe (51). Je předmětem intenzivního výzkumu, zda mění se klinický obraz infekce ZIKV je dán evolučními změnami v biologii viru, či zda na různých lokalitách cirkulují varianty viru s odlišnými biologickými vlastnostmi. Pokusy na buněčných kulturách ukazují, že protilátky proti viru dengue nemají dostatečné neutralizační schopnosti proti ZIKV, ale naopak zesilují jeho infektivitu. To by naznačovalo, že v oblastech endemického výskytu viru dengue by mohla infekce ZIKV probíhat intenzivněji a vést k častějším zdravotním komplikacím (52).

Animální experimentální modely

Výzkum patogeneze nákazy ZIKV je založen primárně na analýze klinických vzorků, eventuálně vzorků *post mortem* získaných z těl potracených plodů, a na experimentech s využitím animálních modelů. Laboratorní myš je nejčastěji používaným experimentálním modelem pro studium

flavivirových infekcí. V případě ZIKV se ale laboratorní myši jeví jako k infekci poměrně málo citlivé. Po intracerebrálním podání ZIKV jsou myši různého stáří k infekci citlivé. V mozku a míše pozorujeme buněčnou infiltraci a dále rozsáhlé degenerativní změny zejména u neuronů hippocampu. Množení viru probíhá nejen v neuronech, ale též v astroglialní buněčné populaci (5–6, 53). Po subkutánním či intraperitoneálním podání viru, které by se více blížilo přirozené cestě nákazy, jsou ale k infekci citlivé pouze myši juvenilní. U myši starších 2 týdnů došlo po podání viru touto cestou k rozvoji infekce jen vzácně (5).

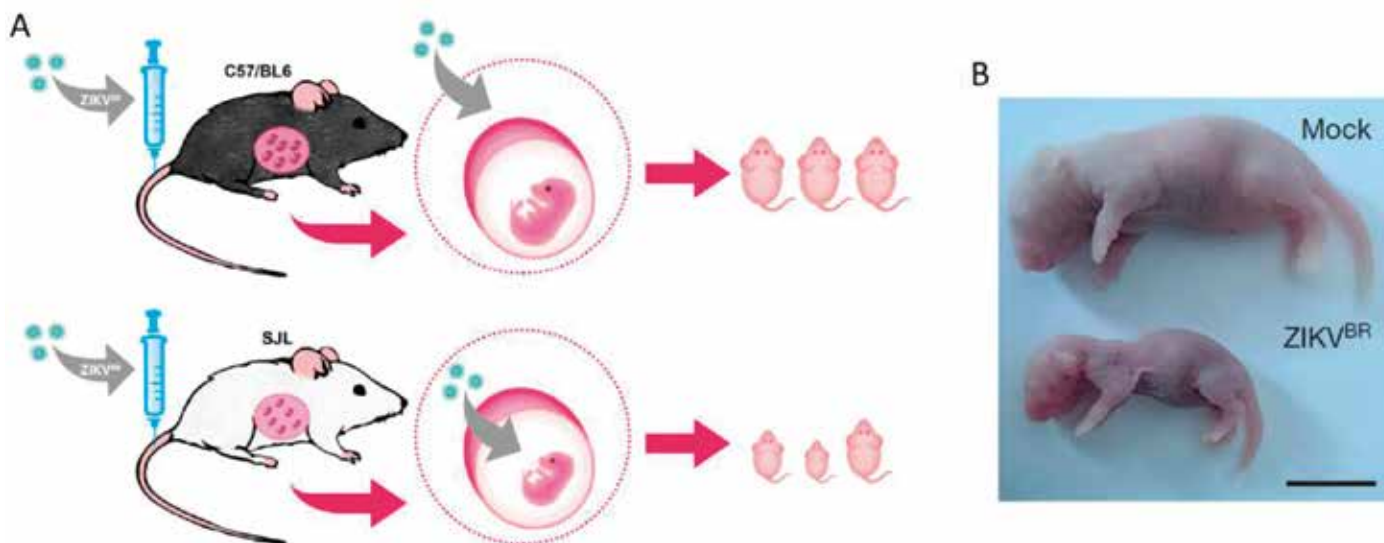
Pro účely testování antivirových preparátů byly použity myši kmene AG129, které jsou knockoutované v genech pro receptory rozpoznávající IFN- α/β a IFN- γ (54–55). U těchto výrazně imunodeficientních myši se po subkutánní inokulaci ZIKV rozvíjí smrtelná neuroinfekce (56). U infikovaných myši byl zaznamenán vysoký titr viru zejména v mozku a míše, ale i ve varlotech. Takové myši ale nejsou vzhledem k částečné imunologické nedostatečnosti zcela vhodné pro testování protivirových vakcín. S podobnými výsledky byly testovány i myši kmene A129, které jsou deficientní v receptoru pro IFN- α/β (57).

Vhodným experimentálním modelem pro intrauterinní infekci plodu ZIKV se ukázaly být myši kmene SJL. Jedná se o imunokompetentní myši, které ale mají zvýšené hladiny cirkulujících T-lymfocytů. V případě infekce březích samic SJL myši

africkým kmenem ZIKV nebyl pozorován žádný výraznější vliv nákazy na potomstvo. Pokud ale byly březí myši infikovány brazilským kmenem ZIKV, rozvinula se intrauterinní nákaza plodu, následkem čehož se rodila myši mláďata menšího vzrůstu a se znaky mikrocefalie (58) (obr. 3). Výsledky získané u laboratorních myši ale není možné zcela automaticky aproximovat na situaci u člověka. V případě infekce ZIKV to platí dvojnásob, protože přirozeným rezervoárem/hostitelem jsou pouze primáti včetně člověka a dále komáři. Kromě toho struktura placenty myši je poměrně odlišná od placenty u člověka. Jevy pozorované u infikovaných hlodavců tedy nemusí vždy reálně modelovat průběh infekce u člověka.

U experimentálně infikovaných primátů proběhla infekce velmi mírně, ve většině případů bezpříznakově. Po intracerebrálním podání viru pouze jedna opice z pěti měla mírně zvýšenou tělesnou teplotu, ostatní byly zcela bez příznaků. Třebaže infekce proběhla bezpříznakově, u infikovaných jedinců byla zaznamenána několikadenní viremie, což je klíčová záležitost z hlediska cirkulace viru v přírodě. Pokud byli jedinci inokulováni ZIKV spadajícími do asijské linie, byla u těchto zvířat zaznamenána kromě dlouhodobé viremie (21–57 dní) přítomnost viru ve slinách, moči a mozkomíšním moku (59).

Experimentálně byli ZIKV infikováni potkani, morčata a králíci; prakticky ve všech případech však infekce proběhla bezpříznakově (3).



Obr. 3 U myši kmene SJL dochází po infekci ZIKV k přestupu viru přes placentu a k nakažení plodu, následkem čehož se rodí potomstvo menšího vzrůstu a se znaky mikrocefalie. U kontrolních C57BL/6 myši nakažených tímtož virem k infekci plodu nedochází (A). Velikost myšního mláďate, které se narodilo matce infikované brazilským kmenem ZIKV (ZIKV^{BR}), ve srovnání s velikostí novorozenečního mláďate neinfikované matky. Měřítka = 1 cm (B). Upraveno podle (58).

Antivirová terapie

Ideální antivirová terapie by v případě infekce ZIKV měla mít schopnost redukovat přenos viru či zcela zabránit přenosu viru na plod nebo eliminovat již probíhající infekci plodu. Měla by omezit či odstranit riziko rozvoje zdravotních komplikací, jako je GBS, meningoencefalitida, myelitida, anebo dalších zdravotních problémů, které se mohou rozvinout zejména u imunokompromitovaných pacientů. V současné době je testování a vývoji potenciálních antivirových léčivých látek proti ZIKV věnována velká pozornost.

Jsou testovány zejména látky ze skupiny tzv. nukleosidových analogů. Jedná se o chemicky pozměněné nukleosidy, které obvykle fungují jako terminátory syntézy virové nukleové kyseliny. V případě flavivirů bylo prokázáno, že určité nukleosidové analogy mají vysoký antivirový účinek např. proti viru klíšťové encefalitidy, dengue, viru západonilské horečky atd. (60–62) a slouží jako inhibitory virové RNA-dependentní RNA polymerázy (NS5), resp. předčasně ukončují syntézu virové RNA tímto enzymem. Naše laboratoř provedla testování asi 40 nukleosidových analogů na účinnost proti ZIKV. Ukázalo se, že z tohoto souboru jsou proti ZIKV aktivní zejména 2'-C-methylované nukleosidy (63). Jeden z nich, 7-deaza-2'-C-methyladenosine (7-deaza-2'-CMA), byl dále testován s využitím *in vivo* experimentálního modelu ZIKV infekce a i v tomto případě se účinnost látky potvrdila – terapie vedla k významnému potlačení množení viru v organismu a výrazně prodloužila střední dobu přežití infikovaných myší (56). Sofosbuvir, nukleotidový analog již schválený pro klinické použití v případě léčby hepatitidy C, se v prvních testech na Vero buňkách jevil jako neaktivní proti ZIKV, ale poté, co byl aplikován na kulturu neuroblastů, začal vykazovat vysokou antivirovou aktivitu (64). Antivirový účinek je ale nutné potvrdit i u laboratorních zvířat infikovaných ZIKV. Vzhledem k tomu, že se jedná již o schválené terapeutikum, které navíc nemá teratogenní účinky, mohlo by to znamenat snazší cestu pro jeho budoucí použití u ZIKV infikovaných pacientů.

V rámci nedávné studie bylo testováno na inhibiční účinek ZIKV 774 látek, které obdržely povolení pro aplikaci v humánní medicíně od amerického Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA). Bylo zjištěno, že 20 látek z tohoto souboru vykazují anti-ZIKV aktivitu. Mezi nimi byly jednak látky, které již v minulosti prokázaly účinek proti

jiným flavivirům (bortezomib nebo kyselina mykofenolová), jednak i další, u kterých dosud žádná antivirová aktivita popsána nebyla (daptomycin). Jedná se o látky, které jsou již pro humánní aplikaci povoleny a s definovanou mírou toxicity a známými případnými vedlejšími účinky, jejich klinické testování na infekci ZIKV může tedy proběhnout v jednodušším a zrychleném režimu (65).

Vývoj vakcín

V současné době není dostupná žádná schválená vakcína pro prevenci před infekcí ZIKV. Existuje několik úspěšných vakcín zaměřených na jiné flaviviry, například virus klíšťové encefalitidy, virus žluté zimnice nebo virus japonské encefalitidy, i nová vakcína proti dengue. Tato skutečnost dává jistou naději, že ani vývoj vakcín proti ZIKV by nemusel být příliš komplikovaný. V první fázi klinického testování se nachází DNA vakcína, která vykazovala nadějně výsledky při testování na zvířecích modelech (66–67). Inaktivovaná a rekombinantní kandidátní vakcíny jsou nyní podrobovány testování na zvířatech a předpokládá se, že vstoupí do první fáze klinického testování před koncem roku 2016 (32).

V odborné komunitě však převažují obavy, že vývoj vakcín proti ZIKV potká podobný osud, jako tomu bylo v případě vakcín proti viru Chikungunya. Vzhledem k tomu, že cílová populace pro vakcinaci bude relativně omezená, je pravděpodobné, že vakcína bude příliš drahá. V případě epidemického vzplanutí ZIKV bude již na vakcinaci pozdě, aby mohla zmírnit epidemii či zamezit jejímu rozvoji. Po odeznění současné epidemie ZIKV v Jižní Americe lze tedy předpokládat, že zájem o preventivní vakcinaci proti tomuto viru dramaticky opadne a její další produkce bude ekonomicky nerentabilní (32, 68).

Další preventivní opatření

Základním preventivním opatřením před nákazou ZIKV v endemických oblastech zůstává ochrana před expozicí potenciálně infikovaným komárům. Doporučuje se používání repelentů s DEET (N,N-diethylmeta-toluamid), který je v relevantní koncentraci bezpečný i pro těhotné a kojící matky, dále se doporučuje umístění sítí na okna a dveře, případně klimatizovaný pokoj, nošení vhodného oblečení (dlouhé rukávy a nohavice, čepice, šátek či jiná ochrana krku apod.) a impregnace oblečení

repelenty. V postižených oblastech se doporučuje v blízkosti lidských obydlí odstranění rezervoárů stojící vody, které mohou být lůžky komárů, a interiérové postřiky insekticidy. Řada neendemických zemí vydala doporučení pro cestovatele, aby se vyvarovali cest do exponovaných zemí. Doporučení se týká zejména těhotných žen. Jedinci, kteří se vrátí z epidemií postižených zemí, by měli bedlivě sledovat svůj zdravotní stav po dobu nejméně jednoho měsíce. Ženy by se měly po návratu vyhnout otěhotnění po dobu minimálně 8 týdnů (69). Podobně muži by se měli po návratu vyvarovat nechráněného sexuálního styku po dobu 8 týdnů (32). Pokud se u muže projeví příznaky onemocnění, měl by praktikovat sexuální styk s použitím kondomu nebo se zdržet nechráněného pohlavního kontaktu minimálně po dobu 6 měsíců od onemocnění. Existovaly obavy, že pořádání Olympijských her v Rio de Janeiro v době epidemické aktivity by mohlo vést k rozšíření ZIKV do dalších oblastí světa. V této souvislosti se ozvaly i hlasy požadující zrušení či odložení olympijských her. V květnu 2015 150 lékařů a vědců z různých států včetně Brazílie zaslalo otevřený dopis WHO navrhuující odložení olympijských her nebo jejich přeložení na jiné místo. Ne všichni ale tyto obavy sdíleli a v odborných kruzích se na toto téma vedla bouřlivá debata (70–75). Do začátku září však nebyl hlášen ani jeden případ onemocnění způsobeného ZIKV v souvislosti s účastí na olympijských hrách (76).

