

VAKCINOLOGIE

číslo

3

ročník 2/2008

Z OBSAHU

■ EKONOMICKÝ POHLED NA ZAVEDENÍ PLOŠNEHO OČKOVÁNÍ PROTI PNEUMOKOKOVÝM INFEKČÍM V ČESKÉ REPUBLICCE

Pneumokokové infekce ve vyspělých zemích představují značné riziko pro dětskou i dospělou populaci. Významné jsou akutní otitis media, pneumonie a invazivní infekce (meningitis a bakterémie).

■ PROBLEMATIKA BCG VAKCINACE V ČESKÉ REPUBLICCE

V práci jsou uvedeny dlouholeté klinické zkušenosti se sledováním komplikací po BCG vakcinaci u nás od počátku hromadné vakcinace novorozenců až do dnešní doby. Je uveden přehled komplikací, které podléhají hlášení, a jejich správné ošetření.

■ HERPES ZOSTERA A MOŽNOSTI OČKOVÁNÍ

Pásový opar je kožní infekce, která postihuje příslušný dermatom vezikulárním exantémem. Původcem je virus varicella zoster.

■ OČKOVÁNÍ PROTI MALÁRII

Článek pojednává o vývoji vakcín proti malárii z pohledu klinika. V úvodu článku je zdůvodněno, proč je naléhavá potřeba vývoje vakcíny proti malárii, a je zmíněna patogeneze onemocnění, aby bylo možné pochopit složitost vývoje vakcíny.

Cervarix™

Rekňte NE  cervikálnímu karcinomu



Inovativní vakcína s AS04^{1,2}

Až 100% účinnost přetrvávající zatím 5,5 roku.^{3*}

Vysoké hladiny protilátek díky adjuvantnímu systému 04 (AS04)^{1,2,4}

*Dlouhodobé sledování pokračuje



www.cervikalnikarcinom.cz

ZKRÁCENÝ SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU: NÁZEV PŘÍPRAVKU:

Cervarix injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 16, 18] (rekombinantní, adjuvovaná, adsorbovaná). **KLINICKÉ ÚDAJE**
Složení: 1 dávka (0,5 ml) obsahuje: Papilomaviri humani typ 16 LI protein 20 mikrogramů a typ 18 LI protein 20 mikrogramů ve formě neinfekčních, viru podobných částic (VLP; virus-like particles), adjuvovaný na AS04 obsahující: 3-O-deacyl-4'-monofosforyl-lipid A (MPL) 50 mikrogramů adsorbovaný na hydroxid hlinitý, hydratovaný (Al(OH)₃) celkem 0,5 miligramu Al³⁺. **Indikace:** Cervarix je vakcína určená k prevenci vysokého stupně cervikální intraepiteliální neoplasie (CIN stupně 2 a 3) a cervikálního karcinomu, které jsou kauzálně spojeny s lidským papilomavirem (HPV) typu 16 a 18. Indikace je založena na prokázané účinnosti Cervarixu u žen ve věku 15 až 25 let a na prokázané imunogenicitě této vakcíny u dívek a žen ve věku 10 až 25 let. Použití Cervarixu musí být v souladu s oficiálními doporučeními. **Dávkování a způsob podání:** Doporučené očkovací schéma je 0., 1., 6. měsíc. Potřeba podání posilovací dávky nebyla stanovena. Doporučuje se, aby osoby, které dostanou jako první dávku Cervarix, dokončily 3-dávkové očkovací schéma rovněž vakcínou Cervarix. Cervarix je určen k intramuskulární aplikaci do oblasti deltového svalu. Cervarix nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně. Údaje o subkutánním podání Cervarixu nejsou k dispozici. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku. Aplikace vakcíny Cervarix musí být odložena u osob trpících akutním vážným horečnatým onemocněním. Přítomnost lehké infekce, jako je nachlazení, není kontraindikací pro imunizaci. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Stejně jako u všech injekčních vakcín musí být i po aplikaci této vakcíny pro případ vzácně se vyskytující anafylaktické reakce okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled. Stejně jako u jiných vakcín aplikovaných intramuskulárně musí být i Cervarix podáván opatrně osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoliv poruchou koagulace, protože po intramuskulárním podání může u takových osob dojít ke krvácení. Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u všech očkovaných jedinců dosaženo ochranné imunitní odpovědi. Cervarix chrání proti nemoci způsobené HPV typu 16 a 18. Karcinom děložního čípku však mohou způsobit i jiné onkogenní typy HPV, proto zůstává rutinní cervikální screening kriticky důležitý a mělo by se v něm pokračovat podle místních doporučení. Očkování nenahrazuje pravidelný cervikální screening ani bezpečnostní opatření proti expozici HPV a sexuálně přenosným nemocem. Neprokázalo se, že by Cervarix měl terapeutický efekt. Vakcína proto není určena k léčbě cervikálního karcinomu, cervikální intraepiteliální neoplasie (CIN) nebo jakýchkoli jiných zjištěných lézí souvisejících s HPV. Cervarix nechrání ženy před lézemi souvisejícími s HPV, pokud již byly v době očkování dosaženo odpovídající imunitní odpovědi. **Interakce:** O současném podání vakcíny Cervarix a jiných vakcín nebyly získány žádné údaje. Není důkaz, že by použití hormonální antikoncepce mělo vliv na účinnost Cervarixu. Podobně jako u jiných vakcín lze očekávat, že u pacientů podstupujících imunosupresivní léčbu nemusí být po očkování dosaženo odpovídající imunitní odpovědi. **Těhotenství a kojení:** Speciální studie zabývající se vakcinací těhotných žen nebyly provedeny. Očkování vakcínou Cervarix během kojení by se mělo provádět jen tehdy, pokud možné výhody očkování převáží možná rizika. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějším nežádoucím účinkem pozorovaným po podání vakcíny byla bolest v místě vpichu, která se vyskytla v 78 % všech dávek. Většina těchto reakcí, které netrvaly dlouho, měla mírný až střední průběh. Dále se vyskytovaly: reakce v místě vpichu včetně bolesti, zarudnutí, otoku; únava, bolest hlavy, gastrointestinální symptomy včetně nauzey, zvracení, průjmů a bolesti břicha, svědění/pruritus, vyrážka, kopřivka, myalgie, arthralgie. **FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**
Inkompatibility: Cervarix nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Při uchování lahvičky s vakcínou se může vytvořit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant. To však není známkou znehodnocení vakcíny. Vakcína musí být před aplikací řádně protřepána. Před aplikací musí být obsah lahvičky před i po protřepání vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje jakékoli cizí částice a/nebo jestli nemá změněný vzhled. Je-li patrná jakákoliv změna vzhledu, je třeba vakcínu vyřadit. **Druh obalu a velikost balení:** 0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) s pistovou zátkou (butylpryž), s jehlami nebo bez jehel, o velikosti balení 1 a 10. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/07/419/001-009. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE:** 20. 9. 2007. **DATUM REVIZE TEXTU:** 20. 9. 2007

Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci pro předepisování najdete v Souhrnu informací pro předepisování nebo se obraťte na adresu společnosti GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444, www.gsk.cz Verze SPC platná ke dni vydání materiálu (24. 6. 2008).

Reference: 1. SPC Cervarix. 2. Giannini SL et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 LI VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. Vaccine 2006; 24: 5937–5949. 3. Gall SA et al. Substantial impact on precancerous lesions and HPV infections through 5.5 years in women vaccinated with the HPV-16/18 VLP AS04 candidate vaccine. Presented at the 2007 meeting of the AACR, Los Angeles, CA, April 14–18, 2007. Abstract 4900. 4. Harper DM et al. Sustained efficacy up to 4,5 years of a bivalent LI virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. Lancet 2006; 367: 1247–1255.



Cervarix™
Vakcína proti HPV typu 16 a 18
rekombinantní, adjuvovaná, adsorbovaná



Vakcinologie

Vaccinology

Ročník (Volume) 2, 2008, číslo (Number) 3

Šéfredaktor (Editor-in-Chief)

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

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: 311 612 650

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 + 9% 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 2. 7. 2008

Časopis je excerbován v Bibliographia Medica

Čechoslovaca.

Vydavatel nenese 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,

dostává se k Vám další číslo časopisu Vakcinologie. Dovolili jsme si nevyhýbat se některým tabuizovaným tématům a pokusili jsme se publikovat některé aktuální problémy, které vzbuzují vášnivé diskuse v různých odborných společnostech. Původním cílem bylo, abychom dokázali sblížit stanoviska stran zastávajících odlišné názory. Proto byli za oponenty sdělení povětšinou vybíráni lidé z druhé strany barikády. Tento přístup však nepřinesl kýžené ovoce, ba naopak přinutil redakční radu poněkud experimentovat, a ve svém důsledku vedl téměř k opoždění tohoto čísla.

Pokud autor připraví článek do zahraničního časopisu, bývá většinou velmi shovívavý k názorům oponentů, a pokud s jejich názorem bytostně nesouhlasí, své stanovisko velmi důkladně podpoří argumenty. V našich podmínkách tento postup překvapivě nefunguje. Autor si je jist, že jedině on má pravdu, a než by s oponenty polemizoval a umožnil čtenáři nestranný vhled na celou problematiku, raději volí ústupovou cestu a článek stáhne. To je však přesně to, co nechceme. Nechceme publikovat jen vědecký pohled, který akceptuje redakční rada, ale chceme skutečně umožnit veřejnou obhajobu svých názorů těm, se kterými polemizujeme.

V tomto čísle se čtenář může obeznámit s možnostmi očkování proti malárii a herpes zoster. Může si osvětlit některé přístupy k farmakoekonomice jakožto mladému oboru, který zahrnuje řadu úskalí, ale který je mnohými institucemi vyžadován (zvláště se usiluje o to, aby byl ospravedlněn nějaký plošný zdravotně-preventivní zásah, v našem případě vakcinace). Čtenář si musí uvědomit, že používané přístupy mohou vyvolávat četné debaty, neboť ne vše je možno vyjádřit zcela exaktně a některá data je nutno extrapolovat do tuzemských podmínek. Zejména je však třeba vnímat skutečnost, že slibovaný benefit, který přichází po navození rovnovážného stavu, je vzdálen řadu let.

Největší diskusi mezi autory a oponenty vyvolal článek k BCG vakcinaci. A i když ve finále by podle názoru oponentů možná neměl ani vyjít, my jsme se ho přesto rozhodli otisknout. Jednak proto, že skutečně obsahuje řadu unikátních a originálních údajů, ale i proto, že s nimi pracuje velmi jednostranně a ze světového písemnictví používá pouze ojedinělé a většinou letité citace, které vlastní závěry autorů nepopírají. Nebudu zde detailně rozebírat jednotlivé výhrady a doufám, že v našem časopise vyjde záhy reakce na uvedený text. Dva příklady si však neodpustím. Při analýze možných příčin reakcí je možnost zavedení nové BCG vakcíny zcela negována s poukázáním na téměř naprostou shodnost s vakcínou předchozí. Časová koincidence však svědčí spíše o opaku, který podporuje i sdělení Dr. Kilpi na posledním zasedání Management Boardu ECDC ve Finsku 17. 6. 2008, kde bylo jednoznačně poukázáno na vyšší výskyt komplikací v letech 2002 až 2007 právě se zavedením nové vakcíny ve Finsku od roku 2002. Druhým příkladem je mnohokrát citovaná otázka revakcinace, kde autoři popisují, že nejsou důkazy o tom, že význam má, ale ani nemá, přesto podporují revakcinaci uváděním skutečností, které s vlastním vědeckým průkazem nemají mnoho společného. Chtěl bych se mýlit, ale bohužel za úpornou snahou zachovat revakcinaci či posunout primární vakcinaci do vyššího věku vnímám spíše podivnou snahu zachovat za každou cenu kalmetizační oddělení než přinést objektivní důkazy pro to či ono řešení. Budu velmi rád, když zmíněná slova vyvolají polemiku, a rád Vaše názory, milí čtenáři, zveřejníme.

S přáním příjemného strávení letní dovolené za redakční radu

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



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



První a stále jediná kvadrivalentní vakcína proti rakovině děložního hrdla, genitálním bradavicím, cervikálním dysplaziím vysokého stupně (CIN 2/3) a vulválním dysplaziím vysokého stupně (VIN 2/3) vyvolaných lidskými papilomaviry (HPV) typů 6, 11, 16 a 18.



Zkrácená informace o 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 vysokého stupně cervikální dysplazie (CIN 2/3), cervikálního karcinomu, vysokého stupně vulválních dysplastických lézí (VIN 2/3) 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 žen ve věku 16 až 26 let a na prokázané imunogenitě u 9 až 15letých 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 imunitní odpověď. **Těhotenství a kojení:** očkování odložit až na dobu po ukončení těhotenství. Může být podávána kojícím ženám. **Nežádoucí účinky:** velmi často erytém, bolest a otok v místě injekce, pyrexie, často krvácení a pruritus v místě injekce, vzácně kopřivka, velmi vzácně bronchospasmus. **Léková forma:** injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. **Uchovávání:** v chladničce (2 °C–8 °C), ve vnější krabici, chránit před mrazem. **Velikost balení:** 0,5ml suspenze v předplněné se dvěma jehlami. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie **Registrační číslo:** EU/1/06/358/003-017 **Poslední revize textu SPC:** 3.10. 2007

Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Dříve, než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplným souhrnem údajů o přípravku.



© Registrovaná ochranná známka Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.
© Copyright Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2008. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme Idea, Inc., org.sl.*, Křenova 5, 162 00 Praha 6, tel.: 233 010 111, www.msdi.cz
* Affiliate of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

www.silgard.cz

06-09-GRD-2008-CZ-1419

EDITORIAL87**PŮVODNÍ SDĚLENÍ (ORIGINAL PAPERS)**

- Ekonomický pohled na zavedení plošného očkování proti pneumokokovým infekcím v České republice
Mass immunization against pneumococcal infections in the Czech Republic from the economic point of view
PharmDr. Josef Suchopár, MUDr. Michal Prokeš, doc. MUDr. Jozef Hoza, CSc......90

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEW)

- Problematika BCG vakcinace v České republice
Actual problems of BCG vaccination in the Czech Republic
prof. MUDr. Karel Křepela, CSc., MUDr. Jana Mladá97

- Herpes zoster a možnosti očkování
Herpes zoster and possibilities of immunization
prof. MUDr. Roman Prymula, Ph.D., CSc., doc. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D. 112

- Očkování proti malárii
Malaria vaccination
MUDr. Zdenka Mandáková..... 120

ZPRÁVY, RECENZE, INFORMACE (NEWS, RECENSIONS, INFORMATION)

- Tisková zpráva – Evropský vakcinační týden
Press release - European Immunization Week..... 125

**EVROPSKÁ IMUNIZAČNÍ SCHÉMATA
(EUROPEAN IMMUNIZATION SCHEDULES)**

- Chorvatské imunizační schéma
Croatian Immunization Schedule..... 126

PORADNA (IMMUNIZATION COUNSELLING)

- MUDr. Pavel Kosina* 127

Ekonomický pohled na zavedení plošného očkování proti pneumokokovým infekcím v České republice

Mass immunization against pneumococcal infections in the Czech Republic from the economic point of view

PharmDr. Josef Suchopár,¹ MUDr. Michal Prokeš,¹ doc. MUDr. Jozef Hoza, CSc.²

¹ Infopharm, a. s., Praha; ² Klinika dětského a dorostového lékařství, VFN Praha

Souhrn:

Pneumokokové infekce ve vyspělých zemích představují značné riziko pro dětskou i dospělou populaci. Významné jsou akutní otitis media, pneumonie a invazivní infekce (meningitis a bakteriemie). U dětí do 2 let je incidence invazivních pneumokokových infekcí v ČR odhadována na 99 případů ročně. Pneumokokové infekce zapříčiňují vysoké náklady na zdravotní a sociální péči (např. na terapii samotných onemocnění, terapii následků těchto onemocnění, na vyplácení finanční podpory postiženým a jejich pečovatelným a další). Úmrtím dětského pacienta stát přichází průměrně o částku cca 12 milionů Kč, kterou občan během svého života vyprodukuje jako čistý ekonomický přínos pro stát. Autoři práce zjistili, že roční náklady na případné plošné očkování dětí dle schématu 2+1 by činily 400 milionů Kč, kdežto přínosy by po plném rozvinutí účinků vakcíny v populaci tvořily 840 milionů Kč za rok. Návratnost investic v kumulativním vyjádření lze očekávat zhruba za 10 let po započatí očkování.

Klíčová slova: pneumokokové infekce, očkování, ekonomické hodnocení vakcinace

Summary:

Pneumococcal infections represent a great risk for children as well as adult population. Important are acute otitis media, pneumonia and invasive pneumococcal infections (meningitis and bacteraemia). Incidence of invasive pneumococcal infections in children up to 2 years of age in Czech Republic are 99 cases per year. Pneumococcal infections involve health care costs and welfare costs to cover the expences on therapy of these infections, expences on therapy of sequelae of these infections and on social support of sick persons and their carers. By the death of one child the state looses cca 12 milion Kč, which would be otherwise produced by the citizen during his lifetime for the state. Author of this work calculated the yearly costs of mass vaccination for children (scheme 2+1) 400 milion Kč and the benefits 840 milion Kč, but the benefits would reach this sum only after a long time. The return of investment can be expected after 10 years after the iniciation of the vaccination, as author calculated.

Key words: pneumococcal infections, vaccination, economic assessment of vaccination

Vakcinologie 2008;2:90-6.

Úvod

Pneumokokové infekce, zejména invazivní, představují z celosvětového hlediska značnou hrozbu, protože zaujmají první místo (28%) v příčinách úmrtí dětí na infekční onemocnění preventabilní očkováním (1). V ekonomicky vyspělých zemích pak znamenají problém, protože pravděpodobně kvůli zavedení očkování proti jiným bakteriálním onemocněním (např. vyvolaným *Haemophilus influenzae* typu b), která výrazně snížila incidenci takových infekcí, může docházet ke zvýšení incidence právě pneumokokových infekcí. V posledních letech pak lze pozorovat trendy v nárůstu rezistence pneumokoků vůči antibiotikům a výskytu multirezistentních kmenů pneumokoků (2).

Streptococcus pneumoniae vyvolává celou řadu onemocnění, z nichž obecně nejvyšší incidenci má akutní zánět středního ucha (AOM). Podstatně nižší incidenci pak mají z hlediska prognózy nemocných závažnější akutní infekce dýchacího ústrojí, z nichž klinicky významné jsou pneumonie. Klinicky nejzávažnější bakteriemie a meningitidy vyvolané uvedeným mikroboem jsou relativně vzácným onemocněním, avšak významnou měrou se podílejí na smrtelnosti pneumokokových onemocnění a na invaliditě, která u určité části nemocných nastává z důvodu trvalých následků. Těmito chorobami jsou nejvíce ohroženy malé děti a senioři (3).

Očkovat populaci proti pneumokokům není myšlenka nová, avšak dosud byla

k dispozici pouze polysacharidová vakcína, která u dětí do 2 let nevyvolává adekvátní imunitní odpověď z důvodu malé vyspělosti imunitního systému. Přitom jsou to právě malé děti, které jsou výše zmíněnými chorobami ohroženy nejvíce. V posledních letech je k dispozici heptavalentní konjugovaná pneumokoková vakcína, která vyvolává imunitu i u dětí mladších 2 let, přičemž očkování lze zahájit již ve 2 měsících života dítěte. Zahraniční studie dokazují vysokou účinnost konjugované vakcíny v prevenci pneumokokových onemocnění (4).

Zatím nejnovější informace z pěti států USA hovoří o statisticky významném poklesu incidence invazivních pneumokokových infekcí ve srovnání období před rokem 2000

(kdy bylo zavedeno příslušné očkování) a po něm, přičemž u populace dětí mladších jednoho roku došlo k poklesu o 82% (5). Pozoruhodné je, že bylo zaznamenáno významné snížení invazivních i neinvazivních pneumokokových infekcí též u neočkované populace dospělých prostřednictvím efektu skupinové imunity (6). Obdobné výsledky byly pozorovány v Austrálii (7) a v řadě evropských zemích, jako je SRN (8), Belgie (9), Španělsko (10) nebo (severní) Francie (11) a další. Z analýzy provedené v SRN např. vyplývá, že bylo pravděpodobně zabráněno vzniku 232.000 pneumokokových infekcí a 1.879 úmrtím (8).

Rozhodnutí o úhradě plošného očkování heptavalentní konjugovanou vakcínou z veřejných zdrojů v ČR by teoreticky mělo být samozřejmostí, na jedné straně je však třeba blíže kvantifikovat, jaké náklady spojené s očkováním lze očekávat, a na straně druhé, jaké lze očekávat přínosy tohoto očkování, respektive za jak dlouho by se z celospolečenského hlediska investice do očkování vrátily zpět. Pro farmakoeconomická hodnocení platí, že údaje o klinické účinnosti léčiv lze v zásadě přebírat z jiných zemí, údaje o nákladové efektivitě je však třeba namodelovat pro každou zemi zvlášť.

Autoři tohoto sdělení se pokusili na základě dostupných dat o výskytu a závažnosti pneumokokových infekcí v ČR a na základě dalších informací, které získali, provést jednoduché ekonomické zhodnocení případného plošného očkování proti pneumokokovým infekcím pomocí heptavalentní konjugované pneumokokové vakcíny. Toto hodnocení je provedeno z hlediska celospolečenského, tedy z hlediska národního hospodářství ČR.

Metodika

Pro odpovědi na otázky ekonomické náročnosti zvládnutí pneumokokových infekcí a „návrtnosti“ investic vložených do případného plošného očkování proti pneumokokům má zásadní význam incidence jednotlivých typů infekcí vyvolaných pneumokoky. Druhým velmi významným faktorem, který limituje možnosti ekonomického pohledu na prevenci vzniku pneumokokových infekcí, je skutečná výše nákladů spojených se zvládnutím výše uvedených infekcí. Třetím velmi významným faktorem, který též

značně ovlivňuje výsledky ekonomického pohledu na případné plošné očkování proti pneumokokovým infekcím, je tzv. herd effect, tj. skupinový efekt (skupinová imunita), který způsobuje pokles incidence pneumokokových infekcí mimo rámec očkované populace, a v neposlední řadě i účinnost samotné vakcíny. Řada informací o dynamice incidence invazivních pneumokokových infekcí získaných v evropských i mimoevropských zemích byla v minulosti publikována v odborném tisku.

A. Incidence invazivních pneumokokových infekcí v některých evropských zemích

V období let 1992–2003 byla publikována řada prací, které se zabývaly incidencí invazivních pneumokokových infekcí v různých zemích, z nichž byly vybrány ty práce, které se soustředily na zjištění incidence pneumokokových infekcí v Evropě. Publikované údaje např. z Dánska (12), Anglie a Walesu (13, 14), Finska (15), SRN (16), Skotska (17), Španělska (18) a Belgie (19) uvádějí incidenci invazivních pneumokokových infekcí v hodnotách 19,2–104,4 případů na 100.000 dětí mladších 2 let.

Průměrný výskyt invazivních pneumokokových infekcí ve výše uvedených zemích činil $56,23 \pm 28,95$ případů na 100.000 dětí mladších 2 let. Pokud by do průměrné hodnoty nebyla započtena Belgie (nejvyšší zjištěná incidence) a SRN (nejnižší zjištěná incidence), pak by průměrný výskyt invazivních pneumokokových infekcí

v těchto zemích činil $54,27 \pm 20,96$ případů na 100.000 dětí mladších 2 let.

B. Incidence pneumokokových infekcí v ČR a jejich případných komplikací

Přesné údaje o incidenci pneumokokových infekcí v podmínkách ČR nejsou k dispozici, přesto na distribuci jednotlivých sérotypů v rámci invazivních i neinvazivních onemocnění v ČR můžeme usuzovat podle výsledků prací domácích autorů: Prymula R et al, 2006 (20) (pro AOM) a Motlová J, 2005 (21) (pro invazivní onemocnění). Pro zpracovávání ekonomického zhodnocení případného zavedení plošného očkování proti pneumokokovým infekcím pomocí heptavalentní konjugované vakcíny autoři kromě výše uvedených prací vycházeli z dat publikovaných ÚZIS, dalších publikovaných prací (Eskola J et al, 2001 (15), Black SB et al, 2002 (22), Beran J, 2006 (23), Cohen R et al, 2006 (24) a dalších) a zejména ze zjišťování provedeného Hozou na přelomu roku 2006 a 2007 (25). Hoza zpracoval data získaná ověřenou dotazníkovou metodou za období let 2004–2006 z celkem 10 nemocnic, z toho 4 kliniky (VFN Praha, FTN Praha, FN Plzeň, Klinika dětských infekčních nemocí FN Brno) a 6 okresních nemocnic (Havlíčkův Brod, Most, České Budějovice, Zlín, Kolín, Vsetín). Tyto nemocnice v předmětném období vykazaly celkem 59.666 hospitalizací. Celkem 6 okresních nemocnic mělo spádovou oblast 202.000 dětí, spádovou oblast dětských klinik 4 fakultních nemocnic nelze vzhledem k charakteru jejich specializované péče přesně stanovit.

Tab. 1 Zjištěná a předpokládaná (uvedeno v hranatých závorkách) data incidence invazivních pneumokokových infekcí (bakteriemie, meningitida) a dalších infekcí (pneumonie a akutní otitis media) vyvolaných různými etiologickými agens v roce 2006

Věk (roky)	Výskyt případů			
	Bakteriemie způsobené pneumokoky	Meningitidy způsobené pneumokoky	Pneumonie (všechny případy)	Akutní otitis media (všechny případy)
< 1	2 [15]	5 [22]	133 [286]	28.809
1	4 [18]	4 [16]	200 [300]	34.571
2	4 [18]	1 [10]	125 [187]	43.214
3	2 [18]	1 [8]	113 [170]	34.571
4	7 [22]	3 [6]	126 [189]	31.690
5	6 [19]	1 [4]	124 [186]	28.809
6	2 [10]	1 [4]	113 [170]	25.928
7	1 [8]	1 [4]	105 [158]	23.047
8	0 [6]	1 [4]	82 [123]	20.167
9	0 [4]	0 [2]	92 [138]	17.285
Celkem (0–10 roků)	28 [138]	18 [80]	1.108 [1.907]	288.094

Z tab. 1 mimo jiné vyplývá, že u dětí mladších 1 roku byly v uvedeném vzorku nemocnic zachyceny 2 případy bakteriémie, z čehož lze odhadnout, že v celé ČR u dětí do 1 roku pravděpodobně došlo k 15 případům bakteriémie vyvolané pneumokoky atd. Předpokládaný počet invazivních pneumokokových infekcí ve věkové skupině do 2 let odhadujeme, s ohledem na výše uvedené údaje, na 99 případů ročně, což je v relativně dobrém souladu s údaji uvedenými v předchozí části „Incidence invazivních pneumokokových infekcí v některých evropských zemích“, podle kterých by výskyt v ČR u dětí mladších 2 let mohl činit 54,54–170,35 případů ročně. Důvodem nízkého hlášeného počtu pneumokokových infekcí může být mimo jiné i skutečnost, že podle údajů ÚZIS až 30% všech mikrobiologických vyšetření u invazivních infekcí je negativních.

Z uvedených dat dále vyplývá celkový předpokládaný výskyt 1.907 případů pneumonie a 288.094 případů AOM u dětí mladších 10 let (v obou případech jakékoli etiologie). Tato data vycházejí zejména z výsledků šetření Hozy (pneumonie) a odhadů získaných na základě údajů publikovaných ÚZIS.

Předpokládaná mortalita na invazivní pneumokokové infekce u dětí mladších 10 let vychází z práce Reinerta (2004) (26) kde se uvádí 10–20% mortalita (další práce uvádějí až 25% mortalitu) (27). Z toho plyne, že např. pozorovaná mortalita 1–3 případy úmrtí na pneumokokovou meningitidu je patrně ve skutečnosti vyšší, podobně vyšší údaje lze očekávat i v případě bakteriémie. V nemocnicích ČR, které Hoza sledoval, bylo v období let 2004–2006 pozorováno celkem 12 úmrtí na pneumokokovou meningitidu, bakteriemii nebo pneumonii, tj. průměrně 4 případy úmrtí ročně. Po aproximaci na celou ČR by celková roční mortalita v souvislosti s pneumokokovými infekcemi u dětí

mladších 10 let mohla činit 11 až 28 případů ročně.

V souvislosti s pneumokokovou pneumonií lze vzácně pozorovat závažné komplikace, jako je např. pneumotorax s nutností chirurgické intervence a podobně. V souvislosti s akutní otitis media lze vzácně pozorovat závažné komplikace, jako je ztráta sluchu.

C. Účinnost sedmivalentní konjugované pneumokokové vakcíny (PCV7)

Účinnost PCV7 byla prověřena řadou klinických studií. Podle rozsáhlé studie Kaiser Permanente 2000 (4) účinnost na invazivní pneumokoková onemocnění způsobená vakcinačními sérotypy dosahuje 97%, účinnost na akutní onemocnění otitis media rovněž způsobená vakcinačními sérotypy je podle Eskoly et al 2001 57% (15).

