

VAKCINOLOGIE

číslo

1

ročník 4/2010

Z OBSAHU

■ PROFYLAKTICKÉ PODÁVÁNÍ PARACETAMOLU A MOŽNÉ OVLIVNĚNÍ IMUNITNÍ ODPOVĚDI

Horečka je součástí normální zánětlivé odpovědi a nejčastěji se objevuje v reakci na infekci. Často je také zjišťována po očkování, obzvláště u dětí po očkování proti záškrtu, tetanu a pertusi (DTP), spalničkám a pneumokokovou konjugovanou vakcínou.

■ IMUNITNÍ REAKCE NA NÁDOROVÉ BUŇKY A MOŽNOSTI VAKCINACE PROTI NÁDORŮM

V této práci jsou shrnuty recentní poznatky o mechanismech zahájení imunitní odpovědi. Jsou předkládány důkazy o tom, že imunitní systém je schopen kontrolovat růst nádorových buněk, zejména v raných stádiích karcinogeneze. Výsledky ze studií u vybraných lidských nádorů také potvrzují, že imunitní systém účinně potlačuje nádorové onemocnění v časných fázích, ve stadiu preneoplazie.

■ SBORNÍK ABSTRAKT – V. HRADECKÉ VAKCINOLOGICKÉ DNY



Priorix-Tetra™

Živá vakcína proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím



Čtyři jednou ranou

Všechny děti, které mají být očkovány proti MMR, mohou být nyní efektivně chráněny bez 2 vpichů navíc před 4 častými dětskými infekčními nemocemi.



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU Priorix-Tetra™

Název přípravku: Priorix-Tetra™ inj. stříkačka, prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem. Vakcína proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím (živá). **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna dávka rekonstituované vakcíny (0,5 ml) obsahuje: Virus morbillorum vivum attenuatum¹ (kmen Schwarz) ne méně než 10^{3,0} CCID₅₀, Virus parotitidis vivum anuatum¹ (kmen RIT 4385, odvozený z kmene Jeryl Lynn) ne méně než 10^{4,4} CCID₅₀, Virus rubellae vivum attenuatum² (kmen Wistar RA 27/3) ne méně než 10^{3,0} CCID₅₀, Virus varicellae vivum attenuatum² (kmen OKA) ne méně než 10^{3,3} PFU. Pomocná látka: Sorbitol 14 miligramů. **Indikace:** Vakcína Priorix-Tetra™ je určena k aktivní imunizaci dětí od 11. měsíce života do 12 let včetně proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím. **Dávkování a způsob podání:** Kojencům a dětem ve věku od 11 měsíců do 12 let by měly být podány 2 dávky (každá po 0,5 ml) vakcíny Priorix-Tetra™. Mezi podáním obou dávek se doporučuje dodržet interval mezi 6 týdny a 3 měsíci. Za žádných okolností nesmí být interval mezi dávkami kratší než 4 týdny. Priorix-Tetra™ je určen pro subkutánní aplikaci, přednostně se podává do oblasti deltového svalu. **Kontraindikace:** Podobně jako u jiných vakcín musí být aplikace vakcíny Priorix-Tetra™ u osob trpících akutním závažným horečnatým onemocněním odložena. Přecitlivělost na léčivé látky nebo na jakékoliv pomocné látky nebo na neomycin. Přecitlivělost po předchozí aplikaci vakcín proti příušnicím, spalničkám, zarděnkám a/nebo planým neštovicím. Pacienti s primárním nebo sekundárním imunodeficiem. **Zvláštní upozornění:** Stejně jako u všech injekčních vakcín musí být i po aplikaci této vakcíny pro vzácný případ rozvoje anafylaktického šoku okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled. Očkované osoby se musí po dobu 6 týdnů po aplikaci každé dávky vakcíny vyvarovat užívání salicylátů. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Vakcínu Priorix-Tetra™ lze současně aplikovat (ale do různých míst) s jakoukoliv z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín [včetně hexavalentních vakcín (DTPa-HBV-IPV/Hib): vakcína proti difterii, tetanu a pertusii (acelulární komponenta) (DTPa), vakcína proti Haemophilus influenzae typu b (Hib), inaktivovaná vakcína proti poliomyelitidě (IPV) a vakcína proti hepatitidě B (HBV)]. Očkování jedinců, kterým byly podány lidské gamaglobuliny nebo krevní transfúze, by se mělo odložit nejméně o 3 měsíce. **Těhotenství a kojení:** Aplikace vakcíny Priorix-Tetra™ těhotným ženám je kontraindikována a je třeba se vyhnout otěhotnění v období 3 měsíců po očkování. **Nežádoucí účinky:** Bolest, otok a zarudnutí v místě vpichu, horečka ≥ 37,5 °C až ≤ 39 °C měřeno axilárně, alergické reakce. **Inkompatibility:** Priorix Tetra™ nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 18 měsíců. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte a přepravujte v chladu (2 °C – 8 °C) a v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, Česká republika. **Registrační číslo (a):** 59/499/07-C. **Datum první registrace/prodloužení registrace:** 8. 8. 2007. **Datum revize textu:** 8. 8. 2007.

Tento registrovaný léčivý přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci o přípravku najdete v Souhrnu údajů o přípravku nebo se obraťte na adresu společnosti GlaxoSmithKline. Verze SPC platná ke dni vydání materiálu (1. 7. 2009).

GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444, www.gsk.cz

Váš partner
v očkování





Vakcinologie

Vaccinology

Ročník (Volume) 4, 2010, číslo (Number) 1

Šéfredaktor (Editor-in-Chief)

Prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.
FN Hradec Králové a FVZ Hradec Králové

Redakční rada (Editorial Board)

MUDr. Hana Cabrnchová

OSPDL Praha

MUDr. Jitka Částková, CSc.

SZÚ Praha

Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.

Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí

2. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

Doc. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.

Ústav epidemiologie LF UK, Plzeň

MUDr. Jitka Škovránková

2. LF UK a FN Motol, Praha

Prof. MUDr. Miroslav Šplího, DrSc.

FVZ Hradec Králové

Vydavatel (Publisher)

Medakta, s.r.o., Náměstí Bořislavka 393/7,

160 00 Praha 6

www.medakta.cz

Periodicita (Periodical)

Čtvrtletník (Quarterly)

Korektury (Copy Editor)

Mgr. Petra Blochová

www.bezchip.cz

Grafická úprava (DTP)

Sprinter-studio, s.r.o.

www.sprinterstudio.cz

Adresa redakce a obchodního oddělení

(Editorial Office and Advertising)

Medakta, s.r.o., Náměstí Bořislavka 393/7,

160 00 Praha 6

www.medakta.cz, www.vakcinologieaktualne.cz

Mgr. Veronika Črepová, crepova@medakta.cz,

tel.: 774 557 416, fax: 235 364 127

Tisk (Printed by)

Omikron, s.r.o.

Distribuce (Distributed by)

Česká pošta, s.p.

Praktickým lékařům, pediatrům a dalším

odborníkům zabývajícím se očkováním zdarma

Roční předplatné je 320 Kč + 10% DPH

Všechny publikované články procházejí recenzí
(A peer-reviewed journal).

Registrováno u Ministerstva kultury ČR

pod číslem MK ČR E 17165, ISSN 1802-3150

Rukopis byl předán do tisku 22. 1. 2010

Časopis je excerpován v Bibliographia Medica

Čechoslovaca.

Časopis je zařazen Radou pro výzkum

a vývoj vlády ČR na Seznam recenzovaných

neimpaktovaných periodik vydávaných v České republice.

Vydavatel nenes odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků.

Současně si redakce vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy článků.

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

Vážení čtenáři, kolegové a kolegyně,

vstoupili jsme do nového roku s vírou mnoha různých předsevzetí a očekáváním relativně klidného období. Spíše opak je však pravdou. Pandemická chřipka nás stále ještě neopustila, a přestože došlo během vánočních svátků k predikovanému poklesu, nemůžeme považovat situaci za vyřešenou. Důvod poklesu je jednak objektivní, hlavně díky školním prázdninám a omezenější možnosti šíření viru v populaci, ale i do jisté míry umělý, kdy se nezávažné případy během svátků u lékaře zpravidla neobjevují. Možná i proto jsme zaznamenali v tomto období nepatrně vyšší počet zemřelých ve srovnání s obdobím před svátky při podstatně nižším počtu případů. Ne všechny případy úmrtí jsou však hlášeny zcela objektivně a např. kraniocerebrální trauma při pozitivitě H1N1 není klasickou smrtící komplikací viru H1N1.

Očkování proti pandemickému viru se nám nedaří. Klíma v populaci vedlo k nesmírné polarizaci názorů, kdy už mnozí další argumenty nechtějí ani poslouchat, protože už přece dávno vědí... Strategie rizikových skupin se neukázala jako příliš účinná, podobně jako očkování kritické infrastruktury. Sám jsem takový efekt rozhodně neočekával. Nyní je jedinou možností vakcínu odblokovat pro zájemce. Očkování má totiž nadále velký smysl a není jednoznačně možné predikovat, jakým způsobem se bude virus vyvíjet v dalších měsících a jak dlouho bude cirkulovat.

Ještě komplikovanější situace se vytvořila kolem očkování proti pneumokokovému nákazám. Historicky poprvé bylo v našich podmínkách zavedeno očkování v plošném režimu, ale na naprosto dobrovolné bázi. Po neblahých zkušenostech s pandemickou chřipkou si naprosto netroufám odhadovat, jaká bude výsledná proočkovanost. Zavedení očkování s sebou nese ale také řadu organizačních, technických, ale i etických problémů. Je hrazeno pouze těm, kteří stihnou všechny tři dávky základního schématu do sedmi měsíců věku a všechny musí být aplikovány již v roce 2010. Tím jsou nepochybně poškozeni ti, kteří investovali své prostředky a zaplatili si jednu či více dávek již loni. Korektně je však třeba říci, že k některému datu se začít musí a vždy bude kategorie dětí, která předchází zavedení podobného opatření ekonomicky znevýhodněna. Zásadní problémy jsou s cenotvorbou. Byla stanovena jednotná cena, která bude pojišťovny hrazena. Na tuto cenu desetivalentní vakcíny následně přistoupil i dodavatel sedmivalentní vakcíny a tudíž se zdá vše optimální, protože cenu se podařilo výrazně snížit. Bohužel však není zcela jisté, co se stane po nahrazení sedmivalentní vakcíny třináctivalentní, protože zde je zatím předpokládána cena vyšší, a to může limitovat pro spotřebitele výhodný konkurenční boj na trhu. Dalším zásadním problémem se jeví aplikovaný model distribuce, nákupu a úhrady vakcín. Model, který je jednoznačně příznivý pro očkované, však rozdělil pediatriy na dva tábory. Na ty, kterým vyhovuje nákup vakcín, protože mají poměrně vysokou marži, a na ty, kteří vakcínu nakupovat nechtějí. Důvod je zpravidla ten, že tato skupina uplatňuje náklady paušální sazbou a tento způsob by vedl k dodanění. Při výdajovém paušálu 40% na rok 2010 je tento model pro pediatriy v uvedeném režimu nepochybně nevýhodný a jedinou alternativou je zavedení alternativy formou receptů. Nezbyvá než věřit, že se tyto dětské nemoci, resp. organizace pneumokokového očkování vyřeší a celý systém se rozběhne tak, aby naplnil naše očekávání.

Za redakční radu prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.

I Vy můžete ovlivnit spokojený život dívek a mladých žen! Očkejte vakcínou SILGARD![®]

Mezinárodní
GALENOVA
cena 2008

SILGARD[®]
Prix Galien = ekvivalent Nobelovy
ceny ve farmaceutickém průmyslu
www.prixgalien.com



Vakcína SILGARD[®] = prevence:

**CERVIKÁLNÍ
KARCINOM***

**GENITÁLNÍ
BRADAVICE***

**CERVIKÁLNÍ
DYSPLAZIE***

**VULVÁLNÍ
DYSPLAZIE***

**VAGINÁLNÍ
DYSPLAZIE***

* v příčné souvislosti s HPV typy 6, 11, 16 a 18

Zkrácené informace o léčivém přípravku:

Silgard[®] injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 6, 11, 16, 18] (rekombinantní, adsorbovaná)(Papillomaviri humani typus 6, 11, 16, 18 proteinum L1)

Indikace: prevence premaligních genitálních lézí (cervikálních, vulválních a vaginálních), cervikálního karcinomu a bradavic zevního genitálu (condyloma accuminata) v příčné souvislosti s lidským papilomavirem (HPV) typů 6, 11, 16 a 18. Indikace je založena na prokázané účinnosti u dospělých žen ve věku 16 až 26 let a na prokázané imunogenitě u 9 až 15 letých dětí a dospívajících.*) **Kontraindikace:** přecitlivělost ke všem komponentám vakcíny, závažné akutní horečnaté onemocnění. **Dávkování:** základní očkování – 3 samostatné 0,5ml dávky podané dle následujícího schématu: 0, 2, 6 měsíců. Všechny dávky musí být podány intramuskulárně během jednoletého období. **Upozornění:** pro případ vzácných anafylaktických reakcí musí být k dispozici odpovídající léčebná opatření. Vakcína není určena k léčbě, nenahrazuje rutinní cervikální screening. Jedinci se sníženou imunitní reakcí nemusí na vakcínu zareagovat. Podávat opatrně jedincům s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace. **Interakce:** při současném podání s vakcínou proti hepatitidě typu B (rekombinantní) nedošlo ke klinicky významným změnám v imunitních odpovědích na obě vakcíny. Použití hormonální antikoncepce neovlivnilo podání vakcíny. **Lymfadenopatie, reakce přecitlivělosti včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí, syndrom Guillain-Barrého, závrať, bolest hlavy, synkopa, nauzea, zvracení, artralgie, myalgie, tělesná slabost, únava, malátnost. *) **Léková forma:** injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. **Uchování:** v chladničce (2°C–8°C), ve vnější krabicice, chránit před mrazem. **Velikost balení:** 0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce se dvěma jehlami – balení po 1 kusu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie **Registrační čísla:** EU/1/06/358/003-021 **Poslední revize textu SPC:** 2.2.2009**

*) Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku

Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplným souhrnem údajů o přípravku.

Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.



© Registrovaná ochranná známka MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.
© Copyright MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2009. Všechna práva vyhrazena.
MERCK SHARP & DOHME IDEA, Inc., org. sl.*
Křenova 5, 162 00 Praha 6, Tel.: +420 233 010 111, www.msdi.cz
* Affiliate of MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.


SILGARD[®]

**Vakcína proti lidskému papilomaviru
[typy 6, 11, 16, 18] (rekombinantní, adsorbovaná)**

EDITORIAL	3
■	
PŮVODNÍ PRÁCE (ORIGINAL PAPERS)	
Profylaktické podávání paracetamolu a možné ovlivnění imunitní odpovědi Prophylactic administration of paracetamol and possible interference with immune response <i>Prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.</i>	6
■	
PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEW)	
Imunitní reakce na nádorové buňky a možnosti vakcinace proti nádorům Antitumor immunity and vaccination against tumors <i>Doc. MUDr. Radek Špišek, Ph.D., MUDr. Michal Podrazil, MUDr. Rudolf Horváth, Ph.D., prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc.</i>	12
■	
SBORNÍK ABSTRAKT (COLLECTION OF ABSTRACTS)	
V. Hradecké vakcinologické dny The 5th Symposium of Vaccinology in Hradec Králové <i>doc. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.</i>	20
■	
POKYNY PRO AUTORY (INSTRUCTIONS FOR AUTHORS)	22
■	
AKTUALITY (CURRENT NEWS)	
Zvířecí rezervoár hemoragických horeček Ebola a Marburg, kaloň egyptský – západní Afrika Ebola and Marburg Hemorrhagic Fever Animal Reservoir, Egyptian Fruit Bat – West Africa <i>prof. MUDr. Miroslav Šplího, DrSc.</i>	37
■	
ZPRÁVY, RECENZE, INFORMACE (NEWS, RECENSIONS, INFORMATION)	
Doporučení k aplikaci očkovací látky proti rotavirovým infekcím Recommendation for administration of vaccine against rotavirus infections <i>Zpracoval: doc. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.</i>	11
V. Hradecké vakcinologické dny 2009 The 5th Symposium of Vaccinology in Hradec Králové 2009 <i>doc. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.</i>	39
■	
EVROPSKÁ IMUNIZAČNÍ SCHÉMATA (EUROPEAN IMMUNIZATION SCHEDULES)	
Německé imunizační schéma German Immunization Schedule	41
■	
PORADNA (IMMUNIZATION COUNSELLING)	
<i>MUDr. Pavel Kosina</i>	42

Profylaktické podávání paracetamolu a možné ovlivnění imunitní odpovědi

Prophylactic administration of paracetamol and possible interference with immune response

Prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.

Fakultní nemocnice Hradec Králové a Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové

Souhrn:

Horečka je součástí normální zánětlivé odpovědi a nejčastěji se objevuje v reakci na infekci. Často je také zjišťována po očkování, obzvláště u dětí po očkování proti záškrtu, tetanu a pertusi (DTP), spalničkám a pneumokokovou konjugovanou vakcínou. Profylaktické podání paracetamolu během prvních 24 hodin významně redukuje febrilní reakce hlášené do 4 dnů po očkování, ale nemá efekt na výskyt horečky $> 39,5$ °C. Současně jsou však redukovány koncentrace protilátek a jejich titry u řady vakcinačních antigenů ve skupině, která dostala profylakticky paracetamol ve srovnání se skupinou, která ho neobdržela. V důsledku nedostatečného klinického prospěchu a potenciálního snížení imunitní odpovědi na očkování by profylaktické podávání antipyretik nemělo být rutinně doporučováno, pokud to medicínsky není ospravedlněno.

Klíčová slova: paracetamol, profylaxe antipyretiky, imunogenita, febrilní reakce, hexavalentní vakcína, pneumokoková konjugovaná vakcína

Summary:

Fever is part of the normal inflammatory response and most frequently occurs in response to infection. It is also often seen after vaccination, particularly in children following immunisation with diphtheria-tetanus-pertussis (DTP), measles and pneumococcal conjugate vaccines. Prophylactic paracetamol administered during the first 24 hours significantly reduced febrile reactions reported within 4 days of vaccination but had no effect on the occurrence of fever >39.5 °C. However at same time GMCs and GMTs for a number of the vaccine antigens were reduced in the group receiving prophylactic paracetamol compared to those not receiving paracetamol. Due to a lack of clinical benefit and potential reduction in response to vaccination, prophylactic administration of antipyretics should not be routinely recommended unless medically justified.

Keywords: paracetamol, antipyretic prophylaxis, immunogenicity, febrile reactions, hexavalent vaccine, pneumococcal conjugated vaccine

Vakcinologie 2010;4:6-11.

Úvod

Rada vakcín v poslední době vykazuje poměrně často jako nežádoucí účinek své aplikace febrilní reakce, zejména v kombinaci různých antigenů. Nejčastěji se febrilní reakce objevují po kombinacích s DTP ve formě penta- či hexavalentních vakcín s konjugovanou pneumokokovou vakcínou, experimentálně může být tento efekt akcentován, pokud aplikujeme současně i vakcínu proti meningokokům typu B. Horečka má však svůj nepochybný význam v rámci kaskád imunitních procesů a ve své rozumné výšce pomáhá zneškodnit cizorodé agens. V současnosti však řada lékařů i rodičů odmítá expozici jakékoliv teplotě a antipyretika jsou masivně podávána i v případě, kdy daný efekt ještě nenastal, se snahou mu preventivně předejít. Výrobci vakcín tento postup nepo-

chybně podporovaly a v řadě souhrnných údajů o přípravku (SPC) byl takto kodifikován (1, 2, 3, 4). O to chvályhodnější je přístup GlaxoSmithKline (GSK), která sponzorovala výzkum, který nepochybně jde proti jejím marketingovým zájmům jakožto výrobce Panadolu. Obecně se profylaxe antipyretiky doporučovala zejména u kombinací vakcín s difterii, tetanem a celobuněčnou pertusí (DTPw) a v případech pozitivní anamnézy febrilních křečí u rizikových dětí.

Horečka je součástí normální zánětlivé reakce a odpovědí na infekci různými původci. Je vyvolávána endogenními pyrogeny, hlavně interleukinem 1 a tumor nekrotizujícím faktorem α a je spojena se zvýšením aktivity T-buněk, posíleným rozpoznáváním antigen a imunitních reakcí (2).

Základní hypotézou studie byla otázka, zdali profylaktické podání paracetamolu skutečně výskyt febrilních reakcí sníží a zdali dochází k nějakému ovlivnění imunitní odpovědi, i když toto se příliš neočekávalo. V primární studii jsme sledovali vliv paracetamolu v intervalu od doby očkování (současná aplikace paracetamolu s očkováním) po 24 hodin po aplikaci. Použita byla desetivalentní pneumokoková vakcína konjugovaná na D-protein (PHiD-CV) podaná společně s hexavalentní vakcínou [difterie, tetanus, acelulární pertuse, hepatitida B, inaktivovaný poliovirus a *H. influenzae* typu b. (DTPa-HBV-IPV/Hib)] a orální lidskou rotavirovou vakcínou (HRV). Následně byla aplikována posilovací dávka PHiD-CV a DTPa-HBV-IPV/Hib (5).

Metodika

Primární studie fáze 3, randomizovaná, kontrolovaná a otevřená, byla zahájena v deseti centrech v České republice 18. září 2006 s trváním do 10. dubna 2007. Následná studie s posilovací dávkou trvala od 2. července 2007 do 1. dubna 2008. Do studie byli zahrnuti zdraví kojenci ve věku 9–16 týdnů v době začátku studie a ve věku 12–15 měsíců v době aplikace posilující dávky. Nábor byl prováděn praktickými pediatry celkem v deseti centrech. Důvodem pro nezahrnutí do studie byla kontraindikace podání paracetamolu, předchozí očkování proti patogenům pokrytým vakcínami PHiD-CV, DTPa-HBV-IPV/Hib a HRV či další standardní vylučovací kritéria.

Obě studie, základní i pokračovací, proběhly v souladu se správnou klinickou praxí a Helsinskou deklarací (Somerset West, verze 1996). Protokoly byly schváleny etickými komisemi zúčastněných center. Před zahrnutím do studie byl od obou rodičů vyžádán podepsaný informovaný souhlas. Děti ve studii byly randomizovány v poměru 1:1, aby obdržely buď paracetamol (acetaminofen), nebo zůstaly bez této profylaktické terapie v intervalu do 24 hodin po každé dávce DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) podané společně s 10valentní pneumokokovou vakcínou konjugovanou na D-protein (Synflorix). Vakcína Infanrix hexa byla podána do levého stehna a Synflorix do pravého stehna ve věku 3, 4 a 5 měsíců (studie 107017) s následnou posilovací dávkou ve věku 12–15 měsíců (studie 107137). Ve 3 a 4 měsících věku byla zároveň podána i vakcína Rotarix. Dávka paracetamolu ve skupině s podáním antipyretik závisela na hmotnosti subjektu. 1. dávka paracetamolu byla aplikována přímo v centru okamžitě po očkování. 2. dávku aplikovali rodiče za 6–8 hodin po první dávce a 3. dávku za dalších 6–8 hodin po druhé dávce nebo časně ráno druhý den po očkování, pokud by tato třetí dávka měla být aplikována pozdě v noci. Každý subjekt v této skupině obdržel celkem 3 dávky paracetamolu po každém očkování (5).

Analýza bezpečnosti a reaktogenity

Byly sledovány vyjmenované místní a celkové příznaky po dobu 4denní follow-up (sledovací) periody po každém očkování. Místně byl zaznamenáván zejména výskyt bolesti, zarudnutí a otok, celkově pak horečka, letargie, podrážděnost, ztráta chuti,

přůjem a zvracení. Neočekávané i nezávažné reakce byly zaznamenávány po dobu 31 dnů po každém očkování a závažné nežádoucí reakce byly monitorovány po celou dobu základní i následné studie. Analýza reaktogenity byla provedena na celkové vakcinační kohortě a byly vypočítány 95% intervaly spolehlivosti.

Analýza imunogenity

Vzorky krve k zhodnocení imunogenity byly odebrány před a 1 měsíc po dávce 3 v základním očkovacím schématu a 1 měsíc po posilující dávce. Koncentrace protilátek k deseti pneumokokovým sérotypům byly měřeny za použití metody 22F-ELISA a opsonofagocytóza (OPA) byla hodnocena pomocí assay s buněčnou linií HL60 s cut-off při ředění 1:8. Koncentrace protilátek proti polysacharidovému pouzdru (PRP), tetanu, difterii, proteinu D (PD), pertusovému pertaktinu (PRN), pertusovému toxoidu (PT), filamentóznímu hemaglutininu (FHA) a proti rotaviru IgA byly měřeny metodou ELISA. Protilátky proti poliui byly hodnoceny s využitím mikroneutralizačního testu s cut-off assay při ředění 1:8. Analýza imunogenity byla založena na kohortě podle protokolu (ATP) a séropozitivní/séroprotektivní počty byly kalkulovány pro všechny antigeny s 95% intervalem spolehlivosti. Hodnotám koncentrací či titrů

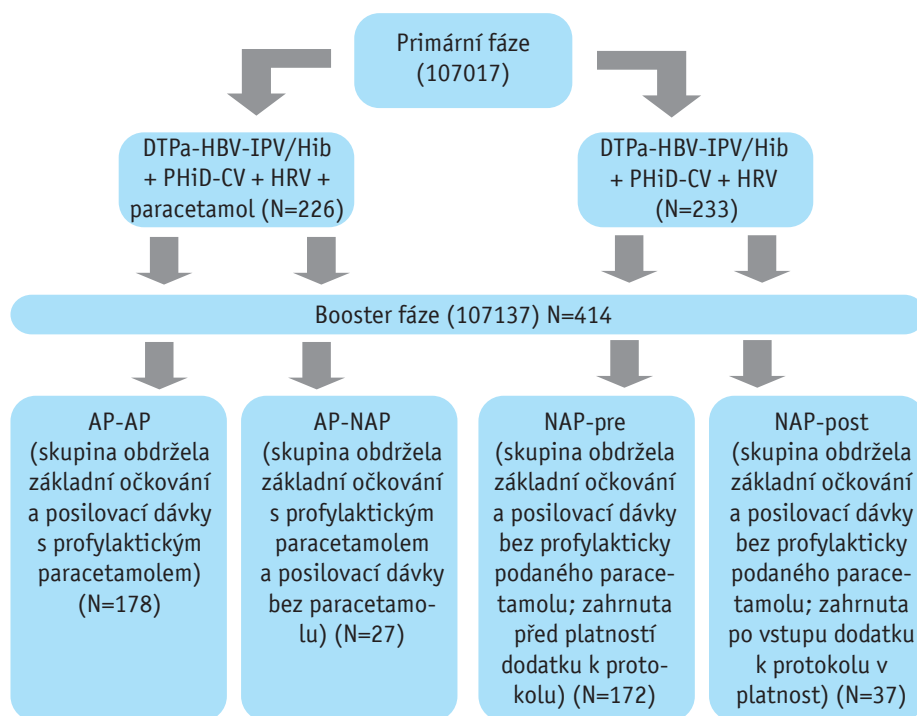
protilátek pod cut-off assay byly přiřazeny arbitrární hodnoty ve výši 0,5 cut-off, aby bylo možno vypočítat geometrické průměry koncentrací protilátek (GMC), respektive geometrické průměry titrů protilátek (GMT). Statistická významnost byla založena na nepřekrývání 95% intervalů spolehlivosti (6, 7, 8).

Výsledky

Celkem 459 subjektů bylo zahrnuto v základní studii (Obr. 1). 414 z nich se zúčastnilo i studie s následnou posilující dávkou očkování. Protokol studie byl na základě výsledků základní studie (107017) následně upraven dodatkem, který vedl k rozdělení skupiny s antipyretickou profylaxí na dvě podskupiny. Aby nedošlo k bias, skupina bez antipyretické profylaxe byla také rozdělena do dvou podskupin. Analýza reaktogenity byla provedena na skupinách zahrnutých do studie před přijetím dodatku k protokolu.

Bezpečnost a reaktogenita

Incidence horečky $\geq 38^\circ\text{C}$, která byla hlášena do 4 dnů po vakcinaci, byla ve skupinách s antipyretickou profylaxí významně redukována, a to jak po primární fázi, tak i po posilovací fázi studie (Tabulka 1) ve srovnání se skupinami bez této



Obr. 1 Složení studijní kohorty pro fázi základního a posilovacího očkování (booster dávky) – primární očkovací kohorta

Tab. 1 Procento subjektů s horečkou hlášenou během 4denní follow-up periody po základním a posilovacím očkování (vakcinovaná kohorta celkem)
95% CI = přesný 95% interval spolehlivosti, LL = dolní limit, UL = horní limit

	Základní očkování		Booster	
	Profylaxe paracetamolem	Bez profylaxe	Profylaxe paracetamolem	Bez profylaxe
Teplota (rektální)	% (95% CI LL; UL)	% (95% CI LL; UL)	% (95% CI LL; UL)	% (95% CI LL; UL)
≥ 38,0 °C	41,6 (35,1; 48,3)	66,1 (59,6; 72,1)	36,0 (28,9; 43,5)	58,1 (50,4; 65,6)
> 38,5 °C	7,5 (4,4; 11,8)	22,7 (17,5; 28,7)	9,0 (5,2; 14,2)	19,2 (13,6; 25,9)
> 39,0 °C	1,8 (0,5; 4,5)	7,3 (4,3; 11,4)	2,2 (0,6; 5,7)	8,1 (4,5; 13,3)
> 39,5 °C	0,4 (0,0; 2,4)	1,3 (0,3; 3,7)	1,7 (0,3; 4,8)	1,2 (0,1; 4,1)
> 40,0 °C	0,4 (0,0; 2,4)	0,0 (0,0; 1,6)	0,6 (0,0; 3,1)	0,6 (0,0; 3,2)

Tab. 2 Séropozitivita a střední geometrické koncentrace (GMCs) protilátek k pneumokokovým antigenům určeným 22F-ELISA (cut-off 0,2 µg/mL)
95% CI = přesný 95% interval spolehlivosti, LL = dolní limit, UL = horní limit

Sérotyp	Základní očkování				Booster			
	Profylaxe paracetamolem		Bez profylaxe		Profylaxe Paracetamolem		Bez profylaxe	
	% (95% CI LL; UL)	GMC (95% CI LL; UL)	% (95% CI LL; UL)	GMC (95% CI LL; UL)	% (95% CI LL; UL)	GMC (95% CI LL; UL)	% (95% CI LL; UL)	GMC (95% CI LL; UL)
1	97,6 (94,5; 99,2)	0,92 (0,83; 1,03)	99,1 (96,8; 99,9)	1,45 (1,31; 1,61)	100 (97,4; 100)	1,67 (1,47; 1,90)	100 (97,8; 100)	2,62 (2,30; 2,99)
4	99,5 (97,3; 100)	1,33 (1,18; 1,50)	99,6 (97,6; 100)	2,13 (1,91; 2,37)	100 (97,4; 100)	3,01 (2,69; 3,36)	100 (97,8; 100)	4,21 (3,72; 4,76)
5	99,5 (97,3; 100)	1,42 (1,28; 1,58)	99,6 (97,6; 100)	2,04 (1,85; 2,25)	100 (97,4; 100)	2,30 (2,04; 2,60)	100 (97,8; 100)	3,68 (3,26; 4,15)
6B	62,1 (55,1; 68,8)	0,26 (0,22; 0,31)	75,6 (69,4; 81,0)	0,46 (0,38; 0,54)	95,7 (90,9; 98,4)	1,35 (1,12; 1,61)	99,4 (96,7; 100)	2,45 (2,17; 2,77)
7F	99,0 (96,6; 99,9)	1,57 (1,43; 1,72)	99,6 (97,6; 100)	2,16 (1,96; 2,37)	100 (97,4; 100)	2,90 (2,59; 3,25)	100 (97,8; 100)	4,13 (3,69; 4,63)
9V	98,0 (95,1; 99,5)	1,03 (0,92; 1,15)	98,7 (96,2; 99,7)	1,48 (1,34; 1,64)	100 (97,4; 100)	2,86 (2,52; 3,23)	100 (97,8; 100)	4,39 (3,91; 4,94)
14	99,5 (97,3; 100)	2,30 (2,05; 2,58)	99,6 (97,5; 100)	3,57 (3,16; 4,03)	100 (97,4; 100)	4,58 (4,05; 5,18)	99,4 (97,6; 100)	5,95 (5,28; 6,71)
18C	95,7 (91,9; 98,0)	1,19 (1,03; 1,38)	99,6 (97,6; 100)	2,65 (2,37; 2,98)	100 (97,4; 100)	4,96 (4,40; 5,60)	100 (97,8; 100)	7,00 (6,28; 7,79)
19F	97,6 (94,5; 99,2)	3,46 (3,01; 3,98)	100 (98,4; 100)	5,59 (4,99; 6,26)	97,9 (93,9; 99,6)	6,00 (5,08; 7,08)	98,8 (95,7; 99,9)	7,55 (6,48; 8,79)
23F	80,4 (74,3; 85,6)	0,49 (0,42; 0,59)	87,1 (82,0; 91,2)	0,76 (0,64; 0,90)	96,4 (91,9; 98,8)	1,99 (1,67; 2,38)	97,6 (94,0; 99,3)	2,92 (2,50; 3,40)

profylaxe. Pokud však budeme hodnotit rozdíly mezi oběma skupinami při teplotě > 39,5 °C, nezjistíme rozdíly ani v primární fázi, ani ve fázi s booster dávkou.