Závěr

Ještě nedávno byl ZIKV jen jedním z mnoha opomíjených patogenů, u kterého se předpokládalo, že způsobuje ve většině případů bezpříznakové nebo mírné onemocnění člověka, a tedy nepředstavuje výrazné zdravotní riziko. I z hlediska výzkumu stál ZIKV zcela na okraji zájmu. Podle databáze PubMed se zabývaly tímto virem v letech 1952–2013 maximálně 3 odborné články ročně, přičemž v mnohých letech nebyl na toto téma publikován ani jeden. V roce 2014 to bylo 23 publikací, v roce 2015 37 a v roce 2016 je to k dnešnímu dni (5. srpna) již 887 vědeckých pojednání. Tento náhlý nárůst zájmu odborné i laické veřejnosti o ZIKV je dán jeho současnou epidemickou aktivitou zejména v oblastech Jižní Ameriky a změnami v klinické prezentaci jím způsobené nákazy. Vzhledem k tomu, že dosud není dostupná účinná vakcína proti ZIKV, hlavní preventivní opatření spočívají v likvidaci

komárů coby přenašečů viru a ochraně před komářími štípnutím. Kandidátní vakcíny jsou nyní v klinickém testování. Stejně tak je značná pozornost věnována vývoji potenciálních antivirových preparátů účinných proti ZIKV. Klíčová je též pečlivá ekologická a virologická surveillance populace komárů, která by mohla napomoci predikovat načasování a lokalizaci dalších epidemií tohoto viru. Zcela zásadní je rovněž pochopení mechanismů patogeneze nákazy, zejména s ohledem na infekci plodu a rozvoj neurologických defektů u novorozenců. Současná epidemie ZIKV poukazuje na problém možné emergence opomíjených virových patogenů, které mohou dosud skrývat svůj potenciál způsobovat u člověka či zvířat závažné zdravotní problémy.

Poděkování

Vydání článku bylo podpořeno Grantovou agenturou ČR (16-20054S), Agenturou pro zdravotnický výzkum (16-34238A) a Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy v rámci programu NPU I (L01218).

Literatura

- Ribeiro LS, Marques RE, Jesus AM, Almeida RP, Teixeira MM. Zika crisis in Brazil: challenges in research and development. *Curr Opin Virol.* 2016;18:76-81.
- Wikán N, Smith DR. Zika virus: history of a newly emerging arbovirus. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(7):e119-26.
- Saiz JC, Vázquez-Calvo Á, Blázquez AB, Merino-Ramos T, Escribano-Romero E, Martín-Acebes MA. Zika Virus: the Latest Newcomer. *Front Microbiol.* 2016;7:496.
- Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46(5):509-20.
- Dick GW. Zika virus. II. Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46(5):521-34.
- Bell TM, Field EJ, Narang HK. Zika virus infection of the central nervous system of mice. *Arch Gesamte Virusforsch.* 1971;35(2):183-93.
- Sirohi D, Chen Z, Sun L, Klose T, Pierson TC, Rossmann MG, et al. The 3.8 resolution cryo-EM structure of Zika virus. *Science.* 2016;352(6284):467-70.
- Kostyuchenko VA, Lim EX, Zhang S, Fibriansah G, Ng TS, Ooi JS, et al. Structure of the thermally stable Zika virus. *Nature.* 2016;533(7603):425-8.
- Kuno G, Chang GJ. Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses. *Arch Virol.* 2007;152(4):687-96.
- Haddow AD, Schuh AJ, Yasuda CY, Kasper MR, Heang V, Huy R, et al. Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(2):e1477.
- Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(8):1232-9.
- Ye Q, Liu ZY, Han JF, Jiang T, Li XF, Qin CF. Genomic characterization and phylogenetic analysis of Zika virus circulating in the Americas. *Infect Genet Evol.* 2016;43:43-9.
- Lanciotti RS, Lambert AJ, Holodniy M, Saavedra S, Signor Ldel C. Phylogeny of Zika Virus in Western Hemisphere, 2015. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(5):933-5.
- Baronti C, Piorkowski G, Charrel RN, Boubis L, Lepercq-Goffart I, de Lamballerie X. Complete coding sequence of Zika virus from a French Polynesia outbreak in 2013. *Genome Announc.* 2014;2(3). pii: e00500-14.
- Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(10):1885-6.
- Musso D. Zika Virus Transmission from French Polynesia to Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(10):1887.
- Kraemer MU, Sinka ME, Duda KA, Mylne AQ, Shearer FM, Barker CM, et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *Elife.* 2015;4:e08347.
- Karabatsos N (Ed.) International catalogue of arboviruses: including certain other viruses of vertebrates. San Antonio, Tex.: Published for the Subcommittee on Information Exchange of the American Committee on Arthropod-borne Viruses by the American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 3rd ed., 1985. 1147 p.
- Bearcroft WG. Zika virus infection experimentally induced in a human volunteer. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1956;50(5):442-8.
- Wolfe ND, Kilbourn AM, Karesh WB, Rahman HA, Bosi EJ, Cropp BC et al. Sylvatic transmission of arboviruses among Bornean orangutans. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;64(5-6):310-6.
- Leung GH, Baird RW, Druce J, Anstey NM. Zika virus infection in Australia following a monkey bite in Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2015;46(3):460-4.
- Johnson BK, Chanas AC, Shockley P, Squires EJ, Gardner P, Wallace C, et al. Arbovirus isolations from, and serological studies on, wild and domestic vertebrates from Kano Plain, Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1977;71(6):512-7.
- Darwish MA, Hoogstraal H, Roberts TJ, Ahmed IP, Omar F. A sero-epidemiological survey for certain arboviruses (Togaviridae) in Pakistan. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1983;77(4):442-5.
- Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(5):880-2.
- Harrower J, Kiedrzyński T, Baker S, Upton A, Rahnama F, Sherwood J, et al. Sexual Transmission of Zika Virus and Persistence in Semen, New Zealand, 2016. *Emerg Infect Dis.* 2016 Oct 15;22(10). doi: 10.3201/eid2210.160951. [Epub ahead of print]
- Deckard DT, Chung WM, Brooks JT, Smith JC, Woldai S, Hennessey M et al. Male-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus - Texas, January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(14):372-4.
- Fourcade C, Mansuy JM, Dutertre M, Delpech M, Marchou B, Delobel P, et al. Viral load kinetics of Zika virus in plasma, urine and saliva in a couple returning from Martinique, French West Indies. *J Clin Virol.* 2016;82:1-4.
- Bonaldo MC, Ribeiro IP, Lima NS, Dos Santos AA, Menezes LS, da Cruz SO, et al. Isolation of Infective Zika Virus from Urine and Saliva of Patients in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(6):e0004816.
- Musso D, Roche C, Nhan TX, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol.* 2015;68:53-5.
- Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill.* 2014;19(14). pii: 20761.
- Musso D, Stramer SL; AABB Transfusion-Transmitted Diseases Committee, Busch MP; International Society of Blood Transfusion Working Party on Transfusion-Transmitted Infectious Diseases. Zika virus: a new challenge for blood transfusion. *Lancet.* 2016;387(10032):1993-4.
- Maharajan MK, Ranjan A, Chu JF, Foo WL, Chai ZX, Lau EY et al. Zika Virus Infection: Current Concerns and Perspectives. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016 May 28. [Epub ahead of print]
- Aubry M, Richard V, Green J, Broult J, Musso D. Inactivation of Zika virus in plasma with amotosalen and ultraviolet A illumination. *Transfusion.* 2016;56(1):33-40.
- Silveira FP, Campos SV. The Zika epidemics and transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(5):560-3.
- Mo Y, Alferes Salada BM, Tambyah PA. Zika virus-a review for clinicians. *Br Med Bull.* 2016 Jun 9. [Epub ahead of print]
- Brasil P, Sequeira PC, Freitas AD, Zogbi HE, Calvet GA, de Souza RV, et al. Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection. *Lancet.* 2016;387(10026):1482.
- Malkki H. CNS infections: Zika virus infection could trigger Guillain-Barré syndrome. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(4):187.
- Smith DW, Mackenzie J. Zika virus and Guillain-Barré syndrome: another viral cause to add to the list. *Lancet.* 2016;387(10027):1486-8.
- Wise J. Study links Zika virus to Guillain-Barré syndrome. *BMJ.* 2016;352:i1242.
- Ferreira da Silva IR, Frontera JA, Moreira do Nascimento OJ. News from the battlefield: Zika virus-associated Guillain-Barré Syndrome in Brazil. *Neurology.* 2016 Jul 15. pii: 10.1212/WNL.0000000000003024. [Epub ahead of print]
- Valentine G, Marquez L, Pammi M. Zika Virus-Associated Microcephaly and Eye Lesions in the Newborn. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016 Jul 11. pii: piw037.
- Beckham JD, Pastula DM, Massey A, Tyler KL. Zika Virus as an Emerging Global Pathogen: Neurological Complications of Zika Virus. *JAMA Neurol.* 2016;73(7):875-9.
- Cordeiro MT, Pena LJ, Brito CA, Gil LH, Marques ET. Positive IgM for Zika virus in the cerebrospinal fluid of 30 neonates with microcephaly in Brazil. *Lancet.* 2016;387(10030):1811-2.
- Perez S, Tato R, Cabrera JJ, Lopez A, Robles O, Paz E, et al. Confirmed case of Zika virus congenital infection, Spain, March 2016. *Euro Surveill.* 2016;21(24).
- Noronha Ld, Zanluca C, Azevedo ML, Luz KG, Santos CN. Zika virus damages the human placental barrier and presents marked fetal neurotropism. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2016;111(5):287-93.
- Martines RB, Bhatnagar J, de Oliveira Ramos AM, Davi HP, Iglezias SD, Kanamura CT, et al. Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series. *Lancet.* 2016;388(10047):898-904.

47. Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK, Silva-Flannery L, Muehlenbachs A, Gary J, et al. Notes from the Field: Evidence of Zika Virus Infection in Brain and Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses--Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(6):159-60.
48. Carteau G, Maquart M, Bedet A, Contou D, Brugières P, Fourati S, et al. Zika Virus Associated with Meningoencephalitis. *N Engl J Med.* 2016;374(16):1595-6.
49. Mécharles S, Herrmann C, Poullain P, Tran TH, Deschamps N, Mathon G, et al. Acute myelitis due to Zika virus infection. *Lancet.* 2016;387(10026):1481.
50. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet.* 2016;387(10033):2125-32.
51. Kleber de Oliveira W, Cortez-Escalante J, De Oliveira WT, do Carmo GM, Henriques CM, Coelho GE, et al. Increase in Reported Prevalence of Microcephaly in Infants Born to Women Living in Areas with Confirmed Zika Virus Transmission During the First Trimester of Pregnancy - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016 Mar 11;65(9):242-7.
52. Dejnirattisai W, Supasa P, Wongwiwat W, Rouvinski A, Barba-Spaeth G, Duangchinda T, et al. Dengue virus sero-cross-reactivity drives antibody-dependent enhancement of infection with Zika virus. *Nat Immunol.* 2016;17(9):1102-8.
53. Weibren MP, Williams MC. Zika virus: further isolations in the Zika area, and some studies on the strains isolated. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1958;52(3):263-8.
54. Lazear HM, Govero J, Smith AM, Platt DJ, Fernandez E, Miner JJ, et al. A Mouse Model of Zika Virus Pathogenesis. *Cell Host Microbe.* 2016;19(5):720-30.
55. Rossi SL, Tesh RB, Azar SR, Muruato AE, Hanley KA, Auguste AJ, et al. Characterization of a Novel Murine Model to Study Zika Virus. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;94(6):1362-9.
56. Zmurko J, Marques RE, Schols D, Verbeken E, Kaptein SJ, Neyts J. The Viral Polymerase Inhibitor 7-Deaza-2'-C-Methyladenosine Is a Potent Inhibitor of In Vitro Zika Virus Replication and Delays Disease Progression in a Robust Mouse Infection Model. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(5):e0004695.
57. Dowall SD, Graham VA, Rayner E, Atkinson B, Hall G, Watson RJ, et al. A Susceptible Mouse Model for Zika Virus Infection. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(5):e0004658.
58. Cugola FR, Fernandes IR, Russo FB, Freitas BC, Dias JL, Guimaraes KP, et al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. *Nature.* 2016;534(7606):267-71.
59. Dudley DM, Aliota MT, Mohr EL, Weiler AM, Lehrer-Brey G, Weisgrau KL, et al. A rhesus macaque model of Asian-lineage Zika virus infection. *Nat Commun.* 2016;7:12204.
60. Eyer L, Valdés JJ, Gil VA, Nencka R, Hřebabeký H, Sála M, et al. Nucleoside inhibitors of tick-borne encephalitis virus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(9):5483-93.
61. Yin Z, Chen YL, Schul W, Wang QY, Gu F, Duraiswamy J, et al. An adenosine nucleoside inhibitor of dengue virus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(48):20435-9.
62. Ojwang JO, Ali S, Smeets DF, Morrey JD, Shimasaki CD, Sidwell RW. Broad-spectrum inhibitor of viruses in the Flaviviridae family. *Antiviral Res.* 2005;68(2):49-55.
63. Eyer L, Nencka R, Huvárová I, Palus M, Joao Alves M, Gould EA, et al. Nucleoside Inhibitors of Zika Virus. *J Infect Dis.* 2016;214(5):707-11.
64. Sacramento CQ, de Melo GR, Rocha N, et al. The clinically approved antiviral drug sofosbuvir impairs Brazilian Zika virus replication. *bioRxiv*, <http://dx.doi.org/10.1101/061671>.
65. Barrows NJ, Campos RK, Powell ST, Prasanth KR, Schott-Lerner G, Soto-Acosta R, et al. A Screen of FDA-Approved Drugs for Inhibitors of Zika Virus Infection. *Cell Host Microbe.* 2016;20(2):259-70.
66. Larocca RA, Abbink P, Peron JP, Zanotto PM, Iampietro MJ, Badamchi-Zadeh A, et al. Vaccine protection against Zika virus from Brazil. *Nature.* 2016;536(7617):474-8.
67. Morrison C. DNA vaccines against Zika virus speed into clinical trials. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(8):521-2.
68. Fauci AS, Morens DM. Zika Virus in the Americas--Yet Another Arbovirus Threat. *N Engl J Med.* 2016;374(7):601-4.
69. Petersen EE, Polen KN, Meaney-Delman D, Ellington SR, Oduyebo T, Cohn A, et al. Update: Interim Guidance for Health Care Providers Caring for Women of Reproductive Age with Possible Zika Virus Exposure--United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(12):315-22.
70. Massad E, Coutinho FA, Wilder-Smith A. Is Zika a substantial risk for visitors to the Rio de Janeiro Olympic Games? *Lancet.* 2016;388(10039):25.
71. Burattini MN, Coutinho FA, Lopez LF, Ximenes R, Quam M, Wilder-Smith A, et al. Potential exposure to Zika virus for foreign tourists during the 2016 Carnival and Olympic Games in Rio de Janeiro, Brazil. *Epidemiol Infect.* 2016;144(9):1904-6.
72. Attaran A. Zika virus and the 2016 Olympic Games. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jul 22. pii: S1473-3099(16)30230-4. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30230-4. [Epub ahead of print]
73. Attaran A, Caplan A, Igel L. The olympically mismeasured risk of Zika virus in Rio de Janeiro. *Lancet.* 2016;388(10045):657-8.
74. Codeço C, Villela D, Gomes MF, Bastos L, Cruz O, Struchiner C, et al. Zika is not a reason for missing the Olympic Games in Rio de Janeiro: response to the open letter of Dr Attaran and colleagues to Dr Margaret Chan, Director - General, WHO, on the Zika threat to the Olympic and Paralympic Games. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2016;111(6):414-5.
75. Castro MC. Zika virus and the 2016 Olympic Games - Evidence-based projections derived from dengue do not support cancellation. *Travel Med Infect Dis.* 2016;14(4):384-8.
76. World Health Organization. Fourth meeting of the Emergency Committee under the International Health Regulations (2005) regarding microcephaly, other neurological disorders and Zika virus. Available from: www.who.int

doc. RNDr. Daniel Růžek, Ph.D.