D. Náklady spojené se zvládnutím pneumokokových infekcí v ČR

Náklady spojené s lékařskými intervencemi u pacientů s pneumokokovými infekcemi v podmínkách ČR je obtížné zcela přesně vyjádřit. Autoři se pokusili na základě údajů publikovaných v příslušných číselnících a na základě opakovaných konzultací s řadou expertů vyjádřit průměrné náklady jednotlivých intervencí v Kč a ty následně porovnat s obdobnými údaji nedávno publikovanými pro podmínky SRN (Lloyd A et al, 2008) (28).

Kalkulace jednotlivých přínosů byla obecně prováděna podle následujícího vzorce:

$$\text{přínos (v Kč)} = \text{INC}_{\text{tot}} * F * \text{Ú} * C,$$

kde INC_{tot} je celkový výskyt příhody;

F pokrytí vakcínou;

Ú účinnost vakcíny;

C náklady (cena) spojené s příhodou.

Výpočet lze dokumentovat na příkladu AOM. Celkový počet příhod podle ÚZISu u dětí do 10 let v roce 2006 činil 288.094 (INC_{tot}). V kalkulaci jsou zvažovány děti do 10 let, protože autoři počítají s tím, že během 10 let po zavedení plošné vakcinace dojde díky dorůstání již proočkované populace dětí též k adekvátní redukci počtu případů onemocnění v jednotlivých věkových skupinách podle účinnosti vakcíny. Přínos pro populaci od 10 let výše je pak kalkulován v rámci tzv. herd effectu (viz dále) a v tomto výpočtu není zohledněn. Podle Eskoly et al, 2001 (15) vede očkování proti pneumokokovým infekcím (s využitím heptavalentní vakcíny) k poklesu výskytu AOM způsobeného vakcinačními sérotypy o 57% (Ú). Podle výsledků práce Prymulý et al, 2006 je zastoupení AOM v ČR způsobeného vakcinačními sérotypy 24% (F) a průměrné náklady spojené s léčbou AOM podle dat poskytnutých zdravotními pojišťovnami 455,65 Kč (C). Výsledkem bude v tomto případě očekávaný přínos ve výši 18,0 mil. Kč ročně.

E. Náklady spojené s plošným očkováním proti pneumokokovým infekcím

Vycházíme z údaje, že cena (výrobce) očkovačké látky (Prevenar®) v ekonomicky výhodnějším balení (10 předplněných stříkaček) na jednu dávku činí 2.396,42 Kč. Je zřejmé, že při budoucím vyjednávání o ceně bude vysoce pravděpodobně dosaženo vzájemně výhodné a přijatelné ceny, jako tomu bylo v jiných případech v minulosti. Pak by mohly náklady spojené s obstaráním očkovačké látky dosáhnout (včetně ceny za očkování zaplacené lékaři) necelých 400 mil. Kč ročně při použití schématu 2+1, respektive přibližně 520 mil. Kč při použití očkovačkého schématu 3+1, a to včetně zahrnutí výkonu „očkování“ lékaři.

F. Další významný aspekt ovlivňující výsledky ekonomického modelování – herd effect (skupinová imunita)

V minulosti bylo opakovaně prokázáno (jak je uvedeno výše), že očkování proti pneumokokům u dětské populace vyvolává tzv. herd effect (skupinovou imunitu), který se projevuje snížením incidence pneumokokových infekcí u populace dospělých (neočkované). Podle Lexau et al, 2005 (6) došlo k redukci incidence invazivních pneumokokových onemocnění

Tab. 2 Ekonomická náročnost jednotlivých typů lékařských intervencí (2007, 1 € = 26,05 Kč, údaj z ledna 2008)
Poznámka: * volně dle Lloyd A et al, 2008 (28); ** pro ČR údaj za jeden rok

	ČR	SRN* €	SRN* Kč (1 € = 26,05 Kč, leden 2008)
bakteriémie	101 121 Kč	9 760 €	254 248,00 Kč
meningitida	117 445 Kč	4 915 €	128 035,75 Kč
pneumonie (průměr)	21 366 Kč	993 €	25 867,65 Kč
pneumonie (hospitalizace)	35 220 Kč	3 818 €	99 458,90 Kč
AOM	456 Kč	136 €	3 542,80 Kč
hluchota	23 500 Kč	89 766 €	2 338 404,30 Kč
mnohočetné následky	83 900 Kč	51 129 €	1 331 910,45 Kč

u osob ve věku ≥ 85 let o 28%, ve věku 75–84 let o 35%, 65–74 let o 29% a 50–64 let o 17%. Tento fenomén poměrně výrazným způsobem ovlivňuje ekonomické přínosy případného plošného zavedení očkování proti pneumokokům. Ze zkušeností z USA se ukazuje, že herd effect nastupuje poměrně rychle, během několika málo let po zahájení očkování dětí. Podobné zkušenosti jsou i z dalších zemí, kde bylo plošné očkování již zavedeno, a proto lze důvodně očekávat „nástup“ skupinové imunity i v podmínkách ČR. Autoři však v tomto ohledu byli velmi konzervativní a pro své výpočty použili odhady vlivu skupinové imunity na incidenci pneumokokových infekcí pro jednotlivé věkové skupiny populace od 10 let na spodní hranici svých odhadů.

Výsledky

Případné zavedení plošného očkování heptavalentní konjugovanou očkovací

látkou proti pneumokokovým infekcím by mohlo ročně přinést následující prospěch (v závorce uveden přibližný prospěch v Kč pro danou kategorii, úplný výčet finančního prospěchu naleznete v tab. 3):

- zabránění přibližně 19–20 úmrtí u dětí mladších 10 let (228,7 mil. Kč),
- zabránění vzniku přibližně 130–150 invazivních pneumokokových infekcí u dětí mladších 10 let (20,4 mil. Kč),
- zabránění přibližně 420 pneumonií u dětí mladších 10 let (8,9 mil. Kč),
- zabránění přibližně 39 tisícům akutní otitis media u dětí mladších 10 let (18,0 mil. Kč),
- zabránění přibližně 146 trvalých poškození v důsledku prodělané akutní otitis media nebo pneumonie u dětí mladších 10 let (125,7 mil. Kč),
- zabránění přibližně 116 invazivních pneumokokových infekcí a 4.890 pneumonií u dospělých (31,5 mil. Kč),
- zabránění přibližně 168 úmrtí dospělých

v produktivním věku (302,7 mil. Kč), h) zabránění přibližně 724 úmrtí dospělých v poproduktivním věku (0 Kč).

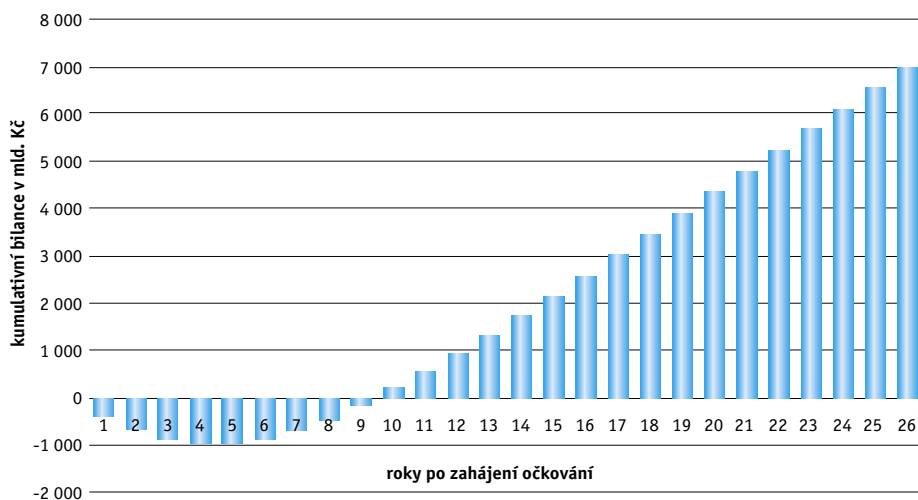
Náklady veřejného zdravotního pojištění na léčbu pneumokokových onemocnění a ztráty společnosti z výše uvedených důvodů a) až h) by činily kolem 840 mil. Kč ročně. Roční náklady spojené s pořízením očkovací látky a její aplikací by v případě ekonomicky nejvýhodnější varianty činily kolem 400 mil. Kč. Podrobnosti zjištěných údajů jsou uvedeny v tab. 3.

Po zahájení plošného očkování by se příslušné efekty projevíly s latencí, která je logicky dána pozvolným nástupem výše popsaných efektů primární i skupinové imunity. Již po 4. roce po zahájení očkování by bylo dosaženo z pohledu běžného roku pozitivní bilance mezi přínosy a náklady, v kumulativním vyjádření by pak přínosy přesáhly náklady od přibližně 9.–10. roku po zahájení očkování. Podrobněji viz Graf 1.

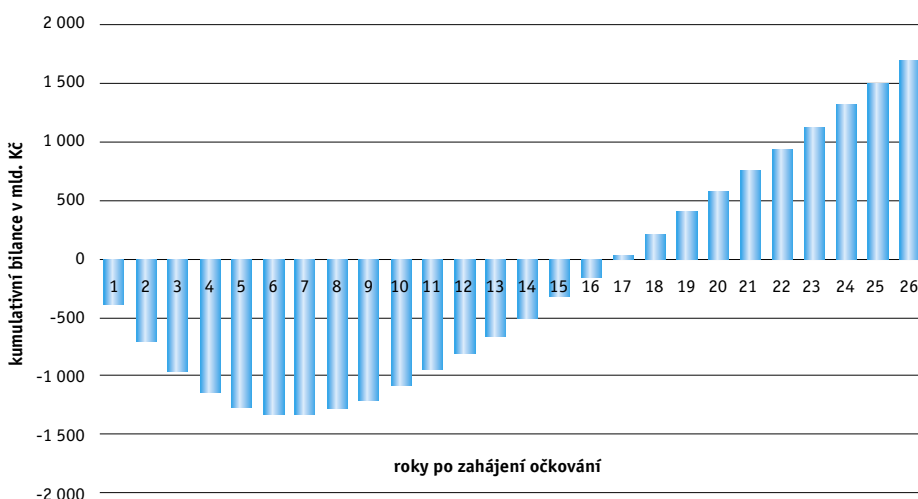
Tab. 3 Zjištěné výsledky modelování ekonomických dopadů případného zavedení plošného očkování v podmínkách ČR

	cena	výskyt	účinnost	pokrytí	snížení výskytu	výskyt po zavedení očkování	„úspory“
bakteriemie (děti do 10 let)	101 121,00 Kč	138	-97%	70%	-94	44	-9 475 239,94 Kč
meningitidy (děti do 10 let)	117 444,70 Kč	80	-97%	70%	-54	26	-6 379 596,10 Kč
pneumonie (děti do 10 let)	21 365,80 Kč	2 712	-22%	70%	-418	2 294	-8 923 383,64 Kč
akutní otitis media (děti do 10 let věku)	455,65 Kč	288 094	-57%	24%	-39 411	248 683	-17 957 740,25 Kč
snížení výkonů v ORL (děti do 10 let věku)	278,10 Kč	288 094	-100%	24%	-69 143	218 951	-19 228 545,94 Kč
komplikace bakteriemie nebo meningitidy (děti do 10 let věku)	666 200,00 Kč	10	-97%	70%	-7	3	-4 523 498,00 Kč
komplikace (sluch, děti do 10 let věku)	23 500,00 Kč	294	-97%	70%	-199	94	-4 686 321,93 Kč
komplikace (ostatní, děti do 10 let věku)	83 900,00 Kč	2 125	-97%	70%	-1 443	682	-121 057 212,50 Kč
zabránění úmrtí (děti do 10 let věku)	12 027 404,00 Kč	28	-97%	70%	-19	9	-228 665 004,85 Kč
ošetřování člena rodiny (7 dnů, děti do 10 let věku)	2 709,00 Kč	22 505	-100%	100%	-22 505	0	-60 966 045,00 Kč
akutní otitis media (děti nad 10 let věku a dospělí, herd immunity)	455,65 Kč	384 125	-57%	24%	-52 548	331 577	-23 943 620,43 Kč
invazivní pneumokokové infekce (dospělí 18–39 let, herd immunity)	79 977,00 Kč	108	-40%	100%	-43	65	-3 455 006,40 Kč
invazivní pneumokokové infekce (dospělí 40–64 let, herd immunity)	79 977,00 Kč	352	-12%	100%	-42	310	-3 378 228,48 Kč
invazivní pneumokokové infekce (dospělí nad 65 let, herd immunity)	79 977,00 Kč	108	-28%	100%	-30	78	-2 418 504,48 Kč
pneumonie (dospělí)	4 552,00 Kč	38 995	-22%	57%	-4 890	34 105	-22 259 157,10 Kč
zabránění úmrtí (dospělí v produktivním věku, herd immunity)	1 802 029,00 Kč	840	-20%	100%	-168	672	-302 740 872,00 Kč
zabránění úmrtí (dospělí v poproduktivním věku, herd immunity)	0,00 Kč	2 195	-33%	100%	-724	1 471	0,00 Kč
celkem							-840 057 977,04 Kč

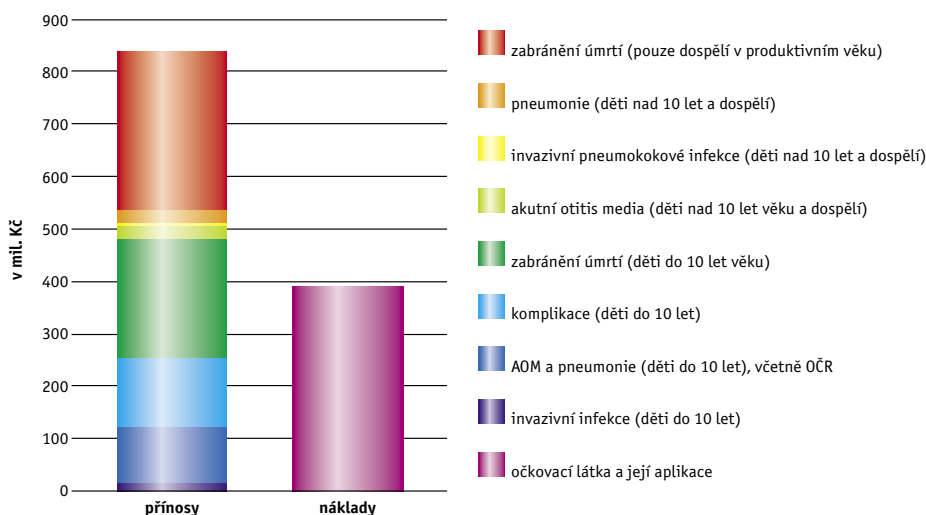
Graf 1 Poměr přínosů a nákladů spojených s plošným očkováním proti pneumokokům pomocí heptavalentní konjugované vakcíny v kumulativním vyjádření (roční náklady 400 mil. Kč, roční přínosy 840 mil. Kč) při aplikaci schématu 2+1



Graf 2 Poměr přínosů a nákladů spojených s plošným očkováním proti pneumokokům pomocí heptavalentní konjugované vakcíny v kumulativním vyjádření (roční náklady 400 mil. Kč, roční přínosy 580 mil. Kč) při aplikaci schématu 2+1



Graf 3 Poměr přínosů a nákladů spojených s plošným očkováním proti pneumokokům pomocí heptavalentní konjugované vakcíny v běžném roce při plném rozvinutí všech efektů očkování (roční náklady 400 mil. Kč, roční přínosy 840 mil. Kč) při aplikaci schématu 2+1



Pokud by byl uvažován vcelku velmi konzervativní scénář v tom smyslu, že výše uvedeného ovlivnění mortality by bylo dosaženo pouze ve výši 50% uvedených hodnot (což je ale dle epidemiologických údajů ze zahraničí poměrně málo pravděpodobné), pak by se doba návratnosti investice spojené s vakcinací oddálila na období mezi 16.–17. rokem po zahájení očkování. Podrobněji viz Graf 2.

I to však lze považovat za dobře investované prostředky, alespoň ve srovnání s některými stavbami prováděnými v ČR, jako jsou např. dálnice, nebo s nákupem některých zbrojních systémů.

V případě plného rozvinutí všech efektů očkování (přímé i skupinové imunity) by předpokládané přínosy převýšily předpokládané náklady více než dvojnásobně (viz Graf 3). Vedle popsaných přínosů však existují přínosy další, které prakticky nelze „ocenit“ finančními prostředky (utrpení nemocných, snížení společenského uplatnění atd.), a které tedy do naší ekonomické rozvahy nebyly započítány.

Diskuze

Účinnost a nákladová efektivita očkování proti pneumokokovým infekcím heptavalentní konjugovanou vakcínou byly předmětem zájmu prakticky ve všech vyspělých zemích, např. ve Španělsku (29), Nizozemsku (30, 31), Austrálii (32), Kanadě (33), Švýcarsku (34), Itálii (35), USA (36, 37), Finsku (38), Anglii a Walesu (39), Velké Británii (40) a SRN (8). Publikované výsledky lze považovat vcelku za velmi konzistentní. Souhrnná farmakoekonomická analýza zahrnující 10 zemí Evropy (Belgie, Francie, Skotsko, Španělsko, Švédsko, Dánsko, Anglie a Wales, SRN, Itálie a Nizozemsko) (41) prokázala, že při očekávaném možném snížení mortality u dospělé populace o 30% by se náklady na jeden rok zachráněného kvalitního života (quality-adjusted life-year) pohybovaly mezi 3.186 až 11.395 €.

Autoři tohoto sdělení na základě modelace odhadli, že roční náklady na plošné očkování heptavalentní konjugovanou vakcínou by činily 400 milionů Kč, kdežto přínosy by teoreticky mohly činit 840 milionů Kč. Účinek vakcíny ve smyslu zabránění onemocnění, trvalých následků a smrti se projeví až s odstupem času, investice do vakcinace se národnímu

hospodářství ČR navrátí přibližně za 10 let po započítání vakcinace.

Výši nákladů spojených s očkováním lze vyjádřit výrazně přesněji, i když není zcela zřejmé, za jakou cenu bude použita očkovací látka do systému vstupovat a jaké očkovací schéma bude zvoleno. Vycházíme z toho, že evropské země využívají tzv. očkovacího schématu 2+1 nebo 3+1, tj. očkování se provádí aplikací dvou, respektive tří dávek a po něm následuje přeočkování.

Značným problémem ekonomických analýz je určení „ceny života“. V případě, že dítě zemře v prvních letech po narození, je zřejmé, že se nebude podílet na tvorbě hrubého domácího produktu (HDP), ale též že svou část nespotřebuje na vzdělání, reprodukci a vyplácení důchodu. V roce 2006 činila průměrná výše HDP na obyvatele 290.697,90 Kč, při předpokládaném průměrném růstu HDP v následujícím období v rozmezí 2–3% lze očekávat průměrnou kumulativní výši HDP na obyvatele za období jeho produktivního života ve výši přibližně 25 milionu Kč (nekalkulovali jsme přitom zvažované prodloužení doby odchodu do důchodu). Z toho značná část (podle našich odhadů 48%) bude spotřebována na reprodukci pracovní síly a služby poskytnuté státem (školení, zdravotnictví, státní správa atd.). Úmrtí před 18. rokem života přináší tedy průměrnou „ztrátu“ přibližně 12 mil. Kč, přičemž tato částka byla v našich dalších úvahách považována za „cenu života“. Velmi blízká částka našemu odhadu (11 mil. Kč) byla publikována např. v časopise Respekt v roce 2000 (Holub T, Čihák M). Je bohužel skutečností, že se v oblasti odhadu „ceny“ zachráněného lidského života v podmínkách ČR nelze odvolat na relevantní odborný literární zdroj, který by se touto problematikou seriózně zabýval. Do záchrany lidského života je přitom společnost ochotna investovat i více prostředků, např. u hemodialyzovaných pacientů, pacientů s některými dědičnými metabolickými chorobami atd., kde roční (!) náklady na terapii mohou dosahovat částek až 10 mil. Kč.

Zajímavou, a nikoli nevýznamnou otázkou spojenou s prevencí pneumokokových infekcí je omezení výskytu akutní otitis media u dětí předškolního věku a s tím související pokles nutnosti tzv. ošetřování člena rodiny, kde náklady při 7denním trvání činí podle [http://www.mpsv.cz/files/clanky/3314/](http://www.mpsv.cz/files/clanky/3314/Podpora_pri_)Podpora pri_

[osetrovani_2007.xls](#) 2.700 Kč.

Případné zavedení plošného očkování heptavalentní konjugovanou očkovací látkou proti pneumokokům, která obsahuje sérotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F, pochopitelně nepřinese absolutní pokrytí všech sérotypů pneumokoků. Lze očekávat ochranu pouze proti pneumokokům výše uvedených sérotypů a některých dalších. Pokrytí v podmínkách ČR lze pro invazivní pneumokokové infekce odhadnout na přibližně 70%, což bylo prokázáno Motlovou (21) za období let 1996–2003 (zjištěné průměrné pokrytí činilo 63,1%, přičemž v jednotlivých letech bylo pozorováno jeho mírné zvyšování a pro kalkulaci dle výše uvedeného vzorce bylo použita v případě invazivních pneumokokových infekcí hodnota pokrytí 66%), pro akutní otitis media na přibližně 24%, což bylo zjištěno Prymulou v letech 2000–2002.

Autoři si uvědomují, že existuje řada faktorů, které by mohly vést k nadhodnocení nákladové efektivity zkoumané vakcíny (v tom smyslu, že v reálné praxi bude vynaloženo více finančních prostředků a/nebo bude získáno méně užítku):

- nižší účinnost vakcíny způsobená např. odlišným výskytem sérotypů *Streptococcus pneumoniae* v ČR
- nižší incidence pneumokokových onemocnění v populaci ČR než v zahraničí, a než bylo namodelováno pro ČR
- nižší cena léčby jednotlivých pneumokokových onemocnění
- nižší smrtnost a nižší počet trvalých následků závažných pneumokokových onemocnění
- nižší výše sociálních dávek poskytovaných postiženým osobám a/nebo jejich pečovateli
- nižší tvorba hrubého národního produktu (např. nenajde-li 20% zachráněných dětí později práci a budou-li pobírat podporu v nezaměstnanosti, jistě to sníží kalkulovaný přínos očkování pro tvorbu HDP)
- významně delší doba, kterou z důvodu vyššího průměrného věku stráví osoby v důchodu (pokud by nebyla prodloužena délka odchodu do důchodu)
- nižší míra tzv. herd effect (skupinové imunity)

Faktory, které by mohly vést k podhodnocení nákladové efektivity zkoumané vakcíny (v tom smyslu, že v reálné praxi bude vynaloženo méně

finančních prostředků a bude získáno více užítku):

- nižší cena vakcíny
- vyšší incidence pneumokokových onemocnění v populaci; zejména v dětském věku se očekává, že *Streptococcus pneumoniae* se podílí na řadě dalších „banálních“ onemocnění HCD, což přispívá k vyšší míře ošetřování členy rodiny a čerpání sociálních dávek
- vyšší cena léčby jednotlivých pneumokokových infekcí
- zvyšování sociálních dávek v budoucnosti
- vyšší tvorba hrubého národního produktu, respektive vyšší růst výkonnosti české ekonomiky, než je uváděno
- vyšší míra herd effect (skupinové imunity)

Autoři dále upozorňují, že nákladová efektivita je kalkulována pro národní hospodářství ČR, nikoli zvlášť pro zdravotní pojišťovny a zvlášť pro systém sociálního zabezpečení. Přitom je zřejmé, že finanční prostředky ušetřené na péči o nemocné, kteří po vakcinaci neonemocní, nebude lehké zpětně identifikovat. Zřetelně identifikovatelný by však měl být počet streptokokových onemocnění, kde lze očekávat pokles srovnatelný s ostatními vyspělými zeměmi, kde byla plošná vakcinace zahájena.

Závěr

V souladu s výsledky našeho pokusu o ekonomické modelování a s výsledky provedených farmakoekonomických analýz v řadě evropských i mimoevropských zemí a v souladu s příslušnými doporučeními WHO a UNICEF je třeba seriózně uvažovat o zahájení plošného očkování heptavalentní konjugovanou vakcínou proti pneumokokovým infekcím. Takové očkování by bylo v podmínkách ČR nákladově efektivní s „návrstností“ příslušných investic v horizontu pravděpodobně 10 let, maximálně 16 let. Došlo by k poměrně výraznému snížení výskytu invazivních i neinvazivních pneumokokových infekcí, a to nejen u očkované populace. Současné by došlo k poměrně výraznému snížení úmrtnosti na pneumokokové infekce. V současné době převážná většina evropských zemí již plošně očkování proti pneumokokovým infekcím pomocí heptavalentní konjugované vakcíny

zavedla. Ze zdravotního hlediska je nesporné, a ekonomické výsledky to jen podporují, že v současné době by měla být na řadě též ČR.

Poděkování: Autoři děkují lékařům pediatrických pracovišť za poskytnutí dat o incidenci pneumokokových infekcí a zpracování dotazníků. Práce vznikla s podporou společnosti Wyeth Whitehall Czech s. r. o.



Literatura

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR. 2006;55(18):511-5.
- Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med*. 2000;343:1917-24.
- WHO. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization-WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2007;82:93-104.
- Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:187-95.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Invasive Pneumococcal Disease in Children 5 Years After Conjugate Vaccine Introduction - Eight States, 1998-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57:144-8.
- Lexau CA, Lynfield R, Danila R, et al. Changing Epidemiology of Invasive Pneumococcal Disease Among Older Adults in the Era of Pediatric Pneumococcal Conjugate Vaccine. *JAMA*. 2005;294:2043-51.
- Roche P, Krause V, Cook H, Bartlett M, Coleman D, Davis C, et al. Enhanced Invasive Pneumococcal Diseases Surveillance Working Group. Invasive pneumococcal disease in Australia, 2005. *Commun Dis Intell*. 2007;31:86-100.
- Claes C, Graf von der Schulenburg JM. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination for infants and children with the conjugate vaccine PnC-7 in Germany. *Pharmacoeconomics*. 2003;21:587-600.
- Flamaing J, Verhaegen J, Vandeven J, Verbiest N, Peetermans WE. Pneumococcal bacteraemia in Belgium (1994-2004): the pre-conjugate vaccine era. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:143-9.
- Benito-Fernández J, Raso SM, Pocheville-Gurutzeta I, Sánchez-Etxaniz J, Azcunaga-Santibañez B, Capapé-Zache S. Pneumococcal bacteremia among infants with fever without known source before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the Basque Country of Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:667-71.
- Dubos F, Marechal I, Husson MO, Courouble C, Aurel M, Martinot A. Hospital Network for Evaluating the Management of Common Childhood Diseases. Decline in pneumococcal meningitis after the introduction of the heptavalent-pneumococcal conjugate vaccine in northern France. *Arch Dis Child*. 2007;92:1009-12.
- Kaltoft, Zeuthen N, Konradsen HB. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children aged 0-6 years in Denmark: a 19-year nationwide surveillance study. *Acta Paediatr*. 2000; 89 Suppl: S3-10.
- Georgie RC. Invasive pneumococcal infection, England and Wales. *CDR Weekly* 13. 2003.
- Laurichesse H, Grimaud O, Waight P, Johnson AP, George RC, Miller E. Pneumococcal bacteraemia and meningitis in England and Wales, 1993 to 1995. *Commun Dis Public Health*. 1998;1:22-7.
- Eskola J, Takala AK, Kela E, Pekkanen E, Kalliokoski R, Leinonen M. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland. *JAMA*. 1992;268:3323-7.
- von Kries R, Hermann M, Hachmeister A, et al. Prediction of the potential benefit of different pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in German children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:1017-23.
- Kyaw MH, Christie P, Clarke SC, Mooney JD, Ahmed S, Jones IG. Invasive pneumococcal disease in Scotland, 1999-2001: use of record linkage to explore associations between patients and disease in relation to future vaccination policy. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1283-91.
- Bernaola Iturbe E, Aristegui Fernández J, Herranz Aguirre M, García Calvo C, Fernández Pérez C. Grupo de Estudio de Enfermedad Invasora Neumocócica en el País Vasco-Navarra: Study of the incidence of invasive pneumococcal disease in neonates and children aged less than 5 years in the Basque country and Navarre (Spain). *An Esp Pediatr*. 2002;57:301-9.
- Vergison A, Tuerlinckx D, Verhaegen J, Malfroot A. Belgian Invasive Pneumococcal Disease Study Group. Epidemiologic features of invasive pneumococcal disease in Belgian children: passive surveillance is not enough. *Pediatrics*. 2006;118:801-9.
- Prymula R, Peeters P, Chrobok V, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet*. 2006;367:740-8.
- Motlova J. Distribution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and serogroups among patients with invasive pneumococcal diseases in the Czech Republic in 1996-2003: background data for vaccination strategy. *Epidemiol Mikrobiol Immunol*. 2005;54:3-10.
- Black SB, Shinefield HR, Ling S, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:810-5.
- Beran J. Pasivní surveillance není dostatečná. *Medial Tribune*. 2006;2:24.
- Cohen R, Levy C, De La Rocque F, Gilbert N, Wollner A, Fritzell B, Bonnet E. Impact of pneumococcal conjugate vaccine and of reduction of antibiotic use on nasopharyngeal carriage of nonsusceptible pneumococci in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:1001-7.
- Hoza J. dosud nepublikované výsledky zjišťování, 2007
- Reinert RR. Pneumococcal conjugate vaccine – a European perspective. *Int J Med Microbiol*. 2004;294:277-94.
- Chao YN, Chiu NC, Huang FY. Clinical features and prognostic factors in childhood pneumococcal meningitis. *Microbiol Immunol Infect*. 2008;41:48-53.
- Lloyd A, Patel N, Scott DA, Runge C, Claes C, Rose M. Cost-effectiveness of heptavalent conjugate pneumococcal vaccine (Prevenar) in Germany: considering a high-risk population and herd immunity effects. *Eur J Health Econ*. 2008;9:7-15.
- Asensi F, De Jose M, Lorente M, et al. A pharmacoeconomic evaluation of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine in Spain. *Value Health*. 2004;7:36-51.
- Bos JM, Rumke H, Welte R, Postma MJ. Epidemiologic impact and cost-effectiveness of universal infant vaccination with a 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in the Netherlands. *Clin Ther*. 2003;25:2614-30.
- Bos JM, Rumke HC, Welte R, Spanjaard L, van Alphen L, Postma MJ. Combination vaccine against invasive meningococcal B and pneumococcal infections: potential epidemiological and economic impact in the Netherlands. *Pharmacoeconomics*. 2006;24:141-53.
- Butler JR, McIntyre P, MacIntyre CR, Gilmour R, Howarth AL, Sander B. The cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Australia. *Vaccine*. 2004;22:1138-49.
- De Wals P, Petit G, Erickson LJ, et al. Benefits and costs of immunization of children with pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Vaccine*. 2003;21:3757-64.
- Ess SM, Schaad UB, Gervais A, Pinosch S, Szucs TD. Cost-effectiveness of a pneumococcal conjugate immunisation program for infants in Switzerland. *Vaccine*. 2003;21:3273-81.
- Marchetti M, Colombo GL. Cost-effectiveness of universal pneumococcal vaccination for infants in Italy. *Vaccine*. 2005;23:4565-76.
- Ray GT, Whitney CG, Fireman BH, Ciuryla V, Black SB. Cost-Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccine: Evidence From the First Five Years of Use in The United States Incorporating Herd Effects. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:494-501.
- Grijalva CG, Poehling KA, Nuorti JP, et al. National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics*. 2006;118:865-73.
- Salo H, Sintonen H, Pekka Nuorti J, et al. Economic evaluation of pneumococcal conjugate vaccination in Finland. *Scand J Infect Dis*. 2005;37:821-32.
- Melegaro A, Edmunds WJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. *Vaccine*. 2004;22:4203-14.
- McIntosh ED, Conway P, Willingham J, Lloyd A. The cost-burden of paediatric pneumococcal disease in the UK and the potential cost-effectiveness of prevention using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2003;21:2564-72.
- Evers SM, Ament AJ, Kolombo GL, Konradsen HB, Reinert RR, Sauerland D. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination for prevention of invasive pneumococcal disease in the elderly: an update for 10 Western European countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:531-40.

