

## Z OBSAHU

### ■ HEMOFILOVÉ INFEKCE NA SLOVENSKU - 15 ROKOV SURVEILLANCE

Program epidemiologickej bdelosti zameraný na hemofilové infekcie na Slovensku bol koncipovaný ako pomerne rozsiahla selektívna surveillance, ktorá mala poskytnúť relevantné informácie o výskyte invázií hemofilových infekcií na Slovensku s konečným cieľom ich kontroly zavedením ...

### ■ JSOU V ČESKÉ REPUBLICE HLÁŠENA VŠECHNA ONEMOCNĚNÍ TUBERKULÓZOU U HOSPITALIZOVANÝCH PACIENTŮ?

Výsledky porovnání údajů Národního registru hospitalizovaných s údaji Registru tuberkulózy. Tuberkulóza patří mezi povinně hlášená onemocnění. Údaje o všech hlášených tuberkulózně nemocných se monitorují a vyhodnocují v rámci Registru tuberkulózy.

### ■ VAKCINACE PROTI POLIOMYELITIDĚ – AKTUALIZACE

Globální polioeradikační iniciativy zahájila Světová zdravotnická organizace (WHO) v roce 1988. Česká republika se připojila v roce 1991. Ze šesti regionů WHO byly dosud certifikovány jako prosté poliomyelitidy, „polio-free“ tři regiony: Region Amerika v roce 1994, Region Západní Pacifik ...

### ■ OČKOVÁNÍ PROTI CHŘIPCE – HISTÓRIE, SOUČASNOST A BUDOUCÍ TRENDY

Chřipka představuje jednu ze skupin infekcí, které způsobují významnou nemocnost i úmrtnost a zůstává vážným respiračním onemocněním. Nepředvídatelná variabilita chřipkového viru typu A způsobující každoroční epidemie je hlavním důvodem snahy dalšího vývoje protichřipkové vakcíny.

### ■ NOVINKY V OČKOVÁNÍ PROTI MENINGOKOKOVÉMU ONEMOCNĚNÍ

Od září 2010 je v České republice dostupná konjugovaná tetravakcína A, C, Y, W135 a v brzké době je očekávána dostupnost vakcíny proti séro skupině B vyrobené metodami reverzní vakcinologie (MenB vakcína). Epidemiologická situace invazivního meningokokového onemocnění v České ...

#### INDEXED IN:

Embase  
Scopus

[www.vakcinologieaktualne.cz](http://www.vakcinologieaktualne.cz)



# boostrix™

inj. stříkačka; adsorbovaná vakcína proti difterii, tetanu a pertusi (acelulární komponenta) se sníženým obsahem antigenů

## Je mnoho věcí, které chtějí lidé sdílet. Černý kašel mezi ně ale určitě nepatří...

- Školáci očkování proti černému kašli naposledy v předškolním věku nemusí být dnes proti pertusi chráněni a mohou onemocnět.<sup>1,2</sup>
- Onemocnění, provázené někdy i řadu týdnů trvajícím záchvatem kašle, může výrazně omezit školní, sportovní a společenské aktivity dětí a v některých případech způsobit i závažné zdravotní komplikace.<sup>3</sup>

## Preventivní prohlídka ve 13 letech nebo návštěva spojená s přeočkováním proti tetanu jsou vhodným okamžikem, kdy lze rodičům nabídnout možnost současně prodloužit i ochranu proti pertusi a difterii.\*

**Boostrix™ inj. stříkačka**, injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Adsorbovaná vakcína proti difterii, tetanu a pertusi (acelulární komponenta) se sníženým obsahem antigenů. **Složení:** Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje Diphtheriae anatoxinum (≥ 2 mezinárodní jednotky [IU]), Tetani anatoxinum (≥ 20 mezinárodních jednotek [IU]), Bordetellae pertussis antigena: Pertussis anatoxinum (8 µg), Pertussis haemagglutinin filamentosum (8 µg), Pertussis membranae externa proteinum (2,5 µg). Antigeny adsorbovány na hydratovaný hydroxid hlinitý (Al(OH)3) [0,3 mg Al] a fosforečnan hlinitý (AlPO4) [0,2 mg Al]. **Terapeutické indikace:** Boostrix™ je určen k podání posilovací dávky v rámci přeočkování proti difterii, tetanu a pertusi u osob starších než čtyři roky. Boostrix™ není určen k primární imunizaci. **Dávkování a způsob podání:** Doporučuje se podat 1 dávku vakcíny o objemu 0,5 ml. Boostrix™ se může podávat od 4 let výše. Měl by se podávat v souladu s oficiálními doporučeními a/nebo místními zvyklostmi ohledně používání vakcín, které mají nízkou dávku (určenou pro dospělé) difterického, tetanického a pertusových antigenů. U jedinců ≥ 40 let věku, kterým nebyla podána v předchozích 20 letech žádná vakcína obsahující antigeny difterie a tetanu, navozuje jedna dávka vakcíny Boostrix™ protilátkovou odpověď proti pertusi a chrání proti difterii a tetanu u většiny očkovaných. Další dvě dávky vakcíny obsahující antigeny difterie a tetanu zajistí maximální vakcinační odpověď proti difterii a tetanu při podání jeden a šest měsíců po první dávce. Boostrix™ lze použít k očkování osob, které utrpěly zranění s možnou kontaminací bakteriemi tetanu a které se v minulosti podrobily základnímu očkování proti tetanu a u nichž je indikováno podání posilovací dávky proti difterii a pertusi. V souladu s místními doporučeními se má současně podat specifický protitetanový imunoglobulin. Opakovaná vakcinace proti difterii a tetanu se má provádět v intervalech daných oficiálními doporučeními (obvykle každých 10 let). Vakcína je určena k hluboké intramuskulární aplikaci, přednostně do oblasti deltového svalu. Boostrix™ nesmí být mísen s jinými vakcínami ve stejné injekční stříkačce. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivé látky nebo na kteroukoli složku vakcíny. Přecitlivělost po předchozí aplikaci vakcín proti difterii, tetanu nebo pertusi. Aplikace vakcíny Boostrix™ je kontraindikována u jedinců, u nichž se do 7 dnů po předchozím očkování vakcínou obsahující pertusovou složku vyskytla encefalopatie neznámé etiologie. V takových případech by se měla použít kombinovaná vakcína proti difterii a tetanu pro dospělé. Boostrix™ se nesmí aplikovat jedincům, u kterých se po předchozím podání vakcín proti difterii a/nebo tetanu vyskytla přechodná trombocytopenie nebo neurologické komplikace. Podobně jako u jiných vakcín musí být aplikace vakcíny Boostrix™ odložena u osob trpících akutním závažným horečnatým onemocněním. Přítomnost slabé infekce však není považována za kontraindikaci. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Vakcinaci by mělo předcházet sestavení podrobné lékařské anamnézy (zejména s ohledem na předchozí očkování a na možný výskyt nežádoucích účinků). Jestliže se dříve v časové souvislosti s aplikací vakcíny obsahující pertusovou složku vyskytly některé z dále uvedených reakcí, je nutné řádně zvážit podání dalších dávek vakcíny obsahující pertusovou složku: teplota ≥ 40,0 °C s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotonicko-hyporesponzivní epizoda) a/nebo trvalý neútlivý pláč trvající ≥ 3 hodiny v průběhu 48 hodin po očkování, či křeče s horečkou nebo bez ní v průběhu prvních 3 dnů po očkování. V situacích, jako je například vysoký výskyt dávivého kašle, však může očekávaný přínos imunizace převážit možná rizika očkování. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit poměr prospěchu a rizika imunizace vakcínou Boostrix™ nebo jejího odkladu u kojenců nebo u dětí trpících nástupem nové ataky nebo progresí závažné neurologické poruchy. Stejně jako u všech injekčních vakcín musí být i po aplikaci této vakcíny pro vzácný případ rozvoje anafylaktické reakce vždy okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled. Boostrix™ se musí podávat opatrně subjektům s trombocytopenií nebo poruchami srážlivosti krve, neboť u nich po intramuskulární aplikaci může dojít ke krvácení. V takovém případě se má na místo vpichu přiložit na dobu nejméně dvou minut tlakový obvat (bez otírání). Boostrix™ nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně. Výskyt křečí v anamnéze dítěte nebo v rodinné anamnéze ani výskyt nežádoucích účinků po aplikaci DTP vakcín v rodinné anamnéze nepředstavují kontraindikaci pro očkování. Infekce HIV se nepovažuje za kontraindikaci pro očkování. U imunosuprimovaných pacientů nemusí být po očkování dosaženo očekávané imunologické odpovědi. Stejně jako u ostatních vakcín nemusí být ani po podání této vakcíny dosaženo protektivní imunitní odpovědi u všech očkovaných. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Současné podávání vakcíny Boostrix™ s jinými vakcínami nebo s imunoglobuliny nebylo studováno. Není pravděpodobné, že současné podávání povede k interferencím v imunitní odpovědi. Pokud to je nezbytné, může se Boostrix™ podávat současně s jinými vakcínami nebo imunoglobuliny, vždy však do různých míst. Podobně jako u jiných vakcín lze očekávat, že u pacientů podstupujících imunosupresivní terapii nemusí být dosaženo odpovídající imunitní odpovědi. **Těhotenství a kojení:** Odpovídající údaje o podávání vakcíny Boostrix™ těhotným ženám nejsou k dispozici a studie na zvířatech zabývající se reprodukční toxicitou nebyly provedeny. Podobně jako u jiných inaktivovaných vakcín se nepředpokládá, že by po očkování vakcínou Boostrix™ mohlo dojít k poškození plodu. I tak by se však měla vakcína použít během těhotenství, jen když je to skutečně nutné a jestliže možné výhody očkování převažují možná rizika pro plod. Účinky podávání vakcíny Boostrix™ během kojení nebyly hodnoceny. Přestože Boostrix™ obsahuje anatoxiny nebo inaktivované antigeny, žádné riziko pro kojené děti se nepředpokládá. Poměr prospěchu a rizika podávání Boostrixu kojícím ženám by měl být zdravotnickým pracovníkem pečlivě zvážen. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky, které se vyskytly po podání vakcíny, byly místní reakce v místě vpichu injekce (bolest, zarudnutí a otok). Tyto účinky obvykle nastoupily do 48 hodin po očkování. Všechny odezněly bez následků. Nežádoucí účinky, kde existuje přinejmenším podezření na příčinnou spojitost s očkováním, u dětí starších než 4 roky – ospalost, zvracení, průjem, anorexie, pyrexie, reakce v místě vpichu injekce (jako je zarudnutí a/nebo otok), bolest v místě vpichu injekce, edematózní otok končetiny, do níž byla podána injekce, podrážděnost, hypotonicko-hyporesponzivní epizody, křeče, anafylaktické reakce, alergické reakce. U dospělých a mladistvých starších než 10 let byly kromě výše uvedených nežádoucích účinků zaznamenány: lymfadenopatie, bolest hlavy, závrať, zvýšené svalové napětí, nadměrné pocení, svědění, ztuhlost kloubů, myalgie, faryngitida, malátnost, únava, zbytnění místa vpichu, sterilní absces v místě vpichu. Po podání vakcíny obsahující tetanický anatoxin byly velmi vzácně hlášeny nežádoucí účinky postihující centrální a periferní nervový systém, včetně vzestupné paralýzy nebo až respirační paralýzy (například Guillain-Barréův syndrom). **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po vyjmutí vakcíny z chladničky je vakcína při +21 °C stabilní po dobu 8 hodin. Nesmí zmraznout. **Druh obalu a velikost balení:** 0,5 ml injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) se zátkou (butylová pryž), s jehlou nebo bez jehly, o velikostech balení 1, 10, 20, 25 nebo 50. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** GlaxoSmithKline s.r.o., Praha, Česká republika. **Registrační číslo(a):** 59/495/07-C. **Datum první/prodloužené registrace:** 8. 8. 2007/12. 1. 2010. **Datum revize textu:** 19.1.2011. Verze SPC platná ke dni 27.9.2011.

Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci pro předepisování najdete v Souhrnu údajů o přípravku nebo se obraťte na adresu společnosti: GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráči 17/1685, 140 21 Praha 4, tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444, www.vakciny.cz, www.gsk.cz.

\* Očkování kombinovanou vakcínou proti tetanu, difterii a pertusi není hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

**Reference:** 1. Wendelboe A. M. et al.: The Pediatric Infectious Disease Journal, 2005; 24 (5 Suppl): 558–61. 2. Fabianová K. et al.: Zprávy epidemiologie a mikrobiologie (SŽÚ, Praha) 2009; 18(12): 368–370. 3. Riffelmann M., et al.: Deutsches Ärzteblatt International 2008; 105(37): 623–8.





## Vakcinologie

### Vaccinology

Ročník (Volume) 5, 2011, číslo (Number) 4

#### Šéfredaktor (Editor-in-Chief)

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

#### Redakční rada (Editorial Board)

MUDr. Hana Cabrnchová  
OSPDL, Praha  
MUDr. Jitka Částková, CSc.  
SZÚ, Praha  
Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.  
Klinika infekčních, tropických a parazitárních  
nemocí 2. LF UK a FN Na Bulovce, Praha  
Doc. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.  
Ústav epidemiologie LF UK, Plzeň  
MUDr. Jitka Škovránková  
2. LF UK a FN Motol, Praha  
Prof. MUDr. Miroslav Šplího, DrSc.  
FVZ UO, Hradec Králové

#### International Editorial Board Members

Prof. Zsófia Mészner, M.D.  
Národní ústav dětského zdraví, Budapešť, Maďarsko  
Prof. Vytautas Usonis, M.D.  
Universita Vilnius, Vilnius, Litva

#### Vydavatel (Publisher)

Medakta, s.r.o., Veleslavinská 48/39  
162 00 Praha 6  
www.medakta.cz

#### Periodicita (Periodical)

Čtvrtletník (Quarterly)

#### Korektury (Copy Editor)

Pavlaína Špačková  
www.korektury.org

#### Grafická úprava (DTP)

Sprinter-studio, s.r.o.  
www.sprinterstudio.cz

#### Adresa redakce a obchodního oddělení (Editorial Office and Advertising)

Medakta, s.r.o., Ke Dvoru 777/4  
160 00 Praha 6  
www.medakta.cz, www.vakcinologieaktualne.cz  
Mgr. Veronika Črepová, crepova@medakta.cz,  
tel.: 774 557 416

#### Tisk (Printed by)

Durabo

#### Distribuce (Distributed by)

Česká pošta, s.p.  
Praktickým lékařům, pediatrům a dalším  
odborníkům zabývajícím se očkováním zdarma  
Roční předplatné je 320 Kč + 10 % DPH

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

Registrováno u Ministerstva kultury ČR  
pod číslem MK ČR E 17165, ISSN 1802-3150.

Rukopis byl předán do tisku 15. 10. 2011.

Časopis je indexován v Embase a Scopus.

Časopis je excerpován v Bibliographia Medica  
Čechoslovaca.

Časopis je zařazen Radou pro výzkum, vývoj  
a inovace vlády ČR na Seznam recenzovaných  
neimpaktovaných periodik vydávaných v České  
republice.

Vydavatel nenes odpovědnost za údaje a názory  
autorů jednotlivých článků.

Současně si redakce vyhrazuje právo na drobné  
stylistické úpravy článků.

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým  
soulasem redakce.

Vážení čtenáři, kolegové a kolegyně,

v poslední době se nás často veřejnost táže, proč je důležité a výhodné nechat děti očkovat. Prevence je obecně považována za účinnější než následná léčba a očkování je jedním z nejdůležitějších a nejúčinnějších preventivních opatření v historii lidstva. Největším úspěchem očkování je vymýcení pravých neštovic. Očkování se však postupně stává obětí vlastního úspěchu. Tak, jak se daří kontrolovat naprostou většinu infekčních onemocnění, proti nimž očkujeme, narůstá počet odpůrců očkování, kteří nevidí zbytečná onemocnění a úmrtí, kterým se díky očkování předešlo, ale argumentují tím, že očkovací látky jsou nebezpečné, způsobují nežádoucí reakce a obsahují řadu nebezpečných látek, které nenávratně poškodí naše zdraví. Tyto názory jsou značně nebezpečné, protože manipulují s vědomím veřejnosti a zpravidla používají směs pravdivých, neprokázaných, ale i zcela smyšlených argumentů. Výsledkem bylo zastavení plošného očkování proti některým infekčním nemocem v několika státech, následný prudký nárůst nemocnosti a posléze znovuzavedení takto chybně zrušeného očkování. Není podstatné, jestli máme očkování povinné nebo dobrovolné. Je třeba si uvědomit, že potřebujeme vysokou proočkovanost populace na úrovni 90 až 95 %, protože jen tak můžeme omezit cirkulaci původců onemocnění v populaci a zabránit vzniku naprosté většiny onemocnění, proti kterým se můžeme očkováním chránit. Při vysoké proočkovanosti chráníme i ty, kteří z objektivních důvodů být očkováni nemohou. Pokud se tedy neočkujeme, neohrožujeme jenom sebe, ale i je. Nikdo nepopírá, že očkovací látky mohou vyvolávat komplikace a mohou i konkrétní dítě poškodit. Toto riziko je však mnohonásobně převyšeno jejich přínosem, tedy záchranou životů a zabráněním mnoha infekčních onemocnění. Důkaz, že očkování je přínosné, je možno získat například u hemofilových onemocnění poměrně rychle, do 5 let po zavedení očkování invazivní onemocnění způsobená typem b prakticky vymizí, protože postihují zpravidla děti do 5 let věku. Průkaz účinnosti očkování proti karcinomu děložního čípku je mnohem delší. Plná účinnost nastane až za několik desítek let. Za předpokladu, že by se nezměnila kvalita skřínku, zabránila vakcína v našich podmínkách přibližně 300 úmrtím žen ročně. Domnívám se, že tento fakt je dostatečně výmluvný. Někteří odpůrci očkování také argumentují tím, že očkovací látky jsou lidem nuceny v zájmu farmaceutických firem. Jejich produkce samozřejmě přináší výrobcům zisk, ale opravdu si někdo myslí, že úplně všechny státy světa se nechaly zkorumpovat a očkují své občany zbytečně jenom proto, že nějaký odborník či politik byl hmotně zainteresován, aby toto očkování prosadil?

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

# Invazivní pneumokoková onemocnění (IPO)

## Sérotypy 1, 3, 5, 6A, 7F a 19A

- způsobilý 22 % všech IPO u dětí do 5 let věku v ČR v letech 2000 – 2010<sup>3,4,5,6</sup>

## Sérotypy 3, 6A, a 19A

- způsobilý 12 % všech IPO u dětí do 5 let věku v ČR v letech 2000 – 2010<sup>3,4,5,6</sup>

Nejširší pokrytí  
sérotypů ze všech  
pneumokokových  
konjugovaných  
vakcín<sup>1,2,3,4,5,6</sup>

### Sérotyp 19A

v mnoha zemích  
světa hlavní  
příčina IPO  
a AOM<sup>11,14</sup>

### Sérotyp 6A

častý sérotyp  
u nazofaryngeálního  
nosičství<sup>12</sup>

### Sérotyp 3

relativně častý  
původce pneumonií  
a AOM<sup>8,9,10,11</sup>

### Sérotyp 1

častá příčina  
pneumonií,  
spojován  
s komplikovanými  
pneumoniemi<sup>7,8,9,10</sup>

### Sérotyp 5

původce invazivního  
pneumokokového  
onemocnění  
(především Afrika  
a Jižní Amerika)<sup>11</sup>

### Sérotyp 7F

spojován  
s vysokou  
úmrtností<sup>13</sup>

# Prevenar 13<sup>\*</sup>

Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13valentní, adsorbovaná)

**Zkrácená informace o přípravku Prevenar 13 injekční suspenze.** Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13valentní, adsorbovaná). • **Léčivá látka:** Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje: Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 1\* (2,2 µg), 3\* (2,2 µg), 4\* (2,2 µg), 5\* (2,2 µg), 6A\* (2,2 µg), 6B\* (4,4 µg), 7F\* (2,2 µg), 9V\* (2,2 µg), 14\* (2,2 µg), 18C\* (2,2 µg), 19A\* (2,2 µg), 19F\* (2,2 µg). \*Konjugován s nosným proteinem CRM<sub>197</sub> a adsorbovan na fosforečnan hlinitý (0,125 mg). **Indikace:** Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění, pneumonie a akutní otitis media, vyvolaných Streptococcus pneumoniae u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 5 let. **Dávkování:** Imunizační schémata přípravku Prevenar 13 by měla být založena na oficiálních doporučeních. **Kojenci ve věku 6 týdnů - 6 měsíců:** Tři dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. První dávka se obvykle podává ve věku 2 měsíců. Čtvrtou dávku se doporučuje podat ve věku 11 až 15 měsíců. **Dříve neočkovaní kojenci a děti ve věku ≥ 7 měsíců:** Kojenci ve věku 7 – 11 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 1 měsíc mezi nimi. Třetí dávka se doporučuje podat ve druhém roce života. Děti ve věku 12–23 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 2 měsíce mezi nimi. Děti ve věku 2 – 5 let: Jedna samostatná dávka 0,5 ml. **Ůčkovací schéma pro Prevenar 13 u kojenců a dětí dříve očkovaných přípravkem Prevenar (7valentní)** (Streptococcus pneumoniae sérotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F): Kojenci a děti, u nichž bylo očkování zahájeno přípravkem Prevenar, mohou být převedeni na Prevenar 13 v kterémkoli stadiu očkování. **Děti ve věku 12–23 měsíců:** Děti, které dosud nedostaly dvě dávky přípravku Prevenar 13 v rámci očkovací série u kojenců, mají dostat dvě dávky vakcíny (s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami) k dokončení imunizační série pro šest dodatečných sérotypů. Alternativně je možné dokončit imunizační sérii podle oficiálních doporučení. **Děti ve věku 2–5 let:** Jedna samostatná dávka. **Způsob podání:** Vakcína se má podávat formou intramuskulární injekce. Přednostním místem podání je anterolaterální část stehna (musculus vastus lateralis) u kojenců nebo deltový sval horní části paže u malých dětí. **Kontraindikace:** Precitlivlost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na difterický toxoid. Podobně jako u jiných vakcín i aplikace přípravku Prevenar 13 má být odložena u jedinců trpících akutním závažným horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce jako je nachlazení, by ale neměla být příčinou oddálení očkování. **Zvláštní upozornění:** Prevenar 13 nesmí být aplikován intravaskulárně. Tato vakcína nemá být podána jako intramuskulární injekce kojencům nebo dětem s trombocytopenií nebo s jinými poruchami koagulace, které jsou kontraindikací pro intramuskulární aplikace, ale může být podána subkutánně v případě, že potenciální přínos jasně převáží nad rizikem podání. Prevenar 13 chrání pouze proti těm sérotypům Streptococcus pneumoniae, které vakcína obsahuje a nechrání proti jiným mikroorganismům, které způsobují invazivní onemocnění, pneumonii nebo zánet středního ucha. Podobně jako jiné vakcíny nemůže ani Prevenar 13 ochránit všechny očkované jedince před pneumokokovým onemocněním. **Interakce:** Prevenar 13 může být podáván současně s jinými dětskými vakcínami podle doporučených očkovacích schémat. Různé injekční vakcíny musí být vždy podány každá do jiného místa vpichu. **Těhotenství a kojení:** Prevenar 13 není určen k podávání dospělým. Údaje o použití vakcíny u žen v průběhu těhotenství a kojení ani z reprodukčních studií na zvířatech nejsou k dispozici. **Nežádoucí účinky:** Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky patřily reakce v místě vpichu, horečka, podrážděnost, nechutenství, zvýšená spavost a/nebo nespavost. **Předávkování:** Předávkování přípravkem Prevenar 13 není pravděpodobné vzhledem ke způsobu balení v předplněné injekční stříkačce. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Chraňte před mrazem. **Balení:** 0,5 ml injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce s pistovou zátkou a ochranným krytem hrotu. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Wyeth Lederle Vaccines S.A., Rue de Bosquet, 15, B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/09/590/001-6. **Datum poslední revize textu:** 26.11.2010. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek Prevenar 13 je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro děti splňující podmínky dané zákonem č.48/1997 Sb v aktuálním znění. Před předepsáním se, prosím, seznámte s úplnou informací o přípravku.

**Reference:** 1. SPC Prevenar 13. 2. SPC Synflorix. 3. Motlová J, Beneš Č, Krížová P. Invazivní pneumokokové onemocnění v České republice v letech 2000–2006. Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. 57, 2008, č.1, s. 14–21. 4. Motlová J, Beneš Č, Krížová P. Invazivní pneumokokové onemocnění v České republice v letech 2000–2008. Zprávy EM (SZÚ, Praha) 2009; 18(6); 203–209. 5. Motlová J, Beneš Č, Krížová P. Invazivní pneumokokové onemocnění v České republice v roce 2009. Zprávy EM (SZÚ, Praha) 2010; 19(3); 68–77. 6. Motlová J, Kozáková J, Krížová P. Invazivní pneumokokové onemocnění v České republice v roce 2010. Zprávy EM (SZÚ, Praha) 2011; 20(2); 64–69. 7. Blechová Z. Očkování proti pneumokokům. Farmakoterapie 2010;6(3):241–332. 8. Byington CL, Korgenski K, Daly J et al. Pediatr Infect Dis J 2006;25: 250–254. 9. Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL. Pediatrics 2010;125:429–436. 10. Obando I, Muñoz-Almagro C, Arroyo LA. Emerg Infect Dis. 2008; Vol.14, No.9:1390–1397. 11. Dinleyici EC, Yargic ZA. Expert Review Vaccines 2009; 8(8); 977–986. 12. Zemlickova H, Jakubu V, Urbaskova P. Journal of Medical Microbiology 2010; 59: 1079–1083. 13. Rückinger S, von Kries R, Siedler A, van der Linden M. Pediatr Infect Dis J. 2009 Feb;28(2):118–22. 14. van Gils EJM, Veenhoven RH, Hak E. JAMA. 2010;304(10):1099–1106.

**EDITORIAL** ..... 139**PŮVODNÍ PRÁCE (ORIGINAL PAPERS)**

Hemofilové infekcie na Slovensku - 15 rokov surveillancie  
 Haemophilus infections in Slovakia – 15 years of surveillance  
*MUDr. Elena Nováková, Ph.D., doc. MUDr. Vladimír Oleár, CSc., prof. MUDr. Henrieta Hudečková, Ph.D., MPH, MUDr. Jana Kompaníková, Ph.D., MUDr. Ján Gajdoš, MUDr. Danica Maslenová, MPH, MUDr. Zuzana Košťálová* ..... 142

Jsou v České republice hlášena všechna onemocnění tuberkulózou u hospitalizovaných pacientů? Výsledky porovnání údajů Národního registru hospitalizovaných s údaji Registru tuberkulózy.  
 Are all cases of tuberculosis in hospitalized patients reported in the Czech Republic? Results of National Registry of Hospitalized Patients and Tuberculosis Registry record-linkage.  
*MUDr. Jiří Wallenfels, MUDr. Kateřina Szpaková, Eliška Vanková, Mgr. Ing. Jan Žofka* ..... 151

**PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEW)**

Vakcinace proti poliomyelitidě – aktualizace  
 Vaccination against poliomyelitis – update  
*MUDr. Jitka Částková, CSc.* ..... 154

Očkování proti chřipce – historie, současnost a budoucí trendy  
 Vaccination against influenza - history, current situation and future trends  
*MUDr. Martina Havlíčková, CSc., MUDr. Jan Kynčl, Ph.D., RNDr. Helena Jiřincová* ..... 168

Novinky v očkování proti meningokokovému onemocnění  
 News in vaccination against meningococcal disease  
*MUDr. Pavla Křížová, CSc.* ..... 171

**AKTUALITY (CURRENT NEWS)**

Virus hepatitidy C – objev homologního viru u psů (Canine hepacivirus – CHV)  
 Hepatitis C virus – discovery of canine hepacivirus (CHV)  
*prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc., RNDr. Vanda Bošťíková, Ph.D.* ..... 178

**ZE ZAHRANIČNÍ LITERATURY (FROM FOREIGN LITERATURE)**

Novinky ve vakcinologii  
 News in vaccinology  
*MUDr. Daniel Dražan* ..... 180

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

VII. Hradecké vakcinologické dny  
 The 7th Symposium of Vaccinology in Hradec Králové  
*MUDr. Jan Smetana, Ph.D.* ..... 182

Zápis ze zasedání Národní imunizační komise (NIKO) konaného dne 1. června 2011 na Ministerstvu zdravotnictví ČR  
 Meeting Report of the National Commission on Immunization (NIKO) held on 1 June 2011 at the Ministry of Health of the Czech Republic ..... 184

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

Litovské imunizační schéma  
 Lithuanian immunization schedule ..... 185

**PORADNA (IMMUNIZATION COUNSELLING)**

*MUDr. Pavel Kosina* ..... 186

## Hemofilové infekcie na Slovensku - 15 rokov surveillancie

### Haemophilus infections in Slovakia – 15 years of surveillance

MUDr. Elena Nováková, Ph.D.<sup>1</sup>, doc. MUDr. Vladimír Oleár, CSc.<sup>2</sup>,  
 prof. MUDr. Henrieta Hudečková, Ph.D., MPH<sup>3</sup>, MUDr. Jana Kompaníková, Ph.D.<sup>1</sup>, MUDr. Ján Gajdoš<sup>4</sup>,  
 MUDr. Danica Maslenová, MPH<sup>5</sup>, MUDr. Zuzana Košťálová<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Ústav mikrobiológie a imunológie JLF UK, Martin, <sup>2</sup>Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava,

<sup>3</sup>Ústav verejného zdravotníctva JLF UK, Martin, <sup>4</sup>Detské oddelenie NsP Levoča,

<sup>5</sup>RÚVZ – epidemiológia, Liptovský Mikuláš, <sup>6</sup>všeobecný lekár pre deti a dorast, Bratislava

#### Súhrn:

Program epidemiologickej bdlosti zameraný na hemofilové infekcie na Slovensku bol koncipovaný ako pomerne rozsiahla selektívna surveillancia, ktorá mala poskytnúť relevantné informácie o výskyte invázných hemofilových infekcií na Slovensku s konečným cieľom ich kontroly zavedením celoplošného očkovania v rámci imunizačného programu. Surveillancia v priebehu 15 rokov trvania prešla vývojom podľa toho, ako bolo potrebné riešiť aktuálne vzniknuté problémy a reagovať na podnety z terénu. Autori poskytujú informácie o výskyte ochorení, diagnostických postupoch a sérologických prehľadoch uskutočnených v rámci multidisciplinárneho prístupu. Po zavedení očkovania bol prístup rozšírený o sledovanie možného replacementu sérotypov, zmeny stavu rezistencie, nosičstva a o sledovanie možného výskytu autoimunitných ochorení súvisiacich s očkovaním proti Hib.

**Kľúčové slová:** hemofilové invázne ochorenia, surveillancia, očkovanie, konjugovaná vakcína, Hib, autoimunita

#### Summary:

The epidemiological survey programme focused on Haemophilus infections in Slovakia was a broad selective surveillance the purpose of which was to provide relevant information about invasive Haemophilus diseases. The aim was to incorporate the conjugated Hib vaccine to the regular immunisation schedule. 15 years of surveillance revealed several problems and questions that had to be solved. The authors present their experience from the process of collecting and analysing information about the incidence of Hib diseases, the diagnostic algorithm, and the serological survey carried out using a multidisciplinary approach. After the successful implementation of vaccination, its impact was analysed and new questions had to be followed-up, serotype replacement and Hib vaccination related autoimmunity issues being the most acute ones.

**Key words:** haemophilus invasive diseases, surveillance, conjugated vaccine, vaccination, Hib, autoimmunity

*Vakcinologie* 2011;5:142-50.

#### Úvod

Približne od roku 1983 sa na Slovensku začali odborné úvahy o infekciách vyvolaných kmeňmi *Haemophilus sp.* s ohľadom na ich delenie podľa vyvolávateľa (*H. influenzae*, *H. parainfluenzae*), podľa typu ochorenia, ktoré spôsobujú – invázne (meningitída, epiglottitída, celulitída, artritída) alebo neinvázne (povrchové lokalizované infekcie HCD, superinfekcie). Už prvé stretnutia na túto tému ukázali potrebu komplexného multidisciplinárneho prístupu pediatrov, mikrobiológov a epidemiológov. Bolo konštatované, že snahy o zavedenie očkovania detí proti hemofilovým inváznym infekciám je potrebné podložiť zdokumentovaním výskytu a incidencie týchto ochorení na Slovensku. Z rozhodnutia MZ SR bolo od

15.8.1995 zriadené Národné referenčné centrum pre hemofilové infekcie v Štátnom zdravotnom ústave v Žiline. K rovnakému dátumu vydalo MZ SR odborné usmernenie č. 2832 k vyhláseniu selektívnej surveillancie hemofilových invázných infekcií na území Slovenska (Odborné usmernenie MZ SR a Metodický list národného koordinátora).

#### Súbor a metodika

Surveillancia hemofilových infekcií bola zameraná na laboratórne potvrdenie klinických prípadov hemofilových infekcií u detí vo veku 0 – 15 rokov a v spolupráci s pediatriami a epidemiológmi na analýzu získaných údajov. Výsledky mali slúžiť ako podklad pre rozhodovanie MZ SR o zavedení

očkovania proti hemofilovým inváznym infekciám. V priebehu surveillancie boli použité ďalšie metódy multidisciplinárnej spolupráce s cieľom zhodnotiť výskyt z hľadiska identifikácie rizika najdôležitejšieho ochorenia (meningitída) a stanoviť jeho závažnosť aj vo vzťahu k trvalým následkom, poskytnúť a rozšíriť do praxe dostupné aj nové metodiky. Stanovovanie koncentrácie protilátok proti *Haemophilus influenzae* typ b umožnilo sledovať sérokonverziu a určiť indikácie pre prax. Bola použitá komerčne dostupná diagnostická súprava spoločnosti Binding sites, UK. Pri predbežnej analýze údajov o hemofilových invázných infekciách (meningitída, epiglottitída, artritída, primárna pneumónia, celulitída, sepsa) sa ukázalo, že 7 % z nich sa vyskytlo u detí

vo vekovej skupine do 3. mesiaca života; čo predstavovalo 10 % meningitíd a 50 % všetkých úmrtí na hemofilové infekcie. Napriek tomu, že je potrebné brať do úvahy možnosť štatistickej chyby malých čísel, tieto údaje upriamili pozornosť aj na vekovú skupinu detí do 3. mesiaca života, ktorá uniká ochrane očkovaním podľa existujúcich imunizačných schém. Pri hodnotení významu nepriamych metód identifikácie *Haemophilus influenzae* typ b bol spracovaný imunologický prehľad existencie protilátok proti Hib v párových vzorkách matiek a novorodencov a v sérach očkovaných rôznymi imunizačnými schémami. Na dosiahnutie týchto cieľov bola určená postupnosť krokov:

- 1) získanie údajov o výskyte inváznych hemofilových infekcií v detskej populácii vo veku od 0 - 15 rokov z vybraných biologických materiálov u vybraných diagnóz na území SR od roku 1995
- 2) vyhľadávanie a analýza následkov po prekonaní hemofilovej infekcie, ktoré sa môžu objaviť až po niekoľkých rokoch po základnom ochorení a často nie sú považované za jeho následok
- 3) zistenie hladín materských protilátok proti Hib a percenta chránených detí v období prvých 3 mesiacov života
- 4) odhad a vyhľadávanie výskytu bakteriálnych hemofilových infekcií
- 5) hodnotenie protilátkovej odpovede po očkovaní konjugovanou vakcínou u detí a dojíčiat
- 6) sledovanie vplyvu očkovania na nosičstvo *Haemophilus influenzae* typ b
- 7) vplyv očkovania Hib konjugovanou vakcínou na vznik DM – 1 u detí

## Výsledky a diskusia

### 1. Výskyt Hib v materiáloch surveillancie hemofilových infekcií

NRC HI za obdobie od 1.8.1995 do 15.11.2001 vyšetřilo 1674 biologických materiálov. Z tohto počtu bolo izolovaných 573 (35,1 %) Hib a 843 (64,9 %) iných kmeňov z rodu *Haemophilus*, z čoho bolo 142 (11,9 %) kmeňov súvisiacich s inváznyimi ochoreniami (Hib bol izolovaný z materiálu za fyziologických podmienok sterilného - likvor, hemokultúra, punkčát, pitevný materiál). Pri analýze je zreteľné, že kmene Hib boli izolované z viac ako 40 % materiálov pri diagnóze akútneho laryngitída. Napriek tomu, že v tomto prípade nie je Hib vyvolávateľom

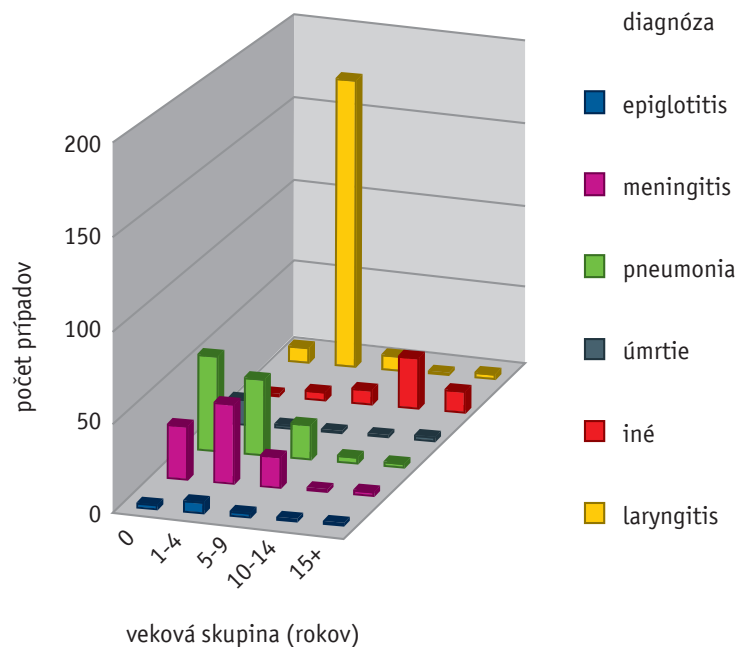
invázneho ochorenia (nesplnená požiadavka izolácie z materiálu za fyziologických podmienok sterilného) je toto číslo prekvapivo vysoké. Pravdepodobne je tento počet ovplyvnený výskytom nosičských kmeňov u detí v kolektívnom zariadení. Podobné výsledky boli zaznamenané aj pri diagnóze pneumónia; navyše ak biologickým materiálom bolo spútum (1). Interpretácia výskytu v tomto prípade vyžaduje súčasné zhodnotenie výskytu znakov prítomnosti bakteriálneho zápalu v mikroskopickom preparáte a správny odber vzorky. Pri ďalších neinváznych infekciách (otitída, sínusitída) sa opudrené kmene nevyskytli. Pokiaľ bol izolovaný *Haemophilus influenzae* z relevantných materiálov odobratých v súvislosti s inváznu infekciou – meningitída, alebo z materiálov za fyziologických podmienok sterilných, boli to vo vekovej skupine detí do 5 rokov len opudrené kmene a len typu b, čo je v zhode s literárnymi údajmi (Obr. 1). V priebehu surveillancie nebol izolovaný iný typ *Haemophilus influenzae* ako b z materiálov za fyziologických podmienok sterilných. Okrem databázy NRC HI boli zdrojom informácií o výskyte hemofilových ochorení údaje EPISu. Pri porovnaní celkových počtov diagnostikovaných Hib ochorení (dg. epiglottitída, pneumónia, meningitída, exitus) z NRC HI a z jednotlivých ŠZÚ sa ukázalo, že hlásené ochorenia boli diagnostikované nielen v NRC HI, ale aj v príslušných mikrobiologických laboratóriách. V roku 2000 a 2001 boli porovnané údaje NRC HI a EPIS. Všetky ochorenia, na ktoré bola

surveillance zameraná sa hlásia do EPISu. Najvyšší podiel na hlásenom výskyte v EPISe mala pneumónia J - 18 (42,1 %) a meningitída - G 00 (42,6 %). Podobné percentuálne zastúpenie diagnóz bolo i v NRCHI. V EPISe bolo hlásených viac epiglottitíd (50 – 13,9). Podľa údajov NRCHI i EPISu bol najvyšší podiel epiglottitíd zaznamenaný vo vekovej skupine 1 – 4-ročných detí, z toho NRC HI 45,4 % a EPIS 35,9 %. Najviac diagnóz J 18 bolo u detí 0-ročných – údaje zhodné z NRC HI (43,6 %) i EPIS (29,6 %). Najväčší podiel diagnózy G 00.0 mali deti 1 – 4-ročné – údaje zhodné s údajmi z NRC HI (50,0%) i EPIS (56,8%). Viac ako 79 % prípadov bolo hlásených u detí 0 - 4-ročných. V materiáloch NRC HI diagnóza exitus na inváznu Hib ochorenie predstavovala 85,7 % 0-ročných detí s inváznu hemofilovou infekciou a 14,3 % u osôb starších ako 15 rokov. V EPISe bolo hlásených 5 prípadov a všetky u detí 0 - 4-ročných.