Laboratoř arbovirologie
Parazitologický ústav Biologického centra
AVČR
Branišovská 31
370 05 České Budějovice
e-mail: ruzekd@paru.cas.cz

WHO situační zpráva – Zika virus mikrocefalie a Guillainův-Barréův syndrom

WHO Situation Report – Zika virus microcephaly and Guillain-Barré syndrome

prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc., prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.

katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Vakcinologie 2016;10(4):170–173

Souhrnné údaje zprávy

Globální rizika šíření Zika viru zůstávají beze změn. Geografická expanze a celková incidence Zika viru v roce 2016 narůstala postupně od dubna až do srpna, a to v důsledku vysoké aktivity přenašečů v souvislosti s vysokými teplotami v letním období v Severní Americe. V oblastech Karibiku a Portorika byl zaznamenán vzestup dalšího šíření, naopak v některých zemích

Jižní Ameriky zaznamenali klesající trend šíření Zika viru. Vzhledem k nedostatečnému hlášení absolutního počtu případů v jednotlivých státech není možné exaktně posoudit trend dalšího šíření Zika viru.

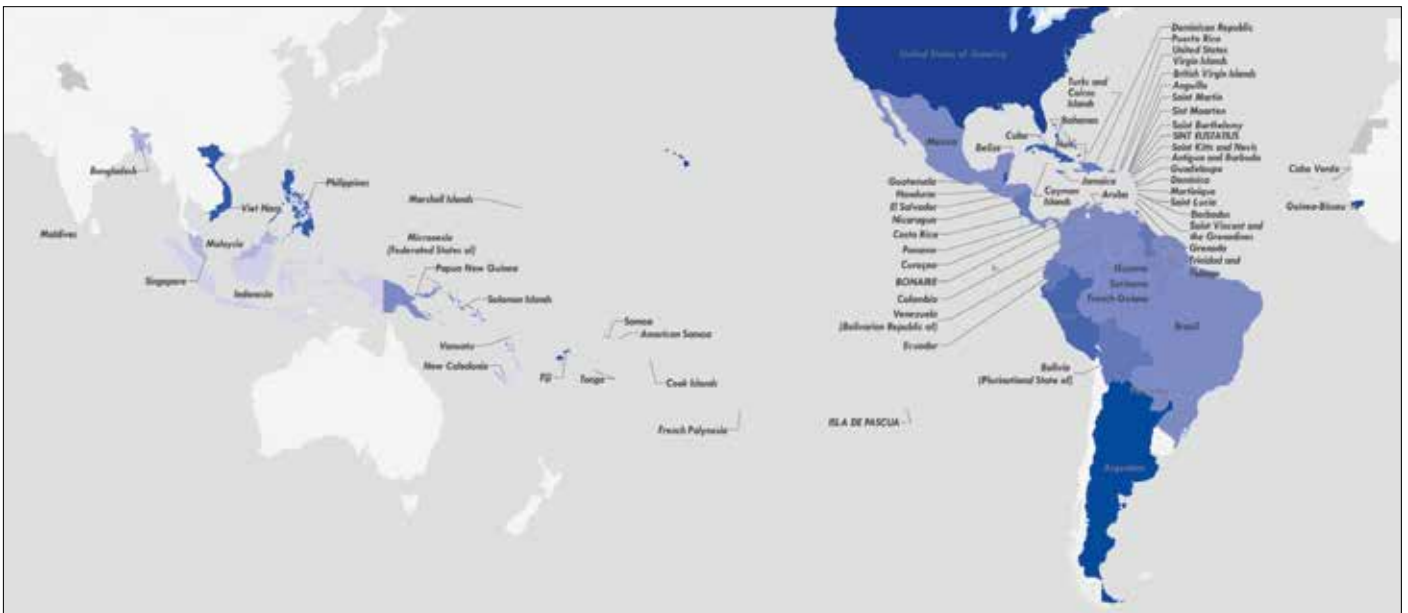
V oblasti Guinea-Bissau v Africe byly zaznamenány případy horeček spojených s mikrocefalií a jinými neurologickými komplikacemi. Případy vyžadují další epidemiologickou surveillanci a konfirmaci

původce s africkou linií Zika viru. **Hrozbu dalšího šíření viru nelze vyloučit.**

V oblasti Britských Panenských ostrovů a Singapuru bylo hlášeno šíření Zika viru poprvé v první polovině září 2016. V tomto období nebyly hlášeny nové případy výskytu mikrocefalií ani malformace CNS spojené s výskytem Zika virové infekce, stejně jako koincidence s případy Guillainova-Barréova syndromu (GBS) (1, 2, 3).

Klasifikace	Regionální úřad WHO	Země/území	Celkový počet oblastí
Kategorie 1: země s prvním hlášeným případem Zika virové infekce od roku 2015	AFRO	Kapverdy, Guinea-Bissau	2
	AMRO/ PAHO	Anguilla, Atigua Barbuda, Argentina, Aruba, Bahamy, Barbados, Belize, Bolívie, Bonaire, Sing Eustatius a Saba – Nizozemsko, Brazílie, Britské Panenské ostrovy, Kajmanské ostrovy, Kolumbie, Kostarika, Kuba, Curacao, Dominika, Dominikánská republika, Ekvádor, El Salvador, Francouzská Guyana, Grenada, Guadeloupe, Guatemala, Guyana, Haiti, Honduras, Jamajka, Martinik, Mexiko, Nikaragua, Panama, Paraguay, Peru, Portoriko, Saint Barthélemy, Svatá Lucie, Svatý Vincent a Grenadiny, Svatý Martin, Surinam, Trinidad a Tobago, Turks a Caicos, Spojené státy americké, Americké Panenské ostrovy, Venezuela (Bolívarovská republika)	46
	WPRO	Americká Samoa, Fidži, Marshallovy ostrovy, Mikronésie (Federativní státy), Samoa, Singapur, Tonga	7
Mezisoučet			55
Kategorie 2: země s možným endemickým nebo lokálním výskytem Zika virových infekcí v roce 2016	SEARO	Indonésie, Thajsko	2
	WPRO	Filipíny, Vietnam	2
Mezisoučet			4
Kategorie 3: země s prokázaným výskytem Zika virových infekcí v roce 2015 nebo před rokem 2015, avšak bez dokumentovaných případů z roku 2016 nebo ukončení epidemie	AFRO	Gabon	1
	PAHO/ AMRO	Velikonoční ostrov – Chile	1
	SEARO	Bangladéž, Maledivy	2
	WPRO	Kambodža, Cookovy ostrovy, Francouzská Polynésie, Laos, Nová Kaledonie, Papua-Nová Guinea, Šalamounovy ostrovy; Vanuatu	9
Mezisoučet			13
CELKEM			72

Tab. 1 Země a území hlásící přenos Zika viru



Obr. 1 Celosvětové šíření Zika viru v letech 2013–2016. Zdroj: <http://cdc.gov> – Situation Report Zika Virus 1 September 2016

Upřesňující údaje regionálních úřadů WHO pro USA

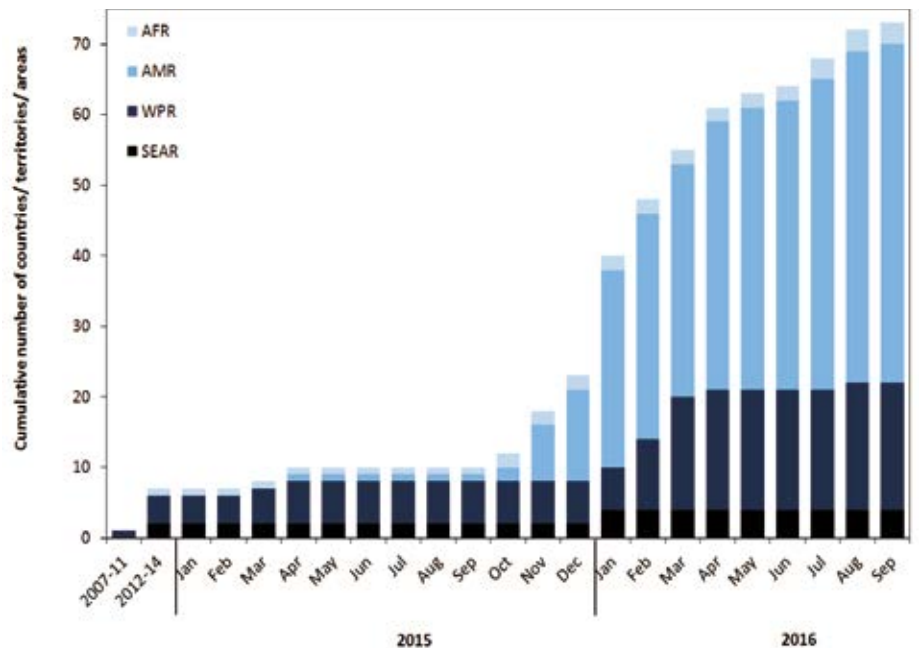
WHO průběžně poskytuje technickou pomoc při laboratorní diagnostice a konfirmaci kongenitálních případů malformací a při péči o těhotné ženy a novorozence v Dominikánské republice. WHO poskytovala také technickou pomoc a zajištění zdravotnické pomoci na nejvyšší možné úrovni při paralympijských hrách v Rio de Janeiru. Genetická sekvenční analýza čtyř kmenů Zika viru izolovaných od pacientů v Guinea-Bissau potvrdila blízkou identitu k africké linii viru Zika.

Současný stav

V letech 2007 až 2015 hlásilo přenos Zika viru komáry (*Aedes albopictus*, *Aedes aegypti*) v karibské oblasti celkem 72 zemí a oblastí, z toho 55 zemí hlásilo výskyt infekcí až od roku 2015 (tab. 1, graf 1).

Čtyři země zaznamenaly možný lokální endemický přenos Zika viru komáry v roce 2016. Ve 13 zemích byl zaznamenán výskyt infekcí vyvolaných Zika virem v roce 2015 nebo před rokem 2015 – ale bez dokumentovaných případů z roku 2016. Od února 2016 jedenáct zemí zaznamenalo interhumánní přenos Zika viru z člověka na člověka (obr. 1).

Dvacet zemí nebo oblastí hlásilo výskyt mikrocefalií nebo malformací CNS v souvislosti se Zika virovou infekcí. Ve čtyřech z 20 zemí byly hlášeny mikrocefalie u dětí, které se narodily matkám v zemích bez endemického výskytu Zika viru. U matek byla



Graf 1 Kumulativní počty zemí a oblastí hlásících přenos Zika virových infekcí v letech 2007–2014 a v měsících od 1. ledna 2015 do 31. srpna 2016 podle WHO regionů Zdroj: <http://cdc.gov> – Situation Report Zika Virus 1 September 2016

prokázána recentní cesta do postižených oblastí výskytu Zika virové infekce. U těhotných žen v USA bylo zachyceno celkem 16 živě narozených dětí s defekty postižení CNS a 5 potratů.

Osmnáct zemí a oblastí hlásilo zvýšenou incidenci GBS a současně konfirmovanou infekci Zika virem.

U izolovaných kmenů Zika viru odebraných u případů v Guinea-Bissau (červenec 2016) sekvenční analýza potvrdila shodu s africkou linií Zika viru.

Země hlásící případy infekce vyvolané Zika virem k 15. 9. 2016 lze rozdělit do tří kategorií (tab. 1, obr. 1):

Kategorie 1 – země s prvním hlášením případů Zika viru od 1. ledna 2015 doposud (Afrika, Amerika, Pacifik, jihovýchodní Asie)

Kategorie 2 – země s možným endemickým přenosem Zika viru nebo lokálním přenosem viru v roce 2016 a předchozí hlášené případy od roku 2007

Kategorie 3 – země s lokálně se vyskytující infekcí v roce 2015 nebo před rokem

Klasifikace	Země/oblast
Oblast s hlášeným nárůstem výskytu případů GBS – s alespoň jedním případem GBS s potvrzenou infekcí Zika virem	Brazílie, Kolumbie, Dominikánská republika, Salvador, Francouzská Guyana, Francouzská Polynésie, Honduras, Jamajka, Martinik, Surinam, Venezuela (Bolívarovská republika)
Oblast bez hlášení zvýšeného výskytu GBS – s alespoň jedním případem GBS s potvrzenou infekcí Zika virem	Kostarika, Grenada, Guadaloupe, Guatemala, Haiti, Panama, Portoriko

Tab. 2 Země a oblasti hlásící případy Guillainova-Barréova syndromu potenciálně spojené se Zika virovou infekcí
Zdroj: <http://cdc.gov> – Situation Report Zika Virus 1 September 2016

Země hlásící výskyt	Počet případů mikrocefalií anebo malformací CNS, spjatých s infekcí Zika virem	Pravděpodobné místo infekce
Brazílie	1845	Brazílie
Kapverdy	9	Kapverdy
Kanada	1	neurčeno
Kostarika	1	Kostarika
Kolumbie	34	Kolumbie
Dominikánská republika	3	Dominikánská republika
Salvador	4	Salvador
Francouzská Guyana	3	Francouzská Guyana
Francouzská Polynésie	8	Francouzská Polynésie
Haiti	1	Haiti
Honduras	1	Honduras
Marshallovy ostrovy	1	Marshallovy ostrovy
Martinik	10	Martinik
Panama	5	Panama
Paraguay	2	Paraguay
Portoriko	1	Portoriko
Slovinsko	1	Brazílie
Španělsko	2	Kolumbie, Venezuela (Bolívarovská republika)
Surinam	1	Surinam
Spojené státy americké	21	neurčeno

Tab. 3 Země a území hlásící případy mikrocefalií a/nebo malformací CNS potenciálně spojených s infekcí Zika viru
Zdroj: <http://cdc.gov> – Situation Report Zika Virus 1 September 2016

2015, ale bez dokumentovaných případů v roce 2016

Zika virové infekce a Guillainův-Barréův syndrom

Od 1. 4. 2015 do 31. 3. 2016 bylo diagnostikováno celkem 164 237 případů infekcí a suspektních případů vyvolaných

Zika virem a 1474 případů GBS v oblastech Bahia v Brazílii, v Kolumbii, Dominikánské republice, Salvadoru, Hondurasu, Surinamu a Venezuele.