Imunogenita

Intenzita sérokonverze po primárním schématu byla při testování metodami ELISA i OPA pro 10 pneumokokových antigenů v tomtéž rozmezí pro obě skupiny. Jak koncentrace protilátek, tak i jejich titry byly však u antipyretické skupiny nižší pro všechny pneumokokové sérotypy s výjimkou sérotypů 7F a 9V (Tabulka 2, 3). Po posilující dávce byly hodnoty u všech 10 pneumokokových antigenů již

vyšší a byly v identickém rozmezí pro obě skupiny, i když koncentrace protilátek i jejich titry byly všeobecně ve skupině s antipyretickou profylaxí nižší (Tabulka 2, 3). Po primární stimulaci byly hodnoty séropozitivity pro DTPa-HBV-IPV/Hib vysoké a ve stejném rozmezí pro obě skupiny, s výjimkou protilátek proti PRP, které byly v kohortě s antipyretickou profylaxí, nižší. Koncentrace protilátek u některých antigenů v této skupině byly rovněž nižší (záškrť, tetanus, PRN a PRP) (Graf 1). Séropozitivita po booster dávce u DTPa-HBV-IPV/Hib zůstala vysoká a pohybovala se ve shodném rozmezí pro obě skupiny (Graf 2). Post hoc analýzy několika dalších studií vykazovaly rovněž redukovanou

imunogenitu pro pneumokokové sérotypy po profylaktickém podání paracetamolu při primárním očkovacím schématu s licencovanou 7valentní pneumokokovou konjugovanou vakcínou (9, 10, 11, 12).

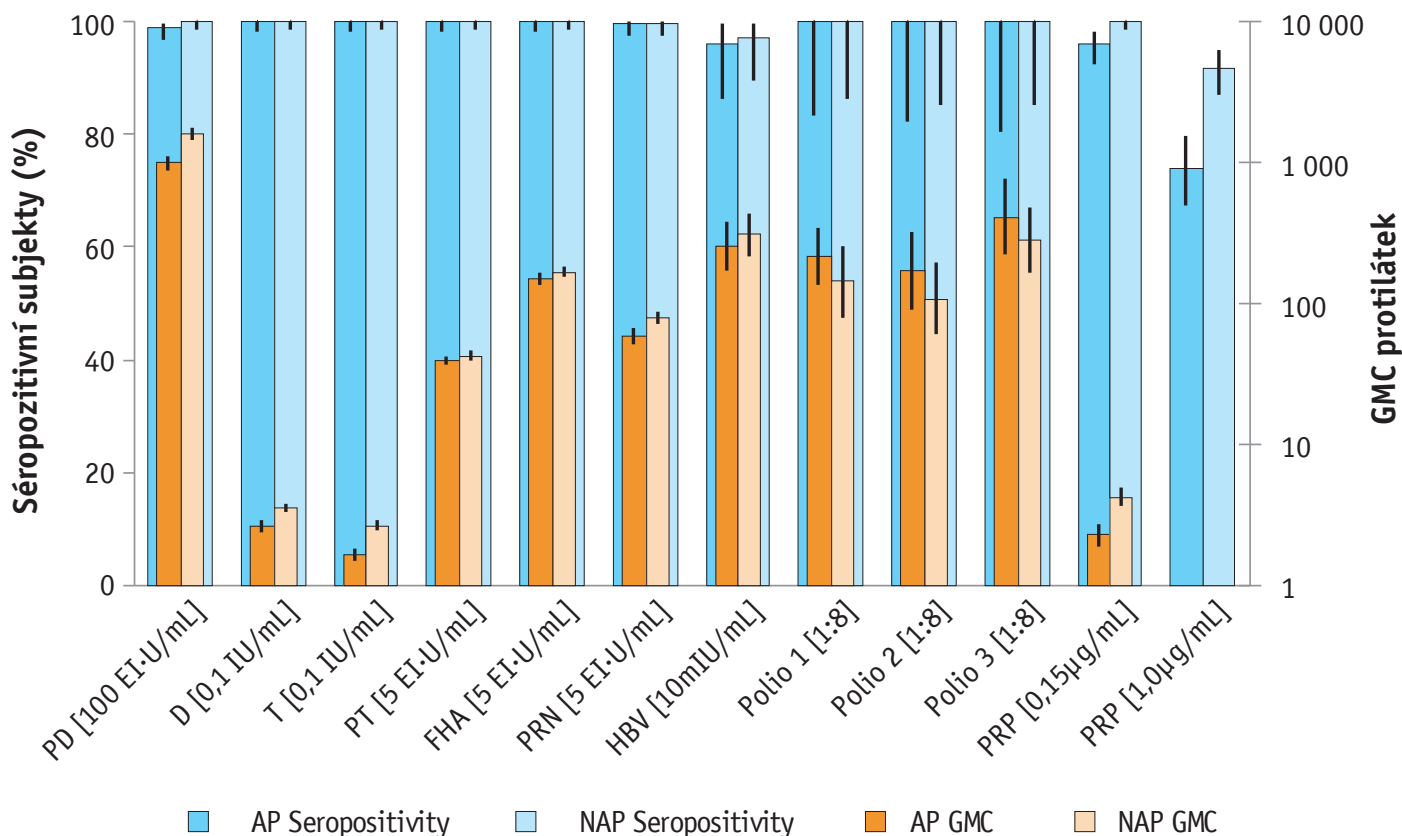
Diskuse

Efekt profylaktického podání paracetamolu na ovlivnění imunitní odpovědi po očkování nebyl dříve dokumentován (13). Interference paracetamolu s protilátkovou odpovědí může pramenit z omezené lokální zánětlivé reakce v místě aplikace vakcíny, procesu nutného ke spuštění zpracování vakcinačních antigenů imunitním systémem našeho těla. Profylaktické podání

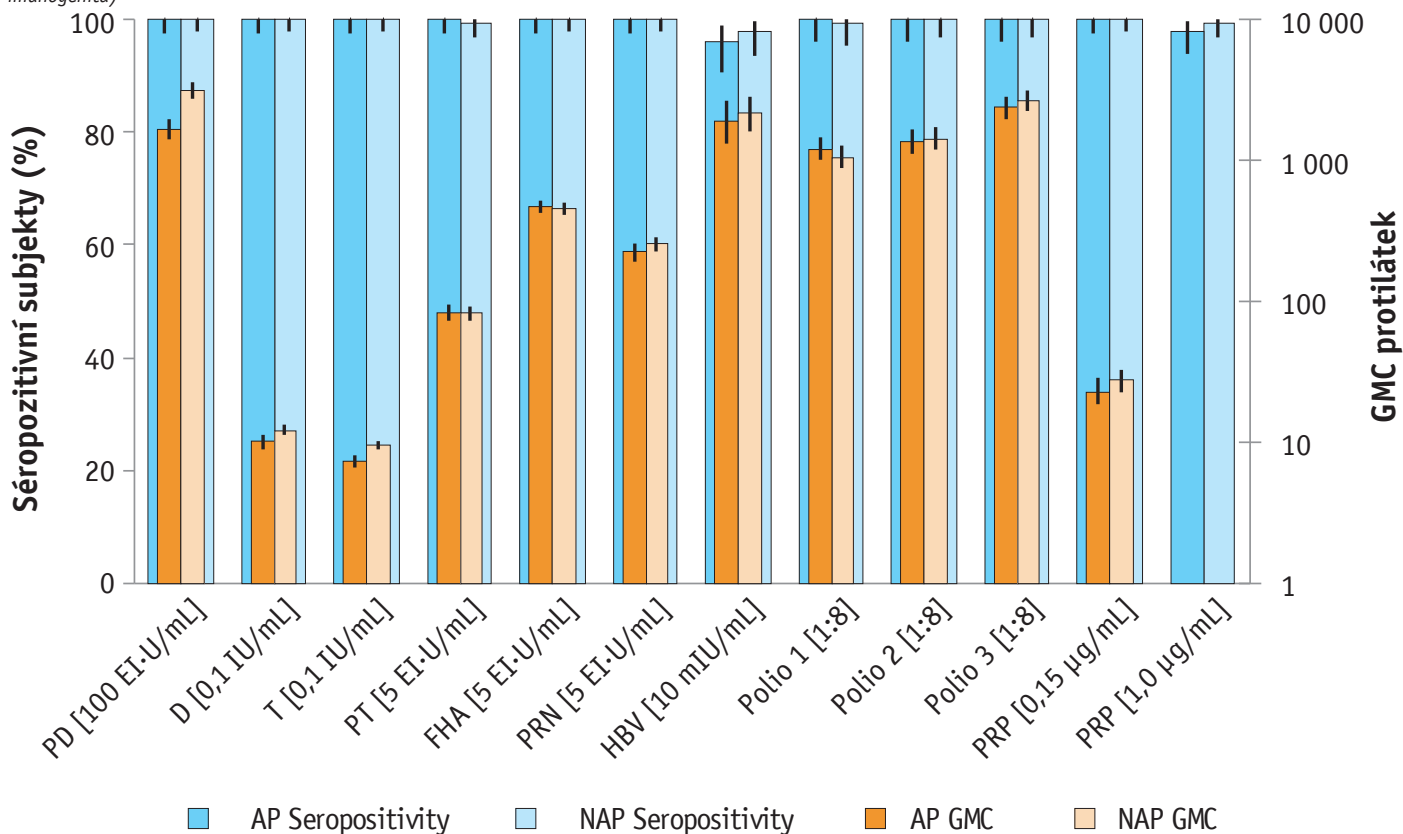
Tab. 3 Séropozitivita a střední geometrické titry protilátek (GMTs) k pneumokokovým antigenům určeným OPA (cut-off 1:8) 95% CI = přesný 95% interval spolehlivosti; LL = dolní limit, UL = horní limit

Sérotyp	Základní očkování				Booster			
	Profylaxe paracetamolem		Bez profylaxe		Profylaxe paracetamolem		Bez profylaxe	
	% (95% CI LL; UL)	GMT (95% CI LL; UL)	% (95% CI LL; UL)	GMT (95% CI LL; UL)	% (95% CI LL; UL)	GMT (95% CI LL; UL)	% (95% CI LL; UL)	GMT (95% CI LL; UL)
1	34,8 (5; 42,6)	10,3 (8,3; 12,8)	55,1 (47,4; 62,6)	23,7 (18,2; 31,0)	90,8 (84,4; 95,1)	144,6 (109,6; 190,6)	98,1 (94,5; 99,6)	417,0 (330,6; 526,2)
4	100 (97,8; 100)	788,3 (691,8; 898,4)	100 (97,9; 100)	744,6 (649,2; 854,2)	100 (97,2; 100)	1547,9 (1357,9; 1764,4)	100 (97,7; 100)	2297,0 (2005,8; 2630,4)
5	79,9 (72,8; 85,8)	32,2 (25,9; 40,0)	93,0 (88,1; 96,3)	72,5 (59,9; 87,7)	97,7 (93,4; 99,5)	134,3 (109,8; 164,2)	100 (97,7; 100)	289,3 (243,5; 434,7)
6B	82,2 (75,3; 87,8)	386,7 (270,0; 544,0)	93,2 (88,2; 96,6)	684,8 (523,9; 895,3)	90,0 (83,5; 94,6)	496,7 (351,4; 702,2)	98,7 (95,5; 99,8)	985,7 (807,1; 1203,9)
7F	100 (97,7; 100)	2458,2 (2096,0; 2883,0)	99,4 (96,8; 100)	2345,3 (1970,7; 2791,2)	100 (97,2; 100)	4025,8 (3457,3; 4687,9)	100 (97,7; 100)	4674,7 (4102,2; 5327,0)
9V	100 (97,6; 100)	1658,1 (1438,3; 1911,4)	99,4 (96,7; 100)	1230,3 (1026,8; 1474,0)	100 (97,2; 100)	2234,8 (1905,7; 2620,7)	100 (97,7; 100)	2403,7 (2092,3; 2761,4)
14	98,8 (95,6; 99,8)	897,6 (753,2; 1069,6)	99,4 (96,9; 100)	1161,6 (985,0; 1369,8)	100 (97,2; 100)	1581,7 (1381,1; 1811,4)	100 (97,6; 100)	1865,2 (1633,4; 2129,9)
18C	91,7 (86,3; 95,5)	135,0 (106,6; 171,0)	98,2 (94,9; 99,6)	202,2 (170,4; 240,0)	100 (97,2; 100)	652,9 (553,5; 770,1)	100 (97,6; 100)	737,8 (633,6; 859,1)
19F	91,6 (86,1; 95,5)	244,6 (187,4; 319,4)	94,5 (89,9; 97,5)	369,5 (295,6; 461,9)	96,2 (91,3; 98,7)	629,4 (496,6; 797,7)	98,7 (95,4; 99,8)	1062,2 (871,8; 1294,3)
23F	93,8 (88,8; 97,0)	1163,6 (885,4; 1529,2)	97,6 (94,1; 99,4)	1497,2 (1215,0; 1845,1)	100 (97,2; 100)	2335,7 (2016,2; 2705,7)	99,4 (96,5; 100)	3154,0 (2658,0; 3742,4)

Graf 1 Séropozitivita a střední geometrické koncentrace (GMCs) protilátek k antigenům DTPa-HBV-IPV/Hib a proteinu D po základní očkovací sérii (ATP kohorta pro imunogenitu)



Graf 2 Séropozitivita a střední geometrické koncentrace (GMCs) protilátek k antigenům DTPa-HBV-IPV/Hib a proteinu D po posilovací očkovací sérii (ATP kohorta pro imunogenitu)



paracetamolu může redukovat imunitní odpověď, protože redukuje imunitní odpověď na bázi interference s časnou fází postvakcinační imunitní reakce, která vyžaduje interakci mezi různými buňkami imunitního systému (dendritické buňky, T buňky a B buňky). Aby tato hypotéza byla správná, paracetamol by musel interferovat s odpovědí, pouze pokud by byl podán při vakcinaci nebo v době bezprostředně po ní, a to předkládaná data potvrzují. I na základě analýzy předcházejících studií se ukazuje, že pokud je paracetamol aplikován již terapeuticky, kdy se jak horečka, tak korespondující zánětlivé signály už vytvořily, jeho efekt bude minimální, pokud existuje vůbec. Klinická významnost tohoto sledování je zatím neznámá a potřebuje další zhodnocení. Je velmi pravděpodobné, že se uvedený efekt netýká živých vakcín. Nicméně profylaktické podávání antipyretik by mělo být pečlivě zváženo a posouzena možná prospěšnost, a naopak případné riziko. Skutečnost, že vysoké procento očkovanych dosáhlo séroprotektivních hodnot, naznačuje, že dopad profylaktického podání paracetamolu na jednotlivce by mohl být poměrně malý, i když není jisté, zdali nemůže například narůstat procento nonrespondérů. Důležitější otázkou však je,

zda aplikace paracetamolu v této indikaci nemůže snížit populační ochranu. To má své důležité implikace, zejména pro *Haemophilus influenzae b* a pneumokoka, pro něž jsou vyšší a setrvalé hladiny protilátek nezbytné, aby přerušily nosičství a redukovaly přenos uvnitř populace. Toto může být rovněž významné pro pertusi, kterou se přes nezměrné úsilí stále nedaří efektivně kontrolovat (14).

Závěr

Profylaktické podání paracetamolu během prvních 24 hodin výrazně redukuje febrilní reakce hlášené do 4 dnů po očkování, avšak nemá žádný vliv na horečku > 39,5 °C. Séropozitivita byla u všech antigenů v obou skupinách vysoká, což koresponduje s předchozí zkušeností s DTPa-HBV-IPV/Hib vakcínou. GMC a GMT však byly u řady vakcinačních antigenů ve skupině s antipyretickou profylaxí ve srovnání se skupinou bez profylaxe paracetamolem významně redukovány. Vzhledem k omezenému klinickému prospěchu a potenciálnímu riziku profylaktického podání antipyretik není profylaktické podání doporučováno, pokud není jinak medicínsky ospravedlněno. Efekt

jiných antipyretik musí být dále studován.

Literatura

- Zepp F, Behre U, Kindler K, Laakmann KH, Pankow-Culot H, Mannhardt-Laakmann W, et al. Immunogenicity and safety of a tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine co-administered with a booster dose of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in healthy children aged 12–23 months. *Eur J Pediatr*. 2007;166:857–64.
- Centers for Disease Control and Prevention. Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1996;45:1–35.
- Tichmann-Schumann I, Soemantri P, Behre U, Disselhoff J, Mahler H, Maechler G, et al. Immunogenicity and reactogenicity of four doses of diphtheria-tetanus-three-component acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus-Haemophilus influenzae type b vaccine coadministered with 7-valent pneumococcal conjugate Vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:70–7.
- Knuf M, Habermehl P, Cimino C, Petersen G, Schmitt HJ. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with a DTPa-HBV-IPV/Hib combination vaccine in healthy infants. *Vaccine*. 2006;24:4727–36.
- Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M, Smetana J, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on

febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *The Lancet*. 2009;374:1339–50.

6. Concepcion N, Frasch C. Pneumococcal type 22F polysaccharide absorption improves the specificity of a pneumococcal-polysaccharide enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001;8:266–72.

7. Henckaerts I, Goldblatt D, Ashton L, Poolman J. Critical differences between pneumococcal polysaccharide enzyme-linked immunosorbent assays with or without 22F inhibition at low antibody concentrations in pediatric sera. *Clin Vaccine Immunol*. 2006;13:356–60.

8. Romero-Steiner S, Libutti D, Pais LB, Dykes J, Anderson P, Whitin JC, et al. Standardization of an opsonophagocytic assay for the measurement of

functional antibody activity against *Streptococcus pneumoniae* using differentiated HL-60 cells. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1997;4:415–22.

9. Olivier C, Belohradsky BH, Stojanov S, Bonnet E, Petersen G, Liese JG. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of a seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with a fully liquid DTPa-IPV-HBV-Hib combination vaccine in healthy infants. *Vaccine*. 2008;26:3142–52.

10. Roberts NJ Jr. Impact of temperature elevation on immunologic defenses. *Rev Infect Dis*. 1991;13:462–72.

11. Adam HM. Fever and host responses. *Pediatr Rev*. 1996;17:330–1.

12. WHO. Guidelines for WHO/EPI collaborative studies on poliomyelitis-standard procedure for determining immunity to poliovirus using the microneutralization

test. Geneva: World Health Organization. 1993:1–26.

13. Uhari M, Hietala J, Viljanen MK. Effect of prophylactic acetaminophen administration on reaction to DTP vaccination. *Acta Paediatr Scand*. 1988;77:747–51.

14. Chen RT, Clark TA, Halperin SA. The yin and yang of paracetamol and paediatric immunisations. *The Lancet*. 2009;374:1305–6.

Prof. MUDr. Roman Prymula, Ph.D., CSc.

Fakulta vojenského zdravotnictví

Třebešská 1575

500 01 Hradec Králové

Tel.: 973253001

e-mail: prymula@pmfhk.cz

DOPORUČENÍ K APLIKACI OČKOVACÍ LÁTKY PROTI ROTAVIROVÝM INFEKČÍM

Zpracoval: doc. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D., vědecký sekretář ČVS, ČLS JEP



ČESKÁ VAKCINOLOGICKÁ
SPOLEČNOST ČLS JEP

Vakcinologie 2010;4:11.

Na základě doporučení vydaného Českou vakcinologickou společností ze dne 25.

1. 2008, o vhodnosti zahajovat aplikaci očkovací látky proti rotavirovým infekcím v podmínkách ČR v 9. týdnu života, vydává výbor společnosti následující upřesnění:

1. Nebylo-li dítě kalmetizováno, je možné zahájit aplikaci od 6. týdne věku.

2. Interval mezi jednotlivými aplikacemi by měl být minimálně 4 týdny, je tedy vhodné využít alespoň v případě jedné dávky simultánní aplikace s podáním hexavakcí, respektive vakcíny proti pneumokokovému nálezům. Maximální intervaly mezi dávkami nejsou omezeny, ale schéma by mělo být aplikováno celé, vakcíny od jednotlivých výrobců by se neměly zaměňovat.

3. Dojde-li k aplikaci mimo současné simultánní podání s uvedenými vakcínami, je vhodné do další aplikace jakékoliv očkovací látky dodržet interval 14 dnů.

4. Přetrvává-li v době aplikace nezhojená kalmetizační jizva, tedy indikuje-li očkující lékař oddálení aplikace hexavakcí, ale současně nejsou přítomné závažné komplikace po BCG vakcinaci podléhající hlášení nežádoucích účinků po vakcinaci, je možné aplikaci rotavirové vakcíny zahájit. Důvodem je odlišný princip navození imunitní odpovědi.

5. V případě očkování nedonošených dětí je vhodné očkování zahájit bez ohledu na gestační stáří, tedy podle chronologického věku, platí tedy i omezení uvedená

v SPC u jednotlivých očkovacích látek, do jaké nejpozdější doby chronologického stáří je nutné provést aplikaci v plném schématu. Toto doporučení se týká dětí v klinicky stabilizovaném stavu, jsou-li propuštěné z nemocniční péče. Otázka bezpečné dolní hranice zůstává stále otevřená vzhledem k velmi omezenému počtu hodnocených pacientů pod 32. gestační týden. Vakcínu nelze použít u dětí s vrozenou vývojovou vadou trávicího traktu, případně u dětí po prodělaných operacích trávicího traktu v novorozeném věku, resp. u dětí s chronickým onemocněním GIT.

Imunitní reakce na nádorové buňky a možnosti vakcinace proti nádorům

Antitumor immunity and vaccination against tumors

Doc. MUDr. Radek Špíšek, Ph.D., MUDr. Michal Podrazil, MUDr. Rudolf Horváth, Ph.D.,
prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc.

Ústav imunologie UK 2. LF a Fakultní nemocnice v Motole

Souhrn:

V této práci jsou shrnuty recentní poznatky o mechanismech zahájení imunitní odpovědi. Jsou shrnuty důkazy o tom, že imunitní systém je schopen kontrolovat růst nádorových buněk, zejména v raných stádiích karcinogeneze. Výsledky ze studií u vybraných lidských nádorů také potvrzují, že imunitní systém účinně potlačuje nádorové onemocnění v časných fázích, ve stadiu preneoplazie. Tyto nálezy podporují ideu, že pokusy o aplikaci protinádorové imunoterapie v praxi mají největší naději na úspěch, jestliže bude imunoterapie aplikována v časných fázích onemocnění. Lze dokonce uvažovat o protinádorové imunoterapii u pacientů s vysokým rizikem vzniku nádoru ještě před rozvojem onemocnění – jako imunoprevence. Článek podává dále přehled o dendritických buňkách, které hrají důležitou roli v indukci protinádorové reakce a jsou použitelné u již diagnostikovaných nádorových onemocnění u lidí jako léčebná vakcinace.

Klíčová slova: imunitní systém, imunitní dohled nad nádorovým bujením, vakcíny proti nádorům, imunoterapie

Summary:

In this review, we first summarize current knowledge about the initiation of immune response. We have summarized recent findings on the role of immune system in protection against cancer. We discuss the current understanding of the interactions between tumors and cells of the immune system particularly at the early stages of carcinogenesis. Acquired information suggests that these interactions help sculpt the eventual development of tumors. Recent data from human and mice studies clearly show that the immune system is capable of detecting and eliminating the smallest expansions of transformed cells, well before the development of clinical cancer. These achievements suggest a need to change the current emphasis for harnessing antitumor immunity from therapy of advanced disease to the immunotherapy of early lesions, preferably even to prevention of cancer.

Key words: immune system, immune surveillance, anticancer vaccines, immunotherapy

Vakcinologie 2010;4:12-9.

Seznam zkratk

APC	antigen prezentující buňka	PAMPs	molekulární struktury asociované s patogeny
BCR	B buněčný receptor	PRR	receptor rozpoznávající molekulární struktury asociované s patogeny
CTL	cytotoxický T lymfocyt	RAG	gen aktivující rekombinaci
GM-CSF	granulocyty monocyty kolonie stimulující faktor	RNA	řibonukleová kyselina
IL	interleukin	TAP	transportér sdružený s antigenní prezentací
IFN	interferon	TCR	T buněčný receptor
MHC	hlavní histokompatibilní komplex	Th	pomocný T lymfocyt
NOD	nucleotide oligomerization domain	TLR	Toll-like receptor

Obecné mechanismy imunitní reakce

Obrana proti infekcím je hlavním úkolem imunitního systému. Infekce byly v historii lidstva nejčastější příčinou smrti. V souvislosti s objevením účinných antimikrobiálních léků a s prodlužující se délkou života se do popředí příčin úmrtí v ekonomicky rozvinutých zemích dostávají nádorová onemocnění. Imunitní systém v boji proti oběma typům

nebezpečí používá dvě hlavní složky – systém přirozené (nespecifické) imunity a systém imunity adaptivní (specifické). Složky nespecifické imunity, ať již buněčné (makrofágy, NK buňky, granulocyty) nebo humorální (komplement, antimikrobiální peptidy, cytokiny), jsou schopny rychle patogen v organismu detekovat a eliminovat jej do určité míry bez nutnosti zapojení specifické imunity. Nespecifická

imunita ovšem nemá mechanismy, které by zabezpečily vznik imunologické paměti. Tu zajišťují až složky specifické imunity, T a B lymfocyty, díky existenci množství (až 10^{11}) různých receptorů (TCR, resp. BCR) s přesně definovanou specifitou pro nejrůznější antigeny. Diverzita specifických TCR a BCR receptorů vzniká procesem rekombinace při vývoji těchto buněk, nezávisle na přítomnosti antigenu. Důležitou roli

při tomto procesu hrají enzymy zvané rekombinázy, RAG.

Daní za tuto velkou různorodost lymfocytů ovšem je, že buněk rozpoznávajících určitý antigen je velmi malé množství, cca $1-2 \times 10^5$. Tak malý počet je pro časnou obranu proti infekcím nepoužitelný. Pro aktivaci specifického lymfocytu musí být antigen zpracován v buňkách prezentujících antigen (APC – nejčastěji v dendritických buňkách, DC), poté složitým systémem postupných interakcí APC s T lymfocyty dojde ke klonální expanzi a teprve po vytvoření dostatečné populace efektorových buněk se rozvíjí primární specifická imunitní reakce. Tento proces většinou trvá 4–7 dní a po tuto dobu je nutné, aby obranu zajistila nespecifická imunita. Při opakovaném setkání se stejným patogenem je již situace odlišná. V organismu jsou již vytvořeny paměťové T a B lymfocyty a sekundární imunitní odpověď je mnohem rychlejší. Uvádí se, že např. po očkování se zvyšuje prekurzorová frekvence řádově, tedy na cca $1-2 \times 10^4$ specifických lymfocytů pro daný antigen. U imunizace vůči nádorovým buňkám lze navodit vzestup specifických lymfocytů mnohem menší, cca trojnásobný (1). Reakce na nádorovou buňku je tedy v principu obdobná jako na infekční agens, ale vzhledem k tomu, že se jedná o buňku vycházející z vlastních tkání, je situace komplikovanější, jak je uvedeno dále.

Role složek imunity v obraně proti nádorům

Zásadní pro racionální využití imunitního systému v léčbě nádorů je předpoklad, že imunitní systém je schopen rozeznat neoplastické buňky a zničit je dříve, než se klinicky projeví jako onemocnění. Nádorové buňky vznikají komplexními mechanismy z normálních buněk organismu. Imunitní reakce proti nádorové buňce vzniká tehdy, jsou-li nádorové antigeny prezentovány T lymfocytům dendritickými buňkami, aktivovanými v zánětlivém prostředí. Nádor vznikne tehdy, pokud selžou imunitní mechanismy nebo pokud nádorová buňka vyvine účinné nástroje, kterými imunitní reakce paralyzuje. Obecně platí, že imunitní mechanismy jsou v obraně proti nádorům značně neúčinné ve srovnání s mechanismy antiinfekčními. To je způsobeno přílišnou podobností nádorových buněk buňkám normálním, takže je imunitní systém

víceméně toleruje jako normální tkáň. Pokud je abnormalita nádorových buněk imunitním systémem rozpoznána, mohou se na boji s nimi podílet všechny imunitní mechanismy nespecifické i antigenně specifické, zejména pak buněčné.

Myšlenka, že imunitní systém je schopen rozeznat a odpovídat na nádorové bujení, byla poprvé formulována na počátku dvacátého století, když americký chirurg W. B. Coley zaznamenal vzácné regrese nádorů v průběhu bakteriálních infekcí. V roce 1950 byly publikovány studie, které ukázaly, že inbrední myši mohou být imunizovány proti nádorům indukovaným karcinogeny a že protilátky vytvořené proti odvrženému tumoru byly specifické. Tyto objevy vedly v roce 1957 k formulaci hypotézy o protinádorovém imunitním dohledu. Hypotéza byla vyslovena Thomase a Burnetem a předpokládala existenci strážných buněk pocházejících z thymu, které trvale monitorují přítomnost transformovaných nádorových buněk (2).