PharmDr. Josef Suchopár
Infopharm, a.s.

Hvoždanská 2053/3

148 01 Praha 4

e-mail: suchopar@drugagency.cz

Problematika BCG vakcinace v České republice

Actual problems of BCG vaccination in the Czech Republic

prof. MUDr. Karel Křepela, CSc.¹, MUDr. Jana Mladá²¹Klinika pediatrie IPVZ a 1. LF UK, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha²Státní ústav pro kontrolu léčiv, Praha

Souhrn:

V práci jsou uvedeny dlouholeté klinické zkušenosti se sledováním komplikací po BCG vakcinaci u nás od počátku hromadné vakcinace novorozenců až do dnešní doby. Je uveden přehled komplikací, které podléhají hlášení, a jejich správné ošetření. Výskyt komplikací závisí na druhu a dávce vakcíny, technice aplikace, věku dítěte a časové souvislosti s dalším očkováním. Významný nárůst komplikací po BCG vakcinaci nastal od roku 2001 po zavedení sdružených vakcín, které se aplikují dětem od dvanáctého týdne věku. Na zvýšeném počtu komplikací se v současné době podílí jednak chyby při obtížné technické aplikaci vakcíny v dávce 0,05 ml v porodnicích a jednak vliv dalšího očkování, které probíhá velmi brzy po BCG vakcinaci, takže vznikají druhotné komplikace již zhojené reakce po kalmetizaci. Přechodné přerušení BCG vakcinace ve třech krajích mělo za následek zvýšený výskyt tbc a objevení aviární mykobakterií, která se u očkováných nevyskytuje. Po znovuzavedení plošné vakcinace se tato přestala vyskytovat. V závěru je uvedeno doporučení České pneumologické a ftizeologické společnosti na změnu očkovacího kalendáře s přesunem BCG vakcinace do druhé poloviny prvního roku života dítěte, jak se to provádí u dětí HBsAg pozitivních matek, které jsou po porodu přednostně očkovány proti hepatitidě B. Tato změna by odstranila obě výše uvedené příčiny nárůstu komplikací, které by tak významně poklesly na přijatelnou míru. Revakcinaci v 11 letech doporučuje odborná společnost zachovat. Plošné zrušení BCG vakcinace je v současné době pro otevření hranic a riziko šíření multirezistentních forem tbc nežádoucí.

Klíčová slova: BCG vakcinace, komplikace po kalmetizaci, aviární mykobakterií, očkovací kalendář

Summary:

An overview of a fifty year's experience with incidence, course and treatment of complications after BCG vaccination of newborns in the Czech Republic is presented in this paper. The incidence of complications depends on the vaccine type and dose, technique of vaccine administration, age of the child and time scale in relation to other vaccinations. A significant increase in BCG complications could be seen after 2001 with the introduction of combined vaccines that are administered to babies in the age of twelve weeks. The greater number of complications is produced by the technical difficulties involved in the administration of the vaccine in a dose of 0.05 ml in maternity hospitals and by the impact of other vaccinations administered soon after BCG vaccination, which results in secondary complications of the already resolved BCG reactions. Temporary interruption of BCG vaccination in three regions of the Czech Republic lead into higher incidence of TB and to appearance of many cases of aviary mycobacteriosis. These cases are not observed in vaccinated babies after restored implementation of full-area vaccination. In conclusion, the author presents the recommendation of the Czech Pneumological and Phthisiological Society, which proposes a change in the vaccination calendar. BCG vaccination should be postponed until the second half of the baby's first year of life, as it is the case with babies of HBsAg-positive mothers, who are vaccinated after delivery against hepatitis B in the first place. This change would eliminate the earlier mentioned causes of the growing number of complications, the number of which should be decreased to an acceptable grade. In consideration of contemporary open boundary of the Czech Republic and the threat of multi-drug resistant TB infection, full-area BCG vaccination of newborns and revaccination in the age of 11 years is needed.

Key words: BCG vaccine, complications after BCG vaccination, aviary mycobacteriosis, vaccination calendar

Vakcinologie 2008;2:97-111.

Úvod

K očkování proti tuberkulóze (tbc) se užívá živé vakcíny, připravené z původně plně virulentního kmene *Mycobacterium bovis* izolovaného Nocardem z vemene tuberkulózní krávy. Francouzi Calmette

a Guérin prováděli během 13 let v Pasteurově ústavu v Lille dlouhodobé pasážování tohoto kmene za nepříznivých růstových podmínek a dosáhli toho, že ztratil značnou část své virulence pro pokusné zvíře i člověka. Tento kmen se

k jejich počtě nazývá *Mycobacterium bovis* BCG – Bacillus Calmette-Guérin.

Koncem dvacátých let minulého století byl původní kmen rozeslán z Pasteurova ústavu do všech laboratoří, které o něj požádaly, ale vlivem ne zcela identických

kultivačních technik a vlivem různě modifikovaných živných půd vznikla řada tzv. podkmenů (BCG substrains), lišících se morfologicky, alergizační a imunizační schopností a tzv. zbytkovou virulencí, která se podílí na vzniku různého počtu vedlejších reakcí (1, 2).

BCG vakcíny užívané v České republice

Vakcíny, které se postupně užívaly u nás, jsou uvedeny v tabulce 1.

Tab. 1 BCG vakcíny v České republice

Období	Druh vakcíny	Počet zárodků	Dávka i.d.	Komplikace	
				lokální	kostní
1948–1949	dánský kmen 725		0,1 ml	0,3–1,0%	
1950–1979	pražský podkmen 725		0,1 ml	0,03%	
1980–1993	ruská vakcína BCG1		0,1 ml		
1980 – 30. 6. 1985		500 000–1 500 000		0,1%	3,7/100 000
1. 7. 1985 – 1993		250 000–750 000		0,1%	2,3/100 000
1994–1996	BCG Behring 500	150 000–300 000	0,05 ml	0,4%	1/100 000
1997–2000	BCG Behring	100 000–300 000	0,1 ml	0,2%	0,3/100 000
2000	SSI Copenhagen	100 000–400 000	0,05 ml	0,4%	0,3/100 000

Začátky očkování u nás spadají do období 1948–1949, kdy se uskutečnila celostátní akce UNICEF, při níž se očkovali děti a mladiství ve věku 1–18 let negativní na tuberkulín. V této akci se užívala tekutá dánská BCG vakcína 725, která byla velmi účinná, vyvolávala silnou alergii na tuberkulín, ale byla známá vysokým počtem komplikací. Po očkování touto vakcínou bylo u nás zaznamenáno v průměru 1% komplikací u dětí ve věku 1–5 let a 0,3% u dětí ve věku 6–14 let. Většinou se jednalo o regionální lymfadenitidy, mnohdy rozsáhlé a dlouho se hojící. Vyskytlo se také 13 případů lupus vulgaris vycházející z lokální reakce. V rámci přípravy zavedení povinného očkování novorozenců se tato vakcína vyzkoušela u 400 novorozenců v pražských porodnicích, ale pro vysoký počet lymfadenitid (10%) byla tato studie přerušena (3, 4, 5).

Pražská BCG laboratoř v rámci Státního zdravotního ústavu (SZÚ) převzala výrobu vakcíny z dánského kmene BCG 725 a připravila pod vedením doc. Šuly tzv. pražský podkmen 725, který měl snížit zbytkovou virulenci vakcíny změnou složení kultivační půdy, kde byl asparagin jako zdroj N nahrazen enzymatickým hydrolyzátem kaseinu. Vakcína byla vyzkoušena v řadě porodnic a počet komplikací se snížil na 0,1% a později na 0,05%, takže od roku 1953 bylo umožněno zavést povinné

očkování novorozenců. Vedle snížení počtu vedlejších reakcí se snížila i alergizační schopnost, jak se později ukázalo v kolínské studii po zavedení tuberkulinu PPD RT 23 (3, 5).

Vedle BCG vakcíny připravil Šula také M-vakcínu, připravenou z *M. microti* získaného z Anglie. Sledováním počtu onemocnění tbc u očkovaných těmito vakcínami se ukázalo, že jejich účinnost je přibližně stejná, a proto užití M-vakcíny bylo ukončeno v roce 1974 (3). Pražský podkmen 725 se

užíval bezmála 30 let, počet komplikací byl po něm velmi nízký (v průměru 0,03%) a nebyly po něm pozorovány žádné kostní komplikace. Rovněž alergizační schopnost byla krátkodobá a mnohdy přetrvávala jen 1–3 roky. Do roku 1979, kdy byla její výroba ukončena, bylo touto vakcínou očkováno 5 700 000 novorozenců a 7 000 000 školních dětí (1).

Od roku 1980 byla u nás zavedena sovětská sušená BCG vakcína (6, 7), odvozená z původního francouzského BCG kmene, který byl získán v roce 1925 pod označením BCG1. V bývalém SSSR se tato vakcína užívala od roku 1962 a ročně jí bylo očkováno 17 milionů dětí (95% novorozenců) (1). Tento kmen měl výraznější průnik do regionálních lymfatických uzlin a vyšší alergizační schopnost, než měla naše vakcína. V souvislosti s tím se dal předpokládat i vyšší počet komplikací, což se plně potvrdilo. Při počtu zárodků 500 000–1 500 000 v dávce 0,1 ml se zvýšil počet lokálních komplikací na 0,1% a začaly se významnou měrou objevovat kostní komplikace 3,7/100 000 očkovaných (8, 9). Od poloviny roku 1985 se proto tato vakcína ředila na polovinu. Počet lokálních komplikací se nezměnil a kostní komplikace poklesly jen mírně na 2,3/100 000 očkovaných (10).

Od roku 1994 se začala opět používat německá vakcína Behring 500, připravená

z dánského kmene 1331, která obsahovala 150 000–300 000 zárodků v dávce 0,05 ml. Problémy s technikou aplikace tak malé dávky vedly ke zvýšení počtu lokálních komplikací na 0,4%. Od roku 1997 se podařilo zajistit vakcínu Behring, která obsahovala prakticky stejný počet zárodků (100 000–300 000), ale v dávce 0,1 ml, což vedlo opět k poklesu počtu lokálních komplikací na polovinu. Kostních komplikací po této vakcíně bylo 5 případů (5).

Vakcína Behring se přestala v polovině roku 2000 vyrábět, a proto se od října 2000 začala dovážet vakcína SSI Copenhagen, připravená shodně z dánského kmene 1331, která se užívá dosud, ale opět v dávce 0,05 ml, s přibližně stejným počtem zárodků, jaký měla vakcína Behring. Výsledkem byl znovu vzestup počtu lokálních komplikací na dvojnásobek v souvislosti s technickými problémy s aplikací tak malé dávky. Kostní komplikace se po této vakcíně pozorovaly zatím u 2 dětí (5).

Vakcína SSI Copenhagen

Současně užívaná BCG VACCINE SSI se vyrábí ve Státním sérovém institutu (SSI) v Kodani. V 1 ml rekonstituované BCG vakcíny je *Mycobacterium bovis* (BCG – Bacillus Calmette-Guerin) stratus Danicus 1331 0,75 mg, $\geq 2,0 \times 10^6 \leq 8,0 \times 10^6$ CFU. Je to živý oslabený kmen. Dávka pro novorozence je 0,05 ml a obsahuje 100 000–400 000 zárodků. U dětí starších jednoho roku, u dospívajících a dospělých se užívá dávka 0,1 ml s dvojnásobným obsahem zárodků. Vakcína se musí uchovávat a dopravovat při teplotě +2 až +8 st. C. Po naředění se musí uchovávat v rozmezí uvedené teploty a musí se spotřebovat do čtyř hodin. Účinnost vakcíny může být zhoršena i po velmi krátkém vystavení přímému slunečnímu záření nebo rozptýlenému

dennímu světlu v místnosti. Rozpouštědlo SSI musí být uchováno při teplotě +2 až +25 st. C a musí být chráněno před mrazem (11).

Komplikace po BCG vakcinaci

Problém komplikací provází BCG vakcinaci již od dob, kdy se vakcína podávala orálně a kdy byly pozorovány supurující otitidy, retrofaryngeální abscesy a krční lymfadenitidy. Od zavedení intradermální aplikace BCG vakcíny byly publikovány stovky prací, popisující nejrůznější druhy komplikací (7). A. Lotte (12, 13) soustředila dostupné informace o komplikacích do roku 1974 a zavedla jejich rozdělení do několika kategorií.

Do první kategorie zařadila nejčastější lokální léze – ulcerace, abscesy a regionální hnisavé lymfadenitidy jako projev abnormálního primárního komplexu. Druhá kategorie obsahuje lokalizované nebo generalizované non-fatální léze (otitis media, retrofaryngeální absces, lupus, metastatické abscesy kožní nebo svalové, kostní a kloubní léze, urogenitální léze, plicní a hilové léze, mezenterální lymfadenitidy, mnohočetné lymfadenitidy, diseminované léze v játrech, slezině aj. orgánech). U pacientů prvních dvou kategorií nebyl většinou zjištěn defekt buněčné imunity. Do třetí kategorie patří diseminované léze fatální, kde byl již tento defekt většinou přítomen. Čtvrtá kategorie pak zahrnuje tzv. postvakcinační syndromy, kde A. Lotte předpokládala, že se na vzniku podílí buď vrozená predispozice (keloidní jizvy), nebo hypersenzitivita (erythema nodosum, oční léze).

V České republice bylo zavedeno hlášení neobvyklých reakcí po BCG vakcinaci v roce 1981 (tiskopis SEVT 55094-1). Hlášení se zpočátku soustřeďovala v Institutu hygieny a epidemiologie (IHE), od roku 1991 se zasílají do Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) (7). Formulář je dostupný na www.sukl.cz a je možno zaslat ho faxem (272 185 816) nebo elektronicky na adresu farmakovigilance@sukl.cz (15). Do té doby se komplikace sledovaly v rámci SZÚ v Praze (BCG laboratoř doc. Šula, dr. Galliová).

Za komplikace po BCG vakcinaci, podléhající hlášení, se považují tyto stavy (1, 2, 5):

- ulcerace nebo abscesy v místě očkování velikosti 10 a více mm u novorozenců, 20 a více mm u starších dětí

- zvětšení regionálních uzlin (axilárních, nadklíčkových nebo na krku vlevo) nad 10 mm, při sklonu ke kolikvací nebo vzniku pústě bez ohledu na velikost
- kožní komplikace v okolí místa očkování nebo i na vzdáleném místě (lupoidní reakce), podkožní a svalové granulomy, keloidní jizvy, erythema nodosum
- orgánové komplikace: postižení osteoartikulární, očí, ledvin, hepatosplenomegalie, lymfadenitidy generalizované, hilové, mezenterální, BCG meningitida, hematogenní diseminace BCG vakcíny fatální a non-fatální

Příčiny BCG komplikací

Výskyt BCG komplikací závisí nejčastěji na těchto faktorech (2, 5):

- druhu a dávce vakcíny
- technice aplikace
- věku dítěte
- časové souvislosti s dalším očkováním

a) Druh a dávka vakcíny

I když všechny produkční BCG kmene užívané ve světě pocházejí z původního Calmettova kmene, liší se zejména vlivem nesterilních kultivačních podmínek v jednotlivých výrobních laboratořích svojí zbytkovou virulencí, imunizační a alergizační schopností (7, 16). K silným kmenům s vyšší zbytkovou virulencí, které vyvolávají vyšší procento komplikací, se řadí kmene dánské 725 a 1331 (Copenhagen), francouzský (Pasteur) a sovětský. Ke slabým kmenům s nižším počtem komplikací se počítá kmen japonský (Tokyo), anglický (Glaxo) a také pražský podkmen 725 (2, 7, 17). Vedle zbytkové virulence se na počtu a závažnosti komplikací podílí počet zárodků v očkovací dávce. Snížením koncentrace vakcíny je možno u silných kmenů snížit počet komplikací (2). Tuto skutečnost jsme si ověřili při ředění sovětské vakcíny (10). V tab. 1 je patrné, že počet zárodků u vakcín užívaných v ČR postupně klesal z 500 000–1 500 000 u původní sovětské vakcíny až na 100 000–300 000 zárodků u německé vakcíny Behring. Prakticky stejný počet zárodků 100 000–400 000 má současná dánská vakcína. Obě tyto vakcíny navíc pocházejí ze stejného dánského kmene 1331. Nelze tedy předpokládat, že vzestup počtu komplikací, který se pozoruje od druhé poloviny roku 2001, je ovlivněn přechodem z německé vakcíny na dánskou, která se užívá od října 2000.

b) Technika aplikace

BCG vakcína se musí aplikovat přísně intradermálně v odpovídající dávce na rozhraní horní a střední třetiny levé paže. Přípravě vakcíny a technice její aplikace je třeba věnovat zvýšenou pozornost. Již v roce 1980 vydala vědecká skupina WHO doporučení k provádění kalmetizace (1, 18), kde je zdůrazněna nutnost trvale věnovat pozornost manipulaci s vakcínou, technice a výcviku pracovníků pověřených očkováním. Skutečnost, aby očkováním v porodnicích byl pověřen erudovaný lékař s dostatečnou praxí, se u nás v posledních letech nedodrzuje. Střídáním očkujících s nedostatečnou praxí vede potom nutně k nárůstu komplikací pro nesprávnou techniku aplikace a nedodržení očkovací dávky (tzv. prvotní komplikace) (5). Zvláště aplikace minimální dávky vakcíny 0,05 ml vede k nárůstu počtu komplikací, jak jsme se již dvakrát přesvědčili (viz Tab. 1). Neonatologická společnost připravila proto pro své pracovníky instruktážní videoklip správné aplikace BCG vakcíny.

V poslední době přibývá novorozenců, které rodiče odmítají nechat kalmetizovat v porodnici a nechávají je očkovat na kalmetizačním oddělení v pozdějším věku. V roce 2006 bylo takto očkováno 17 617 dětí, tj. 17% ze všech očkovaných na těchto odděleních (19).

c) Věk očkovaných

Je všeobecně známo, že kalmetizace má u novorozenců sklon k většímu počtu závažných komplikací než u kojenců a starších dětí (17). BCG vakcinace 4. den života představuje velkou imunitní zátěž (5, 20), kdy nemáme ještě informaci o stavu imunitního systému dítěte.

U dětí s vrozeným defektem imunity, který 4. den po porodu není ještě znám, hrozí generalizace vakcíny s možným letálním koncem. U nás bylo popsáno již několik letálních případů: po jednom případě v souvislosti s očkováním pražským podkmenem 725 v roce 1959 a 1974, kde se později průzkumem rodin zjistil příbuzenský vztah (2, 21, 22). V období 1982–1987 zemřeli 3 chlapci ve věku 3, 3 a 6 měsíců po očkování sovětskou vakcínou (4). V období 1999–2003 bylo hlášeno 6 dětí s defektem imunity, které byly očkovány po porodu dánským kmenem 1331 a onemocněly generalizací vakcíny. Dvě z nich již zemřely ve věku 7 a 9 měsíců (5). U mladšího se ve věku 4 měsíců 2

týdny po aplikaci první dávky vakcín Tetract Hib a Engerix B vyvinula diseminovaná kožní BCGitis. Přes léčbu antituberkulotiky se postupně rozvinula oboustranná bronchopneumonie s atelektatickou složkou a hepatosplenomegalie. Při pitvě se zjistila vedle základního defektu imunity (SCID) diseminovaná BCGitis s bakteriologickým průkazem *Mycobacterium bovis* z plic, jater, sleziny a ledvin. U staršího chlapce s těžkým defektem imunity (SCID) se rozvinula diseminovaná kožní BCGitis, která po třetí transplantaci kostní dřeně ustoupila a na pitvě se BCG generalizace již neprokázala.

Ve Švédsku, kde v roce 1974 přešli na selektivní primovakcinaci dětí z rizikových skupin, v roce 1994 pro riziko generalizace BCG vakcíny u dětí s vrozeným defektem imunity posunuli BCG primovakcinaci do věku 6 měsíců, kdy tento defekt je již diagnostikován (23). Tento postup dodržují dodnes. Své zkušenosti s generalizací BCG vakcíny přednesla v roce 2004 na 10. národním očkovacím dnu ČR v Praze B. Wolska z Polska (24). Z 9 sledovaných dětí s vrozeným defektem imunity zemřely 4 děti na diseminaci BCG vakcíny.

Kostní komplikace, které se začaly objevovat po sovětské vakcíně (51 případů) a byly pozorovány i po německé vakcíně (5 případů) a po dánské vakcíně (2 případy), se vyskytují výhradně u dětí očkovaných v novorozeneckém období (8, 9, 10, 25, 26). U většiny těchto dětí se nezjistil defekt imunity, který by objasnil hematogenní rozsev vakcíny do kostní dřeně.

Novorozenci *HBsAg* pozitivních matek se od roku 1994 očkují po porodu přednostně proti hepatitidě B a BCG primovakcinace se u nich provádí až mezi 7.–12. měsícem

života (27, 28). Výskyt lokálních komplikací je u nich minimální, což potvrzuje skutečnost, že kalmetizace se u starších kojenců lépe snáší. Je to přitom ve shodě s doporučením WHO provádět BCG vakcinaci nejpozději v průběhu prvního roku života (29).

d) Vliv jiného očkování

Po intradermální aplikaci BCG vakcíny dochází ke vzniku lokální zánětlivé reakce. Odtud se mykobakteria dostávají do regionálních lymfatických uzlin a dále se šíří do celého organismu, což zajišťuje vznik buněčné imunity. Vzniká tak v podstatě arteficiální mimoplicní primární komplex, který se vzhledem k buněčné reakci oddáleného typu manifestuje nejdříve za 6–8 týdnů po vakcinaci. Jeho hojení trvá stejně dlouho nebo ještě déle.

Významný vzestup lokálních komplikací po BCG vakcinaci nastal u nás po zavedení očkování tetravakcínou Tetract Hib (DiTePeHib) spolu s vakcínou proti hepatitidě B od poloviny roku 2001 (5). Po trojvakcíně DiTePe užívané do té doby se tyto komplikace vyskytovaly jen zcela ojediněle. Předpokládá se nepříznivý vliv celobuněčné pertusové složky ve vakcíně Tetract Hib, ale situace se nezlepšila ani po přechodu na vakcínu Infanrix Hib, která obsahuje acelulární pertusovou složku. Velké množství antigenů má také vakcína proti hepatitidě B (Engerix B). Situace se nezlepšila ani po přechodu na vakcínu Infanrix Hexa, která je obohacena o složku poliomyelitidy a jež se podává všem novorozencům od roku 2007 (Tab. 2).

Další očkování se podává až po zhojení reakce po BCG vakcinaci. U části očkovaných se ale po 1 až 3 týdnech po

první, druhé nebo třetí dávce těchto vakcín znovu aktivuje již zhojená reakce po BCG vakcinaci (ulcerace nebo absces v místě očkování, častěji zvětšení regionálních lymfatických uzlin v axile, nad klíční kostí nebo na krku vlevo) (5). Je to tzv. *druhotná komplikace*, která vzniká jako nové vzplanutí již zhojené reakce po BCG vakcinaci. Příčinou druhotných komplikací nejsou vakcíny samotné, ale příliš krátký interval mezi BCG vakcínami a dalším očkováním, který by měl být nejméně 4–6 měsíců. Při delším odstupu od BCG vakcinace druhotné komplikace nevznikají již tak často.

Stanovisko imunologa ke vzniku druhotných komplikací (5, 30): Podstatou komplikací po dalším očkování je interference buněčné a protilátkové imunitní odpovědi. Na BCG vakcinaci vzniká buněčná odpověď Th1 a Tc lymfocytů v kůži a spádových lymfatických uzlinách. Očkování ve 3 měsících věku navozuje protilátkovou Th2 imunitní odpověď. Vznikající cytokiny působí antagonisticky na cytokiny vzniklé po BCG vakcinaci. V místě, kde přetrvávají živé bakterie, dojde k utlumení buněčné imunitní reakce a v důsledku této interference znovu vzplane postvakcinační reakce, hlavně v podobě kolikvativní lymfadenitidy. Určitou roli hraje i přetrvávání preference Th2 odpovědi na antigeny obecně z fetálního období nějakou dobu po porodu, kdy není buněčná imunita často ještě dostatečně vyvážená. Kalmetizace se proto lépe snáší v pozdějším věku.

Obdobně výrobce vakcíny SSI v Kodani hodnotí vznik druhotných komplikací jako důsledek interference dalšího očkování s imunitním systémem (15).

Tab. 2 Druhotné komplikace po hexavakcíně

Klinika pediatrie FTN (rok 2007)

Interval BCG – hexavakcína							
	2 měsíce	3 měsíce	4 měsíce	5 měsíců	6 měsíců	7 měsíců	
Počet případů	70 (m 46, ž 24)	2	44	17	4	2	1

Interval hexavakcína – vznik druhotné komplikace					
	1 týden	2 týdny	3 týdny	Delší	Celkem
Po 1. dávce	11	7	12	6	36
Po 2. dávce	4	4	5	3	16
Po 3. dávce	2	2	4	10	18

Lokalizace: absces 19; lymfadenitis 51

Interval mezi aplikací BCG a hexavakcíny byl u 34 % případů delší než 12 týdnů pro nezhojenou reakci po BCG vakcinaci, přesto se u všech druhotná komplikace objevila. Interval vzniku druhotné komplikace byl po 1. nebo 2. dávce hexavakcíny většinou do 3 týdnů, po 3. dávce hexavakcíny se prodlužoval. V lokalizaci druhotných komplikací převažovala lymfadenitis.

Klinické sledování BCG komplikací

Podrobným sledováním komplikací po BCG vakcinaci se dlouhou řadu let zabývá pediatriká klinika IPVZ a 1. LF UK ve Fakultní Thomayerově nemocnici (FTN), která je dnes jediným lůžkovým klinickým zařízením pro léčbu a sledování dětské tbc v ČR. Tato klinika vznikla na půdě původního dětského plicního oddělení, kde se kromě léčby tbc také sledovaly a ošetřovaly komplikace po BCG vakcinaci od roku 1955. Probíhá tam dlouholetá spolupráce se SÚKL, kam se hlášení komplikací zaslá a kde se jejich sledování společně vyhodnocuje (4).

Počet závažnějších komplikací, které jsou zasílány k ošetření na dětskou kliniku v Krči, začal narůstat od září 2001 (Tab. 3).