### 2. Následky hemofilových infekcií

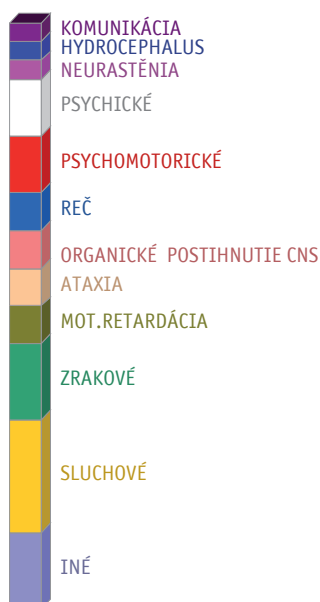
Výskyt jednotlivých foriem Hib inváznych ochorení bol do značnej miery ovplyvnený pozornosťou, ktorá sa tejto problematike venovala. Hlásna služba do EPISu, ako i materiály zasielané do NRC HI poukazovali na to, že dostatočná pozornosť je venovaná meningitídám, pri ktorých je zabezpečená štandardná diagnostika, v rámci ktorej sa odoberá likvor alebo hemokultúra na kultivačné vyšetrenie. Meningitída je vždy ťažké, život ohrozujúce ochorenie s potenciálom skorých alebo neskorých

Obr. 1 Výskyt inváznych ochorení spôsobených *Haemophilus influenzae* typ b u detí, od 1. 8. 1995 do 15. 11. 2001, SR



následkov. V súbore 34 pacientov s Hib meningitídou v SR v roku 1995 bola priemerná dĺžka hospitalizácie 21 dní, v 11 prípadoch udávali pacienti pozitívnu anamnézu infekcie HCD (32 %). U 24 pacientov (70 %) bolo potrebné meniť iniciálnu ATB terapiu. Priemerne boli použité najmenej 2 typy antibiotík u jedného pacienta (najčastejšie

Obr. 2 Pomerný výskyt neskorých následkov hemofilových meningitíd



Claforan a Fortum). Trikrát bola potrebná chirurgická liečba kvôli intrakraniálnym komplikáciám. U 27 pacientov (80 %) bol priebeh komplikovaný iným ochorením, najčastejšie vírusovým herpetickým ochorením. U 14 pacientov (45 %) boli zaznamenané skoré následky (psychomotorická retardácia, senzorycké poruchy, poruchy motoriky). U 2 pacientov mala infekcia letálny priebeh. Okrem akútnych zdravotných problémov sú následky hemofilových meningitíd sociálne zaťažujúce (2). V rokoch 1991-1999 bolo hlásených 223 hemofilových meningitíd. Neskoré následky po prekonaní hemofilovej meningitídy boli zaznamenané u 14 % z 223 potvrdených infekcií. Najvyšší výskyt neskorých následkov bol vo vekovej skupine od 6 – 59 mesiacov života. Z celkového počtu 31 prípadov neskorých následkov sa potvrdilo najčastejšie postihnutie sluchu a najvyšší výskyt bol vo vekovej skupine od 6 – 59 mesiacov veku života. Okrem zdravotných následkov je potrebné brať do úvahy aj potrebu špeciálnej dlhodobej starostlivosti po prekonaní meningitídy s následkami (Obr. 2). V našej analýze špeciálnu zdravotnícku starostlivosť vyžadovalo 30 % detí s následkami.

### 3. Prenos materských anti PRP Hib protilátok na novorodenca

Pri sledovaní hladín anti PRP Hib protilátok v párových vzorkách matky a novorodenca sme zistili, že priemerná hladina bola 3,16 mg/l (SD = +/- 3,05) u matiek a 2,87 mg/l (SD = +/- 3,17) u ich novorodencov vyšetrených v 2 skupinách. V prvej skupine bola priemerná hodnota u novorodencov 3,2 mg/l a u matiek 3,44 mg/l (pomer prenosu 94,11 %). V druhej skupine bola hladina u novorodencov 2,5 mg/l a u matiek 2,2 mg/l s prenosom 88,7 %. Prenos v celom súbore bol priemerne 91,4 % (interval 17 % - 98 %). Hladiny anti PRP Hib protilátok u matiek sa nelíšili významne od náhodnej dospelaj neočkovanej populácie (hladina 3,96 mg/l, SD = +/- 5,69). 15 % novorodencov malo hladinu anti PRP Hib protilátok nižšiu ako 0,5 mg/l (najnižšia hladina 0,01 mg/l). V tejto skupine novorodencov boli v párových vzorkách matiek zistené v 30 % hladiny anti PRP Hib protilátok nižšie ako 0,5 mg/l. Zostávajúcich 70 % matiek, ktorých novorodenci mali anti PRP Hib protilátky nižšie ako 0,5 mg/l, malo hladiny nad 0,5 mg/l (maximálna hodnota 3,4 mg/l). Získané údaje ukázali, že existuje skupina novorodencov, ktorá nie je chránená materskými protilátkami a sú v riziku ochorenia. Dôvodom bola nedostatočná hladina protilátok u tehotnej matky, ale aj imunologické vzťahy medzi matkou a plodom. Dôvody znížených hladín anti PRP Hib protilátok u dospelých žien, a tým aj u ich novorodených detí je možné dávať do súvislosti s často razantnou antibiotickou terapiou pri infekciách HCD, ktorých vyvolávatelmi môžu byť kmene Hib. Pri rýchlom podaní ATB liečby v súvislosti s ľahkým ochorením HCD antibiotiká eliminujú baktériu ako dôležitý antigénny stimul, čo má za následok krátku stimuláciu imunitných mechanizmov na vytvorenie protektívnych hladín protilátok, a tým aj nedostatočnú ochranu proti reinfekcii, prípadne proti závažným ochoreniam dieťaťa. Vzhľadom na uvedené výsledky bolo možné uvažovať o ochrane tejto skupiny detí pred inváznymi hemofilovými infekciami. V odbornej tlači sa uvádzalo úspešné použitie imunizácie novorodencov konjugovanou vakcínou, prípadne imunizácia matiek alebo tehotných žien (3). V tom období ale žiaden z týchto spôsobov nebol vhodný pre použitie v našich podmienkach. Navyšie imunizácia matiek alebo tehotných nie je použiteľná pri ochrane skupiny novorodencov, ktorých

matky mali dostatočnú hladinu protilátok, ale príčinou nízkych hladín protilátok u dieťaťa boli poruchy prenosu od matky. Bolo ale možné predpokladať zo skúseností s inými druhmi očkovania, že celoplošné očkovanie detskej populácie proti Hib, ktorého očkovacia schéma počítala s prvou dávkou v 3. mesiaci života, zníži infekčný tlak Hib rovnako ako aj kolovanie Hib kmeňov v populácii, ktoré zvyšuje ich virulenciu, a navodením kolektívnej imunity zníži riziko neimúnnej a v tomto prípade neimunizovateľnej skupiny.

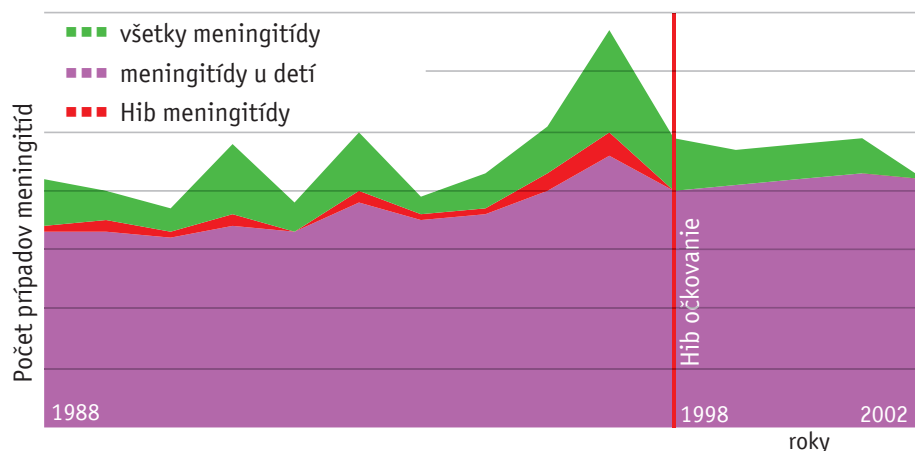
### 4. Odhad a vyhľadávanie výskytu bakteriálnej hemofilovej meningitídy

Pre určenie celkového počtu hemofilových invázných infekcií je nutný integrovaný prístup. Údaje o hlásených prípadoch sú zaťažené chybou pri nedostatočnej hlásnej službe. Údaje z NRC HI závisia od spolupráce s lokálnymi laboratóriami a zasielanie kmeňov môže ovplyvniť ich životaschopnosť pre kultiváciu. V priebehu surveillance sme sa v rokoch 1996 a 1997 (prvé dva úplné roky priebehu surveillance) pokúsili v 8 okresoch o vyhľadanie všetkých hemofilových infekcií u pacientov vo vekovej skupine 0–15 rokov a o uskutočnenie odhadu pravdepodobnej bakteriálnej a hemofilovej meningitídy podľa kritérií WHO (4). Bolo vybraných 8 okresov Slovenska na základe nasledujúcich kritérií: - v okrese existovalo len 1 mikrobiologické laboratórium a toto pozitívne spolupracovalo v rámci surveillance v priebehu celých 2 rokov; - vybrané okresy boli zo všetkých 3 krajov. Podľa údajov štatistickej ročenky 1996 sme zistili, že obyvatelia týchto 8 okresov predstavovali 27 % populácie do 5 rokov. Následne sme navštívili všetkých 8 laboratórií a prezreli sme protokolové knihy a zozbierali údaje o výsledkoch mikrobiologických, biochemických a hematologických testov vo vzorkách mozgomiechového moku (CSM), ako aj výsledky latexovej aglutinácie (zistili sme, že len 3 z 8 laboratórií uskutočňujú tento test a ani v nich sa nevyšetroval u všetkých vzoriek CSM určených na kultiváciu). Podľa kritérií WHO je prípad potvrdenej Hib meningitídy definovaný ako v NRC HI potvrdený prípad Hib meningitídy a Hib vykultivovaný v lokálnom mikrobiologickom laboratóriu alebo ako identifikácia Hib v CSM na základe latexovej aglutinácie, pokiaľ ostatné nálezy spĺňajú podmienky purulentnej meningitídy (hodnota proteínov v CSM viac ako 100 mg/dl, glukóza menej



ako 40 mg/dl a počet leukocytov viac ako 100/mm<sup>3</sup> z čoho viac ako 80 % sú neutrofilily). Prípad pravdepodobnej bakteriálnej meningitídy bol definovaný ako kultivačne a latex aglutináciou negatívny nález v CSM, pričom WHO stanovené biochemické kritéria pre bakteriálnu meningitídu boli splnené a počet leukocytov bol pri konzervatívnejšom prístupe viac ako 500/mm<sup>3</sup>, pri menej konzervatívnom v rozmedzí 101 - 500/mm<sup>3</sup>. Odhadovaný počet prípadov pravdepodobnej meningitídy neznámej etiológie spôsobenej Hib bol stanovovaný násobením počtu prípadov pravdepodobnej bakteriálnej meningitídy pomerom prípadov Hib meningitídy z celkového počtu purulentných meningitíd známej etiológie. Identifikovali sme 35 potvrdených prípadov Hib meningitíd v 8 okresoch počas rokov 1996-1997 s celkovou incidenciou u detí 0 - 5-ročných 17,3 (95 % CI, 12,2 - 24,1). Vek pri stanovení diagnózy bol od 1 - 57 mesiacov (median 15 mesiacov). 5 prípadov sa vyskytlo u detí mladších ako 6 mesiacov. Incidencia Hib meningitídy u detí mladších ako 1 rok bola 36,1 v porovnaní s incidenciou 13,2 u starších detí (95 % CI, 1,4 - 5,4). 13 prípadov bolo identifikovaných za rok 1996 v porovnaní s 22 prípadmi v roku 1997. Neodhalili sme žiadne sezónne výkyvy pri porovnaní 11 prípadov identifikovaných v priebehu mesiacov jún - august a 10 prípadov identifikovaných v mesiacoch december - február, 8 prípadov identifikovaných v mesiacoch september - november a 5 prípadov identifikovaných v jarných mesiacoch marec - máj. V laboratóriách sme identifikovali v 50 prípadoch CSM etiologické agensy bakteriálneho druhu vykultivované z CNS. Z tohoto počtu 38 % tvoril Hib, ostatné organizmy boli *Streptococcus pneumoniae* (6 %), *Neisseria meningitidis* (50 %), *Enterobacteriaceae* (4 %), *Enterococcus sp.* (2 %). Pri použití konzervatívneho odhadu podľa kritérií WHO sme identifikovali 13 ďalších prípadov pravdepodobnej bakteriálnej meningitídy neznámej etiológie (6 v roku 1996). Pri menej konzervatívnom prístupe to bolo 48 prípadov (21 v roku 1996). Pri predpoklade, že 38 % prípadov bakteriálnej meningitídy neznámej etiológie bolo spôsobených Hib (Obr. 3) by odhadovaný výskyt Hib meningitídy vzrástol o 5 - 18 prípadov, čo by predstavovalo incidenciu Hib meningitíd 19,8 - 26,2 v populácii detí mladšej ako 5 rokov. Ďalej sme zistili, že v 8 okresoch boli dokázané 4 ďalšie prípady pneumónie s bakterémiou, 1 prípad sepsy, 1 prípad septickej artritídy

Obr. 3 Vývoj incidence bakteriálnych meningitíd na Slovensku v rokoch 1988 - 2002



a 1 prípad epiglotitídy spôsobenej kmeňmi Hib. Pri analýze sme zaznamenali takmer dvojnásobný počet prípadov v roku 1997 v porovnaní s rokom 1996. Aj keď toto pozorovanie môže odzrkadľovať viaceré faktory, je možné ho pripísať aj zlepšenej diagnostike a presnejšiemu využívaniu systému surveillancie v druhom úplnom roku jej priebehu. Toto konštatovanie podporuje aj zistenie, že je len malý rozdiel v počte bakteriálnych meningitíd inej etiológie medzi rokmi 1996 a 1997. Viac ako polovica bakteriálnych meningitíd bola kultivačne negatívna. Nie je jasné, či pravdepodobnosť zlyhania kultivácie je rovnaká pre všetky zmienené mikroorganizmy. Je tiež možné, že niektoré z detí sledovaných okresov mohli byť liečené v inom okrese. Vyhľadávaním mikrobiologicky potvrdených prípadov sa stanovila incidencia 17,3. Odhadom podľa kritérií WHO bola incidencia určená na 19,8 - 26,2 (nárast o 14 - 51 %). Z údajov zverejnených pred začatím surveillancie sme zistili, že u mikrobiologicky negatívnych purulentných meningitíd identifikovaných ako suspektná hemofilová meningitída bola hladina anti PRP Hib protilátok pozitívna nad 1mg/l u 4 (čo by bol nárast o ďalších o 36 %). Hemofilová meningitída je považovaná za prototyp invázneho hemofilového ochorenia a je vo všetkých krajinách a systémoch epidemickej bdelosti považovaná za najviac výpovednú. Preto sa jej venuje najväčšia pozornosť. Meningitída je klinicky jednoznačná diagnóza, ktorá nevyhnutne vyžaduje hospitalizáciu, a preto s výnimkou hraničných situácií neunikne pozornosti zdravotníckych zariadení. (S takýmito situáciami sme sa stretli v Rumunsku, kde nedostupnosť zdravotnej starostlivosti spôsobovala vyššie percento úmrtností resp. neschopnosť identifikovať

etiologické agensy). Pre stanovenie etiológie je jednoznačne potrebná izolácia jediného etiologického agensu z materiálov za fyziologických podmienok sterilných (CSM, krv na hemokultiváciu), ktorých odber sa pri postupe lege artis uskutočňuje prísne asepticky (vylúčenie možnosti kontaminácie alebo prítomnosti komenzálnej flóry). Odber materiálu je relatívne dostupný a z hľadiska bezpečnosti možný (na rozdiel od epiglotitídy). Pre odhadnutie etiológie epiglotitídy prípadá do úvahy diferenciálne diagnosticky laryngitída, ktorá je zvyčajne v tejto vekovej skupine spôsobná vírusovými agensami a Hib je jediným vyvolávajúcim agensom bakteriálnej epiglotitídy (5). V mnohých rozvojových krajinách sa väčšina ťažkých ochorení spôsobených Hib vyskytuje ako pneumónia. Identifikácia etiologického agensu u prípadov pneumónie je zvlášť problematická. Väčšina údajov uvádza prítomnosť bakterémie u menej ako 20 % detí s pneumóniou. Získať dobré vzorky spúta u dojčiat a detí je ťažké a kultivácia je málokedy diagnostická, vzhľadom na prítomnosť fyziologickej flóry. Pľúcne aspiráty sa zriedkavo odoberajú mimo výskumných protokolov. Citlivosť a špecifita sérologických testov pre diagnostiku Hib pneumónie je neznáma a tieto metodiky sa nepoužívajú v širšom meradle s výnimkou imunologických prehľadov. V materiáloch surveillancie hemofilových infekcií boli pri diagnóze pneumónia odobraté vo väčšine prípadov nesignifikantné materiály (TT, spútum) kde napriek tomu, že vo viac ako 20 % bol identifikovaný Hib, ich nie je možné považovať za etiologické pre invázne hemofilové ochorenie. Na potvrdenie by bolo potrebné vylúčiť vírusovú etiológiu, potvrdiť bakteriálne ochorenie (rozpočet leukocytov, CRP, FW) a mať k dispozícii izoláciu kmeňa

z materiálu za fyziologických podmienok sterilného (aspirát, hemokultúra) alebo aspoň masívny nález v riedenom spúte s prítomnosťou známkov bakteriálneho zápalu v mikroskopickom preparáte (PMNL, neprítomnosť dlaždicového epitelu). Pri aktívnom vyhľadávaní sme zaznamenali v priebehu 2 rokov 4 prípady bakteriemickej hemofilovej pneumónie u detí vo vekovej skupine 0 – 5 rokov v populácii 8 okresov Slovenska s izoláciou Hib. Vo väčšine krajín sú akútne infekcie dolných ciest dýchacích (ALRI) vedúcou príčinou detskej úmrtnosti. WHO odhaduje, že v rozvojových krajinách je viac ako 30 % všetkých úmrtí u detí mladších ako 5 rokov spôsobených ALRI (3,7 milióna úmrtí ročne). Pomer úmrtí zapríčinených ALRI u určitej krajine má tendenciu byť vyšší, ako je celkový priemer v krajine s vysokou detskou mortalitou a byť nižší v krajinách s nižšou detskou mortalitou. CDC (Atlanta, USA) a WHO program na kontrolu akútnych respiračných ochorení (Ženeva, Švajčiarsko) zhrnuli epidemiológiu a etiológiu pneumónií v rozvojových krajinách. Z odhadovaných 3,7 miliónov úmrtí na ALRI u detí mladších ako 5 rokov v rozvojových krajinách CDC/WHO odhadujú, že 342 000 (9 %) je spôsobených Hib. Tento odhad Hib ALRI úmrtí je približne desaťnásobkom odhadovaného počtu úmrtí na Hib meningitídu u detí mladších ako 5 rokov v rozvojových krajinách. Keď interpretujeme tento globálny odhad záťaže Hib pneumóniou, je dôležité si uvedomovať, že percento bakteriálnej pneumónie spôsobenej Hib sa môže podstatne meniť v rôznych geografických oblastiach. Následne je ťažké rozhodnúť či globálny odhad záťaže Hib pneumóniou je vhodný pre špecifickú oblasť surveillancie alebo nie. Rozhodnutie sa robí použitím údajov podrobného štúdia etiologických agensov pneumónií u detí mladších ako 5 rokov v oblasti surveillancie. Pretože sú štúdie etiologickej diagnostiky pneumónie komplikované, nie je realistické predpokladať, že by takáto informácia bola dostupná. Záťaž Hib pneumóniou v oblasti surveillancie môže byť určená na základe WHO odhadov celkovej záťaže Hib pneumóniou z oficiálnych údajov o mortalite a z údajov zo surveillancie meningitíd. Prvým krokom pri určení týchto odhadov je stanoviť národnú záťaž mortality na ALRI u detí. V mnohých krajinách tieto údaje môžu byť k dispozícii z národných registrov smrti alebo mortality. Kde takéto registre nie sú k dispozícii, ALRI mortalita môže byť odhadnutá z celkovej

mortality všetkých prípadov u detí mladších ako 5 rokov. Pomer mortality spôsobenej ALRI rastie so stúpaním celkovej detskej mortality. Celková záťaž mortality na Hib pneumóniu môže byť odhadnutá vynásobením odhadu pre počet úmrtí na ALRI percentom pravdepodobne zapríčineným Hib (9 %). Na výpočet počtu prípadov Hib pneumónie z počtu úmrtí je potrebné deliť odhadnutý počet Hib ALRI úmrtí hodnotou 6 %, čo je odhad Hib pneumónie CFR (case fatality rate) uskutočnený CDC/WHO.

### 5. Hodnotenie protilátkovej odpovede po očkovaní konjugovanou vakcínou u detí a dojčiat

Na celom svete sú infekcie *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) považované za významnú príčinu inváznych ochorení predovšetkým u detí. Predtým, než sa začala bežne používať konjugovaná vakcína, boli Hib ochorenia najvýznamnejšou príčinou bakteriálnej meningitídy v priemyselovo vyspelých krajinách a podieľali sa významne na vysokom počte prípadov pneumónie zvlášť v rozvojových krajinách. Rozsiahle použitie Hib vakcíny viedlo k vymiznutiu inváznych Hib infekcií v mnohých krajinách. Na Slovensku je očkovanie proti Hib dostupné registrovanou monovalentnou očkovacou látkou (PRP-T; ActHib™, Aventis Pasteur, France) od roku 1992. V roku 1997 bolo povolené použitie tekutej diphtheria-tetanus-pertussis vakcíny (DTP) na obnovenie - rozpustenie lyofilizovanej Hib konjugovanej vakcíny, čo umožnilo tetravalentnú vakcináciu detí (DTP-PRP-T). Konjugovaná Hib vakcína bola odporúčaná pre základné očkovanie detí ako súčasť národného imunizačného programu v SR a používala sa celoplošne od apríla 2000. Od roku 1998 bola Hib konjugovaná vakcína podávaná spolu s tekutou diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) očkovacou látkou podľa národnej schémy (tri dávky podávané v 3., 5. a 11. mesiaci života), alebo podávaná ako jedna dávka v monovalentnej vakcíne pre vychytávacie očkovanie dojčiat (12 mesiacov až 5 rokov života) (6). Na základe retrospektívnej analýzy vzoriek sér od dojčiat a detí, ktoré boli očkované v rokoch 1998-1999, či už monovalentnou ActHib™ očkovacou látkou vrámci vychytávacieho očkovania dojčiat alebo v kombinácii s DTP vrámci základného očkovania („2+1“; 3, 5, 11) bolo potrebné zhodnotiť sérologickú odpoveď podľa plánovanej imunizačnej schémy pred zahrnutím tohto očkovania

do celoplošného programu garantovaného MZ SR. Pri použití vzoriek zozbieraných z NRC HI, boli identifikované tie deti, ktoré dostali Hib konjugovanú vakcínu v rôznych vakcinačných schémach v priebehu rokov 1998-1999. Krvné vzorky boli analyzované a bola stanovená koncentrácia anti PRP Hib protilátok triedy IgG komerčnou 6 bodovou kvantitatívnou imunoenzýmovou analýzou. Získali sme sérologické údaje o anti PRP Hib protilátkovej odpovedi v troch rôznych skupinách., ktoré boli hodnotené podľa typu očkovania: *vychytávacie očkovanie* bolo hodnotené na základe odpovede po jednej dávke monovalentnej vakcíny ActHib™ u detí vekovej skupiny 12 mesiacov až 5 rokov *neúplné základné očkovanie* bolo hodnotené odpoveďou po prvých 2 dávkach ActHib™ a DTP u detí, ktoré ho získali vrámci národnej imunizačnej schémy na odporúčanie pediatra alebo na žiadosť rodičov (10 týždňov života, + 6-10 týždňov, + 6-10 mesiacov) (3, 5, 11 mesiac života); *úplné základné očkovanie* bolo hodnotené ako odpoveď po všetkých 3 dávkach ActHib™ a DTP u dojčiat podané podľa schémy 3., 5., 11 mesiac. Výsledky boli analyzované programom EPI (verzia 6,04/CDC, WHO). *Základné očkovanie*: výsledky vzoriek 67 detí vo vekovej skupine 12 mesiacov – 5 rokov vakcinovanej jednou dávkou monovalentnej očkovacej látky boli k dispozícii na analýzu. Priemerne po 6 mesiacoch po prvej dávke monovalentnej Hib konjugovanej vakcíny, 95,6 % detí malo anti-PRP-Hib protilátky v koncentráciách  $\geq 0,15$  mg/l, a 94,1 % malo hladiny  $\geq 1,0$  mg/l. Priemerná hladina anti PRP Hib protilátok v tejto skupine bola 37,5 mg/l [hodnoty po vylúčení 6 hodnôt s extrémne vysokými hladinami protilátok ( $>500$  mg/l) bola 16,57 mg/l]. Stanovenie geometrického priemeru sérových koncentrácií anti-PRP Hib protilátok (GMC) v závislosti na dobe po očkovaní u 24 detí, ktoré dostali očkovaciu dávku vo veku 12 až 24 mesiacov života a od ktorých sme mali viac ako 1 vzorku krvi po očkovaní ukázalo, že hladina anti PRP Hib protilátok zostala vysoká a stála v priebehu sledovaného obdobia 40 – 50 týždňov po očkovaní. (7). Hladiny anti PRP Hib protilátok sa udržiavali nad stanovenou séroprotektívnou hladinou pre dlhodobú ochranu ( $\geq 1,0$  g/l) v priebehu celého sledovania. *Neúplné základné očkovanie (2 dávky)* – koncentrácie anti PRP Hib protilátok boli merané vo vzorkách sér od 30 dojčiat, ktoré dostali prvú 2 dávky základného očkovania Hib konjugovanou

očkovacou látkou a DTP podľa schémy 3., 5., 11. mesiac veku. V priemere menej ako 4 mesiace po 2. dávke vakcíny mali všetky deti séroprotektívne hladiny anti PRP Hib protilátok ( $\geq 0,15$  mg/l), a 53,3 % malo hladiny  $\geq 1,0$  mg/l. Priemerné koncentrácie hladiny protilátok boli 2,64 g/l (95 % CI, 0,17-12,08 g/l). Anti PRP Hib hladiny klesajú progresívne v čase po druhej dávke tejto imunizačnej série, ale udržiavajú sa nad minimálnou séroprotektívnou hladinou ( $\geq 0,15$  mg/l) minimálne 40 - 50 týždňov. **Úplné základné očkovanie (3 dávky)** – Súbor tvorilo 33 detí, ktoré mali minimálne jednu sérologickú analýzu po tretej dávke základného očkovania. V priemere 1 rok po tretej dávke základného očkovania 97 % dojčiat malo hladiny anti PRP Hib protilátok nad séroprotektívnou hladinou ( $\geq 0,15$  mg/l), a 57,6% malo koncentrácie ukazujúce na dlhodobú ochranu ( $\geq 1,0$  mg/l). Priemerná hladina anti PRP Hib protilátok bola 2,36 mg/l (95 % CI, 0,13 - 13,15 mg/l). Anti PRP Hib hladiny rástli až do 70. - 80. týždňa po kompletnom základnom očkovaní Hib konjugovanou vakcínou v tejto skupine detí. Hodnoty anti PRP Hib protilátok zostali vysoké a v hladinách prekračujúcich hodnoty potrebné pre zachovanie dlhodobej séroprotektivity ( $\geq 1,0$  mg/l) v období sledovania. Hladiny anti PRP Hib protilátok po jednej dávke monovalentnej Hib konjugovanej vakcíny (ActHib™) boli vysoké u detí vo vekovej skupine 12 mesiacov až 5 rokov. Koncentrácie zostávajú nad hladinou séroprotektivity minimálne 6 mesiacov po očkovaní bez dôkazu významného poklesu v priebehu sledovaného obdobia. Je možné, že hladiny protilátok mohli byť boosterované v priebehu sledovaného obdobia postupne prirodzenou expozíciou PRP antigénu, čo by ukazovalo, že sa u týchto detí vytvorila imunologická pamäť. Pri hodnotení odpovede na základné očkovanie či už v kombinácii alebo asociácii ActHib™ a DTP vakcíny podávanej v období 3., 5. a 11. mesiaca života, len 2 dávky konjugovanej vakcíny boli potrebné na poskytnutie séroprotektívnych hladín anti PRP Hib protilátok u všetkých analyzovaných detí. Priemerná hladina anti PRP Hib protilátok bola 2,64 mg/l (95 % CI, 0,17 - 12,08 mg/l), ale po 2. dávke hladiny protilátok postupne klesajú u sledovaných detí, geometrický priemer koncentrácií klesá pod séroprotektívnu hladinu po 40. - 50. týždni (0,15 mg/l). Tieto údaje demonštrovali potrebu podania 3. dávky v rámci tejto schémy a súhlasí so súčasnými

odporúčaniami vakcinačnej komisie pre 3. dávku základného očkovania podávanú 6 - 10 mesiacov (24 - 40 týždňov) po druhej. Približne jeden rok po ukončení kompletného základného očkovania Hib konjugovanou vakcínou a DTP, 97 % detí malo séroprotektívne hladiny protilátok a hodnoty GMC, ktoré boli podobné ako výsledky publikované vo Fínsku, kde 10 mesiacov po 3. dávke u detí očkovaných podľa schémy 4., 6., 14. mesiac života mali GMC anti PRP protilátok 4,82 mg/l, pričom 93 % malo titry 1,0 mg/l. Podobne výsledky z Nórska hovorili, že 1 mesiac po 3. dávke očkovania podľa schémy 3., 5., 11. mesiac bola anti PRP GMC 17,39 mg/l a 100 % detí malo séroprotektívne hladiny protilátok nad 1 mg/l (8). Je zaujímavé, že koncentrácia anti PRP Hib protilátok má tendenciu vzrastať v čase po poslednej dávke základnej imunizácie v skupine detí našej štúdie. Ak toto predstavuje odpoveď na prirodzenú expozíciu PRP antigénu, ako sme o tom hovorili vyššie u starších detí, dá sa predpokladať, že tretia dávka konjugovanej Hib vakcíny je dôležitá pre naštartovanie imunologickej pamäte na PRP antigén u detí.

#### 6. Nosičstvo *Haemophilus influenzae* typ b

Sledovanie výskytu kmeňov Hib z bežných materiálov TT (tampón z tonzil) a TN (tampón z nosa) u infekcií HCD (horných ciest dýchacích) bolo zahrnuté do surveillance práve z dôvodu sledovania výskytu nosičských a neinvazívnych kmeňov pred začatím očkovania, keďže vďaka tzv. herd efektu je po zavedení očkovania možné očakávať určité zníženie výskytu aj lokalizovaných infekcií akými sú otitis media, sinusitis približne o 5 %. Vplyv očkovania na výskyt otitíd nie je jednoznačný a u hemofilových infekcií má iné charakteristiky ako výskyt otitis media spôsobených kmeňmi *Streptococcus pneumoniae* po očkovaní pneumokokovou vakcínou. Nosičstvo Hib je v niektorých situáciách až viac ako 50 %-né – predovšetkým v uzavretých detských kolektívoch alebo etnikách. Výskyt týchto kmeňov má výrazný sezónny charakter rovnako ako nález Hib vo fyziologicky nesterilných materiáloch (TT, TN) odobratých v súvislosti s infekciou HCD. Oproti tomu výskyt invazívnych opuzdrených kmeňov a ochorení nimi vyvolaných je rozdelený rovnomerne v priebehu celého roka. Faryngeálne nosičstvo Hib je dôležité pre prenos Hib kmeňov, patogenézu infekcie a vývoj imunity proti baktérii. Úspech konjugovanej vakcíny je

sčasti spôsobený jej účinkom na nosičstvo v zmysle jeho redukcie. Aké sú možné mechanizmy ovplyvnenia slizničnej imunity Hib konjugovanou vakcínou? V krajinách, ktoré zaviedli celoplošné očkovanie detskej populácie bol zaznamenaný rýchly a prudký pokles Hib invazívnych ochorení až k takmer ich úplnému vymiznutiu. V niektorých krajinách bolo možné sledovať ochranný efekt Hib očkovania aj u neočkovanej časti detskej ohrozenej populácie, práve ovplyvnením nosičstva. Mnohé aspekty vplyvu očkovania na nosičstvo sú nevyjasnené. Nosič je osoba, u ktorej sa vyskytuje špecifické infekčné agens v organizme bez prítomnosti klinického ochorenia. Nosičstvo je stav, ktorý môže spôsobiť šírenie infekcie na rozdiel od latentnej infekcie, kedy latentný mikroorganizmus nie je prenosný. Nosičstvo Hib môže byť synonymom pre kolonizáciu Hib a je popisované ako prítomnosť životaschopných kmeňov na sliznici faryngu. Pretože nosičstvo je obvykle určované kultivačnými metódami, je jeho stanovenie priamo závislé na algoritme a úspešnosti mikrobiologických metód. Na urýchlenie odlišenia kmeňov *H. influenzae* a *H. parainfluenzae* je možné použiť Robertsovu pôdu. Na rýchle stanovenie nosičstva Hib sa používa agarová kultivačná metóda s antisérom podľa Michelsa. Nahromadenie detí, uzavreté populácie, vyšší počet súrodencov môžu byť sprievodnými charakteristikami pre vyššie percento Hib pozitívnych nálezov v skupine. Vplyvy výskytu symptómov infekcií HDC na percento pozitívity nosičstva je stále nejednoznačné a zdá sa, že sú ovplyvnené pohlavím, rasou aj sezonalitou. Aj keď mnoho detí je len prechodným nosičom kmeňa Hib, nosičstvo má tendenciu väčšinou pretrvávať týždne aj mesiace po infekcii. Interpersonálne šírenie si vyžaduje úzky kontakt a je veľmi pomalé, ovplyvnené napr. aj životnými podmienkami. Väčšina pacientov s Hib infekciou nemala kontakt s osobou s invazívnym ochorením (v priebehu surveillance na Slovensku od roku 1995-2002 sa vyskytli 2 prípady invazívnej meningitídy, kde bolo možné uvažovať o spoločnom zdroji, ten však nebol identifikovaný). Asymptomatickí nosiči sú najdôležitejším zdrojom infekcie. Neexistuje priamy a jednoznačný vzťah medzi percentom nosičov a šírením infekcie. Naviac organizmy Hib, ktoré sa izolujú z faryngu neobsahujú určitý faktor virulencie, ktorý sa našiel v izolátoch od pacientov s invazívnym ochorením (8). Individuálna

reakcia orgaizmu na individuálny Hib kmeň charakterizovaná vzájomným vzťahom imunitných mechanizmov pacienta a nástrojov patogenity spolu s mierou virulencie mikroorganizmu sú určujúce pre vznik individuálneho invázneho ochorenia. Práve prevaha individuálnych imunologických mechanizmov je pravdepodobnou príčinou toho, prečo invázna Hib meningitída nedosahuje epidemické rozmery (na rozdiel od neisseriovej meningitídy). Púzdro Hib je hlavným faktorom virulencie, antigénom, ktorý vyvoláva tvorbu protektívnych protilátok a cieľom protilátkovej imunity. Prítomnosť protektívnej imunity sa prirodzene objavuje v období po 2. roku života súvisí s expozíciou slizníc Hib alebo skrížene reagujúcim baktériam. Vysoké hladiny prirodzene získaných antikapsulárnych protilátok v sére súvisia aj s nosičstvom, ale nie je to jediný spôsob získania ochrany pred inváznym Hib ochorením. Spôsob akým kolonizácia zvyšuje hladinu anti PRP Hib protilátok nie je jasný. Špekuluje sa o absorpcii antigénu cez mukózu ako aj o prechode celej nepohyblivej baktérie cez bariéru tvorenú epitelialnými bunkami, bazálnou membránou, subepitelialným tkanivom a endotelom krvných ciev v priebehu kolonizácie, čím by sa umožnila krátka asymptomatická bakterémia a systémová protilátková odpoveď. Je možné, že Hib je fagocytovaný APC (antigén s prezentujúcimi bunkami), čo vedie k produkcii špecifických sérových aj slizničných protilátok. Ostatné slizničné povrchy môžu zohrávať úlohu v imunogenéze predovšetkým pri známej skríženej reaktivite s K100 antigénom

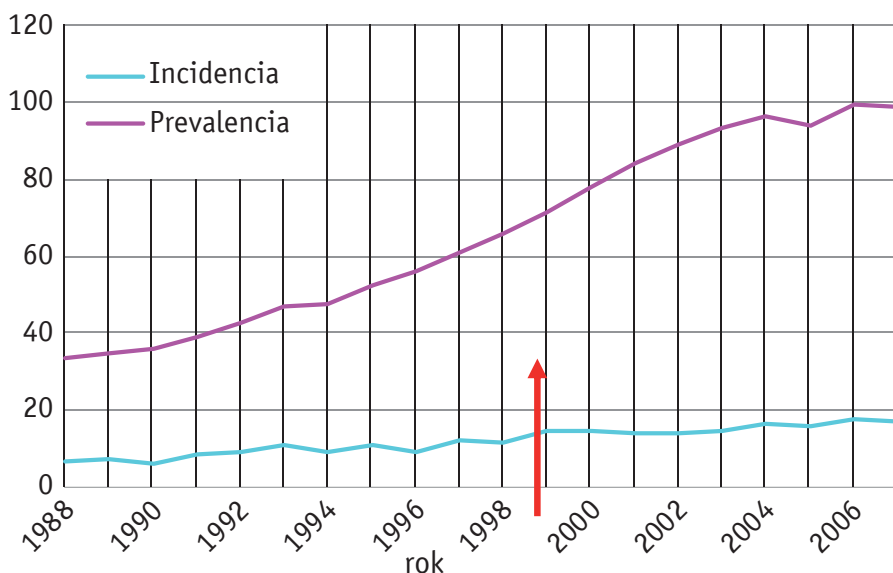
*E. coli*. Pred 2. rokom života Hib nosičstvo nevyvolá tvorbu protektívnych protilátok rovnako, ako očkovanie nekonjugovanou vakcínou. Táto vyvoláva tvorbu IgA protilátok v sekrétoch, ale nenej orofaryngeálne nosičstvo. Konjugovaná vakcína navodzuje vysoké hladiny anti PRP IgG protilátok. Uvažuje sa o tom, že vysoké sérové koncentrácie by mohli viesť k pasívnej transdukcii IgG protilátok na povrch sliznice. Niektoré experimenty ukázali, že je potrebná sérová hladina 7 mg/l na ovplyvnenie Hib kolonizácie. Novšie údaje hovoria, že hladina anti PRP IgG protilátok v slinách koreluje s hladinami IgG v sére po očkovaní. Sekrečné IgA anti PRP Hib protilátky sa našli v slinách detí, ktoré nemali detekovateľné sérové IgA protilátky. Zdá sa, že IgG anti PRP protilátky na slizniciach sú odvodené od sérových hladín, zataľ čo IgA protilátky sú aj lokálne produkované. Očkovanie konjugovanou vakcínou vyvolá prítomnosť IgG v sére aj v slinách, čo má priamy vplyv na navodenie stavu nosičstva, rovnako ako prítomnosť IgA slizničných protilátok, ktorých úloha zostáva menej jasná. Udržanie sa Hib na sliznici a nosičstvo, ako sa predpokladá, môže existovať pri hladinách anti PRP Hib protilátok nižších ako je stanovená hladina pre dlhodobý protektívny účinok (1mg/l). Akým spôsobom ovplyvňujú protilátky nosičstvo nie je stále celkom jasné (inhibícia príchytenia, opsonizácia a fagocytóza, priama baktericídna aktivita, stereotaktická inhibícia). Samotné mechanizmy baktericídnej aktivity séra však nevysvetľujú ovplyvnenie nosičstva. Nosičstvo totiž nebolo tak radikálne zmenené u nosičov

po zavedení očkovania, ako bol ovplyvnený výskyt inváznych ochorení. Vplyv očkovania sa zdá byť významnejší pri novej akvizícii kmeňa v procese kolonizácie v porovnaní s ovplyvnením procesu jeho eliminácie u nosičov. Význam očkovania na nosičstvo má význam predovšetkým v dramatickej zmene spôsobu Hib interpersonálneho prenosu vďaka zvýšeným hladinám IgG anti PRP protilátok v sére a mukózach.