Rozhodující důkaz o roli imunitního systému v obraně proti nádorům poskytly studie na myších bez funkčních genů pro rekombinaci T a B buněčných receptorů RAG1 a RAG2 (RAG -/-). Tyto myši nemají T a B lymfocyty, protože nemohou přestavit antigenně specifické receptory. RAG -/- myši nejenže vyvinou chemicky indukované nádory rychleji a s větší frekvencí než imunokompetentní kontroly, ale také tvoří mnohem více spontánních tumorů, když pokus probíhá po dostatečně dlouhou dobu (3).

Také u pacientů s poruchami specifické buněčné imunity bývá velmi výrazně zvýšeno riziko nádorů, a to jak spontánních, tak vyvolaných viry. Úlohu jednotlivých složek specifické i nespecifické imunity v obraně proti nádorům pak dokázaly studie s geneticky modifikovanými zvířaty, jimž chybí nebo nefungují T, B, NK nebo NK-T lymfocyty.

Editace nádoru imunitním systémem

Hypotézu nazývanou „Cancer immune editing“, tj. editace nádoru imunitním systémem, formuloval Dunn et al. (4). Jde o rozvinutí původní teorie Thomase a Burneta o poznatky získané během posledních let při pokusech s RAG deficitními modely. Tyto pokusy odhalily významné rozdíly v imunogenicitě nádorů v závislosti na hostiteli, ve kterém rostly.

Pokud byl tumor, izolovaný z RAG-2 -/- myši bez funkčního imunitního systému, transplantovaný do myši stejného kmene, rostl se stejnou kinetikou. Stejně tak přenos nádoru rostoucího v imunokompetentní myši do kontrolní myši téhož kmene také vedl k rychlé implantaci a rozvoji všech tumorů. Zajímavé a nečekané je ovšem zjištění, že téměř 50 % tumorů rostoucích v RAG-2 -/- imunokompromitovaných myších bylo odvrženo po přenosu do imunokompetentního hostitele. Nádory, které rostou v nepřítomnosti funkčního imunitního systému, jsou tedy více imunogenní než tumory vytvořené v imunokompetentních hostitelích. Výše uvedené výsledky naznačují, že imunitní systém vyvíjí na nádorové buňky neustálý selekční tlak, který vede k selekci takových variant transformovaných buněk, které dokáží uniknout efektorovým mechanismům imunitního systému. Dunn navrhuje rozlišovat tři odlišné úrovně v procesu boje imunitního systému proti nádorovým buňkám – **eliminaci** transformované buňky (elimination), **ustanovení rovnováhy** mezi transformovanou buňkou a organismem (equilibrium) a **únik** transformované buňky před kontrolou imunitního systému (escape).

Ve většině případů je nádorová buňka rozpoznána v časných stadiích transformace a zničena imunitním systémem. Celý proces zde může skončit nebo přejít do dalších fází. Ve fázi ustanovení rovnováhy hostitelský imunitní systém a přežívající nádorové buňky vcházejí do stadia dynamické rovnováhy. Nekonečná přizpůsobivost nádorových buněk vyplývající z rostoucí genetické nestability nakonec dá vzniknout novým genotypům, které zmenší imunogenicitu a může dojít k fázi úniku této buňky před vlivem imunitního systému.

Fáze ustanovení rovnováhy je nejdelší z těchto tří procesů a klinicky se nejlépe shoduje s preneoplastickým onemocněním, které nejčastěji zůstává nedagnostikované. Výsledkem stadia rovnováhy mohou být tři různé situace: 1) kompletní eliminace nádorových buněk; 2) dlouhodobé, možná stále udržení dynamické rovnováhy mezi aktivní imunitní odpovědí a vymezenou populací nádorových buněk; 3) únik před kontrolou imunitní reakce a rozvoj klinického onemocnění.

Preneoplastický stav rozeznáný imunitním systémem

Studium imunitní reakce během rozvoje nádoru je u lidí nesmírně komplikované, protože většina preneoplastických lézí není rozpoznána a diagnostikován je až klinicky detekovatelný nádor. A přitom právě studium preneoplastických lézí může poskytnout velmi cenná data. První otázkou je, zdali je u pacientů s preneoplazií detekovatelná imunitní odpověď proti transformovaným buňkám. Pokud ano, pak by studium antigenů, proti kterým je namířena, mohlo pomoci identifikovat antigeny, které jsou skutečně efektivní pro eliminaci nádorových buněk. Preneoplazie často zůstává po dlouhou dobu, někdy i doživotně, stacionární a je možné, že imunitní reakce je u ní namířena proti jiným antigenům než u pokročilých nádorů. Rozdíl v kvalitě imunitní reakce by pak byl zodpovědný za nekontrolovaný růst nádorových buněk u pacientů s klinicky rozvinutým onemocněním a stálou dynamickou rovnováhou mezi preneoplastickými buňkami a imunitním systémem u preneoplazie.

Nejučenější soubor dat o roli a charakteru imunitní reakce u lidské preneoplazie byl získán u pacientů s monoklonální gamapatií nejasného významu (monoclonal gammopathy of unknown significance, MGUS) (5). Pacienti s MGUS mají v kostní dřeni klonální expanzi plazmatických buněk, které jsou podle všech parametrů (cytogenetika, fenotyp, expresní profilování genovými čipy) téměř totožné s nádorovými buňkami u mnohočetného myelomu. Zatímco MM je ovšem onemocnění s velmi špatnou prognózou a bez léčby zcela infaustní, pacienti s MGUS zpravidla zůstávají klinicky stabilní po mnoho let bez rozvoje MM. Studium MGUS a MM je technicky jednodušší než studium solidních nádorů, protože nádorové buňky i buňky imunitního systému mohou být poměrně jednoduše izolovány z kostní dřene. Bylo zjištěno, že pacienti s MGUS mají v kostní dřeni i v periferní krvi lymfocyty, které jsou schopny rozpoznávat autologní nádorové buňky a reagovat produkcí IFN γ . U MM takové buňky detekovat nelze a nádorově specifické lymfocyty je možno stimulovat až po minimálně dvou týdnech in vitro stimulace. Tyto skutečnosti ukazují, že lidský imunitní systém je schopen rozpoznávat a odpovídat na preneoplastické stadium. Prvním z antigenů, který je navíc

specificky rozpoznáván pouze u MGUS, je transkripční regulátor SOX2. Jde o jeden ze čtyř transkripčních faktorů, které jsou zcela klíčové pro funkci kmenových buněk, a je často exprimován v nádorových kmenových buňkách (6). Tato populace buněk je v nádorové tkáni jako jediná schopna sebeobnovy a dává vznik všem dalším, více diferencovaným nádorovým buňkám. Zdá se tedy, že u MGUS je populace nádorových buněk „držena“ pod kontrolou díky imunitní reakci, která specificky potlačuje progenitorovou populaci kmenových nádorových buněk. V dalších studiích je třeba zhodnotit, zda podobná odpověď existuje i u dalších preneoplastických stavů, a identifikovat další antigenní cíle takové odpovědi.

Mechanismy úniku nádorových buněk před imunitním systémem

Nádorové buňky vyvinuly řadu strategií, pomocí nichž jsou schopné uniknout kontrole imunitního systému. Existuje zde řada analogií s únikovými mechanismy infekčních činitelů. Nádorové buňky často produkují transformující růstový faktor- β (TGF- β) a interleukin-10, které inhibují imunitní reakci. Podobný mechanismus úniku mají buňky infikované např. herpetickými viry. Dalším únikovým mechanismem jsou časté mutace, a to jak v nádorově specifických antigenech, tak např. v genech, které kódují bílkoviny důležité pro prezentaci antigenů v buňkách prezentujících antigen. Jde např. o mutace v genech pro β_2 -mikroglobulin nebo v genech kódujících podjednotky proteazomu. Tyto mutace vedou ke vzniku rezistence k CD8 T lymfocytům. Tento fakt je obtížné překonat navzdory skutečnosti, že snížená exprese MHC I. vede k vyšší vnímavosti nádorových buněk k NK buňkám. Předpokládá se, že komplexní stimulace imunitní reakce, zahrnující aktivaci CD4 T buněk a protilátek produkovaných B buňkami, může vyrovnat tento nedostatek, jak bylo dokázáno ve studiích na myším modelu. I tento mechanismus používají herpetické viry jako nástroj úniku. Další mechanismy úniku nádorových buněk před imunitním systémem zahrnují vznik imunologické ignorance při nízké hustotě exprese nádorových antigenů, ev. maskování některých epitopů nádorových antigenů např. sialyzací. Některé nádorové buňky exprimují na svém povrchu apoptotický

receptor známý jako FasL. Pomocí této molekuly pak mohou indukovat v protinádorových T lymfocytech apoptózu. Interakce Fas-FasL má však pravděpodobně komplexní důsledky a za určitých okolností může vést jak k potenciaci nádorového růstu, tak k jeho inhibici.

Významným faktorem je působení regulačních (tlumivých) T lymfocytů, které chrání nádory podobně jako normální tkáň před (auto)imunitními mechanismy. Ukazuje se, že odstraněním těchto buněk se výrazně zvyšuje účinnost protinádorových imunitních mechanismů.

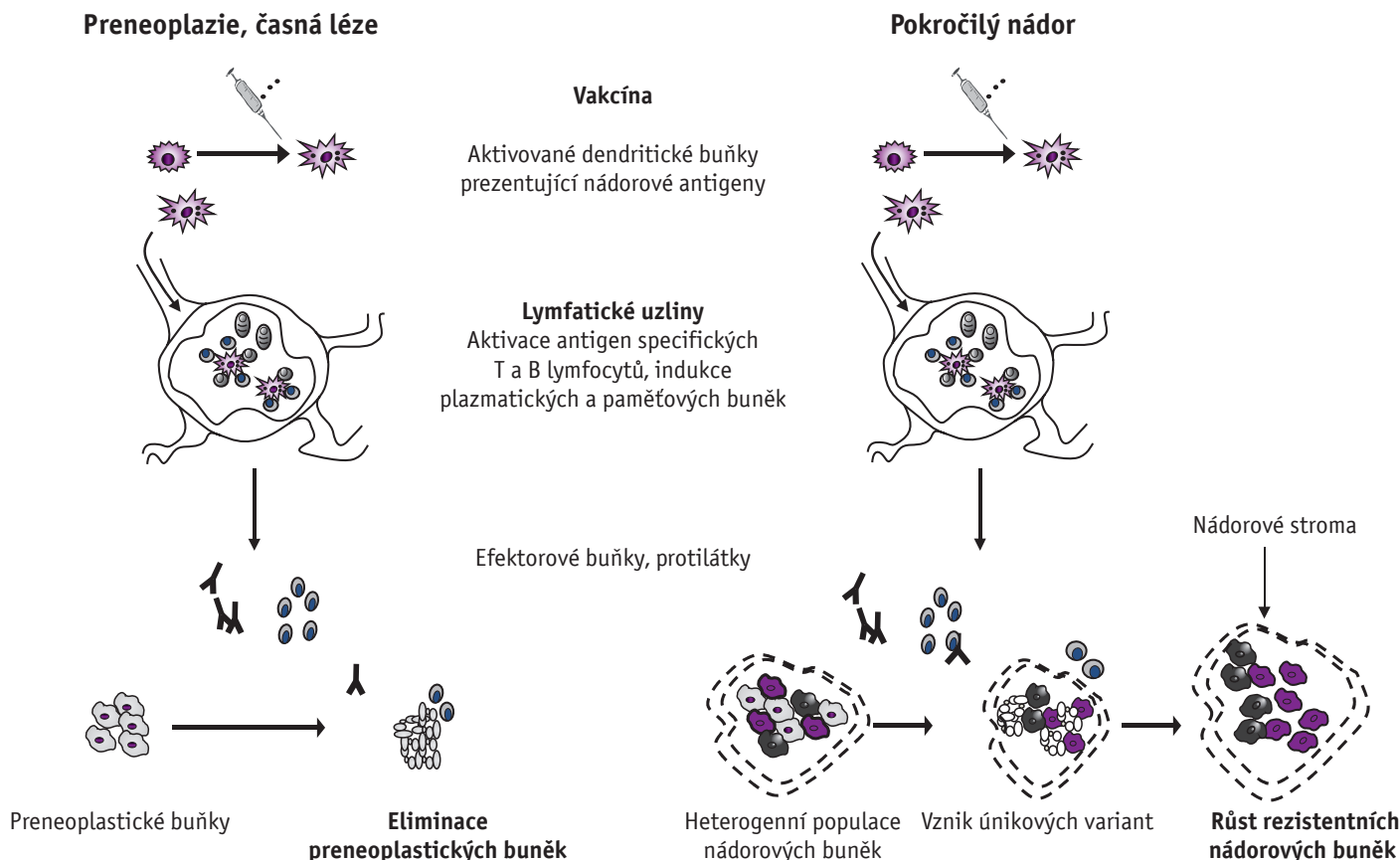
Faktory produkované některými nádory přímo inhibují funkce nebo životnost dendritických buněk. Patří mezi ně oxid dusnatý, který indukuje apoptózu DC, dále IL-10 a TGF- β inhibující zrání DC, nebo vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), který působí inhibičně na prekurzory DC v kostní dřeni. Porucha funkce DC, a tím porušená antigenní prezentace se všemi důsledky, je jedním z nejdůležitějších charakteristik nádorových onemocnění.

Indikace imunoprevence nádorových onemocnění

Existuje mnoho skupin pacientů, u nichž je možné uvažovat o klinické aplikaci protinádorové imunoterapie. Primární prevence vyžaduje identifikaci osob s vysokým rizikem rozvoje nádorového onemocnění. To je dnes nejčastěji možné u pacientů s dědičnými syndromy, které zvyšují zásadním způsobem riziko rozvoje nádorů. Jde např. o pacienty s Li-Fraumeni syndromem, mutacemi v BRCA apod., u kterých mohou být detekovány specifické mutace, a také zvýšené riziko rakoviny (7).

Další skupinu kandidátů na imunoprevenci nádorů představují pacienti s již detekovaným preneoplastickým onemocněním (8, 9). U těchto pacientů je důležitá prevence progresu do stadia maligního tumoru. Jde například o pacienty s kolorektálními polypy, orální leukoplakii, cervikální intraepiteliální neoplazii či MGUS.

Nejpočetnější skupinu pacientů, u kterých bude zvažována protinádorová terapie, budou však vždy tvořit pacienti s již diagnostikovaným nádorem. V dosud proběhlých studiích byla imunoterapie testována jako poslední přístup u pacientů, kteří byli ve velmi pokročilém stadiu diseminovaného onemocnění a kteří podstoupili chemoterapii. Není překvapující,



Obr. 1 Rozdíl v načasování protinádorové imunoterapie do časně nebo pozdní fáze nádorového onemocnění

že za takových podmínek je naděje na trvalý efekt imunoterapie malá. Je spíše překvapující a povzbudivé, že většinou došlo k indukci detekovatelné imunitní odpovědi. Je třeba, aby byla imunoterapie zařazena do současných léčebných schémat, nejlépe u pacientů ve stadiu minimální reziduální nemoci, např. po radikálním chirurgickém výkonu. Rozdíl v charakteru imunitní reakce při imunoterapii časných a pozdních stadií onemocnění je znázorněn na **obrázku 1**.

V případě protinádorové vakcinace ve stadiu preneoplazie následuje v další fázi tvorba paměťových buněk. Jestliže poté začne nádor růst, vyvolá aktivaci mohutné sekundární imunitní reakce s rychlou expanzí velkého množství efektorových buněk a tvorbou vysokých titerů protilátek.

Má-li být úspěšná imunoterapie nádorového onemocnění v pokročilém stadiu, musí dojít k rychlé indukci velkého množství efektorových buněk, což je velmi nesnadný úkol. Efektorové buňky musí poté migrovat do nádorové tkáně, což je znesnadněno přítomností imunosupresivních látek, které produkuje nádorové tkáň a také nádorové stroma. V pokročilém stadiu onemocnění je navíc populace nádorových buněk heterogenní a některé buňky již nemusí

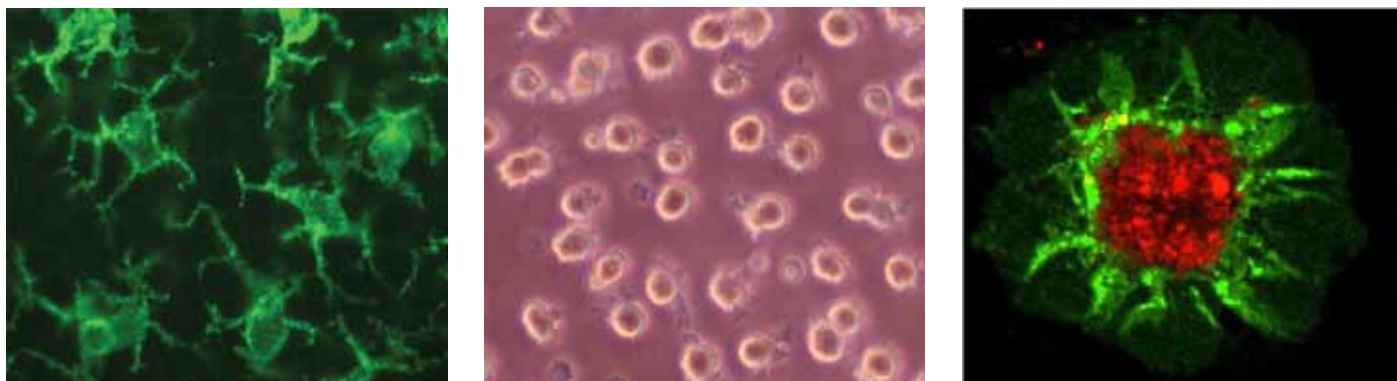
exprimovat nádorové antigeny. Tyto buňky nemohou být rozpoznány antigen specifickými T lymfocyty a protinádorovými protilátkami a jsou rezistentní k destrukci mechanismy imunitního systému. Populace rezistentních nádorových buněk roste nezávisle na přítomnosti imunitní reakce a dává vzniknout nádoru, který je zcela rezistentní k protinádorové imunoterapii. Nové poznatky o účinku chemoterapeutik však vedly ke konceptu kombinované chemo-imunoterapie. Některá chemoterapeutika totiž indukují tzv. imunogenní smrt buněk. Předpokládá se, že vhodné načasování chemoterapie a imunoterapie může zvrátit fázi úniku nádorových buněk do fáze equilibria podle výše zmíněné Dunnovy hypotézy a zajistit úspěch imunoterapie i u pacientů s pokročilejšími stadii onemocnění (10).

Možnosti protinádorové imunoterapie

Existuje celá řada postupů, jak stimulovat imunitní systém v boji proti nádorům. Obecně se tyto postupy dají rozdělit na nespecifické a antigenně specifické. Do první skupiny patří použití např. cytokinů (IL-2 v léčbě renálního karcinomu,

interferon alfa u některých hematologických malignit), nespecifická stimulace zánětu (použití BCG vakcíny lokálně u karcinomu močového měchýře), aplikace různých imunostimulačních látek, nejčastěji mikrobiálního původu (bakteriální lyzáty, glukany apod.). Vzhledem ke složitosti mechanismů protinádorové imunity je však při použití těchto postupů nebezpečí aktivace např. tlumivých složek imunity, a tím naopak podpora růstu nádorů.

Antigenně specifické mechanismy, které jsou již v klinické praxi aplikovány, jsou využívány např. v podobě monoklonálních protilátek cílených proti některým nádorovým antigenům (např. Herceptin, anti-Her2 Neu monoklonální protilátka). Tyto postupy eliminují populace buněk nesoucí příslušný antigen. Další postupy zahrnují např. expanzi ex vivo tumorové specifických lymfocytů, obvykle získaných přímo z nádoru jako tzv. TIL (tumor infiltrující lymfocyty). Imunizace samotnou nádorovou buňkou nebo nádorovým antigenem je obvykle neúčinná a vyžaduje účinné adjuvans. Nejsou však využitelná běžná adjuvans používaná v antiinfekčních vakcínách, neboť ta indukují zejména protilátkovou odpověď proti příslušnému



Obr. 2 Morfologie dendritických buněk. A. Fluorescenčně obarvené dendritické buňky v kůži. B. Morfologie in vitro připravených dendritických buněk. Obrázek ze světelného mikroskopu. C. Dendritická buňka označená protilátkou proti HLA II. třídy (zeleně), která pohltila apoptotické nádorové buňky (červeně).

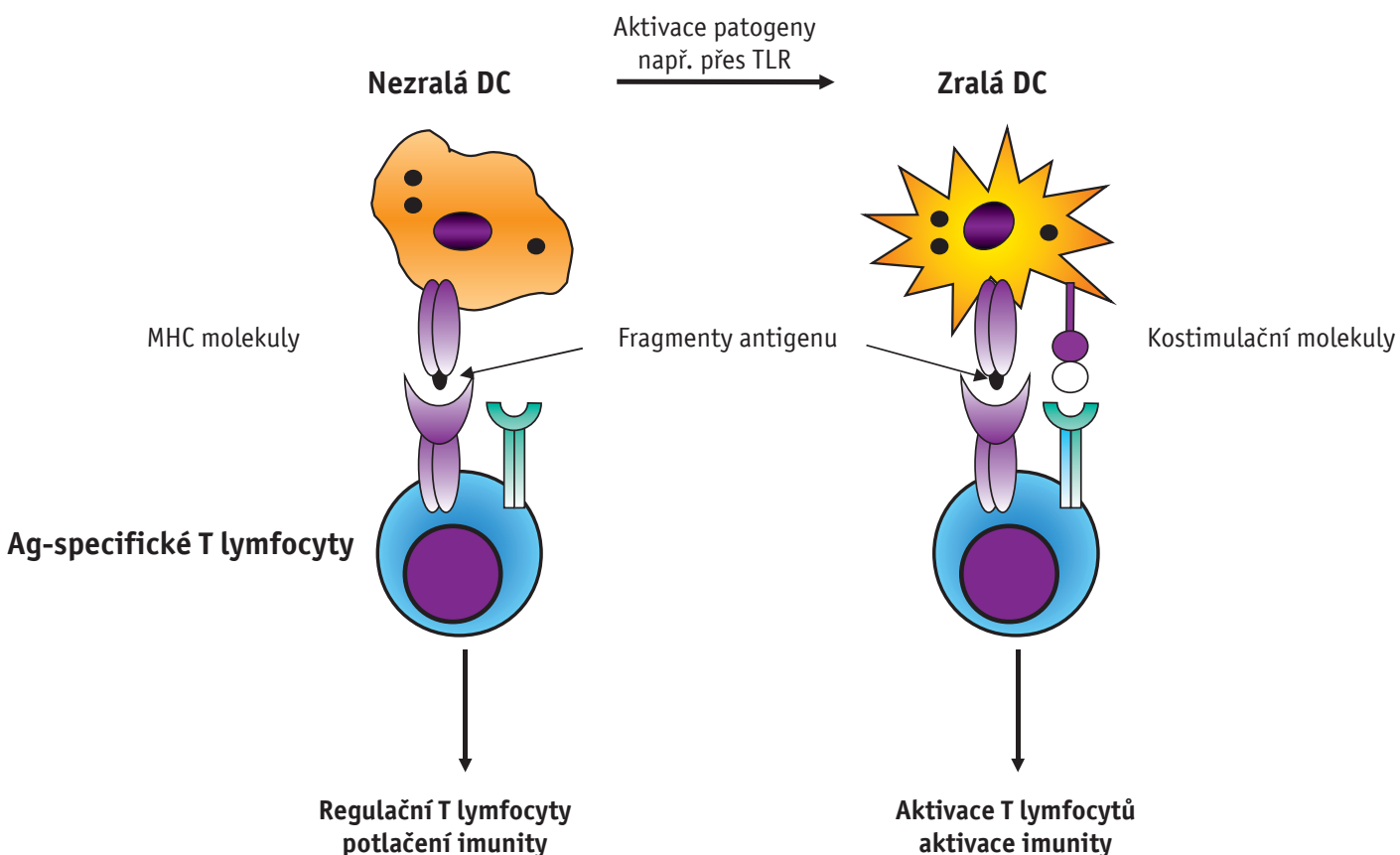
antigenů. Vzhledem k nutnosti stimulace především buněčných složek imunity se pozornost v posledních letech zaměřila na využití dendritických buněk v imunoterapii nádorů. Velmi zjednodušeně řečeno, DC fungují jako určité „adjuvans“, které zajistí rozpoznání nádorové buňky, její zpracování a prezentaci T lymfocytům (princip imunoterapie DC viz dále).



Dendritické buňky jako centrální spojka mezi nespecifickou a specifickou imunitou

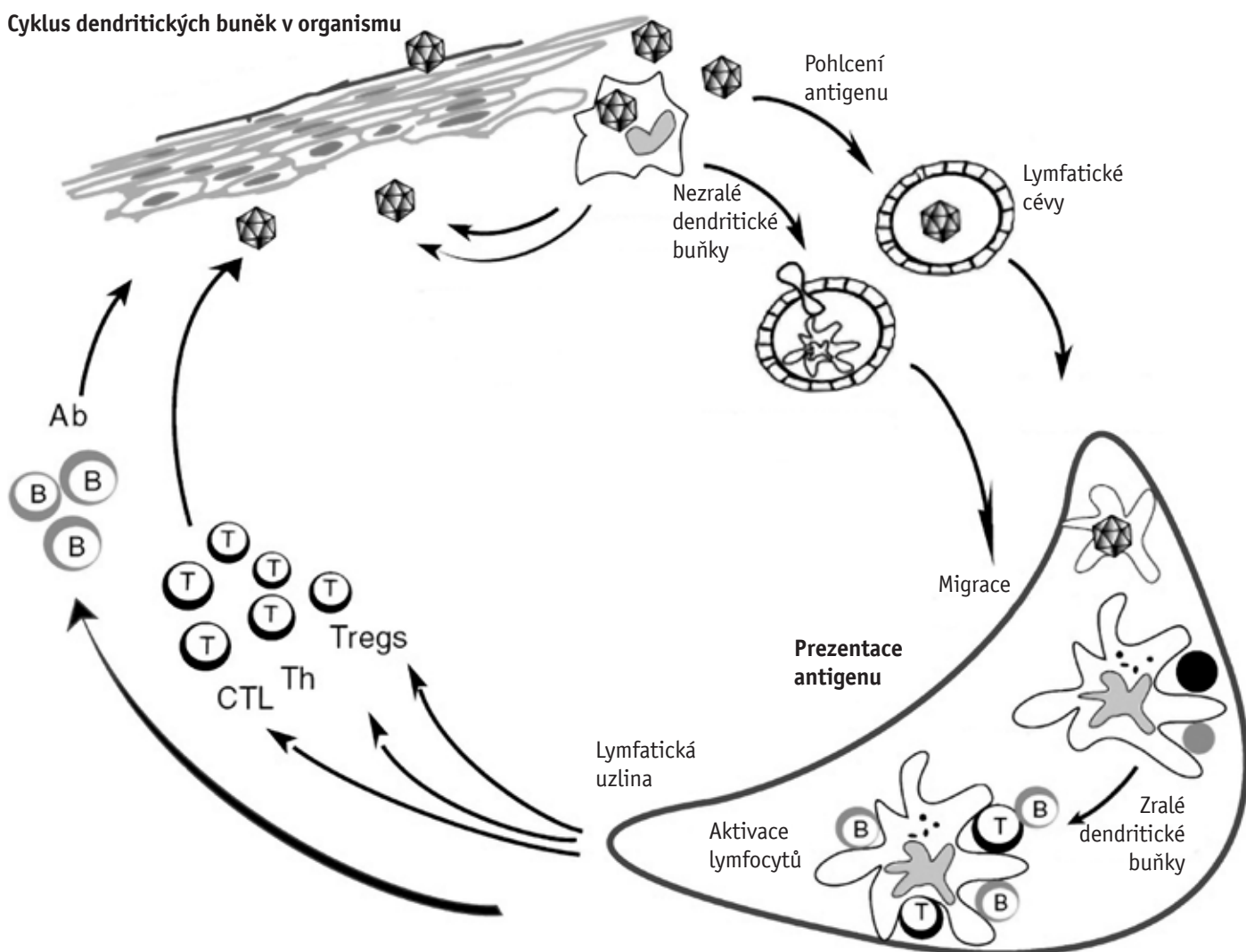
Pro ústřední úlohu dendritických buněk v účinné protinádorové imunitní reakci se nejvíce imunoterapeutických postupů zaměřuje právě na tyto buňky a na obnovení jejich adekvátní schopnosti prezentovat nádorové antigeny. Dendritické buňky jsou jediné APC, které dokáží aktivovat naivní (panenské) T lymfocyty. V posledních 15 letech byla objasněna řada mechanismů, jež buňkám umožní rozeznat přítomnost mikroba či jiného nebezpečí včetně nádorových buněk v periferních tkáních a zajistí, že je zmíněná informace přenesena do lymfatických uzlin, kde jsou poté

stimulovány specifické T-lymfocyty (11). Dendritické buňky byly pojmenovány podle charakteristické morfologie s množstvím výběžků, dendritů (12) (**Obr. 2**). V periferní krvi cirkulují dendritické buňky ve velmi malém množství, a proto se obtížně studují. Zásadní zlom ve studiu dendritických buněk nastal v polovině 90. let, kdy byly publikovány protokoly popisující kultivaci dendritických buněk z monocytů nebo kmenových hematopoetických buněk zdravých dárců za přítomnosti různých cytokinů, především GM-CSF (Granulocyte-Monocyte-Colony stimulating factor) a IL-4.



Obr. 3 Vliv stadia aktivace dendritických buněk na výsledek imunitní odpovědi

Cyklus dendritických buněk v organismu



Obr. 4 Schematické znázornění životního cyklu dendritických buněk v organismu

Stadia a subpopulace dendritických buněk

Dendritické buňky se diferencují z kmenových hematopoetických buněk v kostní dřeni, odkud jsou již jako nedělicí se buňky vyplavovány do krevního oběhu. Z krevního oběhu vstupují do tkání, kde se vyskytují především v takzvaném nezralém stavu. Nezralé dendritické buňky exprimují na svém povrchu velké množství molekul umožňujících pohlcování nejrůznějších antigenních částic (viry, bakterie, infikované, nádorové či odumřelé buňky). V tomto nezralém stavu mají na svém povrchu pouze malé množství MHC a kostimulačních molekul, které nedostačuje k zahájení imunitní odpovědi (Obr. 3). Navíc antigen specifické lymfocyty jsou lokalizovány v sekundárních lymfatických orgánech a pro jejich aktivaci je tedy nutné, aby se dendritické buňky prezentující antigen přesunuly z periferie např. do lymfatických uzlin (13).