Průběžně byla šetřena epidemiologická časová asociace mezi epidemií Zika virové infekce a výskytem GBS. Byla studovaná časová a grafická analýza dat u dvou na sobě

nezávislých souborů postižených osob. Sběr dat prováděly nezávislé zdravotnické instituce (Ministerstvo zdravotnictví). Simultánní výskyt Zika virové infekce a GBS a rozdíly v incidenci byly vztaženy ke věku a pohlaví. Data byla analyzována s využitím Poissonova regresního modelu (tab. 2, graf 1).

Zvýšená incidence GBS souvisí s narůstajícími epidemiemi Zika virové infekce (ve srovnání s preepidemickým výskytem v Kolumbii o 211 %, v Dominikánské republice o 150 %, oblasti Bahia o 172 %, v Salvadoru o 100 %, Hondurasu 144 %, Surinamu 400 % a ve Venezuele o 877 %). V dalších šesti zemích byl zaznamenán současný pokles incidence Zika viru a incidence GBS. Rozdíly v době incidence se liší, jsou asi o 2 týdny delší pro Zika virus než při výskytu GBS. Tento rozdíl se významně projevil v Kolumbii a Venezuele. Nebylo prozatím blíže vysvětleno, zda tento rozdíl může být způsoben různou délkou inkubační doby.

Prozatímní závěry sledování obou souborů případů byly hodnoceny nezávisle na sobě. Výskyt infekce Zika viru a GBS vykazuje silnou asociaci. Souhrnně hlášená incidence Zika virové infekce u žen ve věku 20–49 let je o 75 % vyšší než u mužů (rate ratio 1,75; CI: 1,71–1,79). Dosavadní výsledky ukazují, že problematika vyžaduje bližší epidemiologickou analýzu. Zika virová infekce vyvolává další patologické změny CNS charakteristické pro rozvoj GBS.

Závěry – monitoring globální epidemie

Šířením epidemie Zika viru od února 2016 s výskytem případů mikrocefalie a dalších neurologických postižení CNS cíleně monitoruje Public Health Emergency of

Klasifikace	Regionální úřad WHO	Země/území	Celkový počet oblastí
Země s prokázáním přenosu Zika viru z člověka na člověka – kromě přenosů komáry	AMRO/PAHO	Argentina, Kanada, Chile, Peru, Spojené státy americké	5
	EURO	Francie, Německo, Itálie, Portugalsko, Španělsko	5
	WPRO	Nový Zéland	1
CELKEM			11

Tab. 4 Země hlásící přenos Zika viru bez přenosu komáry od února 2016 Zdroj: <http://cdc.gov> – Situation Report Zika Virus 1 September 2016

International Concern (PHEIC). Od roku 2015 do poloviny září 2016 hlásilo celkem 64 zemí a oblastí výskyt Zika virové infekce přenášené komáry. Přitom 20 zemí a oblastí hlásilo výskyt mikrocefalie a dalších poruch CNS a potenciálních malformací spojených se Zika virovou infekcí. WHO 6. září 2016 opakovaně publikovala doporučení pro prevenci sexuálního přenosu Zika viru. Doporučuje u osob vracejících se z oblastí výskytu Zika viru praktikovat bezpečný sex po dobu 6 měsíců.

ECDC monitoruje importované případy v zemích EU/EEA. **Od 45. týdne 2015 byl potvrzen import Zika viru do 19 zemí EU/EEA a celkem bylo diagnostikováno 1557 případů v souvislosti s cestováním a pobyt v oblastech výskytu Zika virových infekcí** (The European Surveillance System

(TESSy). Za stejné období bylo v EU hlášeno 79 infekcí Zika virem u těhotných žen.

Od února 2016 byl v 12 zemích prokázán interhumánní přenos Zika viru pravděpodobně sexuální cestou přenosu (tab. 4).

ECDC předpokládá, že v důsledku masivního rozšíření vektoru v Americe stoupne u cestovatelů pravděpodobnost přenosu Zika viru do Evropy. Prozatím není k dispozici žádná léčba ani preventivní použití vakcín. Prevence je založena na předpokladu dodržování vysokého hygienického standardu osob.

Literatura

1. ProMED mail post. Zika Virus: Worldwide, WHO, research, comment. ProMED-Mail 2016. Accessed 1 September 2016.

2. Dos Santos T, Rodriguez A, Almiron M, Sanhueza A, Ramon P, et al. Zika Virus and the Guillain-Barre syndrome – case series for 7 countries. *N Engl J Med*. August 31, 2016, DOI: 10.1056/NEJMc1609015.

3. ECDC. Communicable disease threats report – Week 36, 4-10 September 2016.

4. ProMED mail post. Zika Virus: American, PAHO/WHO. ProMED-Mail 2016. Accessed 22 September 2016.

prof. MUDr. Miroslav Šplíno, DrSc.

Katedra epidemiologie

Fakulta vojenského zdravotnictví

Třebešská 1575

500 01 Hradec Králové

e-mail: miroslav.splino@unob.cz

Záškrť opět aktuální

Diphtheria is back

doc. RNDr. Vanda Bošťíková, Ph.D.^{1,2}, prof. MUDr. Pavel Bošťík, Ph.D.¹¹Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové²Fakulta informatiky a managementu, Univerzita Hradec Králové, Hradec Králové

Vakcinologie 2016;10(4):174–177

Epidemie záškrty – Aljaška 1925

V roce 1925 se město Nome (Aljaška, Sewardův poloostrov) stalo jedním z nejdlehlějších, ale přitom nejsledovanějších míst světa. Mezi převážně eskymáckou, takřka neimunní populací místních vypukla epidemie záškrty, která kvůli omylu nedoručným zásobám očkovací látky poslední lodní linkou před zimním obdobím hrozila vyhladit převážnou část populace. Nastal boj s časem a do dějin Aljašky a učebnic medicíny vstoupila poštovní stezka Iditarod Trail, po které se přes různá protivenství a souhry náhod nakonec podařilo dopravit na saních s psím spřežením sérum proti záškrty z více než tisíc kilometrů vzdálené nemocnice v Anchorage (obr. 1 a 2). Doprava loděmi nebo letecky byla v tu chvíli kvůli nepříznivým podnebním podmínkám vyloučena. Na památku této události se na Aljašce jezdí jeden z nejextrémnějších závodů psích spřežení vůbec. Těm nejlepším i v současnosti trvá překonání historické trasy devět dnů.

Dodnes není znám přesný počet obětí zmiňované epidemie. Ve městě samém se podařilo díky doručené očkovací látce zabránit fatálnímu rozvoji nemoci, počet mrtvých je udáván v jednotkách. Nicméně dr. Welch, jediný lékař v místě, který se o nemocné staral, se domníval, že konečné číslo je okolo jednoho sta zemřelých na záškrť. Převážně šlo o Eskymáky žijící v okolí Nome, kteří obvykle pohřbívali své děti bez úmrtních listů.

Epidemie byla sice v roce 1925 zažehnána, nicméně v následujícím roce se objevilo 43 nových případů, které ale už byly relativně snadno zvládnutelné díky zásobám čerstvého séra (1).

Situace v Evropě

Donedávna byla situace se záškrtem v Evropě stabilizovaná. Výskyt nemoci



Obr. 1 Zpráva z dobového tisku

byl minimální. Graf Světové zdravotnické organizace (WHO) ukazuje situaci během let 1980–2014 z globálního hlediska (obr. 3).

Cirkulace byla pravidelně oznamována v rámci evropských epidemiologických programů z Litvy (32 úmrtí během let 2000–2009), Ukrajiny a Ruské federativní republiky.

Evropa má vypracovaný program DIPMET, do kterého vkládá informace 24 evropských států – Velká Británie, Belgie, Bulharsko, ČR, Dánsko, Estonsko, Finsko, Francie, Irsko,

Kypr, Litva, Lotyšsko, Německo, Holandsko, Norsko, Polsko, Portugalsko, Rakousko, Rumunsko, Řecko, Slovinsko, Španělsko, Švédsko a Turecko.

V první dekádě 21. století klesl výskyt nemoci v Evropě o více než 95 procent. Ironií je, že vzhledem k dosažené neobvyklosti výskytu této nemoci, pokud dojde k úmrtí pacienta, pak častěji v neendemické zemi výskytu kvůli opožděnému rozpoznání nemoci (častá záměna s angínou) a její následné terapii (2, 3).



Obr. 2 Jedno z autentických psích spřežení

Zdroj: nlm.nih.gov

Etiologie, klinický obraz

Původcem onemocnění je bakteriální toxin *Corynebacterium diphtheriae* (obr. 4), *C. ulcerans* a *C. pseudotuberculosis*. Jedná se o nesporulující, neobalené, pleomorfní, grampozitivní bakterie. První jmenovaná je nejčastějším původcem epidemii záškrtu s mezilidským přenosem (v roce 2000 se v celé Evropě vyskytlo 336 případů, zatímco v roce 2009 již jen 14). *C. ulcerans* se vyskytuje hlavně u telat a v syrových mléčných výrobcích (v roce 2009 bylo hlášeno pro Evropu 8 výskytů). *C. pseudotuberculosis* opět nejčastěji nacházíme v chovech domácích zvířat, lidskou populaci infikuje minimálně.

Toxin se šíří buď přímo vzduchem od nakaženého člověka, nebo nepřímo, infikovanými předměty. Bakterie difterie jsou velmi odolné a přežívají na povrchu předmětů. Nemoc se šíří i otevřenou ranou.

Onemocnění se typicky projevuje jako záškrť hrtanu, záškrť mandlí, záškrť nosní sliznice, méně často jako záškrť spojivek, kůže nebo genitálií.

Na počátku se objeví mírná horečka, polykací obtíže, nechutenství a malátnost. Hrtan a nosní dutina jsou oteklé, duř podčelistní mízní uzliny. Zduřelé mandle jsou povleklé šedobílými membránami (tzv. pablánami) způsobujícími nasládlý zápach z úst a zneprůchodnění dýchacích cest, což může být fatální. Nejvyšší riziko úmrtí

zánět ledvin, polyneuropatie, paralýza. Lehčí respirační forma záškrtu se může jevit jako faryngitida. V tropech je častý výskyt jinak vzácné kožní formy záškrtu (vředy), někdy se vyskytují současně s krční formou. Mezi časté koinfekce patří *Staphylococcus aureus* a streptokoky skupiny A (4).

Onemocnění se podle typu manifestace řadí do pěti skupin:

- klasická krční forma s pablánami – jedná se o nejtěžší formu záškrtu
- lehčí forma záškrtu s výraznou faryngitidou, při ní se pablány nevytváří
- kožní forma záškrtu (obr. 5)
- jiná forma – obvykle je toxigenní kmen izolován z krve
- asymptomatická forma – osoba v kontaktu s nemocným se stává nosičem toxigenního kmene (5–7).

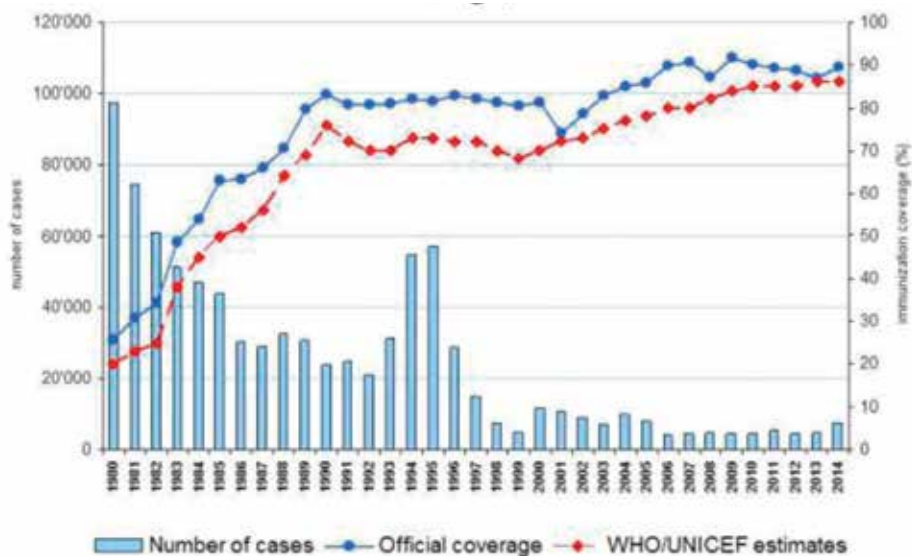
Vakcinace

Zásadní ochranu před záškrtu poskytuje udržení vysoké proočkovanosti populace (plošně se začalo očkovat v roce 1946). Globální data WHO týkající se proočkovanosti proti záškrtu ukazuje mapka na obrázku 6.

Ukázkovým příkladem důležitosti správného očkování proti záškrtu je výskyt tohoto onemocnění v bývalém Sovětském svazu. Kvůli poklesu nezbytně nutného počtu očkovaných dětí v populaci, klesající imunitě dospělých, velkým přesunům lidí vyvolaným rozpadem SSSR, rozpadem zdravotnických služeb a nedostatkem potřebného množství vakcíny a séra pro prevenci a léčbu došlo k rozšíření tohoto jinak očkováním preventabilního onemocnění.

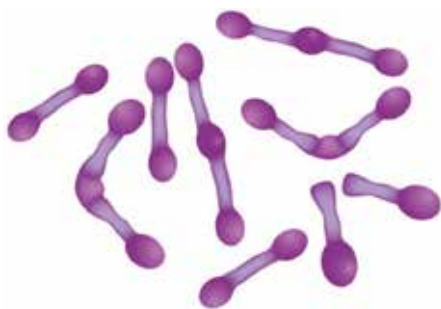
je u kojenců, u kterých nebylo dokončeno v důsledku věku očkování, a u dospělých starších 40 let, kteří nebyli dříve očkováni nebo nemají dostatečnou postvakcinační imunitu. Rozbory ukazují, že většina zemělých buď nedokončila očkování, nebo byla zcela neočkovaná (74 % neočkovaných nemocných dospělých zemřelo, 93 % neočkovaných kojenců taktéž). Inkubační doba se pohybuje mezi 2–5 dny.