Tab. 3 BCG komplikace – klinika pediatrie FTN

Rok	ošetřeno	hlášeno	hospit. dg.
1998	41	25	0
1999	37	27	0
2000	22	18	1 ostitis
2001	115	78	1 CGD
2002	143	111	0
2003	180	143	1 ostitis
2004	192	160	1 ostitis
2005	189	138	3 lymfadenitis
2006	163	131	0
2007	170	123	2 lymfadenitis

CGD – chronická granulomatóza (vrozený defekt imunity)

Uveden celkový počet ošetřených pacientů pro reakce po BCG vakcinaci v jednotlivých kalendářních letech bez ohledu na ročník narození a z nich počet hlášených jako komplikace a počet hospitalizovaných. Významný nárůst komplikací od roku 2001.

Nejedná se jen o zvýšení počtu, ale přibývá případů se závažnějším postižením a s protrahovaným průběhem. K ošetření zasílají malé pacienty jak pediatrii, tak pneumologové ponejvíce z Prahy a Středočeského kraje, řada případů přichází ale i z ostatních krajů ČR. Podrobným rozбором příčin jsme došli k závěru, že příčinou není změna německé vakcíny Behring na dánskou vakcínu SSI Copenhagen, protože obě jsou připraveny z dánského kmene 1331 a také očkovací dávka je srovnatelná. Navíc vakcína SSI byla zavedena od října 2000 a nárůst počtu komplikací započal až o rok později. Ukázalo se, že byla častá souvislost s aplikací tetravakcíny Tetract Hib, která se začala podávat spolu s vakcínou Engerix B od 1. 7. 2001. Většinou 1–3 týdny po aplikaci první, druhé nebo třetí dávky těchto vakcín se aktivuje již zhojená reakce po BCG vakcinaci a vzniká druhotná komplikace, častěji v podobě kolikovaných uzlin než v podobě reaktivace již zhojené jizvy. Situace se nezlepšila ani po zavedení vakcín Infanrix Hib a Infanrix Hexa (Tab. 2). Protrahované hojení těchto druhotných komplikací často znemožní dodržení intervalů dalšího očkování a narušuje platný očkovací kalendář. Podíl těchto druhotných komplikací u dětí ošetřených na klinice v Krči se u ročníků 2001 až 2006 pohybuje mezi 41 a 54 % (Tab. 4). Některé děti přesáhly již věk jednoho

Tab. 4 BCG komplikace – klinika pediatrie FTN

Ročník naroz.	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Abscesy	37	27	32	40	36	37
Lymfadenitis	49	67	108	97	70	73
Ostitis	1(CGD)	0	2	0	0	0
Celkem	87	94	142	137	106	110
Druhotné	47	46	72	73	44	46
	54 %	49 %	51 %	53 %	41 %	42 %

CGD – chronická granulomatóza (vrozený defekt imunity)

Počet hlášených komplikací podle ročníků narození vykazuje převahu uzlinových forem u všech ročníků. Počet druhotných komplikací je uveden z celkového počtu komplikací a jeho podíl v procentech.

roku a nedostaly dosud všechny dávky základního očkování pro první rok života podle očkovacího kalendáře pro nehojící se druhotnou reakci po BCG vakcinaci.

Obdobné zkušenosti jako klinika pediatrie FTN má i odd. farmakovigilance SÚKL, kde se soustřeďují hlášení o komplikacích po BCG vakcinaci z celé republiky.

Počet komplikací hlášených do SÚKL se v období 2001–2004 zvýšil 3,4násobně a od té doby se nesnižuje. Věkové rozložení hlášených komplikací mělo dva vrcholy: první ve věku 7 týdnů (odpovídá prvotním komplikacím) a druhý ve věku 3 měsíců (odpovídá druhotným komplikacím). V té době se další očkování podávalo od věku 9 týdnů. Současně se potvrdil nárůst uzlinových reakcí. Systém farmakovigilance ČR zachytil velmi silný signál o možné souvislosti mezi podáním dalšího očkování a reaktivací zhojené reakce po BCG vakcinaci. Na tuto skutečnost upozorňuje opakovaně již od roku 2002 výbor České pneumologické a ftizeologické společnosti (ČPFS) ČLS J. E. Purkyně.

Za období 2001–2006 obdržel SÚKL 2 747 hlášení podezření na nežádoucí účinek po podání BCG vakcíny (44). Dle odhadů je do SÚKL v současné době hlášeno jen mezi 8–10 % všech případů nežádoucích účinků po BCG vakcinaci. Tyto odhady jsou založeny na počtech případů získaných ze sledování, které organizoval SÚKL v první polovině roku 2006. V rámci tohoto sledování bylo na kalmetizačních odděleních z celé ČR vyšetřeno 9 032 dětí, u nichž bylo popsáno 197 případů výskytu nežádoucích účinků v souvislosti s podáním BCG vakcíny (tj. 2,18 % očkovaných). Ve 122 případech (62 % z nežádoucích účinků) se jednalo o reakci bezprostředně po podání BCG vakcíny (tzv. prvotní komplikace), v 75 případech (38 % z nežádoucích účinků) nastala reaktivace již zhojené reakce po BCG vakcinaci po podání dalších vakcín dle očkovacího kalendáře (tzv. druhotné komplikace). U 3 491 dětí byla také

sledována délka hojení „fyziologické“ reakce po podání BCG vakcíny. U 284 dětí (8,1 %) délka hojení přesáhla 12 týdnů, tedy dobu určenou pro možné zahájení aplikace dalších vakcín dle očkovacího kalendáře. Průměrná délka hojení u těchto dětí byla 19 týdnů, takže nemohly dostat včas další očkování.

Ošetření BCG komplikací

Daleko nejčastější jsou po BCG vakcinaci lokální komplikace v místě očkování nebo v regionálních lymfatických uzlinách. *Ulcerace* v místě očkování se ošetřují Framykoïn mastí do zhojení. Při ošetření *abscesů* v místě očkování nebo *kolikovaných lymfatických uzlin* v levé axile, nad levou klíční kostí nebo vlevo na krku vystačíme s punkcí silnou jehlou a evakuací kolikovaného obsahu nebo granulací s následným krátkodobým krytím náplastí s Framykoïn mastí. Rodičům doporučíme, aby v den punkce dítě nekoupali, a další den je možno náplast odstranit a místo punkce ponechat volně bez krytí, pokud je uzavřeno a bez sekrece. Často nastane zhojení po jediné punkci, v některých případech je třeba ji opakovat. Je nevhodné provádět incisi abscesů nebo extirpací uzlin. Po incisi zbývá často píštěl nebo vtažená jizva, extirpace uzlin se nedoporučuje z imunologického hlediska, protože je tím narušen výsledek kalmetizace (2). U rozsáhlejších uzlinových komplikací delšího trvání a při neúspěchu i opakovaných punkcích je indikováno podání Nidrazidu (INH) na dobu 8–12 týdnů. Drenáž nebo extirpace uzlin se provádí výjimečně na základě indikace specializovaného pracoviště. Při typické lokalizaci zvětšených uzlin není třeba před punkcí provádět žádné další vyšetření, jak se mnohdy děje (sedimentace erytrocytů, krevní obraz, sonografie, snímek hrudníku, příp. onkologické vyšetření), ani podávat antibiotika.

Lupoidní reakce, vycházející z místa očkování nebo z oblastí kolikované uzliny, vyžadují léčbu Nidrazidem (INH). *Keloidní jizvy* po BCG vakcinaci se daří ovlivnit léčbou jen velmi obtížně (2). Tyto případy je třeba odeslat co nejdříve na odborné dermatologické vyšetření. Čerstvé a malé keloidy se někdy daří ovlivnit kryokaustikou, případně ozářením laserem. V některých případech lze dosáhnout částečného úspěchu podáváním antituberkulotik. Ošetření na plastické chirurgii je riskantní, protože se keloid mnohdy vytvoří znovu a může být většího rozsahu, než byl původně.

Orgánové komplikace vyžadují léčbu antituberkulotiky, případně chirurgické ošetření na specializovaném pracovišti. Mezi nejzávažnější a nejčastější patří komplikace *osteoartikulární*, které se zvýšenou měrou začaly u nás vyskytovat po sovětské BCG vakcíně v období 1980–1993 (51 případů), několik případů bylo také hlášeno po německých vakcínách Behring 500 v období 1994–1996 (4 případy) a Behring v období 1997–2000 (1 případ). Po dánské vakcíně SSI Copenhagen se v letech 2003–2004 vyskytly 2 případy. Výskyt, charakteristika, léčba a průběh kostních komplikací po BCG vakcinaci u nás byly podrobně publikovány (8, 9, 10). Všechny kostní komplikace se vyskytují u dětí očkováných v novorozeneckém období. Jejich léčba se neliší od léčby kostní tuberkulózy.

Kontraindikace BCG vakcinace

Aby se předešlo vzniku nežádoucích reakcí po aplikaci BCG vakcíny, je třeba dodržovat důsledně stanovené kontraindikace k jejímu podání (Tab. 5) (11, 31).

Tab. 5. Vakcína proti tuberkulóze

Kontraindikace očkování proti tuberkulóze

- horečnatý stav, popř. podezření z nákazy a časná rekonvalescence po ní, po léčbě antibiotiky vyčkat 2–3 týdny, neočkovat 2 týdny před plánovanou operací
- těžký primární imunodeficit
- těžký sekundární buněčný imunodeficit
- při léčbě kortikoidy systémově, cytostatiky a ozařováním
- hemoblastózy a jiné imunoalternující malignity
- osoby s pozitivním tuberkulinovým testem

- tuberkulóza v anamnéze
- u osob s generalizovanými kožními exantémy
- u osob se sklonem k tvorbě keloidních jizev
- u osob s lokální nebo celkovou komplikací po předchozí BCG vakcinaci
- těhotné ženy se očkují výjimečně při vysokém riziku tbc infekce, nejdříve po třetím měsíci těhotenství, během kojení lze vakcínu podat
- novorozenci s rodinnou anamnézou s podezřením na těžký primární imunodeficit, dokud se nevyloučí jeho přítomnost. Patří sem i děti s nevyjasněným úmrtím sourozence v novorozeneckém a kojeneckém věku na těžkou infekci nebo hematologickou malignitu
- asymptomatictí HIV infikovaní jedinci ve vysokém riziku tbc infekce se očkují co nejdříve po porodu, jinak se neočkují
- symptomatictí HIV infikovaní jedinci se neočkují
- interval od infekčních chorob: po hepatitidě, mononukleóze a toxoplazmóze možno očkovat za 6 měsíců, po spále za 2 měsíce, po ostatních dětských infekčních chorobách za 6 týdnů
- BCG vakcinace je možná po očkování *neživými* vakcínami za 2 týdny, po očkování *živými* vakcínami za 1 měsíc
- u novorozenců HBsAg pozitivních matek se zvýšeným rizikem tbc infekce se do 12 hodin po porodu podá HEPATECT a BCG vakcinace se provede v normálním termínu. U ostatních se po porodu podá ENGERIX B a BCG vakcína se aplikuje mezi 7.–12. měsícem věku po předchozím negativním tuberkulinovém testu

BCG vakcinace u medikace v pediatrii

- BCG vakcinaci možno provádět bez omezení při léčbě bakteriálními imunomodulátory, antihistaminiky I. a II. generace včetně ketotifenu a při substituční léčbě imunoglobuliny a specifickými lidskými gamaglobuliny (léčbu není třeba přerušovat a po vakcinaci možno pokračovat)
- nebakteriální imunomodulátory: BCG vakcinaci aplikovat dle klinického stavu a uvážení indikujícího lékaře
- heterologní séra s rizikem vzniku sérové nemoci: BCG vakcinace 3–4 týdny po aplikaci séra
- alergénová imunoterapie (injekční,

- sublingvální): interval mezi podáním dílčí dávky alergenového extraktu a BCG vakcinaci nesmí být kratší než 1 týden
- testace alergenů: BCG vakcinaci možno provádět bez omezení, nikoli však ve stejný den jako testaci alergenů

Další očkování po BCG vakcinaci

- po primovakcinaci nejdříve za 3 měsíce, po revakcinaci nejdříve za 2 měsíce, vždy však až po zhojení lokální reakce po BCG vakcinaci

Aviární mykobakteriáza

Zvláštní pozornost si zasluhuje významná ochrana BCG vakcinace před onemocněním netuberkulózními mykobakteriázami, zvl. *aviární mykobakteriáza*. Významný nárůst aviárních mykobakteriáz byl pozorován ve Švédsku po přerušení plošné BCG vakcinace v roce 1975 (14). Stejně zkušenosti jsme si mohli ověřit u nás v období 1986–1993, kdy byla dočasně zrušena kalmetizace ve třech krajích ČR (32, 33, 34, 35, 36, 37). Během tohoto období onemocnělo 33 dětí aviární mykobakteriázou, nejčastěji ve věkovém období 24–36 měsíců (38). U dětí ve věkové skupině 0–7 let se zvýšil výskyt tbc pětinašobně proti stejně starým dětem v ostatních krajích, kde se v očkování novorozenců pokračovalo (6,0 proti 1,2/100 000 dětí) a významnou měrou se začalo vyskytovat onemocnění aviární mykobakteriázou (plicní i mimoplicní), která se u očkováných jedinců díky zkřížené imunitě nevyskytuje (4,1 proti 0,0/100 000 dětí). Jedno neočkované dítě zemřelo na tuberkulózní meningitidu.

Vzhledem k tomu, že se neočkované děti po skončení studie dodatečně očkovaly postupně každý rok jeden ročník, onemocnělo během dalších sedmi let ještě 26 neočkovaných dětí tuberkulózu a 48 dětí aviární mykobakteriázou (Tab. 6). Celkem se tedy během 15 let vyskytlo 81 případů aviární mykobakteriázy u nekalmetizovaných dětí. Převážně se jednalo o krční lymfadenitidy, ve 3 případech o postižení hilových uzlin, kde pro podezření na tumor byla ve dvou případech provedena torakotomie. Ve 4 případech krční lymfadenitidy byly vyvolavatelem jiné typy mykobakterií (2× *M. gordonae*, 1× *M. xenopi* a 1× *M. scrofulaceum*). Většina dětí se léčila na dětské klinice ve FTN. Všechny případy bylo nutno léčit chirurgicky, protože netuberkulózní

mykobakteria jsou rezistentní na většinu antituberkulotik a konzervativní léčba není úspěšná. Operativní zákrok si vyžadoval rozsáhlou extirpaci všech postižených uzlin, aby se zabránilo recidivě onemocnění. Přesto u části dětí byla nutná reoperace. Následkem zákroku byla v některých případech paréza lícního nervu. Aviární mykobakteriáza je tedy závažné onemocnění malých dětí v předškolním věku, před kterým BCG vakcinace bezpečně chrání. Svědčí o tom skutečnost, že od znovuzavedení plošné vakcinace na území ČR v roce 1994 se aviární mykobakteriáza přestala vyskytovat.

Tab. 6 Výskyt tbc a mykobakteriáz u nekalmetizovaných dětí v ČR za období 1987–2001

Rok	Plicní	Mimoplicní	Celkem
1987	2	0	2
1988	3	2	5
1989	5	2	7
1990	10	6	16
1991	13	7	20
1992	6	14	20
1993	6	15	21
1994	9	16	25
1995	6	12	18
1996	6	5	11
1997	1	5	6
1998	4	5	9
1999	2	0	2
2000	1	0	1
2001	0	3	3
Celkem	74	92	166

Závěr

BCG vakcína má mimořádné postavení mezi očkovacími látkami. Na celém světě se desítky let užívají podkmeny odvozené z původního francouzského kmene, který připravili Calmette a Guérin. Dle odhadu WHO bylo v roce 1992 dosaženo ve světě 85% proočkovanosti dětí do věku 1 roku (17). Vakcína však nechrání před onemocněním tuberkulózu ve všech případech. Její hlavní předností je, že významnou měrou brání vzniku diseminovaných forem tuberkulózy (akutní miliární tbc, tbc meningoencefalitida), a podílí se tak na snížení mortality na tbc. Vedle toho má významnou schopnost ochrany před onemocněním netuberkulózními mykobakteriemi a leprou (5, 17, 38). Aktivní imunizace BCG vakcínou vedle toho prokazatelně mobilizuje imunitní odpověď na jiné vakcíny. Dle názoru

imunologů je výsledkem BCG vakcinace modulace imunologické reaktivity jedince i celé populace (20).

Nepříznivou vlastností BCG vakcinace jsou nežádoucí komplikace, které se zvýšenou měrou vyskytují v několika posledních letech. Na základě dlouholetého klinického sledování na klinice pediatrie FTN a rozboru hlášených případů v SÚKL je patrné, že na jejich vzestupu se podílejí hlavně dva faktory: technické problémy s dodržением správné aplikace a dávky 0,05 ml koncentrované BCG vakcíny na porodnicích, které jsou příčinou tzv. prvotních komplikací, a interference dalšího očkování s imunitním systémem, které vede k reaktivaci již zhojené reakce po BCG vakcinaci a tím k tzv. druhotným komplikacím. Stejně zkušenosti mají i na Slovensku, kde se v období 2001–2003 zvýšil výskyt komplikací po BCG vakcinaci z 0,1–0,5 na 1,74/1000 očkovaných za obdobných podmínek jako u nás (43). 40% komplikací vznikalo 4–6 měsíců po aplikaci BCG vakcíny, tedy v době po aplikaci dalšího očkování (druhotné komplikace). Neodpovídá tedy skutečnosti tvrzení, které se objevilo v odborném tisku, že co je skutečnou příčinou zvýšeného výskytu komplikací po BCG vakcinaci, u nás není dosud známo (39).

Snížení počtu BCG komplikací lze dosáhnout zkvalitněním techniky očkování na porodnicích a případným prodloužením intervalu mezi BCG vakcinací a dalším očkováním na dobu nejméně 4–6 měsíců, což ale není dobře možné. Posunutí dalšího očkování z 9 na 12 týdnů, které platí podle vyhlášky 537/2006 Sb., je nedostatečné, protože již před jejím vydáním velký počet dětí byl očkovan až v tomto termínu nebo ještě později, protože neměly dříve zhojenou reakci po BCG vakcinaci, a přesto druhotné komplikace u nich vznikaly. Tento posun také nedoporučuje WHO pro riziko onemocnění pertusí (5).

Z údajů dostupných SÚKL vyplývá, že od roku 2001 se objevil nový typ nežádoucích účinků po BCG vakcinaci, a to obnovení již zhojené postvakcinační reakce. Tento typ komplikací nebyl pozorován před rozšířením očkovacího kalendáře o očkování proti hemofilovým infekcím a hepatitidě B. Tato skutečnost by měla být zvažována při úvahách o skladbě očkovacího kalendáře zvláště v době, kdy se doporučuje další očkování proti pneumokokové a rotavirové infekci od věku 2 měsíců. U novorozenců

z nerizikového prostředí se při zachování současného rozsahu očkování zdá být ideálním řešením přesun podání BCG vakcíny až do doby, kdy je ukončeno základní očkování hexavalentní vakcínou. Tento postup ostatně doporučuje výbor ČPFS LS J. E. Purkyně již od roku 2002, protože má řadu výhod (5, 40):

- vymizí problém s dodržением správné techniky očkování v porodnicích
- vymizí riziko očkování dětí s vrozeným defektem imunity
- vymizí kostní komplikace, které vznikají jen po očkování novorozenců
- vymizí druhotné komplikace po dalším očkování a nedojde k narušení očkovacího kalendáře jejich protražovaným hojením
- primovakcinaci zajistí kalmetizační oddělení, kde pracují kalmetizační sestry s dostatečnou erudicí, které jsou na případnou změnu připraveny a již dnes řádně zajišťují primovakcinaci dětí, jejichž rodiče ji odmítli v porodnici, a dále mezi 7.–12. měsícem věku u dětí, které jsou očkovány po porodu proti hepatitidě B

Po porodu by se očkovaly jen děti se zvýšeným rizikem onemocnění tbc, podobně jako je tomu dnes u skupiny dětí HBsAg pozitivních matek.

Výsledkem posunutí primovakcinace by byl významný pokles komplikací po BCG vakcinaci, jak je tomu již 14 let u dětí očkovaných po porodu proti hepatitidě B, které jsou primovakcinovány proti tbc až ve druhém pololetí prvního roku života (27, 28).

Omezení BCG vakcinace novorozenců jen na rizikové skupiny, nebo dokonce její zrušení považuje výbor ČPFS v současné době za rizikové zvláště s ohledem na otevření se schengenskému prostoru a na hrozbu šířících se multirezistentních a extrémně rezistentních kmenů tbc, proti kterým BCG vakcinace chrání. V neposlední řadě je nutno pomýšlet na riziko obnoveného výskytu aviární mykobakteriázy, které se díky současné plošné BCG vakcinaci podařilo zažehnat.

Na základě výše uvedených skutečností navrhuje následující **úpravu očkovacího kalendáře: aplikaci 1. dávky hexavalentní vakcíny posunout zpět do věku 9 týdnů, kdy by bylo možno podat na přání rodičů současně i očkování proti pneumokokové, případně rotavirové infekci. Druhou a třetí dávku očkování**

podat v intervalu 1 měsíce, jak je tomu dosud. BCG vakcinaci posunout do druhé poloviny prvního roku života. Po porodu by se očkovaly jen děti se zvýšeným rizikem tbc nákazy, u nichž by zůstalo dosavadní schéma očkování. Systém očkování dětí HBsAg pozitivních matek by zůstal zachován.

Revakcinace. Nejsou důkazy o tom, že revakcinace má význam, ani o tom, že nemá význam. Účinek BCG vakcinace trvá 10–12 let, v prepubertě a pubertě ochrana již není. V tomto věku se vyskytují závažné postprimární nakažlivé formy tbc, proto se revakcinace před lety přesunula z věku 14 na 11 let. Dnes je u nás incidence tbc mezi 10. a 19. rokem velmi nízká a významně stoupá po 20. roce. V posledních letech 80 až 90 % těch, kteří v tomto věku onemocní, nebylo revakcinováno (41). V nedávné době onemocněla 14letá mongolská dívka, která nebyla revakcinována, tbc meningoencefalitidou s těžkými následky (hydrocefalus, paréza končetin). To vše svědčí o tom, že revakcinace stále svůj význam má.

WHO vydalo před 13 lety doporučení neprovádět revakcinaci pro nedostatek vědeckých důkazů o jejím významu (29). Toto stanovisko nebylo u nás dosud přijato a vzhledem ke zvýšeným hrozbám šíření MDR a XDR kmenů a zvýšenému přílivu nekontrolovaných zdrojů tbc při otevření hranic, které u nás nejsou zatím podchyceny, výbor ČPFS doporučuje v revakcinaci pokračovat i nadále.

Na konferenci Mezinárodní Unie proti tbc v listopadu 2006 konstatovali zástupci SZO, že cíle, které byly stanoveny pro vývoj tbc ve světě do roku 2005, nebylo dosud dosaženo a že stejně obtížné bude dosáhnout cílů stanovených do roku 2015 (42). Pro skutečnost, že se ve světě počítá s pokračováním očkování proti tbc i v budoucnu, svědčí intenzivní příprava nové neživé vakcíny proti tbc, která by lépe chránila a vyvolávala méně komplikací.

Literatura

- Křepela K. Tuberkulóza dětí a dorostu. Praha: Maxdorf-Jessenius; 1995.
- Galliová J, Vašíčková Z. Vedlejší reakce po BCG vakcinaci. Čes.-slov. Pediatr. 1981;36(3):155-6.
- Galliová J. BCG vakcinace. Studia Pneumol Phtiseol Czechoslov. 1991;51(4):48-52.
- Vítková E, Galliová J, Křepela K, Kubín M. Adverse reactions to BCG. Centr eur J publ Hlth. 1995;3(3):138-41.
- Křepela K. Komplikace po BCG vakcinaci. Stud Pneumol Phtiseol. 2007;67(1):26-30.
- Galliová J, Šlosárek M. Základní charakteristika sovětského BCG kmene. BCG Zprávy. 1980;19:6.
- Vítková E, Galliová J, Štátná J, et al. Lokální komplikace po BCG vakcinaci. Stud Pneumol Phtiseol Czechoslov. 1992;52(3):209-13.
- Křepela K, Galliová J, Šejdová E, et al. Kostní komplikace po BCG vakcinaci. Čes.-slov. Pediatr. 1985;40(5):263-6.
- Křepela K. Kostní komplikace po BCG vakcinaci. In: Netval M. et al. Mimoplicní tuberkulóza. Praha: Grada; 2004. p. 92-103.
- Křepela K, Galliová J, Kubec V, Mařík I. Vliv snížené dávky BCG vakcíny na výskyt kostních komplikací po kalmetizaci. Čes.-slov. Pediatr. 1992;47(3):134-6.
- Příbalový leták k BCG VACCINE SSI.
- Lotte A, Wasz-Höckert O, Poisson N. BCG complications. Adv Tuberc Res. 1984;21:107-93.
- Lotte A, Wasz-Höckert O, Poisson N. Second IUATLD study on complications Induced by intradermal BCG vaccination. Bull Int Un Tuberc Lung Dis. 1988;63:47-58.
- Romanus V. Tuberculosis in Bacillus Calmette-Guérin-immunized and unimmunized children in Sweden: a ten-year evaluation following the cessation of general Bacillus Calmette-Guérin immunization of the newborn in 1975. Pediatr Infect Dis J. 1987;6:272-80.
- E-mail od fy. SSI Copenhagen pro fy. Chiron ze dne 16. 2. 2004.
- Milstien JB, Gibson JJ. Quality kontrol of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. Bull WHO. 1990;68:53-108.
- Tala E, Romanus V, Tala M. Bacille Calmette-Guérin vaccination in the 21st century. In: Wilson R. Tuberculosis. European Respiratory Monograph. 1997;4:327-53.
- Vaccination against tuberculosis. Technical Report Series 651. Geneva, WHO. 1980.
- Činnost oboru TBC a respiračních nemocí v roce 2006. Aktuální informace ÚZIS 46/07.
- Krejsek J, Kopecký O. Klinická imunologie. Hradec Králové: Nukleus; 2004. p. 509-26.
- Dolečková V, Víklíček J, Šula L, et al. Fatal generalized BCG histiocytosis. Tubercle. 1977;58:13-8.
- Dvořáček C, Mores A, Neoral L. Generalizovaná lymfadenitida po BCG vakcinaci. Rozhledy v Tuberkulóze a v Nemocech Plicních. 1959;19:107.
- Romanus V, Fasth A, Tordai P, et al. Adverse reactions in healthy and immunocompromised children under six years of age vaccinated with the Danish BCG vaccine, strain Copenhagen 1331: implications for the vaccination policy in Sweden. Acta Paediatr. 1993;82:1043-52.
- Wolska B, Bernatowska E, Pac M, et al. BCG infection in immunocompromised persons: 10. Národní očkovací den ČR; 2004 May 15. p. 14.
- Mařík I, Kubát R, Šlosárek M. BCG osteomyelitis et gonitis u batolete. Acta Chir Orthop Traum Čech. 1984;51(6):493-503.
- Mařík I, Kubát R, et al. BCG osteitis v ČR. Studia Pneumol Phtiseol Czechoslov. 1988;48(7):454-7.
- Prevence virového zánětu jater. Metodické opatření č. 7. Věstník MZ ČR částka 8-9/1994.
- Prevence virové hepatitidy. Metodické opatření č. 7. Věstník MZ ČR částka 12/2000.
- Global Tuberculosis Programme and Global Programme on Vaccines. Weekly Epidemiol Record. 1995;70(32):229-31.
- Škovránková J. Stanovisko k očkování BCG a postvakcinačním reakcím. Písemné sdělení pro Preventabilní komisi MZ ČR. April 2006.
- Křepela K, Nykodýmová P. Kontraindikace tuberkulinového testu a BCG vakcinace. Stud Pneumol Phtiseol. 2004;64(2):106-7.
- Křepela K, Galliová J. Výskyt tuberkulózy a mykobakterií ve věkové skupině 0-14 let v ČR v letech 1986-1990. Čes.-slov. Pediatr. 1994;49(8):454-7.
- Křepela K, Kubec V, Vaníček H. Vývoj onemocnění tuberkulózu u nekalmetizovaných dětí ve třech krajích ČR. Studia pneumol phtiseol czechoslov. 1992;52(6):443-4.
- Trnka L, Daňková D, Švandová E. Six year's experience with the discontinuation of BCG vaccination. Part 1. Tubercle and Lung Disease. 1993;74:167-72.
- Trnka L, Daňková D, Švandová E. Six year's experience with the discontinuation of BCG vaccination. Part 2. 1993;74:288-92.
- Trnka L, Daňková D, Švandová E. Six year's experience with the discontinuation of BCG vaccination. Part 3. 1994;75:266-70.
- Trnka L, Daňková D, Švandová E. Six year's experience with the discontinuation of BCG vaccination. Part 4. 1994;75:348-52.
- Daňková D, Trnka L, Švandová E. Projekt přerušení BCG vakcinace novorozenců na vybraném území České republiky. Souhrnná zpráva za roky 1986-1993. Studia pneumol phtiseol. 1995;55(4):281-92.
- Wallenfels J. Očkování proti tuberkulóze. Vakcinologie. 2007;1(1):28-47.
- Křepela K, Nykodýmová P, Kos S. Stanovisko k nárůstu komplikací po BCG vakcinaci v ČR. Neonatol Listy. 2005;11(2):28-9.
- Nykodýmová P, Homolka J. Tuberkulóza a povinné očkování. Medical Tribune. 2007;3(33):A8.
- Trnka L. Bylo již v kontrole tuberkulózy dosaženo cílů stanovených Světovou zdravotnickou organizací? Stud Pneumol Phtiseol. 2007;67(1):36.
- Frečerova K. Complications of BCG vaccination, diagnostics and treatment. The current status of BCG vaccination, ERS school seminář; 2003 March 28-30; Bratislava, Slovakia. p. 7.
- Mladá J. Nežádoucí účinky po podání BCG vakcíny ČR v letech 2001-2006. Čes.-slov. Pediatr. 2008;63(4):223-5.

prof. MUDr. Karel Křepela, CSc.
Klinika pediatrie IPVZ a 1. LF UK
Fakultní Thomayerova nemocnice
Václavská 800
140 59 Praha 4
e-mail: karel.krepela@seznam.cz

ROZDÍL JE VE ZKUŠENOSTECH

Doložená účinnost u pneumokokových onemocnění^{1,2,3}



Prevenar[®]

Pneumokoková sacharidová konjugovaná vakcína, adsorbovaná

DŮVĚRA VE ZKUŠENOSTI

PREVENAR^{*} je indikován k aktivní imunizaci kojenců a dětí ve věkovém rozmezí od 2 měsíců do 5 let věku proti invazivním onemocněním, pneumoniím a zánětům středního ucha, vyvolaných sérotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F *Streptococcus pneumoniae*.