Proces, během kterého se z nezralé dendritické buňky stane profesionální APC, je

nazýván maturace (zráním) dendritické buňky. Tento proces je zahájen poté, co dendritická buňka pomocí specifických receptorů rozpozná hrozící nebezpečí, nejčastěji průnik infekčního agens do organismu. Proces maturace je charakterizován vymizením schopnosti fagocytovat antigeny. Dochází k výraznému zvýšení exprese MHC molekul I. a II. třídy, CD83 a kostimulačních molekul CD80, CD86. Na povrchu dendritických buněk se objevuje molekula CCR7, která je receptorem pro chemokin MIP-3 β , který se vyskytuje v lymfatických uzlinách. Zrající aktivovaná dendritická buňka migruje do lymfatických uzlin, kde účinně předkládá antigeny na svém povrchu T lymfocytům, aktivuje je a zahajuje imunitní reakci, která v optimálním případě vede k eliminaci patogenu nebo nádorové buňky (Obr. 4).

Mezi dendritickými buňkami lze rozlišit řadu subpopulací. **Plazmacytoidní dendritické buňky** byly pojmenovány podle morfologie připomínající plazmatické buňky.

Lze je identifikovat podle exprese CD123 (receptoru pro IL-3) a jejich hlavní funkcí je rozpoznání virových infekcí a obrana proti nim. IL-3 je důležitým růstovým faktorem plazmacytoidních dendritických buněk (14). **Myeloidní dendritické buňky** jsou druhou subpopulací a patří mezi ně také Langerhansovy buňky v epidermis. Jejich charakteristickým znakem je exprese CD11c. Langerhansovy buňky se vyznačují expresí langerinu (CD207) a molekuly DEC-205 (CD205). Nejpočetnější populací myeloidních dendritických buněk jsou intersticiální dendritické buňky, které lze nalézt ve všech tkáních. Tyto buňky jsou nejvíce podobné dendritickým buňkám připraveným in vitro diferenciací z monocytů v přítomnosti GM-CSF a IL-4, a proto je o nich nejvíce informací. Jednotlivé subpopulace dendritických buněk mají různou výbavu pro rozpoznání patogenů a každá je tedy specializována v obraně proti různým infekcím.

Receptory dendritických buněk

Pro řadu mikrobů exprimují dendritické buňky na svém povrchu receptory umožňující specifickou endocytózu. Do této skupiny receptorů patří především zástupci skupiny C-lektinů, které rozpoznávají sacharidové molekuly. Nejvíce studovanými C-lektiny jsou DEC-205 (CD205), manózoový receptor (CD206), DC-SIGN (CD209) a langerin (CD207). DC-SIGN je například receptorem pro HIV, virus dengue, cytomegalovirus, mykobakterie a kandidy (15). Dendritické buňky mohou také fagocytovat umírající a mrtvé buňky ve svém okolí, ať už jde o buňky nádorově transformované, infikované viry nebo buňky podléhající apoptóze během homeostatické obnovy tkání. Receptory specifické pro proces pohlcování apoptotických a nekrotických buněk patří do skupiny tzv. scavengerových receptorů, některé jsou však neznámé. Velmi důležité v rozpoznávání nebezpečných vzorů jsou tzv. Toll-like receptory.

Toll-like receptory jsou membránové glykoproteiny typu I. Cytoplazmatická část je podobná cytoplazmatické části receptoru pro IL-1 a je označována jako TIR (Toll/IL-1R). Extracelulární část obsahuje tandemové kopie repetitivních bohatých na aminokyselinu leucin (tzv. leucin rich repeats, LRR). Tyto sekvence vytvářejí specifické struktury podkovovitěho tvaru, o kterých se předpokládá, že se přímo podílí na rozpoznávání a vazbě ligandů.

V současné době je identifikováno u lidí 10 druhů TLR, každý rozpoznává jinou sdílenou mikrobiální strukturu, což dovoluje dendritickým buňkám rozpoznat v podstatě jakoukoli infekci. Zajímavé také je, že exprese jednotlivých TLR vysvětluje specializaci podtypů dendritických buněk v obraně proti různým skupinám patogenů. Plasmacytoidní dendritické buňky například exprimují TLR-7 a TLR-9, které jsou aktivované po stimulaci virovými nukleovými kyselinami. Toto zjištění koreluje s experimentálním zjištěním, že plasmacytoidní dendritické buňky hrají roli v aktivaci protivirové imunitní odpovědi. Myeloidní dendritické buňky exprimují zbylé TLR a zahajují imunitní odpověď proti virům, bakteriím, plísním i parazitům. Většina patogenů je navíc rozpoznávána více TLR, čímž je zajištěna lepší obrana proti infekci.

Buněčná lokalizace TLR také koreluje s charakterem jejich agonistů. TLR1, TLR2 a TLR4 jsou lokalizovány na buněčném

povrchu a po aktivaci svými agonisty (většinou složkami povrchových struktur patogenů) se dostávají do fagozomů. Na druhé straně TLR3, TLR7, TLR9, které všechny rozpoznávají virové nukleové kyseliny, jsou lokalizovány v membránách intracelulárních kompartmentů, které fúzí s fagozomy. Tato lokalizace pravděpodobně omezuje aktivaci buněčnými nukleovými kyselinami a naopak usnadňuje přístup k ligandům patogenního původu.

Aktivace receptorů DC vede ke komplexní reakci DC zprostředkované nejrůznějšími signalizačními drahami. Výsledkem je potom aktivace DC a zahájení imunitní reakce. Podle povahy dalších signálů může být výsledkem jak indukce imunitní reakce, tak vznik tolerance.

Signály zprostředkované cytokiny

Kromě receptorů mohou dendritické buňky rozpoznávat přítomnost „nebezpečí“ i nepřímo – detekcí prozánětlivých cytokinů (např. TNF, IL-1 β , IFN α a IFN β) produkovaných různými buňkami, makrofágy, NK buňkami, NKT buňkami,

žírnými a endoteliálními buňkami, které se v přítomnosti nebezpečí aktivovaly. Tímto způsobem je dále zvyšována aktivace dendritických buněk a mohou tak být aktivovány i buňky, které přímo nerozpoznaly patogen přes jejich PRR.

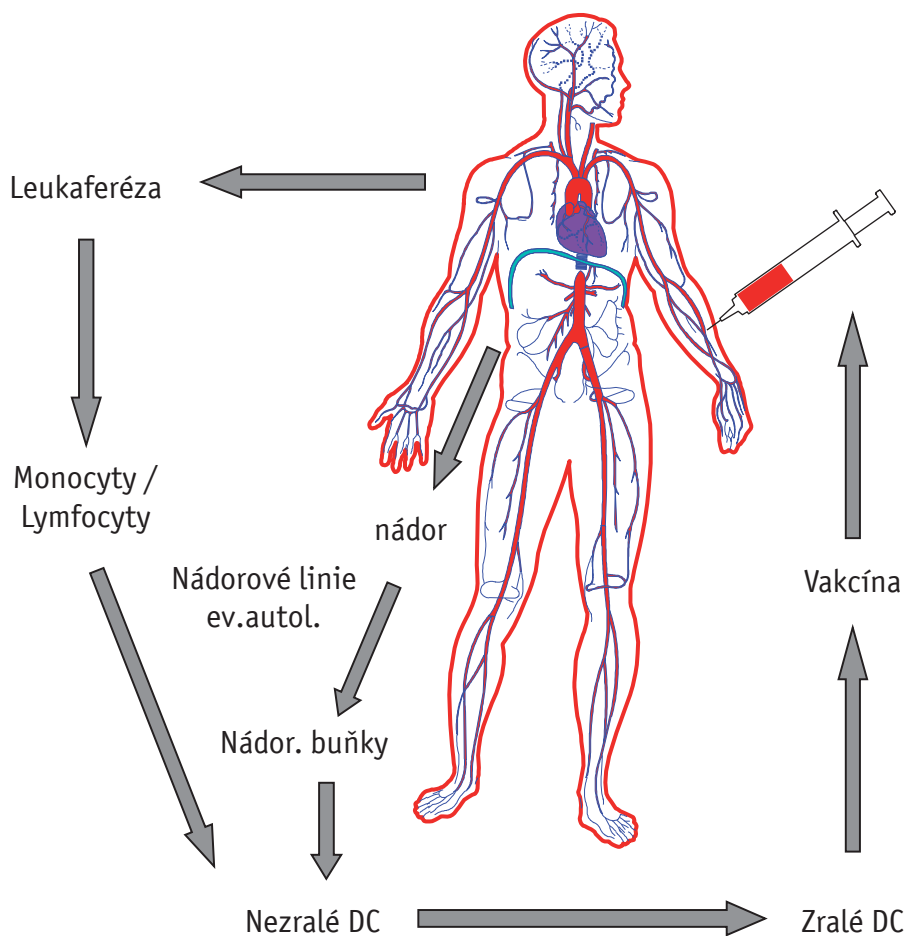
Endogenní signály

Důležitým a intenzivně řešeným problémem je otázka, zdali mohou být dendritické buňky aktivovány i endogenními signály. To je velmi důležité například v případě indukce imunitní reakce proti nádorově transformovaným buňkám. Do endogenních signálů patří několik skupin molekul, uvolňujících se při tkáňovém poškození, případně při nefyziologické smrti buňky, např. nekrozou. Jde např. o kyselinu močovou, hyaluran, ATP a proteiny teplotního šoku.

Využití dendritických buněk

v imunoterapii nádorových onemocnění

Poznání klíčové role dendritických buněk v procesu zahájení imunitní reakce



Obr. 5 Obecné schéma protinádorové imunoterapie pomocí vakcíny z dendritických buněk

a možnost jejich přípravy ve velkém množství in vitro vedly k úvahám o jejich využití v imunoterapii nádorových onemocnění.

Obecné schéma imunoterapie dendritickými buňkami je znázorněno na **obrázku 5**. Monocyty periferní krve pacientů vybraných pro imunoterapii se získávají v průběhu leukaferézy. Z monocytů se pak připraví velké množství nezralých dendritických buněk v přítomnosti cytokinů GM-CSF a IL-4. Po pěti dnech dojde k diferenciaci monocytů v nezralé dendritické buňky. Další postup závisí na typu nádorového antigenu, který je pro imunoterapii plánován. Při použití mrtvých nádorových buněk jako zdroje celého spektra nádorových antigenů je prvním krokem inkubace dendritických buněk s nádorovými buňkami (16, 17). Po pohlcení nádorových buněk jsou následně dendritické buňky aktivovány a zralé dendritické buňky, které prezentují nádorové antigeny, jsou poté jako protinádorová vakcína podány zpět pacientovi.

Při použití přesně definovaných epitopů nádorových antigenů ve formě krátkých peptidů jsou dendritické buňky nejprve maturovány a teprve zralé dendritické buňky, které exprimují velké množství HLA molekul, jsou inkubovány s nádorovým antigenem. Další testované formy nádorových antigenů jsou transfekce dendritických buněk RNA izolované z nádorových buněk nebo plazmidy kódujícími nádorový antigen.

Rychle po objasnění role dendritických buněk v indukci imunitní reakce a publikaci protokolů pro jejich přípravu z monocytů bylo provedeno několik klinických studií u řady nádorových onemocnění (např. maligní melanom, renální karcinom, non-Hodgkinský lymfom a další). U řady těchto studií došlo k laboratorně detekovatelné indukci protinádorové imunitní odpovědi, ale i přes několik popsanych regresí nádorových lézí nebyl klinický efekt většinou dlouhodobý.

Jak bylo uvedeno v předchozím textu, zásadním problémem provedených studií je, že do nich byli výlučně zahrnuti pacienti ve velmi pokročilých fázích onemocnění, u kterých byly již vyčerpány všechny ostatní terapeutické modalit. Imunitní systém byl tedy výrazně poškozen jak průběhlu chemoterapií, tak imunosupresivními mechanismy nádorové tkáně. Je také nutné zdůraznit, že v těchto studiích byly použity nezralé či pouze nedokonale aktivované

dendritické buňky. Je opět nutno zdůraznit, že v souladu s teoretickými předpoklady i experimentálními daty má protinádorová imunoterapie největší šanci na úspěch v případech, že bude aplikována pacientům v časných fázích onemocnění, případně pacientům po radikálním chirurgickém výkonu ve fázi minimální reziduální nemoci.

Nově plánované klinické studie, včetně studií plánovaných na UK 2.LF a FN Motol, také počítají s použitím dendritických buněk, které budou aktivovány ligandy TLR. Předmětem intenzivního výzkumu je ovšem řada dalších parametrů. Jde především o množství podávaných dendritických buněk v jedné aplikaci, frekvenci a celkovou dobu podávání protinádorové vakcíny. Roli v efektivitě podávané vakcíny zřejmě hraje také způsob podání vakcíny. Jako nejlepší se zatím jeví subkutánní nebo intradermální injekce, ale stále je zapotřebí hledat strategie, které zaručí, že se většina injikovaných buněk dostane do lymfatických uzlin. Neméně důležitým problémem je také typ testů, které budou používány pro monitoraci efektu terapie.

Kromě principiálních problémů kolem vakcinace dendritickými buňkami je zapotřebí brát v úvahu platnou legislativu. Imunoterapie dendritickými buňkami patří do metod moderní buněčné terapie a tento postup spadá podle evropské legislativy pod zákon o léčivu. Znamená to, že veškerá manipulace s buňkami při přípravě vakcíny se musí odehrávat v superčistých prostorách za podmínek správné výrobní praxe (GMP) s povolením národních regulačních autorit (v České republice je to Státní ústav pro kontrolu léčiv). Nelze ani opominout finanční hledisko výroby protinádorových vakcín. Ústav imunologie FN Motol získal Certifikát pro výrobu podle GMP od SÚKL, čímž splnil legislativní předpoklady pro výrobu individuální vakcíny. Výsledky zahajované klinické studie u pacientů s nádory prostaty a pacientek s nádory vaječniku mohou za čas přinést odpověď na otázku, zda imunoterapie nádorů pomocí dendritických buněk si najde své místo v komplexní léčbě nádorových onemocnění.

Grantová podpora: Projekt protinádorových vakcín Ústavu imunologie, UK 2.LF je podpořen Výzkumným záměrem Ministerstva školství MSM 0021620812.

Literatura

- Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med.* 2004;10(9):909-15.
- Burnet FM. The concept of immunological surveillance. *Prog Exp Tumor Res.* 1970;13:1-27.
- Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT et al. IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature.* 2001;410(6832):1107-11.
- Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:329-60.
- Dhodapkar MV. Harnessing host immune responses to preneoplasia: promise and challenges. *Cancer Immunol Immunother.* 2005;54(5):409-13.
- Spisek R, Kukreja A, Chen LC, et al. Frequent and specific immunity to the embryonal stem cell-associated antigen SOX2 in patients with monoclonal gammopathy. *J Exp Med.* 2007;204(4):831-40.
- Finn OJ, Forni G. Prophylactic cancer vaccines. *Curr Opin Immunol.* 2002;14(2):172-7.
- Spisek R. Immunoprevention of cancer: time to reconsider timing of vaccination against cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006;6(12):1689-91.
- Spisek R, Dhodapkar MV. Immunoprevention of cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2006;20(3):735-50.
- Rozkova D, Tiserova H, Fucikova J, et al. FOCUS on FOCIS: combined chemo-immunotherapy for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Clin Immunol.* 2009;131(1):1-10.
- Nouri-Shirazi M, Banchereau J, Fay J, et al. Dendritic cell based tumor vaccines. *Immunol Lett.* 2000;74(1):5-10.
- Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. II. Functional properties in vitro. *J Exp Med.* 1974;139(2):380-97.
- Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature.* 1998;392(6673):245-52.
- Shortman K, Liu YJ. Mouse and human dendritic cell subtypes. *Nat Rev Immunol.* 2002;2(3):151-61.
- Geijtenbeek TB, Torensma R, Van Vliet SJ, et al. Identification of DC-SIGN, a novel dendritic cell-specific ICAM-3 receptor that supports primary immune responses. *Cell.* 2000;100(5):575-85.
- Spisek R, Chevallier P, Morineau N, et al. Induction of leukemia-specific cytotoxic response by cross-presentation of late-apoptotic leukemic blasts by autologous dendritic cells of nonleukemic origin. *Cancer Res.* 2002;62(10):2861-8.
- Tobiasova Z, Pospisilova D, Miller AM, et al. In vitro assessment of dendritic cells pulsed with apoptotic tumor cells as a vaccine for ovarian cancer patients. *Clin Immunol.* 2007;122(1):18-27.

Doc. MUDr. Radek Špišek, Ph.D.
Ústav imunologie, UK 2.LF
FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
e-mail: radek.spisek@lfmotol.cuni.cz

Česká vakcinologická společnost ČLS JEP

a

Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany Hradec Králové

Vakcinační centrum – sdružení pro klinické hodnocení očkovacích látek

S B O R N Í K A B S T R A K T V. H R A D E C K É V A K C I N O L O G I C K É D N Y

1.–3. 10. 2009

Hradec Králové

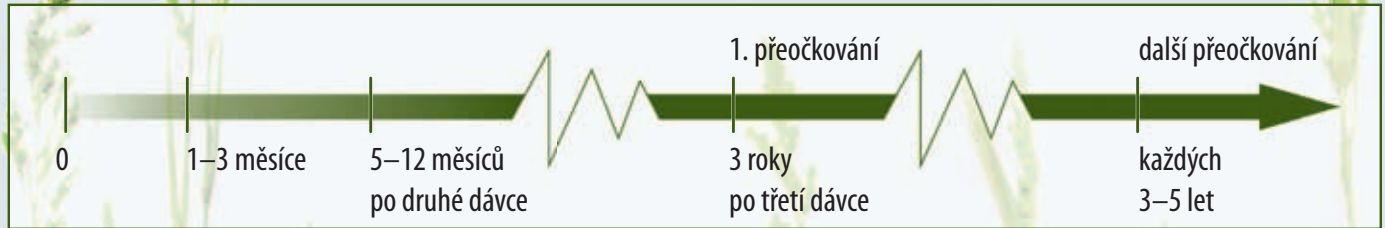
Sestavil: doc. MUDr. Roman Chlíbaek, Ph.D.

Vakcinologie 2010;4:20-36.

JEDNODUCHÁ CESTA K OCHRANĚ PROTI KLÍŠŤOVÉ ENCEFALITIDĚ

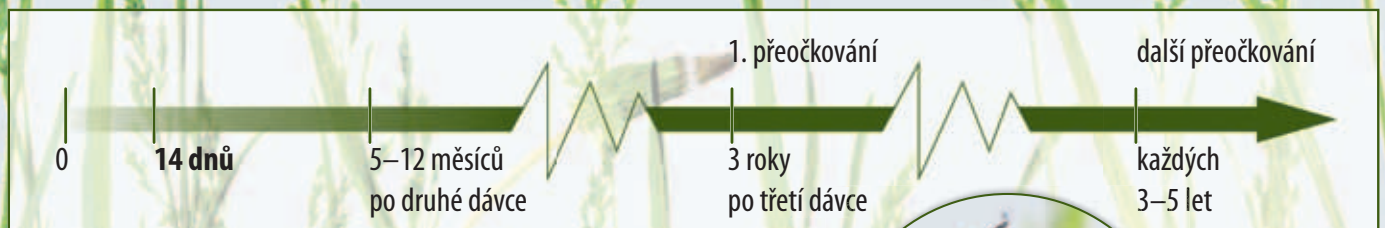
> ZÁKLADNÍ OČKOVACÍ SCHÉMA

Aby bylo dosaženo imunity před začátkem sezónní aktivity klíšťat, což je na jaře, měla by být první a druhá dávka podána nejlépe během zimních měsíců. Třetí dávka vakcíny by se měla aplikovat před začátkem následující sezóny klíšťat.

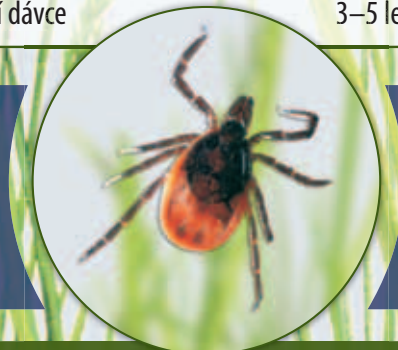


> ZKRÁCENÉ OČKOVACÍ SCHÉMA

Pro dosažení rychlé imunity odpovídi.



- Vakcíny proti klíšťové encefalitidě.
- Výdej vakcín je vázán na lékařský předpis.
- Informace o způsobu hrazení poskytnou příslušné zdravotní pojišťovny.



Evidenční číslo: 2010008

ZKRÁCENÉ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: FSME-IMMUN 0,5 ml BAXTER/ FSME-IMMUN 0,25 ml BAXTER. Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Vakcíny proti klíšťové encefalitidě (celý inaktivovaný virus). **Složení:** Léčivá látka: Virus encephalitis inactivatum purificatum 2,4 µg/1,2 µg v jedné dávce. Pomocné látky: lidský albumin, chlorid sodný, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrogenfosforečnan draselný, voda na injekci, sacharóza a hydratovaný hydroxid hlinitý. **Indikace:** K aktivní (profylaktické) imunizaci osob starších 16 let (FSME-IMMUN 0,5 ml BAXTER) a dětí starších 1 roku a mladších 16 let (FSME-IMMUN 0,25 ml BAXTER) proti klíšťové encefalitidě (KE). **Dávkování a způsob podání:** Základní očkovací schéma je stejné pro všechny osoby, skládá se ze tří dávek vakcíny. První dávka se podává ve zvoleném termínu a druhá dávka se aplikuje o 1 až 3 měsíce později. Pokud je třeba dosáhnout imunitní odpovědi rychle, může být druhá dávka podána za dva týdny po první dávce. Třetí dávka se podává za 5 – 12 měsíců po druhé vakcinaci. Přeočkování: První přeočkování by se mělo provést nejpозději za 3 roky po aplikaci třetí dávky. Následná přeočkování mají být prováděna podle oficiálních doporučení, avšak ne dříve než za 3 roky po předchozím přeočkování. U osob od 60 let věku by intervaly přeočkování neměly překročit 3 roky. Vakcína má být podávána intramuskulární injekcí do horní části paže (musculus deltoideus). U dětí do 18 měsíců věku, či v závislosti na vývoji a stavu výživy dítěte, se vakcína aplikuje do stehenního svalu (musculus vastus lateralis). Je zapotřebí vyvarovat se náhodné intravaskulární aplikace. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku, jakoukoli pomocnou látku či výrobní rezidua (formaldehyd, neomycin, gentamycin, protaminsulfát). Závažná přecitlivělost na vaječné či křeččí bílkoviny. Vakcinaci proti KE je třeba odložit, jestliže osoba/dítě trpí akutní horečnatou infekcí. **Upozornění:** Jako u všech injekčních vakcín, musí být i zde vždy pohotovk v dispozici příslušná léčba a dohled pro akutní stavy a pro případ vzácné anafylaktické reakce po aplikaci vakcíny. Obal tohoto přípravku obsahuje latexovou pryž, která může vyvolat závažné alergické reakce u osob alergických

na latex. Nezávažná alergie na vaječnou bílkovinu obvykle není kontraindikací vakcinace, přesto by takové osoby měly být očkovány pod klinickým dohledem. K intravaskulární aplikaci nesmí dojít, protože by to mohlo vést k těžkým reakcím, včetně hypersenzitivních reakcí spojených se šokem. V případě známého autoimunního onemocnění či při podezření na ně musí být riziko možné infekce KE zváženo vzhledem k riziku nepříznivého vlivu FSME-IMMUN 0,5 ml/0,25 ml BAXTER na průběh autoimunního onemocnění. Je třeba pečlivě zvážit indikaci očkování u osob/děti s preexistujícím mozgovým onemocněním. V případě přísátí klíštěte před nebo během 2 týdnů po aplikaci první dávky nelze očekávat, že by jedna podaná dávka FSME-IMMUN 0,5 ml/0,25 ml BAXTER zabránila vzniku klinicky manifestní infekce KE. Stejně jako všechny další vakcíny nemohou FSME-IMMUN 0,5 ml/0,25 ml BAXTER zcela ochránit všechny očkované před infekcí, k jejíž prevenci jsou určeny. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí s jinými vakcínami či léčivými přípravky. Podávání jiných vakcín ve stejnou dobu s vakcínami FSME-IMMUN 0,5 ml/0,25 ml BAXTER by mělo být prováděno pouze v souladu s oficiálními doporučeními. Pokud se mají podat současně jiné injekční vakcíny, musí být aplikace provedeny do jiných míst, nejlépe i do jiné končetiny. **Nežádoucí účinky:** V kontrolovaných studiích bezpečnosti u dospělých ve věku od 16 a starších byly pozorovány velmi často (u více než 1 osoby z 10) bolest a otok v místě vpichu, často (u 1 až 10 osob ze 100) bolesti hlavy, nauzea, únava, malátnost, bolesti svalů a kloubů. V klinických studiích u dětí od 1 do 15 let byl aktivně dokumentován výskyt horečky. Výskyt horečky po druhé vakcinaci je v porovnání s výskytem horečky po první vakcinaci obecně nižší. Velmi často byla pozorována horečka, bolest hlavy a bolest v místě vpichu. Často otok, zatvrdnutí a zčervenání kůže v místě vpichu, nevolnost nebo zvracení, ztráta chuti k jídlu, únava nebo pocit nemoci, neklid a nespavost (u mladších dětí), bolesti svalů a kloubů. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce při +2°C až +8°C. Uchovávejte předplněnou inj. stříkačku v krabici, aby byla chráněna před světlem. Chraňte před mrazem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** BAXTER CZECH spol. s r.o., Opletalova 55, Praha 1, Česká republika. **Registrační čísla:** 59/009/06-C, 59/010/06-C. **Datum revize textu:** 10. 6. 2009. **Úplný text SPC naleznete na www.baxter-vpoci.cz.**

VAKCINOLOGIE

POKYNY PRO AUTORY

Instructions for authors

Časopis Vakcinologie si klade za cíl být důležitým zdrojem informací pro praktické lékaře a pediatry v oblasti vakcinologie. Časopis Vakcinologie od roku 2007 jako čtvrtletník. Všechny publikované články prochází dvojitou recenzí (peer review), přičemž se zachovává oboustranná anonymita. Redakce přijímá příspěvky v českém, slovenském nebo anglickém jazyce. Název, souhrn a klíčová slova původních vědeckých prací a přehledových článků musí být v anglickém jazyce!

Vakcinologie 2010;4:22-3.

Časopis přijímá příspěvky do těchto rubrik:

- editorial
- původní vědecké práce
- přehledové články
- kazuistiky
- aktuality
- krátká sdělení
- zprávy, recenze, informace (pozvánky na odborné akce, zprávy ze sjezdů, diskuzní příspěvky, recenze tuzemských i zahraničních publikací, biografie významných osobností, dopisy redakci atd.)
- imunizační schémata
- poradna

Náležitosti rukopisu:

Příspěvek pište na počítači v některém z běžných textových editorů, přičemž prosím dbejte následujících technických připomínek:

- doporučená velikost písma 12, řádkování 1,5
- doporučený rozsah cca 20 normostran
- reference v textu, tabulkách nebo popisech obrázků číslyte arabskými číslicemi v kulatých závorkách
- používejte metrických jednotek a jednotek soustavy SI
- používejte výhradně ustálené zkratky; nepoužívejte zkratky v nadpisu a souhrnu, uveďte plný název (před prvním použitím zkratky v textu)

Titulní strana:

- stručný a výstižný název článku v českém i v **anglickém jazyce**
- plná jména a příjmení všech autorů a jejich akademické hodnosti s jejich písemným souhlasem s uveřejněním
- název pracoviště odkud práce pochází
- adresa hlavního autora, telefon, fax a e-mailová adresa, kam má být zasílána korespondence týkající se rukopisu
- zdroje podpory (granty, přístrojové vybavení, léky)
- poděkování lze umístit před seznamem literatury

Struktura PŮVODNÍ PRÁCE

- **Souhrn** - zahrnuje shrnutí obsahu článku do stručné formy. Nutné jsou charakteristické údaje z článku. Vše v českém a anglickém jazyce. Struktura souhrnu původní práce kopíruje

strukturu celé práce, tedy obsahuje kapitoly „Úvod, Metoda a materiál, Výsledky a Diskuze“. Souhrn by měl mít rozsah maximálně jedné strany (maximálně 1800 znaků).

- **Klíčová slova** – v počtu 3–8 slov nebo krátkých obrátů umožňujících dokumentační podchycení práce z hlediska jejího obsahu; doporučuje se užít hesla uváděná v Index Medicus – v českém a anglickém jazyce
- **Úvod** – stručný důvod vzniku článku, nastínění problematiky
- **Metoda a materiál** – popis souboru, popis hypotézy a postup studie, včetně postupu hodnocení
- **Výsledky** – získaná data a jejich hodnocení, vlastní zpracování
- **Diskuze** – stručná konfrontace s obdobnými studii a pracemi v posledních dvou a více letech. Hodnocení efektu studie.
- **Závěr** – zobecnění výsledků
- **Literatura** – citovaná dle pokynů pro autory

Struktura PŘEHLEDOVÉHO ČLÁNKU

- **Souhrn** – stručné shrnutí obsahu příspěvku v rozsahu maximálně 1000 znaků v českém a anglickém jazyce
- **Klíčová slova** – v počtu 3–8 slov nebo krátkých obrátů umožňujících dokumentační podchycení práce z hlediska jejího obsahu; doporučuje se užít hesla uváděná v Index Medicus – v českém a anglickém jazyce
- **Úvod** – stručný důvod vzniku článku, nastínění problematiky
- **Zhodnocení problematiky** – stručné základní myšlenky sdělení, vlastní přístup autora, základní charakteristika
- **Závěr** – důvod sdělení
- **Literatura** – citovaná dle pokynů pro autory

Struktura KAZUISTIKY

- **Souhrn** – stručné shrnutí obsahu příspěvku v rozsahu maximálně 200 slov v českém a anglickém jazyce
- **Klíčová slova** – v počtu 3–8 slov nebo krátkých obrátů umožňujících dokumentační podchycení práce z hlediska jejího obsahu; doporučuje se užít hesla uváděná v Index Medicus – v českém a anglickém jazyce
- **Úvod**
- **Popis případu**
- **Diskuze**
- **Závěr**
- **Literatura** – citovaná dle pokynů pro autory

Obrazová dokumentace:

Je možno zaslat e-mailem v elektronické podobě:

- **fotografie** – sken do CMYK ve velikosti výsledného tisku na 300 dpi
- **grafy** – originální soubor v Excelu (případně jiný tabulkový editor)

Obrázky k článkům dodávat, jak ve vlastním článku (kvůli orientaci), tak v samostatné složce.

Obrázky ve formátu JPG, BMP, TIFF, v tiskovém rozlišení 300 dpi.

Všechny obrazové přílohy označte číslem, pod kterým jsou zařazeny do textu. Přetiskuje-li se obrazová dokumentace uveřejněná jinde, je nutno uvést původní pramen a doložit písemný souhlas držitele výhradního práva.