Difterický toxin se může vázat na receptory myokardu a nervové tkáně a vyvolat tak systémové komplikace, jako je myokarditida,



Obr. 3 Souhrnná data Světové zdravotnické organizace zachycených případů onemocnění v letech 1980 až 2014

Zdroj: who.int

Obr. 4 *C. diphtheriae*

Zdroj: dovemed.com/diseases-conditions/diphtheria
Zdroj: who.int

Šedesát čtyři nemocných doložilo úplné očkovací záznamy proti záškrtu, přesto onemocněli a záškrť u nich proběhl klasicky. Většina nemocných se nakazila při epidemii, která vypukla mezi vojáky v roce 2000. To znamená, že tito lidé byli očkovaní v osmdesátých letech minulého století. To je přesně v období změny vakcíny a očkovacího schématu. Až vyhodnocení epidemie ukázalo, že nová vakcína proti záškrtu byla méně účinná a bylo třeba namísto dvou dávek aplikovat dávky tři. Následně došlo ke kontrole a doočkovávání vojenských rekrutů (8, 9).

Za eliminované je onemocnění považováno ve chvíli, kdy je incidence nemoci nižší než jeden případ na milion obyvatel (10).

Data z konce minulých dekad ukazují, že proočkovanost třetí dávkou DiTePer u malých dětí byla ve většině států Evropy vyšší než 90 %. Nicméně v Litvě, Lotyšsku a Turkmenistáně se pohybovala na 66% hladině, v Ruské federaci kolem 95 %, na Ukrajině okolo 90 %. Nejnižší proočkovanost

pak byla hlášena z Ázerbájdžánu a Malty – okolo 70 procent.

Vzhledem k daným zkušenostem je velmi důležité, že země, jako je Belgie, Bulharsko, Estonsko, Finsko, Francie, Kypr, Litva, Německo, Norsko, Portugalsko, Rakousko a Rumunsko, zvedají imunitu proti záškrtu tím, že pacienty s poraněními přeočkovávají vakcínou proti tetanu a záškrtu (byť s nižším obsahem difterického anatoxinu).

Problémem současnosti je nedostatečné sledování incidence mezi dospělými lidmi, přitom dostupné sérologické přehledy poukazují dlouhodobě na pokles úrovně imunity u dospělých pod hranici ochrany (11).

Rizikové skupiny přenosu, migrace

Epidemie typicky vznikají mezi osobami žijícími na okraji společnosti, sociálně vyloučenými, lidmi bez správných hygienických návyků. Typickými cílovými pacienty jsou narkomani (injekční užití drog), specificky pak nemocní hepatitidou C, lidé s HIV/AIDS a bezdomovci. Záškrť je spolu s polií, hepatitidou A a B, zarděnkami, spalničkami, černým kašlem a průšnicemi nemocí, kterou je nutno dostat pod kontrolu i v rámci evropského migračního toku. Migranti a uprchlíci ze zemí, kde jsou imunizační programy problémem, jsou zdrojem individuálních onemocnění či lokálních epidemií těchto jinak běžně očkovaných preventabilních onemocnění. Vzhledem k dynamičnosti moderního migračního procesu lze jen stěží vycházet z historických zkušeností epidemiologie infekčních nemocí v rozvojových zemích. Naopak je nutné situaci řešit komplexem

opatření politických, sociálních a mezinárodních. Gushulak a MacPherson varovali již v roce 2004 před rozvojem hantavirových onemocnění a leishmaniózy v komunitách migrantů s původem z Blízkého východu, které přesídlovaly na Balkán (12, 13).

V červenci loňského roku zachytilo Dánsko (1), Německo (4) a Švédsko (2) celkem sedm případů onemocnění kožním záškrtem toxického kmene a dva případy vyvolané netoxickými kmeny záškrť, vše mezi migranty. Toxické kmeny byly nalezeny u pacientů z Eritreje (4), Libye (1), Etiopie (1) a Sýrie (1). Diagnostika klinických odběrů byla provedena na univerzitě Ziekenhuis v Bruselu pomocí PCR a Elkova testu. Většina migrantů pochází ze zemí s endemickým výskytem záškrť a podmínky jejich cestování značně zvyšují riziko onemocnění. Pacienti byli léčeni penicilínem, amoxicilínem, erytromycinem a azitromycinem, byl podán purifikovaný difterický antitoxin (DAT). Byla zavedena protiepidemická opatření – pacienti byli izolováni, zjištěné blízké kontakty obdržely profylakticky antibiotickou léčbu a očkování.

Jen o měsíc dříve hlásilo Španělsko první záchyt difterie po 28 letech u šestiletého chlapce z oblasti Katalánska, který nebyl očkován z důvodu názoru svých rodičů. Onemocnění syna nicméně rodiče vedlo k vyjádření, že se cítí být podvedeni protivakcinačními aktivisty, kteří na počátku, podle jejich slov, přizívovali jejich obavy z očkování („They know say they feel tricked by the anti-vaccination groups which had originally stoked their fears“).

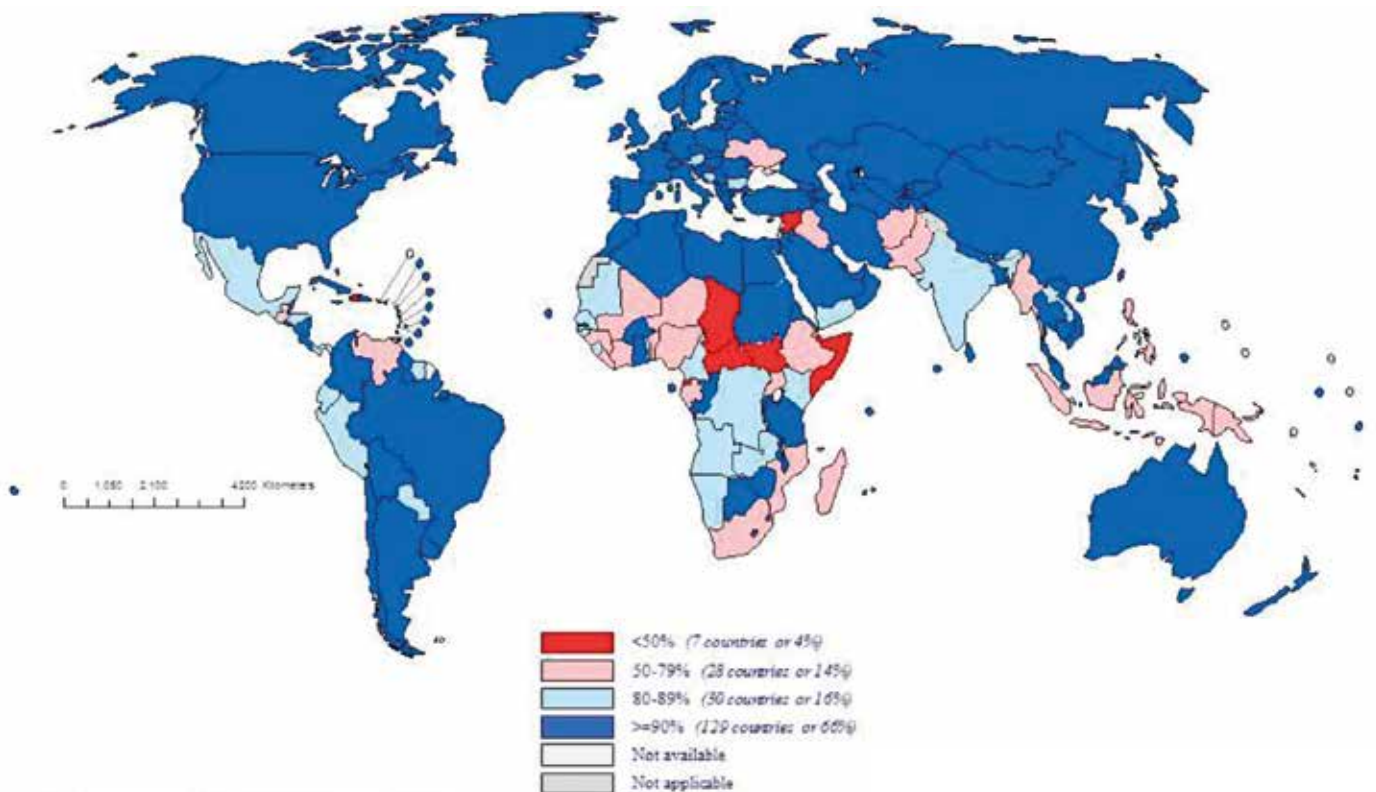
Španělsko bojovalo se záškrtem v první polovině minulého století, kdy po devastaci země občanskou válkou mělo okolo 27 000 nemocných difterií jen v roce 1940. Frankova vláda vyhlásila program zlepšení zdravotnického systému a kladla důraz na zdraví novorozenců a dětí předškolního věku, nicméně ještě v šedesátých letech mělo Španělsko ročně okolo 250 nových případů záškrť. Až zavedení očkovacího kalendáře v roce 1966 vedlo ke zlepšení situace.

Nedostupnost vakcíny

Vzhledem k současné migrační situaci je v tuto chvíli pro Evropany všech věkových skupin nesmírně důležité udržet co nejvyšší proočkovanost proti záškrtu (a nejen proti němu), jako bariéru proti vakcínami preventabilnímu onemocnění (14).



Obr. 5 Kožní forma záškrť



Obr. 6 Poočkovanost dětí předškolního věku proti záškrtu, stav v roce 2014

Zdroj: www.who.int

Konkrétně v případě záškrty je další otázkou dostupnost antidifterického toxinu, nezbytného obzvláště pro pacienty s difterií postihující dýchací ústrojí. Například USA nemá vůbec žádný licencovaný produkt a v případě nutnosti poskytuje DAT atlantskému CDC (které má k dispozici jako jediné centrum v USA nelicencovaný produkt z Brazílie). Legislativně je pak DAT zařazen pod status testovaného nového léku a jeho aplikaci pacientovi umožňuje výjimka z federálního zákona regulace (IND protocol #4167) (1).

V Evropě volají někteří zdravotničtí experti po vytvoření centrální evropské zásoby, která by byla čerpaná v případě potřeby. V poslední době jak Španělsko, tak Rakousko publikovalo své obavy z nedostatku dané látky. Španělsko dokonce v jednom nezbytném případě použilo cestu dodání DAT přes osobní doručení ruským velvyslancem do Madridu.

Podobné situace by měly spíše patřit do vzdálené minulosti, a ne do současného světa. Podíváme-li se do historie, je znám případ, kdy britský konzul souhlasil se zvláštním letem do Lagosu, kam v termoskách osobně dovezl vakcínu proti žluté zimnici, aby pomohl zabránit epidemii žluté zimnice – nicméně psal se letopočet krátce po konci druhé světové války (15, 16).

Česká republika je na tom obdobně, DAT nemáme, ale v horizontu konce roku 2016 by měla být realizována žádost o jeho dovoz buď z Bulharska, nebo z Indie (ústní sdělení).

Publikace byla podpořena Dlouhodobým záměrem rozvoje organizace 1011.

Literatura

- Centers for Disease Control and Prevention. Diphtheria. Available from: <http://www.cdc.gov/diphtheria/index.html>
- Anh DD, Jayadeva G, et al. Evolution, epidemiology and diversity of *Corynebacterium diphtheriae*/new perspectives on an old foe. *Vaccine*. 2016;34:4321-6.
- Cutts FT, Hanson M. Seroepidemiology and underused tool for designing and monitoring vaccination programmes in low and middle income countries. *Trop Med Int Health*. 2016; doi: 10.1111/tmi.12737.
- Sabbe M, Vandermeulen C. The resurgence of mumps and pertussis. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:955-9.
- Kebbe J, Mador MJ. *Corynebacterium macginleyi*: a cause of ventilator associated pneumonia in an immunocompromised patient. *Respir Med Case Rep*. 2015;16:154-6.
- Swain R, Behera C, et al. Sudden death of a child due to respiratory diphtheria. *Med Leg J*. 2016;84:90-3.
- Hu Y, Liu Q. Clinical analysis of 247 children with whooping cough and the risk factors of severe cases. *Zhonghua Er ke Za Zhi*. 2015;53:684-9.
- Onishchenko GG, Ezhlova EB, Melnikova AA. Actual problems of vaccine prophylaxis in the Russian

federation. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2014;1:9-19.

9. Belov AB, Ogarkov P. Diphtheria in the military forces: lessons and current status of prophylaxis, prospects of epidemiological control process. *Voen Med Zh*. 2014;335:38-44.

10. Zaitsev EM. Epidemic process and vaccine prophylaxis of pertussis. *Zh mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2013;3:103-10.

11. Dzhatdova FA. The vaccinal prevention of diphtheria during the epidemics. *Probl Sotsialnoi gig Zdravookhranennii Istor Med*. 2007;3:35-9.

12. Jatou L, Kritikos A, et al. European migrant crisis and reemergence of infections in Switzerland. *Rev Med Suisse*. 2016;13:749-53.

13. Poddar B, Parmar VR. Diphtheria-certainly not out. *Indian Pediatr*. 2000;37:1393-5.

14. Degner I, Pusztai Markos Y. Varieties of diphtheria; microbiological diagnosis and epidemiological observations. *Dtsch Med Wochenschr*. 1981;106:734-8.

15. Bermejo M, Avila A, et al. Postbooster antibodies from humans as source of diphtheria antitoxin. *EID*. 2016;22:1265-7.

16. Roohi S, Grinell M, et al. Evaluation of emergency drug releases from the centers for Disease Control and Prevention Quarantine Stations. *Am J Disaster Med*. 2015;10:295-9.

doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.

Katedra epidemiologie
Fakulta vojenského zdravotnictví
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
tel. 605 576 278
e-mail: vanda.bostikova@pmfhk.cz

XII. hradecké vakcinologické dny

The 12th Symposium of Vaccinology in Hradec Králové

doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Vakcinologie 2016;10(4):178–179

Ve dnech 6.–8. 10. 2016 se konal v Hradci Králové již 12. ročník Hradeckých vakcinologických dnů. Jako každým rokem se zde setkali odborníci zabývající se očkováním, především z řad epidemiologů, infektologů, praktických lékařů pro děti a dorost, všeobecných praktických lékařů pro dospělé a lékařů vakcinačních center. Takovéto zastoupení různých zdravotnických odborností vždy přispívá k intenzivní diskusi nad aktuálními tématy epidemiologie infekčních nemocí a možnostmi jejich prevence očkováním.

Kongresu se zúčastnilo přes 550 registrovaných účastníků především z České republiky, početná byla rovněž skupina účastníků ze Slovenska. I když se vakcinologie jeví jako relativně málo široký obor, každoroční počty účastníků z mnoha medicínských oborů dokládají, že tomu tak rozhodně není. Záštitu nad konáním kongresu převzali ministr zdravotnictví MUDr. Svatopluk Němeček, MBA, a hlavní hygienička České republiky Mgr. Eva Gottvaldová.