Zkrácená informace o přípravku: Prevenar. Pneumokoková sacharidová konjugovaná vakcína, adsorbovaná.

Složení: Jedna 0,5 ml dávka obsahuje: Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 4* 2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 6B* 4 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 9V* 2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 14* 2 mikrogramy, Pneumococcale oligosaccharidum sérotypus 18C* 2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 19F* 2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 23F* 2 mikrogramy. *Konjugován s nosným proteinem CRM₉₇ a adsorbován na fosforečnan hlinitý (0,5 mg). **Terapeutické indikace:** Aktivní imunizace proti onemocněním vyvolaným *Streptococcus pneumoniae* sérotypů 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F (zahrnujícím sepse, meningitidy, pneumonie, bakteremie a akutní otitis media) u kojenců a dětí ve věku od 2 měsíců do 5 let. **Dávkování a způsob podání:** Vakcína se má podávat formou intramuskulární injekce. Přednostním místem podání je anterolaterální část stehna (musculus vastus lateralis) u kojenců nebo delový sval horní části paže u malých dětí. Děti ve věku 2–6 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 druhém roce života. 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 dávku 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 24 měsíců – 5 let: jedna samostatná dávka. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na dílerický toxoid. **Zvláštní varování a zvláštní opatření pro použití:** Tato vakcína nemá být podávána kojencům nebo dětem s trombocytopenií nebo s jinými poruchami hemokoagulace, které jsou kontraindikací pro intramuskulární aplikaci, pokud ovšem potenciální přínos jasně nepřevažuje nad rizikem podání. Prevenar nechrání proti těm sérotypům *Streptococcus pneumoniae*, které vakcína neobsahuje, ani proti jiným mikroorganismům, které způsobují stejná invazivní onemocnění nebo zánět středního ucha. **Interakce s jinými léčivými:** Prevenar může být podáván současně s jinými dětskými vakcínami podle doporučených očkovacích schémat. Různé injekční vakcíny musí být vždy podány každá do jiného místa vpichu. **Inkompatibility:** Prevenar nesmí být mísen s žádnými jinými léčivými přípravky do jedné injekce. **Nežádoucí účinky:** Nechutenství, zvracení, průjem, exantém. Reakce v místě vpichu (jako erytém, zatvrdnutí/otok, bolest/citlivost), horečka $\geq 38^{\circ}\text{C}$, podrážděnost, ospalost, neklidný spánek. **Doplňující klinické údaje:** Účinnost proti pneumonii: V Kaiserově Permannením studii pneumonií s bakteriemi, vyvolaných kmeny sérotypů *S. pneumoniae*, obsaženými ve vakcíně, byla účinnost 87,5 % (95% CI: 7, 99). Účinnost proti akutní otitis media (AOM): Pneumokok je odpovědný za 30–40 % všech bakteriálních AOM a za větší podíl závažných AOM. Teoreticky by Prevenar mohl zabránit pneumokokovým AOM, které jsou vyvolány přibližně 60–80 % sérotypů. Odhaduje se, že by Prevenar mohl předcházet 6–13% všech klinických případů AOM. **Druh obalu a velikost balení:** 0,5 ml injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typ I) s pistíním táhlem z polypropylénu. **Velikost balení:** 1 a 10 se samostatnou injekční jehlou nebo bez samostatné injekční jehly a multibalení sestávající z 5 balení po 10 předplněných injekčních stříkačkách bez injekční jehly. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte při 2°C–8°C (v chladničce). Chraňte před mrazem. **Držitel registrace:** Wyeth Lederle Vaccines S.A., Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/00/167/001 až 008. **Datum revize textu:** 15. 3. 2008. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Před použitím si prosím pečlivě přečtěte Souhrn údajů o přípravku.**

Reference: 1. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med.* 2001;344:403-409. 2. Black S, Shinefield H, Ling S, et al. Effectiveness of heptavalent-pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:810-815. 3. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med.* 2003;348:1737-1746.

www.prevenar.cz

Wyeth[®]

Wyeth Whitehall Czech s. r. o., Novodvorská 994, 142 21 Praha 4
Tel.: 267 294 111, fax: 267 294 199

IV. HRADECKÉ VAKCINOLOGICKÉ DNY

18. 9. - 20. 9. 2008

Hradec Králové

Kongresové centrum ALDIS

pořádají:

Česká vakcinologická společnost ČLS JEP

ve spolupráci s

Fakultou vojenského zdravotnictví Univerzity obrany v Hradci Králové,
Vakcinačním centrem - sdružením pro klinické hodnocení očkovacích látek,
pod záštitou

primátora města Hradce Králové Ing. Otakara Divíška
a hlavního hygienika ČR MUDr. Michaela Víta, Ph.D.



Vědecký a organizační výbor:

prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.
doc. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.
prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc.

Sekretariát:

Mgr. Ivana Komárková
Vlasta Vrbová

Kontakt:

Fakulta vojenského zdravotnictví
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
tel.: 973 253 101, fax: 495 513 018
e-mail: vakcidny@pmfhk.cz

PROGRAM

Čtvrtek 18. 9. 2008

od 17,00: Registrace
18,00 - 19,30: Satelitní sympóziu GSK
19,30: Raut s hudbou

Pátek 19. 9. 2008

od 08,00: Registrace	13,00 - 14,00: Pertuse
09,00 - 09,30: Slavnostní zahájení	14,00 - 14,30: Kulatý stůl – otázky a odpovědi na téma očkování
09,30 - 10,30: Nové trendy, konstrukce vakcín, očkování proti hepatitidám	14,30 - 15,00: Přestávka na kávu
10,30 - 12,00: Satelitní sympóziu MSD	15,00 - 16,20: Blok zahraničních přednášejících
12,00 - 13,00: Oběd	16,30 - 17,30: Satelitní sympóziu Aventis Pasteur
	od 19,00: Společenský večer v Kongresovém centru ALDIS

Sobota 20. 9. 2008

09,00 - 10,30: Chřipka, pneumokoky, klíšřová encefalitida, polio	12,00 - 13,00: Oběd
10,30 - 11,00: Přestávka na kávu	13,00 - 14,30: Tularémie, spalničky, varicela
11,00 - 12,00: Satelitní sympóziu Wyeth	14,30: Ukončení konference

Doporučujeme: Pro přihlášení prosím využijte nejlépe „**On-line registraci**“ na www stránkách FVZ UO: <http://www.pmfhk.cz/>, kde můžete průběžně sledovat aktualizace.

Při registraci obdržíte **registrační číslo**, které využijte při komunikaci s organizátory konference a jako **variabilní symbol** při platbě registračního poplatku. Předědte tím nedorozuměním při registraci na počátku konference. K přihlášení můžete také využít přiložený formulář papírové přihlášky. Přihlášku v této formě zašlete na adresu sekretariátu konference. Vaši úspěšnou registraci si můžete (u papírové přihlášky s odstupem několika dnů) ověřit nahlédnutím do seznamu přihlášených osob na <http://www.pmfhk.cz>.

Přihlášky k účasti posílejte do 31. 7. 2008.

FORMY SDĚLENÍ

Většina přednášek bude vyžádaných od předních odborníků. Součástí konference budou i volná sdělení - přednášky a posterová sdělení (max. velikost posteru 110×90 cm).

POKYNY PRO AUTORY

V případě Vaší aktivní účasti (přednáška, poster) zasílejte abstrakta nejpozději do 31. 7. 2008 na adresu chlibek@pmfhk.cz.

Pokyny pro autory najdete na <http://www.pmfhk.cz/>.

REGISTRAČNÍ POPLATEK

Registrační poplatek pro účast na konferenci činí **1100,- Kč**. Registrační poplatek uhradte do **31. 7. 2008** na účet číslo **177505303/0300** (účet na Vakcinační centrum, U Koruny 1173, 500 02 Hradec Králové, IČ: 682 47 583, DIČ: CZ-682 47 583), jako variabilní symbol uveďte Vaše registrační číslo (on-line registrace) nebo jméno do zprávy pro příjemce („papírová“ přihláška). Potvrzení o provedené platbě předložte při registraci. Prosíme o dodržení termínu úhrady poplatku. Poplatek je také možné uhradit v hotovosti při registraci na počátku konference. V tomto případě je výše registračního poplatku **1300,- Kč**.

Akce je zařazena do systému celoživotního vzdělávání lékařů/sester (1 certifikát/6 kreditů).

Upozornění: V případě nedodržení výše uvedeného postupu (např. provádění plateb institucemi za více zaměstnanců bez řádné identifikace platby) se mohou vyskytnout problémy při registraci na počátku konference.

UBYTOVÁNÍ, STRAVOVÁNÍ

Ubytování si zajišťuje a hradí každý účastník individuálně (viz přiložená nabídka hotelů). Při rezervaci v předem oslovených hotelech nahlaste heslo „**VAKCINACE**“. Možnost obědů na základě objednání a úhrady na místě.

DOPRAVA, RŮZNÉ

Kongresové centrum se nachází nedaleko historického centra, v klidném prostředí - na nábřeží řeky Labe. Klientům a návštěvníkům je k dispozici parkoviště s kapacitou cca 110 parkovacích míst přímo u Kongresového centra Aldis. Další parkování je v blízkém okolí.

V bezprostřední blízkosti nabízí své služby 50 m plavecký bazén a Městské lázně, kde je k dispozici sauna, vířivka, bazén s umělým vlnobitím apod. V pěší vzdálenosti je historické a administrativní centrum města, budova Filharmonie Hradec Králové, Muzeum východních Čech a další historické budovy.

MOŽNOST DOPRAVY MHD OD NÁDRAŽÍ K ALDISU:

- č. 3: nastupte ve směru Slezské Předměstí - výstup: zastávka MUZEUM
- č. 5: směr Slezské Předměstí - výstup: zastávka ALDIS
- č. 7: směr Malšovice - výstup: zastávka MUZEUM
- č. 11: směr Malšovice - výstup: zastávka ALDIS
- č. 13: směr Rusek - výstup: zastávka MUZEUM i ALDIS
- č. 16: POZOR! nastupte ve směru do Roudničky - výstup: zastávka MUZEUM

GPS souřadnice Aldisu: 15,83022 x 50,21516



- Amber hotel Černigov ①
- Hotel Alessandria ②
- Penzion Nové Adalbertinum ③
- Pod Věží ④
- Hotel Garni ⑤
- Hotel Stadion ⑥

Přihlášku
na IV. Hradecké vakcinologické dny
naleznete na následující straně.



Anna Jedličková

Antimikrobiální terapie (2. vydání)

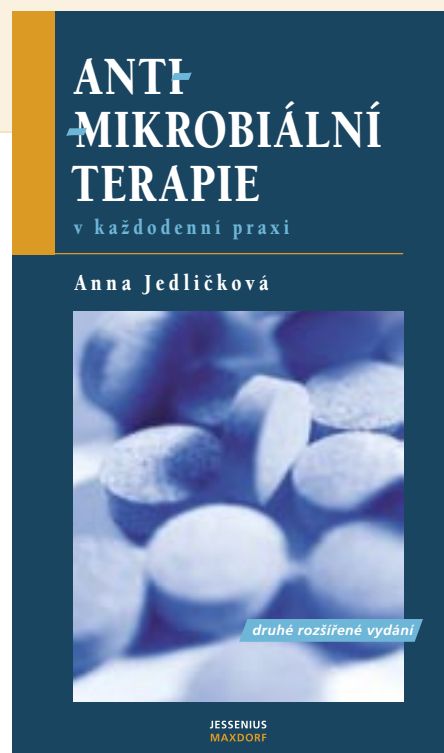
Maxdorf 2004, 356 str., edice Jessenius

ISBN: 80-85912-63-5

cena: 395 Kč

formát 110×190 mm, váz.

Od zavedení prvního a dodnes nejznámějšího antibiotika – penicilinu – uplynulo více než 50 let. Dnes dosáhl počet běžně užívaných antibiotik několika set a je možné bez nadsázky říci, že lze najít antibiotikum proti každé bakterii. Velký počet dostupných antibiotik však klade před lékaře zvýšené nároky na výběr, neboť užití nesprávného antibiotika přináší značná rizika. Publikace naší přední odbornice v oblasti antimikrobiální terapie klade důraz na praktičnost a rychlou orientaci.



PŘIHLÁŠKA na IV. HRADECKÉ VAKCINOLOGICKÉ DNY 18. 9. – 20. 9. 2008

Kongresové centrum ALDIS, Hradec Králové

Příjmení, jméno, titul: _____ Datum narození: _____

Pracoviště: _____

Kontaktní adresa (adresa pracoviště): _____

Telefon/Fax: _____ E-mail: _____

Typ účasti: * AKTIVNÍ – PŘEDNÁŠKA * AKTIVNÍ – POSTER * PASIVNÍ

Název příspěvku: _____

Autor a spoluautoři: _____

Účast na satelitních sympóziích dne 18. 9. 2008 *ano / ne Oběd dne 19. 9. 2008 *ano / ne

Účast na společenském večeru dne 19. 9. 2008 *ano / ne Oběd dne 20. 9. 2008 *ano / ne

*(nehodící se škrtněte)

Tímto se závazně přihlašuji k účasti na IV. Hradeckých vakcinologických dnech.

Datum: _____ Podpis účastníka: _____

Příhlášku účasti posílejte do 31. 7. 2008.

Adresa k zaslání přihlášky: sekretariát Fakulty vojenského zdravotnictví, Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové

Problematika BCG vakcinace v České republice

Tuberkulóza:

Tuberkulóza (tbc) je infekční onemocnění vyvolané bakterií *Mycobacterium tuberculosis* (Myco tbc), která se šíří nejčastěji od nemocného plicní formou tbc kapénkami, vylučovanými do okolí pacienta při kašli, kýčání nebo mluvení. Nebezpečí nákazy je při dlouhodobém kontaktu s nemocným, nejčastěji při výskytu onemocnění v rodině, kdy dítě může vdechnout infikovaný materiál a onemocnět plicní formou tbc. Méně časté jsou mimoplicní formy onemocnění, které vznikají většinou šířením infekce krevní cestou z původního plicního ložiska.

Kalmetizace:

K očkování proti tuberkulóze (tbc) se užívá živé vakcíny, připravené z původně plně virulentního kmene *Mycobacterium bovis* izolovaného Nocardem z vemene tuberkulózní krávy. Francouzi Calmette a Guérin prováděli během 13 let v Pasteurově ústavu v Lille dlouhodobé pasážování tohoto kmene za nepříznivých růstových podmínek a dosáhli toho, že ztratil značnou část své virulence pro pokusné zvíře i člověka. Tento kmen se k jejich počtů nazývá *Mycobacterium bovis* BCG – Bacillus Calmette-Guérin a očkování proti tbc se jmenuje kalmetizace. Očkování proti tbc má jiný charakter než očkování proti ostatním infekčním chorobám. Dítě očkované proti tbc může při opakovaném nebo trvalém kontaktu s nakažlivou osobou onemocnět, ale očkování díky urychlené aktivaci buněčné imunity zabrání vzniku závažných hematogenních forem, jako je miliární tbc nebo tbc meningitida. Vznikne většinou jen ohraničený nález v plicích spojený se zvětšenými lymfatickými uzlinami v plicním hilu, který je přístupný trvalému vyléčení.

Vakcína:

Současně užívaná BCG vakcína v ČR se vyrábí ve Státním sérovém institutu (SSI) v Kodani. V 1 ml rekonstituované BCG vakcíny je *Mycobacterium bovis* (BCG – Bacillus Calmette-Guérin) stratus Danicus 1331 0,75 mg, $\geq 2,0 \times 10^6 \leq 8,0 \times 10^6$ CFU. Je to živý oslabený kmen. Dávka pro novorozence je 0,05 ml a obsahuje 100 000–400 000 zárodků. U dětí starších jednoho roku, u dospívajících a dospělých se užívá dávka 0,1 ml s dvojnásobným obsahem zárodků. Vakcína se musí uchovávat a dopravovat při teplotě +2 až +8 st. C. Po naředění se musí uchovávat v rozmezí uvedené teploty a musí se spotřebovat do čtyř hodin. Účinnost vakcíny může být zhoršena i po velmi krátkém vystavení přímému slunečnímu záření nebo rozptýlenému dennímu světlu v místnosti. Rozpuštědlo SSI musí být uchováno při teplotě +2 až +25 st. C a musí být chráněno před mrazem.

Způsob očkování:

BCG vakcína se musí aplikovat přísně intradermálně v odpovídající dávce na rozhraní horní a střední třetiny levé paže. Bylo-li očkování úspěšné, objeví se většinou za 6–8 týdnů v místě očkování drobný absces nebo ulcerace, které nepřesáhnou velikost 10 mm. Současně nebo později se může objevit zvětšení lymfatických uzlin v levé axile, vlevo nad klíční kostí nebo na krku, které nepřesáhne 10 mm a nejeví známky kolikvace. Hojení lokální reakce trvá 6–8 týdnů i déle, zvětšení lymfatických uzlin může přetrvávat dlouhodobě a může se vyhojit kalcifikací.

Komplikace po BCG vakcinaci:

Za komplikace po BCG vakcinaci, podléhající hlášení, se považují tyto stavy: ulcerace nebo abscesy v místě očkování velikosti 10 a více mm u novorozenců, 20 a více mm u starších dětí; zvětšení regionálních uzlin (axilárních, nadklíčkových nebo na krku vlevo) nad 10 mm, při sklonu ke kolikvaci nebo vzniku přístěle bez ohledu na velikost; kožní komplikace v okolí místa očkování nebo i na vzdáleném místě (lupoidní reakce), podkožní a svalové granulomy, keloidní jizvy, erythema nodosum; orgánové komplikace jako postižení osteoartikulární, očí, ledvin, hepatosplenomegalie, lymfadenitidy generalizované, hilové, mezenterální, BCG meningitida, hematogenní diseminace BCG vakcíny fatální a non-fatální. Hlášení komplikací po BCG vakcinaci se zasílají do Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL). Formulář je dostupný na www.sukl.cz a je možno zaslat ho faxem (272 185 816) nebo elektronicky na adresu farmakovigilance@sukl.cz.

Příčiny BCG komplikací:

Výskyt BCG komplikací závisí nejčastěji na čtyřech faktorech: druhu a dávce vakcíny, technice aplikace, věku dítěte a časové souvislosti s dalším očkováním. Vedle zbytkové virulence se na počtu a závažnosti komplikací podílí počet zárodků v očkovací dávce. K nárůstu komplikací dochází při nesprávné technice aplikace a při nedodržení očkovací dávky. Kalmetizace má u novorozenců sklon k většímu počtu závažných komplikací než u kojenců a starších dětí. BCG vakcinace 4. den života představuje velkou imunitní zátěž, kdy nemáme ještě informaci o stavu jejich imunitního systému.

U dětí s vrozeným defektem imunity, který 4. den po porodu není ještě znám, hrozí generalizace vakcíny s možným letálním koncem. *Kostní komplikace* se vyskytují výhradně u dětí očkovaných v novorozeneckém období. U většiny těchto dětí se nezjistí defekt imunity, který by objasnil hematogenní rozsev vakcíny do kostní dřene. Novorozenci *HBsAg pozitivních matek* se od roku 1994 očkují po porodu přednostně proti hepatitidě B a BCG primovakcinace se u nich provádí až mezi 7.–12. měsícem života. Výskyt lokálních komplikací je u nich minimální, kostní komplikace se u nich nevyskytují vůbec, což potvrzuje skutečnost, že kalmetizace se u starších kojenců lépe snáší. Je to při tom ve shodě s doporučením WHO provádět BCG vakcinaci nejpozději v průběhu prvního roku života. Další očkování se podává až po zhojení reakce po BCG vakcinaci. U části očkovaných se ale po 1 až 3 týdnech po první, druhé nebo třetí dávce těchto vakcín znovu aktivuje již zhojená reakce po BCG vakcinaci (ulcerace nebo absces v místě očkování, častěji zvětšení regionálních lymfatických uzlin v axile, nad klíční kostí nebo na krku vlevo). Je to tzv. *druhotná komplikace*, která vzniká jako nové vzplanutí již zhojené reakce po BCG vakcinaci. Příčinou druhotných komplikací nejsou vakcíny samotné, ale příliš krátký interval mezi BCG vakcinací a dalším očkováním, který by měl být nejméně 4–6 měsíců. Podstatou komplikací po dalším očkování je interference buněčné a protilátkové imunitní odpovědi. Ideální by bylo provádět BCG vakcinaci až po aplikaci hexavakcíny, jak je tomu u dětí HBsAg pozitivních matek.

Ošetření BCG komplikací:

Ulcerace v místě očkování se ošetřují Framykoin mastí do zhojení. Při ošetření *abscesů* v místě očkování nebo *kolikovaných lymfatických uzlin* vystačíme s punkcí silnou jehlou a evakuacíolikvovaného obsahu nebo granulací. Je nevhodné provádět incisi abscesů nebo extirpaci uzlin. Po incisi zbývá často píštěl nebo vtažená jizva, extirpace uzlin se nedoporučuje z imunologického hlediska, protože je tím narušen výsledek kalmetizace. U rozsáhlejších uzlinových komplikací delšího trvání a při neúspěchu i opakovaných punkcích je indikováno podání Nidrazidu (INH) na dobu 8–12 týdnů.

Lupoidní reakce, vycházející z místa očkování nebo z oblastiolikvované uzliny, vyžadují léčbu Nidrazidem (INH). *Keloidní jizvy* po BCG vakcinaci se daří ovlivnit léčbou jen velmi obtížně. Čerstvé a malé keloidy se někdy daří ovlivnit kryokaustikou, případně ozářením laserem. Ošetření na plastické chirurgii je riskantní, protože se keloid mnohdy vytvoří znovu a může být většího rozsahu, než byl původně. *Orgánové komplikace* vyžadují léčbu antituberkulotiky, případně chirurgické ošetření na specializovaném pracovišti. Mezi nejzávažnější a nejčastější patří komplikace *osteartikulární*. Všechny kostní komplikace se vyskytují u dětí očkovaných v novorozeneckém období. Jejich léčba se neliší od léčby kostní tuberkulózy.

Aviární mykobakterióza:

Zvláštní pozornost si zasluhuje významná ochrana BCG vakcinace před onemocněním netuberkulózními mykobakteriózami, zvl. *aviární mykobakteriózou*. Významný nárůst aviárních mykobakterióz byl pozorován ve Švédsku po přerušení plošné BCG vakcinace v roce 1975. Stejně zkušenosti jsme si mohli ověřit u nás v období 1986–1993, kdy byla dočasně zrušena kalmetizace ve třech krajích ČR. Celkem se vyskytlo 81 případů aviární mykobakteriózy u nekalmetizovaných dětí. Převážně se jednalo o krční lymfadenitidy, ve 3 případech o postižení hilových uzlin, kde pro podezření na tumor byla ve dvou případech provedena torakotomie. Ve 4 případech krční lymfadenitidy byly vyvolavatelem jiné typy mykobakterií (2× *M. gordonae*, 1× *M. xenopi* a 1× *M. scrofulaceum*). Všechny případy bylo nutno léčit chirurgicky, protože netuberkulózní mykobakteria jsou rezistentní na většinu antituberkulotik a konzervativní léčba není úspěšná. Operativní zákrok si vyžadoval rozsáhlou extirpaci všech postižených uzlin, aby se zabránilo recidivě onemocnění. Přesto u části dětí byla nutná reoperace. Následkem zákroku byla v některých případech paréza lícního nervu. Aviární mykobakterióza je tedy závažné onemocnění malých dětí v předškolním věku, před kterým BCG vakcinace bezpečně chrání. Od znovuzavedení plošné vakcinace na území ČR v roce 1994 se aviární mykobakterióza přestala vyskytovat.

Doporučení výboru ČPFS na změnu očkovacího kalendáře:

Nepříznivou vlastností BCG vakcinace jsou nežádoucí komplikace, které se zvýšenou měrou vyskytují v několika posledních letech. Na jejich vzestupu se podílejí hlavně dva faktory: technické problémy s dodržением správné aplikace a dávky 0,05 ml koncentrované BCG vakcíny na porodnicích, které jsou příčinou tzv. prvotních komplikací, a interference dalšího očkování s imunitním systémem, které vede k reaktivaci již zhojené reakce po BCG vakcinaci a tím k tzv. druhotným komplikacím. U novorozenců z nerizikového prostředí se při zachování současného rozsahu očkování zdá být ideálním řešením přesun podání BCG vakcíny až do doby, kdy je ukončeno základní očkování hexavalentní vakcínou. Tento postup doporučuje výbor ČPFS LS J. E. Purkyně již od roku 2002, protože má řadu

výhod: vymizí problém s dodržением správné techniky očkování v porodnicích, vymizí riziko očkování dětí s vrozeným defektem imunity, vymizí kostní komplikace, které vznikají jen po očkování novorozenců, vymizí druhotné komplikace po dalším očkování hexavakcínou a nedojde k narušení očkovacího kalendáře jejich protražovaným hojením. Primovakcinaci zajistí kalmetizační oddělení, kde pracují kalmetizační sestry s dostatečnou erudicí, které jsou na případnou změnu připraveny a již dnes řádně zajišťují primovakcinaci dětí, jejichž rodiče ji odmítli v porodnici, a dále mezi 7.–12. měsícem věku u dětí, které jsou očkovány po porodu proti hepatitidě B. Po porodu by se očkovaly jen děti se zvýšeným rizikem onemocnění tbc.

Výsledkem posunutí primovakcinace by byl významný pokles komplikací po BCG vakcinaci, jak je tomu již 12 let u dětí očkovaných po porodu proti hepatitidě B, které jsou primovakcinovány proti tbc až ve druhém pololetí prvního roku života. Omezení BCG vakcinace novorozenců jen na rizikové skupiny, nebo dokonce její zrušení považuje výbor v současné době za rizikové zvláště s ohledem na otevření se schengenskému prostoru a na hrozbu šířících se multirezistentních a extrémně rezistentních kmenů tbc. V neposlední řadě je nutno pomýšlet na riziko obnoveného výskytu aviární mykobakterií, které se díky obnovení plošné BCG vakcinace podařilo zažehnat.

Na základě výše uvedených skutečností navrhuje následující **úpravu očkovacího kalendáře: aplikaci 1. dávky hexavalentní vakcíny posunout zpět do věku 9 týdnů, kdy by bylo možno podat na přání rodičů současně i očkování proti pneumokokové, případně rotavirové infekci. Druhou a třetí dávku očkování podat v intervalu 1 měsíce, jak je tomu dosud. BCG vakcinaci posunout do druhé poloviny prvního roku života. Po porodu by se očkovaly jen děti v riziku tbc nákazy, u nichž by zůstalo dosavadní schéma očkování. Systém očkování dětí HBsAg pozitivních matek by zůstal zachován.**

Revakcinace:

Nejsou důkazy o tom, že revakcinace má význam, ani o tom, že význam nemá. Účinek BCG vakcinace trvá 10–12 let, v prepubertě a pubertě ochrana již není. V tomto věku se vyskytují závažné postprimární nakažlivé formy tbc, proto revakcinace se před lety přesunula z věku 14 na 11 let. Dnes je u nás incidence tbc mezi 10. a 19. rokem velmi nízká a významně stoupá po 20. roce. V posledních letech 80 až 90% těch, kteří v tomto věku onemocní, nebylo revakcinováno. To vše svědčí o tom, že revakcinace stále svůj význam má. Výbor ČPFS doporučuje pokračovat v ní i nadále.