Obrazová dokumentace nemůže být přijímána v programu MS Powerpoint

Etické aspekty:

- podmínkou publikování klinických výzkumů je, aby použité postupy odpovídaly etickým principům Helsinské deklarace a byly schváleny příslušnou etickou komisí
- neuvádí se, zvláště na jakémkoli ilustrujícím materiálu, jména nemocných, jejich iniciály nebo nemocniční (ošetřovací, evidenční) čísla

Statistika:

- použité statistické metody popište detailně, aby čtenář mající přístup k původním údajům, mohl výsledky ověřit

Seznam literatury:

- smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace na něž se autor v textu odvolává nebo práce skutečně významné. Nesmějí se uvádět práce jen z důvodů formálních
- u odkazů na práce dosud nepublikované, avšak přijaté k uveřejnění, uveďte název časopisu s poznámkou „v tisku“
- řazení odkazů je konsektivní (po sobě jdoucí)

Příklady správných forem citací:

- *Článek v seriálových publikacích:*

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002;347(4):284-7.

(pokud je počet autorů vyšší než 6, uveďte prvních šest autorů a zkratku et al.)

- *Tištěná monografická publikace:*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology.* St. Louis: Mosby; 2002.

- *Kapitola v monografické publikaci:*

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer.* New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

- *Článek v elektronické seriálové publikaci:*

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs.* 2002;102(6). Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Zasílání rukopisů:

- průvodní dopis musí obsahovat prohlášení, že článek nebyl zaslán celý ani zčásti do jiného časopisu
- publikované články jsou vlastnictvím časopisu. Kopie článků nebo jejich částí mohou být publikovány pouze se souhlasem redakce s uvedením zdroje
- redakce si vyhrazuje právo navrhnout autorovi zkrácení rukopisu, provedení oprav (jazykové úpravy rukopisu)
- korektury vracejte obratem, na pozdě došlé není možné brát ohled

Rukopisy odpovídající výše uvedeným požadavkům odesílejte v elektronické podobě na adresu: crepova@medakta.cz

Recenzní řízení:

- je oboustranně anonymní
- redakce provede anonymizaci textu, tj. odstranění údajů usnadňujících identifikaci autorů, předtím, než text postoupí do recenzního řízení

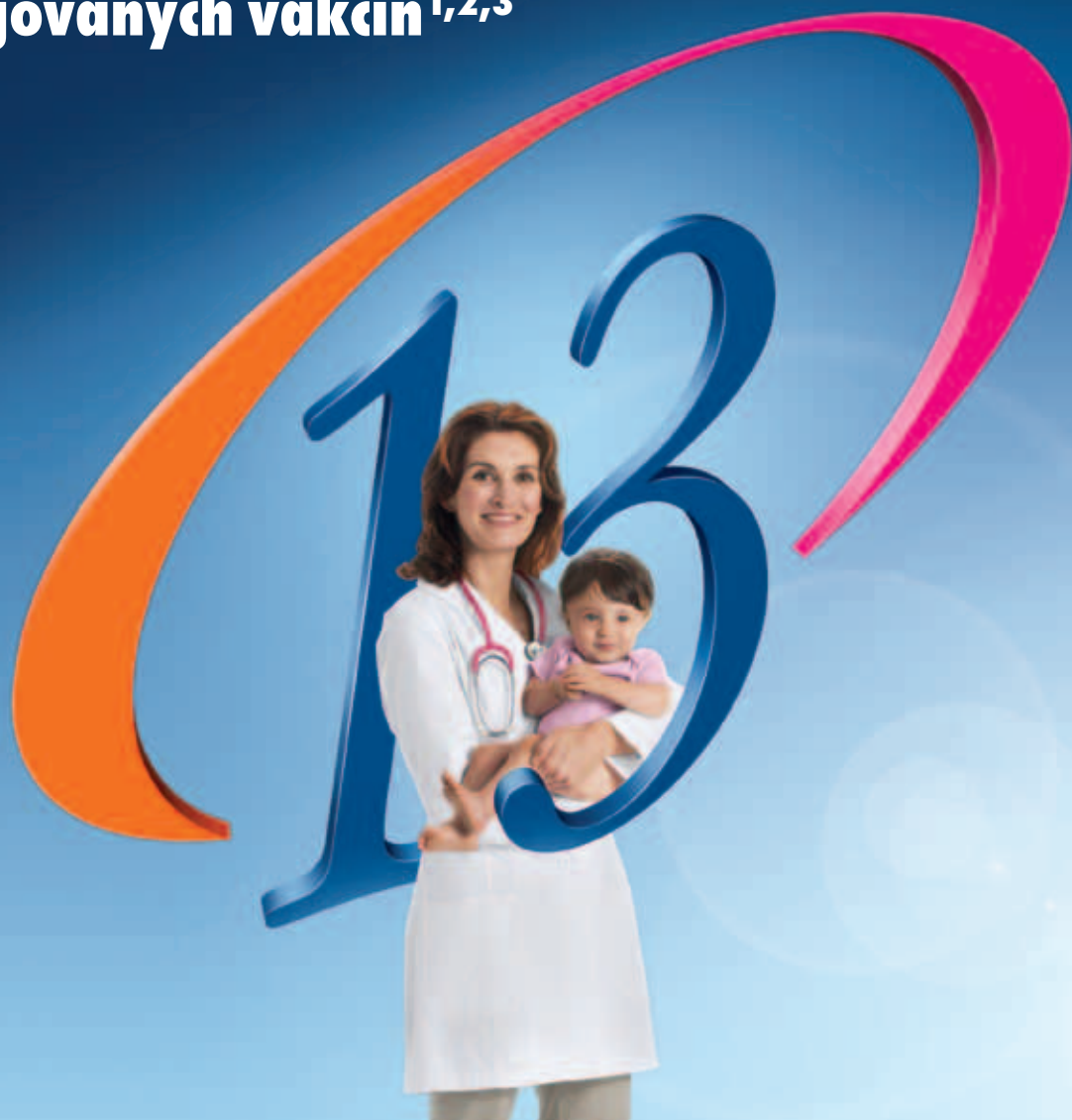
Průběh recenzního řízení:

- každý text nabídnutý k publikaci v časopise *Vakcinologie* je (kromě krátkých sdělení, aktualit, recenzí, zpráv a některých dalších méně závažných rubrik) postoupen k posouzení dvěma recenzentům
- k posouzení příspěvku vybírá šéfredaktor odborníky na problematiku, již se text zabývá. Přihlíží také k tomu, aby recenzenti nebyli s autorem úzce pracovně, institucionálně nebo osobně spjati
- recenzenti vyplňují do standardizovaného formuláře, zda text doporučují k přijetí, přepracování nebo zamítnutí. Své rozhodnutí zdůvodňují v posudku, do něž mohou také zahrnout doporučení k úpravám textu. Na základě vyjádření recenzentů šéfredaktor autorovi sdělí, zda text přijímá, požaduje přepracování, nebo zamítá. V případě, že autora žádá o přepracování nebo jeho text zamítá, uvede i nezávažnější důvody. V případě autorova nesouhlasu se stanoviskem šéfredaktora může autor vyložit své důvody v dopise, který šéfredaktor předloží redakční radě.

Potvrzení o přijetí k tisku:

- potvrzení o tom, že článek byl přijat k tisku v časopise *Vakcinologie*, redakce poskytuje teprve poté, co s přijetím článku vyjádřili souhlas oba recenzenti

Nejširší pokrytí sérotypů ze všech pneumokokových konjugovaných vakcín^{1,2,3}



NYNÍ

Prevenar 13^{*}

Pneumococcal Polysaccharide Conjugate Vaccine (13-valent, Adsorbed)

Zkrácená informace o přípravku Prevenar 13 injekční suspenze. Pneumokoková polysaccharidová konjugovaná vakcína (13-valentní, adsorbovaná).

Léčivá látka: Jedna 0,5 ml dávka obsahuje: Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 1* 2,2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 3* 2,2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 4* 2,2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 5* 2,2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 6A* 2,2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 6B* 4,4 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 7F* 2,2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 9V* 2,2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 14* 2,2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 18C* 2,2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 19A* 2,2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 19F* 2,2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 23F* 2,2 mikrogramy. *Konjugováno s nosným proteinem CRM₉₇ a adsorbováno na fastorežnanou hliníť (0,5 mg). **Terapeutické indikace:** Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění, pneumonie a akutní otitis media, vyvolaných *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 5 let. Pro informace o ochraně proti specifickým pneumokokovým sérotypům viz bod zvláštní upozornění. O použití přípravku Prevenar 13 se má rozhodnout na podkladě oficiálních doporučení, která berou v úvahu dopad invazivního onemocnění v různých věkových skupinách, jakož i epidemiologickou rozmanitost sérotypů v různých zeměpisných oblastech. **Dávkování a způsob podání:** imunizační schémata přípravku Prevenar 13 by měla být založena na oficiálních doporučeních. Doporučuje se, aby kojenci, kteří dostali první dávku přípravku Prevenar 13, dokončili očkování přípravkem Prevenar 13. Vakcína se má podávat formou intramuskulární injekce. Přednostním místem podání je anterolaterální část stehna (musculus vastus lateralis) u kojenců nebo deltový sval horní části paže u malých dětí. **Kojenci ve věku 6 týdnů - 6 měsíců:** Tři dávky po 0,5 ml s přestávkami nejméně 1 měsíc mezi dávkami. První dávka se obvykle podává ve věku 2 měsíců. Čtvrtou dávku se doporučuje podat ve věku mezi 11.-15. měsícem. **Dříve neočkovaní starší kojenci a děti:** Kojenci ve věku 7-11 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml s přestávkou nejméně 1 měsíc mezi nimi. Třetí dávka se doporučuje podat ve druhém roce života. Děti ve věku 12-23 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml s přestávkou nejméně 2 měsíce mezi nimi. Děti ve věku 2 - 5 let: Jedna samostatná dávka. Očkovací schéma pro **Prevenar 13 u kojenců a dětí dříve očkových přípravkem Prevenar (7-valentní) (*Streptococcus pneumoniae* sérotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F):** Kojenci a děti, u nichž bylo očkování zahájeno přípravkem Prevenar, mohou být převedeni na Prevenar 13 v kterémkoli stadiu očkování. **Děti ve věku 12-23 měsíců:** Děti, které dosud nedostaly dvě dávky přípravku Prevenar 13 v rámci očkovací série u kojenců, mají dostat dvě dávky vakcíny (s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami) k dokončení imunizační série po šesti dodatečných sérotypů. Alternativně je možné dokončit imunizační sérii podle oficiálních doporučení. **Děti ve věku 2-5 let:** Jedna samostatná dávka. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na difteriický toxoid. U jedinců s akutním závažným horečnatým onemocněním by aplikace přípravku měla být odložena. **Zvláštní upozornění:** Prevenar 13 nesmí být aplikován intravaskulárně. Tato vakcína nemá být podávána kojencům nebo dětem s trombocytopenií nebo s jinými poruchami koagulace, které jsou kontraindikací pro intramuskulární aplikaci, ledaže by potenciální přínos jasně převážil nad rizikem podání. Prevenar 13 chraňuje pouze proti těm sérotypům *Streptococcus pneumoniae*, které vakcína obsahuje, neposkytuje však očkováním dětem před onemocněními jimi vyvolanými 100% ochranu. Prevenar 13 nechrání před sérotypy *Streptococcus pneumoniae* neobsaženými ve vakcíně a nechrání proti jiným mikroorganizmům, které způsobují invazivní onemocnění, pneumonii nebo zánět středního ucha. **Interakce:** Prevenar 13 může být podáván současně s jinými dětskými vakcínami podle doporučených očkovacích schémat. Různé injekční vakcíny musí být vždy podány každá do jiného místa vpichu. **Těhotenství a kojení:** Prevenar 13 není určen k podávání dospělým. Údaje o použití vakcíny u žen v průběhu těhotenství a kojení ani z reprodukčních studií na zvířatech nejsou k dispozici. **Nežádoucí účinky:** Nechutenství, pyrexie, podrážděnost, somnolence, neklidný spánek. Reakce v místě vpichu: erytém, indurace/otok nebo bolest/citlivost. **Předávkování:** Předávkování přípravkem Prevenar 13 není pravděpodobné vzhledem ke způsobu balení v předplněné injekční stříkačce. Byly však hlášeny případy předávkování přípravkem Prevenar 13, kdy po předchozí dávce byla následující dávka podána v kratším intervalu, než se doporučuje. **Doplňující klinické údaje:** Podle pozorování sérotypů v Evropě provedených před uvedením přípravku Prevenar na trh se očekává, že Prevenar 13 pokryje 73-100% (v závislosti na krajině) sérotypů vyvolávajících invazivní pneumokoková onemocnění (IPD) u dětí ve věku do 5 let. **Inkompatibility:** Prevenar 13 nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky. **Uchování:** Uchovávejte v chladničce (2°C - 8°C). Chraňte před mrazem. **Balení:** 0,5 ml inj.suspenze v předplněné inj. stříkačce s pístovou zátkou a ochranným krytem hrotu. Velikost balení: 1 a 10, s injekční jehlou nebo bez ní, a vícedávkové balení sestávající z 5 balení každé obsahující 10 předplněných injekčních stříkaček s jehlou nebo bez jehly. Jméno a adresa **děže rozhodnutí o registraci:** Wyeth Lederle Vaccines S.A., Rue de Bosquet, 15, B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgie. **Registrační číslo: EU/1/09/590/001-6. Datum poslední revize textu:** 9.12.2009. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. V současné době probíhá jednání o způsobu úhrady přípravku Prevenar 13 z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním, se prosím seznáme s úplnou informací o přípravku.

Reference: 1. SPC Prevenar 13; 2. SPC Prevenar; 3. SPC Synflorix



Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, tel.: +420 283 004 111, fax: +420 251 610 270, www.pfizer.cz, ww.pfizer.com

ROTAVIRY – NEJČASTĚJŠÍ PŮVODCI PRŮJMŮ U MALÝCH DĚTÍ

V. Mihál

Dětská klinika LF UP a FN v Olomouci

Průjmová onemocnění i dnes řadíme mezi nejdůležitější globální výzvy veřejného zdraví. Rotavirus (RV) je nejčastější příčinou těžkých život ohrožujících akutních gastroenteritid u dětí mladších 5 let. RV si v této věkové kategorii ročně vyžádá až 25 milionů pediatrických ambulantních ošetření a 2 miliony hospitalizací. V rozvíjejících se zemích je příčinou až 440 000 úmrtí. V Evropě a v dalších industrializovaných státech je RV infekce relativně mírná s malým počtem úmrtí (v České republice asi 13 úmrtí ročně). V EU se ročně odhaduje až 3,6 mil. epizod onemocnění RV infekcí z celkové 23,6milionové dětské komunity < 5 let. Každý rok si rotavirová infekce v EU vyžádá 231 úmrtí, více než 87 000 hospitalizací a 700 000 ambulantních ošetření. Nicméně RV infekce je kromě velkého ekonomického a epidemiologického břemene i významným faktorem negativně ovlivňujícím kvalitu života infikovaných dětí, jejich rodičů a rodin.

Autor předkládá vlastní dlouholeté zkušenosti s diagnostikou a léčbou dětí s RV infekcí, které byly hospitalizovány na Dětské klinice LF UP a FN v Olomouci. Diskutuje o vysoké ekonomické zátěži RV infekce a také o následných nozokomiálních komplikacích, které často postihují i doprovázející osoby (rodiče) a zapříčiňují sezonní „paralýzu“ chodu dětských nemocnic. Autor upozorňuje, že kromě život ohrožujících RV infekcí se může dětský lékař v terénu a v nemocnici setkat i s rotavirovou meningoencefalitidou, která má často atypický a zákeřný průběh, někdy i s fatálním koncem.

e-mail: mihalv@fnol.cz

ROTAVIROVÉ INFEKCE, ZKUŠENOSTI S OČKOVÁNÍM V ČR A VE SVĚTĚ

P. Pazdiora

Ústav epidemiologie LF UK v Plzni

Na základě dlouhodobých zkušeností je analyzován význam rotavirových infekcí a jejich výskyt v Plzni i celé ČR. Vzhledem k malé infekční dávce a vysoké kontagiozitě jsou významným problémem nejen komunitní, ale i nozokomiální infekce.

Zatímco u sporadických onemocnění získaných v populaci převládají onemocnění u dětí ve věkové skupině 7–36 měsíců, nozokomiální infekce postihují především kojence do 6 měsíců. Závažnou komplikací je zejména dehydratace, která často vede i k hospitalizaci. Podle plzeňských údajů z let 1995–2008 je každé 25. dítě do svých 5. narozenin hospitalizováno s rotavirovou nákazou. Na základě celostátních laboratorních dat lze odhadnout, že v r. 2008 bylo hospitalizováno v této věkové skupině kvůli rotavirové gastroenteritidě 4 066 dětí, 32 528 jich bylo ošetřeno ambulantně. Úmrtí v tomto roce nebylo hlášeno.

Rotateq je jednou z 2 rotavirových vakcín registrovaných v Evropské unii. Výsledky řady studií potvrzují minimální reaktogenitu, vysokou a dlouhodobou účinnost, možnost použití i u předčasně narozených dětí, kompatibilitu s českým očkovacím kalendářem. V řadě zemí, zejména v Severní a Jižní Americe, Asii i Evropě, stoupá každoročně proočkovanost proti rotavirovým infekcím. Dokumentován je pokles nemocnosti a jsou evidovány snížené počty hospitalizovaných dětí. V ČR je zájem o očkování zatím minimální, proočkovanost je nižší než 1 %. Proočkovanost i v okolních středo- a východoevropských zemích je významně vyšší (např. na Slovensku v r. 2008 byla udávána 9% proočkovanost).

Pro zlepšení situace je nutné nejen zvyšování informovanosti rodičů o tomto účinném preventivním opatření, ale především jeho aktivní propagace všemi praktickými lékaři pro děti a dorost.

DESETIVALENTNÍ KONJUGOVANÁ PNEUMOKOKOVÁ VAKCÍNA A JEJÍ PŘÍNOSY V PODMÍNKÁCH ČESKÉ REPUBLIKY

R. Chlíbek,¹ T. Doležal²

¹ Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Česká vakcinologická společnost

² Ústav farmakologie 3. LF UK, Česká farmakoekonomická společnost

Bakterie *S. pneumoniae* je jednou z hlavních příčin život ohrožujících onemocnění, jako jsou pneumonie, meningitida a seps, může však způsobovat i méně závažná, ale velmi častá neinvazivní onemocnění, jako například onemocnění dýchacího traktu, včetně zánětů středního ucha. Invazivní pneumokoková onemocnění

postihují nejčastěji kojence a děti do věku 5 let a také seniory starší 65 let. Výskyt těchto onemocnění je u nás srovnatelný s dalšími evropskými zeměmi. Přes poměrně širokou škálu terapeutických možností se ukazuje, že účinnější je jednoznačně prevence. Nová desetivalentní konjugovaná vakcína nabízí ochranu proti invazivním pneumokokovým onemocněním a zánětům středního ucha způsobeným bakterií *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a malých dětí od 6 týdnů do věku 2 let. Vakcína pokrývá i sérotypy 1, 5 a 7F, proti kterým se až dosud nebylo možné chránit očkováním. Právě tyto sérotypy jsou celosvětově příčinou značného počtu závažných invazivních onemocnění v dětském věku. Také v České republice patří sérotyp 1 mezi pět nejčastějších sérotypů u dětí do 5 let věku. Dále se předpokládá, že by desetivalentní vakcína mohla pomoci zabránit až 51,5 % zánětů středního ucha způsobeným *S. pneumoniae*, tzn. že každé druhé dítě naočkované touto vakcínou by mohlo být chráněno před pneumokokovou otitidou.

Navzdory doporučení Světové zdravotnické organizace Česká republika stále nezařadila vakcinaci proti pneumokokovým nákazám do programu plošného očkování. Ve světle výsledků farmakoekonomické analýzy se vakcinace desetivalentní vakcínou v podmínkách České republiky, podobně jako v jiných státech, jeví jako přínosná nejen pro jednotlivce, ale také z hlediska veřejného zdraví.

VÝZNAM OČKOVÁNÍ V PREVENCI ADENOKARCINOMŮ DĚLOŽNÍHO HRDLA

P. Halada

Porodnická a gynekologická klinika FN Hradec Králové a LF UK Hradec Králové

Adenokarcinomy tvoří v současnosti 20–25 % nádorů děložního hrdla. V USA i Evropě byl v posledních 20 letech popsán nárůst incidence. Přestože výsledky léčby jsou srovnatelné se spinocelulárním karcinomem v časných stádiích, horší prognóza byla opakovaně zjištěna u pokročilých stadií. Hlavní příčinou je jeho horší odpověď na radioterapii. Úloha rizikových typů lidských papilomavirů (HR-HPV) v etiopatogenezi karcinomu děložního hrdla je již dostatečně známa. V případě adenokarcinomu děložního hrdla jsou to především HPV typu 16, 18, 31 a 45, které zodpovídají za více než 90,3 % případů.

Bivalentní vakcína Cervarix byla původně zamýšlena jako očkovací látka k prevenci onemocnění, která způsobují HPV typu 16 a 18. Nicméně rozvoj specifické obrany je navíc provázen podílem významné zkřížené protekce proti fylogeneticky příbuzným genotypům HPV 31 a 45. Tato zkřížená protekce přináší rozšíření účinku zejména v případech obtížněji detekovatelných adenokarcinomů děložního hrdla. Obrana proti lidským papilomavirům je zprostředkována slizničními protilátkami. Srovnávací studie obou dostupných vakcín dokládají, že Cervarix zajišťuje statisticky významnější produkci protilátek i paměťových B buněk. Problematiku adenokarcinomů děložního hrdla u mladých žen dokresluje aktuální kazuistika.

e-mail: haladpet@fnhk.cz

SOUČASNOST A BUDOUCNOST VAKCINACE

R. Prymula

Fakulta vojenského zdravotnictví, Hradec Králové, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Vývoj v oblasti vakcín se nezastavil ani v roce 2009. Nebyly sice zaznamenány zcela převratné objevy, avšak řada novinek v aplikované oblasti přinesla řadu praktických vylepšení, rozšíření spektra vakcín a aplikačních cest. Problematikou zůstala legislativa a světu dominovala pandemická chřipka a snaha vyvinout vakcínu proti ní.

Reverzní vakcinologie prokázala svoji výjimečnost a nová vakcína proti meningitidě B byla testována v řadě rozsáhlých studií. Vykazuje se výbornou imunogenitou, na druhé straně vyšší reaktogenitou zejména v souvislosti s frekvencí febrilních reakcí. Podobný, i když ne tak exprimovaný problém vykazují kombinace hexavalentních či pentavalentních vakcín a vakcín konjugovaných proti pneumokokovým onemocněním. To bylo důvodem tyto reakce profylakticky kontrolovat např. pomocí paracetamolu. Výsledky těchto studií však byly zcela průlomové a velmi překvapivé. Paracetamol sice výrazně snížil frekvenci výskytu nežádoucích reakcí, avšak na straně druhé vedl ke snížení postvakcinačních hladin protilátek až o jednu třetinu a prakticky bez ohledu na sledovaný antigen.

U sezonní chřipky byla nabídnuta možnost intradermální aplikace u dospělé populace. Tato alternativa přináší výbornou imunologickou odpověď, přímější

podání ve smyslu omezení strachu z jehly. Nevýhodou je vyšší cena a mírně vyšší lokální reaktogenita. Zásadním způsobem vakcinologii ovlivnila pandemická chřipka. Ne snad co do konceptu používaných vakcín, ale spíše v oblasti logisticko-legislativní. Nutnost prudce zvýšit výrobní kapacity ovlivnila všechny výrobce. Testuje se celá řada kandidátních vakcín s cílem minimalizovat obsah antigenu za použití různých adjuvantních systémů, neboť právě obsah antigenu je úzkým hrdlem celé výroby.

Byla registrována nová očkovací látka proti pneumokokům Synflorix, která přináší rozšíření spektra pokrytých pneumokokových sérotypů o sérotypy 1, 5 a 7F a ruší dosavadní monopol veleúspěšné vakcíny Prevnar. Česká republika přešla na nový distribuční systém vakcín očkovacího kalendáře, avšak nevybředla z legislativního marazmu. Pneumokokové plošné očkování se prosadit stále nedaří.

ZMĚNY OČKOVACÍHO KALENDÁŘE

A DOPADY NA PROOČKOVANOST

H. Cabrmochová

Odborná společnost praktických dětských lékařů ČLS JEP

Rok 2009 přináší změnu očkovacího kalendáře u dětí v podobě zavedení přeočkování proti pertusi ve věkové kategorii 10–11 let. Bohužel se však nepodařilo zajistit dostatek očkovacích látek, první dodávka byla realizovaná v měsíci červnu letošního roku. Odborná společnost provádí šetření v oblasti proočkování dětí proti pertusi s cílem zajistit do budoucna i očkovací látku pro děti, u kterých pominuly kontraindikace pro toto očkování a bylo již aplikováno přeočkování proti dětské přenosné obrně, 5. dávka.

Vyhláškou zrušené přeočkování proti tuberkulóze v 11 letech jistě přispěje k vyšší proočkování u dětí před 11. narozeninami a v budoucnu umožní časnější aplikaci vakcíny proti HPV.

V oblasti nepovinného očkování byla provedena rozsáhlá studie u dětí v jednotlivých ročnících s cílem zjistit skutečnou proočkovanosť. Poprvé tak máme k dispozici statisticky významná data o proočkování proti hepatitidě A, klíšťové encefalitidě, meningokokovým nákazám, očkování proti pneumokokům i mimo rizikové

skupiny, očkování proti HPV u adolescentů a o situaci v očkování proti chřipce u dětí. Z těchto dat je možné čerpat například při plánování mimořádného očkování, jako tomu bylo v případě hepatitidy A. Máme k dispozici data ukazující stoupající zájem o očkování proti pneumokokovým nákazám, dochází k posunu očkování proti klíšťové encefalitidě do vyšších ročníků.

Podkladem pro diskuzi o možné změně očkovacího kalendáře by měla být i data o proočkování u nepovinných očkování, která dosud nebyla k dispozici.

OČKOVÁNÍ PACIENTŮ V ORDINACI PL, SOUČASNÉ MOŽNOSTI A REALITA

I. Karen

praktický všeob. lékař, člen výboru SVL ČLS JEP, odborný garant pro infekologii a ATB

Očkování patří mezi nejúčinnější a nákladově nejefektivnější preventivní opatření. Jak jistě víte, všichni se setkáváme v našich praxích všeobecného praktického lékaře s očkováním pacientů, ať je to povinné očkování, respektive přeočkování proti tetanu, či očkování nepovinné např. proti chřipce anebo očkování vyžádané např. proti klíšťové meningoencefalitidě, žloutenkám typu A či B, méně často proti bakteriální meningitidě, pneumokokům apod. Vzhledem k tomu, že se časy i zvyklosti mění a i všeobecní praktičtí lékaři mají schopnost se přizpůsobit dnešní době a zejména požadavkům ze strany pacienta, vyvstala mj. potřeba vytvoření komplexního materiálu, který by byl jednoduchý, jasný, stručný, přehledný a jednoduše použitelný v praxích všeobecného praktického lékaře. Tento materiál vyšel ve formě Doporučeného postupu a byl přednášen na seminářích SVL ČLS JEP během letošního června ve všech krajích ČR.

Uvedený DP má být tak trochu i návodem a rádcem u hraničních situací jako například očkování u gravidních a kojících žen, dále jak postupovat s očkováním u imunokompromitovaných pacientů, obsahuje dosti významnou část atributů z cestovní medicíny či samostatnou část prevence a léčbu cestovních průjmů.

DP nenahrazuje ani zdaleka podrobné učebnice o očkování, ale spíše jsme se zaměřili na ta očkování, která je možno realizovat v ordinacích všeobecných praktických lékařů pro dospělé, jako je očkování proti tetanu, chřipce, invazivním

pneumokokovým nákazám, hepatitidám typu A i B, klíšťové meningoencefalitidě, meningokokovým nákazám, proti varicele, černému kašli, ale i proti lidskému papilomaviru.

OČKOVACÍ SCHÉMATA V EVROPĚ

R. Chlíbek

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Univerzální plošná vakcinace je zavedena a prováděna ve všech evropských zemích, přesto zde nalezneme řadu odlišností a národních specifik. Očkovací kalendáře jednotlivých zemí se výrazně liší, nejenom v odstupech mezi dávkami, ale i v počtu dávek a schémat základního očkování. Stále diskutovaný a odlišný zůstává přístup zemí k povinné versus dobrovolné vakcinaci. Opakované snahy Evropského centra pro kontrolu nemocí i Evropské unie o sjednocení a unifikaci očkovacích schémat selhaly a každý stát si zachovává národní schémata podle svých zvyklostí a národních doporučení. Mezi současné změny imunitizačních strategií v Evropě patří:

- přechod z živé vakcíny proti poliomyelitidě (polio) na neživou v polio free regionu (přesto se živá ještě v řadě evropských zemí používá),
- přechod z celobuněčné vakcíny proti pertusi na acelulární,
- zavádění hexavakcíny proti 6 základním dětským nemocem,
- ústup od celoplošného očkování proti tuberkulóze (TBC),
- nové přeočkování proti pertusi v adolescentním a dospělém věku,
- rozšiřování plošné vakcinace proti hepatitidě B (VHB),
- snahy o zvýšení proočkovanosti dětí proti sezonní chřipce,
- zavádění plošné vakcinace proti lidským papilomavírům a pneumokokům,
- postupný nárůst univerzální vakcinace proti varicele,
- nárůst zemí s doporučením očkování kojenců proti rotavírům.

Poměrně velká variabilita je v očkování proti pertusi. Jsou používána 4dávková, 5dávková (ČR) i 6dávková schémata. Jsou státy doporučující přeočkování každých 10 let a státy zavádějící jedno dospělé přeočkování. Až 12 zemí střední a východní Evropy univerzálně očkuje proti TBC,

naopak pouze 1 stát v západní Evropě. 7 států univerzálně očkuje proti varicele, 43 z 52 evropských zemí univerzálně očkuje proti VHB, prakticky všechny státy západní Evropy univerzálně očkují kojence proti pneumokokům. Naproti tomu pouze 2 státy univerzálně očkují proti rotavírům a ostatní státy to mají jenom jako doporučená očkování. Proočkovanost proti difterii, tetanu a pertusi se v Evropě pohybuje od 83 % (Rakousko) do 99,6 % (Lucembursko), proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám od 80 % (Rakousko) do 100 % (Dánsko).

S narůstající migrací evropské populace a přílivem cizinců se setkáváme s dětmi, očkovanými podle schémat rodných zemí. U nich je nezbytné doplnit chybějící očkování, v případě chybějícího průkazu aplikovaných dávek k nim přistupovat jako k neočkovaným a zahájit kompletní očkování.

OČKOVANIE PROTI KLIŠŤOVEJ MENINGOENCEFALITÍDE

H. Hudečková,¹ V. Švihrová,¹ M. Avdičová²

¹ JLF UK, Ústav verejného zdravotníctva, Sklabinská 26, 037 53 Martin

² RÚVZ, Cesta k nemocnici 1, 975 56 Banská Bystrica

Úvod

Klíšťová encefalitída je vírusové ochorenie centrálného nervového systému vyvolané flavivírusmi. Ochorenie môže mať mierny priebeh. V 35 – 58% prípadov je priebeh ochorenia závažný s dlhotrvajúcimi neurologickými ťažkosťami, letalita je popisovaná v závislosti od klinického priebehu v 0,5 – 20% prípadov. Cieľom našej práce bolo vykonať epidemiologickú analýzu výskytu klíšťovej encefalitídy na Slovensku za roky 1997–2008 a pokúsiť sa o vyhodnotenie očkovania v našej populácii.