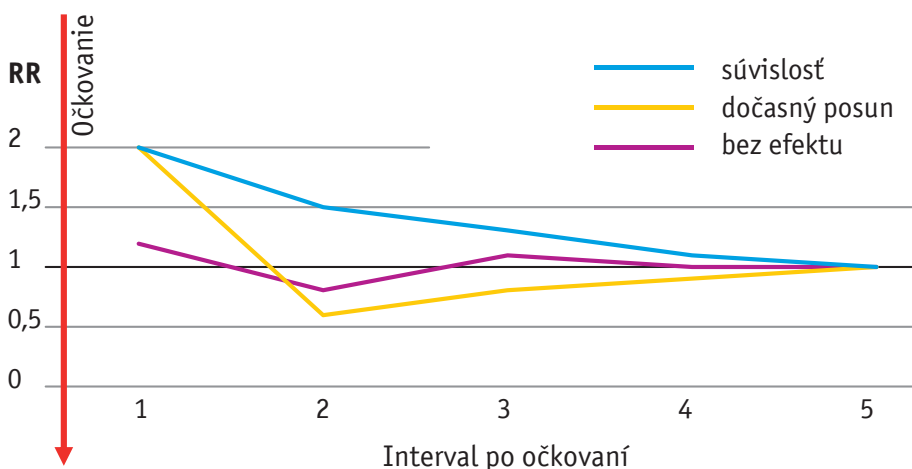
### 7. Hodnotenie zvýšeného výskytu autoimunitných ochorení po očkovaní – vplyv očkovania Hib konjugovanou vakcínou na vznik diabetu mellitus 1. typu (DM-1) u detí

Posledným celoplošne zavedeným očkovaním detského veku, ktoré býva terčom podozrenia z navodenia autoimunitného ochorenia DM-1 bolo očkovanie proti inváznym hemofilovým ochoreniam v roku 2001 konjugovanou vakcínou. Pred zavedením očkovania bola vykonaná celoslovenská surveillance, ktorá detailne zdokumentovala výskyt závažných hemofilových inváznych ochorení u detí vo veku 0 – 15 rokov. Jej výsledky ukázali na významný výskyt predovšetkým hemofilových meningitíd ovplyvňujúcich zdravie a úmrtnosť detskej populácie súvisiacich s ťažkými zdravotnými, ekonomickými a sociálnymi následkami. Od zavedenia očkovania došlo postupne k poklesu výskytu inváznych hemofilových infekcií, priamo úmernému počtu aplikovaných dávok očkovacej látky. V súčasnosti je výskyt hemofilových inváznych ochorení v očkovanej imunokompetentnej populácii nulový. Tieto úspechy v oblasti verejného zdravotníctva sú spochybňované správami z nelekárskych zdrojov o zvýšenom výskyte ochorenia DM-1 po zavedení tohto očkovania, pričom neraz aj lekári pod tlakom sugestívnych informácií nevedia zaujať jednoznačné stanoviská (9). Z údajov NRC HI v Žiline, EPI INFO UVZ SR a štatistickej ročenky sme identifikovali údaje o počte očkovaných detí proti hemofilovým inváznym ochoreniam, výskytu potvrdených inváznych hemofilových infekcií a výskyte diabetu mellitus 1. typu (DM-1) v populácii 0 až 14-ročných v SR v období rokov 1989 – 2007. Analýza získaných výsledkov v sledovanom období rokov 1989-2007 ukázala vzostup výskytu nových prípadov DM-1 vo vekovej skupine 0 až 14 rokov. Rovnaký trend vývoja - postupný vzostup incidencie a prevalence DM - 1 – bol zreteľný v rokoch pred zavedením očkovania (rok 1989), v čase

Obr. 4 Výskyt DM 1 v rokoch 1989 – 2007 vo vekovej skupine 0 – 14 r.



Obr. 5 Relatívne riziko po očkovaní



zavedenia očkovania (rok 2001) a 6 rokov po zavedení očkovania (rok 2007). Incidencia v jednotlivých obdobiach bola 6,7 - 11,1 - 17,2/100 000 a prevalencia sa pohybovala od 33,6 - 52,3 - 98,4/100 000). Vplyv zavedenia očkovania proti hemofilovým infekciám v roku 2001 nezmenil postupnosť krivky vývoja výskytu DM-1. Nebola zaznamenaná zmena v zmysle zošíkmenia mierne vzostupnej tendencie vývoja (Obr. 4). V poslednom zaznamenanom období (roky 2002 - 2007) je možné sledovať mierny pokles resp. ustálený stav vo výskyte nových prípadov DM-1 v sledovanej vekovej skupine (145 v roku 2002 resp. 146 v roku 2007). Napriek tomu, že v hodnotení prevalence a incidence ochorenia na DM-1 vo vekovej skupine 0 až 14-ročných je vidieť postupný nárast v celom sledovanom období (1989 až 2007), tendencia výskytu nových prípadov nie je ovplyvnená zavedením očkovania proti hemofilovým inváznym ochoreniam v roku 2001. Súvislosť medzi zavedením očkovania a výskytom autoimunitného ochorenia sa určuje na základe exaktných vedeckých postupov a štatistických analýz, ktorými sa určí relatívne riziko (RR) a jeho vývoj po zavedení očkovania, čím je možné určiť vzťah súvislosti, dočasného ovplyvnenia alebo neexistencie vplyvu (Obr. 5). Každé ochorenie by malo byť posudzované individuálne, komplexne a v súvislostiach.

S hemofilovými infekciami sa každodenne vo svojej praxi stretávajú pediatri, mikrobiológovia, otorhinolaryngológovia, infektológovia, epidemiológovia a všeobecní lekári. Nález predstaviteľov rodu *Haemophilus* v biologickom materiáli je veľmi častý a zhodnotiť jeho význam v etiopatogenéze nie je vždy jednoduché ani jednoznačné. Nález hemofilov vo vzorke z HCD môže

znamenat' prítomnosť kmeňa fyziologickej flóry u zdravého pacienta, u pacienta s vírusovými ochoreniami - nález fyziologickej flóry, alebo u pacienta s bakteriálnym ochorením nález len jedného z možných vyvolávateľov infekcie. Interpretácia vyžaduje skúsenosti a spoluprácu ošetrojúceho lekára a mikrobiológa. Mikroorganizmy zaraďované do rodu *Haemophilus* sú bežne prítomné na mukózných membránach HCD u človeka. Väčšinu týchto kmeňov tvoria kmene *H. parainfluenzae* a neopúzdrené kmene *H. influenzae*. Sú považované za významných predstaviteľov fyziologickej flóry s potenciálom podmieneného patogéna. V prípade uplatnenia sa ich patogenita vyvolávajú lokalizované infekcie (sínusitída, otitída) alebo sa uplatnia ako superinfikujúce agensy na primárne poškodennej sliznici (sekundárne pneumónie, bakteriálna superinfekcia pri vírusovom ochorení dýchacích ciest, bronchiectázie alebo cystickej fibróze). Asi 5 % kmeňov tvoria opúzdrené kmene *H. influenzae* so schopnosťou prieniku do hlbších štruktúr a do krvi. Toto percento sa výrazne zvyšovalo v kolektívnych zariadeniach u neočkovanej populácie. Tieto môžu následne byť zdrojom závažných infekcií súvisiacich s bakteriáliou: meningitída, epiglotitída, celulitída, primárne pneumónie, artritída. 2 - 4 % je nosičstvo kmeňov *Haemophilus influenzae* typ b (Hib), ktoré sú najvirulentnejšie a uplatňujú sa vo viac ako 95 % invázných hemofilových infekcií. Ich nosičstvo v uzavretých kolektívoch sa odhaduje až na 50 %. Príčinou zvýšenej virulencie opúzdrených kmeňov je ich polysacharidové púzdro (polyribózofosfátové u Hib). Imunitná odpoveď na polysacharidové antigény - tzv. na T bunkách nezávislé antigény - je charakterizovaná tvorbou

protilátok triedy IgM, nedostatočnou stimuláciou imunologickej pamäte a s tým súvisiacou nedostatočnou protektivitou vytvorených protilátok. Do 2. roku života sa nezrelosť imunitného systému podieľa na významnej vekovej predispozícii k výskytu invázných ochorení spôsobených baktériami s polysacharidovým puzdrom. Individuálne rozdiely u jednotlivcov a u sértypov baktérií sú zrejme. Typický je výskyt hemofilových invázných infekcií vyvolaných Hib, kedy po eliminácii materských protilátok v sére dieťaťa je ich výskyt najvyšší vo veku od 3. mesiaca až do 2. roku života. Hemofilové infekcie boli v období pred zavedením očkovania aj na Slovensku problémom (10). Bolo ale potrebné zdokumentovať situáciu. Z tohoto dôvodu bolo 15. 8. 1995 MZ SR zriadené Národné referenčné centrum pre hemofilové infekcie so sídlom na Štátnom zdravotnom ústave v Žiline a od rovnakého dátumu MZ SR vyhlásilo celoslovenskú selektívnu surveillanciu hemofilových infekcií. (Odborné usmernenie 1995). Výsledkom viac ako 5-ročnej práce v tejto oblasti bolo zavedenie celoplošného očkovania proti hemofilovým inváznym ochoreniam v rámci pravidelného očkovania detskej populácie od 1. 4. 2000. Vo všetkých oblastiach, kde bolo zavedené očkovanie konjugovanou vakcínou proti Hib, vyvolalo dramatický pokles invázných ochorení vyvolaných týmito mikroorganizmami. Nedostatok informácií o zaťaženosti populácie týmito ochoreniami, rovnako ako potreba zväžiť ekonomické prostriedky nevyhnutné k celoplošnému očkovaniu v súvislosti s priamymi a nepriamymi (zdravotnými, psychologickými, sociálnymi, pedagogickými a ekonomickými) následkami po prekonaní invázneho ochorenia, je vždy určitou brzdou v rozhodovaní konaní takéhoto rozsahu. Pre obdobie po zavedení celoplošného očkovania dojsť konjugovanou vakcínou je potrebné nielen zabezpečiť vysokú preočkovanosť, ale v tejto súvislosti upraviť postup a úlohy pre mikrobiologické spracovanie a hodnotenie. Po zavedení Hib vakcinácie detí je možné očakávať dramatický pokles chorobnosti detskej populácie v priebehu niekoľkých rokov a perspektívne dosiahnutie nulového výskytu. Avšak nebolo možné vylúčiť, že pod vplyvom očkovania malých detí nedôjde k presunu Hib invázných infekcií do vyšších vekových skupín. Bolo potrebné a stále je žiaduce zabezpečiť epidemiologické vyšetrenie a laboratórnu diagnostiku suspektných Hib invázných ochorení nielen

u očkovaných, ale i u neočkovaných detí. V roku 2001 došlo k výraznému poklesu zaslaných vzoriek biologického materiálu od suspektných Hib infekcií do NRC HI. Nakoľko aj vďaka rozsiahlej surveillancii bola diagnostika hemofilov po úroveň sérotypu rozšírená do terénnych laboratórií, je veľmi dôležité prípadné ochorenia nahlásiť do EPISu a podrobne sa mu venovať.

### Záver

Výsledkom viac ako 5-ročnej práce celej skupiny mikrobiológov, pediátrů, epidemiológov a pracovníkov MZ SR v tejto oblasti bolo zavedenie celoplošného očkovania proti hemofilovým inváziám ochoreniam v rámci pravidelného očkovania detskej populácie od 1. 4. 2000. Vzhľadom na túto skutočnosť sme sa u detí stále menej stretávali s baktériou *Haemophilus influenzae typ b* a u očkovanej populácie v 2. roku od zavedenia celoplošného očkovania nedošlo k výskytu ochorenia. Výskyt takéhoto kmeňa z klinického materiálu dnes už nie je každodenným nálezom (zlyhanie očkovania, neimunizovateľný jedinec, nezodpovedajúci jedinec). Nepotvrdil sa ani výskyt iných opuzdrených kmeňov a, c, d, e, f vo vyššom percente ako pred zavedením očkovania (fenomén replacementu).

Nie je možné ignorovať častý výskyt rôznych autoimunitných ochorení v populácii aj detského veku. Každé ochorenie je záťažou, či už individuálnou alebo spoločenskou, a odhaľovanie príčin ochorení je jednou z úloh lekárov. Príčiny vzniku autoimunitných ochorení nie sú zvyčajne jednoznačné ani priamočiare. Autoimunitné ochorenia vznikajú ako zlyhanie individuálneho imunitného systému navodené rôznou antigénnou, genetickou, environmentálnou alebo inou záťažou, s ktorou sa stretáva v priebehu života v rôznych kombináciách a intenzite. Vyčlenenie očkovania, ako príčiny vzniku autoimunitných ochorení, je nezodpovedným a odborne nepodloženým hazardom s úsilím dlhodobého boja v oblasti infekčných ochorení, v ktorej sa podarilo eliminovať smrteľné a devastujúce infekcie, aj to len v krajinách s vyspelým systémom verejného zdravotníctva.

### Literatúra

1. Atkinson W, Humiston S, et al. Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases. 5th. Ed. Atlanta: Public Health Service CDC; 1999.
2. Levine OS, Schwartz B. The rationale for population-based surveillance for *Haemophilus influenzae typ b* meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17(9 Suppl):S195-8.
3. Mulholland K. Maternal immunization with

Hib polysaccharide T conjugate vaccine. *JAMA.* 1996;275:15.

4. WHO Generic protocol for population based surveillance of *Haemophilus influenzae typ b*. Global programme for vaccines and immunization. Vaccine Research and Development. WHO. Geneva. 1996.

5. Noah N, Henderson B. Surveillance of bacterial meningitis in Europe 1999/2000. The European Bacterial Meningitis Surveillance Project. PHLS Communicable Disease Surveillance Center. London. 2002.

6. Carlsson RM, Claesson BA. Safety and immunogenicity of combined DTaPHib vaccine – *Haemophilus influenzae typ b* vaccine administered at 2-4-6-13 or 3-5-12 months of age. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:1026-33.

7. Kurikka S, Kayhty H, et al. Immunologic priming by one dose of *Haemophilus influenzae typ b* conjugate vaccine in infancy. *J Infect Dis.* 1995;172:1268-72.

8. Peltola H. *Haemophilus influenzae typ b* disease and vaccination in Europe: lessons learned. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:S126-32.

9. DeStephano F, Mullooly JP. Vaccine Safety Datalink Team: Childhood vaccination timing and risk of type I. diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2001;108(6):E112.

10. Pickering LK. 2003 Red book: Report of Committee on Infectious Diseases. 26th Edition, Elk Grove Village. In: American Academy of Pediatrics. 2003. p.66-98

MUDr. Elena Nováková, Ph.D.

Ústav mikrobiológie a imunológie JLF UK

Sklabinská 26

037 53 Martin

e-mail: Elena.Novakova@jfmmed.uniba.sk

## Jsou v České republice hlášena všechna onemocnění tuberkulózou u hospitalizovaných pacientů? Výsledky porovnání údajů Národního registru hospitalizovaných s údaji Registru tuberkulózy.

### Are all cases of tuberculosis in hospitalized patients reported in the Czech Republic? Results of National Registry of Hospitalized Patients and Tuberculosis Registry record-linkage.

MUDr. Jiří Wallenfels<sup>1</sup>, MUDr. Kateřina Szpaková<sup>1</sup>, Eliška Vanková<sup>2</sup>, Mgr. Ing. Jan Žofka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou, FN Na Bulovce, Praha

<sup>2</sup>Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR

#### Souhrn:

Tuberkulóza patří mezi povinně hlášená onemocnění. Údaje o všech hlášených tuberkulózně nemocných se monitorují a vyhodnocují v rámci Registru tuberkulózy. Tuberkulóza též podle českých právních předpisů patří mezi nemoci, u kterých má být vždy nařízena hospitalizace. Každá ukončená hospitalizace podléhá hlášení do Národního registru hospitalizovaných, včetně uvedení hospitalizační diagnózy. Porovnáním dat obou registrů byla zjištěna 97% kompletnost hlášení tuberkulózy v České republice v roce 2008. Výsledek je třeba interpretovat opatrně s přihlédnutím k řadě v práci diskutovaných limitací.

**Klíčová slova:** Česká republika, kompletnost hlášení, Národní registr hospitalizovaných, Registr tuberkulózy, tuberkulóza

#### Summary:

Tuberculosis belongs among mandatory reported diseases. Data of all tuberculosis patients are monitored and evaluated in the Tuberculosis Registry. According to Czech legislation, patients diagnosed with tuberculosis should always be hospitalized. Every terminated hospitalization is subject to notification into the National Registry of Hospitalized Patients, including hospitalization diagnosis. The data of both registries were compared and it was found out that the completeness of tuberculosis notification in the Czech Republic was 97% in 2008. The result should be carefully interpreted considering several limitations discussed in the paper.

**Keywords:** Czech Republic, completeness of notification, National Registry of Hospitalized Patients, Tuberculosis Registry, tuberculosis

*Vakcinologie 2011;5:151-3.*

#### Úvod

Tuberkulóza (TBC) patří mezi onemocnění podléhající povinnému hlášení dle zákona (1, 2). Od roku 1981 je dohled nad TBC, tj. hlášení TBC a epidemiologické hodnocení sebraných dat, uskutečňován zřízením Registru TBC (3). Analýza sebraných dat však sama o sobě nestačí k odhadu skutečné incidence TBC, neboť nepočítá s případy, které nebyly do Registru TBC nahlášený. Do Registru TBC se tak nedostanou záznamy o tuberkulózně nemocných, kteří:

1. nemají (či mají velmi omezený) přístup ke zdravotní péči (např. bezdomovci žijící mimo jakýkoliv civilizační vliv, někteří nepojištění cizinci, ilegální imigranti apod.),

2. sice přístup ke zdravotní péči mají, ale lékaře nevyhledají,

3. lékaře vyhledají, TBC však u nich přesto není diagnostikována,

4. jsou sice jako TBC diagnostikováni, ale nejsou v rozporu s předepsanými postupy z nejrůznějších důvodů do Registru TBC nahlášení (4).

Kvantifikace uvedených skupin tuberkulózně nemocných, jejichž záznamy chybí v Registru TBC, je velmi obtížná. V práci se autoři zabývají pouze poslední skupinou, tj. nemocnými, u kterých byla TBC diagnostikována. Pro posouzení kompletnosti hlášení TBC v této skupině nemocných je v odborné literatuře doporučováno porovnání dat pacientů v souvisejících registrech (4, 5).

Využit je v tomto případě Národní registr hospitalizovaných, a to vzhledem k tomu, že TBC podle českých právních předpisů patří mezi nemoci, u kterých má být vždy nařízena hospitalizace (1, 2).

#### Metodika

V prvním kroku Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR jako správce a zpracovatel Národního registru hospitalizovaných a zpracovatel Registru TBC na celostátní úrovni provedl automatické porovnání rodných čísel osob evidovaných v Národním registru hospitalizovaných v roce 2008 s diagnózou TBC (A15–A19, J65 podle 10. revize Mezinárodní klasifikace

nemocí) na kterékoliv pozici hlášení (včetně TBC jako příčiny smrti) s rodnými čísly osob evidovaných v Registru TBC v období let 2000–2009. V Registru TBC se sledují všechny osoby, u kterých byla na území České republiky zjištěna aktivní TBC (nebo jiná mykobakteriáza) (6). Hlášení do Národního registru hospitalizovaných podléhá každá ukončená hospitalizace na jednom lůžkovém oddělení zdravotnického zařízení ústavní péče bez ohledu na způsob přijetí a ukončení (propuštění, překlad, úmrtí) (7). V případě více hospitalizací byla zohledněna pouze první hospitalizace, kde diagnóza TBC je uvedena jako základní hospitalizační diagnóza (tj. hlavní důvod pro hospitalizaci) a/nebo jako příčina smrti. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR poté seznam nepropojených rodných čísel osob evidovaných v Národním registru hospitalizovaných omezil na rodná čísla osob, kde diagnóza TBC je uvedena jako základní hospitalizační diagnóza a/nebo jako příčina smrti. Konečně Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR z důvodu ochrany osobních dat u každého rodného čísla odstranil jeho koncovku, z datové části rodného čísla vygeneroval datum narození a pohlaví (v některých případech u osob s nestandardním rodným číslem toto nebylo možné) a spolu s dalšími vybranými údaji z Národního registru hospitalizovaných (identifikační a pořadové číslo zařízení, kód obce trvalého pobytu, příslušnost k Evropské unii, datum přijetí, základní diagnóza, datum ukončení hospitalizace a způsob ukončení hospitalizace) tyto údaje předal Národní jednotce dohledu nad TBC k přešetření.

V druhém kroku Národní jednotka dohledu nad TBC podle číselníků Českého statistického úřadu doplnila do seznamu název zdravotnického zařízení a název obce trvalého pobytu a provedla tentokrát ruční porovnání seznamu s Registrem TBC. Nenalezené záznamy podle kraje zdravotnického zařízení poté rozeslala na protiepidemiická oddělení spádových krajských hygienických stanic (hlášení do Registru TBC jsou pořizována právě na krajských hygienických stanicích), příp. vedoucím pneumologům příslušných zdravotnických zařízení. Ti byli požádáni, aby pomocí nemocničních informačních systémů osoby identifikovali a na základě údajů v zdravotnické dokumentaci diagnózu TBC uvedenou v Národním registru hospitalizovaných potvrdili, nebo vyvrátili. Konečně u osob s potvrzenou diagnózou TBC doplnili do seznamu jméno, příjmení,

rodné číslo a druh lůžkového oddělení, příp. opravili diagnózu TBC, uvedli, zda byla TBC kultivačně ověřena, zda byla TBC nahlášena do Registru TBC (a Národní jednotka dohledu nad TBC záznam o ní nenašla) a uvedli příp. důvod nenahlášení TBC do Registru TBC. Doplněný seznam poté odeslali zpět Národní jednotce dohledu nad TBC.

V třetím kroku Národní jednotka dohledu nad TBC ze seznamu vybrala záznamy osob s potvrzenou diagnózou TBC a jejich identifikační údaje podruhé ručně (nyní již s využitím jména, příjmení a rodného čísla) porovnávala s Registrem TBC.

### Výsledky

Celkem je v Národním registru hospitalizovaných v roce 2008 evidováno 1855 osob s diagnózou TBC na kterékoliv pozici hlášení (včetně TBC jako příčiny smrti). Z nich 1073 má diagnózu TBC uvedenu jako základní hospitalizační diagnózu (tj. hlavní důvod pro hospitalizaci) a/nebo jako příčinu smrti. Z tohoto počtu 1073 osob se v Registru TBC v období let 2000–2009 podařilo nalézt záznamy o 887 z nich. Zbývajících 182 osob nebylo do Registru TBC v tomto období nahlášeno, 4 osoby se nepodařilo identifikovat. Ze 182 do Registru TBC nenahlášených osob se o aktivní TBC jednalo v 29 případech, ve 153 případech o aktivní TBC nešlo.

Znamená to, že z 916 osob evidovaných v Národním registru hospitalizovaných v roce 2008 s ověřenou diagnózou TBC jako základní hospitalizační diagnózou a/nebo jako příčinou smrti je 887 (96,8 %) evidováno též v Registru TBC v období let 2000–2009 (kompletnost Registru TBC).

Tuberkulózně nemocní neevidovaní v Registru TBC byli hospitalizováni celkem v 14 zdravotnických zařízeních (v 86 % na plicním oddělení, resp. oddělení TRN), přičemž z jednoho z nich se rekrutuje 9 případů (31 %) do Registru TBC nenahlášené TBC.

Z nenahlášených TBC se v 19 případech jedná o plicní TBC, v 10 případech o mimoplicní TBC. Kultivačně pozitivních je 5 TBC, v 24 případech jde o kultivačně negativní TBC. Důvody nenahlášení jsou opomenutí buď na straně zdravotnického zařízení, kde byl nemocný hospitalizován, nebo na straně krajské hygienické stanice, příp. se důvod nepodařilo zjistit.

### Diskuze

Zjištěný výsledek kompletnosti hlášení TBC do Registru TBC za rok 2008 na celostátní úrovni (96,8 %) je solidní a odpovídá výsledku kompletnosti hlášené kultivačně pozitivní TBC do Registru TBC (99,1 %) zjištěného porovnáním údajů Informačního systému bacilární TBC (registru pozitivních výsledků mykobakteriologických vyšetření) s údaji Registru TBC (8).

Zdánlivě přeci jen o něco nižší kompletnost Registru TBC zjištěná porovnáním Národního registru hospitalizovaných s Registrem TBC vs. Informačního systému bacilární TBC s Registrem TBC je daná odlišnostmi Národního registru hospitalizovaných a Informačního systému bacilární TBC. Hlavní předností Národního registru hospitalizovaných ve vztahu ke zjišťování kompletnosti Registru TBC je skutečnost, že v Národním registru hospitalizovaných jsou na rozdíl od Informačního systému bacilární TBC evidovány i osoby s kultivačně negativní TBC a dále nezávislost Národního registru hospitalizovaných a Registru TBC. Oproti tomu Informační systém bacilární TBC a Registr TBC jsou propojeny v jeden celek a krajský konzultant TBC má průběžně navzájem porovnávat údaje v obou registrech (Registr TBC vs. Informační systém bacilární TBC a Informační systém bacilární TBC vs. Registr TBC) a řešit vzniklé nesrovnalosti (9). S tím souvisí i zjištěný významně vyšší podíl nenahlášených kultivačně negativních TBC.

Nevýhodou Národního registru hospitalizovaných pro účely zjišťování kompletnosti Registru TBC je, že v něm nejsou evidovány osoby s diagnostikovanou TBC, které nebyly hospitalizovány. Jde především o část osob, u kterých vůbec nebyla zahájena antituberkulózní léčba (osoby s TBC zjištěnou až při pitvě, osoby vyhýbající se hospitalizaci), příp. případy, kdy je antituberkulózní léčba zahájena ambulantně. Dalším nedostatkem Národního registru hospitalizovaných je vysoký podíl falešně pozitivních diagnóz. Jde často o případy, kdy je nemocný přijat k hospitalizaci s podezřením na TBC, v Národním registru hospitalizovaných je evidován s diagnózou TBC a takto evidován zůstává i v případě vyloučení aktivní TBC. To je i důvod, proč byly přešetřeny jen v Registru TBC nenalezené záznamy Národního registru hospitalizovaných s diagnózou TBC jako základní hospitalizační diagnózou a/nebo jako příčinou smrti. Tento postup byl zvolen s vědomím, že některé



z diagnóz TBC uvedených v Národním registru hospitalizovaných na další pozici hlášení (nikoliv jako základní hospitalizační diagnóza) mohou být skutečně aktivní TBC. V případě jejich nahlášení do Registru TBC pak zvolený postup vede k snížení vypočítané kompletnosti Registru TBC a naopak. Stejný efekt má nahlášení TBC do Registru TBC u osoby evidované v Národním registru hospitalizovaných s jinou diagnózou než TBC, nebo dokonce v Národním registru hospitalizovaných neevidované.

Výsledky je třeba interpretovat opatrně s vědomím mnoha limitací, které práce má. Jak bylo zmíněno již v úvodu, použitá metodika vůbec neumožňuje odhadnout podíl nediagnostikovaných TBC. Autoři byli nuceni se při přešetření v Registru TBC nenalezených záznamů TBC v Národním registru hospitalizovaných spolehnout na zjištění pracovníků protiepidemických oddělení krajských hygienických stanic a pneumologů příslušných zdravotnických zařízení v celé České republice. Je pravděpodobné, že při takovém množství subjektů nebylo šetření prováděno vždy se stejnou pečlivostí a kompetentností.

Automatickým porovnáním rodných čísel osob evidovaných v Národním registru hospitalizovaných v roce 2008 s diagnózou TBC s rodnými čísly osob evidovaných v Registru TBC v období let 2000 (počátek Registru TBC v dnešní podobě) – 2009 mohlo dojít k falešnému spárování rodných čísel osob evidovaných v Registru TBC před rokem 2008, u kterých se aktuálně jedná

o recidivu (dříve léčené onemocnění). Rodná čísla osob evidovaných v Národním registru hospitalizovaných byla automaticky porovnána s rodnými čísly osob evidovaných v Registru TBC bez ohledu na to, zda jsou osoby hlášeny do Registru TBC pro diagnózu TBC nebo jiné mykobakteriízy. I tato skutečnost vede k falešnému spárování rodných čísel, i když zde (až na vzácné případy diagnózy TBC a jiné mykobakteriízy u jedné osoby) o TBC nejde. Vede to však k určitému (velmi malému) nadlepšení procentuálního vyjádření kompletnosti Registru TBC.

### Závěr

Práce potvrdila možnost využití Národního registru hospitalizovaných pro posouzení kompletnosti hlášení TBC i v podmínkách České republiky. Pouze o 0,4 % osob evidovaných v Národním registru hospitalizovaných s diagnózou TBC nebyla zjištěna žádná informace. Podle očekávání je míra kompletnosti hlášení do Registru TBC vysoká (97 %) s tím, že výsledek je třeba interpretovat opatrně s přihlédnutím k řadě v práci diskutovaných limitací. Potěšitelné je, že závažnější nedostatky v hlášení byly zjištěny pouze v minimu zdravotnických zařízení. Připomenutí a vysvětlení povinnosti hlásit případy TBC v těchto zařízeních bylo jedním ze základních cílů této práce.

### Poděkování

Autoři děkují všem, kteří se podíleli na dohledání údajů osob neevidovaných

v Registru TBC. Bez jejich pomoci by práce nemohla být uskutečněna.

### Literatura

1. Zákon č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů.
2. Vyhl. č. 195/2005 Sb., kterou se upravují podmínky předcházení vzniku a šíření infekčních onemocnění a hygienické požadavky na provoz zdravotnických zařízení a ústavů sociální péče.
3. Homolka J, Votava V. Tuberkulóza. Praha: Karolinum; 2003. p. 80.
4. TB Impact Measurement: Policy and recommendations for how to assess the epidemiological burden of TB and the impact of TB control. (Stop TB policy paper; no. 2). Geneva, World Health Organization, 2009, WHO/HTM/TB/2009.416.
5. Hest NAH, Smit F, Baars HWM, et al. Completeness of notification of tuberculosis in the Netherlands: how reliable is record-linkage and capture-recapture analysis? *Epidemiol Infect.* 2007;(135):1021-9.
6. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky. Registr tuberkulózy: Pokyny pro vyplňování a sběr vstupních dat. Metodika NZIS 58. ÚZIS ČR, 1999.
7. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky. Národní registr hospitalizovaných: Pokyny k obsahu datové struktury. Závazné pokyny NZIS, verze 002-20070101/2. ÚZIS ČR.
8. Wallenfels J. Jsou v České republice hlášena všechna onemocnění bakteriologicky ověřeno tuberkulózu? *Vakcinologie.* 2010;(4):150-4.
9. ICZ. a.s. Registr tuberkulózy, Uživatelská příručka (září 2010, verze 5.1).

MUDr. Jiří Wallenfels

Národní jednotka dohledu nad tuberkulózu FN Na Bulovce

Budínova 2

180 81 Praha 8

tel.: 266 082 052

e-mail: jiri.wallenfels@fnb.cz

## Vakcinace proti poliomyelitidě – aktualizace

### Vaccination against poliomyelitis – update

MUDr. Jitka Částková, CSc.

Státní zdravotní ústav Praha, Centrum epidemiologie a mikrobiologie

#### Souhrn:

Globální polioeradikační iniciativy zahájila Světová zdravotnická organizace (WHO) v roce 1988. Česká republika se připojila v roce 1991. Ze šesti regionů WHO byly dosud certifikovány jako prosté poliomyelitidy, „polio-free“ tři regiony: Region Amerika v roce 1994, Region Západní Pacifik v roce 2000 a Region Evropa v roce 2002. V těchto regionech necirkulují indigenní divoké kmeny polioviru. Do konce roku 2010 byl celosvětový počet paralytických případů poliomyelitidy redukován o více než 90 %. Stále existují 4 země s endemickým výskytem, ve kterých přenos divokého polioviru nebyl nikdy přerušen (Afghánistán, Pákistán, Indie, Nigérie). Epidemické výskyty byly hlášeny z řady dalších států tří regionů WHO (Afrika, Asie, Evropa). Živá atenuovaná orální trivalentní poliovakcína (tOPV) byla doporučena jako vakcína volby v programu polioeradikace. V posledních letech jsou především v rámci masových imunizačních kampaní používány mono a bivalentní OPV. Důvodem pro nahrazení OPV v řadě zemí inaktivovanou poliovakcínou (IPV) byla rizika spojená s aplikací OPV. K rozšíření IPV přispěla i výroba kombinovaných vakcín, jejichž jednou ze složek je IPV.

**Klíčová slova:** poliomyelitida, vakcinace, tOPV, bOPV, mOPV, IPV

#### Summary:

The World Health Organization (WHO) launched the Global Polio Eradication Initiative in 1988. The Czech Republic joined the Initiative in 1991. Three of the six WHO regions were certified polio-free: Region of the Americas in 1994, Western Pacific Region in 2000 and European Region in 2002. In these WHO regions, there is no circulation of indigenous wild poliovirus (WPV) strains. By the end of 2010, the worldwide incidence of paralytic polio was reduced by more than 90%. Only four countries in the world (Afghanistan, Pakistan, India, and Nigeria) where transmission of wild poliovirus has never been interrupted remain polio endemic. Epidemic outbreaks of polio have been reported from a variety of countries of three WHO regions (Africa, Asia, and Europe). Live attenuated trivalent oral polio vaccine (tOPV) has been recommended as the vaccine of choice in the polio eradication programme. In the last years, monovalent and bivalent OPVs have been used primarily in mass immunization campaigns. The reason for switching from OPV to inactivated polio vaccine (IPV) in a number of countries was the risk associated with OPV. The widespread use of IPV was enhanced by the production of combination vaccines that include IPV as a component.