Na konferenci Mezinárodní Unie proti tbc v listopadu 2006 konstatovali zástupci SZO, že cílů, které byly stanoveny pro vývoj tbc ve světě do roku 2005, nebylo dosud dosaženo a že stejně obtížné bude dosáhnout cílů stanovených do roku 2015. Pro skutečnost, že se ve světě počítá s pokračováním očkování proti tbc i v budoucnu, svědčí intenzivní příprava nové neživé vakcíny proti tbc, která by lépe chránila a vyvolávala méně komplikací.

Herpes zoster a možnosti očkování

Herpes zoster and possibilities of immunization

prof. MUDr. Roman Prymula, Ph.D., CSc., doc. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové

Souhrn:

Pásový opar je kožní infekce, která postihuje příslušný dermatom vezikulárním exantémem. Původcem je virus varicella zoster. Onemocnění herpes zoster je výsledkem reaktivace latentního varicella-zoster viru, který vyvolává při primoinfekci plané neštovice. Nejčastější zneschopňující komplikací je postherpetická neuralgie, neuropatický bolestivý syndrom, který přetrvává nebo se vyvíjí poté, co se vyléčil rash v oblasti dermatomu. Frekvence a závažnost postherpetické neuralgie také narůstá se stoupajícím věkem. Jedinou registrovanou vakcínou je živá oslabená vakcína ZOSTAVAX. Budoucí alternativou by měly být subjednotkové rekombinantní očkovací látky.

Klíčová slova: Virus varicella-herpes zoster, herpes zoster, postherpetická neuralgie, očkování, účinnost, reaktogenita

Summary:

Herpes zoster is a skin disease afflicting corresponding dermatoma with vesicular exanthema. Varicella-zoster virus is causing agent. Herpes Zoster is a consequence of reactivation of latent varicella-zoster virus, which as primary infection causes shingles during primary infection. The most frequent debilitating complication seems to be postherpetic neuralgia and neuropathic pain syndrom, which persists or develops after rash being resolved in dermatomal area. Frequency and severity of postherpetic neuralgia increase with advancing age. The only registered vaccine up to now is live attenuated vaccine ZOSTAVAX. A future alternative should be subunit recombinant vaccines.

Key words: Varicella-herpes zoster virus, shingles, postherpetic neuralgia, incidence, immunization, immunogenicity, reactogenicity.

Vakcinologie 2008;2:112-9.

Úvod

Herpes zoster (HZ) neboli pásový opar je akutní onemocnění provázené tvorbou vezikulózního exantému v příslušném dermatomu a neuralgiemi v zasažené oblasti. Název herpes zoster pochází z řečtiny a latiny. Herpes znamená šířící se kožní infekce a je odvozeno z řeckého „herpein“ – plazit se, zoster pochází z řeckého „zoster“ – pás. Česky tedy pásový opar. Pojem shingles používaný v anglosaské literatuře pochází z latinského „cingere“ popisující tendenci částečně obkroužit.

Původcem onemocnění je varicella-zoster virus (VZV), který u lidí vyvolává dvě zcela rozdílná onemocnění: varicellu a herpes zoster. Onemocnění herpes zoster je výsledkem reaktivace varicella-zoster viru, který vyvolává při primoinfekci plané neštovice. Virus je inaktivován detergenty (např. mýdlo), je citlivý k vyschnutí a kyselému pH, a proto je přenášen pouze při úzkém kontaktu s infikovanou osobou.

Po primární infekci virus, respektive genom VZV, přetrvává v dorzálních kořenech spinálních nervů nebo kraniálních sensorických gangliích do doby reaktivace s následnou produkcí infekčních částic a replikací viru. Klinickou manifestací této reaktivace je pásový opar (1, 2). První, kdo vyslovil předpoklad, že HZ je výsledek reaktivace latentního VZV po primoinfekci, byl Hope-Simpson v roce 1965 (3).

Etiologie

Původcem onemocnění je varicella-zoster virus (VZV). Čeleď *Herpesviridae* je všudypřítomná a její zástupci se v přírodě nalézají u většiny zvířecích druhů. Dosud bylo izolováno devět lidských herpes virů (4). Lidské herpesviry alfa, které zahrnují VZV a virus herpes simplex 1 a 2 (HSV), jsou charakteristické účinnou replikací, rychlým šířením a destrukcí hostitelské buňky. Tyto herpesviry mají také schopnost produkovat infekci kůže, slizničních membrán, orgánů

a nervového systému. Všechny známé herpetické viry sdílí schopnost zůstat latentní v hostiteli po primární infekci a působit onemocnění po reaktivaci (5).

Virus varicella-zoster je obalený DNA virus střední velikosti rodu *Varicellovirus* výše zmíněné čeledi. Geneticky je nejbližší právě HSV-1 a 2 (6). Kompletní genom VZV byl popsán v roce 1986 (7). Velikost VZV virionu je v průměru 180–200 nm, skládá se z genomu (125 000 párových bází) tvořeného dvouvláknovou DNA a kapsidy tvořené 162 kapsoméry. Kapsida je uzavřena v lipidovém obalu, z kterého ční glykoproteinové výběžky. Tyto glykoproteiny jsou zodpovědné za virulenci původce. Nejvýznamnější je VZV glykoprotein E (gE), který se podílí na vstupu viru do buněk a umožňuje jeho další šíření (8). Proto je gE jeden z významných kandidátů na vakcinační antigen nových rekombinantních vakcín.

Imunologické aspekty

Buňkami zprostředkovaná imunita k VZV je hlavní determinantou rizika a závažnosti herpes zoster. Zatímco hladiny protilátek k VZV zůstávají relativně konstantní s narůstajícím věkem, narůstající incidence a závažnost herpes zoster a postherpetické neuralgie mezi staršími dospělými je v úzké vazbě na progredující, věkově vázaný pokles v buňkami zprostředkované imunitě k VZV. Rekurentní onemocnění je u imunokompetentních osob relativně vzácné, protože epizoda herpes zoster posiluje imunitu k VZV, účinně imunizuje proti následné epizodě. Studie ukázaly, že VZV vakcíny mohou navodit významný nárůst v buňkami zprostředkované imunitě k VZV u imunokompetentních starších dospělých a redukovat incidenci a závažnost herpes zoster u příjemců kostní dřeně (9).

Epidemiologie herpes zoster a rizikové faktory

Více než 90% dospělých osob má sérologickou evidenci předcházející infekce VZV (10). U přibližně 10–30% těchto séropozitivních osob dojde dříve či později k reaktivaci VZV a klinické manifestaci v podobě vzniku pásového oparu (11). Onemocnění HZ se u postiženého jedince objevuje zpravidla pouze jedenkrát za život na rozdíl od imunokompromitovaných jedinců, kde je možný opakovaný výskyt HZ (12). Celoživotní riziko získání HZ může dosáhnout až 20%, frekvence rekurentního onemocnění se pohybuje od 1,7% až do 5,2% (13, 14).

Rizikové faktory vzniku HZ jsou věk, imunosuprese a maligní nádory.

Faktor věku

Incidence a závažnost HZ stoupá s věkem. Předpokládá se, že průměrná incidence HZ se bez ohledu na věk pohybuje v rozvinutých zemích v rozpětí 3–4 případy/1000 obyvatel. U osob do 40 let věku je incidence HZ 2–3 případy/1000 obyvatel, u osob 50–70letých vzrůstá incidence na 5–7 případů/1000 obyvatel a u osob starších 80 let je to více jak 10 případů na 1000 obyvatel a rok (15, 16, 17, 18). Incidence HZ je vyšší u žen než u mužů (19). 10–30% běžné populace onemocní během svého života HZ bez ohledu na věk (20). Incidence a závažnost onemocnění výrazně stoupá s věkem zejména u osob

50letých a starších (2, 21, 22, 23, 24). U osob starších 75 let se udává 1% nárůst incidence za každý rok věku. Riziko onemocnění HZ je nejvyšší u starších osob, proto polovina všech diagnostikovaných případů HZ se vyskytuje u osob starších 60 let a riziko vzniku onemocnění u osob starších 85 let je 50% (25). Věk je rizikovým faktorem i v případě výskytu komplikací. Nejčastější závažnou komplikací HZ je postherpetická neuralgie (PHN), definovaná jako bolest v místě výskytu HZ, přetrvávající po vyléčení exantému (6). Frekvence a závažnost výskytu stoupá s věkem a u osob starších 50 let se objevuje v 25–50% případů onemocnění HZ (25, 26, 27, 28). U osob starších 70 let se postherpetická neuralgie vyskytuje u 20–50% všech případů onemocnění (29). PHN odeznívá v průběhu měsíců, 70–80% případů je vyléčeno v průběhu jednoho roku. Nicméně v některých případech může PHN přetrvávat řadu let (15–20 let). Onemocnění HZ se může objevit i u dětí, nicméně incidence je velice nízká a pouze 5% všech případů se vyskytuje u dětí do 15 let věku. Ve vyšším riziku jsou děti s imunosupresí a děti, které onemocněly varicellou již do 1 roku věku nebo byly vystaveny kontaktu VZV intrauterinně (30). Podle současných analýz se v USA 40–50% případů objeví u osob nad 60 let věku (18). Zdá se, že roli ve věkové vnímavosti k VZV hraje klima. Obecně v tropickém klimatickém pásu je akvírování varicelly opožděno tak, že hlavní poměr případů varicelly je až v dospělosti (31).

Faktor imunosuprese

Riziko vzniku HZ zvyšuje jakýkoliv stav imunodeficiency, který postihuje buněčnou složku imunity. HZ se během 1 roku po alogenní, autologní transplantaci kostní dřeně nebo po transplantaci kmenových buněk vyskytuje u 17–67% transplantovaných osob, v průměru většiny studií se jedná o incidenci 30% (32). U těchto osob je 10–40% riziko vzniku viremie a viscerální diseminace, které mohou vést k následné pneumonii, hepatitidě, encefalitidě nebo diseminované intravaskulární koagulopatii. V tomto případě může HZ probíhat i bez kožních projevů velice závažně až fatálně v podobě náhlé příhody břišní, sepse, onemocnění CNS. Osoby s imunosupresí, např. pacienti s AIDS, imunosupresivní léčbou nebo s chemoterapií jsou ve vyšším riziku vzniku

onemocnění HZ než osoby zdravé. U HIV pozitivních dospělých osob se HZ vyskytuje 15x častěji než u HIV negativních osob. Během prvního roku zahájené vysoce aktivní antiretrovirální léčby (HAART) se HZ objevuje u 7–12% HIV pozitivních osob (33). U osob po transplantaci s imunosupresivní léčbou se v 25% případů vyskytuje subklinická aktivace HZ a u 5% pacientů s maligním nádorem se objeví HZ během chemoterapeutické léčby (34). Průběh HZ u pacientů po transplantaci solidních orgánů bývá většinou bez komplikací a jen vzácně spojen s orgánovou diseminací infekce, ale doba vyléčení bývá delší. Kožní léze bývají rozsáhlejší než u imunokompetentních osob, mohou se vyskytovat hemoragie a nekrózy.

Faktor maligních nádorů

Osoby s řadou maligních nádorů jsou ve vyšším riziku rozvoje HZ. V nejvyšším riziku jsou osoby s Mb. Hodgkin, u 13–15% z nich se vyskytne HZ. Pásový opar se vyskytuje u 7–9% osob s lymfomem a u 1–3% osob s ostatními maligními nádory. Většina pacientů hospitalizovaných pro HZ zpravidla nemá žádné přidružené predisponující faktory, v případě, že se tyto faktory vyskytují, pak v 87% to je právě přítomnost zhoubného novotvaru (15). Opačná možnost, že HZ je predisponujícím faktorem vzniku maligních nádorů, nebyla potvrzena (22).

Incidence HZ v ČR

Incidence HZ v České republice je poměrně stálá a pohybuje se od 6 166 případů v roce 1996 k 6 595 případům v roce 2006 (Tab. 1). Průměrná roční incidence za 10leté období (1996–2006) je 6 529 nových případů. Nejvyšší výskyt HZ je ve vyšších věkových skupinách. Nárůst počtu případů začíná u osob starších 45 let (62,8/100 000 v roce 2006) a maxima dosahuje u osob starších 75 let (173,1/100 000 v roce 2006) (Tab. 2). Druhý vrchol incidence HZ podle věkových skupin je ve věkové kategorii 10–14letých (49,8/100 000 v roce 2006) (Graf 1). Výskyt HZ je častější u žen než u mužů (Graf 2).

Patogeneze

Během klinického průběhu varicelly se má za to, že VZV se stěhuje z kožních lézí do senzoričkových nervových zakončení

Tab. 1 Hlášený počet onemocnění HZ podle věku v letech 1996–2006

ROK	VĚKOVÁ SKUPINA												Celkem
	0	1 - 4	5 - 9	10 - 14	15 - 19	20 - 24	25 - 34	35 - 44	45 - 54	55 - 64	65 - 74	75 +	
1996	9	62	198	408	427	353	400	577	954	927	1 196	655	6 166
1997	13	34	168	354	414	366	423	501	946	953	1 151	730	6 053
1998	1	35	217	330	344	319	400	544	916	966	1 091	720	5 883
1999	2	28	204	361	364	357	456	490	1 005	1 015	1 151	836	6 269
2000	1	48	187	392	354	374	521	489	1 090	1 087	1 224	905	6 672
2001	2	53	138	364	359	351	549	480	1 101	1 247	1 244	1 001	6 889
2002	0	62	145	345	348	297	598	513	1 113	1 211	1 254	1 008	6 894
2003	3	47	146	335	264	295	615	470	1 043	1 309	1 221	1 094	6 842
2004	1	39	162	363	318	255	593	455	1 036	1 351	1 280	1 025	6 878
2005	3	44	161	313	289	235	587	456	968	1 410	1 177	1 039	6 682
2006	5	45	130	286	269	224	554	478	912	1 378	1 194	1 120	6 595
Celkem	40	497	1 856	3 851	3 750	3 426	5 696	5 453	11 084	12 854	13 183	10 133	71 823

Zdroj: CEM SZÚ Praha

Tab. 2 Incidence onemocnění HZ na 100 000 obyvatel podle věku v letech 1996–2006

ROK	VĚKOVÁ SKUPINA												Celkem
	0	1 - 4	5 - 9	10 - 14	15 - 19	20 - 24	25 - 34	35 - 44	45 - 54	55 - 64	65 - 74	75 +	
1996	9,7	13,5	30,9	60,4	51,4	40,2	28,8	39,4	63,0	93,7	133,4	135,1	59,7
1997	14,4	8,0	26,4	53,2	52,3	40,5	29,8	35,1	61,0	95,6	129,3	144,2	58,6
1998	1,1	8,8	34,6	50,1	45,7	35,0	27,5	38,8	58,1	94,7	124,0	136,3	57,1
1999	2,2	7,5	33,3	55,4	50,8	39,7	30,6	35,3	63,3	96,2	132,8	152,2	61,0
2000	1,1	13,2	31,8	60,7	51,3	43,0	34,0	35,5	68,1	99,6	143,3	159,3	65,0
2001	2,2	14,8	24,9	56,0	52,4	41,8	34,7	35,1	68,8	109,1	148,2	172,7	67,4
2002	0,0	17,4	28,1	53,9	52,0	37,5	37,2	38,3	70,9	100,7	152,2	170,4	67,6
2003	3,2	13,1	30,0	53,0	39,7	39,0	37,2	35,2	67,8	103,5	150,0	180,6	67,1
2004	1,0	10,7	35,1	58,8	48,2	35,2	35,0	33,9	68,9	102,6	158,5	165,2	67,4
2005	3,1	13,0	35,0	50,4	43,2	32,6	34,0	32,1	63,9	103,6	143,6	163,2	65,4
2006	4,9	11,9	29,0	49,8	41,2	32,1	32,0	34,6	62,8	99,8	147,1	173,7	64,3

Zdroj: CEM SZÚ Praha

a je transportován podél neuronálních buněčných axonů do dorzálních kořenových ganglií, kde navozuje celoživotní latentní stav. Existuje i hypotéza, že virus do senzorických ganglií může být přenesen mononukleárními buňkami periferní krve.

V reakci na oslabující se buňkami zprostředkovanou imunitu, kterou často doprovází narůstající věk nebo další imunosupresivní stavy (HIV, malignity, imunosupresivní terapie (viz výše)), se může VZV reaktivovat a replikovat uvnitř ganglií (35). Šíření viru způsobuje zánětlivou reakci a nekrózu neuronů, často doprovázené neuralgií. Potom je virus transportován centrifugálně, způsobuje intenzivní neuritidu a je uvolňován kolem nervových zakončení do kůže. Protože VZV reaktivace obvykle zahrnuje jednotlivý senzorický nerv, následný vezikulární rash se objevuje v charakteristické unilaterální distribuci. VZV se může šířit také proximálně kolem zadních kořenových nervů (36).

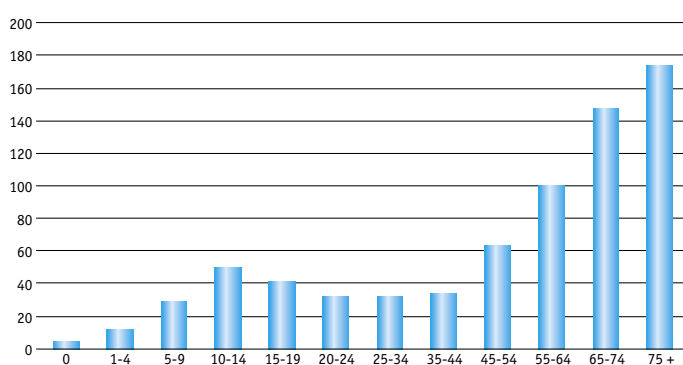
Šedesát až devadesát procent osob, které mají zkušenost s HZ, deklarují akutní bolest.

Toto procento je ještě více zvýrazněno u kategorie nad 60 let, kdy postihuje více než 90% osob. Bolest asociovaná s HZ je neuropatická a pramení z poškození periferních nervů a alterovaného zpracování signálu uvnitř centrálního nervového systému. Akutní postižení periferních nervů a neuronů v gangliích vysílá aferentní signály vnímané jako prodromální bolest. Zánět v kůži aktivuje periferní receptory bolesti, které produkují signály dále amplifikující místní kožní bolest. Poškozené neurony se následně mohou stát hypersenzitivní k periferním stimulům (26).

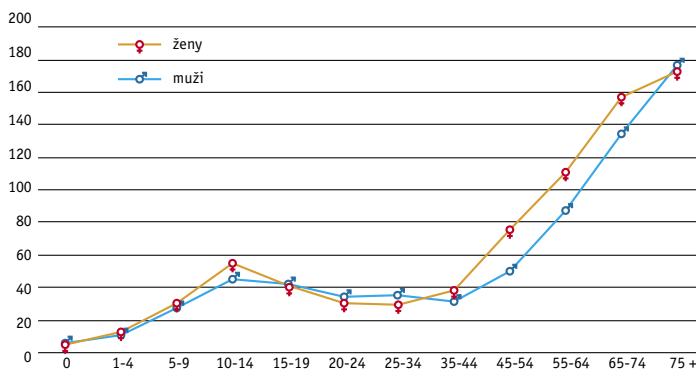
Klinické aspekty

Herpes zoster je charakterizován jednostrannou kořenovou bolestí a vezikulárním rashem, který je zpravidla omezen na jeden dermatom. Incidence a závažnost herpes zoster narůstá s věkem. Více než polovina osob s herpes zoster je starší 60 let. Komplikace se objevují právě

u téměř 50% starších osob s herpes zoster. Nejčastější zneschopňující komplikací je postherpetická neuralgie, neuropatický bolestivý syndrom, který přetrvává nebo se vyvíjí poté, co se vyléčil rash v oblasti dermatomu. Frekvence a závažnost postherpetické neuralgie také narůstá se stoupajícím věkem. Bolest a diskomfort asociované s herpes zoster mohou být dlouhodobé a zneschopňující, snižující pacientovu kvalitu života a schopnost být funkční až na stupeň srovnatelný s městnavým srdečním selháním, infarktem myokardu, diabetes mellitus 2. typu a významnou depresí. Antivirová terapie redukuje závažnost a trvání herpes zoster, avšak nezabrání rozvoji postherpetické neuralgie. Postherpetická neuralgie může přetrvávat po léta a často je refrakterní k léčbě (37). Ke komplikacím patří i sekundární bakteriální infekce eflorescencí, zejména u diabetiků, postižení očí (zoster ophthalmicus), vnitřních orgánů (ledvin, močového měchýře, mozku, plic) nebo rozšíření operu po celém těle (zoster



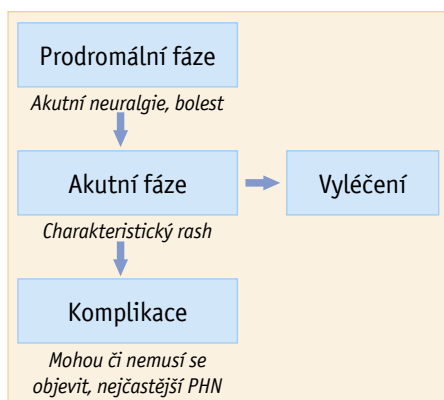
Graf 1 Počet případů HZ na 100 000 obyvatel podle věku v roce 2006 v ČR



Graf 2 Počet případů HZ na 100 000 obyvatel podle pohlaví v ČR

generalisatus). Tyto formy onemocnění představují vážné ohrožení, a proto musí být postižení pacienti bezpodmínečně hospitalizováni a intenzivně lékařsky ošetřováni.

Klinický průběh – schéma



Léčba HZ a PHN

K léčbě HZ je možné použít antivirotika, která zkracují přetrvávání exantému a snižují závažnost s tím spojené bolesti. Benefit antivirotické léčby byl ovšem prokázán pouze u osob, kde byla léčba zahájena do 72 hodin od objevení se exantému. Jako první v pořadí jsou k léčbě u imunokompetentních pacientů doporučena systémová antivirotika typu acyklovir, valacyklovir, famcyklovir a brivudin. Tato antivirotická léčba by měla být zahájena pouze u pacientů splňujících následující kritéria: věk 50 a více let, střední nebo závažná bolest, střední nebo závažný rash (6). Efekt antivirotik v léčbě PHN není dosud zcela jednoznačný. Provedené studie poskytují rozdílné výsledky. I přes to se dá předpokládat, že antivirotická léčba HZ snižuje riziko následné chronické PHN.

Ne však u všech pacientů. U přibližně 20% pacientů ve věku 50 let a více přetrvává bolest po dobu 6 měsíců od prvních příznaků HZ i přesto, že antivirotická léčba byla zahájena do 72 hodin (6). Léčba PHN je pouze symptomatickou léčbou bolesti za použití lokálních přípravků, analgetik, tricyklických antidepresiv, antiepileptik a někdy i narkotik. I tak se nedaří tlumit bolest až u 50% pacientů s PHN (38).

Nejvýznamnější možností se proto stává prevence vzniku HZ a PHN v podobě aktivní imunizace. Zároveň s tím, jak dochází ke zvýšené vakcinaci proti varicelle, se objevují nevyřešené otázky možného shiftu incidence varicelly od dětí k vnímavým dospělým. Dá se také předpokládat pokles pravidelné exogenní expozice divokého typu varicelly v populaci, který vedl k přirozenému zvyšování buněčné imunity v potlačování reaktivity VZV. Nebude-li tento přirozený booster efekt dostatečný, může docházet ke zvyšování incidence HZ. Efekt přirozeného boosteru byl prokázán sníženým výskytem HZ v rodinách s dětmi do 16 let věku.

Možnosti prevence vakcinací

Během primární infekce VZV replikace viru indukuje adaptivní specifickou imunitní odpověď a tvorbu protilátek třídy IgG, IgM a IgA. Anti-VZV specifické protilátky jsou namířeny proti řadě VZV proteinů, včetně proteinu gE, čímž je virus neutralizován. Nicméně úloha humorální složky imunitní odpovědi v rozvoji VZV primoinfekce je pravděpodobně limitovaná, což je doloženo téměř žádným efektem pasivně podaných specifických protilátek v době varicellového rash na rozvoj onemocnění. Pro boj s virem a omezení lokální replikace viru v kůži má významnou roli buněčná složka imunity. Indukce specifické buněčné imunity a její

přetrvávání v podobě imunologické paměti je nutné k udržování VZV v latentní fázi a k prevenci výskytu symptomatického HZ. Není přesně známo, které procesy buněčné složky imunity jsou nejdůležitější pro protekci reaktivity a HZ (39). Imunologická paměť pro VZV může být udržována přirozenou expozicí VZV úzkým kontaktem s infikovanou osobou nebo endogenní opakovanou expozicí VZV antigenům při epizodách subklinické reaktivity viru bez symptomatologie. Závislost incidence HZ na věku a zvýšená incidence HZ u starších osob je pravděpodobně způsobena poklesem buněčné imunity. Oslabení proliferace specifických T lymfocytů na VZV antigeny u starších osob je v přímé korelaci se zvýšenou vnímavostí k HZ (9). Například u osob po transplantaci hematopoetických buněk nejsou plně obnoveny počty CD4 T buněk po dobu až 12 měsíců. Vzhledem k předpokládané významné úloze CD4 T buněk v kontrole reaktivity VZV jsou po tuto dobu pacienti ve vysokém riziku HZ. Nicméně vnímavost k HZ není spojena s poklesem titrů specifických anti-VZV IgG protilátek.

Po aplikaci živé oslabené VZV očkovací látky (Oka/Merck, 4 000 PFU/dávka) zdravým osobám starším 55 let, frekvence specifických T buněk vzrostla z 1:68 000 na 1:40 000. Tento nárůst frekvence T buněk odpovídal frekvenci buněk u přirozeně imunizovaných subjektů ve věku 35–40 let (9). Došlo také ke zvýšení produkce prozánětlivých cytokinů (INF- γ). Na základě těchto výsledků se dá předpokládat, že vakcinace může obnovit pokleslou buněčnou imunitu proti VZV u starších osob, a vést tak k prevenci HZ. Podobné studie u příjemců kostní dřeně prokázaly efekt vakcinace na obnovení VZV specifické imunity u imunosuprimovaných osob (40).

Vakcinace proti HZ je určena zejména pro rizikové skupiny osob. Mezi tyto indikační skupiny patří:

- osoby ve věku nad 50 let,
- HIV pozitivní,
- pacienti očekávající imunosupresivní terapii (např. čekatelé na transplantaci).

Živé oslabené očkovací látky proti HZ (Zostavax)

K navození dostatečné ochrany před HZ zejména u osob ve vyšším věku je zapotřebí vysoce imunogenních vakcín. Jedna z možností je použití živých atenuovaných vakcín, podobných vakcínám proti varicelle, ale s vyšším obsahem antigenu. Doposud jedinou registrovanou vakcínou proti herpes zoster je vakcína ZOSTAVAX.

Základní studie účinnosti očkování včetně sledování nežádoucích reakcí byla provedena v USA s hypotézou, že živá atenuovaná VZV vakcína by mohla snížit incidenci a/nebo závažnost herpes zoster a postherpetické neuralgie u dospělých ve věku nad 60 let. Studie byla navržena jako randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojitě slepá, multicentrická (22 center), kdy dospělí ve věku nad 60 let obdrželi buď VZV vakcínu, nebo placebo. Kritériem pro zahrnutí do studie byla předchozí varicella v anamnéze nebo pobyt v kontinentálních USA alespoň po dobu 30 let. Imunokompromitovaní jedinci a ti, u kterých nebyl předpoklad, že naplní vyžadované studijní procedury, byli ze studie vyloučeni. Vhodné subjekty pak obdržely jednu půlmililitrovou dávku zkoušené živé atenuované VZV vakcíny (Oka/Merck) nebo placebo. Odhadovaný obsah PFU (plaků formujících jednotek) na dávku se pohyboval od 18 700 do 60 000. Přičemž více než 90% subjektů obdrželo 32 300 PFU nebo méně. V rámci studie bylo zavedeno aktivní sledování subjektů interaktivním automatickým telefonickým systémem vždy jednou měsíčně. Pokud bylo vysloveno podezření na možný případ herpes zoster, byl subjekt instruován ke kontaktu lokálního zkoušejícího. Zejména byl sledován nový rash nebo nová jednostranně se vyskytující bolest. Případy byly následně potvrzeny či vyloučeny algoritmičsky použitím polymerázové řetězové reakce (PCR), kultivací viru a závěrečnou klinickou diagnózou na základě zhodnocení skupinou expertů.

Celková kohorta zahrnovala 38 546 subjektů zařazených do studie mezi listopadem 1998 a zářím 2001. Sledování bylo ukončeno v září 2004. Demografické charakteristiky obou skupin byly naprosto srovnatelné s mediánem věku 69 let. Při zahrnutí do studie 51,3% subjektů nemělo žádné zdravotní překážky pro své aktivity a 38,6% pouze mírná omezení. Více než 95% subjektů bylo sledováno do konce studie s mediánem 3,13 roku. V 1 308 případech se vyvinul suspektní herpes zoster, který byl u 317 následně vyloučen. Z potvrzených 957 případů ve sledovaném období bylo 315 ve skupině očkované a 642 ve skupině s placebem. Břemeno onemocnění bylo významně redukováno o 61,1% (51,1–69,1). Rovněž postherpetická neuralgie byla v imunizované skupině výrazně méně často zastoupena; 27 případů versus 80 případů ve skupině s placebem, což znamená redukcí o 66,5% (47,5–79,2). Celková incidence herpes zoster v očkované skupině byla nižší o 51,3% (44,2–57,6). U jedinců nad 70 let byla účinnost 37,6%, u mladších 63,9%. Pohlavní diference nebyla zaznamenána. Naopak účinek na závažnost onemocnění byl vyšší u starší populace. Bezpečnost byla sledována zejména prvních 42 dnů po očkování. Počet a druhy reakcí byly srovnatelné v obou skupinách (41).