Materiál a metodika

Vykonalí sme analýzu pacientov s diagnózou klíšťová encefalitída nahlásených za obdobie rokov 1997–2008. Údaje boli získané z Epidemiologického informačného systému Úradu verejného zdravotníctva Slovenskej republiky (ďalej len EPIS). Vyhodnotenie očkovania v našej populácii sme urobili z dostupných údajov o predaji. Na hodnotenie zistených výsledkov sme použili deskriptívne metódy štatistickej analýzy, program excel a štatistický program SPSS verzia 11.0.

Výsledky

Za sledované obdobie bolo v Slovenskej republike evidovaných v EPIS 849 prípadov ochorenia s diagnózou klíšťová encefalitída. Chorobnosť na klíšťovú encefalitídu má v Slovenskej republike v ostatných 12 rokoch len mierne narastajúci trend. Najväčší výskyt v Slovenskej republike je v sledovanom období rovnako evidovaný v mesiacoch jún a júl s postupným poklesom až do novembra. Podľa našich zistení bol v sledovanom období najvyšší výskyt ochorenia v údolí Váhu po okres Žilina, v okrese Nitra a Košice. V uvedených oblastiach sme však nezistili štatisticky významné zmeny trendu vývoja chorobnosti.

Záver

V Slovenskej republike podľa Vyhlášky MZ SR č. 585/2008 je nariadené povinné očkovanie u zamestnancov virologických laboratórií, v ktorých sa pracuje s vírusom klíšťovej encefalitídy. Na základe rozhodnutia ošetrojúceho lekára je ďalej odporúčané očkovanie u osôb, ktoré sú profesionálne vystavené zvýšenému nebezpečenstvu klíšťového zápalu mozgu. Očkovaciu látku v týchto prípadoch od januára 2009 hradí zamestnávateľ. Očkovanie našich obyvateľov, žijúcich v endemických oblastiach, zostáva na rozhodnutí každého občana.

JAK OVLIVNILO OČKOVÁNÍ VÝSKYT KLÍŠŤOVEJ MENINGOENCEFALITÍDY V ČESKÉ REPUBLICE

J. Havlík

V prvých letech po druhé světové válce došlo ke sporadickým, ale i epidemickým výskytům klíšťové meningoencefalitídy (KME) ve více oblastech Československa, Rakouska a Bavorska. Během dalších desetiletí se toto onemocnění postupně rozšířilo do většiny evropských zemí. Závažnost této choroby a stoupající výskyt KME vedly zkrátka po izolaci původce nemoci k pokusům o přípravu ochranné očkovací látky. Účinná spolehlivá a bezpečná vakcína byla připravena ve Vídni Kunzem v roce 1971. Po jejím masovém zavedení v Rakousku byla její efektivnost ověřena výrazným snížením počtu onemocnění. V ČR docházelo každý rok ke stovkám onemocnění KME. Dobrovolné očkování zavedené v ČR v roce

1987 zatím neovlivnilo výskyt onemocnění, jejichž počet spíše mírně stoupá. V letech 2006, 2007 a 2008 došlo v ČR k 2 206 onemocněním KME – z toho bylo 9,11 % dětí do 14 let, 11,52 % mladistvých do 25 let, 76,47 % dospělých do 74 let a 2,9 % starších 74 let. Zemřelo 10 postižených a u dalších došlo k následkům vedoucím k invaliditě. Proočkovanost proti KME v roce 2008 v ČR dosáhla 17 %, ale kolísala v jednotlivých krajích od 7 do 35 %. Aby došlo k postupnému snižování počtu onemocnělých, je nutné v tisku, rozhlasu, televizi i přednáškami propagovat očkování dospělých a upozorňovat na smrtelné či invalidizující průběhy KME v této věkové kategorii.

ŮČKOVÁNÍ RIZIKOVÝCH DĚTÍ

J. Škovránková

Dětské očkovací centrum, Dětská poliklinika FN v Motole

Postvaccinační autoimunní komplikace se objevují velice zřídka v odstupu až 8 týdnů po očkování, a to jak po aplikaci živých, tak neživých vakcín. Jeden typ vakcíny může být spojován s různými autoimunními onemocněními, a naopak jeden typ autoimunní nemoci s různými vakcínami. Kauzální souvislost je stanovena pouze pro ty komplikace, které mají svou paralelu v postinfekční autoimunitě.

Často existuje souvislost mezi akutním infekčním onemocněním a prvou atakou autoimunního onemocnění, takže analogicky vyvstává podezření z této souvislosti i v případě očkování. Teoreticky se v etiologii zvažuje podíl fenoménu molekulární mimikry, nespecifické stimulace jak antigen-prezentujících buněk, tak i vlastních autoreaktivních T a B lymfocytů (bystander activation), sekvistrovaných autoantigenů a genetické dispozice. Při podezření na možnou autoimunní postvaccinační komplikaci je nutno pacienta řádně vyšetřit a vyloučit např. interkurentní infekci.

Kauzální souvislost mezi očkováním a autoimunitou byla stanovena pro případy **postvaccinační neuritidy** a **polyradikuloneuritidy** (GBS) v souvislosti s chřipkovou vakcínou H1N1 v New Jersey 1976, pro případy **postvaccinační trombocytopenické purpury** v souvislosti s očkováním proti zarděnkám a spalničkám, pro případy **artritidy** po očkování proti rubeole

a pro případy **postvaccinační akutní demyelinizační encefalomyelitidy** (ADEM) po morbilové a rubeolové vakcíně.

Podezření z autoimunní neurologické komplikace po očkování proti hepatitidě B – rozvoj demyelinizace v oblasti CNS, se však nepotvrdilo.

Námi navrhovaná kritéria pro určení kauzální souvislosti mezi očkováním a autoimunitou zahrnují časový odstup od očkování 1–8 týdnů, rozvoj klinických příznaků podpořený patologickými nálezy při fyzikálním i laboratorním vyšetření, jednorázový průběh nemoci a potvrzení kauzality této komplikace srovnávacími studii na dostatečně velkém počtu očkovaných i očkovaných pacientů s danou nemocí.

Očkování pacientů s autoimunním onemocněním má svá specifika, která jsou daná jak poruchou imunitních mechanismů u těchto jedinců, tak i imunosupresivní léčbou. V důsledku existující imunopatologie jsou pacienti se systémovými autoimunními onemocněními, jako je revmatoidní artritida, systémový lupus erytematos, spondylitida a další, náchylní jak k bakteriálním, tak virovým infekcím a jejich nemocnost je 2× vyšší než u zdravých osob. Komplikace infekčních nemocí u těchto pacientů jsou rovněž závažnější. Základní podmínkou pro očkování je klidové stadium nemoci.

U dospělých pacientů je doporučeno očkovat neživými vakcínami proti pneumokokovým infekcím, proti chřipce a hepatitidě B. Živé vakcíny jsou kontraindikovány.

U dětských pacientů jsou neživé vakcíny aplikovány bez omezení a kromě pravidelného očkování doporučujeme i očkování proti bakteriálním nemocem a proti chřipce. Živé vakcíny očkujeme u pacientů s orgánově specifickými autoimunními onemocněními a vaskulitidami (např. diabetes mellitus, hematologické autoimunity, Kawasaki, Schönlein-Henochova purpura a další). U systémových onemocnění aplikujeme živé vakcíny jen v případech remise onemocnění při ohrožení pacienta infekčním onemocněním, např. varicelou.

Po očkování pacientů se systémovými autoimunními nemocemi dochází často k selhání vakcinace nebo k tvorbě nižších titerů protilátek.

V akutním stadiu nemoci nebo při relapsu onemocnění lze předcházet infekcím

pasivní imunizací (aplikací specifických a nespecifických imunoglobulinů).

PNEUMOCOCCAL VACCINATION PROGRAMMES FOR ELDERLY AND HIGH-RISK PEOPLE IN EUROPE

D. S. Fedson

Sergy Haut, France

For older adults, pneumococcal infection is an important cause of hospitalization and death. Pneumococcal polysaccharides vaccines (PPV) have been available for 30 years. The currently licensed 23-valent vaccine is immunogenic and very safe. In the 1970s, randomized controlled trials in younger adults showed that PPV prevents invasive pneumococcal disease (IPD), primarily bacteremic pneumonia. However, subsequent prospective clinical trials and their meta-analyses have had insufficient numbers and been unable to show that PPV prevents pneumococcal bacteremia or pneumococcal pneumonia in older adults, the primary group for whom the vaccine is recommended. Nonetheless, observational studies have repeatedly shown that pneumococcal vaccination prevents hospitalization for IPD. In addition, pneumonia patients who have been vaccinated previously have fewer complications, ICU admissions and shorter hospital stays. Because vaccination with PPV does not elicit long-term immunological memory, antibody levels decline and revaccination must be considered after five years. Like primary vaccination, revaccination is very safe.

In most but not all developed countries, pneumococcal vaccination is recommended for persons aged 65 years and older and for younger persons who have underlying medical conditions, including cardiopulmonary diseases, renal disease, diabetes mellitus and conditions associated with immunocompromise, including HIV/AIDS. Vaccine use among individual countries varies considerably for many reasons. Pneumococcal vaccine is usually given during influenza vaccination seasons. The two vaccines can be given safely during the same physician visit, and their protective benefits are additive. PPV usually boosts immunity in persons who have been 'primed' with pneumococcal conjugate vaccine (PCV). Given the threat of pandemic influenza, expert groups suggest that

pneumococcal vaccination should be an integral part of pandemic planning. Several protein-based pneumococcal vaccines have shown promise in experimental studies and might eventually become the foundation for an affordable vaccine that can be used worldwide.

dfedson@wanadoo.fr

INTRADERMAL INFLUENZA VACCINATION - ADVANCED APPROACH TO SEASONAL INFLUENZA IMMUNISATION

C. Vlasich

The intradermal (ID) route of immunization is an attractive alternative route for vaccine administration. Due to the high concentration of specialised immune cells in the dermal layer of the skin, most importantly numerous dendritic cells, and their ability to effectively stimulate an immune response, ID vaccination provides direct and efficient access to the immune system.

An innovative Micro-Injection System, in which a very short and thin needle allows reliable and easy delivery of the antigen dose to the dermal layer of the skin, led to the development of a new intradermal seasonal influenza vaccine as an alternative to intramuscular vaccination.

Clinical studies of the new ID influenza vaccine for adults (9 µg/strain) and elderly (15 µg/strain) were carried out in 11 countries, including approximately 4600 subjects between 18 and 59 years of age and 5200 subjects 60 years of age and above. These phase II and phase III studies showed that the ID influenza vaccine for adults containing 9 µg/strain is as immunogenic as a reference seasonal influenza vaccine containing 15 µg/strain. The ID influenza vaccine for elderly people (15 µg/strain) elicited a superior immune response compared to the influenza vaccine administered intramuscularly.

The ID influenza vaccine is well tolerated and has a good safety profile with no difference in systemic reactogenicity and pain when compared to conventional IM vaccination. The safety of repeated ID vaccination was also assessed and showed no increase in reactogenicity.

Using a simple and reliable Micro-Injection System, Sanofi Pasteur has developed a new intradermal seasonal influenza vaccine as an alternative to

intramuscular vaccination, which could favor an increased vaccine uptake in the coming influenza seasons.

EFFECTS OF THE NATIONAL IMMUNIZATION PROGRAM FOR PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE IN GERMANY

M. Van der Linden

National Reference Center for Streptococci and Institute of Medical Microbiology, RWTH-Aachen, Germany

Background and aims:

In July 2006 a general recommendation for the vaccination with pneumococcal conjugate vaccine (PCV) was issued for all German children up to the age of 24 months. We present the impact of the national immunization program with PCV7 (3+1 doses) on the incidence of IPD in Germany.

Methods:

Since 1997 the German National Reference Center for Streptococci has been collecting isolates of invasive pneumococcal disease (IPD) among children under the age of 16 years. Serotyping was performed using the Neufeld Quellung reaction, MICs were determined according to CLSI criteria. Cases of IPD in children were reported by two independent sources: microbiological laboratories (LSS) and pediatric hospitals (HSS). Serotyping was performed at the German National Reference Center for Streptococci. The population under surveillance was 12,124,937 children under the age of 16 years. Incidence rates with regard to age groups and pneumococcal serotypes are based on capture recapture estimates combining the two reporting sources.

Results:

For children 0-23 mo, in the period Jul 2008-Jun 2009 (n=102), 12 cases caused by PCV7 serotypes were sent for serotyping. In the same period 2005-2006 (n=154) 110 PCV7 cases were sent in. This represents an 83% reduction. The reduction was most significant for serotypes 14 (47 vs. 5), 19F (18 vs. 2) and 23F (12 vs. 1). Serotyped cases with non-PCV7 serotypes increased (44 vs. 90). Similar effects were seen in older age groups. Reports on non-vaccine serotype IPD have increased for all age groups. Since the serotyping rate in the

laboratory reporting system concomitantly increased from 50% to 80%, this is most likely due to increased awareness. The rate of IPD in children under 16 years of age was reduced from 4.0/100,000 pre vaccination to 3.1 post-vaccination. The reduction in incidence was attributed to significant reductions in children younger than two years (20.0/100,000 to 10.7). In this agegroup the incidence of all vaccine serotypes was strongly reduced (4: 0.9 to 0.2; 6B: 1.7 to 0.9; 9V: 0.7 to 0.2; 14: 5.7 to 1.2; 18C: 1.0 to 0.3; 19F: 1.6 to 0.8; 23F 1.7 to 0.2). The incidence of non-vaccine serotypes remained stable. There were no significant changes in IPD incidence among children of 2 years and older. Vaccine coverage for PCV7 among IPD in children 0-23 mo. is currently 11.8%. PCV10 and PCV13 would cover 39.2% and 61.8%. Coverage for children 24-59 mo. is similar, for children 60-191 mo. it is considerably lower.

Conclusions:

Two years after a general vaccination recommendation vaccine-serotype IPD in German children under 2 years of age was strongly reduced. So far, serotype replacement has not been seen.

PANDEMIE A PREVENCE PNEUMOKOKOVÝCH NÁKAZ

R. Prymula

Fakulta vojenského zdravotnictví, Hradec Králové, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Vakcinace proti pneumokokům prokázala historicky svůj jednoznačný význam. Jak u vakcín polysacharidové, tak i konjugované, která umožnila očkování v rizikové kategorii pod dva roky věku. Konjugovaná vakcína má svoji budoucnost i u dospělé populace, neboť právě nyní probíhá rozsáhlá studie právě s touto vakcínou. V současné době je však spektrum vakcinace proti pneumokokům u dospělých omezeno právě na polysacharidovou vakcínu. Co tato vakcinace tedy může současné dospělé populaci přinést? Vakcína může podle některých zdrojů vykazovat nižší účinnost u jedinců s defekty imunitního systému a u osob vysokého věku. Diskutuje se také otázka snížení odpovědnosti, kdy není možné účinně mnohokrát opakovaně aplikovat posilovací dávku. V ostatních případech je však její efekt zcela zřejmý. Zejména v souvislosti s pandemickou chřipkou.

Ukazuje se, že nás pandemická vlna s poměrně značnou pravděpodobností může skutečně během následujících měsíců potkat. Intenzivní produkce pandemické vakcíny neřeší problém všech zemí. Zejména zemí třetího světa, ale i zemí, které z různých důvodů nenakoupily dostatek vakcíny pro svou populaci, kam patří bohužel i Česká republika. Alternativou je právě vakcinace proti pneumokokům, neboť ty odpovídají za nejčastější bakteriální superinfekci a následná frekventní úmrtí, jak se potvrdilo během pandemie v letech 1918–1919.

Další regulérní možnosti jsou virostatika, naopak není možno příliš doporučit vytváření masivních zásob antibiotik. Zajímavou možností jsou statiny, neboť na rozdíl od sezonní chřipky bývají postiženy kategorie mladší, relativně zdravé. U těchto kategorií se s velkou pravděpodobností uplatňuje tzv. cytokinová smrt. Právě statiny mohou tuto hyperreakci utlumit.

SÚČASNÝ STAV OČKOVANIA PROTI ROTAVÍRUSOM NA SLOVENSKU

P. Šimurka,¹M. Štefkovičová²

¹ *Pediatrická klinika, Fakultná nemocnica, Trenčín*

² *Regionálny ústav verejného zdravotníctva, Trenčín*

Na celom svete sú rotavírusové (rotavírus, RV, gastroenteritída - RVGE) infekcie najčastejšou príčinou závažných hnačkových ochorení u dojčiat a malých detí. Počas prvých piatich rokov života sa prakticky každé dieťa infikuje týmto vírusom a to bez ohľadu na sociálno-ekonomickú príslušnosť. V rozvojových krajinách sú 3. najčastejšou príčinou úmrtí na infekčné očkovaním preventabilné ochorenie u detí do 5 rokov, ročne zomiera vo svete viac ako 400 tisíc detí na RV hnačku. Aj keď vo vyspelých krajinách je úmrtnosť na RV infekcie veľmi nízka, ochorenie je hlavnou príčinou ťažkého zvracania a hnačky vedúcej k dehydratácii a hospitalizácii, čím predstavuje významnú ekonomickú záťaž.

Na Pediatrickej klinike FN Trenčín sme pri prospektívnom sledovaní (2006-VI/2009) detí hospitalizovaných pre RVGE zistili incidenciu významne presahujúcu odhady pre EÚ (Soriano-Gabarró M., PIDJ 2006). Pri extrapolácii regionálnych údajov na celoslovenské vychádza v SR odhad 2 438 hospitalizácií detí s RVGE za rok.

Jedinou prevenciou závažnej RVGE je očkovanie. Očkovanie proti RVGE je v SR hradené zdravotnými poisťovňami málo (10 – 20 % ceny vakcíny), podľa očakávania je nízka zaočkovanosť, odhady v roku 2009 hovoria o 6 % zaočkovaných kojencov. Podľa počtu predaných vakcín možno v celom roku 2009 pozorovať stále vzostupný trend, napriek tomu je na súčasné možnosti a odborné odporúčenia očkovanie výrazne podcenené a prevencia zanedbávaná.

Odborníci WHO a aj z Európy (z pediatrických napríklad ESPID, ESPGHAN) v oficiálnych dokumentoch odporúčajú zaradiť RV vakcináciu do celoplošných národných vakcinačných programov. Väčšina európskych štátov nemá zistenú ekonomickú záťaž, ktorú v zdravotníckom systéme RVGE vyvolávajú, preto je ochorenie výrazne podceňované zdravotníckymi pracovníkmi, rodičmi, manažermi zdravotnej politiky a aj samotnými politikmi, ktorí v konečnom dôsledku o zaradení očkovania rozhodujú. Pediatri (hlavne pediatri primárnej starostlivosti), infektológovia a epidemiológovia sú rozhodujúcimi zdravotníckymi profesionálmi, ktorí môžu dokázať význam RV vakcinácie z celospoločenského pohľadu a presvedčiť tých, ktorí o hradení očkovania môžu rozhodnúť – zdravotníckych manažerov, manažerov zdravotných poisťovní, politikov, ale aj rodičov, ostatných zdravotníckych pracovníkov, odborníkov v starostlivosti o dieťa a všeobecne verejnosť a iné významné skupiny (ako sú napr. médiá).

CHŘIPKA JAKO ZOONÓZA

P. Lány, Z. Pospíšil, D. Zendulková, K. Rosenbergová

Fakulta veterinárního lékařství, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Za zoonózu jsou považována infekční onemocnění přenosná z obratlovců na člověka nebo obráceně. O chřipkových virech se dnes všeobecně soudí, že jejich původním hostitelem je některý z vodních ptáků, pravděpodobně divoká kachna. Chřipkový virus se po dobu svého vývoje ukázal schopný mezidruhového přenosu, a to jak na jiné druhy ptáků, tak i na savce. Ve dvacátém století byla u zvířat mimo chřipku ptáků nejznámější chřipka prasat a koní, ale byla zjištěna chřipka např. i u mořských savců. Které animální chřipkové viry mají zoonotický potenciál?

Z obou subtypů virů chřipky koní nebyl u člověka doposud žádný zaznamenán. Vzhledem k nálezům genů viru ptačí i lidské chřipky ve virech chřipky prasat lze usuzovat, že prase je vnímavé i k infekci jak chřipkovými viry ptačího, tak i lidského původu. Dlouho se předpokládalo, že pouze prase je možnou mixační nádobou, kde při současné infekci několika viry dojde k záměně různých genů s potencií nového pandemického viru. K těmto závěrům vedly nálezy receptorů pro ptačí i savčí chřipkové viry v dýchacích cestách prasat. Detekce virů chřipky prasat u lidí to jen potvrzovala. Přelom přineslo až onemocnění lidí ptačí chřipkou po kontaktu s virem H5N1. Tento virus se na člověka přenáší přímo a zatím bez výrazných genetických změn. To mu spolu s nalezením „ptačích“ receptorů pouze hluboko v dolních cestách dýchacích člověka pravděpodobně zatím neumožňuje mezilidské šíření. V očekávání nového pandemického viru chřipky ptačího původu, na člověka adaptovaného buď drobnými mutacemi, nebo vzniklého ze souběžné infekce ptačím a lidským virem, však došlo k překvapení. Tím bylo objevení nového pandemického viru A/H1N1/2009 v Mexiku a USA. Tento virus pochází z prasat, ale je v něm obsaženo i několik genů ptačího a lidského původu, což opět posílilo roli prasete jako mixační nádoby. Jeho předchůdci se objevili u nemocných prasat v USA již deset let před vznikem současného pandemického viru. Zoonotický potenciál pandemického viru A/H1N1/2009 se projevuje i naopak. Jsou již hlášeny případy nakažení prasat a dokonce slepic tímto virem. U uvedených zvířat je zatím zaznamenán jen lehký klinický průběh. Možné nakažení dvou kanadských veterinářů pandemickým virem od nemocných prasat ukazuje na možnost přenosu pandemického viru nejen z lidí na prasata, ale i zpět na lidi. Vzhledem k rostoucí pandemii bude stále častější docházet k přenosům viru z nemocných lidí na prasata a možná i jiné živočichy, kteří mají vlastní chřipkové viry, což může vést k vytvoření nových mutací s dosud neznámým patogenitou pro člověka.

Závěrem lze tedy konstatovat, že některé chřipkové viry relativně často překonávají mezidruhové bariéry, včetně přenosu ze zvířat na člověka a obráceně a tím splňují podmínky pro zařazení jako původci zoonóz.

SELEKTIVNÍ VAKCINACE PROTI TUBERKULÓZE V ČESKÉ REPUBLICE

J. Wallenfels

Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou, FN Na Bulovce, Praha

Poradní sbor hlavního hygienika ČR pro epidemiologii se na svém jednání dne 8. 4. 2009 zabýval stanovením dalšího postupu v provádění BCG primovakcinace v ČR. Jednání bylo vyvoláno v reakci na stanovisko právního oddělení České lékařské komory k návrhu České pneumologické a ftizeologické společnosti ČLS JEP posunout BCG primovakcinaci do druhé poloviny prvního roku věku dítěte. Podle tohoto stanoviska jsou zdravotnická zařízení oprávněna bez souhlasu zákonného zástupce dítěte termín primovakcinace proti tuberkulóze posunout, ovšem až do doby po skončení základního očkování prováděného v rámci pravidelného očkování dětí.

Výsledkem jednání poradního sboru bylo doporučení jmenovat pracovní skupinu odborníků, která měla do konce I. pololetí 2009 připravit návrh novely stávající vyhlášky o očkování, spočívající ve změně dosavadního postupu plošné BCG primovakcinace ve smyslu jejího zrušení nebo přechodu k selektivnímu způsobu jejího provádění.

Tato pracovní skupina byla následně jmenována a v požadovaném termínu návrh novely vyhlášky o očkování připravila. Podle tohoto návrhu by očkování proti tuberkulóze bylo upraveno následovně:

§ 3 Pravidelné očkování proti tuberkulóze

- (1) Očkování proti tuberkulóze se provede u dětí, které mají indikace uvedené v příloze č. 2 k této vyhlášce, nejdříve čtvrtý den a nejpozději do konce šestého týdne po narození dítěte.
- (2) Pokud nelze očkování provést podle odstavce 1, provede se též jen u dětí, které mají indikace uvedené v příloze č. 2 k této vyhlášce, až po skončení základního očkování prováděného v rámci pravidelného očkování dětí; to neplatí, jde-li o děti s neukončeným základním očkováním patřící do dispenzární skupiny kontaktů s aktivní tuberkulózou, které se proti tuberkulóze očkují přednostně před ostatním očkováním. Očkují se jen děti proti tuberkulóze dříve neočkované s negativním tuberkulinovým testem.

- (3) Indikace uvedené v příloze č. 2 zjišťuje a o jejich splnění rozhoduje lékař novorozeneckého oddělení, příj. registrující lékař dítěte.

Příloha č. 2 Indikace očkování proti tuberkulóze

1. Děti patřící do dispenzární skupiny kontaktů s aktivní tuberkulózou.
2. Jeden nebo oba z rodičů dítěte nebo sourozenec dítěte nebo člen domácnosti dítěte měl/má aktivní tuberkulózu.
3. Dítě nebo jeden či oba z jeho rodičů nebo sourozenec dítěte nebo člen domácnosti dítěte se narodil v zemi s vyšším výskytem tuberkulózy. Ministerstvo zdravotnictví uveřejní seznam zemí s vyšším výskytem tuberkulózy každoročně do 30 dnů od aktualizace odhadu Světové zdravotnické organizace výskytu tuberkulózy v jejích členských zemích.

KLINICKÉ FORMY SEZONNÍ, AVIÁRNÍ A NOVÉ CHŘIPKY U ČLOVĚKA

M. Havlíčková, H. Jiřincová, J. Kynčl
Státní zdravotní ústav Praha

Chřipka je akutní, vysoce kontagiózní febrilní onemocnění způsobené virem chřipky typu A a B. Běžně probíhající chřipková infekce odezní i bez specifické lékařské intervence během jednoho týdne. Komplikovaná chřipka se typicky manifestuje jako virová pneumonie, anebo častěji sekundární bakteriální pneumonie. Závažné mimoplicní projevy zahrnují myokarditidu, encefalitidu, myelitidu, aseptickou meningitidu, Guillan-Barré syndrom, myositidu a mnohé další, byť vzácně se vyskytující komplikace.

Sezonní chřipka stejně jako nová, označovaná „pandemická H1N1 2009“ má ve většině případů charakteristický průběh a projeví se jako klasická febrilní epizoda s myalgiemi, artralgiemi a suchým dráždivým kašlem, asi 25 % pacientů má i gastrointestinální příznaky. Řada případů infekce pandemické H1N1 2009 doposud diagnostikovaných v ČR měla vysloveně lehký průběh s nižšími teplotami (pod 38 °C) a celkově velmi mírnými příznaky. Doposud popsané těžké průběhy onemocnění včetně úmrtí u osob mladších věkových skupin a často bez doprovodného chronického onemocnění nejsou pro běžné chřipkové viry typické, a naopak jasně

ukazují na pandemický potenciál nového chřipkového kmene. Je zároveň nutné počítat s tím, že v rámci další pandemické vlny se průběh infekcí může zhoršit.

- Mediálně se zcela odpoutala pozornost od lidských přenosů ptačího viru A(H5N1), který pouze za rok 2009 způsobil 45 infekcí, z nichž 12 bylo smrtelných. Tyto případy jsou hlášeny především z Egypta, Číny a Vietnamu. Klinická manifestace ptačí chřipky u člověka je výrazně odlišná od chřipky sezonní i tzv. nové a velmi často probíhá pod obrazem primární chřipkové pneumonie, multiorgánového selhávání i těžkých neurologických projevů.

LABORATORNÍ ZKUŠENOSTI

S DIAGNOSTIKOU PANDEMICKÉ H1N1 2009 A ZHODNOCENÍ SITUACE V ČR, STRUČNÁ CHARAKTERISTIKA VIRU S AKCENTEM NA ODLIŠNOSTI

H. Jiřincová, M. Havlíčková, R. Limberková, J. Táčner, J. Kynčl, M. Otavová, SZÚ Praha

Od 28. 4. do 6. 9. 2009 bylo v ČR vyšetřeno 1451 osob (1241 v Praze a 210 v Ostravě), ve 229 vyšetřovaných materiálech byl prokázán virus chřipky A pandemické H1N1 2009, v 50 případech byl určen pouze virus chřipky typu A. Ve čtyřech případech bylo potvrzeno, že se jedná o chřipku A lidského původu (v jednom případě import z Mexika), další byly po dohodě s epidemiology uzavřeny jako pravděpodobné případy onemocnění kmenem pandemické H1N1 2009. V naprosté většině případů bylo onemocnění lehké, pouze v jednom případě bylo vážné s nutností hospitalizace, kdy byl pacient těžce dušný, trpěl vysokými horečkami a došlo k rozvoji intersticiální pneumonie.

Dále bude prezentováno:

- Stručné zhodnocení jednotlivých metodických přístupů k diagnostice (ELISA detekce antigenu, „near patient“ testy, real time PCR, zkušenosti s izolací viru), WHO metodická a bezpečnostní opatření.
- Důležité aspekty pro úspěšný průkaz viru, přehled výsledků sérologického vyšetření částí pacientů.
- Přehled konfirmovaných případů v souvislosti s epidemiologickou a klinickou anamnézou a věkem.

- Stručná charakteristika viru A pandemic H1N1 2009, původ, sekvenční odlišnosti.

CESTOVÁNÍ S DĚTMI DO ZAHRANIČÍ – DOPORUČENÁ OČKOVÁNÍ A VZTAH K PRAVIDELNÉMU OČKOVACÍMU KALENDÁŘI

P. Kosina, V. Pellantová, J. Krausová, Š. Rumlarová
*Klinika infekčních nemocí FN a LF UK
v Hradci Králové, Centrum očkování*

Narůstající počet dětí útlého věku cestujících s rodiči do zahraničí s sebou přináší celou řadu problémů spojených s očkováním. Plánované i neplánované déletrvající pobyty v cizích zemích často vedou k odchýlení od schémat stanovených v pravidelném očkovacím kalendáři. V jednotlivých případech může být indikováno zahájení očkování vakcínou Infanrix Hexa již před dosažením 3. měsíce věku, aby dítě bylo před odjezdem alespoň částečně chráněno. Možností je i použití schématu dvou dávek v základním očkování při dodržení maximálního intervalu pro podání booster dávky nebo případné doplnění 4. dávky v časovém odstupu. Aplikaci trivakcíny proti zarděnkám, spalničkám a příušnicím je možné předstoupit před 15. měsíc života tak, aby před vycestováním mělo dítě aplikováno minimálně 1 dávku vakcíny. Často je nezbytné akcelarovat očkování současným podáním více očkovacích látek, jestliže riziko případného onemocnění převyšuje event. vystupňovanější reakce v postvakcinačním období. Ve většině případů je třeba včlenit mezi pravidelné očkování i vakcíny další. Jedná se hlavně o vakcinaci proti pneumokokům a meningokokům. Do vybraných afrických zemí a států Jižní Ameriky je třeba zařadit očkování proti žluté zimnici a proti vzteklině. V zemích s nízkým hygienickým standardem je plně indikováno očkování proti rotavirům, virové hepatitidě A, břišnímu tyfu a choleře. Ve vysoce rizikových oblastech, resp. v situacích, kde není předpoklad dostatečné imunitní odpovědi, je možné podat i pasivní imunoprophylaxi nebo profylaxi medikamentózní. Aktuální je i vakcinace proti běžné chřipce především tam, kde je vysoké riziko nákazy a horší dostupnost pediatrické péče. Ve všech případech je třeba brát v úvahu věk dítěte ve vztahu k předpokládané účinnosti

vakcíny a v neposlední řadě anamnestické údaje o zdravotním stavu a snášenlivosti předchozích očkování.