**Keywords:** poliomyelitis, vaccination, tOPV, bOPV, mOPV, IPV

*Vakcinologie 2011;5:154-66.*

Ve dnech 28. – 29. června 2010 se v Kodani konalo 23. shromáždění Evropské Regionální Certifikační Komise (RCC) pro eradikaci poliomyelitidy. Na programu byl přehled nejnovějších informací, týkající se národních polioeradikačních programů a aktivit v oblasti laboratorního containmentu (řádného uchovávání, případně zničení divokých poliovirů) všech členských států WHO Evropského regionu. Pozornost byla především zaměřena na potenciální nebezpečí importu divokého polioviru (WPV – Wild Poliovirus) do Regionu. Obavu způsobila epidemie poliomyelitidy v Tádžikistánu, vyvolaná v roce 2010 typem 1 poliovirů importovaného ze severní Indie (1).

#### Původce onemocnění

Poliomyelitida je akutní infekční onemocnění, vyvolané 27 – 30 nm velkým neobaleným virem. Jeho genetická informace je kódována jednořetězcovou RNA pozitivní polarity (+ssRNA). Patří do rodu *Enterovirus*, čeledi *Picornaviridae*. Podle antigenního složení povrchových proteinů kapsidy se dělí na tři imunologicky odlišné typy, označované 1, 2, 3 – PV1, PV2, PV3. Pro rozlišení jednotlivých typů viru se používá virus neutralizační test pomocí specifických antisér, výsledky lze potvrdit polymerázovou řetězovou reakcí (RT-PCR) (2, 3, 4).

#### Zdroj – rezervoár

Jediným přirozeným hostitelem viru, tedy i zdrojem nákazy, je člověk, a to bez ohledu na formu onemocnění. Experimentálně se podařilo infikovat některé opice a poloopice, z epidemiologického hlediska to však nepředstavuje významný jev.

#### Inkubační doba

Nejčastěji 7 – 14 dní, popsáno 3 – 35 dní (5).

#### Přenos

Virus se přenáší nejčastěji přímo fekálně-orální cestou, v prvních dnech infekce též



**Obr. 1** Železné plíce při záchraně životů dětí v Pákistánu (BBC, 2007)  
Realita chudých rozvojových zemí



kapénkovou cestou, ale i nepřímo předměty kontaminovanými stolicí, potravou, vodou (2). K šíření přispívá nízký hygienický standard. Uvažovalo se i o pasivním přenosu polioviru létajícím hmyzem ze stolic infikovaných osob na potraviny (6).

### Formy onemocnění

Inaparentní, nespecifická horečnatá onemocnění, aseptické meningitidy, paretické formy s častou následnou trvalou invaliditou, případně s úmrtím v důsledku bulbární paralýzy (5, 7, 9).

Paretické formy vznikají asi u 1 % infikovaných, smrtelnost se u těchto forem pohybuje mezi 2 – 20 % a výrazně stoupá s věkem. K úzdravě nemocných paretickou formou dochází pouze v 15 – 30 %, ostatní přežívají s následnou trvalou invaliditou, s obrnami, atrofiemi, deformitami v důsledku poškození motorických

buněk předních rohů míšních. Typickou neurologickou manifestací paralytické poliomyelitidy jsou akutní chabé parézy (AFP, acute flaccid paralysis) končetin, převážně dolních. Bývají asymetrické, s vymizelými šlachovými reflexy, bez ztráty citlivosti a bez parestezií (2, 5, 7, 9). Opakovaně je popisován tzv. postpoliomyelitický syndrom, kdy u pacientů, kteří prodělali paretickou formu onemocnění, dochází za 20 – 40 let po relativní stabilizaci k zhoršování zdravotního stavu, k postupující atypické formě spinální svalové atrofie, k bolestem, respiračním obtížím, únavě. Onemocnění není vyvoláno reprodukci viru, patogenezí není známa (10,11). Molekulární metody by na základě identifikace celulárních receptorů polioviru mohly přispět k lepšímu porozumění patofyziologie polio infekce (12).

### Vnímavost

Všeobecná, po všech formách infekce vzniká typově specifická celoživotní imunita. Infekce jedním typem viru neposkytuje imunitu proti druhým dvěma typům. Chirurgický zákrok, nadměrná námaha, poranění v prodromálním stádiu zvyšují riziko vzniku chabých paréz (13, 14).

### Terapie

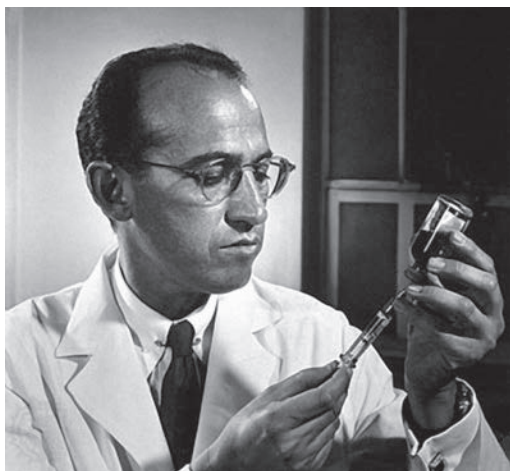
Neexistuje kauzální léčba, pouze symptomatická (15).

### Pasivní imunizace

Profylakticky podávané specifické imunoglobuliny ve vysoké dávce 0,3 ml/kg i.m. zajistí krátkodobou, maximálně osmitýdenní ochranu osob v kontaktu s poliomyelitidou. Podávaly se hlavně domácím a školním kontaktům, včetně gravidních učitelek. Pro strategii širokého použití se pasivní imunizace ukázala jako nevhodná. Dnes slouží pasivní imunizace výjimečně k substituční léčbě u imunodeficientních pacientů, chronicky vylučujících poliovirus, derivovaný z živého oslabeného vakcinačního kmene orální poliovakcíny (OPV) (2, 16).

### Aktivní imunizace

**Orální poliovakcína (trivalentní, tOPV)** obsahuje, podle posledních doporučení WHO, v jedné vakcinační dávce (0,1 ml = 2 kapky) živé, oslabené Sabinovy kmene poliovirů, v kvantech  $\geq 10^{6,0}$  TCID<sub>50</sub> (infekčních jednotek) typu 1,  $10^{5,0}$  TCID<sub>50</sub> typu 2 a  $10^{5,8}$  TCID<sub>50</sub> typu 3. OPV musí být uchovávána ve zmrazeném stavu, po rozmrazení při teplotě 2 – 8 °C, a to maximálně po dobu 6 měsíců.



**Obr. 2** Jonas E. Salk (1914 – 1995) vlevo  
1955 - první vakcína proti dětské obrně obsahující usmrčené polioviry (1957 u nás)



Albert B. Sabin (1906 – 1993) vpravo  
1957 - orální vakcína obsahující oslabené polioviry (1960 - Československo: 1. stát s celoplošnou aplikací)

OPV není vyráběna jako jedna z komponent kombinovaných vakcín. Často je však aplikována současně s jinými vakcínami, např. proti záškrtu, tetanu a pertusi (DiTePe), proti hepatitidě B (HB), spalničkám, *Haemophilus influenzae* typ b a vakcínami proti rotaviróvým infekcím. Simultánní aplikace je užívána jak v rozvinutých, tak rozvojových zemích. Nebyla pozorována interference mezi OPV a uvedenými vakcínami, stejně jako mezi OPV a současným podáním vitamínu A (17, 18, 19).

Kromě tOPV, užívané v řadě zemí pro rutinní i doplňkovou, suplementární vakcinaci jsou od roku 2005 používány v některých zemích monovalentní poliovakcíny, a to proti typu 1 (mOPV1) a typu 3 (mOPV3). Monovalentní vakcíny proti polioviru typu 2 (mOPV2) též existují, ale jako rezerva, protože cirkulující divoký poliovirus typu 2 nebyl ve světě detekován od roku 1999 (20).

V roce 2009 byla udělena licence dvěma bivalentním OPV vakcínám, obsahujícím typ 1 a typ 3 polioviru. Imunogenita bivalentní bOPV typ 1 a typ 3 vakcíny byla porovnávána v randomizované, dvojité slepé kontrolované studii s monovalentními mOPV1 a mOPV3 a trivalentní tOPV. Studie potvrdila, že po aplikaci bivalentní vakcíny dochází k signifikantně vyšší sérokonverzi v porovnání s vakcínou trivalentní a srovnatelnou sérokonverzi jako po aplikaci vakcín monovalentních (21). Výsledky byly diskutovány na poradní komisi pro eradikaci poliomyelitidy v listopadu 2009 a vedly k doporučení používat bOPV při

suplementárních imunizačních aktivitách (22). V současnosti je bOPV vyráběna čtyřmi výrobci (GlaxoSmithKline, Panacea, Haffkine, BioFarma). V letech 2009–2010 (do května) bylo použito 300 milionů dávek bOPV v devíti zemích (23).

Mono i bivalentní vakcíny OPV jsou používány především v rámci masových imunizačních kampaní v zemích s výskytem cirkulujících poliovirů typu 1 nebo 3.

### Bezpečnost a rizika OPV

Všeobecně je OPV považována za vakcínu bezpečnou, jejíž výhodou je především indukce humorální i lokální imunity v nazofaryngu a střevě, nízká výrobní cena, jednoduchá aplikace a poměrně vysoká termostabilita. I když k placentárnímu přenosu polioviru může docházet, neexistuje průkaz postižení plodu v důsledku infekce matky, stejně jako po imunizaci těhotné živou atenuovanou vakcínou. Nebyly pozorovány kongenitální malformace nebo defekty centrálního nervového systému (24). Prospektivní a retrospektivní studie neprokázaly riziko vzniku závažných vedlejších reakcí, včetně paralytické poliomyelitidy u HIV-infikovaných dětí po aplikaci OPV (25, 26).

Existují však rizika spojená s OPV aplikací. Paralytická poliomyelitida spojená s vakcinací (VAPP – Vaccine Associated Paralytic Poliomyelitis) je nejzávažnější, i když vzácně se vyskytující. Případy VAPP jsou klinicky shodné s onemocněním

vyvolaným divokým poliovirem, diferenciálně diagnosticky je lze odlišit laboratorně. Incidence VAPP je odhadována na 4 případy/1 000 000 očkovaných (27) a liší se podle pořadí aplikovaných dávek (28). Dochází k ní u příjemců i u jejich neimunních kontaktů a nejčastěji (60 % případů) je dávana do souvislosti s kmenem Sabin 3 (29, 30, 31, 32).

Vakcinální Sabinovy viry se mohou šířit v populaci s nízkou proočkovností, kdy reverzní genová mutace RNA vakcinálního OPV viru vede k zvýšení neurovirulence a získání vlastností divokého polioviru. Izoláty poliovirů jsou hodnoceny mírou odlišnosti od kmenů obsažených v OPV intratypovou diferenciací (ITD). Změny sekvence nukleotidů RNA v rozmezí 1 – 15 % již signalizují polioviry derivované od vakcinálních (VDPV – Vaccine Derived Poliomyelitis Virus), změny nad 15 % již divoký poliovirus. Vakcinální kmen připouští změny sekvence nukleotidů RNA do 1 %.

Cirkulující polioviry derivované od vakcinálních (cVDPV) opakovaně vyvolaly epidemické výskyty. V letech 2000 – 2009 bylo ve třech kontinentech popsáno 12 epidemií vyvolaných cVDPV (33). Potenciálně rizikovým faktorem byly vždy populační skupiny s nízkou proočkovností, u kterých musela být vždy následně použita suplementární imunizace OPV. Důležitost dosažení a zachování vysoké proočkovnosti je demonstrována právě těmito výskyty.

Byly popsány ojedinělé případy dlouhodobé replikace vakcinálních Sabinových virů, vedoucích k chronickému vylučování VDPV se zvýšenou neurovirulencí u osob s poruchou imunity, zvláště s defekty B lymfocytů. Tyto viry jsou nazývány iVDPV – polioviry derivované od vakcinálních související s imunodeficitem (27).

### Účinnost a faktory ovlivňující sérokonverzi

Účinnost OPV byla dostatečně prokázána eliminací cirkulujících poliovirů a výrazným poklesem onemocnění poliomyelitidou v důsledku použití OPV v zemích vyspělých i rozvojových. Vakcinace OPV vyústila v eradikaci WPV2, eliminaci WPV1 a WPV3 ve třech ze šesti regionů WHO a dramatickým poklesem počtu případů onemocnění ve zbývajících třech regionech (>90 %). Po aplikaci tří dávek tOPV dosahuje prevalence protilátek proti polioviru typu 1, 2 i 3 hodnot >90 % – 100 % (34, 35).



Obr. 3 Imunizační polio kampaně

V rozvojových zemích byla zaznamenána nižší sérokonverze po aplikaci tOPV a to 73 % (36 – 99 %) proti polioviru typu 1, 70 % (40 – 99 %) proti typu 3 (29). Příčinou suboptimální odpovědi jsou faktory dané vakcínou, vakcinovaným jedincem a prostředím. Vakcinální virus typ 2 často interferuje s vakcinálními viry typu 1 a 3, dochází též k interferenci všech tří vakcinálních virů s jinými enterickými patogeny. Prolongovaná exkrece vakcinálního viru může potenciálně interferovat s imunitní odpovědí na následující dávky. Mezi další faktory, negativně ovlivňující protilátkovou odpověď v rozvojových zemích patří vysoké hladiny mateřských protilátek, s tím souvisí i kojení, dále průjem u vakcinovaného, expozice jinému OPV příjemci (29, 36, 37).

### Protektce a její trvání

Obecně se předpokládá, že osoby jsou chráněny proti onemocnění vyvolaném jednotlivým typem polioviru, jestliže vytvoří typově specifické sérové virus neutralizační protilátky. Avšak hladina těchto protilátek, chránících proti klinickým onemocněním nebyla jednoznačně stanovena. Nízká, i když detekovatelná hladina sérových protilátek nemusí zabránit reinfekci poliovirem, reinfikovaní klinicky neonemocní, ale mohou se stát zdrojem infekce pro okolí (38, 39). Protektivní hladina sekretorických IgA protilátek, představujících lokální bariéru proti poliovírové infekci není známa. Neznámý je též vztah mezi hladinami sérových a sekretorických protilátek. Děti mohou být rezistentní k reinfekci při absenci sérových protilátek, jestliže hladina sekretorických protilátek je dostatečně vysoká (40, 41).

Podání alespoň tří dávek OPV chrání před onemocněním paralytickou poliomyelitidou dlouhodobě, zřejmě celoživotně, i když protilátky postupně klesají, někdy pod detekovatelnou hladinu. Ve vyspělých zemích, Belgii, Německu, Velké Británii, Austrálii ukázaly sérologické přehledy relativně nízké hladiny imunity (pod 80 %) proti jednotlivým typům polioviru v některých věkových skupinách. Séropozitivita byla hodnocena titrem 8 a výše (42, 43, 44, 45). V USA byly za 15 – 25 let po vakcinaci OPV zjištěny hodnoty séronegativity proti polioviru typu 1 u 2,3 % vakcinovaných, u 0,6 % proti typu 2 a u 14,6 % proti typu 3 (46). Nejnížší hladiny protilátek proti typu 3 jsou zjišťovány ve většině studií. Nízké hladiny postvakcinačních neutralizačních protilátek

jsou odůvodňovány jednak nedostatečnou iniciální protilátkovou odpovědí, jednak jejich postupným poklesem (waning). Pro stanovení optimálního imunizačního schématu je třeba periodického monitorování hladin sérových protilátek u reprezentativního vzorku populace (47). Lze předpokládat, že další snížení cirkulace poliovirů povede ke snížení přírodního boosterování protilátek a tak i zkrácení trvání vakcinací indukované imunity.

Interpretace sérologických přehledů v rozvojových zemích je složitější v porovnání se zeměmi, kde proočkovanosť dosahovala dlouhodobě 90 % a výše. V sérech více než 2500 dětí a adolescentů ve věku 1 – 19 let na Jamajce byly prokázány protilátky proti polioviru typu 1, 2 a 3 u 81 %, 95 % a 72 % v titrech 8 a vyšších. Děti ve věku 1 – 4 let, kterým dle zdravotnické dokumentace byly aplikovány 3 a více dávek OPV, byly séropozitivní proti typu 1, 2 a 3 v 85 %, 99 % a 81 %. Mezi dětmi stejného věku, které nikdy vakcinovány nebyly, séropozitivita proti jednotlivým sérotypům dosáhla 53 %, 77 % a 55 %, pravděpodobně důsledkem cirkulace divokého i vakcinálního viru (48).

**Inaktivovaná poliovakcína (IPV)**, trivalentní, formaldehydem inaktivovaná, byla vyvinuta J. Salkem a spolupracovníky v polovině 50. let (49). Od roku 1978 je užívána vysoce účinná IPV, připravená technikou vypracovanou van Wezelem, tzv. „enhancovaná“ E-IPV. Je připravena ze selektovaných kmenů divokých poliovirů, a to Mahoney (Salk typ1), MEF-1 (Salk typ 2) a Saukett (Salk typ 3), které se pomnožují na kulturách VERO buněk nebo na lidských diploidních buňkách. Získané virové komponenty jsou inaktivovány formaldehydem. V jedné dávce IPV je obsaženo nejméně 40 jednotek typu 1, 8 jednotek typu 2 a 32 jednotek typu 3 D antigenu, tedy jednotek antigenní kapacity, vyjádřenými v E.U. a stanovenými metodou ELISA (50, 51). IPV může obsahovat stopové množství formaldehydu, streptomycinu, neomycinu nebo polymyxinu B. Ke konzervaci IPV je užíván 0,5% fenoxetanol. Thiomersal ani adjuvans vakcína neobsahuje. Aplikace IPV je injekční, především intramuskulární, ale možná je i subkutánní. IPV vakcínu je doporučováno uchovávat při teplotě 2–8 °C, která zajišťuje její účinnost. Zmrazení je příčinou ztráty účinnosti. Mezi vakcínami užívanými k rutinní imunizaci IPV představuje jednu z nejbezpečnějších. Není prokázána příčinná souvislost mezi

vakcinací a nežádoucími reakcemi kromě mírných lokálních reakcí typu zarudnutí (0,5 – 1 %), indurace (3 – 11 %) a citlivost (14 – 29 %) (53).

IPV lze použít jako monovakcínu nebo v kombinaci s jednou nebo řadou jiných vakcín (difterie, tetanus, pertuse – celobuněčná i acelulární, *Haemophilus influenzae* typ b, hepatitida B) (51).

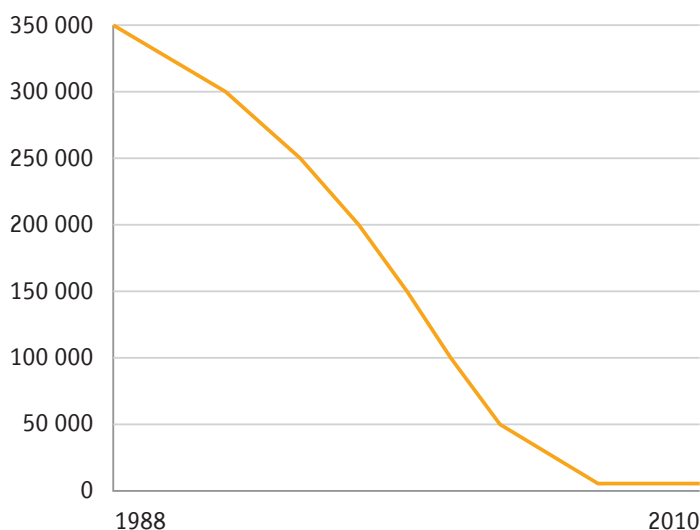
Finanční náročnost vedla k vypracování ekonomického modelu intradermální aplikace IPV, bez použití klasických jehel a stříkaček, redukující objem jednotlivých dávek a při použití adjuvans redukující obsah antigenu v jedné dávce. Model kalkuloval i s redukcí počtu dávek IPV v imunizačním schématu. Dle modelu by mohlo dojít k 71 – 83% cenové redukcí v porovnání se současnou standardní IPV intramuskulární aplikací (52).

Původní terénní kontrolovaná studie v USA (54) zjistila účinnost IPV první generace proti poliu v průmyslově vyspělých zemích. Ve studii případů a kontrol imunizovaných kojenců (dětí do jednoho roku věku) v rozvojových zemích (55) byla zjištěna 89% účinnost v prevenci obrn po podání 2 dávek „enhancované“ E-IPV aplikovaných v intervalu cca 6 měsíců a 36% účinnost v prevenci obrn po podání jedné dávky IPV. Po podání IPV v 6, 10 a 14 týdnech života dochází k nižší sérokonverzi v porovnání s aplikací ve 2, 4 a 6 měsících (55, 56), pravděpodobně v důsledku interakce s ještě existujícími mateřskými protilátkami (57).

Důvodem pro zavedení IPV v řadě zemí byla prevence VAPP, paralytické poliomyelitidy vzniklé v souvislosti s vakcinací živou atenuovanou orální poliovakcínou – OPV. K rozšíření IPV přispěla i výroba kombinovaných vakcín, jejichž jednou ze složek je IPV.

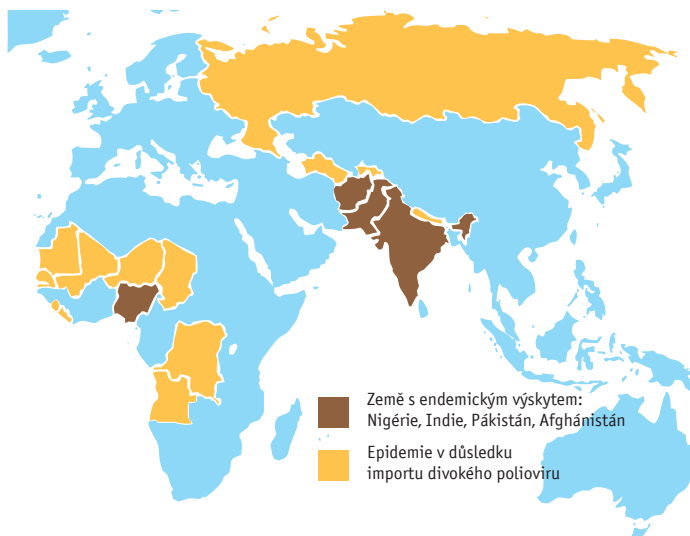
### Protektce a její trvání

Informace o trvání protektce po aplikaci IPV pocházejí pouze z průmyslově vyspělých zemí. Cirkulující protilátky perzistují desítky let, možná celoživotně, ale jejich titry postupně klesají. Mnozí dospělí nemají protilátky detekovatelné. Protilátky proti typu 3 polioviru mizí nejdříve. V období 5 let po primární imunizaci jsou neutralizační protilátky nacházeny pravidelně (58, 59). Po 3 dávkách IPV byly detekovány neutralizační protilátky i po 18 letech od aplikace u všech 250 švédských dětí, zavzatých do studie (60).



**Graf 1** Počet případů poliomyelitidy v letech 1988 - 2010

Zdroj: r. 1980 – 1993: Odhady UNICEF, r. 2000 – 2009: Hlášení WHO



**Mapa 1** Poliomyelitida – rok 2010

Zdroj: WHO

### Kombinovaná aplikace IPV a OPV

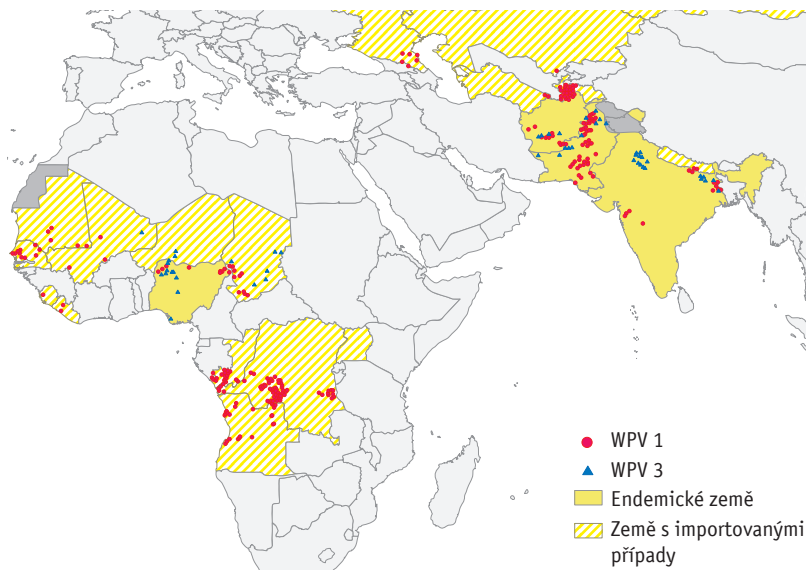
V řadě států při přechodu vakcinace OPV na IPV byla realizována **kombinovaná** aplikace.

Termínem **sekvenční** aplikace je nazývána kombinovaná aplikace, kdy po 1 – 2 dávkách IPV jsou aplikovány 2 a více dávek OPV. Toto schéma by mělo redukovat nebo zabránit VAPP. Kromě ekonomického dopadu v důsledku redukce dávek IPV toto schéma zajišťuje optimální humorální i slizniční imunitu. Efektivita tohoto přístupu z hlediska prevence poliomyelitidy vyvolané WPV stejně jako prevence VAPP byla prokázána několika studiemi. Dánsko (61) použilo schéma 3 dávek IPV následovaných 3 dávkami OPV. Vysoké hodnoty sérokonverze byly dosaženy v randomizované kontrolované studii v USA (62), po aplikaci 2 dávek IPV a následně 2 dávek OPV. Nebyl zaznamenán žádný případ VAPP na rozdíl od 13 případů paralytické poliomyelitidy během přechodného období let 1997 – 1999, souvisejících s použitím pouze OPV v očkovacím schématu (63, 64).

Byly realizovány i studie, kdy byla simultánně aplikována IPV a OPV (65). Vakcinační schémata používající kombinaci IPV – OPV by mohla přispět ke zvýšení dosud nízké imunogenity po aplikaci OPV v rozvojových zemích.

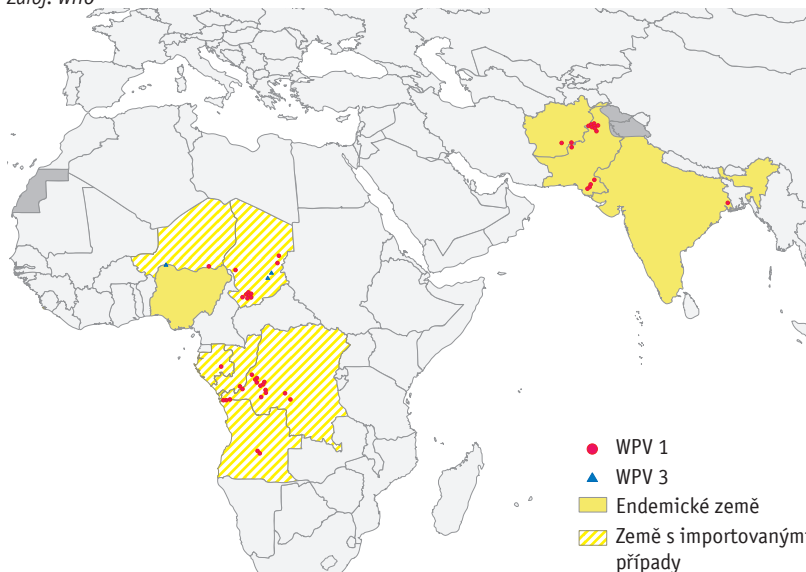
### Situace ve světě

Globální polioeradikační iniciativy byly zahájeny v roce 1988. Ze šesti regionů WHO byly dosud certifikovány jako „polio-free“ tři regiony: v roce 1994 Region Amerika, v roce 2000 Region Západní Pacifik, v roce 2002 Region Evropa. Do konce roku 2010 došlo k celosvětové redukci počtu paralytických případů poliomyelitidy o více než 90 %. Stále existují 4 endemické země, kde přenos divokého polioviru nebyl nikdy přerušen: Afghánistán, Pákistán, Indie, Nigérie. K epidemickým výskytům došlo v řadě dalších



**Mapa 2** Poliomyelitida v roce 2010

Zdroj: WHO



**Mapa 3** Poliomyelitida v roce 2011 (do 22.3.2011)

Zdroj: WHO

**Tab. 1** Výskyt cirkulujících poliovirů derivovaných od vakcinálních\*, 2000 – 2011 (do 22. 3.)

Země	Typ	cVDPV												Poslední případ
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	
Nigeria	VDPV 2						1	21	68	63	153	27	1	25. 1. 2011
Afghanistan	VDPV 2											5	1	20. 1. 2011
Chad***	VDPV 2											1		10. 11. 2010
Ethiopia	VDPV 3										1	6		4. 11. 2010
DR Congo	VDPV 2								14	4	14			13. 10. 2010
Niger***	VDPV 2							2				1		1. 6. 2010
India	VDPV 2										15	1		18. 1. 2010
Somalia	VDPV 2								1	4				24. 12. 2009
Ethiopia	VDPV 2								3	1				16. 2. 2009
Myanmar	VDPV 1									1	4			6. 12. 2007
Cambodia	VDPV 3						1	1						15. 1. 2006
Indonesia	VDPV 1						46							26. 10. 2005
Madagascar**	VDPV 2		1	4			3							13. 7. 2005
China	VDPV 1					2								11. 11. 2004
Philippines	VDPV 1		3											26. 7. 2001
DOR/Haiti	VDPV 1	12	9											12. 7. 2001

\* Cirkulující poliovirus derivovaný od vakcinálního (cVDPV) souvisejí se 2 nebo více případy AFP.

\*\* Madagaskar: dvě rozdílné epidemie (2001/02 a 2005)

\*\*\* Niger 2006, Niger 2010, Chad 2010 cVDPVs souvisejí s epidemií v Nigérii

Zdroj: WHO



**Mapa 4** Výskyt potvrzených případů poliomyelitidy vyvolaných WPV1, Evropský region, 2010

států tří regionů WHO (Afrika, Asie, Evropa) v důsledku importu WPV, nejčastěji WPV1, výjimečně WPV3 (66). V roce 2010 bylo hlášeno z celkem dvaceti států WHO 1294 laboratorně potvrzených, divokým poliovirem vyvolaných případů onemocnění (1201 WPV1, ostatní WPV3), z toho 232 případů z endemických zemí. V roce 2011 od 1. 1. do

22. 3. bylo hlášeno globálně 67 onemocnění z 9 zemí (64 WPV1, 3 WPV3), z toho 24 případů z endemických zemí (všechny WPV1). Ve stejném období roku 2010 bylo globálně hlášeno 51 onemocnění ze 7 zemí (16 WPV1, 35 WPV3), z toho 39 případů z endemických zemí (67).

## Situace v Evropě

Evropský region (53 států) byl certifikován jako „polio free“ v červnu 2002. Certifikace je podmíněna alespoň tříletou absencí onemocnění vyvolaného nezavlečeným poliovirem, a to při funkčním systému sledování případů akutních chabých paréz dle doporučení WHO. V průběhu let 1997 a 1998 zůstávalo jedinou polioendemickou zemí v Evropě Turecko. Poslední případ parézy vyvolané divokým indigenním, domácím, neimportovaným poliovirem zde byl diagnostikován 26. října 1998 u 33měsíčního nevakcinovaného chlapce, z jehož stolice byl izolován WPV1 (68, 69, 70, 71). Izolace WPV1 ze stolic nevakcinovaných dětí s paretickým onemocněním i asymptomatickou infekcí v Bulharsku v roce 2001 neovlivnila proces certifikace, protože genetická identifikace sekvenční analýzou prokázala původ polioviru v severní Indii (71, 72).

V roce 2010 hlásil Tádžikistán 712 případů AFP, u 458 byl laboratorně potvrzen divoký poliovirus typ1 (WPV1). Jednalo se o kmen importovaný ze severní Indie. Potvrzené případy byly hlášeny v 35 z 61 administrativních oblastí Tádžikistánu. Z laboratorně potvrzených případů 29 zemělo (6,3 %). Poslední potvrzený případ polia měl datum prvních příznaků 4. července 2010. Od 1. ledna 2010 Ruská federace hlásila 14 laboratorně potvrzených poliomyelitid, Turkmenistán 3 případy a Kazachstán 1 případ, ve všech případech

byl konfirmován WPV1. V Tádžikistánu proběhlo 6 kol Národních imunizačních dní (NIDs), v Uzbekistánu 4, v Turkmenistánu 3, v Kyrgyzstánu 2 a v Kazachstánu 1. V listopadu a prosinci 2010 byly v Kazachstánu a Ruské federaci organizovány Sub-národní suplementární imunizační aktivity (SIAs). Ze všech postižených zemí byla hlášena vysoká proočkovanost ( $\geq 98\%$ ) cílových skupin (73).

### Situace v České republice

Očkování proti poliomyelitidě v populaci na území České republiky prošlo složitým vývojem z hlediska používaných vakcín i strategií. Vakcinační kampaně probíhaly od roku 1957, kdy byla nejprve použita IPV, od jara 1960 OPV. V Československu byl od roku 1961 proces šíření divokých poliovirů přerušen, poliomyelitida vymýcena (74).

Od 1. 1. 2007 byla OPV nahrazena IPV ve formě hexavakcíny a monovakcíny v souladu s doporučeními WHO. Hexavakcína je kombinovaná vakcína proti záškrtu, tetanu (toxoidy), dávivému kašli (acelulární), přenosné obrně (inaktivovaná), virové hepatitidě B (rekombinantní) a proti *Haemophilus influenzae b* (adsorbovaná konjugovaná). Základní očkovací schéma spočívá v podání čtyř dávek, tří dávek v průběhu prvního roku života dítěte (podanými v intervalech 1 – 2 měsíce) a čtvrté dávky podané nejméně šest měsíců po podání třetí dávky, nejpozději však před dovršením osmnáctého měsíce věku dítěte. Přeočkování proti poliomyelitidě se provádí od dovršení desátého do dovršení jedenáctého roku věku dítěte monovalentní IPV vakcínou (75, 76).

### Proočkovanost, prevalence protilátek

Administrativní kontrola proočkovanosti podle krajů a počtu aplikovaných dávek je prováděna v ČR každoročně. Zjištěné hodnoty proočkovanosti v jednotlivých krajích neklesly pod 97,9 %, pouze ve dvou z 86 okresů byla proočkovanost nižší než 95 % (94,64 % a 92 %) (77). Celostátní údaje proočkovanosti za posledních 10 let po aplikaci páté dávky neklesly pod 98 % (75). Vysoká proočkovanost převyšující 95 % zamezí šíření divokého polioviru importovaného i mutovaného neurovirulentního.

Výsledky sérologických přehledů opakovaně prokázaly vysoké titry protilátek v populaci ČR, bránící možnosti šíření divokého polioviru. Poslední sérologické přehledy,

realizované v roce 2001 prokázaly vysokou prevalenci protilátek proti všem třem typům polioviru ve věkových skupinách do 60 let (95,1 – 100 %), pouze v nejvyšší věkové skupině 60 – 64 let dosáhla prevalence relativně nižších hodnot – 92,2 % (78, 79).

### Očkování osob v riziku

Obecně je očkování, případně sledování hladin protilátek proti polioviru, doporučováno u laboratorních pracovníků manipulujících se vzorky obsahujícími poliovirus, zdravotníků, kteří ošetřují pacienty vylučující divoký poliovirus, členů komunit nebo populačních skupin, kde se poliovirus vyskytuje, cestovatelů. V souvislosti s containmentem (řádným uchováváním, případně zničením) divokých poliovirů v polio laboratořích vyvstala též potřeba kontroly laboratoří sbírajících a vyšetřujících stolice v rámci surveillance rotavirových infekcí. Tyto laboratoře by měly splňovat podmínky BSL-2 (1).

Cestující do endemických a reinfikovaných zemí, stejně jako cestující z těchto zemí by měli být plně chráněni vakcínami v souladu s jednotlivými národními imunizačními strategiemi. Neimunní jedinci by měli být očkováni kompletně, jedincům se základním očkováním i přeočkováním stačí aplikace jedné dávky IPV nebo OPV. Přesný časový limit pro podání této dávky s ohledem na předchozí vakcinaci není stanoven (1 – 12 měsíců, ideálně 4 týdny před cestou), toto přeočkování však lze provést kdykoli. Některé „polio-free“ země, např. Saúdská Arábie, vyžadují pro vydání vstupních víz osobám příjezdějícím ze zemí polio-endemických i polio-reinfikovaných potvrzení o vakcinaci proti poliomyelitidě (15, 80).

V našich podmínkách je očkování doporučováno pro osoby cestující do zemí s endemickým, ale i importovaným epidemickým výskytem poliomyelitidy („reinfikovaných“ zemí). V současnosti to představuje seznam téměř 50 států, převážně v Africe a Asii. K infekci, obrně, případně i ohrožení života může dojít u neimunních jedinců jakéhokoli věku. Infikovaní cestovatelé jsou potenciálními vektory přenosu a možné reintrodukce polioviru do „polio-free“ oblastí. U cestujících do endemických oblastí, zvažujících vakcinaci, lze provést sérologické vyšetření hladin protilátek proti polioviru 1, 2, 3 virus neutralizačním testem. Podle WHO je titr protilátek 1 : 8 dostatečně

ochranný proti infekci poliovirem 1, 2, 3. Poliomyelitida podléhá mezinárodnímu hlášení WHO v rámci IHR (International Health Regulations) (81), v České republice je její surveillance zakotvena legislativně (82).

### Vakcíny proti poliomyelitidě registrované v ČR

#### *IMOVAX POLIO, výrobce Sanofi Pasteur, Francie*

Monovakcína, obsahující 40 D antigenních jednotek inaktivovaného polioviru typ 1 (Mahoney), 8 antigenních D jednotek inaktivovaného polioviru typ 2 (MEF-1) a 32 antigenních D jednotek inaktivovaného polioviru typ 3 (Saukett). Kmeny polioviru jsou kultivovány na VERO buňkách. Vakcína je určena k základnímu očkování i přeočkování kojenců, dětí i dospělých. Měsíc po základním očkování třemi dávkami je 100% séroprotektce proti vakcinálnímu polioviru typu 1 a 3 a 99% – 100% séroprotektce proti typu 2. Posilovací dávka vedla u kojenců k nárůstu titrů se séroprotektcí 97,5 % – 100 % proti všem třem vakcinálním kmenům polioviru. Imunita přetrvává nejméně 5 let po 4. dávce.