Program kongresu byl rozdělen do 10 odborných bloků, k nim byly přidruženy tři firemní přednáškové bloky. V průběhu kongresu zaznělo 45 přednášek, prezentována byla řada posterových sdělení.

Satelitní sympozia

Před zahájením vlastního kongresu se konala dvě satelitní sympozia. Prvním bylo sympozium společnosti Pfizer s titulem Předcházejte (ne)čekanému. V něm se L. Petroušová zamýšlela na tím, v jaké jsme v České republice situaci, co se týče očkování proti pneumokokovému onemocnění u dětí do 6 let po zavedení úhrady vakcínace. Následně H. Roháčková hovořila o aktuální situaci a přístupu k prevenci u meningokokových onemocnění a sympozium uzavřela A. Dvořáková s tématem klíšťové encefalitidy a jejím stavem v České republice.

Druhé sympozium firmy GSK bylo nazváno Modernizace očkovacích kalendářů – požadavek doby. V jeho rámci vystoupil jako



první J. Beran s přednáškou o dostupné vakcíně proti klíšťové encefalitidě. S druhou prezentací vystoupil R. Chlábek, který prezentoval současnou situaci v dostupnosti vakcíny Bexsero a možnosti jejího využití. Následně P. Pazdiora hovořil o aktuální situaci v očkování proti MMR se zaměřením nad možnými změnami očkovacího schématu v České republice. Sympozion ukončil R. Prymula svým pohledem na možné modernizace očkovacího kalendáře.

Program kongresu

Hlavní program vlastního kongresu byl zahájen zástupci České vakcinologické společnosti, Slovenské epidemiologické a vakcinologické společnosti, Odborné společnosti praktických dětských lékařů, České společnosti infekčního lékařství a Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii. První blok programu byl již tradičně věnován novinkám v očkování. V prvním vystoupení R. Prymula hovořil o aktuálních otázkách, které jsou dnes v očkování pokládány. Následně Z. Křišťůvková popisovala očkovací programy v EU, jejich význam

a způsoby zajištění. Poslední prezentací úvodního bloku byla aktuální situace v očkování dětí v České republice, kterou přednesla H. Cabrnchová.

Druhý blok odborného programu byl věnován novinkám v očkování proti meningokokovému a pneumokokovému onemocnění. Zde vystoupila Z. Vacková s popisem aktuální situace v problematice invazivního meningokokového onemocnění v České republice. Následně O. Džupová popsala sérii závažných případů IMO s vysokou smrtností v Nemocnici Na Bulovce na přelomu roku 2015 a 2016. S novinkami v očkování proti meningokokovému onemocnění v Evropě a v České republice přítomné seznámila P. Křížová a J. Kozáková následně popsala situaci ve výskytu invazivního pneumokokového onemocnění v České republice. Téma tohoto bloku uzavřel R. Prymula sdělením o novinkách v očkování proti pneumokokovému onemocnění.

Dopolední program uzavíral blok zaměřený na očkování proti HPV infekci. V něm nejprve R. Tachezy popsala prevalenci HPV infekce v České republice.

Poté se H. Cabrnchová věnovala historii a současnosti HPV vakcinace a dopolední program uzavřel B. Sehnal se zamyšlením, kdy lze očekávat první dopady zavedení HPV vakcinace. Odpolední část odborného programu konference zahájil blok věnovaný očkování proti rotavirovým nákazám. P. Pazdíora hovořil o aktuální epidemiologické situaci, diagnostice a možnostech prevence rotavirových infekcí. Následně H. Ambrožová a R. Kračmarová poukázaly na zkušenosti s řešením případů rotavirových infekcí, prezentovaly reálné kazuistiky ze svých pracovišť a současná doporučení.

V dalším bloku věnovaném očkování chronicky nemocných osob vystoupil J. Smetana s přednáškou poukazující na význam očkování u chronicky nemocných. Následně se Z. Křišťůvková zaměřila na očkování osob s chronickou obstrukční chorobou plicní a specifika očkování u alergických pacientů shrnul M. Jeseňák. Blok zakončil P. Kosina se specifiky očkování u pacientů s imunosupresivní léčbou. Nestandardní situace v očkování bylo téma následujícího odborného bloku, který zahájila V. Horáková s prezentací možných časných a pozdních kožních projevů po očkování a možnostmi jejich řešení. I. Urbančíková hovořila o možnostech kombinace vakcín a jejich zaměnitelnosti a L. Žoncová připomněla možnosti očkování proti žluté zimnici se zaměřením na imunosuprimované osoby. Poslední přednáškou tohoto bloku bylo vystoupení P. Kosiny, který hovořil o významu kontroly očkování proti tetanu u dětí po poranění a rizicích plynoucích z neočkování dětí.

Následující blok byl zaměřen na klíšťovou encefalitidu a další flaviviry. Jejich základní přehled v úvodu poskytla V. Marešová a poté se D. Smíšková věnovala již specificky rizikům klíšťové meningoencefalitidy a lymeské borreliózy. Následně D. Pícha popsal postup



Věčna foto: doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D.

neurologického zhodnocení pacienta s aseptickou neuroinfekcí a o flavivirových nákazách preventabilních očkováním u cestovatelů hovořil M. Trojánek. Blok zakončila Š. Rumlarová s domácím tématem očkování proti klíšťové meningoencefalitidě v České republice. Odpolední program uzavřel již tradiční „kulatý stůl“ otázek a odpovědí z očkovací praxe, ve kterém R. Prymula, H. Cabrnchová, R. Chlíbek a P. Kosina odpovídali na konkrétní otázky účastníků kongresu.

Sobotní část kongresu zahájil přednáškový blok Sanofi Pasteur, v němž vystoupil R. Prymula s tématem imunogenity a bezpečnosti hexavalentních vakcín při současném podání s pneumokokovou a rotavirovou vakcínou. Po něm vystoupila E. Svobodová s informacemi o možnosti společného podání hexavalentní a meningokokové vakcíny u batolat. Třetím přednášejícím byl J. Kynčl, který hovořil o problematice a významu očkování proti chřipce. Po tomto firemním bloku následoval odborný blok programu kongresu zaměřený na cestovní medicínu nejen pro rodiče, ale i pro děti, s podtitulem od očkování k diferenciální

diagnostice. Úvodem R. Maďar připomněl zdravotní rizika při cestování dětí s doporučením jejich prevence. Následně J. Beran specifikoval epidemiologické charakteristiky importovaných nákaz a jejich význam v diferenciální diagnostice. V poslední přednášce se Z. Čermáková věnovala praktickým aspektům odběru a vyšetření biologického materiálu po návratu z tropických oblastí. Blok ukončil krátký kvíz z cestovní medicíny. Poslední blok kongresu neměl jednotné tematické zaměření. Jako první v něm vystoupil T. Nečas s problematikou očkování dětí se záchvatovými onemocněními. Problematiku očkování zdravotníků proti chřipce přiblížila M. Havlíčková a pohled a úlohu Státního ústavu pro kontrolu léčiv v managementu vakcín popsala I. Kohoutová. Posledním přednášejícím kongresu byl R. Chlíbek s poukazem na bezpečnostní riziko formaldehydu a stabilizátorů ve vakcínách.

Jako každý rok i letos Hradecké vakcinoLOGické dny poskytly prostor pro výměnu nových informací, zkušeností a osobních názorů na aktuální témata spojená s očkováním a epidemiologií preventabilních infekčních onemocnění. Vedle toho umožnily příjemná setkání kolegů a přátel. Prezentace, jejichž autoři dali svolení, budou zveřejněny na stránkách České vakcinoLOGické společnosti (www.vakcinace.eu). Příští ročník Hradeckých vakcinoLOGických dnů se bude konat ve dnech 5.–7. 10. 2017.

doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D.

Katedra epidemiologie
Fakulta vojenského zdravotnictví
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: jan.smetana@unob.cz



Očkování – nejen pediatrický problém

Vaccination – not just a pediatric issue

MUDr. Andrea Skálová
redakce časopisu Vakcinologie

Vakcinologie 2016;10(4):180–181

V souvislosti s ochranou proti preventabilním infekčním onemocněním se pozornost zaměřuje zejména na vakcinaci dětských pacientů. Méně se již myslí na populaci seniorů a chronicky nemocné pacienty, pro něž infekční nemoci a jejich komplikace mohou mít závažné, až život ohrožující následky. Z uvedeného důvodu zařadila Postgraduální akademie Medical Services do svého vzdělávacího cyklu seminář na téma: Vakcinace – od pediatrie ke geriatrii aneb nejen děti potřebují očkování. Akce se konala 21. 9. v Praze pod záštitou České vakcinologické společnosti ČLS JEP – garantem odborného programu byl její předseda prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.

Příspěvky odborníků se tentokrát zaměřily na význam očkování proti papilomaviróznímu onemocnění, očkování proti chřipce, problematiku herpes zoster, vakcín proti pneumokokovým nálezům, komplikací klíšťové encefalidy a v neposledním na problémy spojené se stárnutím imunity a polymorbiditou seniorů ve vztahu k účinnosti očkování. Přednášející z oborů vakcinologie, infektologie, imunologie a gynekologie se společně zamýšleli nad



Prof. Roman Prymula

otázkami přínosů a výzev zejména v oblasti očkování seniorů.

HPV vakcinace – ochrana před více karcinomy

Očkování proti lidským papilomavírům (HPV) je v posledních letech spojováno především s ochranou proti karcinomu děložního hrdla. Jak připomenul doc. MUDr. Tomáš Fait, Ph.D., dostupné vakcíny (bivalentní, kvadrivalentní a nonavalentní)

chrání i před vznikem dalších karcinomů spojených s HPV infekcí – karcinomem hlavy a krku, anu, penisu či vulvy, stejně jako před rozvojem kondylomata (condylomata accuminata), přenášených sexuální stykem. HPV se podle slov přednášejícího považuje za druhý nejsilnější karcinogen po tabáku! Ačkoliv u 90 % infikovaných karcinom děložního hrdla nevznikne, jedná se celosvětově o třetí nejčastější karcinom u žen. Prevalence tohoto karcinomu v ČR je vysoká, až pětinasobně ve srovnání s některými evropskými státy, důvodem je především to, že české ženy zanedbávají screening. Výhodou očkování proti HPV je, že představuje primární prevenci karcinomu děložního hrdla (nádor vůbec nevznikne) na rozdíl od screeningu tohoto onemocnění, jehož smyslem je záchyt prekancerózních lézí nebo nádorů v časném a vyléčitelném stadiu. Očkování proti HPV je určeno zejména dívkám, které ještě neměly sexuální styk, jeho význam však byl potvrzen i u žen, které již sexuální styk měly (ochrana proti ostatním typům HPV), a dokonce i u žen s prekancerózou po konizaci děložního hrdla (snižuje riziko rekurence). Očkovat s cílem zabránit šíření infekce lze i chlapce.



Docentka Vilma Marešová

Klíště nepřenáší jen borreliózu

V souvislosti s možnou nákazou přenášenou klíšťaty se lidé v současnosti obávají zejména borreliózy, jak uvedla v dalším příspěvku MUDr. Hana Roháčová, Ph.D., naproti tomu povědomí o klíšťové meningoencefalitidě (KME) je mnohem nižší, ačkoli se jedná o onemocnění mnohem závažnější. KME je relativně časté onemocnění, spojené se závažnými komplikacemi, dlouhou rekonvalescencí i doživotní invalidizací. Častými komplikacemi jsou parézy, hluchota, závratě a další poruchy, mnohdy ne plně reparabilní. Nebezpečná je KME zejména pro starší jedince, naopak u dětí mává lehčí průběh. Léčba tohoto virového onemocnění je pouze symptomatická, jedinou účinnou ochranou je očkování. Ačkoli jsou k dispozici cenově dostupné a částečně pojišťovny hrazené vakcíny, proočkovanost u nás je velmi nízká a riziko možné nákazy se podceňuje. V ochraně před infekcí se podle dr. Roháčové nelze spoléhat na ochranné prostředky, jako jsou repelenty nebo oděv, které mají zabránit přisátí klíštěte, ani na zdánlivou „imunitu“, pokud měl člověk v minulosti již množství klíšťat. Onemocnět závažnou formou KME totiž může i mladý zdravý člověk.

Problém chřipky – komplikace

Na nebezpečí nákazy chřipkovým virem u seniorů upozornila doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc. Zejména u jedinců s komorbiditami chřipka často zhoršuje základní onemocnění (kardiovaskulární, neurologické, hematologické, onkologické...) a je zdrojem závažných komplikací. Mezi ty kvůli afinitě chřipky k dýchacím cestám patří především pneumonie, ale časté jsou i komplikace mimoplicní, na něž se ale podle docentky Marešové málo myslí. V případě pandemických chřipek byl mimo jiné prokázán dvojnásobně vyšší výskyt srdečního selhání u nemocných. Průběh chřipky lze zmírnit virostatiky, avšak ta se musí podat do 48 hodin, mají-li být účinná. Primární účinnou ochranu proti chřipce představuje očkování, které sice zabráni onemocnění jen v 60 % případů, avšak u zbylých očkovanych bývá průběh onemocnění mírnější a bez komplikací. Očkování se doporučuje u seniorů nad 65 let, u pacientů s vybranými chronickými onemocněními a imunosuprimovaných je hrazené z prostředků zdravotní pojišťovny.

Vakcína pro „lepší kvalitu života“

Herpes zoster (HZ, pásový opar) je zatěžující bolestivé onemocnění, jehož původcem



Foto: Jana Schramová

je virus varicella zoster (VZV), způsobující též plané neštovice. Onemocnění vzniká jako endogenní reaktivace viru, riziko stoupá s vyšším věkem a při imunosupresi. O problematice informoval doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D. V současnosti je k dispozici vakcína proti HZ, která je určena k imunizaci jedinců nad 50 let věku (ne k prevenci VZV u dětí). Smyslem očkování je zabránění výsevu HZ a jeho komplikacím, jako je postherpetická neuralgie. Limitací dostupné vakcíny je její relativně nízká (50%) účinnost ve věku nad 60 let. Nadějí je kandidátní adjuvovaná vakcína, která ve studiích prokázala až 97% účinnost, a to i ve vyšších věkových skupinách.

Konjugovaná, nebo polysacharidová?