VROZENÉ IMUNODEFICIENCE A IMUNITNÍ ASPEKTY BCG VAKCINACE

V. Thon

*Ústav klinické imunologie a alergologie
LF MU a FN u sv. Anny v Brně, Univerzitní
centrum pro primární imunodeficiencie*

Primární imunodeficiencie patří k vzácným onemocněním. Diagnostika je založena na imunologických parametrech a genetickém vyšetření. Prevalence vrozených imunodeficiencí je v ČR 5,8 na 100 tisíc obyvatel. Nejčastěji se vyskytují protilátkové imunodeficiencie, následované kombinovanými B a T buněčnými imunodeficiencemi, komplementovými deficiencemi a poruchami fagocytárních funkcí.

V prvních dnech a týdnech po narození se vrozené imunodeficiencie, včetně nejtěžší formy těžké kombinované imunodeficiencie (SCID), klinicky ještě neprojeví. Jak vyplývá z údajů Národní databáze primárních imunodeficiencí, 12 ze 14 dětí s diagnózou SCID referovaných k transplantaci kostní dřeně na kliniku dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol v Praze od r. 1994 bylo očkováno po narození BCG vakcínou. U 9 z nich se projevila reakce na BCG vakcinaci v podobě abscesů, diseminované kožní infekce, miliární bronchopneumonie, BCG osteomyelitidy a generalizované BCG-ózy. U 2 pacientů se manifestovala BCG infekce, včetně diseminované BCG-ózy, až po transplantaci. Děti byly očkovány podle vyhlášky živou vakcínou přesto, že u některých z nich byla pozitivní rodinná anamnéza. Z 12 očkováných dětí 5 zemřelo, 3 před transplantací.

Podobný rozvoj BCG-ózy jako u SCID je také u pacientů s diagnózou chronické granulomatózní choroby (CGD). Zásadní je, že novorozenci po nerozpoznanou imunodeficienci po vakcinaci živou BCG vakcínou umírají, aniž by stačili být správně diagnostikováni a k transplantaci odesláni. Navíc proti tuberkulóze vakcinovaní imunodeficientní novorozenci, u nichž se podaří diagnózu primární imunodeficiencie následně zachytit a transplantaci se podrobit, mají z důvodů nezbytné antituberkulózní léčby komplikovanější

potransplantační průběh.

Komplikace s dosavadním způsobem BCG vakcinace mohou nastat i u imunokompetentních dětí při kombinaci BCG s vakcínou proti hepatitidě B. Tyto interakce však byly eliminovány u tisíců vakcinovaných novorozenců HBsAg pozitivních matek; novorozenci byli, z důvodu onemocnění matky, nejprve očkováni neživou vakcínou proti hepatitidě B a až později BCG vakcínou.

Dodržování zásad epidemiologické surveillance a vakcinace signifikantně snížilo četnost tuberkulózy, včetně rizika rozvoje těžkých forem. V ČR je v současné době prevalence tuberkulózy 8,4 na 100 tisíc obyvatel. Přechodné přerušení BCG vakcinace ve třech krajích v období 1986 až 1993 bohužel vedlo ke zvýšení incidence tuberkulózy a k výskytu nových případů aviárních mykobakterií. Aviární komplex se v současné době stává aktuálním světovým problémem. Uvedené komplikace nebyly pozorovány u vakcinovaných dětí a svědčí o ochranném účinku BCG.

Zabránit komplikacím BCG vakcinace jak u imunokompetentních, tak u imunodeficientních dětí lze nejlépe změnou očkovacího kalendáře vyhláškou MZ ČR. Řešením může být posunutí očkování proti tuberkulóze do období mezi 7. až 12. měsícem věku dítěte a navrácení první dávky hexavalentní vakcíny do 9. týdne věku dítěte s ohledem na pertusi. Tuto změnu očkovacího kalendáře v ČR podporuje jak Česká společnost alergologie a klinické imunologie (ČSAKI), tak Evropská společnost pro primární imunodeficiencie (ESID).

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NR 9035-4.

CHŘÍPKA PRASAT Z POHLEDU VETERINÁRNÍHO LÉKAŘE

Z. Pospíšil, P. Lány, D. Zendulková, K. Rosenbergová

*Fakulta veterinárního lékařství, Veterinární
a farmaceutická univerzita Brno*

Úloha prasat v epidemiologii influenzy je diskutována již od prvního vzplanutí chřipky v chovech prasat v některých středozápadních státech v USA v letech 1918/19. Tehdy onemocněly během několika měsíců miliony prasat a tisíce jich uhynuly. Bylo to v době pandemie tzv. španělské chřipky a již tehdy upozornil

úřední veterinární lékař Koen na podobnost chřipky prasat a chřipky lidí.

Je zajímavé, že při hledání etiologie chřipky byl nejdříve izolován virus influenzy prasat (Shope, 1931) a teprve o dva roky později virus lidské influenzy (Smith aj., 1933). U nás izolovali první chřipkové viry Harnach aj. (1950), hlavní studie chřipkových virů pak prováděli dlouhodobě od roku 1960 Menšík se spolupracovníky.

Influenzové viry byly nejprve řazeny spolu s paramyxoviry do čeledi *Myxoviridae* (řecky myxos znamená hlen) a až později, na základě dalších studií, byly vyčleněny a přeřazeny do samostatné čeledi *Orthomyxoviridae*. U zvířat se na rozdíl od člověka vyskytují jen influenové viry rodu A.

Influenza prasat probíhá nejčastěji jako akutní respirační onemocnění s nepříliš vyhraněnou sezonností. Při klasickém průběhu onemocnění chřipkou prasat dojde po 1- až 3denní inkubační době k nakažení téměř celého stáda. Typickými příznaky onemocnění jsou zejména apatie, deprese, anorexie a brzy i ztráta hmotnosti. Zvířata se odmítají pohybovat a se stoupající teplotou se dále prohlubují všechny symptomy. Teplota u prasat může dosahovat až 41,5 °C a obvykle trvá 2 až 4 dny.

Již v počátečních fázích onemocnění se k horečce přidává suchý kašel, který může být až záchvatovitý, zejména pokud je stádo stresováno a nuceno k pohybu. Dýchání je ztížené, zvyšuje se jeho frekvence a stává se více křečovité. Kašlající prasata často zaujímají polohu sedícího psa. U nekomplikovaných případů onemocnění končí poměrně rychle vyzdravením. Daleko častěji však v podmínkách zemědělského provozu dochází k sekundární bakteriální infekci, kdy kašel přetrvává, mění se v produktivní a dochází až k purulentním výtokům z nosních dutin. Horečka nebývá již tak vysoká a infekce přechází v chronické respirační onemocnění. Komplikující bakteriální mikroflóra bývá nejčastěji *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae* a dříve často zjišťovaný *Haemophilus influenzae suis*, který byl před izolací viru považován za příčinu chřipky prasat, stejně jako *Haemophilus influenzae* (Pfeifferův bacil) u chřipky lidí. Tyto bakteriální infekce značně komplikují průběh infekce a bývají příčinou těžkých pneumonií, snížených přírůstků, úhynů a finančních ztrát.

Někteří autoři zaznamenali v průběhu

epizootie chřipky prasat i poruchy reprodukce (aborty či neonatální úhyny).

Většina izolátů chřipkových virů prasat u nás i ve světě dříve patřila k subtypům A/H1N1. Později však byl u prasat v Hongkongu izolován nový virus A/Hongkong/68 (H3N2), přenesený z lidí, později nazývaný human-like virus influenzy prasat. V roce 1970 byl tento virus izolován také u nás. Koncem 70. let minulého století se v Evropě stal dominantním virem u prasat avian-like A/H1N1, antigenně a geneticky odlišný od klasických A/H1N1 virů prasat, avšak blízce příbuzný virům A/H1N1, izolovaným z kachen. Koncem dvacátého století se v populacích prasat objevily i dva nové viry subtypu A/H1N2.

MOŽNOSTI PREVENCE A PROFYLAXE MALÁRIE

F. Stejskal

Oddělení tropické medicíny 1. LF UK a FN Na Bulovce, Infekční oddělení nem. Liberec

Malárie je stále nejzávažnější tropickou infekcí. V endemických oblastech žije asi 3,3 miliardy osob, ročně onemocní 300–500 milionů lidí, z nichž podle střízlivých odhadů 1 milion umírá. 90 % úmrtí připadá na subsaharskou Afriku, převážně na děti do 5 let věku. Ochrana před malárií u osob žijících v endemických oblastech spočívá především v používání insekticidy impregnovaných moskytiér, aplikaci reziduálních insekticidů v obydlích a včasné léčbě onemocnění. Vzhledem k rezistenci nejzávažnějšího původce *P. falciparum* na běžná antimalarika je nutné ve většině oblastí podávat kombinované preparáty, které obsahují artemisininový derivát (ACT – artemisinine combined therapy).

Snaha o přípravu vakcíny proti malárii začala před více než 30 lety. Vzhledem ke komplexnosti životního cyklu plazmodií by měla ideální vakcína obsahovat epitopy sporozoitů, krevních merozoitů i gametocytů, a tím chránit před vlastní infekcí a průnikem parazita do jaterních buněk (sporozoity). Zároveň by blokovala množení těchto merozoitů v erytrocytech, které překonaly první bariéru, a bránila přenosu infekce (gametocyty). Příprava takových komplexních vakcín nebyla úspěšná a většina kandidátních vakcín je v současnosti namířena proti sporozoitům, především cirkumsporozoitovému proteinu (CSP). Účinnost imunizace iradiovanými

sporozoity byla prokázána v minulosti při pokusech na dobrovolnících, problémem byla krátkodobá imunita. V 90. letech minulého století byla extenzivně testována kolumbijská vakcína SPf66, ale ochrana nebyla dostatečná a vývoj byl ukončen. V současné době má nejslibnější výsledky vakcína RTS,S/AS, která byla vyvinuta ve spolupráci GSK a Walter Reed Army Institute v USA. RTS,S byla připravena rekombinantní technikou a obsahuje část CSP připojeného k HBsAg. Výsledkem je produkce „virus-like“ částic, které ve spojení s nově vyvinutým a vysoce účinným adjuvans AS01 navozují dostatečnou humorální i buněčnou (produkce T_{H1} buněk) imunitu namířenou proti *P. falciparum* i proti viru hepatitidy B. V Africe proběhlo několik klinických studií fáze 1 a 2 s velmi nadějnými výsledky. V květnu 2009 začala rozsáhlá multicentrická studie 3. fáze zahrnující více než 12 000 dětí z 8 afrických zemí. Jestliže se potvrdí dostatečná účinnost a bezpečnost vakcíny z předchozích studií, předpokládá se registrace RTS,S/AS v roce 2011. V první velké studii 2. fáze v Mosambiku v roce 2003 byly více než 2 000 dětí ve věku 1–4 roky aplikovány 3 dávkami vakcíny s odstupem 1 měsíce. Účinnost (efficacy) vakcíny byla následující: 44,9% redukce malarické infekce v období 6 měsíců po aplikaci; 36,3% redukce klinické malárie v období 18 měsíců; 48,6% redukce těžké malárie v období 18 měsíců a 38,3% redukce těžké malárie v období 42 měsíců po aplikaci oproti kontrolní skupině (aplikace HBsAg). Další menší studie u kojenců (n = 340) ve věku 6–10 týdnů prokázala bezpečnost a imunogenitu při současné aplikaci s dalšími vakcínami kojeneckého věku (DTPw, Hib, HBV) zahrnutými do rutinního očkování v Africe (EPI).

Vakcína je určena k ochraně kojenců a dětí v subsaharské Africe před závažným průběhem malárie, ale nechrání zcela před infekcí. Pro cestovatele zůstává nejdůležitější individuální ochrana, tj. nošení vhodného oblečení (světlý nepřiléhavý oděv s dlouhými nohavicemi a rukávy), aplikace repelentů a insekticidů, používání sítí do oken a moskytiér během spánku. Preventivní užívání antimalarik se doporučuje, je-li riziko infekce vysoké. WHO rozděluje malarické oblasti do 4 zón na základě rizika infekce, převažujícího druhu plazmodia, přítomnosti *P. falciparum* v oblasti a jeho citlivosti ke chlorochínu a dalším antimalarikům. V přednášce

budou shrnuta současná doporučení medikamentózní profylaxe podle destinací. Tato doporučení lze nalézt na webových stránkách WHO (www.who.int/ith), CDC (www.cdc.gov), ale mohou se v jednotlivých zemích mírně lišit (www.crm.de, www.malaria-reference.co.uk, www.safetravel.ch).

PRŮJMY CESTOVATELŮ – VÝVOJ CESTOVATELSKÝCH VAKCÍN

Z. Mandáková

Infekční klinika FN Na Bulovce

Více jak 50 % cestovatelů do endemických zemí je postiženo průměrným onemocněním. Ve 20–75 % případů je příčinou enterotoxigenní *E. coli* (ETEC). K přenosu infekce dochází fekálně-orální cestou. Onemocnění vyvolané ETEC většinou trvá 3–5 dní s průběhem od mírné dehydratace až k závažným průběhům podobným onemocnění cholerou. Následkem onemocnění může dojít ke vzniku postinfekčního syndromu dráždivého tračníku.

V současnosti je k dispozici pouze jediná vakcína – Dukoral, která chrání před průměrným onemocněním vyvolaným *Vibrio cholerae* a částečně proti onemocněním vyvolaným ETEC. Tato vakcína je ale registrována pouze pro prevenci cholery.

Klíčovým patogenním faktorem vzniku onemocnění ETEC je termolabilní toxin (LT), který byl použit jako antigen při vývoji vakcíny proti průjmu vyvolanému ETEC. Termolabilní toxin je imunogenní, ale příliš toxický pro orální či nazální podání, proto je antigen aplikován transkutánně uvolněním z náplasti do kůže. V rámci imunitní odpovědi vznikají anti-LT protilátky, které by měly chránit proti onemocnění.

V současnosti probíhá přes 30 klinických studií s novou vakcínou podávanou v náplasti. Ve II. fázi klinické studie provedené u cestovatelů z USA do Mexika a Guatemaly byla prokázána ochrana proti onemocnění u 75 % cestovatelů a signifikantně byla zkrácena délka a frekvence onemocnění u očkovaných, kteří onemocněli. V jiné studii amerických autorů transkutánní aplikace vedla ke vzniku protilátkové odpovědi, nebyla prokázána ochrana před vznikem onemocnění, ale významně byl ovlivněn průběh a délka průměrného onemocnění vyvolaného virulentním LT+/ST+ kmenem ETEC.

Dalším vhodným antigenem k vakcinaci

by mohl být kolonizační faktor CS6 exprimovaný ETEC. V bangladéšské studii byl použit rekombinantní CS6 antigen, po jehož podání byla prokázána slizniční i sérová protilátková odpověď. Ke stanovení ochranného účinku těchto protilátek proti reinfekci či účinnosti preventivní vakcinace jsou potřebné další studie.

V r. 2006 proběhla klinická studie s živou atenuovanou kandidátní vakcínou ETEC kmeny PTL-002 a PTL-003 exprimující kolonizační faktor antigen CFA/II. V klinické studii byla srovnávána imunogenita a bezpečnost vakcín – PTL-003 byl vybrán jako složka budoucí živé orální atenuované ETEC vakcíny.

Dalším významným původcem průměrných onemocnění jsou shigelly. Onemocnění je snadno přenosné fekálně-orální cestou a kontaktem. Pro onemocnění jsou typické vodnaté stolice s příměsí krve a hlenu, křeče v břiše, u osob s malnutricí může onemocnění doprovázet řada závažných komplikací. Ročně ve světě onemocní kolem 120 milionů osob. Odhaduje se, že 500 000 nemocných jsou vojáci a cestovatelé z rozvinutých zemí. Vzhledem k nárůstu rezistence na antibiotika používaná k léčbě shigellózy je snaha o prevenci onemocnění očkováním.

Imunita k shigellám je vázána na somatický antigen O a je typově specifická, což ztěžuje vývoj účinné vakcíny. V současnosti probíhá vývoj konjugovaných polysacharidových a živých atenuovaných vakcín. Dalšími kandidátními vakcínami jsou formalínem inaktivovaná orální, neživá, celobuněčná *S. sonnei* vakcína, u níž probíhá I. fáze klinických studií.

V USA je vyvíjena inaktivovaná celobuněčná vakcína (Activax TM) obsahující antigeny z kampylobakterie, shigelly a ETEC. V brzké době by měly být zahájeny klinické zkoušky s touto vakcínou.

ZKUŠENOSTI S ČINNOSTÍ V OHNISKU VIROVÉ HEPATITIDY A

P. Pazdíora

KHS Plzeňského kraje se sídlem v Plzni

Během r. 2008 bylo v České republice hlášeno 1 655 onemocnění virovou hepatitidou A (VHA), z toho v Plzeňském kraji 34 onemocnění. Zatímco v rámci celé ČR byli významnou rizikovou skupinou nitrožilní narkomani, na Plzeňsku mezi hlášenými nebyl ani jeden. Rozdílná situace

byla zaznamenána i u importovaných onemocnění, v rámci celé republiky tvořila tato onemocnění pouze 4 %, v Plzeňském kraji 17 %.

Při epidemiologickém šetření bylo v Plzeňském kraji podchyceno 950 kontaktů nemocných, 13,6 % z nich bylo již dříve očkováno (max. ve věkové skupině 5–9 let). Mezi dosud neočkovanými mělo pouze 10,3 % pozitivní anti-HAV protilátky, významný podíl séropozitivních byl prokázán až ve věkových skupinách 45 let a výše. Vzhledem k výborné spolupráci epidemiologů a praktických lékařů byla postexpoziční aplikace gamaglobulinu a vakcín zajištěna vesměs do 7. dne od posledního kontaktu s nemocným. I tato rychlost protiepidemických opatření vedla pouze k výjimečným sekundárním onemocněním v ohnisku nákazy, vesměs u nejbližších rodinných příslušníků. Finanční náklady na gamaglobulin, vakcíny a laboratorní vyšetření byly propočteny na 1,9 milionu Kč.

Analýza epidemiologických dat potvrdila výhodnost distribuce očkovacích látek a gamaglobulinu hygienickou službou. Aplikace gamaglobulinu nadále patří mezi účinná postexpoziční opatření v ohnisku VHA.

OČKOVÁNÍ PROTI TETANU

J. Smetana, R. Chlábek, V. Boštíková

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Tetanus je infekční onemocnění vyskytující se po celém světě. Jeho původcem je bakterie *Clostridium tetani*, jejíž spory se vyskytují v půdě. Vstupní branou infekce jsou drobná či větší poranění kontaminovaná půdou (poranění při úrazech, popáleniny, nesterilní operační zákroky apod.). Za vhodných anaerobních podmínek se původce množí a produkuje neurotoxin (tetanospazmin), který způsobuje klinické projevy – svalovou strnulost a křeče. I při nejkvalitnější léčbě je prognóza špatná.

Onemocnění se dnes vyskytuje především v rozvojovém světě, většinou jako tetanus novorozenců. Světová zdravotnická organizace se snaží dosáhnout eliminace novorozeneckého tetanu zaváděním programů očkování žen fertillního věku, včetně vakcinace v graviditě (novorozencek

je několik měsíců chráněn transplacentárně získanými protilátkami od matky) a následným očkováním dětí. Celosvětově byl počet úmrtí na novorozenecký tetanus odhadován na 180 000 v roce 2002.

V rámci Evropské unie je výskyt tetanu na velice nízké úrovni. V roce 2006 bylo hlášeno pouze 163 případů onemocnění, což je méně než 0,04/100 000 osob. Deset zemí (mj. i Česká republika) hlásilo nulový výskyt. Nejvyšší relativní počty případů byly hlášeny ve Slovinsku 0,2/100 000 (pouze 4 případy) a Itálii 0,11/100 000 (64 případů). V rámci věkových skupin byla nejvíce postižena věková skupina > 65 let, ve které bylo hlášeno 114 případů.

V České republice je současná epidemiologická situace velice příznivá. V posledních dvaceti letech byly hlášeny pouze ojedinělé případy tetanu. Jednalo se o osoby ve vyšších věkových skupinách, neočkované nebo s neúplnou vakcinací. Poslední případ novorozeneckého tetanu byl hlášen v roce 1960. Tento stav je důsledkem začlenění očkování proti tetanu do národního imunizačního programu (1953 – vybrané skupiny populace, 1958 – celoplošné očkování dětí).

Ochrana proti tetanu je závislá na tvorbě protilátek (antitoxin). Prodělané onemocnění imunitu nevyvolává. Protekce proti tetanu je možné dosáhnout pouze aktivní (očkování) nebo pasivní (podání tetanického imunoglobulinu) imunizací. Očkovací látky proti tetanu jsou založené na tetanickém toxoidu (toxin zbavený toxicity). Dostupné jsou očkovací látky monovalentní a kombinované (např. se záškrtem a dáivým kašlem).

Vakcinace proti tetanu je v České republice součástí dětského očkovacího kalendáře a provádí se podle vyhlášky č. 537/2006 Sb. o očkování proti infekčním nemocem, resp. vyhlášky č. 65/2009 Sb., kterou se daná vyhláška změnila. V průběhu dětství a dospívání se aplikuje šest dávek vakcín. Základní očkování se provádí podáním tří dávek hexavalentní očkovací látky v době od započatého 13. týdne věku dítěte. Jednotlivé dávky jsou aplikovány v intervalech nejméně 1 měsíc mezi dávkami v průběhu prvního roku života dítěte. Čtvrtá dávka hexavakcíny se aplikuje nejpозději před dovršením osmnáctého měsíce věku dítěte v intervalech nejméně šest měsíců od třetí dávky vakcín. Přeočkování proti tetanu se provádí v době od dovršení pátého do dovršení šestého roku věku

dítěte (kombinovaná vakcína se záškrtem a dáivým kašlem). Další přeočkování proti tetanu se provádí (spolu s přeočkováním záškrtu, dáivého kašle a dětské přenosné obrny) od dovršení desátého do dovršení jedenáctého roku věku dítěte. Následuje pravidelné přeočkování 1 dávkou monovakcíny proti tetanu vždy v intervalu 10–15 let. Základní očkování proti tetanu u dospělých se provádí třemi dávkami podanými v intervalech druhá dávka za 6 týdnů po první a třetí dávka za 6 měsíců po druhé.



VIROVÁ HEPATITIDA A U DĚTÍ

Z. Blechová,¹ M. Trojánek,¹ M. Podojilová,² Z. Mandáková,² V. Marešová¹

¹ I. infekční klinika UK 2. LF, FN Na Bulovce, Praha

² Infekční klinika, FN Na Bulovce, Praha

Úvod:

V posledních letech byl v ČR výskyt virové hepatitidy A (VHA) sporadický, ve většině případů se jednalo o importované nákazy, ovšem od května 2008 byla zaznamenána zvýšená aktivita onemocnění. Celkový počet potvrzených případů v minulém roce dosáhl 1 655. Významně převažovali dospělí, dětí bylo pouze 203. Nejvíce případů bylo zaznamenáno ve věkové skupině 25–34 let (393). Mezi regiony s nejvyšším počtem případů patřila Praha (878 případů) a Středočeský kraj (206). Dvě onemocnění skončila úmrtím.

Materiál a metody:

V retrospektivní studii v období květen 2008 – květen 2009 byla sledována epidemiologická a klinická data dětí ve věku 0–18 let přijatých na I. infekční kliniku FN Na Bulovce. Akutní infekce byla prokázána detekcí specifických anti-HAV IgM protilátek. Cílem studie bylo srovnání průběhu onemocnění a hodnot markerů jaterního postižení u symptomatických, asymptomatických a očkovaných pacientů s VHA.

Výsledky:

Ve sledovaném období bylo hospitalizováno 119 dětí (z toho 69 chlapců a 50 dívek) s průměrnou délkou hospitalizace 6 dní. Věkový medián souboru byl 8 let, nejvíce nemocných bylo ve věkové kohortě 5 až 9 let. Kontakt s onemocněním VHA v rodině byl zaznamenán u 71 pacientů, 20 pacientů

udávalo jiný kontakt s onemocněním (školy, tábory) a 28 pacientů si nebylo vědomo žádného kontaktu s nakažou. Symptomatický průběh byl zaznamenán u 80 pacientů (67 %) s nejčastějšími příznaky: ikterus a subikterus (59 pacientů), bolest břicha (39), zvracení (38), tmavá moč (37), subfebrilie (29) a febrilie (25). Na základě zvýšeného zdravotního dozoru bylo odesláno k hospitalizaci 39 pacientů (33 %) s asymptomatickým průběhem (IgM HAV+). U 15 z nich byly zjištěny i elevace aminotransferáz, z toho 12 pacientů mělo hodnoty ALT vyšší než 5 μ kat/l. Věkový medián ve skupině s asymptomatickým průběhem byl 5 let, ve skupině symptomatických pacientů 9,5 let. Mediány hodnot aminotransferáz AST a ALT byly 9,92 μ kat/l a 25,4 μ kat/l u symptomatických pacientů a 0,91 μ kat/l a 0,97 μ kat/l u asymptomatických pacientů. Medián hladin bilirubinu v séru u symptomatických pacientů byl 55,5 μ mol/l a 10,5 μ mol/l u asymptomatických, u nichž se pokaždé jednalo o anikterickou formu VHA. Relaps onemocnění nastal ve 3 případech (u 2 symptomatických a 1 asymptomatického pacienta). Proti VHA bylo očkováno 22 dětí, z toho 19 jako kontakty v rámci zvýšeného epidemiologického dozoru pravděpodobně však v inkubační době onemocnění (2–30 dní před začátkem obtíží, medián 14 dní) a 3 preventivně bez epidemiologických souvislostí. U 18 očkovaných pacientů byla zaznamenána hodnota ALT vyšší než 5 μ kat/l, u 1 pacienta nastal relaps onemocnění. U očkovaných pacientů, u nichž došlo k rozvoji akutní infekce, nebyl zaznamenán signifikantně lehčí průběh onemocnění v porovnání s neočkovanými pacienty.

Závěr:

Retrospektivní studie prokázala význam aktivního vyhledávání a sledování kontaktů s nakažou. Epidemiologicky významným rizikem pro přenos nákazy byl blízký kontakt v rodině. Třetina nemocných byla aktivně vyhledána a odeslána k hospitalizaci s asymptomatickou formou onemocnění. Jejich věkový medián byl 5 let. Avšak i u části těchto pacientů posléze byla prokázána anikterická forma s elevací jaterních enzymů. Právě tito pacienti mohou být potenciálním zdrojem dalšího šíření nákazy. Otázkou se jeví profylaxe vakcínací u kontaktů a její časnost.

Vzhledem k obecně nízké promořenosti je vhodné při výskytu VHA očkovat zejména děti předškolního věku. Další diskutovanou otázkou je plošná vakcinace.

VIROVÉ HEPATITIDY A INTRAVENÓZNÍ UŽIVATELÉ DROG

M. Schejbalová, A. Slámová, I. Holcátová, D. Horáková, L. Šímová, M. Hlubínková, R. Matějková

Ústav hygieny a epidemiologie, 1. LF UK

Hlavním tématem našeho sdělení je nitrožilní aplikace drog a virové hepatitidy. Šetření bylo zaměřeno především na to, v jaké míře dodržují nitrožilní narkomani „zásady správné intravenózní aplikace drog“, a to zejména ve vztahu k šíření virové žloutenky typu B a C.

Způsob aplikace drogy má rozhodující efekt na rychlost a intenzitu účinku látky, na míru intoxikace a náchylnost k závislosti. S jednotlivými způsoby aplikace drog jsou spojena různá rizika poškození organismu. Ta největší souvisejí právě s intravenózní aplikací (i.v.), kterou přesto většina problémových uživatelů preferuje. O i.v. aplikaci lze s určitostí tvrdit, že se jedná o nejrizikovější způsob aplikace, se kterým je spojena řada zdravotních komplikací a rizik (povrchové a invazivní infekce, orgánová a systémová poškození, infekční nemoci).

Nejčastějšími infekcemi mezi i.v. uživateli drog jsou infekce kůže a měkkých tkání, kostní a kloubní infekce, infekční endokarditidy, nekardiální vaskulární infekce, plicní infekce, infekce centrálního nervového systému a oční, infekce virem HIV, ostatní sexuálně přenosné nemoci a zejména pak virové hepatitidy.

Virové hepatitidy (VH) představují významné zdravotní riziko nitrožilní aplikace drog. Hlavním důvodem nákazy VH je nedodržování „správných zásad intravenózní aplikace drog“, mezi které patří:

- dezinfekce
- sterilní nádobíčko
- nesdílení jehel
- 1 jehla, 1 nástřel
- bezpečná likvidace injekčních stříkaček a injekčního materiálu
- krytí místa vpichu

Nejohroženější skupinou uživatelů drog jsou tzv. experimentátoři, kteří neznají účinky a dávkování drog a zároveň

nedodržují výše uvedené zásady. Málokdo z narkomanů si uvědomuje, že nakazit se může, i když si „nádobíčko“ půjčí jen jednou. Dalším problémem experimentátorů a začínajících intravenózních uživatelů drog je, že téměř nenavštěvují příslušná centra a zařízení, kde je možno v rámci prevence šíření infekčních nemocí získat mimo jiné i sterilní injekční prostředky.

PNEUMONIE V DĚTSKÉM VĚKU – VÝZNAM VAKCINACE

M. Vacková, I. Hanovcová, V. Boštíková, M. Šplíňo

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Třebešská 1575, Hradec Králové

Pneumonie usmrtí ve světě ročně více dětí než HIV, spalničky a malárie. Odhaduje se, že ročně zemře následkem pneumonií více než 1,8 milionů dětí.

Jako etiologické agens pneumonií u dětí je nejčastěji uváděn *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae typ b*. U HIV pozitivních dětí do šesti měsíců věku dominuje jako původce pneumonií *Pneumocystis jiroveci*.

WHO a UNICEF vypracovaly v roce 2007 plán GAPP (Global Action Plan for the Prevention and Control of Pneumonia), jehož cílem je zvýšená kontrola nad výskytem pneumonií u dětí.