Vakcína je u nás registrována od 19. května 2006. Nositelem registrace je SANOFI PASTEUR MSD SNC. Vakcína slouží k prevenci herpes zoster a postherpetické neuralgie související s herpes zoster u jedinců ve věku 50 let nebo starších. Je distribuována ve formě prášku pro přípravu injekční suspenze s rozpouštědlem v předplněné injekční stříkačce. Po rozpuštění obsahuje 1 dávka (0,65 ml): Varicella-zoster virus (Oka/Merck) vivum attenuatum ne méně než 19 400 PFU vyrobený v lidských diploidních (MRC-5) buňkách. Prášková složka obsahuje sacharózu, hydrolyzovanou želatínu, chlorid sodný, dihydrogenfosforečnan draselný, chlorid draselný, natrium-hydrogen-glutamát, hydrogenfosforečnan sodný bezvodý, hydroxid sodný (k úpravě pH) a močovinu. Rozpouštědlem je voda (Aqua pro injectione).

Vakcína se aplikuje v jedné dávce subkutánně, nejlépe do oblasti deltového svalu. Nutnost podání druhé dávky není v současnosti známa. Vakcína není indikována pro léčbu herpes zoster ani PHN. Bezpečnost a účinnost nebyly

stanoveny u dospělých osob s prokázanou infekcí virem HIV s průkazem imunosuprese ani bez ní.

Subjednotkové rekombinantní očkovací látky proti HZ

Výše uvedená skupina živých oslabených vakcín má nepochybně i své limitující faktory. Jedná se o živé vakcíny, které jsou kontraindikovány u osob s imunosupresí, zhoubnými novotvarami. Právě tato skupina osob je ve vyšším riziku rozvoje HZ. Proto další možností ve vývoji a přípravě nových vakcín proti HZ je příprava rekombinantních subjednotkových vakcín se silným adjuvantním systémem. Významnou rolí hraje výběr správného antigenu. Jedním z možných antigenů použitých pro přípravu vakcíny je glykoprotein E (gE), který je součástí obalu virionu VZV. Tento glykoprotein je jeden z nejpočetnějších antigenů VZV, který se prezentuje na povrchu virem infikovaných buněk (26) a hraje hlavní úlohu během virové infekce. Glykoprotein E je také hlavním cílem neutralizačních protilátek a CD4 T buněk u osob přirozeně infikovaných VZV. V současné době probíhají studie fáze II s vakcínami obsahujícími rekombinantní antigen gE k intramuskulární aplikaci. Antigen gE je připravován podobnou rekombinantní technologií využívající metod genového inženýrství jako u vakcín proti virové hepatitidě B nebo lidskému papilomaviru. Do vybraného produkčního systému, např. buněk zvířecího modelu (ovariální buňky), je vložen exprimující gen, kódující strukturu gE. V produkčním systému dochází k expresi genu a syntéze potřebného proteinu. Tento protein je následně „sklizen“, purifikován a dále upravován pro přípravu vakcíny. Aby byla zajištěna vysoká imunogenita, je do vakcíny přidán adjuvantní systém, který prodlužuje, urychluje a potencuje imunitní odpověď na vakcinaci. Mezi nově, moderní adjuvantní systémy patří i monophosphoryl lipid A (MPL), přirozená součást stěny bakteriální buňky bakterie *Salmonella minnesota*. MPL je součástí i některých již registrovaných vakcín (proti HBV, HPV). Tento lipopolysacharid umožňuje stimulaci humorální i buněčné imunity, včetně nespecifických vrozených imunitních mechanismů. Dá se předpokládat, že k navození potřebné protekce bude dostatečně jedno- či dvoudávkové aplikační schéma.

Závěr

Očkování proti herpes zoster přináší velmi dobrou možnost, jak minimalizovat riziko onemocnění a případných komplikací, zejména postherpetické neuralgie. I když je vakcína i přes registraci v tuto chvíli prozatím v tuzemsku nedostupná, dá se reálně očekávat, že na trhu bude v horizontu 1–2 let. Některé země (např. Holandsko) uvažují o modelu nezavádět plošně očkování proti varicelle v dětském věku, ale naopak vakcinovat až dospělou populaci nad 50, respektive 60 let.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem FVZ0000502.

**Literatura**

- Hope-Simpson RE. Postherpetic neuralgia. *J R Coll Gen Pract.* 1975;25:571-5.
- Gnann Jr JW, Whitley RJ. Herpes zoster. *N Engl J Med.* 2002;347:340-6.
- Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med.* 1965;58:9-20.
- Roizman B, Pellett PE. The family Herpesviridae: A brief introduction. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Field Virology*, 4th ed. Vol. 2. New York: Lippincott, Williams and Wilkins; 2001. p. 2381-97.
- Cohen JI, Straus SE, Arvin AM. Varicella zoster virus and its replication. In Knipe DM, Howley PM, eds., *Fields virology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2007. p. 2774-2818.
- Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis.* 2007;44 Suppl 1:S1-26.
- Davison AF, Scott JE. The complete DNA sequence of varicella-zoster virus. *J Gen Virol.* 1986;67:1759-1816.
- Cole NL, Grose C. Membrane fusion mediated by herpesvirus glycoproteins: the paradigm of varicella-zoster virus. *Rev Med Virol.* 2003;13:207-22.
- Levin MJ, Smith JG, Kaufhold RM, Barber B, Hayward AR, Chan CY, et al. Decline in varicella-zoster virus (VZV)-specific cell-mediated immunity with increasing age and boosting with a high dose VZV vaccine. *J Infect Dis.* 2003;188:1336-44.
- Whitley RJ, Gnann JW. Herpes Zoster: focus on treatment in older adults. *Antiviral Res.* 1999;44:145-54.
- Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis.* 2004;4:26-33.
- Gross G, Doerr HW. Herpes zoster Guideline of the German Dermatology Society. *J Clin Virology.* 2003;26(3):277-89.
- Arvin AM. Varicella-zoster virus. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*, Vol. 2. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2001. p. 2731-67.
- Schmader KE. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain.* 2002;18:350-4.
- Brisson M, Edmunds WJ. Epidemiology of Varicella-Zoster Virus in England and Wales. *J Med Virol.* 2003;70:S9-14.
- Opstelten W, Mauritz JW, de Wit NJ, van Wijck AJM, Stalman WAB, van Essen GA. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practise research database. *Fam Pract.* 2002;19:471-5.
- Di Luzio Papparatti U, Arpinelli F, Visona G. Herpes zoster and its complications in Italy: an observation survey. *J Infect.* 1999;38:116-9.
- Insinga RP, Itzler RF, Pellisier JM, Saddier P, Nikas AA. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *J Gen Intern Med.* 2005;20(8):748-53.
- Chapman RS, Cross KW, Fleming DM. The incidence of shingles and its implications for vaccination policy. *Vaccine.* 2003;21:2541-7.
- Brisson M, Edmunds WJ, Law B, Gay NJ, Walld R, Brownell M, et al. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. *Epidemiol Infect.* 2001;127:305-14.
- Schmader K. Herpes zoster in older adults. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1481-6.
- Straus SE, Ostrove JM, Inchauspé G, Felsler JM, Freifeld A, Croen KD, et al. Varicella-zoster virus infection: biology, natural history, treatment, and prevention. *Ann Intern Med.* 1988;108:221-37.
- Dworkin RH, Schmader KE. The epidemiology and natural history of herpes zoster and postherpetic neuralgia. In: Watson CP, Gershon AA, editors. *Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia*. 11, 2nd revise and enlarged ed. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science B.V.; 2001. p. 39-64.
- Burgoon Jr CF, Burgoon JS, Bladridge GD. The natural history of herpes zoster. *JAMA.* 1957;164(3):256-9.
- Watson CPN, Watt VR, Chipman M, Birkett N, Švand RJ. The prognosis with postherpetic neuralgia. *Pain.* 1991;46:195-9.
- Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia – pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med.* 1996;335(1):32-42.
- Jung BF, Johnson RW, Griffin DRJ, Dworkin RH. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology.* 2004;62:1545-51.
- Bowsher D. The lifetime occurrence of herpes zoster and prevalence of post-herpetic neuralgia: a retrospective survey in an elderly population. *Eur J Pain.* 1999;3:335-42.
- Scott F, Johnson R, Leedham-Green M, et al. The burden of Herpes Zoster: A prospective population based study. *Vaccine.* 2006;24:1308-14.
- Feder H, Hoss D. Herpes zoster in otherwise healthy children. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(5):451-7.
- Seward J, Galil K, Wharton M. Epidemiology of varicella. In: Arvin AM, Gershon AA, eds. *Varicella-Zoster Virus. Virology and Clinical Management*. Cambridge University Press. 2000. p. 187-205.
- Berman JN, Wang M, Berry W, Neuberg DS, Guinan EC. Herpes zoster infection in the posthematopoietic stem cell transplant pediatric population may be preceded by transaminitis: an institutional experience. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37:73-80.
- Domino P, Torres OH, Ris J, Vazquez G. Herpes zoster as an immune reconstitution disease after initiation of combination antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus type-1 infection. *Am J Med.* 2001;110:605-9.
- Kronenberg A, Bossart W, Wuthrich RP, Cao C, Lautenschlager S, Wiegand ND, et al. Retrospective analysis of varicella zoster virus (VZV) copy DNA numbers in plasma of immunocompetent patients with herpes zoster, of immunocompromised patients with disseminated VZV disease, and of asymptomatic solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2005;7(3-4):116-21.
- Arvin AM. Varicella-zoster virus. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*, 4th edition, Vol. 2. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 2427-50.
- Straus SE, Oxman MN. Varicella and herpes zoster. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 5th ed. Vol. 2. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 2427-50.
- Oxman MN. Clinical manifestations of herpes zoster. In: Arvin AM, Gershon AA, eds. *Varicella-Zoster Virus, Virology and Clinical Management*, Cambridge University Press; 2000. p. 246-75.
- Christo PJ, Hobelmann G, Maine DN. Post-herpetic neuralgia in older adults: evidence-based approaches to clinical management. *Drugs Aging.* 2007;24:1-19.
- Arvin AM. Varicella-zoster virus: virologic and immunologic aspects of persistent infection. In: Ahmed R, Chen I, eds. *Persistent Viral Infections*. New York: John Wiley & Sons; 1998. p.183-208.
- Hata A, Asanuma H, Rinki M, Sharp M, Wong RM, Blume K, et al. Use of an inactivated varicella vaccine in recipient of hematopoietic-cell transplants. *N Engl J Med.* 2002;347:26-34.
- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med.* 2005;352:2271-84.

prof. MUDr. Roman Prymula, Ph.D., CSc.
Katedra epidemiologie
Fakulta vojenského zdravotnictví
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
Tel.: +420 973 253 001
Fax: +420 49 551 3018
e-mail: prymula@pmfhk.cz

Herpes zoster (pásový opar)**Původce:**

Varicela-zoster virus (VZV) z čeledi *Herpesviridae*. VZV je obalený DNA virus střední velikosti rodu *Varicellovirus* výše zmíněné čeledi.

Inkubační doba:

14–21 dní u primární varicelly, až desítky let po primární infekci u pásového oparu.

Charakteristika:

Akutní onemocnění provázené tvorbou vezikulózního exantému v příslušném dermatomu a neuralgiemi v zasažené oblasti. Onemocnění herpes zoster je výsledkem reaktivace latentního varicella-zoster viru, který vyvolává při primoinfekci plané neštovice. Nejčastější zneschopňující komplikací je postherpetická neuralgie, neuropatický bolestivý syndrom, který přetrvává nebo se vyvíjí poté, co se vyléčil rash v oblasti dermatomu. Frekvence a závažnost postherpetické neuralgie také narůstá se stoupajícím věkem.

Epidemiologie – svět:

Více jak 90% dospělých osob má sérologickou evidenci předcházející infekce VZV. U přibližně 10–30% těchto séropozitivních osob dojde dříve či později k reaktivaci VZV a klinické manifestaci v podobě vzniku pásového oparu. Onemocnění HZ se u postiženého jedince objevuje zpravidla pouze jedenkrát za život, na rozdíl od imunokompromitovaných jedinců, kde je možný opakovaný výskyt HZ. Celoživotní riziko získání HZ může dosáhnout až 20%, frekvence rekurentního onemocnění se pohybuje od 1,7% až do 5,2%.

Epidemiologie – ČR:

Incidence HZ je poměrně stálá a pohybuje se od 6 166 případů v roce 1996 k 6 595 případům v roce 2006. Nejvyšší výskyt HZ je ve vyšších věkových skupinách. Nárůst počtu případů začíná u osob starších 45 let (62,8/100 tisíc v roce 2006) a maxima dosahuje u osob starších 75 let (173,1/100 tisíc v roce 2006).

Registrované očkovací látky:

Vakcína ZOSTAVAX je u nás registrována od 19. května 2006. Nositelem je SANOFI PASTEUR MSD SNC.

Složení a forma:

Vakcína je distribuována ve formě prášku pro přípravu injekční suspenze s rozpouštědlem v předplněné injekční stříkačce. Po rozpuštění obsahuje 1 dávka (0,65 ml) ne méně než 19 400 PFU Varicella zoster virus (Oka/Merck) vivum, attenuatum vyrobený v lidských diploidních (MRC-5) buňkách. Rozpouštědlem je voda na injekci.

Indikace a dávkování:

K navození dostatečné ochrany před HZ zejména u osob ve vyšším věku. Vakcína se aplikuje v jedné dávce subkutánně, nejlépe do oblasti deltového svalu. Nutnost podání druhé dávky není v současnosti známa. Vakcína ZOSTAVAX není indikována pro léčbu HZ ani PHN.

Kontraindikace:

Hypersenzitivita na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku nebo na stopová rezidua (např. neomycin), primární a získané stavy imunodeficiencie v důsledku stavů, jako jsou: akutní a chronická leukémie; lymfom; jiná onemocnění postihující kostní dřeň nebo lymfatický systém; imunosuprese v důsledku infekce virem HIV/AIDS; buněčná imunodeficiencie, imunosupresivní terapie (včetně podávání vysokých dávek kortikosteroidů); ZOSTAVAX však není kontraindikován k použití u jedinců užívajících místní/inhalační kortikosteroidy nebo nízké dávky systémových kortikosteroidů nebo u pacientů užívajících kortikosteroidy ve formě substituční terapie, např. při adrenální nedostatečnosti, aktivní neléčená tuberkulóza, těhotenství.

Zvláštní upozornění:

Bezpečnost a účinnost ZOSTAVAX nebyly stanoveny u dospělých osob s prokázanou infekcí virem HIV s průkazem imunosuprese nebo bez ní.

Interakce (kombinovatelnost):

ZOSTAVAX může být podán současně s inaktivovanou vakcínou proti chřipce jinou injekcí a do jiného místa vpichu. V současné době nejsou dostupné žádné údaje ohledně současného použití s jinými vakcínami.

Nežádoucí účinky:

Celkový výskyt nežádoucích účinků v místě aplikace vakcíny byl u jedinců očkovaných ZOSTAVAX významně vyšší než u jedinců, kteří dostali placebo (48% u ZOSTAVAX a 17% u placebo).

Imunogenita a účinnost:

Vakcína redukuje výskyt HZ o 51%, PHN o 67% a břemeno onemocnění o 61%.

Uchovávání a doba použitelnosti:

2°C–8°C, chránit před světlem, vakcínu aplikovat bezprostředně po rekonstituci.

Očkování proti malárii

Malaria vaccination

MUDr. Zdenka Mandáková
Infekční klinika IPVZ, FN Na Bulovce

Souhrn:

Článek pojednává o vývoji vakcín proti malárii z pohledu klinika. V úvodu článku je zdůvodněno, proč je naléhavá potřeba vývoje vakcíny proti malárii, a je zmíněna patogenese onemocnění, aby bylo možné pochopit složitost vývoje vakcíny. Dále je podán velmi stručný přehled některých preklinických studií s použitím různých antigenů k vakcinaci a stručný souhrn prvních klinických studií. Podrobně je referováno o klinické studii MAL 038, v níž je vyhodnocován účinek velmi slibné kandidátní vakcíny proti malárii RTS,S. Závěr tohoto příspěvku patří objevu nové řasy *Chromera velia*, která by mohla mít význam pro vývoj nových antimalarik či vakcín.

Klíčová slova: malárie, očkování, RTS,S vakcína

Summary:

Development of malaria vaccine is discussed in this article from the clinical point of view. Urgent necessity of malaria vaccine is explained in the article introduction. Pathogenesis of this disease is mentioned for understanding complications of vaccine preparation. Some of the preclinical studies using different antigens for vaccination and first clinical studies are very briefly described. The clinical study MAL 038 evaluating the effect of a very promising candidate antimalarial vaccine RTS,S is reviewed in details. The article ends with the information on discovering *Chromera velia* that may have a great importance in developing new antimalarial drugs and vaccines.

Key words: malaria, vaccination, RTS,S vaccine

Vakcinologie 2008;2:120-4.

Malárie patří k nejzávažnějším infekcím člověka. V současnosti ohrožuje 40% světové populace. K přenosu malárie dochází mezi 45 st. s. š. a 30. st. j. š. v nadmořských výškách do 2000 m, výjimečně do 3000 m n. m. Riziko infekce je vystaveno především obyvatelstvo nejchudších oblastí tropů a subtropů. Ročně onemocní 300–500 milionů osob, z nichž 2,5–3,5 milionů umírá zejména na infekci vyvolanou *Plasmodium falciparum*. 90% úmrtí připadá na subsaharskou Afriku. Nejvyšší úmrtnost je u dětí do 5 let věku, podle odhadů umírá na světě každých 30 vteřin jedno dítě na malárii. Druhou rizikovou skupinou v úmrtnosti na malárii jsou těhotné ženy, zejména prvorodičky.

Malárie může být importována z endemických zemí do zemí mírného pásma. Import nákazy do Evropy bývá nejčastěji z Afriky a jihovýchodní Asie. Počet importovaných onemocnění malárií se pohybuje kolem 12000 za rok, 3,5% cestovatelů na onemocnění

tropickou malárií umírá. Tropická malárie patří k nejzávažnějším importovaným horečnatým onemocněním. Riziko těžkého průběhu hrozí především lidem starším 60 let, kteří cestují bez antimalarické profylaxe.

Malárii vyvolává 5 druhů malarických plazmodií, parazitických prvoků, kteří napadají erythrocyty. Jsou přenášeni samičkami komárů rodu *Anopheles* během sání krve. Nejzávažnější jsou nákazy způsobené *Plasmodium falciparum*, původcem tropické malárie, která může mít maligní průběh. *Plasmodium vivax* a *Plasmodium ovale* jsou původci malárie terciány, tzv. třídní horečky, u které probíhá životní cyklus parazita ve 48hodinových intervalech. Nejméně závažná jsou onemocnění vyvolaná *Plasmodium malariae*, původcem malárie kvartány se 72hodinovým životním cyklem. V r. 2004 bylo zjištěno, že u více než poloviny nakažených malárií kvartánou nebo terciánou v Malajsii je původcem

onemocnění *Pl. knowlesi*, známé jako původce malárie u opic v jihovýchodní Asii. Mikroskopicky je *P. knowlesi* podobné *P. malariae*, identifikováno bylo často u pacientů s vysokou parazitemií a těžkým, až fatálním průběhem onemocnění. Nákaza plazmodií probíhá u člověka ve dvou fázích – jaterní (exoerythrocytární) a krevní (erythrocytární). Klinicky je jaterní fáze bezpříznaková, krevní fáze se manifestuje tzv. malarickým záchvatem projevujícím se především zimnicí a třesavkou před vzestupem teploty, horečkou až 41,5 st. C a pocením při poklesu horečky. Horečnatá fáze může trvat 2–6 hodin i více. Za horečku a celkovou únavu jsou odpovědné metabolické zplodiny parazitů, které při rozpadu erythrocytu indukují uvolnění cytokinů a pyrogenních látek. Kromě těchto obtíží trpí nemocný bolestmi hlavy, kloubů, svalů, mohou být přítomny i dyspeptické obtíže, bolesti v krku apod. Klinicky lze onemocnění obtížně odlišit od jiných horečnatých onemocnění – chřipkovitá

onemocnění, arbovirózy, břišní tyfus, mimostřevní améboza aj.

Jak nákaza malárií probíhá? Během sání inokuluje komár do kapiláry kůže infekční stadia plazmodií – sporozoity. Ta jsou do 60 minut zanesena krví do jater, kde opouštějí krevní řečiště, pronikají endotelem a infikují hepatocyty. V hepatocytech se plazmodia vyvíjejí a množí. V závislosti na druhu plazmodia trvá tato fáze 5,5–20 dnů. V okamžiku, kdy je vývoj v jaterní buňce dokončen, hepatocyt praskne a uvolní merozoity, které pronikají do krevního řečiště. Při nálezích *Plasmodium falciparum* a *Plasmodium malariae* nezůstávají po ukončení vývoje plazmodií v hepatocytech v játrech žádné parazity. Při nálezích *Pl. vivax* a *Pl. ovale* mohou v jaterním parenchymu paraziti v nízkém počtu přetrvávat. Tato stadia (zvaná hypnozoiti nebo bradyzoiti) zůstávají v hepatocytech, aniž by se vyvíjela. K jejich normálnímu vývoji dochází při oslabení obranyschopnosti organismu někdy i měsíce po naze. Jaterní hypnozoiti jsou příčinou relapsu malárie terciány (znovuzplanutí nemoci, aniž by došlo k reinfekci). Mohou být rovněž příčinou oddálení nástupu třídenní malárie.

Erytrocytární fáze nákazy začíná vniknutím parazitů do erytrocytů. Během 48 hod. (*Pl. falciparum*, *Pl. vivax*, *Pl. ovale*), resp. 72 hod. (*Pl. malariae*) vznikne uvnitř krvinky dělením jednoho plazmodia 6–24 nových. Poté erytrocyt praskne a plazmodia uvolněná do krve napadají další erytrocyty. Počet infikovaných krvinek se může během dvou dnů zvýšit až o dva řády. Jednotlivé druhy plazmodií se liší výběrem erytrocytů, které napadají. *Pl. falciparum* napadá všechna stadia erytrocytů (retikulocyty, mladé i zralé erytrocyty), proto je procento napadených červených krvinek u tropické malárie vysoké. *Pl. falciparum* má schopnost modifikovat povrch napadeného erytrocytu tak, že se stává „lepivým“: krvinky infikované *Pl. falciparum* adherují k endotelu cév a jsou tak vychytávány z cirkulace, což je příčinou toho, že skutečná parazitémie je vyšší než zjištěná. Adherenci k endotelu cév je zabráněno destrukcí parazitovaných krvinek ve slezině, a paraziti tak mohou dokončit svůj vývoj a infikovat další krvinky. *Pl. vivax* a *Pl. ovale* infikují převážně retikulocyty, proto počet infikovaných buněk nepřekračuje 1%, *P. malariae* infikuje jen zralé erytrocyty. Vývoj parazitů v krvi je dokončen transformací

plazmodia v gametocyt – stadium infekční pro komára, které není schopné infikovat další erytrocyt. Samice komára nasaje gametocyty z kožních kapilár člověka, v mezenteronu komára paraziti opouští erytrocytární obal a začne probíhat gametogonie. Vzniká zygota, mění se v ookinet, který proniká membránou střeva a přeměňuje se v nepohyblivou oocystu, z níž se formuje sporoblast, která po ruptuře uvolňuje sporozoity pronikající do slinných žláz komára.

V hyperendemických oblastech se vyvíjí postupně dlouholetou a opakovanou expozicí infekce vůči malárii imunita. Kojenci do 6 měsíců jsou chráněni mateřskými protilátkami. Největší úmrtnost na onemocnění malárií je u dětí od 1 do 5 let života, než se vytvoří částečná, nesterilní imunita, která nemá protektivní charakter, ale je projevem rovnovážného stavu mezi hostitelem a parazitem (antigeny a protilátky jsou v rovnováze). U imunních jedinců infikovaných plazmodií se nerozvíjejí klinické příznaky malárie přes přítomnou parazitemii. Tito lidé jsou zdrojem infekce pro komáry anofely. Při dlouhodobém pobytu mimo endemickou oblast bez opakované expozice nákazy imunita postupně vymizí (1).

Z toho, že imunitní systém osob, které žijí v endemické oblasti, je schopen reagovat na opakovanou nákazu rozvojem imunity, předpokládáme, že by mělo být možné vyvinout vakcínu proti malárii. Přestože vývoj očkovacích látek začal už před téměř 80 lety, malárie zůstává onemocněním, proti kterému účinné očkování dosud neexistuje (2).

Ideální vakcína by měla být bezpečná, výroba vakcíny snadná, aplikace jednoduchá, a pokud jde o očkování dětí, měla by vakcína navozovat dlouhodobou imunitu, nejlépe celoživotní. Všechny tyto podmínky nespĺňují ani vakcíny, které jsou již léta úspěšně používané v prevenci bakteriálních a virových nákaz. Ideální vakcína proti malárii by měla být účinná v destrukci parazitů, kteří se dostanou do krve, jater, ale teoreticky i těch, kteří proniknou do erytrocytů. Poznatky a možnosti současné doby neumožňují takovou ideální vakcínu připravit, přesto probíhá vývoj vakcíny, která by alespoň omezila závažné průběhy onemocnění a snížila úmrtnost na malárii.

Příčinou obtíží při vývoji vakcíny proti malárii je především složitá genetická

výbava parazita. Když se v r. 1976 poprvé podařila kultivace *Plasmodium falciparum* in vitro, zdálo se, že vakcína proti malárii bude v nedaleké době k dispozici. Ovšem posléze bylo jasné, že vývoj vakcíny nebude jednoduchý. Při každé infekci je lidský imunitní systém vystaven přítomnosti stovek a možná i tisíců antigenů, s různými epitopy pro každé ze tří vývojových stadií parazita v člověku (sporozoity, merozoity, gametocyty), některé se mohou lišit i mezi jednotlivými kmeny plazmodií. Je velmi obtížné rozhodnout, který z těchto antigenů by byl vhodným kandidátem pro přípravu vakcíny. Z prokázaných až 5 300 antigenů je v současnosti studováno asi 40. Dalším problémem jsou změny parazita během jednotlivých vývojových stadií – vakcína by měla být schopná parazita identifikovat a zneškodnit v jakémkoliv stadiu (3). Vývoj DNA vakcín nabízí možnost indukce jak humorální, tak buněčné imunitní odpovědi na rozdílné antigeny. DNA vakcínu je možné podat opakovaně, protože preexistující imunita proti danému infekčnímu činiteli s ní neinterferuje. Ze stejných důvodů je možné imunizovat DNA vakcínami v přítomnosti mateřských protilátek. Flexibilita technologie přípravy DNA vakcín umožňuje kombinovat několik antigenů z různých vývojových stadií parazita (4).

V preklinických studiích na myších byl zkoušen povrchový antigen merozoitu *Plasmodium yoelii* (PyMSP)-8, který ochránil myši před maligním průběhem malárie, ale nebyl účinný preventivně. Z výsledků bylo zřejmé, že ochranná odpověď na tento typ vakcíny závisí na produkci IL-4 a IFN-gamma jako odpovědi hostitele na infekci malárií (5). Další studie na myších se týkala použití dvou rekombinantních proteinových subjednotek povrchového proteinu 1 merozoitu *Plasmodium vivax* – byla prokázána jeho vazba na retikulocyty (6). V pokusech čínských vědců byly myši orálně vakcinovány proti malárii hlodavců rekombinantním *Lactococcus lactis* produkujícím MSP-1(19). Po experimentální naze všechny očkované myši přežily (7). V Brazílii byl použit k přípravě vakcíny cirkumsporozoit protein (CS) plazmodia (8). V Kanadě proběhla studie na myších s malárií v krevním stadiu s vakcínou s novým imunostimulačním adjuvans, které zvyšuje protilátkovou odpověď a je bezpečné pro použití u lidí. V Rakousku byla zkoušena vakcína proti malárii

intradermální nebo epidermální aplikací plazmidu obsahujícího gen kódující CS protein *Plasmodium berghei*. Bylo zjištěno, že intramuskulární aplikace vakcíny je neúčinná. Ve studii byla srovnávána imunitní odpověď a ochranný účinek vakcíny podané intradermálně jehlou nebo epidermálně genovou pistolí (zařízení, jímž se vstřelují zlaté částice obalené DNA do kůže – DNA je tedy vnášena přímo do buněk, a ne do mezibuněčných prostor jako při intramuskulární aplikaci) (4). Myši byly imunizovány 3 dávkami vakcíny ve 4týdenním intervalu a poté infikovány plazmodii. Jehlou byla podána 50x větší dávka než genovou pistolí. Intradermální podání vedlo k silné imunitní odpovědi typu Th1, tvorbě GSP – specifického imunoglobulinu G2a, a vysokému vzestupu hladin IFN-gamma produkovaného T lymfocyty sleziny. Podání vakcíny genovou pistolí indukovalo především imunitní odpověď Th2 typu charakterizovanou vysokým poměrem IgG1/IgG2a a signifikantní produkci IgE. Výsledky ukazují, že pro ochranu proti malárii je výhodnější imunita vyvolaná podáním genovou pistolí, protože i cesta vstupu infekce je prostřednictvím inokulace komárem (10). V Austrálii byl testován na myších, králíciích a ovcích povrchový antigen merozoitů MSA-2, současně byla testována různá adjuvans (9).