Na současné kontroverze spojené s doporučením pro očkování proti pneumokokovým nákazám u seniorů poukázal prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D. K dispozici jsou dvě vakcíny – starší polysacharidová a nová 13valentní konjugovaná. Přednášející se podrobněji zabýval výsledky studií (zejména studie CAPITA), porovnávajících účinnost těchto vakcín u starších jedinců a upozornil na rozpor mezi evropskými odbornými doporučeními (doporučují upřednostnit konjugovanou vakcínu) a úhradou z prostředků VZP (hradí polysacharidovou vakcínu). U konjugované vakcíny byla přitom ve věkové skupině nad 65 let jednoznačně prokázána vyšší účinnost oproti vakcíně polysacharidové, a to zejména ve vztahu k pneumoniím. Pro pokrytí dalších sérotypů (zejména invazivních typů) je podle Romana

Prymuly optimální očkovat oběma typy vakcín, a sice nejprve konjugovanou a poté polysacharidovou.

Když imunita stárne...

Ačkoli nejsou k dispozici biomarkery, které by vyhodnotily stav imunosenescence (stárnutí imunity), ví se, že s narůstajícím věkem dochází ke změnám v imunitním systému, které mají za následek jeho zhoršenou funkci. Jak uvedla MUDr. Eva Daňková, zvýšená morbidita starých osob je spojena právě s imunosenescencí a přetrvávajícím mírným zánětem v organismu, který má za následek rozvoj řady chronických a neurodegenerativních onemocnění. Imunosenescence je důvodem, proč s narůstajícím věkem klesá účinnost aplikovaných vakcín, a současně podtrhuje význam očkování v dětství a mladém věku.

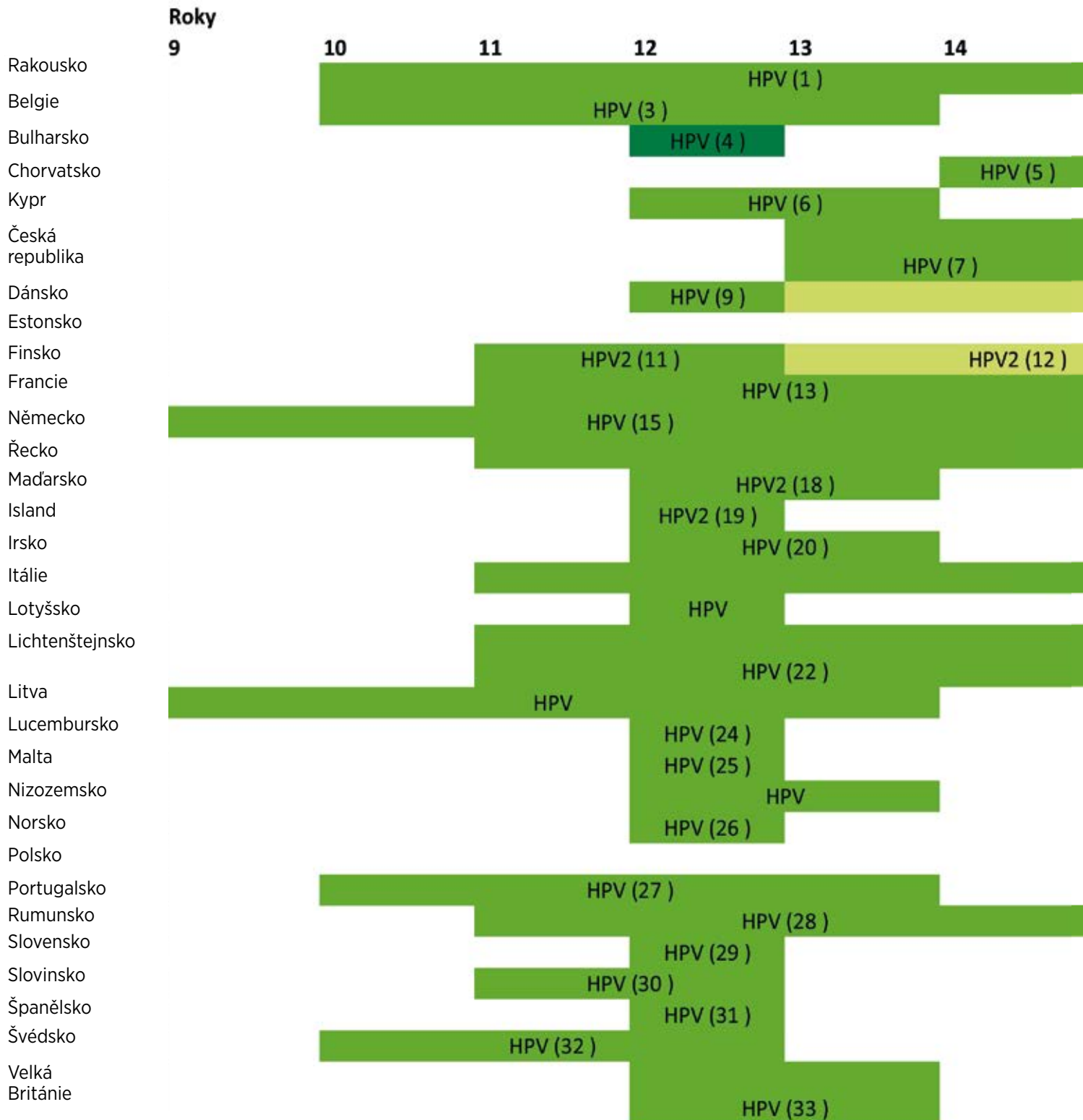
Nejúčinnější prevence

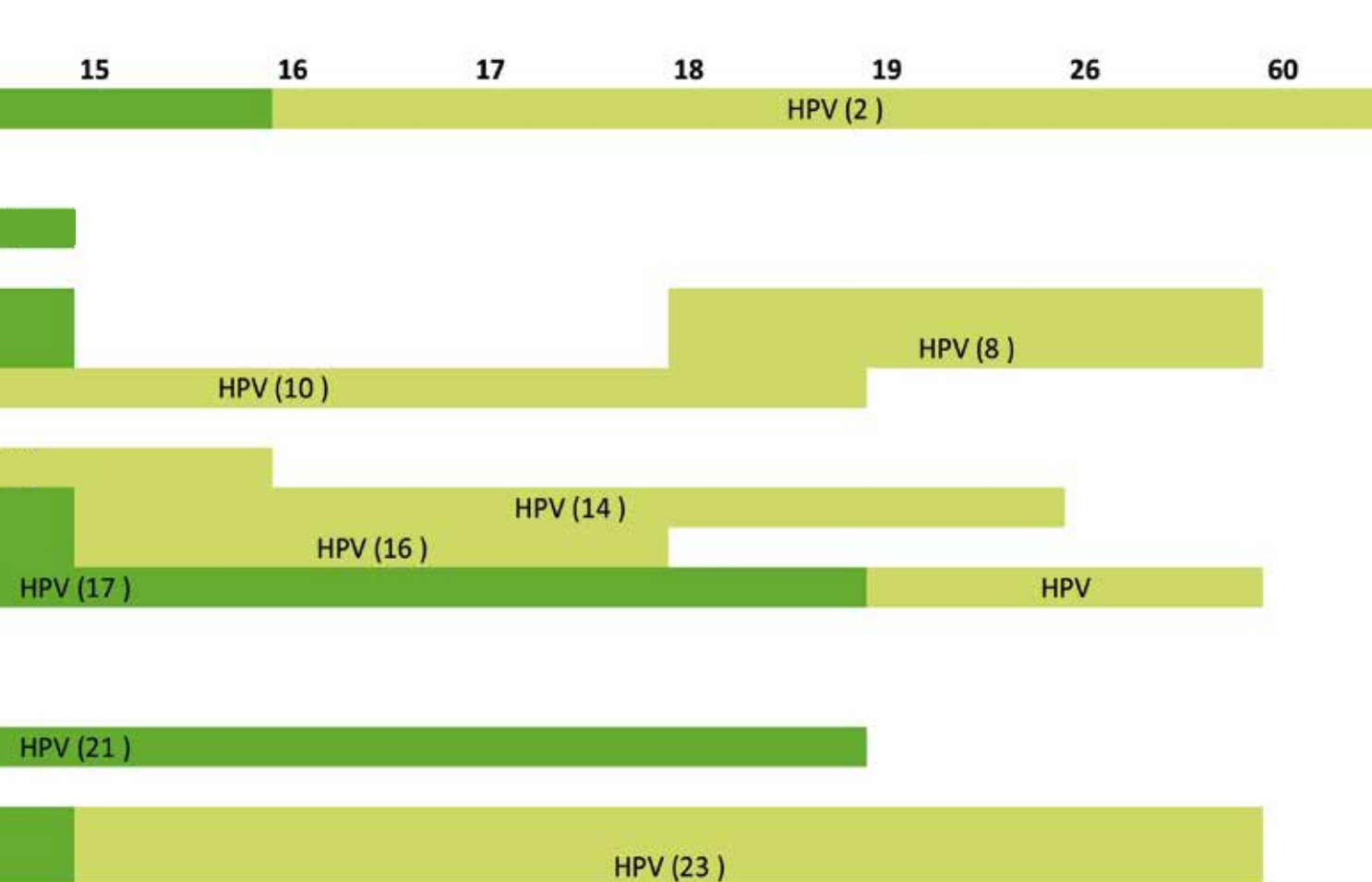
Očkování prokazatelně snižuje mortalitu na infekční preventabilní onemocnění a patří mezi nejučinnější preventivní opatření, shrnul v závěru profesor Prymula. Pohled na očkování dětí i dospělých se neustále vyvíjí ve světle nových poznatků a nových očkovacích látek. S tím souvisí i změny týkající se jednotlivých vakcinačních doporučení. V souvislosti s narůstajícím počtem odmítačů očkování vakcinologové apelují na své kolegy, aby dostatečně komunikovali se svými pacienty a rodiči dětských pacientů o přínosech očkování, s cílem udržet alespoň stávající proočkovanost populace.

Doporučená imunizační schémata proti lidskému papilomaviru

Recommended immunization schedules against human papillomavirus

Vakcinologie 2016;10(4):182-183





HPV

Poznámky:

- 1: Ženy a muži. 2 dávky s nejméně 6měsíčním intervalem. 9valentní vakcína je doporučována.
- 2: Očkování doporučeno pro starší věkové skupiny v 3dávkovém schématu.
- 3: Očkování doporučeno pro dívky 10–13 let 2 dávkami (schéma 0, 6 měsíců)
- 4: HPV očkování není zahrnuto v Národním očkovacím kalendáři. Očkování je dobrovolné, ale pro dívky ve věku 12 let zdarma.
- 5: Chlapci a dívky. Zdarma.
- 6: Ženy, 2dávkové schéma. Vakcinace ve školách a státních imunizačních centrech od školního roku 2016/2017.
- 7: Pouze ženy. Pouze doporučeno.
- 8: Doporučeno pouze pro muže a ženy nevakcinované v dětství: 3 dávky mezi 18 a 26 lety života.
- 9: Pouze ženy.
- 10: Catch-up prodlouženo do 18 let. Další informace na <http://www.ssi.dk/Vaccination/Boernevaccination/Sporgsmaal%20og%20svar/Om%20HPV-vaccination.aspx>
- 11: Pro informaci o pokrytí viz. <https://www.thl.fi/roko/rokotusrekisteri/hpvraportit/2016/>
- 12: HPV catch-up během prvních 2 let od zavedení dávkám ve věku 13–15 let.

- 13: Obě registrované vakcíny (Gardasil a Cervarix) mohou být podány ve 2dávkovém schématu s 6měsíčním intervalem mezi dávkami ve věku 11–13 let (Gardasil) nebo 11–14 let (Cervarix).
- 14: Tři dávky ve schématu 0, 1 nebo 2, 6 měsíců (dívky ve věku 15 až 19 let)
- 15: 2 dávky v šestiměsíčním intervalu. Pouze ženy. Pokud je interval mezi 2 dávkami < 6 měsíců, je doporučována 3. dávka.
- 16: 3dávkové schéma podle SPC. Pouze ženy.
- 17: Pouze ženy. Očkování doporučeno do 26 let života.
- 18: Školní kampaň. 7. třída.
- 19: Pouze ženy. 7. třída, 2 dávky.
- 20: První rok druhého stupně školy (ženy 12 až 13 let), 2dávkové schéma. Doporučení pro další skupiny: <http://www.hse.ie/portal/eng/health/immunisation/hcpinfo/guidelines/immunisationguidelines.html>
- 21: Dvě dávky v 11 letech (0, 6 měsíců). Pouze ženy.
- 22: Dvě dávky. Ženy a muži.
- 23: Ženy a muži. Catch-up očkování dominantně před 20. narozeninami. Po 20. narozeninách u jednotlivců.
- 24: Pouze ženy.
- 25: Pro ženy narozené od roku 2000 dále. 2 dávky v 0, 6měsíčním schématu.
- 26: Pouze ženy. 7. třída.

- 27: Dvě dávky (0–6 měsíců). Pouze ženy.
- 28: 3 dávky. Doporučené, ale ne povinné.
- 29: Částečná úhrada národním zdravotním systémem.
- 30: Pouze dívky. 2dávkové vakcinační schéma.
- 31: Dvě dávky. Pouze ženy. Pro více informací: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/PapilomaVPH.pdf>
- 32: Dvě dávky. Pouze ženy.
- 33: Pouze ženy. První dávka může být podána kdykoli během 8. třídy, obvykle dívky 12 až 13 let. Druhá dávka by měla být podána 12 měsíců po první. V září 2014 se Skotsko posunulo od 3dávkového schématu k 2dávkovému. Detaily: <https://www.gov.uk/government/publications/changes-to-the-hpv-vaccine-schedule-2014-to-2015-advice-for-healthcare-professionals>

■ Všeobecné doporučení

■ Doporučení pro specifické skupiny

■ Catch-up (např. pokud byla předchozí dávka opomínuta)

Otázky a odpovědi z poradny České vakcinologické společnosti

www.vakcinace.eu/poradna

Na otázky odpovídal a článek připravil MUDr. Daniel Dražan

praktický lékař pro děti a dorost, Jindřichův Hradec

Vakcinologie 2016;10(4):184-186

Odpovědi na dotazy mají povahu nezávislého vyjádření odborníka na vakcinaci a nemají charakter závazných doporučení pro všechny případy. Snahou všech, kteří se věnují této problematice, je pokusit se závazné postupy vypracovat a v mnoha případech je možné již tyto postupy najít v doporučeních Národní imunizační komise ČR nebo České vakcinologické společnosti ČLS JEP. Odpovědi na konkrétní dotazy mohou být pro vás především vodítkem pro řešení obdobných situací v praxi, je ale nutné vždy respektovat souvislosti a okolnosti konkrétně řešených situací.

Otázky týkající se schémat z jiných zemí

Převzala jsem do péče děti ze Slovenska, očkované podle jiného očkovacího schématu. Jednomu chlapci bylo v srpnu 10 let. V letech 2005 až 2008 měl aplikován 4x PentaHib, v r. 2010 Infanrix Polio. Priorix má pouze jeden, v roce 2007. Mám nyní aplikovat Boostrix Polio a 2. dávku Priorixu?