WHO podporuje:

- imunizaci proti
 - hemofilovým infekcím (Hib)
 - pneumokokům
 - spalničkám
 - pertusi
- péči o nemocné s pneumonií (case management guidelines)
- kojení alespoň 6 měsíců
- snížení znečištění v domácnostech (indoor air)
- profylaxi cotrimoxazolem HIV pozitivních dětí

Zvířecí rezervoár hemoragických horeček Ebola a Marburg, kaloň egyptský – západní Afrika

Ebola and Marburg Hemorrhagic Fever Animal Reservoir, Egyptian Fruit Bat – West Africa

prof. MUDr. Miroslav Šplíno, DrSc.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, UO Hradec Králové

Vakcinologie 2010;4:37-8.

Hemoragická horečka Marburg byla poprvé popsána v roce 1967 v průběhu epidemie v laboratořích v Marburgu a Frankfurtu a následně v Srbsku v Bělehradě. Při šetření bylo zjištěno, že zdrojem byly africké zelené opice importované pro potřeby výzkumu a přípravy vakcíny proti polio. Za devět let poté byl izolován a popsán příbuzný virus Eboly v souvislosti s vyvoláním smrtelné hemoragické horečky v blízkosti řeky Ebola River v Kongu (dříve Zaire) (1, 2).

Viry Ebola a Marburg vyvolávají těžkou formu hemoragické horečky se zvracením, průjmami, krvácením do zažívacího traktu a vysokou smrtností, která se pohybuje v rozsahu 25–90 %.

V posledních deseti letech vědecké týmy epidemiologů, virologů a ekologů vyšetřily tisíce vzorků odebraných od různých zvířat s cílem průkazu přírodního rezervoáru hemoragických horeček v Africe (snaha o průkaz protilátek, antigenů nebo izolace původce). Studium epidemiologických souvislostí hemoragických horeček u jednotlivých importovaných případů i při epidemiích vedlo pracovníky k opakovaným úvahám o úloze netopýrů jako zdroje nákazy a rezervoáru (1, 6, 7).

V červenci až září 2007 probíhala u horníků v Kitaka Cave epidemie Marburgské horečky. Výsledky šetření

epidemie byly zveřejněny až v červenci 2009. Virus hemoragické horečky Marburg byl izolován od „zdravých“ netopýrů druhu *Rousettus aegyptiacus* odchycených v jeskyni Kitaka Cave v Ugandě. K infekci docházelo při přímém kontaktu s netopýry. U *Rousettus aegyptiacus* byla detekovaná RNA Marburg viru u 31 ze 611 – 5,1 %; byly prokázány pozitivní protilátky v sérech a z tkání netopýrů byl izolován Marburg virus. Viry izolované od infikovaných horníků a od netopýrů se lišily v 21 % genomů.

V průběhu epidemie byly zaznamenány rovněž případy, kdy k infekci došlo při kontaktu s infikovanými opicemi, šimpanzi či jinými primáty. Nebylo přesně objasněno, jak se tato zvířata nakazila virem – nejpravděpodobněji však při konzumaci ovoce kontaminovaného slinami nebo jinými tělními tekutinami netopýrů. Nebyl bezpečně potvrzen vertikální přenos Marburg viru u *Rousettus aegyptiacus*. Je velmi pravděpodobné, že se uplatňuje horizontální přenos mezi vnímavými netopýry podobně jako u Hendra a Nipah viru – možný přenos močí nebo trusem netopýrů.

V roce 2005 byla publikovaná v Nature zpráva o asymptomatickém nosičství Eboly viru u třech druhů netopýrů v západní Africe. V květnu 2009 byly na

ProMEDu prezentovány nové skutečnosti z retrospektivního vyhodnocení rozsáhlé epidemie Eboly, která proběhla v roce 2007 v oblasti Kasai a Kasai Occidental v Kongu. Vedoucí týmu, Eric Leroy, se účastnil šetření epidemie již v roce 2005, kdy byla vyslovena hypotéza, že Fruit Bats mohou být přírodním rezervoárem Eboly viru (Centre for Medical Research in Franceville, Gabon). Indexovým případem byl muž, který zakoupil netopýra na trhu, infikoval se a onemocněl. Onemocnění přežil, ale jeho čtyřletá dcerka po krátkém průběhu zemřela. Průběh epidemie a epidemiologické souvislosti byly přehodnoceny, včetně ekologie netopýrů, s cílem posoudit, zda byly přímým zdrojem či vektorem Eboly pro lidi. V epidemii onemocnělo více než 260 osob, z nichž 186 zemřelo (8).

Na konferenci vědeckých pracovníků zveřejněné na ProMEDu 2. 10. 2009 (Gabons International Center of Medical Research – Franceville, Special Pathogens Branch of the Centre of Disease Control and Prevention, Atlanta a France's Institute of Development Research) byly prezentovány údaje, že rezervoárem hemoragických horeček Ebola a Marburg jsou netopýři. Všechny epidemiologické a ekologické souvislosti prozatím nejsou známy. Je žádoucí další studium cirkulace původců v populacích netopýrů (1).



Obr. 1 *Rousettus aegyptiacus* sídlící v jeskyni



Obr. 2 *Rousettus aegyptiacus* na stromě

Pracovní tým výše citovaných ústavů vyšetřil celkem 2 147 vzorků krve od devíti druhů netopýrů. Studie probíhala od roku 2003 do 2008, a to ve třech regionech Gabunu a v endemické oblasti epidemického výskytu Eboly v severním Kongu. Pouze u vzorků odebraných od netopýrů Egyptian Fruit Bat (*Rousettus aegyptiacus*) byly prokázány protilátky proti Ebola a Marburg viru a vyslovena hypotéza, že tento druh je pravděpodobně přirozeným hostitelem obou virů.

Tento druh egyptských netopýrů s buldočí hlavou a ušima se vyskytuje v Egyptě podél Nilu, napříč subsaharskou oblastí, ve východním Středomoří a na Středním Východě. Bylo potvrzeno, že některé druhy netopýrů mohou příležitostně hnízdit na stromech, dávají však přednost osídlení jeskyň, dolů a hrobů. Na ovocných stromech se zdržují v noci při vyhledávání potravy (1, 2, 6, 7) (Obr. 1, 2).

Ebola virus může cirkulovat v přírodním prostředí mezi jedním nebo více druhy netopýrů „Fruit Bats“ cestou kontaminovaných slin, které ulpívají na ovocných zbytcích. Je nutno podotknout, že v předchozích nejméně třech epidemiích Eboly nebyla exaktně prokázána epidemiologická souvislost s Fruit Bats. I nadále existuje řada ekologických a epidemiologických souvislostí, které nebyly objasněny. Publikace dalších poznatků se očekává v nejbližší době.

V průběhu studie byl pozorován extrémně vysoký roční výskyt *Rousettus aegyptiacus* a jejich migrace na jihovýchod k řece Lulua River. Migrující netopýři zůstávali na místě i několik týdnů (duben–květen), hnízdili na ovocných stromech, ale i na palmách

zrušených plantážích. Byli masově vybiti místními vesničany jako zdroj obživy.

Získané skutečnosti podporují hypotézu, že masivní sezonní výskyt Fruit Bats a vysoká teplota jsou v přímé souvislosti s explozivní epidemií Eboly.

Souhrn

Po celá desetiletí nebyl znám přírodní rezervoár hemoragických horeček Ebola a Marburg. Po dlouhodobém sledování Fruit Bats *Rousettus aegyptiacus* bylo prokázáno, že jsou přírodním rezervoárem hemoragických horeček. Z četných pozorování vyplývá, že osídlují jeskyně a doly a příležitostně hnízdí na ovocných i jiných stromech. Poprvé byl izolován virus přímo od divokých odchycených netopýrů.

V březnu 2009 vědečtí pracovníci popsali souvislosti přímého spojení výskytu hemoragické horečky Ebola s přírodním rezervoárem *Rousettus aegyptiacus*. V říjnu 2009 bylo potvrzeno, že Ebola a Marburg virus cirkulují simultánně v populaci netopýrů v Gabunu. Z dosavadních pozorování vyplývá, že přímý přenos Eboly a Marburg viru z netopýrů na lidi není tak častý, resp. „je málo efektivní“. K nákaze lidí pravděpodobně častěji dochází při kontaktu s infikovanými primáty.

Předpokládá se dlouhodobá cirkulace virů v rezervoárovém hostiteli s velkou populací netopýrů s konstantním přílivem naivní populace. Species je široce rozšířen v Africe s rozsáhlými koloniemi ve východní Africe a v západní Ugandě.

Pro objasnění dalších epidemiologických souvislostí chybí longitudinální studie kolonií infikovaných *Rousettus aegyptiacus*,

včetně studia dynamiky imunitního statutu, vylučování viru v závislosti na věku a sledování proliferace v tkáních netopýrů. Při vyšetření omezeného počtu netopýrů a současném stavu poznání se nelze exaktně vyjádřit k efektivitě přenosu infekce slinami, močí nebo trusem.

Literatura

1. A ProMED-mail post. Ebola and Marburg hemorrhagic fever, Egyptian Fruit Bat – West Afrika. Pro-MED-mail 2009. Accessed 2 October 2009.
2. A ProMED-mail post. Ebola and Marburg hemorrhagic fever, Fruit Bat – Democratic Republic of Congo, 2007. Pro-MED-mail 2009. Accessed 29 May 2009.
3. A ProMED-mail post. Marburg virus, Egyptian Fruit Bat – Uganda. Pro-MED-mail 2009. Accessed 31 July 2009.
4. A ProMED-mail post. Marburg hemorrhagic fever – Angola: Age distribution. Pro-MED-mail 2009. Accessed 31 March, 2005.
5. CDC Assists in Public Health Response to Marburg Hemorrhagic Fever Outbreak in Angola. 24 May, 2005. Available from: www.cdc.gov/
6. Response to Imported Case of Marburg Hemorrhagic Fever, the Netherlands. 8 August, 2009. Available from: www.cdc.gov/
7. Outbreak Postings . 17 July, 2009. Available from: www.cdc.gov/
8. Leroy EM, Epelboin A, Mondonge V, et al. Human Ebola outbreak resulting from direct exposure to fruit bats in Ludvo, Democratic Republic of Congo, 2007. Vector-borne and Zoonotic Diseases; 28 March, 2009. Available from: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/vbz.2008.0167>

prof. MUDr. Miroslav Šplíno, DrSc.
Katedra epidemiologie
Fakulta vojenského zdravotnictví UO
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
E-mail: splino@pmfhk.cz

V. Hradecké vakcinologické dny 2009

The 5th Symposium of Vaccinology in Hradec Králové 2009

doc. MUDr. Roman Chlíbaek, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové

Vakcinologie 2010;4:39-40.

Ve dnech 1.–3. 10. 2009 se v Hradci Králové konala jubilejní, již pátá celostátní konference Hradecké vakcinologické dny s mezinárodní účastí.

Letošní konference proběhla pod patronací České vakcinologické společnosti ČLS JEP a dalším významným organizátorem byla Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany v Hradci Králové. Záštitu nad konáním konference převzal primátor města Hradce Králové pan Ing. Otakar Divíšek a hlavní hygienik ČR – náměstek ministra zdravotnictví pan MUDr. Michael Vít, Ph.D, který spolu s děkanem Fakulty vojenského zdravotnictví UO konferenci i slavnostně zahájil. Konferenci slavnostně zahájili také předsedové a členové tří odborných společností České lékařské společnosti JEP (Česká vakcinologická společnost, Společnost pro epidemiologii a mikrobiologii, Česká společnost infekčního lékařství a Odborná společnost praktických dětských lékařů).

K účasti na konferenci bylo celkem registrováno 400 účastníků z celé České republiky, včetně početných účastníků ze Slovenska. Během konference zaznělo 30 většinou vyžádaných přednášek od předních českých odborníků, včetně 3 vyžádaných přednášek zahraničních účastníků z Francie a Německa. Účastníci měli možnost také aktivně vystoupit v posterové sekci. Součástí konference byla i 2 satelitní sympozia.

Organizátoři připravili zajímavý odborný program a zároveň poskytli prostor k neformálním diskuzím, osobním setkáním a navázání kontaktů. Během konference bylo možné získat nové a praktické informace z oboru vakcinologie, které jistě najdou uplatnění v preventivní péči o pacienty. Uplynuly již dva roky od registrace HPV vakcíny. K dispozici je řada nových údajů o imunogenitě a účinnosti a začíná se více hodnotit dopad HPV vakcinace do klinické praxe.

V letošním roce byla představena nová 10valentní konjugovaná vakcína proti pneumokokům a k registraci se připravuje další 13valentní vakcína. Stoupající zájem o pneumokokovou vakcinaci tak získal rozšířené možnosti ve výběru očkovačích látek. Od 1. 1. 2010 se zavádí nové očkování právě proti pneumokokům do národního očkovačích kalendáře. Toto očkování bude historicky první v rámci kalendáře, které nebude povinné a bude hrazeno ze zdravotního pojištění. Očkovačích kalendář doznal i v roce 2009 změn souvisejících se zavedením nového přeočkování 10–11letých adolescentů proti pertusi, spolu s očkováním proti poliomyelitidě, difterii a tetanu. Tím došlo také ke změně v doporučení prvního přeočkování proti tetanu v dospělosti. Z doporučených očkování zůstává stále významným očkování proti klíšťové encefalitidě, což podporuje skutečnost nejvyšší české incidence tohoto onemocnění v Evropě. Objevila se



první data z celorepublikové surveillace proočkování dětí u nepovinných očkování proti hepatitidě A, klíšťové encefalitidě, meningokokovým nákazám, pneumokokům, proti HPV a jedny z prvních údajů v očkování proti chřipce u dětí.

Možnosti aplikace vakcín jsou neustále rozšiřovány a příkladem je nově zaváděná intradermální vakcína proti chřipce, která by mohla být k dispozici pro sezónu 2010/2011. Zrušení přeočkování proti TBC vedlo k neustálým diskuzím o správnosti tohoto kroku, včetně plánování úplného zrušení očkování proti TBC v ČR. Proto byly zařazeny prezentace k očkování proti TBC. Nová pandemie chřipky je spojena s rokem 2009. Animální původ této pandemie byl důvodem k pozvání předních českých veterinářů tak, aby mohlo dojít k výměně znalostí a současných skutečností o humánních a zvířecích aspektech nové chřipky. Konečně stoupající zájem o cestovatelská očkování, který se promítá nejenom do dospělých, ale stále častěji i do dětské vakcinace, byl součástí dalších prezentací.

Tato témata a řada dalších byla přednesena na letošní hradecké konferenci. I letos byly připraveny názory a zkušenosti vybraných špičkových zahraničních přednášejících v samostatném bloku



prezentací v angličtině. Více času než v předcházejících letech bylo věnováno kulatému stolu otázek a odpovědí. Mezi diskutující byli poprvé pozváni zástupci distribuční společnosti, která je odpovědná za dodávky vakcín lékářům.

Všechny prezentace z konference 2009 lze nalézt na <http://www.pmfhk.cz/Prednasky/prednasky.htm>.

V. Hradecké vakcinologické dny lze jistě označit za úspěšné a nezbývá nic jiného než se těšit na ty příští, v pořadí šesté, které

věříme, že budou stejně hojně navštěvované a odborně ceněné jako ty v roce 2009.

doc. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.
Fakulta vojenského zdravotnictví UO
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: chlibek@pmfhk.cz

VI. Hradecké vakcinologické dny se budou konat ve dnech 30.9.-2.10. 2010 v Kongresovém centru Aldis, Hradec Králové.



Německé imunizační schéma German Immunization Schedule

Vakcinologie 2010;4:41.

	DTaP	IPV	Hib	HepB	PCV7	MenC	MMR	Var	dTaP	HPV
Při narození				Ano ¹⁺³						
2 měsíce	Ano ¹	Ano ¹	Ano ¹	Ano ¹	Ano					
3 měsíce	Ano ¹	Ano ¹⁺²	Ano ¹⁺²	Ano ¹⁺²	Ano					
4 měsíce	Ano ¹	Ano ¹	Ano ¹	Ano ¹	Ano					
11–14 měsíců	Ano ¹	Ano ¹	Ano ¹	Ano ¹	Ano		Ano ⁶	Ano		
11–23 měsíců						Ano ⁵				
15–23 měsíců							Ano ⁶	Ano ⁶		
5–6 let									Ano	
9–17 let		Ano		Ano ⁴				Ano ⁷	Ano	
12–17 let										Ano ⁸

Německé imunizační schéma z 27. července 2009

- 1 Aplikováno s odstupem nejméně 4 týdny mezi dávkami s vyžadovaným minimem 6 měsíců mezi poslední (11.–14. měsíc) a předposlední dávkou.
- 2 Podáno pouze tehdy, pokud je aplikováno jako kombinace obsahující pertusový komponent (aP), jinak je druhá dávka doporučena ve věku 4 měsíců.
- 3 Doporučeno pro novorozence HBsAg pozitivních matek nebo matek s neznámým stavem positivity na HBsAg.
- 4 Primární HepB vakcinace u dříve nevakcinovaných osob a dokončení schématu je u nekompletně očkovaných doporučeno.
- 5 Jedna dávka ve 2. roce života. Neměla by být podána simultánně s MMR + monovalentní varicelovou vakcínou či MMRV.
- 6 Minimální požadovaný interval mezi dávkami je 4–6 týdnů.
- 7 Doporučeno pro ty, kteří předem nebyli očkováni nebo nemocní varicelou.
- 8 Doporučeno pro ženy a aplikováno v třídávkovém schématu 0–2–6 měsíců.

Další komentář

Užití kombinovaných vakcín je všeobecně doporučováno. Musí být využity veškeré lékařské návštěvy k verifikaci stavu očkování a aplikaci vakcíny i mimo data zmíněná v tabulce. dT vakcinace je doporučována každých 10 let po dovršení 18 let věku. Jedna dávka ap vakcíny je

doporučována po dovršení 18 let věku (společně s příští plánovanou dT vakcinací jako dTap).

Historické změny

2007: Zavedení HPV vakcíny do německého očkovacího kalendáře v březnu 2007.

2006: Zavedení pneumokokové vakcíny a meningokokové C vakcíny do německého očkovacího kalendáře v červenci 2006.

Tento sumární přehled je adaptován z německého národního očkovacího kalendáře.

MUDr. Pavel Kosina

Centrum očkování a cestovní medicíny, Klinika infekčních nemocí, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Vakcinologie 2010;4:42.

Dotaz 1: Od března roku 2009 bylo pro vybranou věkovou skupinu 10–11letých dětí zahrnuto do pravidelného kalendáře očkování proti pertusi. Je možné ji v případě zájmu rodičů aplikovat i ostatním mladším dětem a adolescentům? Samozřejmě za úhradu.

Odpověď: Je třeba si uvědomit, že očkování 10–11letých dětí proti pertusi zahrnuje současně imunizaci proti difterii, tetanu a přenosné obrně (státem hrazená vakcína Boostrix polio). Z praktického hlediska je třeba odpověď rozdělit na několik částí: očkování dětí mladších 9 let vakcínou Boostrix, tedy dříve než dospějí do věkové kohorty plošně očkovaných, či věku uvažovaného budoucího posunu o rok dříve, není opodstatněné. Ochranná hladina protilátek proti pertusi po pravidelném očkování v 5. roce života (vakcína Infanrix), byla doposud považována u naprosté většiny dětí za dostatečnou právě do doby podání vakcíny Boostrix polio v 10., resp. 11. roce života. Současný vysoký výskyt pertuse ve věkové kategorii již v kohortě od 10 let, však vede k oprávněným úvahám snížit věkovou hranici plošného očkování o 1 rok. Očkování lze jistě doporučit dětem mezi 11–14 lety, které ještě vakcínu v pravidelném očkování nemají zařazenu. V případě její aplikace je třeba mít na mysli, že vakcína Boostrix obsahuje současně tetanickou a difterickou složku a nelze poté „paušálně“ podávat vakcínu proti samotnému tetanu ve 14. roce života, abychom nezpůsobili možnou hyperreakci po vakcinaci. Doporučený odstup dalšího očkování proti tetanu je 10–15 let. Ze stejného důvodu nelze obecně doporučit podání této trivakcíny u dětí starších 14 let, které již obdržely vakcínu proti tetanu – cca po dobu 5 let po aplikaci tetanické monovakcíny, tj. do 19 let věku. Ostatním věkovým skupinám (tj. dospělým) naopak vakcínu doporučujeme jako vhodnější alternativu proti samotné tetanické vakcíně, neboť prokazatelně snižuje cirkulaci patogenu v populaci, a tím snižuje výskyt závažných onemocnění u neočkovaných jedinců. Řešením tedy je nabízet rodičům při očkování ve 14 letech jako náhradu monovakcíny proti tetanu výše uvedenou kombinovanou vakcínu.

Dotaz 2: V ordinaci jsem před třemi týdny očkovala jedenáctileté dítě s bronchiálním astmatem proti běžné sezonní chřipce. Následně bylo vydáno doporučení očkovat tuto skupinu pacientů i vakcínou Pandemrix. Je to v tak krátkém časovém odstupu možné? Navíc je uvedeno v SPC, že děti mezi 10–17 lety mají dostat dvě dávky...

Odpověď: Obecně platí, že při očkování neživými vakcínami dodržujeme interval odstupu 14 dní, nicméně v doporučeních z literatury, resp. z jiných států vyplývá, že není nezbytně nutné tento interval dodržovat. V případě vakcíny proti pandemické chřipce se aktuálně (prosinec 2009) tento interval z důvodu nedostatku dat u dětí doporučuje striktně dodržovat. Je ale více než pravděpodobné, že ani případná časnější aplikace by neměla interferovat s protilátkovou odpovědí, resp. nějakým mechanismem zvyšovat reaktogenitu očkování, a proto lze v budoucnu očekávat „rozvolnění“ tohoto doporučení, resp. možnost simultánní aplikace. Z rozhodnutí odpovědných evropských, resp. státních orgánů bylo doporučeno očkovat děti pouze jednou dávkou vakcíny s výjimkou dětí, u nichž se předpokládá snížená imunitní odpověď.

Dotaz 3: Je možné kombinovat, resp. zaměňovat jednotlivé vakcíny proti rotavirovým průjmům?

Odpověď: Každá vakcína má kvalitativně jiné složení i jiné dávkovací schéma a neexistují doložené podklady pro možnou zaměnitelnost vakcín. Je třeba se tedy držet jednotlivých schémat a vakcín dle doporučení výrobců.

Dotaz 4: Do obvodu se mi přistěhovalo 14leté dítě pocházející z Vietnamu. Matka je nosička HBsAg. Podařilo se mi dopátrat s pomocí překladatele jednotlivá očkování a neobjevila jsem žádný záznam o očkování proti virové hepatitidě B – jak mám postupovat? Mám nejprve vyšetřit titer antiHBs protilátek?

Odpověď: Je vysoce pravděpodobné, že očkování proti hepatitidě B ve Vietnamu provedeno nebylo. Titer protilátek při tomto předpokladu není nutné nabírat. Protože se ale jedná o zemi, kde prevalence nosičství HbsAg je v porovnání s Českou republikou výrazně vyšší, a navíc je zde údaj o HBsAg pozitivitě matky, doporučil bych spíše nejprve odebrat HbsAg také u dítěte k vyloučení ev. přítomnosti viru hepatitidy B. Při negativitě je možné doplnit očkování ve standardním schématu. V opačném případě vakcinaci nezahájíme a pacienta odešleme do odborné poradny některého z infekčních oddělení nebo klinik.

ENCEPUR® PRO DOSPĚLÉ

VAKČINA PROTI KLÍŠŤOVÉ ENCEFALITIDĚ

ENCEPUR® PRO DĚTI

VAKČINA PROTI KLÍŠŤOVÉ ENCEFALITIDĚ

- ➔ nižší dávka antigenu¹
- ➔ neobsahuje lidský albumin¹
- ➔ nástup protilátek už 21. den¹ (zrychlené schéma)
- ➔ celoroční očkování²

porovnávané parametry	ENCEPUR® Pro Děti	ENCEPUR® Pro Dospělé	FSME-IMMUN® Junior	FSME-IMMUN® Adult
množství antigenu	0,75 µg	1,5 µg	1,2 µg	2,4 µg
stabilizátor	0	0	lidský albumin	lidský albumin
konzervanty	0	0	0	0
vakcinační kmen	K23	K23	Neudörfl	Neudörfl



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: Encepur pro děti/Encepur pro dospělé. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Virus encephalitis inactivatum purificatum (kmen K 23); 1 dávka inj. suspenze v předplněné stříkačce (Encepur pro děti: 0,25 ml; Encepur pro dospělé: 0,50 ml) obsahuje 0,75 µg (Encepur pro děti) / 1,5 µg (Encepur pro dospělé) inaktivovaného viru pomnoženého na buňkách kuřecích fibroblastů. Pomocné látky: hydroxid hlinitý, formaldehyd, sacharosa, chlorid sodný. Ve stopovém množství je obsažen neomycin-sulfát, chlorotetracyklin, gentamicin-sulfát. **Léková forma:** Injekční suspenze k intramuskulárnímu nebo subkutánnímu podání. **Indikace:** Aktivní imunizace proti klíšťové encefalitidě (TBE). Dětem od 1 roku do 11 let včetně se podává Encepur pro děti, dětem od 12 let včetně a dospělým je určena vakcína Encepur pro dospělé. **Dávkování:** Dětem od jednoho roku včetně do jedenácti let včetně se aplikuje stejná dávka 0,25 ml. Dětem od 12 let a dospělým se aplikuje stejná dávka 0,5 ml. **a) Základní očkování Běžné očkovací schéma** 1. dávka (den 0), 2. dávka (1–3 měsíce po první dávce), 3. dávka 3 (9–12 měsíců po druhé dávce) Podání druhé dávky je možné urychlit a podat již dva týdny po první dávce. U jednotlivců, kteří vyžadují rychlou imunizaci, lze použít alternativní očkovací schéma: **Zrychlené očkovací schéma** 1. dávka (den 0), 2. dávka (7. den), 3. dávka (21. den) Sérokonverze je možno očekávat nejdříve za 14 dnů po 2. dávce. U osob s imunodeficitem (u dětí i dospělých) a u osob ve věku 59 let a starších musí být hladina protilátek kontrolována 30–60 dnů po 2. dávce běžného základního očkování nebo po 3. dávce v případě postupu podle zrychleného schématu. Je-li to nutné, lze aplikovat dodatečnou dávku očkovací látky. **b) Přeočkování** Po ukončení základního očkování postačuje k posílení imunity dětí do 11 let včetně aplikace jedné dávky 0,25 ml přípravku Encepur pro děti, osobám starším než 12 let se má aplikovat 1 dávka 0,5 ml přípravku Encepur pro dospělé. Při běžném očkovacím schématu se první booster dávka podává 3 roky po poslední dávce základního očkování. Další booster dávky se podávají každých 5 let, pouze u osob starších než 49 let každé 3 roky. Při zrychleném očkovacím schématu se první booster dávka podává za 12–18 měsíců po podání poslední dávky základního očkování. Další booster dávky se podávají každých 5 let, pouze u osob starších než 49 let každé 3 roky. **Způsob podání:** Intramuskulárně, nejlépe do M. deltoideus. Vakcína nesmí být aplikována intravaskulárně! Před upotřebením je třeba vakcínu dobře protřepat! Pouze kompletně provedená imunizace poskytuje optimální ochranu. **Kontraindikace:** U akutních onemocnění vyžadujících léčbu neočkovat dříve než dva týdny po plném uzdravení. Očkování je kontraindikováno při alergii na kteroukoli složku vakcíny. Jestliže po očkování vzniknou nežádoucí účinky, musí být považovány za kontraindikaci dalšího očkování stejnou vakcínu až do vyjasnění jejich příčin, zvláště u celkových nežádoucích účinků. Je nutné pečlivě zvážit očkování dětí a osob s anamnézou poškození mozku. **Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití:** Před podáním injekční vakcíny je nutné vždy zajistit odpovídající vybavení pro případ léčby akutního stavu, včetně se vyskytující anafylaktické reakce. Očkovací látka nesmí být podána do cévy! Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce: U pacientů prodávajících imunosupresivní terapii může být úspěšnost očkování snížena. Encepur je možné aplikovat současně s jinými vakcínami, jednotlivé vakcíny musí být ale podány do různých očkovacích míst, nejlépe i do různých končetin. V případě vakcinace u odlišných očkovacích dnech je nutné dodržet obecná pravidla pro odstup mezi podáním jednotlivých vakcín. **Těhotenství a kojení:** Bezpečnost podání očkovací látky během těhotenství a kojení nebyla stanovena v klinických studiích. Proto je nutné pečlivě zvážit riziko a prospěch před aplikací těhotným nebo kojícím ženám. **Nežádoucí účinky:** Lokální reakce (přechodné zrudnutí, otok a bolest, občas s otokem přilehlých lymfatických uzlin), v ojedinělých případech granulom, ve výjimečných případech s tendencí k vytvoření seromu. Zejména po prvním očkování se mohou objevit celkové symptomy (zvýšení tělesné teploty na 38 °C doprovázené bolestí hlavy, parestéziemi, vzácně nauzeou a zvracením). Tyto příznaky spontánně ustupují do 72 hodin. U následných vakcínací se vyskytují vzácně. Artralgie a myalgie v krční oblasti (mohou vytvářet obraz meningismu) jsou vzácné a ustoupí bez následků v průběhu několika dnů. Dále se mohou vyskytovat oběhové reakce (mohou být doprovázeny přechodnými nespecifickými poruchami vidění), návaly pocení, zimnice, únava, jakož i bolesti svalů a kloubů. Alergické reakce (např. generalizovaná kopřivka, edém sliznic, stridor, dušnost, bronchospasmus, hypotenze, přechodná trombocytopenie) a průjem se vyskytují vzácně. V ojedinělých případech byly hlášeny po vakcinaci proti TBE poruchy centrálního nebo periferního nervového systému jako je postupující paralýza, v těžkých případech s respirační paralýzou (např. Guillain-Barré syndrom). Po očkování nebyla zaznamenána zvýšená frekvence primárních projevů anebo vyvolání atak autoimunitních onemocnění. Nicméně, v individuálních případech nelze zcela vyloučit, že vakcína může způsobit takovou příhodu u pacientů s odpovídající genetickou dispozicí. **Inkompatibility:** Vakcína se nesmí mísit s jinými přípravky v jedné injekční stříkačce. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovává se při teplotě 2 °C až 8 °C. Chráně před mrazem, nepoužívejte vakcínu, která byla zmrazena! **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH & Co. KG, PO Box 16 30, D-35006 Marburg, Německo. **Registrační číslo:** 59/682/93-B/C; 59/682/93-A/C. **Datum první registrace / prodloužení registrace:** 17. 9. 1993 / 10. 12. 2008. **Datum revize textu:** 10. 12. 2008.

Reference: 1. SPC. **2.** Havlik J. Je vhodné očkovat proti klíšťové meningoencefalitidě i v době letní? Causa Subita 2004;4.

Tento přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z veřejného zdravotnictví.

Úplný text SPC je k dispozici na adrese firmy Novartis s.r.o., Vaccines and Diagnostics, Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 a na e-mailové adrese: medinfo.vaccines@novartis.com