#### *VEROPOL, výrobce Statens Serum Institut, Dánsko*

Monovakcína, obsahující 40 D antigenních jednotek inaktivovaného polioviru typ 1 (Brunhilde), 8 antigenních D jednotek inaktivovaného polioviru typ 2 (MEF-1) a 32 antigenních D jednotek inaktivovaného polioviru typ 3 (Saukett). Kmeny polioviru jsou pomnoženy na VERO buňkách, purifikovány a inaktivovány. Základní očkování sestává ze 2 – 3 dávek podaných v intervalu 1 – 2 měsíců, zahajuje se nejdříve ve věku 2 měsíců. Booster dávka by měla být podána nejdříve 6 měsíců po základním očkování. Rutinní podání dalších booster dávek nebylo stanoveno, mělo by se řídit jednotlivými národními doporučeními pro očkování proti poliomyelitidě. Klinické studie ukázaly po podání tří dávek ochranu dětí proti všem třem typům polioviru. Obdobné studie u dospělých nejsou k dispozici, stejně jako údaje o dlouhodobé perzistenci hladin protilátek.

#### *INFANRIX HEXA, výrobce GlaxoSmithKline Biologicals, Belgie*

Kombinovaná vakcína proti diftérii, tetanu, pertusi s acelulární komponentou,



# PRVNÍ VAKCÍNA PROTI SEZÓNÍ CHŘIPCE VYRÁBĚNÁ INOVATIVNÍ VERO BUNĚČNOU TECHNOLOGIÍ V ZÁVODĚ BOHUMIL V ČESKÉ REPUBLICE



## PREFLUCEL

- inovativní Vero buněčná technologie
- čistá vakcína – **BEZ** antibiotik
  - **BEZ** vaječných bílkovin
  - **BEZ** adjuvantů
  - **BEZ** konzervantů
- vysoce imunogenní – ochrana až do konce chřipkové sezóny i proti mírně zmutovaným kmenům<sup>1</sup>

Více informací na [www.chripka.cz](http://www.chripka.cz)  
a bezplatné lince 800 202 010  
(v pracovní dny Po–Pá 9–17 h)



### Zkrácené informace o léčivém přípravku PREFLUCEL, injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce

Vakcína proti chřipce (štěpený virion, inaktivovaná, připravovaná na buněčných kulturách) **Složení: Léčivá látka:** Viry chřipky (inaktivované, štěpené) následujících kmenů\*: A/California/07/2009 (H1N1) 15 mikrogramů HA\*\*, B/Brisbane/60/2008 (B) 15 mikrogramů HA\*\*, \*pomnožené na Vero buňkách (kontinuální buněčná linie savčího původu), \*\*hemaglutinin. Toto složení vakcíny odpovídá doporučení WHO (severní polokoule) a rozhodnutí EU pro sezónu 2011/2012. **Pomocné látky:** trometamol, chlorid sodný, polysorbát 80 a voda na injekci. **Indikace:** Profylaxe chřipky u dospělých a starších osob. PREFLUCEL se má používat podle oficiálních doporučení. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku(ly) nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo rezidua (např. formaldehyd, benzonázu nebo sacharózu). Imunizace má být odložena u pacientů s horečnatým onemocněním nebo akutní infekcí. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí (ve věku 18 let a starší) a starší osoby (nad 60 let věku): 0,5 ml. Imunizace má být provedena intramuskulární injekcí (do musculus deltoideus). Bezpečnost a účinnost u osob mladších 18 let nebyla hodnocena. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (1/10): bolest hlavy\*, myalgie, bolest v místě vpichu\*, celkový pocit nevolnosti (malátnost), pocit únavy (vyčerpání). Časté (1/100 až <1/10): kašel, bolest v ústech a v krku (orofaryngeální bolest), rýma (rhinorrhoea), pocit na zvracení (nausea)\*, zvracení\*, pocení (hyperhidróza), zvýšený krevní tlak, bolest kloubů (arthralgie)\*, v místě vpichu: otok, zčervenání (erytém), zatvrdnutí (indurace)\*; systémové reakce: zimnice, horečka (pyrexie). Méně časté (1/1000 až <1/100): abnormální nebo snížená citlivost (senzorické abnormality)\*, červené oči (oční hyperémie), podráždění krku, otok krku (faryngeální edém), bolest břicha (abdominální bolest), svědění (pruritus), podráždění oka, v místě vpichu: svědění (pruritus), mírné krvácení (ekchymóza), systémové reakce: pocit tíhy na hrudi. Vzácné (1/10000 až <1/1000): alergické reakce, které mohou vést k poklesu krevního tlaku, nejsou-li léčeny, mohou vést k šoku. Lékaři jsou seznámeni s těmito možnostmi a pro tyto případy mají k dispozici léčbu. Poruchy chuti (dysgeuzie), výtok hlenu z oka (výtok z oka)\*, obtížné polykání (dysfagie)\*, zčervenání kůže (erytém), vyrážka (kopřivka), pocit tepla v místě vpichu\*. \*Tyto reakce obvykle odezní bez léčby během 1–2 dnů. Byl hlášen případ roztroušené sklerózy u jednoho muže. První příznaky se objevily 6 týdnů po vakcinaci. **Upozornění:** Stejně jako u všech injekčních vakcín má být vždy připravena k okamžitému použití odpovídající medicína a lékařský dohled pro případ anafylaktické reakce po podání vakcíny. PREFLUCEL nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně. Protilátková odpověď u pacientů s endogenní nebo iatrogenní imunosupresí může být nedostatečná. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v 0,5 ml, tj. v podstatě neobsahuje sodík. **Interakce:** PREFLUCEL může být podán současně s jinými vakcínami. Imunizace má být provedena do různých končetin. Je třeba zmínit, že nežádoucí účinky mohou být intenzivnější. Imunitní odpověď může být snížena, jestliže pacient podstupuje imunosupresivní léčbu. Ačkoli to nebylo pozorováno u přípravku PREFLUCEL, po vakcinaci proti chřipce byly zaznamenány falešně pozitivní výsledky sérologických testů při použití metody ELISA k detekci protilátek proti HIV1, hepatitidě C a především HTLV1. Tyto falešně pozitivní výsledky je možno vyloučit metodou Western Blot. Přechodně falešně pozitivní reakce mohou být způsobeny IgM odpovědí na vakcínu. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2°C–8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** BAXTER AG, Industriestrasse 67, Vídeň, Rakousko **Registrační číslo:** 59/772/10-C **Poslední revize SPC:** 8.7.2011

Výdej vakcíny je vázán na lékařský předpis. Vakcína není hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Informace o výši příspěvku na očkování poskytnou příslušné zdravotní pojišťovny. Úplný text SPC naleznete na [www.baxter-vpois.cz](http://www.baxter-vpois.cz).

1) Prokázané snížení výskytu chřipkové infekce způsobené korespondujícími kmeny chřipky o 78,5 % a snížení výskytu chřipkové infekce způsobené korespondujícími i mírně zmutovanými kmeny chřipky o 71,5 % v klinické studii fáze III prováděné v USA během chřipkové sezóny 2008/2009 na 7 236 osobách.

## STATISTIKY I KONKRÉTNÍ KAZUISTIKY DOKAZUJÍ NUTNOST OČKOVÁNÍ DĚTÍ PROTI PNEUMOKOKŮM A ROTAVIRŮM

V rámci letošních Hradeckých vakcinologických dnů proběhlo i satelitní sympóziu GSK věnované očkování proti pneumokokům, rotavirům a HPV.

Zahájila jej MUDr. Veronika Jilichová Nová, Medical Advisor ve společnosti GSK a praktická lékařka pro děti a dorost, svou přednáškou na téma „Co přinesla úhrada očkování proti pneumokokům“. Připomněla, že konjugované vakcíny proti pneumokokům přišly do České republiky v závěru roku 2005 a od té doby postupně rostla proočkovanost českých dětí. V roce 2009 činila zhruba 30%. Zlomový pak byl rok 2010, kdy začala být pneumokoková vakcína hrazena ze zdravotního pojištění. To přineslo skutečně rapidní nárůst zájmu rodičů o toto očkování a proočkovanost stoupla na 91,2%. Dalším pozitivním přínosem bylo i významné zpřesnění monitorování epidemiologické situace u nás. Systém surveillance sice funguje od roku 2008 (v roce 2007 probíhal pilotní projekt), ale až nyní obsahuje dostatečné množství

dat, aby každoročně publikované výsledky byly co nejpřesnější. Zaznamenán byl mezi roky 2008 až 2010 i významný pokles incidence invazivních onemocnění způsobených pneumokoky. Z odhadovaných 10–20 případů na 100 000 obyvatel v roce 2007 počet onemocnění klesl cca na 5 případů na 100 000 obyvatel v roce 2010. Přestože je očkování proti pneumokokům nepovinné je proočkovanost velmi vysoká. I když zaznívají čas od času hlasy antivakcinačních aktivistů, realita mezi rodiči je zcela odlišná. Očkování proti pneumokokům potvrdilo důvěru rodičů ve vakcinaci. MUDr. Jilichová Nová zdůraznila, že očkování má v České republice pevné základy, k dispozici jsou nyní přesná epidemiologická data IPO a po zavedení vakcinace nebyl pozorován replacement 19A. Pozitivní efekt úhrady očkování proti pneumokokům je i v tom, že dramaticky roste vakcinace proti rotavirům, která je v České republice rovněž nepovinná.

Právě problematice očkování proti rotavirům se věnovala MUDr. Hana Cabrnová, praktická lékařka pro děti a dorost a předsedkyně Odborné společnosti praktických dětských lékařů ČLS JEP, ve své přednášce. Ta zdůraznila, že do 5 let věku se s rotavirovou infekcí potká v podstatě každé dítě, přičemž některé z nich onemocní gastroenteritidou. Bohužel šance onemocnět je vcelku velká a zesilují ji rizika v podobě dětského kolektivu (jesle, školky apod.), hospitalizace v nemocnici, imunodeficit a nezralost dítěte – předčasný porod. Klinický průběh onemocnění má v 63% klasické tři příznaky, a to průjem, zvracení a horečku. V 83% se projevuje dehydratace. Inkubační doba činí v průměru 2 dny (obvykle 1–7 dní) a onemocnění trvá přibližně 3–9 dní. Díky zdravotním pojišťovnám



a slevovým akcím, které nabízejí, roste v České republice proočkovanost proti rotavirovým infekcím. Zásahu na tom má ale i velká edukace. Z průzkumů mezi rodiči vyplývá, že dle jejich názoru je nejčastějším důvodem hospitalizace dítěte právě průjem a povědomí o rotavirové infekci je mezi nimi velmi vysoké. O možnosti očkování proti rotavirům se nejčastěji dozvídají u pediatra, avšak čtvrtina pediatrik jej stále ještě nabízí až na následný dotaz rodičů. Podávání rotavirové vakcíny je možné díky změnám v očkovacím kalendáři z listopadu loňského roku již v 6 týdnech věku a mezi jednotlivými dávkami by měl být interval alespoň 4 týdny. Vakcínu je možné podávat současně s hexavakcínou a vakcínou proti pneumokokům, minimální interval od ostatních očkování činí alespoň 14 dní. Mezi nejčastější kontraindikace patří závažný deficit imunity, vrozené malformace gastrointestinálního traktu, akutní závažná horečnatá onemocnění a akutní průjem nebo zvracení. Nežádoucími účinky vakcíny proti rotavirům pak mohou být průjem a podrážděnost (mohou se vyskytnout 1x na 10 dávek), méně časté (1x na 100 dávek) jsou bolest břicha, nadýmání či zánět kůže. MUDr. Cabrnchová doporučuje pediatrům, aby pečlivě informovali rodiče o možnosti očkování a rizicích gastroenteritidy, zvažili individuální riziko, zahájili včas vakcinaci a pokud aplikují více očkování současně, začali perorální aplikací rotavirové vakcíny, čímž eliminují riziko nepřijmutí dávky.

O rizicích rotavirové gastroenteritidy hovořila na sympoziu MUDr. Renata Vavřková, vedoucí epidemioložka Krajské hygienické stanice Jihomoravského kraje v Brně, která se ve své kazuistice zaměřila na nedávný případ úmrtí na jižní Moravě způsobený právě rotavirovou gastroenteritidou. Připomněla, že nejvyšší incidence tohoto onemocnění je mezi 7.–15. měsícem věku. V letech 2002 až 2010 bylo prokázáno celkem 8 úmrtí, přičemž se jednalo o 3 kojence a 5 seniorů. Posledním případem je 2,5letý chlapec v rodinné výchově, který byl jinak zcela zdravý a u tohoto nešťastného případu nedošlo k žádnému pochybení zdravotníků ani rodičů. Zdůraznila proto, že nelze podceňovat RVGE a připomněla přítomným pediatrům, že k úmrtí může dojít raritně i v podmínkách ČR.



V Evropě jsou **rotaviry** příčinou každé druhé hospitalizace dětí do 5 let věku s infekční gastroenteritidou<sup>1</sup>

**Rotarix**™  
Živá rotavirová vakcína

SLEVOVÁ  
AKCE

**Rotarix**™  
do 21. 12. 2011

**-45%**

zeptajte se u svého  
distributora

**Adámek**  
**3 měsíce!**

**Očkování Rotarixem**  
**2. a poslední dávka!**



2 perorální dávky  
=  
časná ochrana

**Ochrana ve dvou perorálních dávkách<sup>2</sup>**

**ROTARIX™ - ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU**

**NÁZEV PŘÍPRAVKU:** Rotarix™. **KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ:** Živá rotavirová vakcína. Perorální suspenze v předplněném perorálním aplikátoru. 1 dávka (1,5 ml) obsahuje: Rotavirus RIX4414 humanum vivum attenuatum – ne méně než 10<sup>8</sup> CCID<sub>50</sub>.  
**KLINICKÉ ÚDAJE: Terapeutické indikace:** Rotarix™ je určen k aktivní imunizaci dětí ve věku 6 až 24 týdnů za účelem prevence gastroenteritidy způsobené rotavirovou infekcí (viz projektivní účinnost). **Dávkování a způsob podání:** Očkovací schéma se skládá ze dvou dávek. První dávku možno podat od 6 týdnů věku. Minimální interval mezi dávkami by měl být nejméně 4 týdny. Obě dávky očkování by se měly aplikovat pokud možno před dosažením věku 16 týdnů, očkovací schéma musí být dokončeno do 24. týdne věku. Doporučuje se, aby děti, které dostaly jako první dávku Rotarix™, dokončily 2dávkové schéma vakcínou Rotarix™. Rotarix™ je určen pouze k perorálnímu podání. **Rotarix™ se za žádných okolností nesmí podat injekčně. Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv z pomocných látek. Hypersenzitivita po předchozím podání rotavirových vakcín, intususcepce v anamnéze, nekorigovaná vrozená malformace gastrointestinálního traktu s možnou predispozicí ke vzniku intususcepce. Subjekty s těžkou kombinovanou imunodeficiencí (SCID). Aplikace vakcíny Rotarix™ musí být odložena u osob trpících akutním horečnatým onemocněním. Aplikace vakcíny Rotarix™ musí být odložena u osob trpících průjemem a zvracením. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Nejsou k dispozici údaje o bezpečnosti a účinnosti Rotarixu u dětí trpících gastrointestinálními nemocemi nebo poruchou růstu. **V klinických studiích nebylo pozorováno zvýšené riziko intususcepce při podání vakcíny Rotarix™ v porovnání s placebem. Avšak, na základě postmarketingových bezpečnostních studií nelze vyloučit malé zvýšení rizika intususcepce během 31 dní, většinou během 7 dní po podání první dávky vakcíny Rotarix™.** Proto, jako preventivní opatření by měli zdravotníci pracovníci sledovat jakékoliv příznaky svědčící pro intususcepci (závažné bolesti břicha, úporné zvracení, krvavé stolice, nadmutí břicha a/nebo vysoká horečka). Při výskytu těchto příznaků by rodiče/opatrovníci měli být požádáni o okamžité hlášení takových příznaků. Byly pozorovány případy přenosu vyloučeného viru z vakcíny na séro negativní osoby v kontaktu s očkovacími jedinci bez vyvolání klinických symptomů. Osoby v kontaktu s čerstvě očkovacími jedinci by měly dodržovat osobní hygienu. V klinické studii s omezeným počtem kojenců s asymptomatickou nebo HIV infekcí s mírnými příznaky nebyly prokázány žádné zjevné problémy s bezpečností vakcíny. U předčasně narozených dětí od 27. do 36. gestačního týdne věku byl prokázán stejný bezpečnostní profil jako u dětí, které obdržely placebo. Aplikace vakcíny Rotarix™ dětem se známým nebo suspektním deficitem imunity musí být založena na pečlivém zvážení potenciálních přínosů a rizik. Rozsah ochrany, kterou by Rotarix™ mohl poskytnout vůči ostatním rotavirovým kmenům, které necirkulovaly v klinických studiích, není v současnosti znám. Klinické studie, z nichž byly získány údaje o účinnosti, byly prováděny v Evropě, ve Střední a v Jižní Americe a Africe\*. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Rotarix™ lze podat současně s kteroukoliv z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín [včetně hexavalentních vakcín (DTPa-HBViPV/ Hib)]: vakcína proti difterii, tetanu, pertusi (celobuněčná) (DTPw), vakcína proti difterii, tetanu, pertusi (acelulární) (DTPa), vakcína proti Haemophilus influenzae typu B (Hib), inaktivovaná vakcína proti poliomyelitidě (IPV), vakcína proti hepatitidě B (HBV), konjugovaná pneumokoková vakcína a konjugovaná meningokoková vakcína séroskupiny C. Současné podání Rotarixu a perorální vakcíny proti poliomyelitidě (OPV) neovlivňuje imunitní odpověď na polio antigeny. I když současné podání OPV může lehce snížit imunitní odpověď na rotavirovou vakcínu. **Těhotenství a kojení:** Rotarix™ není určen k očkování dospělých. V době očkování je tedy možné pokračovat v kojení. **Nežádoucí účinky:** Celkem bylo ve dvaceti třech klinických studiích podáno přibližně 51000 kojencům zhruba 106000 dávek Rotarixu (lyofilizované nebo tekuté formy). Nežádoucí účinky seřazené podle frekvence výskytu. Frekvence jsou hlášeny jako: Velmi časté (≥ 1/10), Časté (≥ 1/100, < 1/10); průjem, podrážděnost. Méně časté (≥ 1/1000, < 1/100); bolesti břicha, nadýmání, dermatitida. Vzácné (≥ 1/10000, < 1/1000). Riziko vzniku intususcepce bylo hodnoceno v bezpečnostní studii, do níž bylo zahrnuto 63225 subjektů. Ve skupině dostávající Rotarix™ nebylo oproti skupině dostávající placebo zvýšené riziko vzniku intususcepce. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI:** Protektivní účinnost: V klinických zkouškách byla prokázána účinnost proti gastroenteritidě způsobené nejběžnějšími rotavirovými genotypy G1P8, G2P4, G3P8, G4P8 a G9P8. Navíc byla prokázána účinnost proti vzácným rotavirovým genotypům G8P4 (závažná gastroenteritida) a G12P6 (jakékoliv gastroenteritida). Tyto kmeny cirkulují po celém světě\*. V klinické studii hodnocen Rotarix™ podávaný podle různých schémat (2, 3 měsíce; 2, 4 měsíce; 3, 4 měsíce; 3, 5 měsíců) na 4000 subjektech. Po dvou dávkách Rotarixu byla protektivní účinnost vakcíny proti jakékoliv rotavirové gastroenteritidě 87,1 % (95 % IS: 79,6; 92,1), proti závažné rotavirové gastroenteritidě 95,8 % (95 % IS: 89,6; 98,7), proti rotavirové gastroenteritidě vyžadující lékařskou péči 91,8 % (95 % IS: 84; 96,3) a proti rotavirové gastroenteritidě vyžadující hospitalizaci 100 % (95 % IS: 81,8; 100). **FARMACEUTICKÉ ÚDAJE: Inkompatibilita:** Rotarix™ nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 3 roky. Vakcína se má použít ihned po otevření. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Nepodávejte injekčně. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Renssart, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A):** EU/1/05/330/001; EU/1/05/330/002; EU/1/05/330/003; EU/1/05/330/004. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE:** 21. 2. 2006. **DATUM REVIZE TEXTU:** 18. 5. 2011. Verze SPC platná ke dni 11. 10. 2011. Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informací pro předepisování najdete v Souhrnu údajů o přípravku nebo se obraťte na adresu společnosti: GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráči 17/1685, 140 21 Praha 4, tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444, \*Prosím všimněte si změny SPC.

hepatitidě B (rDNA), poliomyelitidě (inaktivovaná) a konjugovaná vakcína proti *Haemophilus influenzae b* (adsorbovaná). Poliomyelitická složka obsahuje 40 D antigenních jednotek inaktivovaného polioviru typ 1 (Mahoney), 8 antigenních D jednotek inaktivovaného polioviru typ 2 (MEF-1) a 32 antigenních D jednotek inaktivovaného polioviru typ 3 (Saukett). Kmeny polioviru jsou kultivovány na kontinuální buněčné kultuře VERO, purifikovány a inaktivovány formaldehydem. Vakcína je určena pro základní očkování i přeočkování dětí (do 36 měsíců) proti jednotlivým infekcím. Jeden měsíc po třídávkové základní vakcinaci byly u dětí dosaženy protektivní hladiny protilátek proti jednotlivým sérotypům polioviru 99,2 % – 100 % (typ1), 94,5 % – 99,0 % (typ 2) a 98,8 % – 100 % (typ3). Po aplikaci 4. dávky byly protektivní hladiny protilátek proti jednotlivým sérotypům polioviru 98,5 %, 98,5 % a 100 %.

#### **INFANRIX POLIO, výrobce GlaxoSmithKline Biological, Belgie**

Vakcína proti diftérii, tetanu, pertusi (acelulární komponenta) a poliomyelitidě (inaktivovaná vakcína), adsorbovaná na hydratovaném hydroxidu hlinitém. Kombinovaná vakcína obsahuje 40 D antigenních jednotek inaktivovaného polioviru typ 1 (Mahoney), 8 antigenních D jednotek inaktivovaného polioviru typ 2 (MEF-1) a 32 antigenních D jednotek inaktivovaného polioviru typ 3 (Saukett). Kmeny polioviru jsou kultivovány na VERO buňkách. Tato vakcína je indikována k podání posilovací dávky proti diftérii, tetanu, pertusi a poliomyelitidě u osob ve věku od 16 měsíců do 13 let.

#### **INFANRIX-IPV+Hib, výrobce GlaxoSmithKline Biological, Belgie**

Vakcína proti diftérii, tetanu, pertusi (acelulární komponenta), poliomyelitidě (inaktivovaná - IPV) a konjugovaná vakcína proti *Haemophilus influenzae b* (adsorbovaná). Kombinovaná vakcína obsahuje 40 D antigenních jednotek inaktivovaného polioviru typ 1 (Mahoney), 8 antigenních D jednotek inaktivovaného polioviru typ 2 (MEF-1) a 32 antigenních D jednotek inaktivovaného polioviru typ 3 (Saukett). Kmeny polioviru jsou kultivovány na VERO buňkách. Jako adsorbens je ve vakcíně použit hydratovaný hydroxid hlinitý. Po základním očkování provedeném třemi dávkami vakcíny (nejdříve od dvou měsíců věku dítěte v intervalu nejméně čtyř

týdnů mezi jednotlivými dávkami) se musí podat posilovací dávka konjugované Hib vakcíny, monovalentní nebo kombinované. INFANRIX-IPV+Hib lze podat jako posilovací dávku, pokud je aplikace ostatních antigenů v souladu s oficiálními doporučeními. Taktéž lze tuto vakcínu aplikovat jako posilovací dávku u dětí, předtím očkových jinými vakcínami s obsahem DTP, polio a Hib antigenů. Imunitní odpověď na IPV složku měsíc po očkování třídávkovým schématem: přes 98 % dětí séropozitivních na všechny tři sérotypy polioviru (titry  $\geq 1:8$  virus neutralizačním testem). Měsíc po podání booster dávky ve druhém roce života bylo 100 % dětí séropozitivních na všechny tři sérotypy polioviru.

#### **INFANRIX PENTA, výrobce GlaxoSmithKline Biological, Belgie**

Vakcína proti diftérii, tetanu, pertusi (acelulární komponenta), hepatitidě B (rDNA) a poliomyelitidě (inaktivovaná - IPV). Vakcína obsahuje 40 D antigenních jednotek inaktivovaného polioviru typ 1 (Mahoney), 8 antigenních D jednotek inaktivovaného polioviru typ 2 (MEF-1) a 32 antigenních D jednotek inaktivovaného polioviru typ 3 (Saukett). Kmeny polioviru jsou kultivovány na VERO buňkách. Jako adsorbens je použit hydratovaný hydroxid hlinitý (pro složky DTP) a fosforečnan hlinitý (pro složku VHB). Základní vakcinace sestává ze tří dávek podaných v intervalu minimálně 1 měsíc, a to nejdříve od 2. měsíce věku dítěte. Přeočkování se provádí nejpozději do 36. měsíce života dítěte. Informace o protektivní účinnosti IPV složky vakcíny 1 měsíc po základní vakcinaci udávají hodnoty séroprotektce proti každému ze tří sérotypů polioviru 99,2 % – 100 % (typ 1), 94,5 % – 99 % (typ 2), 98,8 % – 100 % (typ 3). Po podání posilovací dávky dosáhla séroprotektce proti všem třem sérotypům hodnot 94,4 % – 100 %.

#### **BOOSTRIX POLIO, výrobce GlaxoSmithKline Biologicals, Belgie**

Adsorbovaná vakcína proti diftérii, tetanu, pertusi (acelulární komponenta) a poliomyelitidě (inaktivovaná - IPV). Vakcína obsahuje 40 D antigenních jednotek inaktivovaného polioviru typ 1 (Mahoney), 8 antigenních D jednotek inaktivovaného polioviru typ 2 (MEF-1) a 32 antigenních D jednotek inaktivovaného polioviru typ 3 (Saukett). Kmeny polioviru jsou kultivovány na VERO buňkách. Jako adsorbens je použit

hydratovaný hydroxid hlinitý a fosforečnan hlinitý. Vakcína není určena k primární imunizaci, je indikována k podání booster dávky v rámci přeočkování proti diftérii, tetanu, pertusi a poliomyelitidě u osob starších 4 roky. Imunogenita po přeočkování vakcínou Boostrix Polio nebyla sledována.

#### **ADACEL POLIO, výrobce Sanofi Pasteur, Francie (vakcína neregistrovaná, MZ udělilo souhlas se specifickým léčebným programem)**

Adsorbovaná vakcína proti diftérii (snížený obsah antigenu), tetanu, pertusi (acelulární komponenta) a poliomyelitidě (inaktivovaná - IPV). Vakcína obsahuje 40 D antigenních jednotek inaktivovaného polioviru typ 1 (Mahoney), 8 antigenních D jednotek inaktivovaného polioviru typ 2 (MEF-1) a 32 antigenních D jednotek inaktivovaného polioviru typ 3 (Saukett). Kmeny polioviru jsou kultivovány na VERO buňkách. Vakcínu lze podávat od 3. roku věku a dále bez ohledu na věk vakcinovaného jako booster dávku u jedinců již dříve očkových nebo přirozeně infikovaných. Imunitní odpověď 4 týdny po vakcinaci dosáhla 100% sérokonverze proti všem třem sérotypům polioviru u dětí (3 – 6 let) a 99,9 % – 100 % u dospělých a dospívajících. Za 3 roky po vakcinaci byla úroveň séroprotektce u dospívajících (od 10 let) a dospělých taktéž 100 % proti všem třem typům polioviru (ředění  $\geq 1:8$  v neutralizačním testu).

#### **PEDIACEL, výrobce Sanofi Pasteur, Francie**

Vakcína proti diftérii, tetanu, pertusi (acelulární komponenta), poliomyelitidě (inaktivovaná - IPV) a konjugovaná vakcína proti *Haemophilus influenzae* typ b (adsorbovaná). Vakcína obsahuje 40 D antigenních jednotek inaktivovaného polioviru typ 1 (Mahoney), 8 antigenních D jednotek inaktivovaného polioviru typ 2 (MEF-1) a 32 antigenních D jednotek inaktivovaného polioviru typ 3 (Saukett). Kmeny polioviru jsou kultivovány na VERO buňkách. Základní vakcinace spočívá v aplikaci 2 – 3 dávek v intervalu alespoň 1 měsíc a následné booster dávce aplikované minimálně 6 měsíců po poslední dávce základního očkování. Jako booster dávku lze vakcínu použít i u dětí, jimž byla v rámci základního očkování použita jiná vakcína proti DTP IPV Hib HB. Imunitní odpověď na IPV složku měsíc po očkování třídávkovým a čtyřdávkovým schématem dosahovala

hodnot séropozitivity mezi 99,2 % – 100 % na všechny tři sérotypy polioviru (ředění  $\geq 1:8$  virus neutralizačním testem).

### Závěr

V roce 1974 byla doporučena OPV k očkování proti poliui v rámci EPI (Expanded Programme on Immunization – Rozšířený imunizační program, program WHO) a stejně tak byla vakcínou volby v roce 1988, kdy WHA (Světové zdravotnické shromáždění) vyhlásilo program globální polioeradikace do roku 2000. IPV jako alternativu OPV (případně sekvenční aplikaci IPV-OPV) lze použít pouze v zemích s minimálním rizikem importu a šíření divokého polioviru (WPV – Wild Poliovirus). Na základě ekonomických analýz není náhrada IPV za OPV pro rutinní vakcinaci v pre-eradikační době globálně reálná. Do doby globální polioeradikace tak nelze riziko importu divokého polioviru vyloučit v žádné zemi. Ochranou proti následnému vzniku epidemie je pouze vysoká proočkovanosť populace, poskytující kolektivní imunitu. Opakovaně je zdůrazňována potřeba proočkovanosť populace nad 95 %.

### Literatura

- Report of the 23rd Meeting of the European Regional Certification Commission for Poliomyelitis Eradication, Copenhagen, Denmark, 28-29 June 2010.
- Částková J. Poliomyelitida. Cestovní medicína. Praha: Raabe; 2009; 2010; C1.3/1-16.
- Slonim D, Švandová E. Poliomyelitida, poliomyelititis anterior acuta, přenosná dětská obrna v České republice 1919-1999. Praha: Medon; 2001. p. 16-7.
- Hogle JM, et al. Three dimension structure of poliovirus at 2.9 Å resolution. *Science*. 1985;229:1358-65.
- Heymann DL, et al. Control of Communicable Diseases Manual. 18th Edition. Washington DC. American Public Health Association; 2004. p. 425-31.
- Gear JHS. The extrahuman sources of poliomyelitis. In: Poliomyelitis papers and discussions presented at the Second International Poliomyelitis Conference. Philadelphia: JB Lippincott; 1952.
- Havlík J, et al. Infekční nemoci. Praha: Galén; 2002. p. 116-7.
- Slonim D, Švandová E. Poliomyelitida, poliomyelititis anterior acuta, přenosná dětská obrna v České republice 1919-1999. Praha: Medon; 2001. p. 17-9.
- Wkly Epidemiol Rec 2010;85(23):215.
- Dalakas MC, Elder G, Hallett M, et al. A long-term follow-up studie of patients with poliomyelitis neuromuscular symptoms. *N Engl J Med*. 1986;314:959-63.
- Howard RS. Poliomyelitis and the postpolio syndrome. *BMJ*. 2005;330:1314-8.
- Mendelsohn C, et al. Cellular receptor for poliovirus: molecular cloning, nukleotide sequence, and expression of a new member of the immunoglobulin superfamily. *Cell*. 1989;56:855-65.
- Burnet FM, Jackson AV. Poliomyelitis 4. The spread of poliomyelitis virus in cynomolgus monkeys with particular reference to infection by the pharyngeal-intestinal route. *Aust J Exp Biol Med Sci*. 1940;18:361. In: Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines. 4th edition. Philadelphia: WB Saunders Copany; 2004. p. 17-8.
- Slonim D, Švandová E. Poliomyelitida, poliomyelitis anterior acuta, přenosná dětská obrna v České republice 1919-1999. Praha: Medon; 2001. p. 23-6.
- Heymann DL, et al. Control of Communicable Diseases Manual. 19th edition. Washington DC. Am J Public Health; 2008. p. 484-91.
- Hammon W, Coriell LL, Wehrle PF, et al. Evaluation of Red Cross gamaglobulin as a prophylactic agent for poliomyelitis. *J Am Med Assoc*. 1953;151:1272-85.
- Halsey N, et al. The efficacy of DTP and oral poliomyelitis immunization Schedule initiated from birth to 12 weeks of age. *Bull WHO*. 1985;63:1151-69.
- Zaman K, et al. Successful co-administration of a human rotavirus and oral poliovirus vaccines in Bangladeshi infants in a 2-dose schedule at 12 and 16 weeks of age. *Vaccine*. 2009;27:1333-9.
- Cameron JC, et al. Oral polio vaccine and intussusception: a data linkage study using records for vaccination and hospitalization. *Am J Epidem*. 2006;163:528-33.
- Wkly Epidemiol Rec. 2010;85(23):216.
- Sutter RW, John T, Jain H, et al. Immunogenicity of bivalent types 1 and 3 oral poliovirus vaccine: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet*. 2010;376:1682-8.
- WHO. Conclusions and recommendations of the Advisory Committee on Poliomyelitis Eradication, November 2009. Special consultation with polio-infected countries and global management team partners, Geneva, 18-19 November 2009. *Wkly Epidemiol Rec*. 2010;85:1-11.
- Poliopipeline. Available from: <http://www.polioeradication.org/Research/Poliopipeline/No6Summer2010.aspx>
- Harjulehto T, et al. Congenital malformations and oral poliovirus vaccination during pregnancy. *Lancet*. 1989;1:771-2.
- Vernon A, et al. Paralytic poliomyelitis and HIV infection in Kinshasa. Zaire (abstrakt 2005). In: Proceedings of the 6th International Conference on AIDS, San Francisco, USA, June 1990.
- Onorato I, Markowitz LE. Immunizations, vaccine preventable diseases, and HIV infection. In: Wormser GP, ed. AIDS and other manifestations of HIV infection, 2nd edition New York: Raven Press; 1992. p. 671-81.
- Risk assessment: frequency and burden of VAPP, cVDPV and iVDPV. In: Report of the interim meeting of the Technical Consultative Group (TCG) on the Global Eradication of Poliomyelitis: Geneva, 13-14 November 2002. Geneva, World Health Organization. 2002.
- Alexander LN, et al. Vaccine policy changes and epidemiology of poliomyelitis in the United States. *J Am Med Assoc*. 2004;292:1696-1701.
- Esteves K. Safety of oral poliomyelitis vaccine: results of a WHO enquiry. *Bull WHO*. 1998;66:739-46.
- Slonim D. Imunizace proti poliomyelitidě. In: Slonim D, Švandová E. Poliomyelitida, poliomyelitis anterior acuta, přenosná dětská obrna v České republice 1919-1999. Praha: Medon; 2001. p. 28-36.
- Sutter RW, Kew, Cochi CL. Poliovirus vaccine – Live. In: Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines. 4th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004;651-705.
- World Health Organization. Adverse events following poliovirus vaccine. In: Supplementary information on vaccine safety. WHO/V& B/00.36, Geneva; 2000. p. 78-8433.
- Wkly Epidemiol Rec. 2009;38:385-96.
- John T, et al. Control of poliomyelitis by pulse immunisation in Vellore, India. *BMJ*. 1983;263:31-2.
- McBean AM, et al. Serologic response to OPV and eIPV. *Am J Epidem*. 1988;128:615-28.
- WHO Collaborative Study Group on Oral and Inactivated Poliovirus Vaccines. Combined immunization of infants with oral and inactivated poliovirus vaccines; results of a randomized trial in the Gambia, Oman and Thailand. *Bull WHO*. 1996;74:253-68.
- John TJ. Immunisation against polioviruses in developing countries. *Rev Med Virol*. 1993;3:149-60.
- Gelfand GM, et al. Studies on the development of natural immunity to poliomyelitis in Louisiana. V. Passive transfer of polioantibody from mother to fetus, and natural decline and disappearance of antibody in the infant. *Am J Hyg*. 1960;85:46-55.
- McKay HW, et al. Viremia following the administration of live poliovirus vaccine. *Am J Public Health*. 1963;53:274-85.
- Ogra P, Karzon DT. Formation and function of poliovirus antibody in different tissues. *Prog Med Virol*. 1971;13:139-156.
- Ogra PL. Mucosal immune response to poliovirus vaccines in childhood. *Rev Inf Dis*. 1984;6:S361-S368.
- Lamy ME, et al. Poliomyelitis antibodies in age groups: an assessment of obligatory vaccination in Belgium. *Develop Biol Stand*. 1979;43:2007-13.
- Maass G, Doerr HW. Studies on the state of immunity against poliovirus type 1, 2 and 3 in the Federal Republic of Germany. *Dtsch Med Wschr*. 1986;111:1670-6.
- White PM, Green J. Prevalence of antibody to poliovirus in England and Wales 1984 - 6. *BMJ*. 1986;293:1153-5.
- Menser MA, et al. Childhood immunization 1979; disturbing statistics for metropolitan Sydney. *Med J Aust*. 1980;2:131-4.
- Kelley PW, et al. The susceptibility of young adult Americans to vaccine-preventable infections. A national serosurvey of US Army recruits. *J Am Med Assoc*. 1991;266:2724-9.
- Expanded Programme on Immunization. Changes in the poliomyelitis immunization programme – Poland. *Wkly Epidemiol Rec*. 1990;65:251-4.
- Ashley D, et al. Poliomyelitis and serological status in children and adolescent in Jamaica (1985). WHO/EPI/GEN/93.16, Module 6: Poliomyelitis. 6.2.2 Seroepidemiology after long-term use of OPV, 10-11.
- Murdin AD, Barreto L, Plotkin SA. Inactivated poliovirus vaccine: past and present experience. *Vaccine*. 1996;14:735-46.
- Van Wezel AL, et al. Large scale cultivation of animal cells in microcarrier culture. In: Slonim D, Švandová E. Poliomyelitida, poliomyelitis anterior acuta, přenosná dětská obrna v České republice 1919-1999. Praha: Medon; 2001. p. 28-51.
- Wkly Epidemiol Rec. 2010;85(23):220.
- Improving the affordability of inactivated polio vaccines (IPV) for use in low-income countries – an economic analysis of strategie to reduce the cost of routine IPV immunization. PATH and Working in Tandem Ltd. April 2010. Available from: <http://>

[www.polioeradication.org/Research/Poliopipeline/No6Summer2010.aspx](http://www.polioeradication.org/Research/Poliopipeline/No6Summer2010.aspx)

53. Phua KB, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine in a placebo-controlled rotavirus vaccine study. *Ann Acad Med Singapore*. 2008;37:546-53.