U lidí byly v minulosti provedeny pokusy s aplikací ozářených sporozoitů – při následném vystavení infekci byli dobrovolníci chráněni proti všem druhům malárie. Tuto metodu ale nelze použít vzhledem k technickým obtížím ve větším měřítku. Po více než dvacetiletém sledování byla potvrzena dlouhotrvající imunita u dobrovolníků, proto vývoj vakcíny obsahující synteticky připravený sporozoit pokračuje.

Další pokusy byly prováděny s aplikací imunoglobulinu získaného z krve osob žijících v hyperendemické oblasti. Tento hyperimunní globulin je účinný proti krevním stádiím parazita. Experimentálně byl hyperimunní globulin podáván malým dětem s těžkým průběhem malárie. Imunoglobulin obsahuje protilátky, které zabraňují průniku parazita do nových erytrocytů, a významně zvyšuje odstraňování infikovaných krvinek ze sleziny. V pokusech na zvířeti vedlo podání imunoglobulinu k zabránění onemocnění zvířete (11).

V r. 1993 byla použita v klinické studii v Kolumbii chemicky připravená vakcína proti malárii SPf66. Klinická studie byla randomizovaná, dvojité slepá, placebo kontrolovaná 3. fáze, které se zúčastnilo 1 548 dobrovolníků starších 1 roku. 738 dobrovolníkům byly aplikovány 3 dávky vakcíny, 810 osobám bylo aplikováno placebo. Očkování byli sledováni ještě za rok po aplikaci 3. dávky – během této doby onemocnělo 168 očkováných vakcínou a 297 osob, kterým bylo aplikováno placebo. Chráněno před první nebo jedinou epizodou malárie bylo 33,6% osob, vyšší ochrana byla u dětí mezi 1–4 lety (77%) a u dospělých starších 45 let (67%). 3. fáze klinických zkoušek neprokázala dostatečnou účinnost této vakcíny (12). V r. 1999 proběhla studie s použitím nového adjuvans u dětí na Papuy-Nové Guineji, v r. 2000 byla vyhodnocena klinická studie na dobrovolnicích v Austrálii. V roce 2004 proběhla 1. fáze klinické studie s DNA vakcínou proti malárii u lidí v Gambii. Vakcína obsahovala plazmidovou DNA a dva rekombinantní nereplikovatelné poviry (upravený vakcinia virus Ankara – MVA) a virus slepičích neštovic kmen 9 (FP9). Vakcína byla podána ve 3týdenním intervalu 29 gambijským dobrovolníkům ve věku 18–45 let (13).

V říjnu 2007 byla uveřejněna v časopise *The Lancet* informace o klinickém použití nové slibné vakcíny proti malárii. Na vývoji vakcíny a jejím uvedení do praxe prostřednictvím klinických studií se podíleli vědci z Manhica Health Research Center (CISM), GlaxoSmithKlineBiologicals (GSK), PATH MalariaVaccine Initiative (PATH/MVI), Barcelona Centre for International Health Research (CRESB) Univerzitní nemocnice v Barceloně a Ministerstvo zdravotnictví Mosambiku (14).

Vývoj nové slibné vakcíny RTS,S proti malárii začal v r. 1987. Antigen RTS,S byl připraven GSK Biologicals ve spolupráci s United States Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR). Antigen byl kombinován s adjuvantním systémem vyvinutým GSK.

Kandidátní vakcína RTS,S obsahuje rekombinantní protein obsahující část círcusporozoit proteinu (povrchový protein sporozoitu) *P. falciparum* (= RT: R – repeat sequence, T: T-cell epitopes) společně s HBsAg (= S). RT segment je připojen k HBsAg. Spojením RTS s volnou molekulou S vzniká stabilní antigenní

částice RTS,S. Ve spojení s adjuvantním systémem GSK RTS,S indukuje produkci protilátek a T lymfocytů. Cílem očkování je vyvolání ochrany proti *Plasmodium falciparum* co nejdříve poté, co dojde ke vstupu parazita do krevního řečiště a/nebo do jaterních buněk. Imunitní odpověď by měla zabránit dozrávání a množení plazmodií v játrech a zabránit opětovnému přestupu do krevního řečiště, což by vedlo ke klinickým příznakům onemocnění. Předpokládá se, že by úspěšná vakcinace měla vést i k prevenci dalšího šíření infekce komáry. Kromě toho, že vakcína RTS,S chrání částečně proti malárii, je účinná v prevenci virové hepatitidy B.

Klinický výzkum RTS,S antigenu začal v r. 1992. Úspěšné klinické zkoušky byly provedeny na dospělých dobrovolnicích v USA, Belgii a Gambii. V lednu 2001 začaly GSK a PATH Malaria Vaccine Initiative s podporou nadace Billa a Melindy Gatesových spolupracovat na vývoji vakcíny určené malým dětem v subsaharské Africe. V r. 2003 byla prokázána účinnost vakcíny v klinické studii s více než 2 000 dětmi v jižním Mosambiku. Výsledky studie prokázaly snížení počtu klinických forem onemocnění u dětí o 35% a snížení počtu závažných průběhů onemocnění s následným úmrtím o 49% minimálně 18 měsíců po vakcinaci.

Na základě těchto výsledků byla v r. 2004 zahájena v Mosambiku klinická studie MAL 038. Jde o první studii s vakcínou použitou u malých dětí k prevenci onemocnění malárií. Do dvojité slepé, randomizované studie bylo zařazeno 214 dětí ve věku 10–18 týdnů. Děti byly očkovány buď novou kandidátní vakcínou, nebo samostatnou lincencovanou vakcínou proti hepatitidě B (Engerix B), aplikace vakcíny proběhla v 10., 14. a 18. týdnu věku. Všechny děti byly sledovány hodinu po aplikaci vakcíny a dále doma šest dnů po každé aplikaci. Po ukončení vakcinace byly děti během trvání studie sledovány minimálně jednou za měsíc. Zkoušející potvrdili, že kandidátní vakcína je bezpečná a dobře tolerovaná stejně jako jiné vakcíny běžně používané u dětí. Ve studii byla zjišťována imunitní odpověď na podání vakcíny stanovením protilátek v krvi a účinnost vakcíny v prevenci klinických onemocnění. Hladina protilátek byla zjišťována 3 měsíce po 3. dávce vakcíny a účinnost proti klinickým projevům nemoci byla zjišťována 6 měsíců po první dávce. Účinnost vakcíny byla

posuzována podle metodologie U.S. Food and Drug Administration (FDA) a European Medicines Agency. V rámci aktivní detekce infekce dostaly všechny děti dva týdny před poslední dávkou vakcíny antimalarika k likvidaci event. přítomných plazmodií. Po poslední očkovací dávce byly děti vyšetřovány každé dva týdny a testovány na malárii při prvních známkách onemocnění. V rámci pasivní detekce byly děti zařazeny jako případ onemocnění, pokud byly přivedeny k lékaři a malárie byla potvrzena vyšetřením krve. Tento klinický pokus byl schválen etickou komisí v Mosambiku, Španělsku, USA a FDA. Ve spolupráci s africkými výzkumnými ústavami probíhají klinické studie také v Tanzanii, Gabonu, Ghaně a Keni.

Po vakcinaci RTS,S vakcínou bylo sníženo riziko nákazy o 65 % za 3 měsíce po poslední dávce, riziko klinického onemocnění bylo sníženo o 35 % po 6 měsících po podání první dávky. Bezpečnost a reaktogenita RTS,S vakcíny byla srovnatelná se standardními vakcínami, které jsou dětem běžně aplikovány.

Výsledky studie MAL 038 potvrzují závěry dřívějších klinických studií u starších dětí (1–4 roky). Imunitní systém starších dětí se liší od imunitního systému kojenců, proto je povzbuzující, že vakcína indukuje tvorbu protilátek proti malárii a hepatitidě B i v této věkové skupině, je účinná v redukci nákaz malárii a klinických forem onemocnění a je schopná snížit počet závažných onemocnění a úmrtí na malárii v endemických oblastech.

Zatímco II. fáze klinické studie stále ještě probíhá, dosavadní výsledky jsou předpokladem k zahájení budoucí III. fáze klinických zkoušek před zahájením licenčního řízení. Pokud bude studie pokračovat, jak je plánováno, měla by být zahájena 3. fáze klinické studie ve druhé polovině r. 2008. V případě, že bude III. fáze klinické studie zahájena, bude to největší klinická studie, která kdy v Africe proběhla. Budou-li výsledky klinické studie příznivé, měl by být předložen návrh na zavedení vakcíny RTS,S do praxe v r. 2011 (15).

I přes příznivé zprávy o použití nové kandidátní vakcíny bude vývoj nových léků a vakcín proti malárii jistě pokračovat. 23. 2. 2008 vyšla v MF Dnes zpráva o článku z 22. 2. 2008 v časopise The Lancet o objevu řasy, která je společným předkem parazitických prvoků. Na tomto objevu se spolupodílel i tým mikrobiologa Miroslava Oborníka z Parazitologického ústavu Biologického centra AV ČR a Přírodovědecké fakulty Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích. Objev spočívá v identifikaci nové řasy *Chromera velia*, která byla izolována z korálů na pobřeží Austrálie. Na základě popisu nové řasy stanovili čeští vědci hypotézu o původu plastidu (v buňkách rostlin a řas slouží jako organela, v níž probíhá fotosyntéza) výtrusovců. *Chromera* je extrémně starý živý organizmus, jehož stáří se odhaduje na 750 milionů let – tj. asi 200 milionů let předtím, než se objevily první suchozemské rostliny, a 650 milionů let před vyhynutím dinosaurů. Dle dr. Oborníka byl prapředek dnešních výtrusovců mikroskopický predátor v moři, který pohltil červenou řasu před 1,3 miliardami let. Tato pohlčená řasa se vyvinula ve fotosyntetický plastid. Organizmus žil zřejmě jen ze slunečního světla a oxidu uhličitého dalších 500 milionů let. Poté fotosyntetickou schopnost ztratil a žije jako parazit. Objev má zásadní význam pro pochopení vzniku parazitizmu u výtrusovců. Tato řasa může být zajímavá pro laboratoře, které se zabývají testováním a vývojem antimalarik – kultivace *Plasmodium falciparum* je náročná a drahá, kultivace řasy je pětsetkrát až tisíckrát levnější, je jednoduchá, daří se i v levných živných médiích a je bezpečnější pro výzkumníky a laboratorní personál.

Literatura

1. Nohýnková E, Stejskal F. Malárie. Interní medicína. 2005;7:28 – 33.
2. Rénia L, Gruner AC, Maduit M. Vaccination against malaria with live parasites. Expert Rev Vaccines. 2006;5(4):473-81.
3. Ambroise-Thomas P. Vaccination against malaria. Disappointments and hopes. Bull Acad Natl Med. 1997;181(8):1637-48.

4. Beran J, Havlík J, Vonka V. Očkování – minulost, přítomnost, budoucnost. Praha:Galén; 2005.
5. Petritus PM, Burns JM Jr. Suppression of lethal *Plasmodium yoelii* Malaria following protective immunization Requires Antibody-IL-4, and IFN- γ -dependent Responses Induced by Vaccination and/or Challenge Infection. J Immunol. 2008;180(1):444-53.
6. Polley SD, McRobert L, Sutherland CJ. Vaccination for vivax malaria: targeting the invaders. Trends Parasitol. 2004;20(3):99-102.
7. Zhang ZH, Jiang PH, Li NJ. Oral vaccination of mice against rodent malaria with recombinant *Lactococcus lactis* expressing MSP-1(19). World J Gastroenterol. 2005;11(44):6975-80.
8. Bruna-Romero O, Rocha CD, Tsuji M. Enhanced protective immunity against malaria by vaccination with a recombinant adenovirus encoding the circumsporozoite protein of *Plasmodium berghei* circumsporozoite protein. Infect Immun. 2000;68(10):5914-9.
10. Pye D, Vandenberg KL, Dyer SL. Selection of an adjuvant for vaccination with the malaria antigen, MSA-2. Vaccine. 1997;15(9):1017-23.
11. Scheblhofer S, Weiss R, Thalhamer J. Genetic vaccination approaches against malaria based on the circumsporozoite protein. Wien Klin Wochenschr. 2006;118 19-20 Suppl 3:S9-17.
12. Valero MV, Amador LR, Galindo C. Vaccination with SPf66, a chemically synthesised vaccine, against *Plasmodium falciparum* malaria in Colombia. Lancet. 1993;341(8847):705-10.
13. Moorthy VS, Imoukhuede EB, Keating S. Phase 1 evaluation of 3 highly immunogenic prime-boost regimens, including a 12-month reboosting vaccination, for malaria vaccination in Gambian men. J Infect Dis. 2004;189(12):2213-9.
14. New Lancet study: malaria vaccine Candidate has promising Safety, Tolerability profile in Infants. First „Proof of Concept“ of World’s Most Advanced Malaria Vaccine Candidate in African Infants Shows protection Against Malaria. Available from: <http://www.malariavaccine.org/files>
15. Fact Sheet: Malaria-038 Trial of RTS,S. Available from: <http://www.malariavaccine.org/files>

MUDr. Zdenka Mandáková
Infekční klinika IPVZ

FN Na Bulovce
Budínova 2

180 81 Praha 8
Tel.: 266 082 639

E-mail: mandakovaz@seznam.cz

Malárie

Původce onemocnění člověka:

parazitický prvek *Plasmodium falciparum* – původce tropické malárie, *Plasmodium vivax* a *Plasmodium ovale* – původce malárie terciány, *Plasmodium malariae* – původce malárie kvartány

Přenos onemocnění:

Prostřednictvím samiček komára rodu Anopheles, které sají krev nemocných malárií.

Inkubační doba onemocnění:

6–20 dnů i déle

Charakteristika:

Onemocnění se projevuje atakami vysokých horeček doprovázených nespecifickými příznaky, v případě tropické malárie je častý letální průběh zejména u dětí.

Epidemiologie:

V současnosti se malárie vyskytuje mezi 45. st. s. š. a 30. st. j. š. do nadmořských výšek 2 000, výjimečně 3 000 m n. m. Onemocnění postihuje miliony osob zemí subtropů a tropů, nejzávažnějším problémem zůstává v subsaharské Africe, na kterou připadá 90 % úmrtí na malárii. Onemocnění může být importováno do neendemických zemí.

Prevence onemocnění:

Pro krátkodobé pobyty cestovatelů z neendemických zemí je možná chemoprolaxe (pravidelné užívání léků vhodných do dané oblasti) a expoziční profylaxe (prevence poštípání hmyzem použitím repelentů, insekticidů, moskytiér atd.), které ovšem také nemusí být stoprocentně účinné. Závažnějším problémem zůstává eradikace malárie v endemických oblastech. Pokusy s hubením komárů imagicidy a larvicidy nebyly úspěšné pro vznik rezistence plazmodií na tyto prostředky, zatím se také nepodařilo úspěšně využít biologické prostředky. Dlouhodobé užívání antimalarik není možné, proto byla už v minulosti zaměřena pozornost na vývoj vakcíny.

Vakcína proti malárii:

Vývoj vakcíny začal v polovině 80. let 20. století a je velmi obtížný pro složitou genetickou výstavbu parazita. V r. 1993 byla poprvé použita u lidí kolumbijská vakcína SPf66, která snižovala počet klinických onemocnění u semiimunní populace asi o třetinu. Od této doby proběhly v různých částech světa další klinické studie s použitím vakcín s různými antigeny a adjuvans. V r. 2004 byla zahájena v Mosambiku II. fáze klinické studie MAL 038 u kojenců s použitím RTS,S antigenu. Antigen obsahuje rekombinantní protein povrchového proteinu sporozoitu společně s HBsAg. Očkování by mělo vyvolat ochranu co nejdříve po vstupu *Plasmodium falciparum* do krevního řečiště a/nebo jaterních buněk. Předpokládá se, že úspěšná vakcinace by měla vést i k prevenci dalšího šíření infekce komárů. Kromě ochrany proti malárii poskytuje vakcína ochranu i proti virové hepatitidě B. Pokud budou splněny předpoklady v účinnost vakcíny, měla by být zahájena III. fáze klinické studie ve druhé polovině r. 2008, vakcína by mohla být uvedena do praxe v roce 2011.

Odborníci chtějí udržet proočkovanost v České republice nad 95 %

Vakcinologie 2008;2:125.

Očkování proti infekčním nemocem patří mezi nejefektivnější preventivní opatření ze zdravotního i ekonomického hlediska. Shodli se na tom odborníci, kteří se 8. dubna sešli na semináři pořádaném Světovou zdravotnickou organizací WHO v Poslanecké sněmovně Parlamentu ČR. Aktuální situace z Rakouska, kde v uplynulých dnech vypukla epidemie spalniček, dokazuje, že je třeba v populaci udržet vysokou proočkovanost. U našeho jižního souseda je tato hodnota jednou z nejnižších v Evropě – okolo 83%. V České republice proočkovanost dosahuje téměř 98%, ale mírně se snižuje.

Podle hlavního hygienika České republiky MUDr. Michaela Víta, Ph.D., je důležité, aby rodiče věděli o smyslu očkování: „*Dialog s rodiči považují za naprosto nezbytný. Cílem očkování není přinutit rodiče, aby přišli nechat naočkovat své děti, ale aby pochopili důležitost očkování nejen pro jednotlivce, ale díky dopadům na kolektivní imunitu i pro celou společnost.*“ Udržování vysoké proočkovanosti napomáhají i maximální snaha o optimalizaci očkovacích schémat a zavádění nových, účinnějších očkovacích látek zpracovávaných moderními technologiemi.

Světová zdravotnická organizace WHO se již třetím rokem zapojuje do široké kampaně na podporu vakcinace. „*V rámci Evropského vakcinačního týdne chceme*

podporovat jednotlivá očkování, například proti klíšťové encefalitidě či karcinomu děložního čípku. Rovněž opakovaně nabádáme k zavedení plošného očkování dětí proti pneumokokovým infekcím. Ty totiž patří celosvětově k nejvýznamnějším příčinám nemocnosti a úmrtnosti,“ připomněla na odborném semináři stanovisko WHO ředitelka její české kanceláře MUDr. Alena Šteflová, Ph.D.



World Health Organization
Kancelář v České republice



European
Immunization
Week

Prevent Protect Immunize

O společenském přínosu očkování je přesvědčena i široká veřejnost. Podle výsledků průzkumu mezi rodiči, který letos v lednu uskutečnila agentura StemMark mezi 384 rodiči, téměř 4/5 dotázaných souhlasili s tím, že očkováním svých dětí přispívají k zastavení šíření infekce

v populaci. Více než 80% rodičů se pak vyslovilo pro zavedení nových vakcín do stávajícího očkovacího plánu. „*Je velmi dobře, že uvědomělost mezi lidmi je takto vysoká. Jsem přesvědčena, že očkovací program by se měl dále rozvíjet. Nyní jsou na pořadu pneumokokové infekce, již se ale diskutuje o možnostech lékařské vědy, které by zabránily dalším nemocem našich dětí,*“ uvedla místopředsdkyně parlamentu Lucie Talmanová.

Zajímavé je, že podle šetření StemMarku se spontánní zájem populace o zařazení dalších vakcín do povinného programu oproti předchozímu roku výrazně zvýšil u očkování proti meningokokovým infekcím, klíšťové encefalitidě, žloutence a pneumokokovým infekcím. Nejvyšší zvýšení zájmu zaznamenala vakcína proti pneumokokům, a to o 35%. Za prioritu jejího zavedení do povinného očkovacího programu ji považují odborné lékařské společnosti. Jak upozornil předseda České vakcinologické společnosti ČLS JEP prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D., vysoce účinnou vakcínou proti pneumokoku se v Evropě očkuje již v 17 zemích. Nově se k nim připojilo i sousední Slovensko, které toto očkování od 1. dubna 2008 proplácí rodičům dětí do 2 let věku.

(zdroj: WHO)

Chorvatské imunizační schéma

The Croatian Childhood Vaccination Schedule

Vakcinologie 2008;2:126.

	DTaP	IPV	Hib	MMR	HepB	BCG	Td
Při porodu					X	X	
2 měsíce	X ¹	X ¹	X ¹		X		
4 měsíce	X ¹	X ¹	X ¹				
6 měsíců	X ¹	X ¹	X ¹		X		
12–18 měsíců	X ¹	X ¹	X ¹	X			
3 roky	X						
6 let				X			
7 let		X					X
12 let					X ²		
13 let						X ³	
14 let		X					X
18 let							X

Tab. 1 Chorvatské imunizační schéma platné k 1. květnu 2008

1 Podávána jako pentavalentní DTaP-IPV-Hib kombinovaná vakcína.

2 HepB imunizace pro děti ve věku 12 let, které nedostaly HepB v kojeneckém věku (schéma 0–1–6 měsíců).

3 Pouze pro tuberkulin negativní (používán purifikovaný proteinový derivát).

Historické změny:**Spalničky, parotitida, zarděnky (MMR):**

1968: Zavedena vakcína proti spalničkám do národního očkovacího kalendáře.

1975: Zavedena vakcína proti zarděnkám do národního očkovacího kalendáře.

1976: Zavedena kombinovaná vakcína proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím, která v národním očkovacím kalendáři nahradila monovalentní vakcíny pro první dávku; a byly představeny příušnice. V témže roce byla zavedena catch-up vakcinace pro zarděnky u 14letých dívek.

1994: Druhá dávka vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím (MMR2) ve věku 7 let nahradila monovalentní vakcíny pro druhou dávku. HepB imunizace zavedena do

národního očkovacího kalendáře pro kojence HBsAg pozitivních matek.

1997: MMR2 byla doporučena pro věk 12 let.

1999: Doporučení pro MMR2 bylo navrženo do 7 let věku.

Ostatní:

1948: Byly zavedeny vakcíny proti difterii a BCG do národního očkovacího kalendáře.

1955: Byla zavedena vakcína proti tetanu do národního očkovacího kalendáře.

1959: Byla zavedena vakcína proti pertusi do národního očkovacího kalendáře.

1999: Zaveden univerzální screening těhotných žen na HBsAg a do národního očkovacího kalendáře byla zavedena HepB vakcinace pro všechny děti ve věku 12 let.

2002: Bylo zavedeno očkování proti Hib do národního očkovacího kalendáře. První dávka polio vakcíny byla převedena z OPV na IPV a první dávka DTP vakcíny z DTPw na DTPa.

2007: Do národního očkovacího kalendáře byla zavedena vakcína proti HepB pro všechny kojence.

2008 duben: Univerzální změna na DTaP a IPV schémata.

Tento sumář je adaptován z národního očkovacího kalendáře Chorvatska, doporučeného Chorvatským ústavem veřejného zdravotnictví. Více informací je možno získat prostřednictvím webové stránky tohoto ústavu (ovšem ta je dostupná pouze v chorvatštině).

Zdroj: www.euvac.net

MUDr. Pavel Kosina

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

Vakcinologie 2008;2:127.

Dotaz 1: Osmnáctiletá dívka se chystá na studijní pobyt do Spojených států a americké úřady vyžadují v lékařské zprávě mj. potvrzení o prodělání dětských infekčních chorob (zarděnky, spalničky, příušnice, plané neštovice), resp. o proběhlé vakcinaci proti nim. V případě neprodělání choroby vyžadují doklad o podání dvou dávek. Tato dívka byla očkována 2 dávkami vakcíny proti spalničkám a příušnicím, ale pouze 1 dávkou proti zarděnkám – jak postupovat?

Odpověď: V současné době je tato praxe ze strany příslušných úřadů Spojených států opravdu běžná – někdy dokonce vyžadují, v případě neprodělání choroby, doklad o očkování v posledních deseti letech nehledě na předchozí počet dávek. V České republice není v současné době dostupná monovalentní očkovací látka proti rubeole, takže jediným řešením je aplikace další dávky kombinované vakcíny proti zarděnkám, spalničkám a příušnicím. Toto očkování je ale možné vzhledem k charakteru vakcíny a typu imunitní odpovědi bez obav aplikovat – vyšetřování protilátek před vakcinací je v tomto případě bezpředmětné, protože většina amerických úřadů samotnou hodnotu protilátek nepovažuje za dostatečnou. Je třeba ale myslet na potenciální graviditu, která je pro toto očkování kontraindikací. Pro úplnost je vhodné zmínit, že očkování proti planým neštovicím je v současné době běžně dostupné – očkování se skládá ze dvou dávek a platí zde stejná kontraindikace ohledně gravidity jako u trivakcíny. Není ale možné použít tetravakcínu Priorix Tetra, protože není schválena pro osoby starší 12 let.

Dotaz 2: Ve své ambulanci mám roční dítě, jehož rodiče se chystají z pracovních důvodů na několikaměsíční pobyt do Indie a chtějí tam v co nejkratší možné době odcestovat společně s dítětem – jaká jsou minimální očkování, která by dítě mělo mít?

Odpověď: Indie patří mezi poměrně vysoce rizikové země s ohledem na přetrvávající vysoký výskyt infekčních chorob včetně těch, které byly ve většině světa již vymýceny (např. dětská přenosná obrna). Předpokládám, že bylo dosud očkováno proti tuberkulóze a 3 dávkami hexavakcíny. Před vycestováním by dítě mělo mít minimálně 1 dávku vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím – můžete ji v tomto stáří klidně podat a nečekat na oficiálně stanovený 1. den 15. měsíce věku, očkování je již dobře účinné. Dále doplňte již nyní booster dávku hexavakcíny – předpokládám, že od podání třetí dávky uplynulo již 6 měsíců. Dále by bylo vhodné doporučit rodičům očkování proti hepatitidě typu A, které je v případě vakcíny Havrix 720 možné již od jednoho roku věku. Jistě by se hodilo i očkování proti břišnímu tyfu vzhledem k vysoké incidenci onemocnění v tomto regionu, ale polysacharidová vakcína TyphimVi užívaná v České republice není u dětí pod dva roky věku účinná. Pokud by rodina pobývala v oblasti s velmi špatnou dostupností zdravotní péče nebo s vysokým rizikem kontaktu se zvířaty, v úvahu připadá i preventivní očkování proti vzteklině. Případné pokousání neznámým zvířetem vyžaduje v Indii téměř vždy zahájení očkování, resp. i podání pasivní imunoprolaxe, která nemusí být běžně dostupná. V těchto případech doporučuji domluvit se s některým z regionálních očkovacích center, kde by se rodiče dozvěděli některá další rizika z pobytu vyplývající (malarické oblasti, rizika střevních parazitárních nákaz atd.).

Dotaz 3: 12letý chlapec prodělal před třemi měsíci infekční mononukleózu, nyní ještě dochází na pravidelné kontroly na infekční ambulanci. Kdy mohou nejdříve zahájit očkování proti virové hepatitidě typu B?

Odpověď: Obecné doporučení pro očkování po prodělání infekční mononukleózy zní, že v případě neživých vakcín je vhodné vyčkat normalizace krevního obrazu, resp. vymizení časných protilátek proti EB viru – přetrvávající zvýšená hladina bilirubinu nebo přetrvávající nadhraniční hodnoty aminotransferáz nejsou kontraindikací očkování. Důležitým faktorem je samozřejmě naprostá absence klinických obtíží (přetrvávající teploty, neúměrná únava, bolesti v krku atd.). U živých vakcín je interval delší – např. očkování proti tuberkulóze je možné provést minimálně s šestiměsíčním odstupem od proběhlého onemocnění.



Priorix-Tetra™

Živá vakcína proti spalničkám, příušnicím,
zarděnkám a planým neštovicím



Čtyři jednou ranou

Nová vakcína **Priorix-Tetra™** děti šetrně ochrání
před čtyřmi častými 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 attenuatum¹ (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. Platná oficiální doporučení se mohou lišit ohledně intervalu mezi dávkami a nutností očkovat dvěma dávkami nebo jednou dávkou vakcín proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a proti planým neštovicím. 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 jakékoli pomocné látky nebo na neomycin. Přecitlivělost po předchozí aplikaci vakcín proti příušnicím, spalničkám, zarděnkám a/nebo planým neštovicím. Pacienti s primárním nebo sekundárním imunodeficitem. **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. Očkovávané 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 jakoukoli z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín [včetně hexavalentních vakcín (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vakcína proti difterii, tetanu a pertusi (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 $\geq 37,5$ °C až ≤ 39 °C měřeno axilárně, alergické reakce. **Inkompatibilita:** 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. Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci o přípravku najdete v Souhrnu informací pro předepisování nebo se obraťte na adresu společnosti GlaxoSmithKline. Vzele SPC platná ke dni vydání materiálu (26. 6. 2008).

PT01020108