Prosím o upřesnění názvu vakcíny „PentaHib“. Jde o DTaP-IPV-Hib? Pokud ano, pak první chlapec by měl dostat jednu dávku MMR a jednu dávku Tdap (Boostrix nebo Boostrix-polio), dále 3 dávky HepB (Engerix) a další vakcíny indikované pro jeho věk (klíšťová encefalitida, chřipka, plané neštovice – pokud neprodělal, eventuelně hepatitida A).

Druhému chlapci bude v dubnu 10 let. Má 2x PentaHib v roce 2006, 1x Infanrix Hexa v r. 2007, 1x DTP v roce 2008, 1x Infanrix Polio v roce 2011. Mám aplikovat ještě Boostrix Polio?

Chlapec by měl dostat i Boostrix (nebo Boostrix-polio – polio složka není ani u jednoho nutná), dále 2 dávky HepB (Engerix) a ostatní vakcíny indikované v jeho věku.

Přišel mi do ordinace 10letý holandský chlapec, který žije dlouhodobě v ČR – potřeboval potvrzení do školy na plavání. Nemá žádný doklad o očkování, podle matky byl naposledy očkovaný ve 3 letech v Holandsku. U nás nemají zdravotní pojištění, měl jen pojištění u pojišťovny Slavia na 2 měsíce, které končilo 12. 1. 2016. Jak mám postupovat, aby byl řádně očkovaný podle našich zákonů a mohl se školou na plavání? Jestliže skončí pojištění, mohla bych mu jako cizinci, který u nás žije více než 3 měsíce, dát Boostrix Polio hrazený MZ ČR. Ale když nemám žádný doklad o předchozím očkování, je třeba aplikovat kompletní očkování podle našich zákonů? Uhradí všechna očkování MZ, nebo si musí vyřídít zdravotní pojištění? Jedná se o sociálně slabou rodinu, která se úhradě snaží vyhnout. Které vakcíny a v jakém schématu byste u 10letého chlapce doporučoval?

Správně by dítě, které nemá žádnou dokumentaci, mělo být očkované, jako kdyby nikdy žádnou vakcínu nedostalo. Zkuste od matky získat anamnézu a zjistit, jak bylo dítě očkované. Pokud bude s vysokou pravděpodobností do 3 let řádně očkované, doporučuji podat 1 dávku Boostrix-polio a 1 dávku Priorix. Pro úplnost samozřejmě doporučuji ostatní vakcíny indikované v tomto věku: VAR v případě negativní anamnézy, chřipka, HPV, klíšťová encefalitida, nabídnout i HepA.

S úhradou vám nedokážu poradit. Asi by bylo vhodné se zeptat přímo na MZ ČR, zda u nepojištěného dítěte vakcíny uhradí.

Otázky týkající se chybných očkovacích schémat z vůle rodičů

Mám v péči 5měsíčního kojence. Rodiče si přejí individuální očkování, domluvili jsme se na TetraHib, dále Engerix a Imovax Polio. Kolik vakcín TetraHib a v jakém intervalu mám podat a kolikrát Imovax? Interval 1 měsíc a pak za 6 měsíců?

Pokuste se rodinu přesvědčit, že tento způsob očkování je pro jejich dítě to nejhorší, co mohli zvolit. Uvedené schéma nesníží pravděpodobnost nežádoucích účinků, bude pro něj znamenat o 6 zbytečných bolestivých vpichů víc a bude stát více peněz. Spousta negativ, žádná pozitiva. TetraHib – nejsem si jist, zda je vůbec na trhu: 3 dávky v intervalu nejméně 1 měsíc, 4. dávka nejdříve za 6 měsíců po 3. dávce. Engerix B: 3 dávky s minimálními intervaly mezi 1. a 2. dávkou 1 měsíc, mezi 2. a 3. dávkou 4 měsíce. Imovax: 3 dávky v minimálním intervalu 1 měsíc.

Pacient nar. 7/2013. Na žádost rodičů dosud neočkované dítě. Nyní před nástupem do MŠ by rádi očkovali – přijatelný pro ně byl Pediacel, který aktuálně není dostupný. Infanrix Hexa nechtějí, navíc nestihneme schéma do 3. roku věku. Přijatelnější Hexacima je omezená do dvou let. Z SPC nevyplývá věkové omezení pro INF-HiB, pouze nevhodnost boostrace Hib po druhém roce. Jak v této situaci postupovat?

Pokuste se rodičům vysvětlit, že jednoznačně nejlepší je pro dítě hexavakcína, i když ji nechtějí. Žádná jiná vakcína nepřináší výhody, pouze nevýhody, a jsou tedy pro dítě špatnou volbou.

Prosím o sdělení maximálního možného intervalu mezi 1. a 2. očkováním Infanrix Hexa a Prevenaru 13. Matka žádá odložení 2. přeočkování až na dobu 6 měsíců. Dítě má atopický ekzém, který není kontraindikací očkování. Jak je to s dodržováním maximálně 2měsíčního intervalu mezi dávkami? Jsou delší intervaly dostačující pro ochranu? A jak dál postupovat, když matky udávají „pokyny“ kdy a jak očkovat?

Termín „maximální interval“ neexistuje. Je třeba dodržovat minimální interval a doporučený interval. Minimální interval

Předplatte si VAKCINOLOGII



a získáte kosmetický balíček
YVES ROCHER
v celkové hodnotě **969 Kč**



Neváhejte! Tato nabídka platí jen do 26. 1. 2017
Předplatné na rok pouze za 368 Kč



Předplatte si bezpečně e-mailem

na e-mailovou schránku **mladafronta@predplatne.cz**, uveďte své **jméno** a **doručovací adresu**. Do předmětu napište kód **MF VAK0416**.
Předplatit si můžete také **on-line** na našich stránkách **www.mf.cz**



Volejte zdarma 800 248 248

Jednoduše zavolejte své osobní údaje a informaci o požadovaném předplatném a periodiku. Uveďte kód **MF VAK0416**.



Pošlete SMS na číslo 900 09 06

ve tvaru **MF VAK jméno, přijmeni, adresa, lekarska specializace** předplatitele. Cena SMS je 6 Kč včetně DPH. Službu provozuje goNET s. r. o. Technicky zajišťuje MobilBonus s. r. o. Help line 777 717 535 po-pá 9.00-17.00.

Tato akce je určena pouze pro nové předplatitele a platí do vyčerpání zásob. V případě vyčerpání zásob si vydavatel vyhrazuje právo na zaslání náhradního dárku. Dárky jsou rozesílány do 6 týdnů od obdržení platby za předplatné. Předplatitel svojí objednávkou odborného titulu potvrzuje, že je lékař/odborný pracovník ve zdravotnictví. Předplatitel bere na vědomí, že předplatné s dárkem nebo slevou nelze po dobu jednoho roku ode dne provedení objednávky vypovědět. Předplatitel dále bere na vědomí, že předplatné se automaticky prodlužuje na další období v délce jednoho roku, pokud předplatitel svým písemným oznámením adresovaným společnosti Mladá fronta a. s. nesdělí, že trvá na jeho ukončení. Svojí objednávkou předplatitel potvrzuje, že s těmito dodacími podmínkami souhlasí a zavazuje se jimi řídit. Svojí objednávkou dále dává předplatitel souhlas se zařazením všech jím vyplněných osobních údajů (dále jen údaje) do databáze společnosti Mladá fronta a. s., se sídlem Mezi Vodami 1952/9, Praha 4, jakožto správce, a s jejich následným zpracováním pro účely nabízení výrobků a služeb a pro účely zaslání obchodních sdělení prostřednictvím elektronických a tištěných prostředků dle zákona č. 480/2004 Sb., o některých službách informační společnosti, a to na dobu neurčitou, tj. do odvolání souhlasu. Předplatitel rovněž uděluje souhlas k tomu, aby poskytnuté osobní údaje byly zpracovány i prostřednictvím třetích osob pověřených správcem. Bere na vědomí, že má právo dle § 11, 21 zák. č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů a o změně některých zákonů, tj. zejména že poskytnutí údajů je dobrovolné, že svůj souhlas může bezplatně kdykoli na adrese správce odvolat, že má právo přístupu k osobním údajům a právo na opravu těchto osobních údajů, blokování nesprávných osobních údajů, jejich likvidaci atd. V případě pochybností o dodržování práv správcem se může na správce obrátit a případně se s podnětem může obrátit i přímo na Úřad pro ochranu osobních údajů. Více informací a všeobecné dodací podmínky naleznete na www.mf.cz

je nepodkročitelný a při dřívější aplikaci se dávka nepočítá. To většinou není problém. Při překročení doporučeného intervalu je potřeba co nejdříve doočkovat chybějící dávku a dále pokračovat ve standardním schématu. Překročení doporučeného intervalu neznamena slabší protekce, ale pozdější dosažení protekce. Jedno- až dvouměsíční intervaly jsou potřebné k včasnému dosažení protekce. Oddálení 2. dávky do věku 6 měsíců nemá racionální opodstatnění a zbytečně vystavuje dítě riziku preventabilních infekčních onemocnění ve vysoce vulnerabilním období. Ochrana 1 dávkou není dostatečná. Boj s „pokyny“ rodičů je bohužel obtížný pro všechny a nezbyvá nám než opakovaně vysvětlovat totéž. Zkuste se maminky zeptat, zda by měla své vlastní schéma podávání inzulínu, kdyby její dítě mělo cukrovku, nebo zda by navrhla odložení 2. dávky antibiotika, kdyby její dítě mělo např. pneumokokovou meningitidu.

Otázky týkající se kontraindikací nebo stavů chybně vnímaných jako kontraindikace

Každé nestandardní schéma je špatné, respektive výběrem mezi špatnými variantami. Většina nestandardních schémat vznikla na základě chybných kontraindikací stanovených lékařem nebo chybného očkovacího schématu, které si stanovoval sám rodič. Proto bych rád apeloval na řádné očkování ve standardních schématech a eliminaci chybných kontraindikací. Též je třeba rodičům dětí stále vysvětlovat, že není možné, aby laici vytvářeli svá vlastní nijak neověřená očkovací schémata. Nestandardní očkovací postupy mohou mít významný negativní dopad na zdravotní stav dítěte především nedostatečnou nebo pozdní ochranou, ale také zvýšeným rizikem nežádoucích reakcí vakcín.

Pacientka nar. 7/2015, perinatálně bez komplikací, 41+3, AS 10, 10,10 INF HEXA I. 25. 9. 2015, II. 13. 11. 2015, následně

14. 11. ošetřena na LSP pro febrilní stav – kolem 38 st., trochu apatická, klinický nález v normě. Závěr: reakce po očkování, rodičům doporučeno další očkování odložit až za 6 měsíců. Navíc po febriliích exantém – tedy podezření na enterovirozu či HH6. Vzhledem k tomu 11. 12. labor. vyšetření – KO a bioch. fyziol., IgG protil. TE 1,64 – hodnoceno jako dlouhodobá ochrana. Lze tedy – se zřetelem na znepokojení rodičů – očkování oddálit jako schéma 2+1 (i přesto, že interval I.–II. je 6 týdnů)?

Správně by měla dostat ještě 3. dávku hexy (standardní schéma, dívka nemá žádnou kontraindikaci) a měla by být očkována PCV. V 6 měsících doporučení proti chřipce a nabídka MenB vakcíny.

Pacientka t. č. stáří 2,5 měsíce. Perinatálně bez zátěže, zatím fyziol. vývoj, nestonala. 4. 1. očkována prvními dávkami Infanrix Hexa a Synflorix. Od podvečera dne očkování postupný vzestup teplot až na 39 st. i přes medikaci Paralenem, teploty trvaly 1,5 dne. Od 48. hodiny postupný rozvoj makulopapulózního exantému na obličeji a trupu, bez otoků, dýchání volně, akce pravidelná. Exantém již trvá 24 hodin. Matka kojí, ale ve stravě matky nebyla žádná změna. Naše medikace Fenistil gtt. V rodinné anamnéze – matka polinóza. Jak dále postupovat?

Horečka vznikla velmi pravděpodobně v důsledku očkování, ale není kontraindikací dalších dávek. Etiologie exantému je méně jasná, ale také nebude kontraindikací další dávky. Další očkování by tedy mělo proběhnout standardním způsobem, tedy 2. a 3. dávky obou vakcín v intervalu 1–2 měsíců + doporučení rotavirové vakcíny + nabídka MenB vakcíny.

Prosím o radu ohledně očkování kojence Infanrixem Hexa. Kdy je možné podat 2. dávku Infanrixu po prodělaných neštovicích (první dávka byla ve 3 měsících, následně za 4 týdny neštovice)?

Jaký je maximální interval mezi první a druhou dávkou? A bylo by dostačující schéma 2+1?

Plané neštovice nejsou specifickou kontraindikací žádné vakcíny. Kontraindikací je „akutní středně těžce až těžce probíhající onemocnění“ do zlepšení stavu. Doporučený interval je 1–2 měsíce, maximální interval neexistuje, při překročení je třeba co nejdříve doplnit chybějící dávku k dosažení včasné protekce. Vzhledem k tomu, že ve 4 měsících by dítě již jistě mělo mít naočkovanou 2. dávku, je vhodné očkovat co nejdříve po odeznění akutního stavu (dítě nemá horečku, není nový výsev, zlepšuje se). Plané neštovice určitě nejsou důvodem ke změně vakcinačního schématu. V České republice je stále používáno schéma 3+1.

Jiné dotazy

Holčička narozená roku 2009 prodělala těžkou virovou tracheitidu, chřipka A a B byla negativní. Hospitalizována 29.–31. 12. 2015. Nyní zdravá. Rodiče mají zájem o očkování proti chřipce – lze ještě letos doočkovat?

Samozřejmě je možné a vhodné dívku očkovat proti chřipce, 1 dávku co nejdříve. Pokud nebyla v minulosti proti chřipce očkována, pak 2. dávku o 4 týdny později.

Mám 14letého pacienta, u kterého jsme pro výskyt parotitidy s komplikací – orchitidou u bratra – odebírali protilátky a jsou negativní. Byl očkován Trivivakem. Doporučil byste přeočkování Priorixem?

Dvě dávky MMR vakcíny (pokud byl očkován 2 dávkami) jsou považovány za průkaz imunity (bez ohledu na výsledek protilátek). Další dávka vakcíny není indikována.

MUDr. Daniel Dražan

Ruských legií 352
377 01 Jindřichův Hradec III
tel. 384 325 736
e-mail: daniel@danieldrazan.cz