54. Lambert S, et al. Making history: Thomas Francis, Jr, MD, and the 1954 Salk poliomyelitis vaccine field trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154:512-7.

55. Dayan GH, et al. Serologic response to inactivated poliovirus vaccine: a randomized clinical trial comparing 2 vaccination schedules in Puberto Rico. *J Infect Dis*. 2007;195:12-20.

56. The Cuba IPV Study Collaborative Group. Randomized placebo-controlled trial of inactivated poliovirus vaccine in Cuba. *N Engl J Med*. 2007;356:1536-44.

57. Grading table IV (efficacy/effectiveness, IPV) with key reference. Conclusion: high level of evidence that IPV protects against clinical poliomyelitis. Available from: [http://www.who.int/entity/immunization/polio\\_grad\\_ipv\\_effectiveness.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/polio_grad_ipv_effectiveness.pdf)

58. Carlsson RM, et al. Antibody persistence in five-year-old children who received a pentavalent combination vaccine in infancy. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:535-41.

59. Langue J, et al. Persistence of antibodies at 5-6 years of age for children who had received a primary series vaccination with a pentavalent whole-cell pertussis vaccine and a first booster with a pentavalent acellular pertussis vaccine: immunogenicity and tolerance of a second booster with tetravalent acellular vaccine at 5-6 years of age. *Vaccine*. 2004;22:1406-14.

60. Böttiger M. Polio immunity to killed vaccine: an 18-year follow up. *Vaccine*. 1990;8:443-5.

61. Von Magnus H, et al. Vaccination with inactivated poliovirus vaccine and oral poliovirus vaccine in Denmark. *Rev Inf Dis*. 1984;6(Suppl):S471-S474.

62. Modlin J, et al. Humoral and Mucosal Immunity

in infants induced by Three Sequential Inactivated Poliovirus Vaccine-Live Attenuated Oral Poliovirus Vaccine Immunization Schedule. *J Infect Dis*. 1997;175(S1):S228-S234.

63. Alexander LN, et al. Vaccine policy changes and epidemiology of poliomyelitis in the United States. *J Am Med Assoc*. 2004;292:1696-1701.

64. Grading table V (sequential administration) with key reference. Conclusion: moderate level of evidence that sequential immunization schedule starting with  $\geq 2$  doses of IPV and followed by  $\geq 2$  doses OPV induce protective immune response to all 3 poliovirus serotypes in  $\geq 90\%$  of vaccinees. Available from: [http://www.who.int/entity/immunization/polio\\_sequential\\_administration\\_IPV\\_OPV.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/polio_sequential_administration_IPV_OPV.pdf)

65. *Wkly Epidemiol Rec*. 2010;85(23):223.

66. Outbreaks Following Wild Poliovirus Importation-Europe, Africa, and Asia. *Morb Mortal Wkly Rec*. 2010;59(43):1393-1399. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5943a.htm>

67. Polio cases worldwide. Available from: <http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek/Poliocasesworldwide.aspx>

68. Certification of Poliomyelitis Eradication. Fifteenth meeting of the European Regional Certification Commission, Copenhagen, 19-21 June 2002. WHO/Europe, 2005.

69. Částková J, Křivonožková J, Walter G. Certifikace Evropského regionu SZO jako prostého poliomyelitidy. 18. Pečenkovy epidemiologické dny, 24-26 September 2002; Pec pod Sněžkou, ČR, abstract book:17

70. Částková J, Walter G. Evropský region SZO certifikován jako prostý poliomyelitidy. *Zprávy CEM, (SZÚ, Praha)*. 2002;11(7):295-7.

71. Částková J. Nový případ poliomyelitidy v Evropě. *Zprávy CEM (SZÚ, Praha)*. 2001; 10(5):179.

72. Částková J, Křivonožková, Matyášová I. Subregionální pracovní schůzka vyvolaná SZO/EURO k zintenzivnění surveillance akutních chabých paréz v rámci polioeradikace. *Zprávy CEM (SZÚ, Praha)*. 2001;10(8):324-5.

73. Importation of Wild Polio Virus and Response Measures in the European Region. WHO Epidemiological Brief. 7 February 2011;(12). Available from: <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/diseases-and-conditions/poliomyelitis/>

74. Slonim D, Švandová E. Poliomyelitida, poliomyelitis anterior acuta, přenosná dětská obrna v České republice 1919-1999. Praha: Medon; 2001. p. 54-78.

75. Částková J, Košťálová J. Vakcinace proti poliomyelitidě. *Vakcinologie*. 2007;1(4):80-8.

76. Vyhláška č. 299/2010 Sb., kterou se mění vyhláška č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem, ve znění pozdějších předpisů.

77. Dlhý J, Štěpánková H. Výsledky administrativní kontroly proočkovanosti v ČR k 31. 12. 2009. *Zprávy EM (SZÚ, Praha)*. 2011;20(1):17-24.

78. Kříž B, Částková J, Šrámová H, et al. Víceúčelový sérologický přehled protilátek proti vybraným infekcím, u nichž se provádí očkování. *Zprávy CEM (SZÚ, Praha)*. 2003;12, Příloha 1:1-64.

79. Matyášová I, Rainetová P, Částková J. 2001 serological survey in the Czech Republic – poliomyelitis. In: Kříž B, et al. Serological survey of the antibodies against selected infectious diseases in the Czech Republic, 2001 year. *Centr Eur j Publ Health*. 2003;11, Suppl:31-35.

80. *Wkly Epidemiol Rec*. 2010; 85(23):228.

81. Mezinárodní zdravotnické předpisy, 2005.

82. Vyhláška č. 275/2010 Sb., kterou se mění vyhláška č. 473/2008 Sb., o systému epidemiologické bdělosti pro vybrané infekce.

MUDr. Jitka Částková, CSC.  
Státní zdravotní ústav  
Centrum epidemiologie a mikrobiologie  
Šrobárova 48  
100 42 Praha 10  
tel.: 267082486  
e-mail: jcastkova@szu.cz

## Očkování proti chřipce – historie, současnost a budoucí trendy

### Vaccination against influenza - history, current situation and future trends

MUDr. Martina Havlíčková, CSc., MUDr. Jan Kynčl, Ph.D., RNDr. Helena Jiřincová  
Centrum epidemiologie a mikrobiologie, Státní zdravotní ústav, Praha

#### Souhrn:

Chřipka představuje jednu ze skupin infekcí, které způsobují významnou nemocnost i úmrtnost a zůstává vážným respiračním onemocněním. Nepředvídatelná variabilita chřipkového viru typu A způsobující každoroční epidemie je hlavním důvodem snahy dalšího vývoje protichřipkové vakcíny (univerzální chřipková vakcína, virus-like particles, proteinové/peptidové vakcíny, DNA vakcína). Každoroční protichřipková vakcinace některou registrovanou inaktivovanou vakcínou hraje v ČR klíčovou roli v prevenci této infekce.

**Klíčová slova:** chřipkový virus, očkování proti chřipce, historie očkování proti chřipce, nové trendy v přípravě protichřipkové vakcíny

#### Summary:

Influenza is one of the groups of infections, which cause substantial morbidity and mortality and remains a serious respiratory disease. The unpredictable variability of influenza A viruses, which cause annual epidemics, is the main reason for developing new trends in influenza vaccine production (universal influenza vaccine, virus-like particles, recombinant protein and/or peptide vaccines, DNA vaccine) Annual vaccination by some type of authorised inactivated vaccine represents a basic tool in specific influenza prevention in the Czech Republic.

**Key words:** influenza virus, influenza vaccination, history of influenza vaccine, new trends in production of influenza vaccines

*Vakcinologie 2011;5:168-70.*

#### Chřipka

V lidské populaci cirkulují viry chřipky typu A (H1N1, H3N2), B a C. Chřipka A je epidemiologicky nejzávažnější. Segmentovaný genom viru spolu s početným rezervoárem dalších subtypů typu A především v populaci migrujícího vodního ptactva je důvodem velké genetické nestability a proměnlivosti chřipkového viru jako takového, se všemi z toho plynoucími důsledky. Bylo opakovaně a exaktně doloženo, že pandemické kmeny z roku 1957 (H2N2 – Asijská chřipka) a 1968 (H3N2 – Hongkongská chřipka) vznikly vnesením genů ptačího viru do původně cirkulujícího lidského kmene. Oproti tomu se virus Španělské chřipky do lidské populace dostal velmi pravděpodobně přímo z ptačího zdroje již v roce 1916. Teprve po dvou letech, během nichž se v Evropě objevovala ohniska onemocnění způsobená tímto virem (především ve vojenských leženích), se v roce 1918 v populaci masivně rozšířil se všemi dnes dobře zdokumentovanými následky. V téže roce (1918) se poprvé objevila chřipka u prasat, která se nakazila od nemocných osob. Subtypy H5 a H7

cirkulují v populaci vodní drůbeže a divokých ptáků především v jihovýchodní Asii, avšak i v Evropě v posledních deseti letech vyvolávaly příležitostně rozsáhlé epizootie a rovněž jsou schopny infikovat člověka. Subtyp H5N1 poprvé způsobil lidské infekce v roce 1997 a od té doby představuje trvalou pandemickou hrozbu, ačkoliv ani po téměř patnácti letech výskytu jako příležitostného lidského patogenu nedošlo k jeho adaptaci a stále zůstává virem typicky ptačím. Klinické formy infekce způsobené tímto virem jsou zpravidla velmi vážné a ve více jak 50 % podchycených případů končila infekce smrtelně.

Hlavní nebezpečí představuje reassortment lidského viru s virem ptačím, tj. výměna jednoho či několika segmentů virové RNA v genomu lidského kmene za segmenty ptačí. Důsledkem tohoto procesu je vznik nového subtypu, který se může šířit pandemicky kapénkovou infekcí z člověka na člověka. Chřipka typu B představuje rovněž závažný patogen, nicméně na rozdíl od typu A nemá pandemický potenciál, protože postrádá trvalý přírodní rezervoár dalších

subtypů. B chřipka v současné době existuje v podobě dvou antigenně výrazně odlišných linií (B/Victoria a B/Yamagata), které v populaci cirkulují víceméně zároveň, obvykle však s výraznou převahou pouze jedné z nich. Chřipka typu C je především infekcí dětského věku, obvykle mírného průběhu, celkově připomínající spíše nachlazení než klasickou chřipku.

#### Historie chřipkových vakcín

Chřipka je onemocněním preventabilní již více jak 60 let. Krátce po objevu a izolaci viru v roce 1933 byl vyroben první prototyp vakcíny. Tato pionýrská práce nebyla primárně zaměřena na vývoj vakcíny, ale měla zodpovědět otázku, zda virus pomnožený v kuřecím embryu může infikovat člověka a zda po subkutánní aplikaci navodí ochranné protilátky (1). Tato studie byla provedena v roce 1936 s prvním chřipkovým izolátem – virem A/PR 8/34. Již v této době bylo zjištěno, že ochranné protilátky nastupují po dvou týdnech po aplikaci a přetrvávají více jak 6 měsíců. Dalším



významným krokem byl pokus provedený s filtrátem plic infikovaných myší, který po intramuskulární aplikaci navodil ochranné protilátky. Tyto první práce vedly k inaktivaci viru, která za pomoci formalínu byla poprvé provedena v roce 1937 (2, 3). Objev schopnosti chřipkového viru se navázat na červené krvinky (4) otevřel možnost prvním pokusům o koncentraci viru, což umožnilo přípravu účinnější (koncentrovanější) vakcíny pomocí adsorbce a následné eluce z červených krvinek. První větší vakcinační pokusy (řádově na stovkách dobrovolníků) byly provedeny v americké armádě během druhé světové války. Vedle chřipky typu A byl pro vývoj vakcíny použit i nově izolovaný virus typu B (B/Lee/40). V roce 1945 byla v USA licencována první chřipková inaktivovaná vakcína. Tyto vakcíny byly samozřejmě celovirionové, a proto značně reaktogenní. V roce 1964 byla připravena první štěpená vakcína a její aplikace přinesla i poznatek, že je uspokojivě imunogenní, ale podstatně méně reaktogenní než vakcína celovirionová. V roce 1966 bylo dalším průlomovým okamžikem zavedení zonální centrifugace a v roce 1976 byla připravena první vakcína subjednotková, která obsahuje pouze povrchové antigeny hemaglutininu a neuraminidázu. Nicméně vzhledem k faktu, že vstupní branou infekce je respirační trakt, byla od šedesátých let věnována pozornost i vývoji živé atenuované vakcíny intranasální. Základem je tzv. chladová varianta, čili kmen chřipkového viru, který je postupně adaptován tak, aby se byl schopen replikovat při teplotě 25°C. Atenuovaný virus se následně projevuje jako avirulentní, je-li jím infikován člověk. Do základního atenuovaného kmene je insertován hemaglutinin a neuraminidáza divokého vakcinálního kmene, a to opakovaným

pasážováním obou kmenů při teplotě 25°C za přítomnosti specifického séra proti hemaglutininu a neuraminidáze donorského kmene. Intranasální atenuovanou vakcínu je možné použít pro děti starší 2 let a u osob až do 49 let věku. U starších osob je méně účinná, u dětí mladších 2 let se vyskytly některé lokální nežádoucí účinky. V ČR se tento typ vakcíny nepoužívá a není ani registrován.

### Současnost a budoucí trendy chřipkových vakcín

Membránové proteiny mohou být rekonstituovány se syntetickými či přírodními lipidy do prázdného virového obalu – to je princip tzv. virosomů a virosomálních vakcín. Pro zesílení imunitní odpovědi na antigen ve vakcíně lze použít adjuvantní prostředek, který může tvořit komponentu očkovací látky. Adjuvans také v některých případech umožňuje použití menšího množství antigenu. Adjuvantní prostředek lze dále rozdělit na látky s depotním účinkem a na imunomodulátory. Protichřipková vakcína je dlouhodobě a tradičně vyráběna na kuřecích zárodcích. Výhodou této technologie je právě její tradice a dokonalá znalost přípravy, nicméně tento systém postrádá do určité míry pružnost, kterou si nepochybně vyžádalo rychlé zvýšení produkce v době pandemického ohrožení. Tyto a v neposlední řadě i ekonomické pohnutky vedly k tomu, že pro výrobu protichřipkové vakcíny začaly být využívány i savčí tkáňové kultury.

Lidské případy infekce H5N1 a víceméně stálá hrozba vzniku pandemického kmene byla a stále je vážným důvodem pro další vývoj protichřipkových vakcín. Vedle množení virů chřipky v kuřecích embryích začaly být používány savčí tkáňové kultury

– z výrobního hlediska se jedná o pružný systém, kde lze v závislosti na poptávce zvýšit poměrně rychle produkci, o něco jednodušší je i příprava vakcinálního kmene. Velikou výhodou tohoto typu vakcín je i možnost použití je u osob alergických, především alergických na vaječnou bílkovinu. Virus množný v savčích buňkách je také lépe adaptován na lidské podmínky. Pro účely přípravy protichřipkové vakcíny jsou používány buňky MDCK (Madin Darby Canine Kidney), VERO buňky (African Green Monkey Kidney) a PER. C6 linie (buňky z lidské fetální sítnice). Vakcíny připravené na MDCK buňkách a VERO buňkách jsou v ČR registrovány a minimálně jedna vakcína připravená na tkáňových kulturách je již k dispozici na trhu. Předpokládá se, že vakcína připravovaná na buňkách PER. C6 by měla být k dispozici v roce 2014 (5).

Jedním ze „staronových“ a v praxi již využívaných trendů je intradermální aplikace, jejíž velkou výhodou je maximální využití antigen prezentujících buněk, což nitrosvalová aplikace do určité míry obchází.

V blízké budoucnosti se předpokládá i použití čtyřvalentní vakcíny, která bude obsahovat dva kmény A (např. H1N1 a H3N2) a dva kmény B, které budou reprezentovat obě antigenní linie. Bohužel během posledních 10 let právě predikce chřipkového viru B několikrát selhala, což vedlo ke snížení efektivity trivalentní vakcíny.

Další možnosti přípravy chřipkové vakcíny jsou doposud v experimentální rovině. Pravděpodobně nejspolehlivější je tzv. univerzální vakcína (6, 7), kdy se využívá některých konzervativních antigenních míst – především M2 proteinu či na HA2, který je mnohem stabilnější než část HA1. Nukleoprotein NP a M1 protein nenavozují velkou protilátkovou odezvu, hrají však významnou roli v celulární imunitě. Podobný typ vakcíny by mohl velmi prospět pandemické připravenosti a určitě by zjednodušil i pravidelnou vakcinaci proti chřipce. Rekombinantní proteinové vakcíny jsou založeny na principu klonování vhodného genu zpravidla v bakulovirovém vektoru, čímž lze následně získat poměrně velké množství žádaného antigenu (8). Peptidové vakcíny využívají syntézy peptidů představujících určité konkrétní epitopy, které stimulují humorální i buněčnou imunitu. V případě chřipkového viru jsou experimentálně využívány některé epitopy M2 proteinu (8). Rekombinantní DNA vakcíny jsou považovány za velmi atraktivní

### V České republice jsou registrovány následující inaktivované trivalentní očkovací látky proti chřipce:

1. **Begrivac** (Novartis) - štěpená vakcína
2. **Fluad** (Novartis) - subjednotková adjuvantní vakcína
3. **Fluarix** (GlaxoSmithKline) - štěpená vakcína
4. **IDflu9 a IDflu15** (Sanofi Pasteur) - štěpená intradermální vakcína
5. **Influvac** (Abbott) - subjednotková vakcína
6. **Vaxigrip** (Sanofi Pasteur) - štěpená vakcína
7. **Optaflu** (Novartis) - subjednotková vakcína připravená na buněčných kulturách
8. **Preflucel** (Baxter) - štěpená vakcína připravená na buněčných kulturách

Uvedený přehled registrovaných vakcín pochopitelně nezaručuje, že se všechny uvedené očkovací látky v aktuální sezóně dovážejí do ČR.

imunizační strategii. DNA vakcíny jsou bakteriální plazmidy, do kterých je včleněn gen kódující antigen, proti kterému má být navozena protekce. Hostitelské buňky jsou schopny přijmout cizí DNA, která kóduje příslušnou antigenní determinantu infekčního agens, a pak produkuje danou bílkovinu. Cizorodou DNA velmi snadno přijímají myocyty. DNA vakcína byla poprvé popsána a experimentálně konstruována právě pro virus chřipky, bylo již testováno více jak 11 proteinů (8). Rekombinantní virové vektory fungují na podobné bázi jako DNA vakcíny (8).

### Závěr

Podle WHO chřipka každoročně postihne až 10–20 % obyvatelstva, několik milionů nemocných má těžký průběh infekce a zhruba 500 000 osob infekci podlehne. Genetická nestabilita humánních chřipkových virů typu A, jejich průběžné mutace

a možný reassortment s ptačími subtypy vyžaduje trvalou epidemiologickou surveillance na celosvětové úrovni. Podpora preventivního očkování je efektivním řešením, které přispívá k limitaci důsledků epidemií i pandemií. Jeho podpora v ČR je více než namístě.

### Literatura

1. Francis T, Magill TP. The incidence of neutralizing antibodies for human influenza virus in the serum of human individuals of different age. *J Exp Med.* 1936;63:655-8.
2. Stokes J, Chenoweth AD, Waltz AD, Gladen RG, Shaw D. Results of immunization by means of active virus of human influenza. *J Clin Invest.* 1937;16:237-43.
3. Stokes J, McGuinness AC, Langner PH, Shaw D. Vaccination against epidemic influenza with active virus of human influenza. *Am J Med Sci.* 1937;194:757-68.
4. Hirst GK. Agglutination of red cells by allantoic fluid of chick embryos infected with influenza virus. *Science.* 1941;94:22-3.
5. Zuccotti GV, Fabiano V. Strategie for preventing

influenza: future perspectives in influenza vaccine technology. *Expert Opin Biol Ther.* 2011;11(1):1-4.

6. Li OT, Poon LL. One step closer to universal influenza epitopes. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2009;7(6):687-90.

7. Staneková Z, Varečková E. Conserved epitopes of influenza A virus inducing protective immunity and their prospects for universal vaccine development. *Virology Journal.* 2010. Available from: <http://www.virologyj.com/content/7/1/35>

8. Tripp RA, Tompkins SM. Recombinant vaccines for influenza virus. *Current Opinion in Investigational Druha.* 2008;837-45.

9. Pulendran B, et al. Crossroads Between Innate and Adaptive Immunity III, *Advances in Experimental Medicine and Biology* 780, Chapter 13: Influenza Vaccines: What Do We Want and How Can We Get It? Springer Science+Business Media 2011;161-74.

MUDr. Martina Havlíčková, CSc.

Národní referenční laboratoř pro chřipku

Šrobárova 48

100 42 Praha 10

tel: 267 082 402

e-mail: [nflucprg@szu.cz](mailto:nflucprg@szu.cz)

## Novinky v očkování proti meningokokovému onemocnění

### News in vaccination against meningococcal disease

MUDr. Pavla Křížová, CSc.

Národní referenční laboratoř pro meningokokové nákazy, Centrum epidemiologie a mikrobiologie, SZÚ Praha

#### Souhrn:

Od září 2010 je v České republice dostupná konjugovaná tetrařiváková vakcína A, C, Y, W135 a v brzké době je očekávána dostupnost vakcíny proti séro skupině B vyrobené metodami reverzní vakcinologie (MenB vakcína). Epidemiologická situace invazivního meningokokového onemocnění v České republice prochází změnou: celková nemocnost je nižší ve srovnání s polovinou devadesátých let, nejvyšší nemocnost ve všech věkových skupinách působí v současnosti séro skupina B, následovaná séro skupinami C a Y. Vzhledem k dostupnosti nových vakcín proti meningokokovému onemocnění a současné epidemiologické situaci navrhuje NRL pro meningokokové nákazy aktualizaci doporučené vakcinační strategie v České republice: zařazení MenB vakcíny (po její registraci) do očkovacího schématu malých dětí s počátkem očkování ve 3.–6. měsíci věku; očkování malých dětí (ve 2.–6. roku věku) konjugovanou tetrařivákovou vakcínou A, C, Y, W135 před vstupem do kolektivu (po rozšíření evropské registrace této vakcíny i pro malé děti); přeočkování pre-adolescentů (v 11.–14. roku věku) konjugovanou tetrařivákovou vakcínou A, C, Y, W135 a MenB vakcínou (po její registraci). Ostatní doporučení NRL k aplikaci vakcín proti meningokokovému onemocnění stále platí: cílená vakcinace rizikové části populace; vakcinace osob po kontaktu s invazivním meningokokovým onemocněním způsobeným séro skupinou, proti níž je dostupná vakcína; vakcinace osob v pracovním riziku; vakcinace armády; vakcinace pacientů s poruchou imunity; vakcinace cestovatelů; vakcinace na žádost za úhradu (bez epidemiologické či zdravotní indikace). Vakcínami volby je za současné situace kombinace konjugované tetrařivákové vakcíny A, C, Y, W135 (již registrované) a MenB vakcíny (po její registraci).

**Klíčová slova:** invazivní meningokokové onemocnění, meningokoková vakcína, konjugovaná tetrařiváková vakcína A, C, Y, W135, MenB vakcína, reverzní vakcinologie, vakcinační strategie

#### Summary:

Since September 2010, the tetravalent A,C,Y,W135 conjugated vaccine has been available in the Czech Republic and soon the vaccine against the B serogroup manufactured by reverse vaccinology methods (MenB vaccine) is expected to arrive. The epidemiological situation of invasive meningococcal disease in the Czech Republic has been changing: compared to the mid-1990s, the overall morbidity is low; the highest morbidity in all age groups is currently caused by the B serogroup, followed by C and Y serogroups. With a view to the availability of new vaccines against meningococcal disease and to the current epidemiological situation, the National Reference Laboratory (NRL) for meningococcal infections has proposed an update to the recommended immunisation strategy for the Czech Republic: the inclusion of the MenB vaccine (following its marketing authorisation) in the immunisation schedule for small children, with proposed start of vaccination at the age of 3-6 months; immunisation of small children (aged 2-6 years) with the tetravalent A,C,Y,W135 conjugated vaccine prior to their introduction to their (pre)school attendance (upon European line extension for this vaccine to include also small children); booster dose for pre-adolescents (aged 11-14 years) with the tetravalent A,C,Y,W135 conjugated vaccine and the MenB vaccine (following its marketing authorisation). Other recommendations of the NRL on the application of vaccines against meningococcal disease remain unchanged: targeted immunisation of high-risk population groups; immunisation of individuals following contact with invasive meningococcal disease caused by a serogroup against which a vaccine is available; immunisation of individuals exposed to work-related risks; immunisation of the military; immunisation of patients with an immune disorder; immunisation of travellers; paid immunisation upon request (without epidemiological or medical indication). In the current situation, first-choice vaccines are the combination of the tetravalent A,C,Y,W135 conjugated vaccine (authorised) and the MenB vaccine (following its marketing authorisation).

**Keywords:** invasive meningococcal disease; meningococcal vaccine; tetravalent A,C,Y,W135 conjugated vaccine; MenB vaccine; reverse vaccinology; immunisation strategy

## Úvod

Invazivní meningokokové onemocnění patří i v době medicínského pokroku mezi nejzávažnější infekční onemocnění vzhledem k vysoké smrtelnosti a poutá pozornost laické i odborné veřejnosti díky rychlému rozvoji závažného klinického stavu z plného zdraví během několika hodin. Vzhledem k bohaté antigenní a genetické výbavě původce onemocnění, meningokoka, *Neisseria meningitidis*, stále není k dispozici univerzálně účinná vakcína proti všem meningokokům. Ani vakcinační strategie nejsou jednotné a v každé zemi jsou upravovány podle aktuální epidemiologické situace. Recentně dochází k významným změnám v dostupnosti vakcín proti meningokokům a jednotlivé země aktualizují své vakcinační strategie.

## Původce onemocnění

Meningokok, *Neisseria meningitidis*, je gram-negativní diplokok, u něhož jsou dle antigenních odlišností polysacharidů buněčného pouzdra rozlišovány sérologické skupiny: A, B, C, X, Y, Z, W135, 29E, H, I, K, L. U celkových (invazivních) meningokokových onemocnění jsou ve více než 80 % zastoupeny sérologické skupiny A, B a C, zatímco u meningokoků izolovaných z respiračních onemocnění a od zdravých nosičů se až ve 30 % vyskytují meningokoky polyaglutinabilní. Dále jsou dle antigenních odlišností proteinů buněčné stěny určovány sérotypy a subtypy. Kromě této antigenní klasifikace je metodami molekulární mikrobiologie určována genetická příbuznost meningokoků, například sekvenční typy (ST)

metodou multilokusové sekvenční typizace (MLST), které dávají možnost zařazení do klonálních komplexů.

## Surveillance invazivního meningokokového onemocnění v České republice

V roce 1994 nabyly platnosti Metodický návod k zajištění surveillance invazivních meningokokových onemocnění (1). Od roku 2008 je provádění surveillance invazivních meningokokových onemocnění v České republice podloženo vyhláškou č. 473/2008 Sb., o systému epidemiologické bdělosti pro vybrané infekce, v jehož příloze č. 6 je uveden Systém epidemiologické bdělosti invazivních meningokokových onemocnění (2). Provádění surveillance invazivního meningokokového onemocnění v České republice je v souladu s evropskou legislativou (3). Evropskou definicí případu invazivního meningokokového onemocnění, která v současné době prochází revizí, je striktně požadováno laboratorní potvrzení etiologie. Kromě kultivačního vyšetření evropská definice požaduje i vyšetření metodou PCR a stanovuje jako povinné určení séroskupiny. K laboratornímu potvrzení etiologie invazivního meningokokového onemocnění je nezbytný pozitivní výsledek alespoň jednoho z následujících vyšetření: izolace *N. meningitidis* z primárně sterilního místa, detekce nukleové kyseliny *N. meningitidis* z primárně sterilního místa, detekce antigenu *N. meningitidis* z primárně sterilního místa, mikroskopický průkaz gram-negativních diplokoků z primárně sterilního místa. Ve vyhlášce o surveillance invazivního meningokokového onemocnění

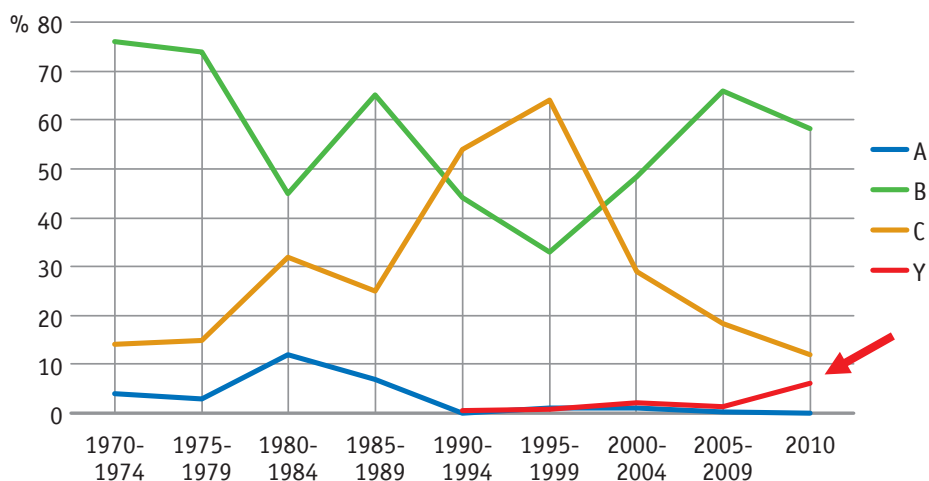
se zdůrazňuje nutnost určování agens až do úrovně sérologické skupiny *N. meningitidis*. Provedení odběru na kultivační vyšetření před nasazením antibiotické terapie je zde uvedeno jako povinné, rovněž tak vyšetření metodou PCR. Vyhláška rovněž požaduje zasílání kmenů *N. meningitidis* izolovaných z invazivního meningokokového onemocnění do Národní referenční laboratoře pro meningokokové nákazy k dalšímu určování.

## Epidemiologická situace v České republice

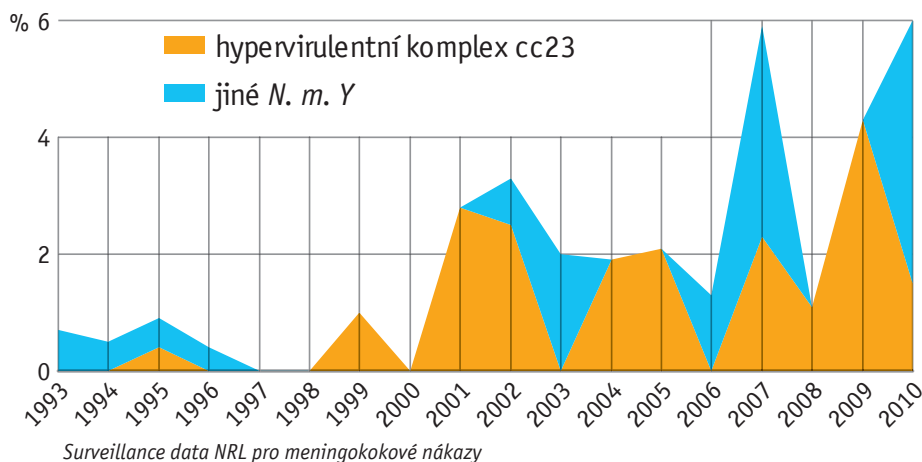
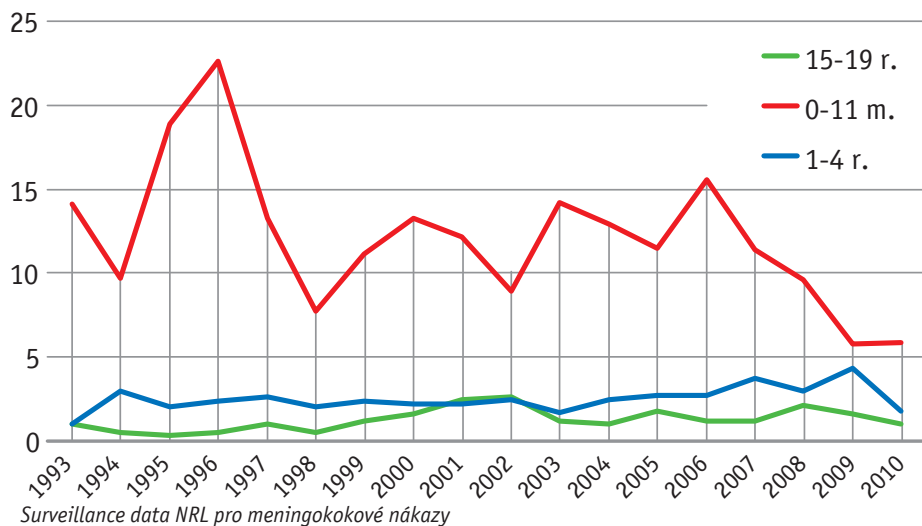
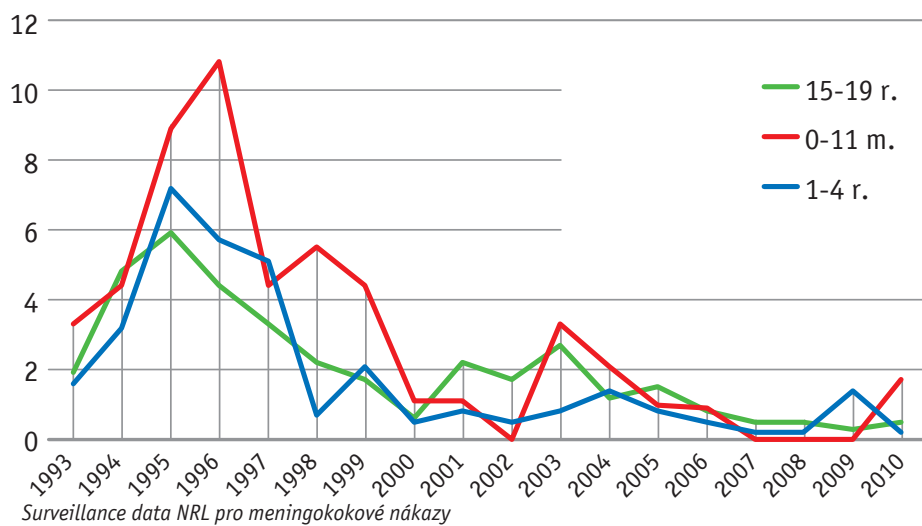
V roce 1993 vznikla v naší republice závažná epidemiologická situace způsobená novým hypervirulentním klonem meningokoka skupiny C, který byl v předchozích letech ve zvýšené míře zjištěn v některých jiných zemích a v České republice se tento meningokok do roku 1993 nevyskytoval (monitorováno od r. 1973): *N. meningitidis* C:2a:P1.2(P1.5), ET-15/37, cc11. Situace kulminovala v polovině devadesátých let, kdy byla zjištěna celková nemocnost 2,2/100 000 obyvatel. Ve druhé polovině devadesátých let byl zaznamenán pokles nemocnosti, od roku 2005 celková nemocnost klesla na hodnoty pod 1/100 000 a dochází opět k převaze séroskupiny B, která je typická pro Českou republiku. V posledních letech je však v České republice zjišťován vzestup séroskupiny Y (graf 1), podobně jako v USA, Kanadě a v některých zemích Evropy. Tento vzestup séroskupiny Y je způsoben zejména hypervirulentním klonálním komplexem cc23 (graf 2), který má na svědomí i vysokou smrtelnost onemocnění.

V roce 2010 byl však zaznamenán vzestup procenta invazivních meningokokových onemocnění, kde nebyla určena séroskupina (23,9 % celkově, ve věkové skupině 1–4letých dokonce 37,5 %). Retrospektivní analýza ve spolupráci NRL s MZ ČR a krajskými epidemiology ukázala, že příčinou neurčení séroskupiny meningokoka bylo jednak nepoužívání PCR spolu s kultivací, anebo používání PCR pouze k detekci meningokoka a již ne k dourčení séroskupiny. Tento vzestup neurčené séroskupiny přichází velmi nevhodně: v době, kdy je od září 2010 dostupná v České republice konjugovaná tetra vakcína A, C, Y, W135 a kdy je v brzké době očekávána dostupnost MenB vakcíny. Pro obě vakcíny je nutno doporučit optimální vakcinační strategii na základě kvalitních dat surveillance a je proto velmi žádoucí, aby všichni zúčastnění odborníci

Graf 1 Distribuce séroskupin *Neisseria meningitidis* z IMO; Česká republika, 1970–2010



Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Graf 2 Procento *Neisseria meningitidis* Y působící IMO; Česká republika, 1993–2010Graf 3 Nemocnost (na 100 000) IMO *N. m. B* – specifická dle věku; Česká republika, 1993–2010Graf 4 Nemocnost (na 100 000) IMO *N. m. C* – specifická dle věku; Česká republika, 1993–2010

přispěli k maximálnímu snížení procenta invazivních meningokokových onemocnění, kde nebyla určena séro skupina.

Nejvyšší věkově specifická nemocnost je zjišťována u dětí pod 1 rok věku (6,7–34,5

/ 100 000), na druhém místě jsou 1–4leté děti (3,2–10,2 / 100 000) a na třetím místě 15–19letí adolescenti (2,1–7,7 / 100 000). Dlouhodobé sledování věkově specifické nemocnosti způsobené séro skupinou B

ukazuje, že nemocnost nejmladší věkové skupiny (0–11 měsíců) je 5× vyšší než nemocnost 1–4letých a 10× vyšší než 15–19letých (graf 3). U nemocnosti způsobené séro skupinou C jsou rozdíly mezi věkovými skupinami méně výrazné: ve druhé polovině 90. let byla nejvyšší nemocnost ve věkové skupině 15–19letých, od roku 2000 prakticky nejsou rozdíly nemocnosti mezi věkovými skupinami 0–11 měsíců, 1–4 roky a 15–19 roků a nemocnost dosahuje nižších hodnot (graf 4). V posledních letech došlo ve věkové skupině 15–19 roků k významné změně distribuce séro skupin u invazivního meningokokového onemocnění a již neplatí, že nejnebezpečnější séro skupinou pro dospívající je C: byl zaznamenán vzestup séro skupiny B a v posledních letech i séro skupiny Y, zatímco séro skupina C se drží na nízké úrovni (graf 5).

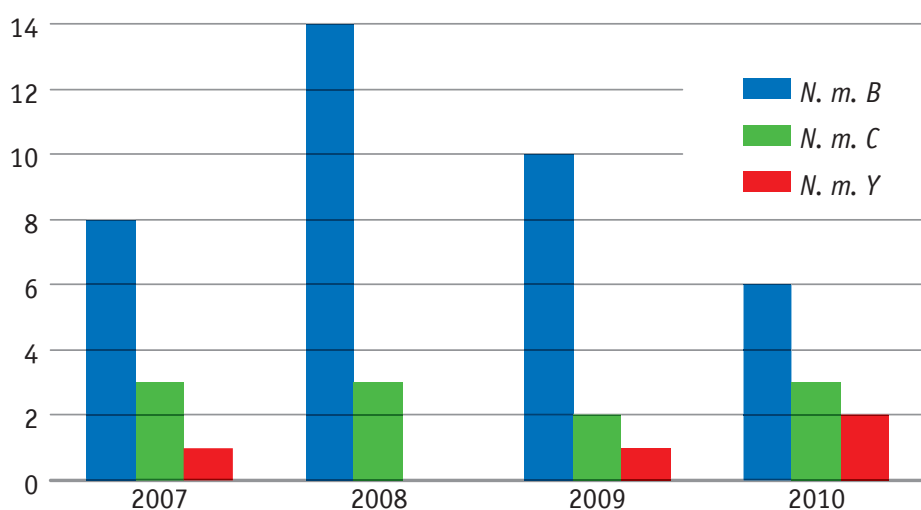
Průměrná celková smrtnost v letech 1993–2010 byla 10,2 %, průměrná smrtnost způsobená jednotlivými séro skupinami: *N. meningitidis* B 7,8 %, *N. meningitidis* C 13,9 %. Nejvyšší smrtnost působila séro skupina Y (20,7 %), zejména její hypervirulentní klonální komplex cc23 (23,1 %), který byl na konci století popsán v USA. V roce 2011 bylo zaznamenáno úmrtí 20leté ženy způsobené séro skupinou W135.

Molekulární charakterizace meningokoků umožňuje provádění lokální i globální epidemiologie a odlišení hypervirulentních klonálních komplexů od nosičských populací a získané poznatky jsou podkladem pro zpřesňování vakcinační strategie (4).

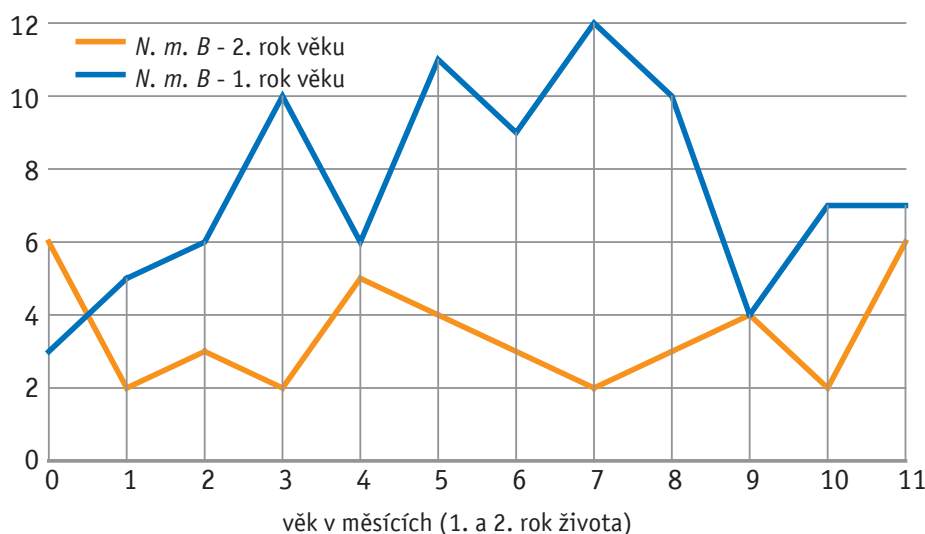
Detailní epidemiologická a mikrobiologická data zjištěná v programu surveillance invazivních meningokokových onemocnění v České republice jsou každoročně publikována ve Zprávách CEM, přechodně Zprávách EM: <http://www.szu.cz/publikace/casopisy>.

#### Vakcíny a vakcinační strategie

Do současné doby byly ve světě vyvinuty tři druhy meningokokové vakcíny: **poly-sacharidová**, **proteínová** a **konjugovaná**. Všechny tyto vakcíny poskytují specifickou imunitu pouze proti těm antigenům (poly-sacharidovým či proteínovým), z nichž jsou vyrobeny. Nejnovější zprávy o vývoji meningokokových vakcín napovídají, že **nová vakcína, která by byla univerzálně účinná na všechny meningokoky**, bez ohledu na jejich kapsulární či nekapsulární antigeny, **bude vyvinuta genetickými metodami (reverzní vakcinologie)** (5). V současné

Graf 5 Počet IMO *N. m. B*, *N. m. C* a *N. m. Y*, 15–19 roků; Česká republika, 2007–2010

Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Graf 6 Kumulativní počet invazivních meningokokových onemocnění způsobených *N. m. B*. Česká republika, 2003–2010 Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

době je metodami reverzní vakcinologie dokončován vývoj vakcíny proti meningokoku B (MenB vakcíny).

Srovnání kvality polysacharidové a konjugované vakcíny vychází jednoznačně ve prospěch konjugované vakcíny, která vyvolává dlouhodobou imunitu, vykazuje booster efekt, je účinná i u dětí pod 2 roky věku a redukuje nosičství *N. meningitidis*. U dětí do jednoho roku věku je nutné aplikovat dvě či tři dávky konjugované vakcíny (počet dávek se u jednotlivých výrobců liší). Pojem dlouhodobá ochrana není u konjugované vakcíny v současné době zcela jednoznačně vyjasněn. Různí výrobci udávají 7–10 roků. Zkušenosti ze zemí, kde byla konjugovaná MenC vakcína zařazena do pravidelného očkování, ukazují, že trvání ochranné imunity je ovlivněno věkem očkovaných: čím nižší

věk očkovaného, tím kratší doba ochranné imunity (6).

Nejnovější doporučení mezinárodních expertů pro očkování konjugovanou meningokokovou vakcínou zní:

1. Provést očkování u malých dětí (věk závisí na epidemiologické situaci dané země).
2. Provést revakcinaci dle epidemiologické situace v dětském nebo v pre-adolescentním věku.

Zkušenosti z vakcinační kampaně v Anglii ukázaly, že konjugovaná vakcína C snižuje procento nosičů *N. meningitidis* C ve zdravé populaci (7). Nosičství *N. meningitidis* ostatních séro skupin a nezařaditelných do některé ze známých sérologických skupin (= typicky nosičských) však zůstává konjugovanou vakcínou C neovlivněno.

### Vakcíny vyráběné genetickými metodami

Nová a převratná metodologie vývoje meningokokových vakcín genetickými metodami, nazývaná reverzní vakcinologie, byla zahájena sekvenací celého genomu *N. meningitidis* B, díky níž byly identifikovány geny kódující povrchové proteiny bakteriální buňky potenciálně použitelné pro širokospektrou vakcínu, která by vyvolávala tvorbu protilátek proti celé heterogenní populaci meningokoků séro skupiny B. Tyto povrchové proteiny byly purifikovány a byla testována jejich schopnost indukovat specifické protilátky u myši. Antigeny, které byly určeny jakožto imunogenní, byly zahrnuty do výroby vakcíny. U získaných antisér byla testována jejich baktericidní aktivita a hodnoceno dosažení korelátu protektivity. Metodou reverzní vakcinologie byla detekována řada nových proteinových antigenů *N. meningitidis* B, které indukovaly baktericidní aktivitu u myši, některé z nich však byly vysoce konzervované a bylo pravděpodobné, že budou vyvolávat ochranu pouze proti části meningokoků B. Byly proto hledány antigeny široce zastoupené u celé populace *N. meningitidis* B – NRL ČR se jedné z těchto studií účastnila (8).

Finálně byly vybrány antigeny (Factor H binding protein = LP2086, NadA, GNA), které jsou v různých kombinacích užity v nově vyvíjených vakcínách proti meningokoku B, připravovaných metodou reverzní vakcinologie. Od těchto vakcín je očekávána široká účinnost proti všem meningokokům B bez ohledu na jejich vybavení sérotypy a subtypy. Nově byla vyvinuta metoda MATS (Meningococcal Antigen Typing System), která umožňuje stanovit kvantitativně ochranu vyvolanou MenB vakcínou vůči epidemiologicky aktuálním izolátům *N. meningitidis* B (9). V současnosti probíhá studie v západoevropských zemích, do které byla zavzata i Česká republika, jejímž cílem je pomocí metody MATS zhodnotit pokrytí MenB vakcínou izolátů *N. meningitidis* B vyvolávajících aktuální invazivní meningokokové onemocnění. Výsledky studie jsou připravovány k publikaci.

### Meningokokové vakcíny v České republice

Z polysacharidových vakcín je v České republice desítky let registrována bivakcína A, C. Polysacharidová tetravakcína A, C, Y, W135 není v naší republice registrována, pouze přechodně se podařil její dovoz v letech 2004/2005. Z konjugovaných

vakcín je v České republice registrována vakcína proti *N. meningitidis* C: od roku 2001 NeisVac-C a od roku 2003 Menjugate (Tab. 1). V dubnu 2010 proběhla evropská registrace konjugované tetrařiváky A, C, Y, W135 a od září 2010 je konjugovaná meningokoková tetrařiváka A, C, Y, W135 Menveo dostupná i v České republice. V roce 2012 je očekáváno rozšíření evropské registrace této vakcíny i pro malé děti. V klinických studiích, které probíhají i v České republice, jsou testovány vakcíny proti meningokoku B vyvíjené metodami reverzní vakcinologie.

### Vakcinační strategie ve světě

K plošné vakcinaci je vhodná konjugovaná vakcína. V zemích, kde bylo na přelomu století zahájeno plošné očkování konjugovanou MenC vakcínou (Anglie, Belgie, Island, Irsko, Holandsko, Španělsko, Portugalsko) se nemocnost způsobená *N. meningitidis* C před zahájením vakcinační kampaně pohybovala v rozmezí 1,5–4,5 / 100 000 obyvatel, což je několikanásobně vyšší, než byly maximální hodnoty nemocnosti způsobené séroskupinou C v České republice v polovině devadesátých let, kdy zde kulminovala nemocnost způsobená novým klonálním komplexem séroskupiny C. Po zařazení konjugované MenC vakcíny do očkovacího schématu malých dětí nebyl v těchto zemích zaznamenán „replacement“ séroskupiny působící invazivní meningokokové onemocnění.

Nejnovější poznatky ze zemí, kde byla konjugovaná MenC vakcína zařazena do očkovacího schématu dětí nejdříve ukázaly, že k získání celoživotní imunity je potřeba provést přeočkování. V zemích s nízkou postvakcinační MenC nemocností je plánováno snížení počtu dávek základního očkování malých dětí a zavedení booster vakcinace v dětském nebo v pre-adolescentním věku (dle epidemiologické situace). Tímto bude jednak uvolněn prostor v dětském

očkovacím kalendáři pro nové pediatrické vakcíny, jednak bude dosaženo celoživotní antimeningokokové protektivní imunity. Pro booster vakcinaci v pre-adolescentním věku je plánováno použití konjugované tetrařiváky Men A, C, Y, W135.

V USA je prováděno očkování konjugovanou tetrařiváku A, C, Y, W135 u 11–12letých dětí. Je diskutována možnost zařazení této vakcíny do očkovacího schématu malých dětí, což by rozšířilo možnost kontroly invazivního meningokokového onemocnění. V lednu 2011 bylo v USA rozšířeno použití konjugované tetrařiváky A, C, Y, W135 i pro malé děti (10) a toto rozšíření je v nejbližší době očekáváno i v Evropě.

Ve všech zemích EU doporučuje EMGM (The European Meningococcal Disease Society) provádět vakcinaci pracovníků mikrobiologických laboratoří meningokokovou vakcínou, vzhledem ke zvýšenému riziku vzniku profesionální meningokokové nákazy (11). Pro toto očkování je vakcínou volby konjugovaná tetrařiváka A, C, Y, W135.

### Vakcinační strategie v České republice

Vzhledem k dostupnosti nových vakcín proti meningokokovým nálezům a současné epidemiologické situaci navrhla NRL pro meningokokové nákazy v létě 2011 Národní imunizační komisi (NIKO) aktualizaci Doporučeného postupu pro očkování proti meningokokovým nálezům, vydanému v listopadu 2010 ([http://www.mzcr.cz/Verejne/dokumenty/stanoviska\\_4031\\_1985\\_5.html](http://www.mzcr.cz/Verejne/dokumenty/stanoviska_4031_1985_5.html)). Souhrn navržené aktualizace:

1. po registraci MenB vakcíny vyrobené reverzní vakcinologií (očekáváno v roce 2012) zařazení MenB vakcíny do očkovacího schématu malých dětí s počátkem očkování ve 3.–6. měsíci věku;
2. očkování malých dětí (ve 2.–6. roku věku) konjugovanou tetrařiváku A, C, Y, W135 před vstupem do kolektivu (po rozšíření evropské registrace této vak-

cíny i pro malé děti – očekáváno v roce 2012);

3. přeočkování pre-adolescentů (v 11.–14. roku věku) konjugovanou tetrařiváku A, C, Y, W135 a MenB vakcínou (po její registraci – očekáváno v roce 2012). Kombinací obou vakcín, tj. MenB a konjugované tetrařiváky by do adolescentního věku vstupovala populace prakticky kompletně chráněná proti IMO.

Analýza počtu IMO způsobených séroskupinou B u dětí do dvou let věku za období 2003–2010 ukazuje významně vyšší počet IMO během prvního roku života (graf 6). Křivka četnosti IMO způsobených séroskupinou B a celkového počtu IMO má stejnou dynamiku a séroskupina B vykazuje 90% podíl na celkovém počtu IMO, s nakupením počtu onemocnění mezi 3.–7. měsícem věku. K prevenci maximálně možného počtu IMO malých dětí působených séroskupinou B je proto vhodné, aby třídávkové základní očkování MenB vakcínou s jednoměsíčním intervalem mezi jednotlivými dávkami bylo zahájeno v co nejčasnějším věku, a to mezi 3.–6. měsícem věku.

Ostatní doporučení NRL k aplikaci vakcín proti meningokokovému onemocnění stále platí:

- cílená vakcinace rizikové části populace;
- vakcinace osob po kontaktu s invazivním meningokokovým onemocněním způsobeným séroskupinou, proti níž je dostupná vakcína;
- vakcinace osob v pracovním riziku;
- vakcinace armády;
- vakcinace pacientů s poruchou imunity;
- vakcinace cestovatelů;
- vakcinace na žádost za úhradu (bez epidemiologické či zdravotní indikace).

Doporučení vakcinace osob po kontaktu s invazivním meningokokovým onemocněním způsobeným séroskupinou, proti níž je dostupná vakcína, je v souladu se zahraničními doporučeními. NRL však doporučuje, aby vakcinace osob v kontaktu proběhla až

Tab. 1 Meningokokové vakcíny dostupné v České republice

typ vakcíny	název	výrobce	obsažené antigeny	dostupnost v ČR
polysacharidová	Meningococcal polysaccharide vaccine A+C	Sanofi-Pasteur	A, C	od r. 1970
	Menomune	Sanofi-Pasteur	A, C, Y, W135	r. 2004/2005
	NeisVac-C	Baxter	C	od r. 2001
konjugovaná	Menjugate	Novartis	C	od r. 2003
	Menveo	Novartis	A, C, Y, W135	od r. 2010
	Bexsero	Novartis	fHBP, NadA, GNA2132, protein zevní buněčné membrány (OMP)	klinická studie
genetická	MenB vakcína	Pfizer	LP 2086	klinická studie

po týdnu od posledního kontaktu s invazivním meningokokovým onemocněním, aby se předešlo eventuální dvojí antigenní zátěži: vakcinační a inkubační u eventuálního sekundárního invazivního onemocnění. Osobám v úzkém kontaktu s nemocným je po tuto kritickou dobu podávána antibiotická profylaxe. Správnost tohoto postupu potvrzuje fakt, že v České republice se prakticky nevyskytují sekundární invazivní meningokoková onemocnění (prokázáno molekulární charakterizací izolátů *N. meningitidis*).

Vakcínami volby je za současné situace kombinace konjugované tetrařivakcíny A, C, Y, W135 (již registrované) a MenB vakcíny (po její registraci). Tato kombinace poskytne téměř stoprocentní ochranu proti meningokokovému onemocnění a lze ji aplikovat ve všech věkových skupinách.

## Závěr

Optimálním vakcinačním postupem je za současné epidemiologické situace kombinace konjugované tetrařivakcíny A, C, Y, W135 (již registrované) a MenB vakcíny (po její registraci). Tímto je možno docílit téměř 100% ochrany proti meningokokovým nákazám. Z hlediska dosažení dlouhodobé robustní imunity je vhodné zahájit základní třídávkové očkování MenB vakcínou v co nejčasnějším věku (3-6 měsíců), malé děti před vstupem do kolektivu (2-6leté) očkovat konjugovanou tetrařivakcínou A, C, Y, W135 a v preadolescentním věku (11-14letí) přeočkovat oběma vakcínami MenB i konjugovanou tetrařivakcínou A, C, Y, W135.

K realizaci tohoto optimálního postupu je žádoucí pro Českou republiku společně s Evropou dosáhnout registrace MenB vakcíny a rozšířit registraci konjugované tetrařivakcíny A, C, Y, W135 i pro malé děti.

## Poděkování

Díky patří pracovníkům NRL pro meningokokové nákazy, všem mikrobiologům, epidemiologům a klinickým lékařům za spolupráci při realizaci programu surveillance invazivního meningokokového onemocnění v České republice a dr. Č. Benešovi za analýzu epidemiologických dat. Sekvenční charakteristika izolátů *N. meningitidis* byla podpořena projektem IGA MZ ČR reg. č. NT11424-4. Získaná sekvenční data byla srovnána s mezinárodními databázemi (<http://pubmlst.org/neisseria/> a <http://neisseria.org/nm/typing/>).

## Literatura

1. Metodický návod k epidemiologickým opatřením v ohnisku invazivního meningokokového onemocnění. Ministerstvo zdravotnictví ČR. Věstník MZ ČR. 1994;8,25.2.
2. Vyhláška 473/2008 Sb. O systému epidemiologické bdělosti pro vybrané infekce. Příloha 6: Systém epidemiologické bdělosti invazivních meningokokových onemocnění, prosinec 2008 (částka 151). p. 8022-4.
3. European Commission: 2008/426/EC: Commission Decision of 28 April 2008 amending Decision 2002/253/EC latiny down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No. 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council (notified under dokument numer C(2008) 1589).
4. Křížová P, Kalmusová J, Musílek M. Studium hypervirulentních komplexů *Neisseria meningitidis*

metodami molekulární biologie a možnosti prevence jejich výskytu v České republice vakcinací. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie*. 2009;58(4):188-96.

5. Rappuoli R. Reverse vaccinology, a genome-based approach to vaccine development. *Vaccine*. 2001;19(17-19):2688-91.

6. Snape MD, Kelly DF, Lewis S, et al. Sero-protection against serogroup C meningococcal is more sustained following immunisation in the second decade of life than the first. *BMJ*. 2008;336:1487-91.

7. Maiden MCJ, Ibarz-Pavón AB, Urwin R, et al. Impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccines on carriage and herd immunity. *J Infect Dis*. 2008;197:737-43.

8. Murphy E, Andrew L, Lee K-L, et al. Sequence Diversity of the Factor H Binding Protein (fHBP) Vaccine Candidate in Epidemiologically Relevant Strains of Serogroup B *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis*. 2009;200(3):379-89.

9. Donnelly J, Medini D, Boccadifuoco G, et al. Qualitative and quantitative assessment of meningococcal antigens to evaluate the potential strain coverage of protein-based vaccines. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(45):19490-5.

10. Updated recommendation for use of meningococcal conjugate vaccines. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2011;60(3):72-6.

11. Sejvar JJ, Johnson D, Popovic T, et al. Assessing the risk of laboratory-acquired meningococcal disease. *J Clin Microbiol*. 2005;43(9):4811-4.

MUDr. Pavla Křížová, CSc.

Národní referenční laboratoř

pro meningokokové nákazy

Státní zdravotní ústav

Šrobárova 48

100 42 Praha 10

tel.: 267 082 250

e-mail: pavla.krizova@szu.cz



# Slovenská epidemiologická a vakcinologická spoločnosť SLS

v spolupráci s

Úradom verejného zdravotníctva SR v Bratislave  
Slovenskou pediatrickou spoločnosťou  
Slovenskou infektologickou spoločnosťou  
Slovenskou spoločnosťou všeobecného praktického lekárstva  
Fakultou verejného zdravotníctva Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave  
Jesseniovou lekárskou fakultou Univerzity Komenského v Martine  
Lekárskou fakultou Univerzity Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach  
Úradom pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou  
Vydavateľstvom **SAMEDI**, s.r.o.

si Vás dovoľujú pozvať na

## III. SLOVENSKÝ VAKCINOLOGICKÝ KONGRES

určený pre lekárov a odborných zdravotníckych pracovníkov

12.-14. január 2012, Hotel PATRIA, Štrbské Pleso

### POD ZÁŠTITOU

MUDr. Ivana Uhliarika - ministra zdravotníctva SR

### PREZIDENT KONGRESU

doc. MUDr. Zuzana Krištúfková, PhD.

### TÉMY

- Bezpečnosť očkovania •••••
- Prevencia neuroinfekcií očkovaním •••••
  - Chrípka •••••
  - Osýpky - problém Európy •••••
- Možnosti ovplyvnenia výskytu pertussis •••••
- Sociálne faktory a infekčné choroby •••••
  - Varia •••••

### PROGRAMOVÝ VÝBOR KONGRESU

MUDr. Mária Avdičová, PhD.  
prof. MUDr. Henrieta Hudečková, PhD., MPH  
doc. MUDr. Zuzana Krištúfková, PhD.  
MUDr. Eva Striežová  
MUDr. Pavol Šimurka, PhD.  
MUDr. Ingrid Urbančíková, MPH

### ORGANIZAČNÝ SEKRETARIÁT

Ing. Danica Paulenová  
Vydavateľstvo SAMEDI, s.r.o.  
Stromová 13, 831 01 Bratislava  
mob.: 0903/778 670, tel.+ fax: 02/55 64 72 46  
e-mail: paulenova@samedi.sk  
bližšie informácie: www.samedi.sk

Prihlášky k aktívnej účasti, abstrakty v termíne do 15. 11. 2011, prihlášky k pasívnej účasti v termíne do 30. 11. 2011  
prosím zašlite na organizačný sekretariát e-mail: paulenova@samedi.sk

Podrobné informácie a prihlášky k účasti na [www.samedi.sk](http://www.samedi.sk), prihlášky [www.sevs.sls.sk](http://www.sevs.sls.sk) [www.szu.sk](http://www.szu.sk)

## Virus hepatitidy C – objev homologního viru u psů (Canine hepatitis virus – CHV)

### Hepatitis C virus – discovery of canine hepatitis virus (CHV)

prof. MUDr. Miroslav Šplíno, DrSc., RNDr. Vanda Boštková, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta veterinárního zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

*Vakcinologie 2011;5:178-9.*

Od objevu hepatitidy viru C uplynulo více než 20 let, ale až doposud nebyl popsán a identifikován animální homologní virus (3, 4). Celosvětově je více než 200 mil. lidí (jen v USA 3,2 mil.) chronicky infikováno virem hepatitidy C (HCV), kteří jsou v riziku dalšího vývoje fibrózy jater a následně cirhózy jater a hepatocelulárního karcinomu. Výzkumné týmy se dlouhodobě snaží najít homologní viry HCV, především u nehumánních primátů. Doposud byly všechny snahy neúspěšné (3, 4, 5).

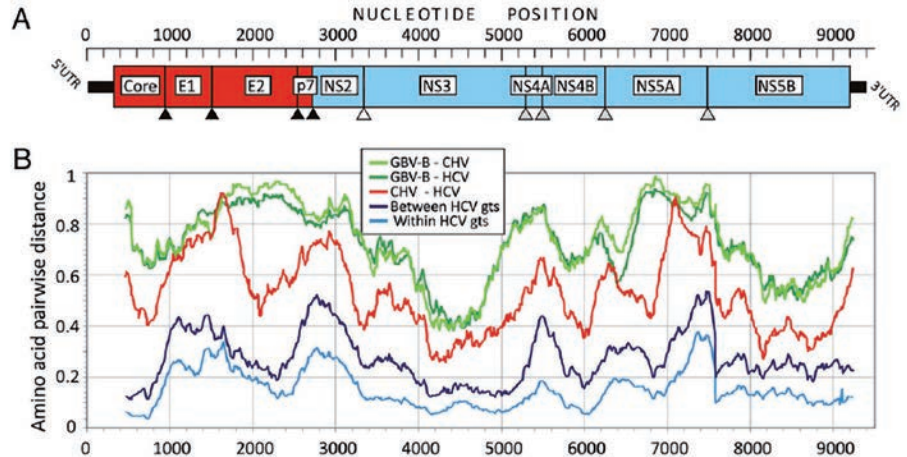
HCV patří do rodu *Hepacivirus*, jednoho ze čtyř rodů čeledi *Flaviviridae*. Taxonomicky jsou řazeny do třech rodů – *Flavivirus*, *Pestivirus* a *Hepacivirus*. Dalším navrhovaným rodem je *Pegivirus* (4). Studie patogenese HCV je dlouhodobě neúspěšná v důsledku omezené replikace viru u šimpanzů a až doposud neschopnosti pomnožování viru v buněčných kulturách (7, 8). Jedním z alternativních modelů je vzdálená příbuznost GB viru hepatitidy B (GBV-B), který infikuje opičky tamarinů (*Saguinus sp.*). Virus GBV-B je ale výrazně divergentní od viru HCV. Existují pochybnosti, zda opičky tamarinů jsou přirozeným hostitelem GBV-B viru, což značně omezilo jejich využití jako systémového modelu pro studium patogenese HCV (10, 11).

V květnu (24. 5. 2011) v *Proceeding of the National Academy of Science (PNAS)* publikoval výzkumný tým **objev nového viru hepatitidy C u psů** (Center for Infection and Immunity Columbia University New York et al.) (1, 2).

#### Objev viru CHV

Výzkum byl dlouhodobě zaměřen na molekulárně genetickou analýzu izolovaných virů u zvířat žijících v blízkosti člověka. V průběhu epidemie byly od psů s neznámým postižením respiračního traktu odebrány nazální výtěry, izolována RNA a provedena bližší sekvenční analýza (použití 454 Roche Sequencing system). Analýza sekvence na úrovni aminokyselin potvrdila, že některé

Obr. 1 Genom canine hepatitis virus – CHV



Zdroj: [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1101794108](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1101794108)

sekvenční části vykazují shodu s flaviviry. Fylogenetická analýza 6 500 nukleotidů (nt) kontinuální genomové sekvence prokázala přítomnost viru, který je velmi blízký lidskému HCV. Tento virus byl pojmenován **canine hepatitis virus CHV**. K určení konzervativního genu helikázy CHV bylo použito specifických primerů a RT-PCR (33 psů z 5 různých epidemií postižení respiračního traktu). Parciální sekvence CHV viru NS3 genu (399 nt) z různých zvířat z dvou epidemií vykazovala 99,2 % shody (Obr. 1).

Kontrolní skupinu tvořilo 60 zdravých psů s negativním výsledkem. V další části experimentu bylo vyšetřeno 19 vzorků jater a 5 vzorků plic 19 psů, kteří uhynuli na bližší nevysvětlené postižení GIT. U 5 psů byla nalezena RNA CHV v játrech. K průkazu bylo použito hybridizace in situ, která prokázala fokální disperzní infekci v játrech psů. Přítomnost virové RNA byla prokázána převážně v cytoplasmě hepatocytů. Kultivace CHV viru in vitro s použitím dvou kontinuálních linií (Madin-Darby canine kidney a D17) a jedné primární linie psích ledvin byla neúspěšná. Pro upřesnění patogenese je nutno provést další studii tkáňového tropismu patogenního potenciálu a infekce CHV viru.

Genom CHV viru zahrnuje 9 195 nt (GenBank no. JF744991) a kóduje 2 942

aminokyselin polyproteinu a krátkou 5' UTR RNA CHV viru, která je složena z 366 nt a je téměř shodná s délkou nt u HCV viru (341 nt) (Obr. 1, 2, 3).

Fylogenetická a evoluční analýza CHV je daná jeho genetickou příbuzností k odpovídajícím virům různých rodů *Flaviviridae* (Obr. 2, 3 – RNA-dependentní RNA polymerázy (RdRp nebo NS5B) oblasti CHV viru a vysokým stupněm shody se sedmi HCV genotypy).

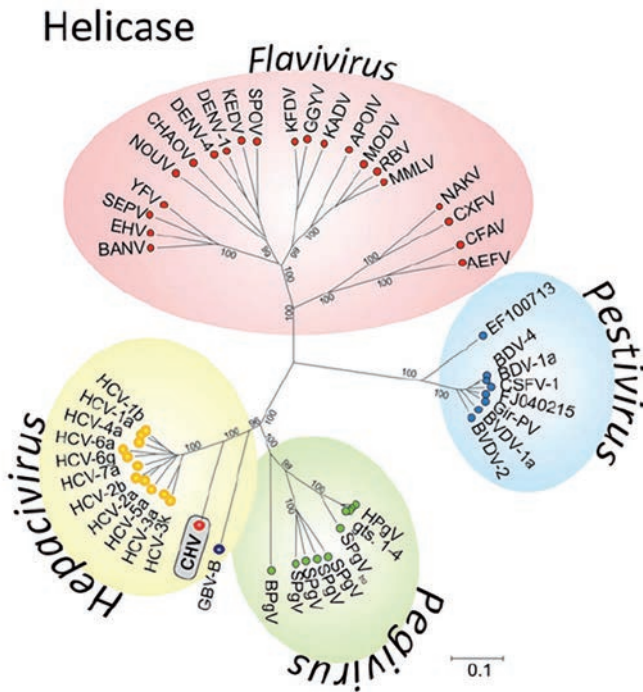
**HCV i CHV genom obsahuje RNA sekundární strukturu nazývanou GORS, která umožňuje chronickou infekci jejich přirozených hostitelů.**

#### Diskuze

Molekulárně genetická charakteristika CHV viru prokázala, že je nejvíce příbuzný homolognímu viru hepatitidy C (HCV). Typické virové strukturální proteiny obsahují hlavní determinanty pro imunogenitu a tropismus, tj. hostitel / buňka. Obálkové proteiny E2 lidského viru hepatitidy C jsou nejvíce variabilními oblastmi genomu a vykazují sekvenční shodu s CHV virem.

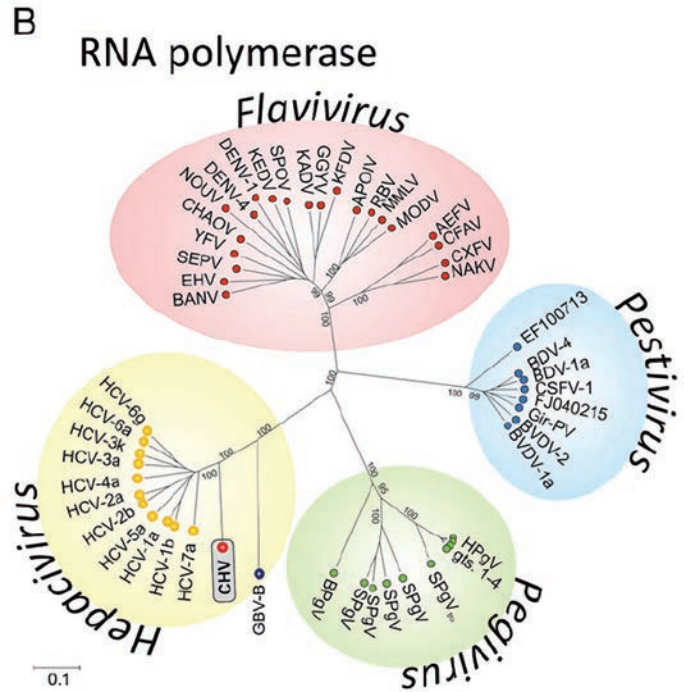
Srovnávací genetická analýza viru CHV a genotypu HCV umožňuje bližší pochopení úlohy genů a proteinů v životním cyklu virů. Výsledky jsou podkladem pro další využití

Obr. 2 *Fylogenetická analýza konzervativní části NS3 helikázy u CHV*



Zdroj: [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1101794108](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1101794108)

Obr. 3 *Fylogenetická analýza dependentní RNA polymerázy oblasti CHV viru*



Zdroj: [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1101794108](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1101794108)

a přípravu „reakčních produktů – kitů“ pro studium patogeneze a tkáňového tropizmu CHV.

Dalším krokem studia CHV je rozšíření poznatků o výskytu, diverzitě a geografické distribuci viru. Bez souhrnných znalostí o distribuci HCV u ostatních species savců není možno exaktně posoudit evoluční vývoj viru u lidí a psů.

Hepaciviry mohou být široce rozšířené mezi různými druhy savců – snad specializované na hostitele – a efektivně přenášené neparenterální cestou a většinou nepatogenní.

Další hypotézou zůstává, že hepaciviry jsou primárně psími viry a HCV u lidí má zoonotický původ. Byl přenesen kontaktem se psy nebo jinými druhy příbuzných savců, kteří byli hostitelem viru. Zoonotický původ HCV a jeho chybění u dalších hostitelů vysvětluje jeho vysoký stupeň patogenity pro lidi.

**Závěr**

Autoři popsali objev unikátního genomu hepaciviru, který vyvolává infekci u domácích psů a je geneticky velmi blízký lidskému viru HCV. Canine hepacivirus byl nalezen v odebraných vzorcích z nosních výtěrů a také v játrech psů. Výsledky týmu

potvrdily, že hepaciviry nejsou omezeny jen na primáty. Prokázaly možnost introdukce HCV do lidské populace kontaktem se psy nebo jinými nepřímými druhy savců.

Výzkumný tým identifikoval u domácích psů hepaciviry, který se nevyskytuje u primátů. Srovnávací fylogenetická analýza psího hepaciviru (canine hepacivirus CHV) potvrdila, že je nejvíce geneticky příbuzný zvířecí virus homolognímu viru hepatitidy C (HCV). Divergenční čas společného předchůdce CHV a humánního C viru se odhaduje mezi 500 až 1000 lety a je spojován s domestikací psů. Objev psího hepaciviru přináší nový pohled na původ a evoluci lidského viru hepatitidy C a na využití možného modelu pro studium patogeneze, prevence a léčby onemocnění vyvolaných hepaciviry – viry hepatitidy C.

**Literatura**

1. A ProMED-mail post. Hepatitis C virus: Canine homolog. ProMED-Mail 2011. Accessed 24 May 2011.
2. Kapoor A, Simmonds P, Gerold G, et al. Characterization of canine homolog of hepatitis C virus. PNAS Early Edition 2011. Available from: [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1101794108](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1101794108)
3. Alter HJ. Discovery of the non-A, non-B hepatitis virus: The end of the beginning or the beginning of the end. Transfus Med Re. 1989;3:77-81.
4. Choo QL, et al. Isolation of a cDNA clone derived

from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science. 1989;244:359-62.

5. Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus – 15 years on. J gen Virol. 2004;85:3173-88.
6. Stapleton JT, Fong S, Muerhoff AS, Bukh J, Simmonds P. The GB viruses: A review and proposed classification of GBV-A, GBV-C (HGV), and GBV-D in genus Pegivirus within the family Flaviviridae. J Gen Virol. 2011;92:233-46.
7. Ray Kim W. Global epidemiology and burden of hepatitis C. Microbes Infect. 2002; 4:1219-25.
8. Lohmann V, et al. Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. Science. 1999;285:110-3.
9. Lindenbach BD, et al. Complete replication of hepatitis C virus in cell culture. Science. 2005;309:623-6.
10. Nam JH, et al. In vivo analysis of the 3' untranslated region of GB virus B after in vitro mutagenesis of an infectious cDNA clone: Persistent infection in a transfected tamarin. J Virol. 2004;78:9389-99.
11. Bukh J, Appar CL, Yanagi M. Toward a surrogate model for hepatitis C virus: An infectious molecular clone of the GB virus-B hepatitis agent. Virology. 1999;262:470-8.

prof. MUDr. Miroslav Šplíno, DrSc.  
Katedra epidemiologie  
Fakulta vojenského zdravotnictví  
Třebešská 1575  
500 01 Hradec Králové  
e-mail: [splino@pmfhk.cz](mailto:splino@pmfhk.cz)

## Novinky ve vakcinologii

### News in Vaccinology

MUDr. Daniel Dražan

Praktický lékař pro děti a dorost, Jindřichův Hradec

*Vakcinologie 2011;5:180-1.*

#### Chřipka

CDC zveřejnila proočkovanost americké populace proti chřipce v sezóně 2010/11. V populaci od 6 měsíců věku dosáhla 43 %, tedy opět narostla ze 41 % v předchozí sezóně. V dětském věku (6 měsíců až 18 let) dosáhla proočkovanost 49 %. Přesto Američané zatím nedosahují vysoko uložených cílů stanovených programem Healthy People 2020, podle kterého by proočkovanost u zdravých lidí ve věku 6 měsíců až 64 let měla dosáhnout 80 % a u lidí s rizikovými faktory a všech nad 65 let věku 90 % (1). Česká republika proočkovanost své populace nesleduje, a kdyby ji sledovala, dopadla by ve srovnání s USA i s dalšími zeměmi vyspělého světa katastroficky.

V Asii se objevila nová varianta viru H1N1 s určitým stupněm rezistence vůči inhibitorům neuraminidázy. V prvních měsících tohoto roku mělo více než 30 % H1N1 virů v severní Austrálii a více než 10 % ze Singapuru mírně sníženou senzitivitu vůči těmto antivirotikům (2).

Ve studii provedené ve Francii vakcína proti chřipce nezvyšovala riziko Guillain-Barré syndromu (GBS) proti kontrolní skupině. Naopak pacienti s GBS měli v anamnéze v období 2 měsíců před rozvojem onemocnění chřipku nebo brali protichřipkové léky více než 2× častěji než kontroly. Tento poznatek svědčí pro asociaci chřipky a GBS (3).

Nedonošené děti mají protilátkovou odpověď na 2 dávky TIV vakcíny minimálně stejně vysokou jako děti termínové. Dvě dávky TIV jsou imunogenní a dobře tolerované u dětí s extrémně nízkou porodní hmotností (pod 1000 g) ve věku 6-17 měsíců. Závěr studie silně podporuje očkování nedonošených dětí podle současného doporučení. Zatím není stanoveno, zda tato příznivá protilátková odpověď koreluje s protekcí proti chřipce u nedonošených dětí (4).

Podle některých odborníků by během 5 let mohla být dostupná univerzální chřipková vakcína (5).

ACIP vydal doporučení pro očkování proti chřipce v sezóně 2011/12. Stejně jako v předchozí sezóně doporučuje univerzální vakcinaci všech osob od 6 měsíců věku. Děti mladší 9 let mají dostat 2 dávky vakcíny, pokud nebyly očkovány alespoň 1 dávkou v sezóně 2010/11. Doporučení dále podrobněji rozebírá a uvolňuje očkování osob alergických na vajíčka (6).

#### Rotaviry

Podle studií z Mexika a Brazílie je očkování monovalentní rotavirovou vakcínou (RV1; Rotarix, GlaxoSmithKline) sdruženo s rizikem intususcepce s incidencí 1 případu na každých 51-68 tisíc očkovaných kojenců. RV1 se plošně očkuje v Mexiku od března 2006 a v Brazílii od května 2007. Podle mexické studie je riziko zvýšené asi pětkrát 1-7 dní po 1. dávce, v Brazílii bylo zjištěno mírné zvýšení (asi dvakrát) 1-7 dní po 2. dávce. V obou zemích dohromady vakcína způsobila 96 případů intususcepce a 5 úmrtí, na druhé misce vah stojí 80 000 zabráněných hospitalizací a 1300 zabráněných úmrtí na rotavirovou gastroenteritidu. Světová zdravotnická organizace, regulační autority a imunizační poradní výbory Mexika, Brazílie i USA stále doporučují očkování kojenců RV1 vakcínou k zabránění závažné a potenciálně fatální rotavirové infekci (7).

#### Pneumokoky

Data o účinnosti 23-valentní polysacharidové pneumokokové vakcíny u HIV-pozitivních dospělých jsou nejednoznačná a jasný průkaz snížení rizika pneumonie nebo pneumokokových onemocnění chybí. I když v současnosti polysacharidová pneumokoková vakcína bývá u HIV-pozitivních indikována, optimální strategie ochrany této rizikové skupiny se zatím hledá. Možnou variantou, vyžadující další výzkum, je očkování konjugovanou pneumokokovou vakcínou (8).

10-valentní pneumokoková vakcína (PHiD-CV) se ukázala jako dostatečně imunogenní a dobře tolerovaná u nedonošených dětí očkovaných dle kalendářního věku ve shodě s platnými doporučeními (9).

#### Pertuse

Podle nového doporučení ACIPu mají být (dříve neočkované) těhotné ženy očkované proti pertusi na konci 2. nebo kdykoli během 3. trimestru gravidity. Důvodem tohoto doporučení je narůstající počet případů pertuse, přičemž k většině hospitalizací a úmrtí dochází v prvních 2 měsících života. Očkování gravidní matky poskytuje určitou imunitu jejímu dítěti (10).

FDA (Food and Drug Administration) schválila Tdap vakcínu (Boostrix, GSK) pro použití ve věku nad 65 let. Bezpečnost a účinnost vakcíny byla ověřena studií s asi 1300 subjekty nad 65 let. Imunogenita vakcíny je obdobná imunogenitě DTPa vakcíny u kojenců (11).

#### Varicella

Od roku 1995, kdy bylo v USA zavedeno plošné očkování dětí proti varicelle, poklesl počet úmrtí na toto onemocnění o 88 %, z 0,41 / 1 000 000 v letech 1990-1994 na 0,05 / 1 000 000 v letech 2005-2007. U dětí a adolescentů (do 20 let) klesla mortalita o 97 %. Před zavedením plošné vakcinace v USA byla varicella každoročně příčinou kolem 100 úmrtí a 11 000 hospitalizací (12).

#### HPV

Podle studie provedené v Kostarice je bivalentní HPV vakcína účinná v prevenci análního karcinomu u žen (13).

#### Hepatitidy

Francouzští vědci vyvinuli novou vakcínu proti hepatitidě C, která může být prvním

účinným způsobem v prevenci HCV infekce. Vakcína indukovala neutralizační protilátky v animálních preklinických studiích. Klinické studie by mohly být zahájeny v roce 2012 (14).

### Meningokoky

Po zavedení nové levné indické vakcíny proti meningokoku A v meningitickém pásu Afriky došlo k výraznému poklesu počtu infekcí v letošní epidemické sezóně. Tato vakcína by v následujícím desetiletí mohla předejít 1 milionu případů tohoto smrtícího onemocnění (15).

### Různé

V první dekádě 21. století bylo každoročně zabráněno odhadem 2,5 milionu úmrtí dětí do 5 let v důsledku očkování proti poliomyelitidě, spalničkám a DTP vakcínou. Zvýšené pokrytí spalničkovou vakcínou způsobilo 78% pokles mortality mezi roky 2000 a 2008, čímž bylo zabráněno odhadem 12,7 milionu úmrtí. Snížil se počet zemí s endemickým výskytem polia z 20 na 4 a v roce 2010 bylo hlášeno méně než 1500 případů. Globální pokrytí 3. dávkou DTP vakcíny (jako měřítko účinnosti vakcinačních programů) se zvýšilo ze 74 na 82 %. Rozšířilo se používání nových vakcín. Počet zemí očkujících proti hepatitidě B se zvýšil ze 107 na 178 mezi lety 2000 a 2007, s globálním pokrytím 70 % na konci dekády. Předpokládá se, že v těchto 178 zemích se každoročně zabráni nejméně 700 000 úmrtí na cirhózu a karcinom jater. Podobně se rozšířilo používání Hib vakcíny z 62 zemí v roce 2000 na 161 zemí v roce 2009. Při globálním pokrytí 38 % se zabráni 130 000 úmrtí dětí do 5 let na pneumonii a meningitidu. Na konci roku 2009 byla PCV zavedena v 44 zemích s globálním pokrytím 11 %, 23 zemí zavedlo rotavirovou vakcínu (11 % globálního pokrytí) a 130 zemí rubelovou vakcínu (42 % globálního pokrytí) (16).

Předpokládá se, že v důsledku urychleného vývoje a distribuce vakcín bude v následujících 10 letech zabráněno 6,4 milionu dětských úmrtí a 426 milionům případů onemocnění (17).

Novým přístupem k odvykání kouření je 3'-AmNic-rEPA vakcína, jejímž mechanismem účinku je tvorba nikotin-specifických protilátek, které váží nikotin na periferii a tím omezují jeho distribuci do mozku. Klinické studie fáze II prokázaly účinek vakcíny v odnaučování kouření s lepším efektem vyšších dávek. Skutečnou klinickou využitelnost bude ještě třeba ověřit ve studiích fáze III (18).

Podle nové studie existuje vztah mezi dětskými vakcínami a rozvojem některých maligních onemocnění. Tento vztah je převážně pozitivní (vakcíny snižují riziko). Některé běžné dětské vakcíny vykazují pro-aktivní efekt proti akutní lymfoblastické leukémii na populační úrovni (19).

WHO změnila doporučení pro očkování cestovatelů proti žluté zimnici. Hlavní zprávou tohoto doporučení je změna mapy rozšíření žluté zimnice, se kterou se i mění doporučení k vakcinaci pro některé země (20).

### Literatura

1. Interim Results: State-Specific Influenza Vaccination Coverage --- United States, August 2010--February 2011. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, June 10, 2011; vol 60. Available from: [http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6022a3.htm?s\\_cid=mm6022a3\\_w](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6022a3.htm?s_cid=mm6022a3_w)
2. Increased detection in Australia and Singapore of a novel influenza A (H1N1)2009 variant with reduced oseltamivir and zanamivir sensitivity due to a S247N neuraminidase mutation. *Eurosurveillance*, June 9, 2011. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19884>
3. Reuters Health. Flu Itself Linked to Guillain-Barre Syndrome. 2011 June 28. Available from: [http://www.medscape.com/viewarticle/745419?src=nL\\_topic](http://www.medscape.com/viewarticle/745419?src=nL_topic)
4. D'Angio CT, et al. Immunogenicity of Trivalent Influenza Vaccine in Extremely Low-birth-weight, Premature versus Term Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(7):570-4.
5. Long-term, universal flu shot on horizon. *USA Today*. 2011 July 27. Available from: <http://yourlife.usatoday.com/health/medical/coldflu/story/2011/07/Long-term-universal-flu-shot-on-horizon/49671698/1>
6. Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *Weekly. Morbidity and Mortality Weekly Report*. August 18, 2011 / 60 (Early Release);1-6. Available from: [http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm60e0818a1.htm?s\\_cid=mm60e0818a1\\_e&source=govdelivery](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm60e0818a1.htm?s_cid=mm60e0818a1_e&source=govdelivery)
7. Patel M. Intussusception Risk and Health Benefits of Rotavirus Vaccination in Mexico and

Brazil. *N Engl J Med*. 2011;364:2283-92. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1012952#t=article>

8. Pedersen RH, Lohse N, Østergaard L, Søgaard OS. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in HIV-infected adults: a systematic review. *HIV Medicine*. 2011;12(6):323-3.

9. Omeñaca F. Immunization of Preterm Infants With 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. Published online. 2011 July 4.

10. Federal panel recommends vaccinating pregnant women to protect infants from whooping cough. *The Washington Post National*. 2011 June 22. Available from: [http://www.washingtonpost.com/national/health-science/federal-panel-recommends-vaccinating-pregnant-women-to-protect-infants-from-whooping-cough/2011/06/22/AG3EvGgH\\_story.html](http://www.washingtonpost.com/national/health-science/federal-panel-recommends-vaccinating-pregnant-women-to-protect-infants-from-whooping-cough/2011/06/22/AG3EvGgH_story.html)

11. FDA approves Boostrix to prevent tetanus, diphtheria, and pertussis in older people. *Food and Drug Administration*. 2011 July 8. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm262390.htm>

12. Marin M, Zhang JX, Seward JF. Near Elimination of Varicella Deaths in the US After Implementation of the Vaccination Program.

13. Kreimer AR, et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:862-70,828-9.

14. Garrone P, et al. A Prime-Boost Strategy Using Virus-Like Particles Pseudotyped for HCV Proteins Triggers Broadly Neutralizing Antibodies in Macaques. *Sci Transl Med*. 3, 94ra71 (2011).

15. LaForce FM, Okwo-Bele J-M. Eliminating Epidemic Group A Meningococcal Meningitis In Africa Through A New Vaccine. *Health Aff*. 2011;30:61049-57.

16. Ten Great Public Health Achievements-Worldwide, 2001--2010. *Weekly. Morbidity and Mortality Weekly Report*. June 24, 2011;60(24):814-8. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6024a4.htm>

17. Ozawa S, et al. During The 'Decade Of Vaccines,' The Lives Of 6.4 Million Children Valued At \$231 Billion Could Be Saved. *Health Aff*. 2011;30:1010-20.

18. Ottney AR. Nicotine Conjugate Vaccine as a Novel Approach to Smoking Cessation. *Pharmacotherapy*. 2011;31(7):703-13.

19. Pagaoa MA, Okcu MF, Bondy ML, Scheurer ME. Associations between vaccination and childhood cancers in Texas regions. *J Pediatr*. 2011;158(6):996-1002.

20. *Weekly epidemiological record*. World Health Organization. No. 37, 2011;86:401-6. Available from: <http://www.who.int/wer/2011/wer8637.pdf>

MUDr. Daniel Dražan

Ruských legií 352

377 01 Jindřichův Hradec III

tel.: 384 325 736

e-mail: daniel@danieldrazan.cz

## VII. Hradecké vakcinologické dny

### The 7th Symposium of Vaccinology in Hradec Králové

MUDr. Jan Smetana, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

*Vakcinologie 2011;5:182-3.*

Ve dnech 29. 9. – 1. 10. 2011 proběhly v Hradci Králové již sedmé Hradecké vakcinologické dny. Pořádajícími organizacemi této celostátní konference s mezinárodní účastí byly již tradičně Česká vakcinologická společnost ČLS JEP a Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany v Hradci Králové. Konference navázala na předchozí úspěšné ročníky, když letošní počet účastníků dosáhl již 600 osob. Stejně jako loni jsme i letos přivítali velký počet účastníků ze Slovenska. Konference začala ve čtvrtek 29. 9. 2011 dvěma satelitními sympózií. Konference byla slavnostně zahájena v pátek 30. 9. 2011 a probíhala do soboty 1. 10. 2011. Odborný program byl rozdělen do 7 přednáškových bloků a dvou satelitních sympózií, v nichž zaznělo celkem 37 většinou vyžádaných přednášek. Součástí aktivních prezentací bylo i 7 přihlášených posterových sdělení.

V prvním čtvrtečním satelitním sympóziu firmy Sanofi Pasteur hovořila K. Fabiánová

o problematice pertuse v České republice a o možnostech ovlivnění jejího výskytu. Po ní vystoupil J. Kynčl s prezentací zaměřenou na problematiku epidemiologie chřipky a očkování proti chřipce. Poslední přednášející tohoto sympózia byla V. Marešová, která poukázala na riziko pneumokokových pneumonií u dospělých a možnosti prevence. V druhém satelitním sympóziu organizovaném firmou GSK seznámila V. Jilichová-Nová přítomné s novinkami v úhradách očkování proti pneumokokovým nákazám. Po ní vystoupily H. Cabrnchová s prezentací různých pohledů na očkování proti rotavirům a R. Vaverková, která přednesla varující kazuistiku rotavirové gastroenteritidy. Program sympózia zakončila M. Bendová sdělením o očkování proti HPV v kontextu nových účinnostních dat.

Konference byla slavnostně zahájena v pátek 30. 9. 2011 zástupci České vakcinologické společnosti (R. Prymula, Ministerstva zdravotnictví (M. Vít),

Slovenské epidemiologické a vakcinologické společnosti (Z. Křišťůvková), Společnosti praktických dětských lékařů (H. Cabrnchová), Společnosti infekčního lékařství (M. Staňková), Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii (J. Kynčl) a děkanem Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany (R. Chlábek).

Úvodní blok přednášek věnovaný novinkám v očkování v roce 2011 zahájil M. Vít tématem státní politiky v oblasti očkování. Následně R. Prymula hovořil o současných přístupech k očkování ve světě a změny očkovacího kalendáře dětí v ČR v roce 2011 připomněla H. Cabrnchová. Druhý blok přednášek byl zaměřen na složení vakcín a význam adjuvantních látek. V první prezentaci Z. Blechová souhrnně hovořila o složení očkovacích látek a o vlivu jednotlivých složek vakcín na lidský organizmus. Po ní vystoupil J. Beran, který zdůraznil význam adjuvantních látek v moderních vakcínách. Přednáškový blok zakončil J. Vlček, který se



Foto: MUDr. Jan Smetana, Ph.D., Lenka Hrdličková



Foto: MUDr. Jan Smetana, Ph.D., Lenka Hrdličková

zamýšlel nad kauzalitou vztahu očkování a následných potenciálních zdravotních problémů.

Po polední pauze na oběd zahájil odpolední program odborný blok věnovaný očkování proti meningokokovým nákazám. V úvodní přednášce P. Křížová shrnula novinky v očkování proti meningokokovým nákazám. Následovala prezentace P. Pazdiory, který hovořil o zkušenostech se sledováním invazivních meningokokových onemocnění v Západočeském kraji. Blok zakončila A. Vaculíková s informací o výskytu meningokokových infekcí na Slovensku. Ihned po ukončení předchozího bloku následovala část zaměřená na pneumokokové nákazy a možnosti očkování. V první přednášce R. Prymula prezentoval současné možnosti prevence pneumokokových nákaz. Po něm H. Žemličková hovořila o vlastnostech pneumokokových sérotypů a trendech jejich výskytu. Problematiku očkování dětí proti pneumokokům a výskyt invazivních pneumokokových onemocnění prezentoval D. Dražan. V poslední přednášce V. Marešová seznámila s výsledky studie sledování invazivních pneumokokových onemocnění ve vybraných nemocnicích. Poslední páteční odborný blok byl věnován očkování osob

se zdravotními riziky. Úvodem P. Kosina specifikoval obecné principy očkování osob se zdravotními riziky. O očkování ve speciálních situacích a reakcích po očkování hovořila I. Urbančíková. Následně se J. Škovránková věnovala očkování předčasně narozených dětí. Blok uzavřel J. Smetana s prezentací zaměřenou na očkování dospělých pacientů s CHOPN a astma bronchiale. Páteční odpolední odborný program zakončil „Kulatý stůl“, kdy R. Prymula, H. Cabrnocová, R. Chlíbek a P. Kosina odpovídali na množství dotazů od účastníků konference. Nezodpovězené dotazy budou postupně publikovány a zodpovězeny v časopise Vakcinologie.

Sobotní program konference byl rozdělen do dvou bloků. V první části zaměřené na doporučená očkování v dospělosti prezentoval v úvodu R. Chlíbek očkovací kalendář pro dospělé. Aktuální problematice výskytu parotitidy u nás se věnovali P. Kosina a P. Pazdiora. S praktickými zkušenostmi s intradermálním očkováním proti chřipce seznámil účastníky R. Prymula. V poslední přednášce P. Pazdiora prezentoval závěry z dotazníkové akce zaměřené na očkování proti chřipce. Ve druhém bloku sobotního dopoledne zazněla jediná anglická prezentace konference, kdy

WP. Hausdorff hovořil o pneumokokových konjugovaných vakcínách. Dále vystoupil I. Kohl s přednáškou o klíšťové meningoencefalitidě a možnostech její prevence. První zkušenosti se selektivním očkováním proti TBC v Praze prezentovala Z. Jágrová. V poslední prezentaci konference informoval P. Šimurka o výskytu rotavirových infekcí na Slovensku.

Prezentace, jejichž autoři dali svolení, budou zveřejněny na webových stránkách České vakcinologické společnosti ([www.vakcinace.eu](http://www.vakcinace.eu)) a Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany ([www.pmfhk.cz](http://www.pmfhk.cz)).

Díky pozitivním ohlasům účastníků lze letošní konferenci označit za úspěšnou s dosud nejvyšší návštěvností v historii konference. Neustále vzrůstající zájem o účast na konferenci svědčí o stoupající kvalitě jak odborného, tak společenského programu. Potěšitelný je také stupňující se zájem nejenom o účast na konferenci, ale i o očkování ze strany praktických lékařů pro dospělé. Nyní nezbývá než pozvat všechny se zájmem o problematiku očkování opět do Hradce Králové na další ročník konference, který se bude konat 4.–6. 10. 2012.

## Zápis ze zasedání Národní imunizační komise (NIKO) konaného dne 1. června 2011 na Ministerstvu zdravotnictví ČR

### Meeting Report of the National Commission on Immunization (NIKO) held on 1 June 2011 at the Ministry of Health of the Czech Republic

*Vakcinologie 2011;5:184.*

#### 1. Výběrové řízení na nákup očkovacích látek – informace o průběhu, požadavky, stanovisko NIKO k výběru polyvalentních vakcín pro pravidelné očkování dětí

Na základě informace o připravovaném výběrovém řízení k nákupu očkovacích látek pro pravidelné očkování počínaje rokem 2012, které je plánováno zvlášť pro každou ze 14 vakcín včetně distributora, NIKO konstatuje, že varianta, kdy by pro každou vakcínu byl vybrán jiný distributor, je značně komplikující, logisticky náročná, závoz jen některých ordinací jednotlivými vakcínami zatěžuje distribuci náklady, které mohou v důsledku zvýšit cenu. Ordinance PLDD a PL musí v případě povinného očkování komunikovat s jediným distributorem, který je zároveň kontaktem směrem k MZ ČR.

NIKO se pozastavuje nad informací, že dne 1. 6. 2011 schválil zdravotní výbor PSP ČR změnu financování očkovacích látek pro povinné očkování od roku 2012. Není tedy vůbec jasné, jak se dále bude postupovat ve věci nákupu OL na příští rok, zda vůbec bude dále nakupovat OL stát, jak bude dále probíhat vlastní distribuce. Se zástupci očkovacích lékařů (PL a PLDD) dosud tuto uvažovanou změnu nikdo nediskutoval. Model současného hrazení konjugované vakcíny proti pneumokokům, které není povinné, nelze aplikovat na povinná očkování. Na otázku možné náhrady očkovací látky DTPa-IPV-HepB-Hib za pentavakcínu, jako jedné z variant ve prospěch úsporných opatření, NIKO tuto uvažovanou změnu nedoporučuje především s ohledem na nižší obsah antigenů v dostupné pentavakcíně a dále také z toho důvodu, že rozvolnění režimu očkování proti VHB, které hrozí za situace, kdy by hexavakcína byla nahrazena pentavakcínou, představuje krok zpět v uplatňování vědeckých poznatků o epidemiologii VHB v praxi.

#### 2. Adacel Polio – hlášení nežádoucích účinků únor – květen 2011

Vzhledem ke komentovaným nežádoucím účinkům po aplikaci vakcíny ADACEL POLIO, které svým charakterem spadají do kategorie očekávaných tj. uváděných v SPC, nelze situaci hodnotit jako důvod k zastavení očkování příslušnou očkovací látkou a zastavení její další

distribuce. Přesto, ve snaze nabídnout očkujícím pediatrům přiměřenou alternativu pro dané očkování, NIKO navrhuje pro potřeby zajištění dalšího očkování obratem uvolnit distribuci vakcíny BOOSTRIX POLIO.

Pokud jde o stav distribuce, v současné době je celkové množství vakcíny ADACEL POLIO k distribuci v počtu 8571 dávek, přičemž 6833 dávek je již ve skladech společnosti Avenier (tj. v majetku MZ ČR) a zbylých 1738 dávek do celkového množství 50 000 dávek je ještě v evidenci společnosti Phoenix. Uvedené množství je zásobou na cca 6 týdnů, což souhlasí s původním odhadem ohledně ukončení distribuce.

#### 3. Informace o mimořádném očkování proti parotitidě

V současné době je ve 4 okresech Ústeckého kraje evidováno 7220 dětí, které byly vakcinovány v rámci mimořádného očkování proti parotitidě. Znamená to, že z celkového počtu vakcín, dodaných pro tyto účely, bylo doposud spotřebováno kolem 40 %. KHS Ústeckého kraje vydala rozhodnutí o mimořádném očkování na základě odsouhlasení svého návrhu hlavním hygienikem ČR, která stanovují povinnost podrobit se mimořádnému očkování s ohledem na lokalitu, kolektiv a věkovou skupinu, tj. jedná se o rozhodnutí „hromadného“ charakteru, individuální rozhodnutí pro každou osobu zvlášť nejsou vydávána. Pediatři, kteří očkování kolektivů zajišťují, předávají seznamy vakcinovaných osob na KHS. Ze strany pediatrie je vznesen požadavek na zajištění plné prokazatelnosti oprávnění čerpat státem dodanou vakcínu pro očkování dětí v souvislosti s tímto mimořádným očkováním. Pediatři dle vyjádření ředitele KHS mají možnost si zařazení dětí do skupiny očkovanců ověřit na KHS Ústeckého kraje.

#### 4. Stanovisko NIKO k sérologickým přehledům parotitidy a pertuse

NIKO doporučuje s ohledem na nepříznivý vývoj epidemiologické situace ve výskytu parotitidy a pertuse provedení sérologických přehledů parotitidy a pertuse s cílem verifikovat imunologický profil naší populace a následně stanovit účinnou strategii očkování do dalších let.

#### 5. Úprava článku 3 statutu NIKO (složení komise)

Poradou vedení MZ ČR byl schválen doplněk příkazu ministryně zdravotnictví 3/2010, kterým se upravuje statut NIKO ve smyslu zavedení institutu deklarace o střetu zájmů.

#### 6. Různé

##### • Očkování rizikových skupin dětí proti pneumokokovým nákazám:

NIKO doporučuje, aby rizikové skupiny dětí do 5 let věku, kterým byla podána vakcína Prevenar v souladu s vyhláškou o očkování, byly přeočkovány jednou dávkou vakcíny Prevenar 13. Stanovisko k tomuto přeočkování bude vydáno jako samostatné doporučení NIKO. Pro toto přeočkování bude použito zbývajících množství dávek Prevenaru 13, které již byly zakoupeny a nejsou spotřebovány i díky skutečnosti, že část ze skupiny rizikových dětí byla již očkovaná v souladu s novelou zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění.

##### • PRIORIX TETRA

Na základě stanoviska NIKO bylo doporučeno používat vakcínu PriorixTetra ve schématu á 6 měsíců v případě alternativního použití místo vakcíny Priorix. Toto stanovisko bylo vydáno v souladu s možností uvedenou v SPC vakcíny, tedy na základě národního doporučení z důvodu zachování intervalu u očkování proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím uvedeného ve vyhlášce o očkování. Stanovisko SÚKL však trvá na dodržení intervalu 3 měsíce a nepovažuje stanovisko NIKO v tomto smyslu za národní doporučení a trvá na úpravě vyhláškou o očkování, to ale není v případě varicelové složky možné, neboť toto očkování není v ČR povinné. Vzhledem k tomu, že se obdobná situace může opakovat i v případě jiných stanovisek NIKO, MUDr. Šedivá navrhuje, aby byl SÚKL informován (dopisem MZ ČR) o možnosti využití stanoviska NIKO – poradního orgánu MZ ČR, jako národního doporučení v případech, kdy není možné použít jinou legislativní úpravu a je vyžadováno závazné doporučení týkající se očkování (viz statut NIKO).



## Litevské imunizační schéma

## Lithuanian Immunization Schedule

*Vakcinologie 2011;5:185.*

	DTaP	IPV	Hib	MMR	HepB	BCG	dT
2-3 dny					Ano	Ano	
1 měsíc					Ano		
2 měsíce	Ano <sup>1</sup>	Ano <sup>1</sup>	Ano <sup>1</sup>				
4 měsíce	Ano <sup>1</sup>	Ano <sup>1</sup>	Ano <sup>1</sup>				
6 měsíců	Ano <sup>1</sup>	Ano <sup>1</sup>	Ano <sup>1</sup>		Ano		
15-16 měsíců				Ano			
18 měsíců	Ano <sup>1</sup>	Ano <sup>1</sup>	Ano <sup>1</sup>				
6-7 let	Ano	Ano		Ano			
12 let				Ano <sup>2</sup>	Ano		
15-16 let							Ano

*Litevský očkovací kalendář platný od 3. ledna 2008*

*1 Podáváno jako kombinovaná DTaP-Hib-IPV vakcína.*

*2 Vynechává se, pokud byly aplikovány obě předchozí dávky.*

**Historické změny**

1966: Očkování proti spalničkám bylo zavedeno do národního dětského očkovacího kalendáře.

1981: Očkování proti příušnicím bylo zavedeno do národního dětského očkovacího kalendáře.

1992: Očkování proti zarděnkám bylo zavedeno do národního dětského očkovacího kalendáře.

1996: Jedna dávka MMR očkování doporučena ve věku 15 měsíců, zatímco očkování proti spalničkám a příušnicím doporučeno ve 12 letech.

1998: Dvoudávkové MMR schéma doporučeno v 15 měsících (MMR1) a 12 letech (MMR2) věku.

2002: Věk pro podání MMR2 snížen na 6-7 let věku; MMR2 catch-up program byl představen pro děti ve věku 12 let.

Tato verze Litevského očkovacího kalendáře byla vydána Ministerstvem zdravotnictví Litvy 3. ledna 2008.

MUDr. Pavel Kosina

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

*Vakcinologie 2011;5:186.*

*Uvedené dotazy proběhly v rámci kulatého stolu na VII. Hradeckých vakcinologických dnech, 29. 9. – 1. 10. 2011 v Hradci Králové*

**Dotaz 1: Očkování proti tuberkulóze (TBC) v 11 letech je plicním resp. kalmetizačním oddělením dále aktivně nabízeno – je dobrovolné, nicméně zdravotními pojišťovnami hrazené. Očkování dětí, které nejsou v riziku, tedy stále probíhá – je to opodstatněné?**

**Odpověď:** V České republice je v současné době zacílena vakcinace proti TBC pouze na rizikové skupiny dětí přednostně v novorozeneckém a časném kojeneckém věku. Přeočkovávání v 11 letech není doporučováno Světovou zdravotnickou organizací (WHO) pro nedoložený přínos k navýšení ochrany proti TBC. Proto by toto přeočkovávání nemělo být doporučováno žádnou odborností. Je plánováno zrušení hrazení tohoto očkování v nejbližší době v rámci probíhajících legislativních změn.

**Dotaz 2: 11letá dívka s prodělanými dvěma pneumokokovými meningitidami, laboratorně bez zjištěné poruchy imunity. Zjištěna komunikace mezi paranazálními dutinami a dutinou lebeční jako následek úrazu před 2 lety, čeká na operační řešení. Kdy a jakou pneumokokovou vakcínou očkovat? Jak boosterovat?**

**Odpověď:** Dívka je jednoznačně indikována k vakcinaci – co nejdříve – nejlépe ještě před operačním zákrokem. Přes předběžná data o využití konjugované 13valentní vakcíny je dosud nadále 1. volbou vakcinace polysacharidovou 23valentní vakcínou. Náзор na boosterování není jednotný – jedná se o pacientku, u které ani provedený operační zákrok nemusí stoprocentně ochránit před rizikem pneumokokové infekce. Lze tedy podle aktuálních poznatků uvažovat o jednom přeočkování po nejméně 5letém intervalu a poté přeočkování až po 65. roce života. Je pravděpodobné, že s ohledem na probíhající klinické studie s konjugovanou vakcínou u dospělých a nepřítomnost tzv.

hyporesponzitivity při delších intervalech přeočkování polysacharidovou vakcínou (8–10 let) se názor na případné revakcinace bude nadále dynamicky vyvíjet.

**Dotaz 3: Jaký doporučujete postup u studentů zdravotnických oborů očkových proti virové hepatitidě B (VHB) v rámci pravidelného očkování ve 12 letech? Stanovení protilátek je zpoplatněno a v některých předpisech dále přetrvává požadavek na minimální hladinu anti HB protilátek více než 10 mIU/ml... Dle našich zkušeností je tato hodnota po více než 10 letech u některých osob nižší.**

**Odpověď:** V roce 2011 nadále platí doporučení rutinně nepřeočkovávat osoby řádně v minulosti očkované 3 dávkami vakcíny proti VHB ve stanoveném schématu. Proto je možné studentům zdravotnických oborů vystavit potvrzení o řádně proběhlém očkování. Je předpoklad odpovídající ochrany na podkladě přetrvávající imunologické paměti zabraňující vzniku onemocnění i přes titer protilátek nedosahující uvedenou mez. Pokud by se v budoucnu ukázala nějaká časová limitace imunologické paměti (v některých odborných diskuzích je zmiňována doba cca 20 let), budou muset být doporučení odpovídajícím způsobem upravena. Při expozici biologickým materiálem v průběhu studia a v zaměstnání se postupuje dle platných předpisů.

**Dotaz 4: V jakém věku je doporučeno očkování konjugovanou vakcínou proti meningokoku C?**

**Odpověď:** V podmínkách České republiky je doporučeno dle národní imunizační komise (NIKO) aplikovat jednu dávku meningokokové konjugované vakcíny C u dětí před nástupem do kolektivu, zpravidla ve věku 2–6 let s ohledem na zvážení individuálního rizika.

U pre-adolescentů ve věku 11–14 roků

provést přeočkování, které je nutné provést nejdéle za 7–10 let od aplikace první dávky konjugované vakcíny.

Přeočkování je možné provést jednou dávkou meningokokové konjugované tetra-vakcíny A, C, Y, W135 nebo lze u pre-adolescentů provést přeočkování meningokokovou konjugovanou vakcínou C. Toto očkování by bylo přeočkováním u pre-adolescentů, kteří již byli očkováni v dětském věku meningokokovou konjugovanou vakcínou C a primovakcinací u těch, kteří v dětském věku očkování nebyli.

Doporučený interval mezi základním očkováním a přeočkováním konjugovanou vakcínou je možné v případě zvýšeného epidemiologického rizika zkrátit (u osob ve zvýšeném riziku je podle zahraničních doporučení interval zkrácen na 5 let). Nyní se již čeká na registraci vakcíny proti séro skupině B, která se v doporučení také objeví.

**Dotaz 5: 70letá pacientka, v 6/2011 prodělala operaci tumoru rekta s následnou chemo- a radioterapií. Může být očkována proti chřipce?**

**Odpověď:** Nejen že může, ale očkována by být měla, neboť spadá do skupiny rizikových pacientů s možným komplikovaným průběhem chřipky. Vhodné je i očkování proti pneumokokovým infektům.

**Dotaz 6: V ambulanci jsem byla v kontaktu s meningokokovou infekcí. Mohu se nechat po expozici očkovat?**

**Odpověď:** Postexpozici profylaxe vakcinací není u meningokokových infekcí vzhledem ke krátké inkubační době efektivní, navíc nechrání dosud proti často se vyskytující séro skupině B. Signifikanční kontakt bývá profylakticky zajištěn antibiotiky (v ČR lékem volby penicilin), případné očkování je možné až po uplynutí inkubační doby.



# MENVEO®

**Je konjugovaná vakcína proti meningokokům séro skupin A, C, W135 a Y.**

**Slouží k aktivní imunizaci dospívajících (od 11 let) a dospělých osob s cílem zabránit invazivnímu onemocnění v případě nebezpečí styku s bakteriemi Neisseria meningitidis séro skupin A, C, W135 a Y.**

Jedna dávka (0,5 ml rekonstituované vakcíny) obsahuje: (Ve výchozím stavu v prášku) Neisseriae meningitidis A oligosacharidum konjugovaný s proteinem Corynebacterium diphtheriae CRM<sub>197</sub> (Ve výchozím stavu v roztoku) Neisseriae meningitidis C oligosacharidum konjugovaný s proteinem Corynebacterium diphtheriae CRM<sub>197</sub>, Neisseriae meningitidis W135 oligosacharidum konjugovaný s proteinem Corynebacterium diphtheriae CRM<sub>197</sub>, Neisseriae meningitidis Y oligosacharidum konjugovaný s proteinem Corynebacterium diphtheriae CRM<sub>197</sub>.

**Výdej vakcíny je vázán na lékařský předpis. Vakcína není hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

Více informací získáte na adrese:

**Novartis s.r.o., Vaccines and Diagnostics**

Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4

Tel: 225 775 402, fax.: 225 775 400

e-mail: info.cz@novartis.com / předmět mailu: VAKCÍNY

Evidenční číslo: MIO-001/05/2011



## ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

**1. NÁZEV PŘÍPRAVKU:** Menveo prášek a roztok pro přípravu injekčního roztoku. Konjugovaná vakcína proti meningokokům skupin A, C, W135 a Y. **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ:** Jedna dávka (0,5 ml rekonstituované vakcíny) obsahuje: (Ve výchozím stavu v prášku). Neisseriae meningitidis A oligosacharidum 10 mikrogramů konjugovaný s proteinem Corynebacterium diphtheriae CRM<sub>197</sub> 16,7 až 33,3 mikrogramů (Ve výchozím stavu v roztoku). Neisseriae meningitidis C oligosacharidum 5 mikrogramů konjugovaný s proteinem Corynebacterium diphtheriae CRM<sub>197</sub> 7,1 až 12,5 mikrogramů. Neisseriae meningitidis W135 oligosacharidum 5 mikrogramů konjugovaný s proteinem Corynebacterium diphtheriae CRM<sub>197</sub>, 3,3 až 8,3 mikrogramů. Neisseriae meningitidis Y oligosacharidum konjugovaný s proteinem Corynebacterium diphtheriae CRM<sub>197</sub> 5,6 až 10,0 mikrogramů. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1. **3. LÉKOVÁ FORMA:** Prášek pro přípravu injekčního roztoku (prášek a injekční roztok). Prášek je bílý až téměř bílý usazenina. Roztok je bezbarvý čirý roztok. **4. KLINICKÉ ÚDAJE: 4.1 Terapeutické indikace:** Přípravek Menveo je indikován k aktivní imunizaci dospívajících (od 11 let) a dospělých osob s cílem zabránit invazivnímu onemocnění v případě nebezpečí styku s bakteriemi Neisseria meningitidis skupin A, C, W135 a Y. Použití této vakcíny musí být v souladu s oficiálními doporučeními. **4.2 Dávkování a způsob podání: Dávkování:** Dospělí: Přípravek Menveo musí být podáván ve formě jediné 0,5 ml injekce. **Pediatriká populace:** Přípravek Menveo je určen pro věkovou skupinu od 11 let a výše a musí být podáván jako jediná 0,5 ml injekce. **Starší osoby:** Pro osoby ve věku od 56 do 65 let jsou k dispozici omezené údaje a pro osoby starší než 65 let nejsou k dispozici žádné údaje. Pořeba podání posilovací dávky a načasování posilovací dávky přípravku Menveo nebyly zatím stanoveny. **Způsob podání:** Přípravek Menveo se podává jako intramuskulární injekce, přednostně do delového svazu. Nesmí být podáván intravaskulárně, subkutánně ani intradermálně. Podává-li se současně více vakcín, je nutné je aplikovat do různých míst. Pokyny pro přípravu a rekonstituci přípravku jsou uvedeny v bodě 6.6. **4.3 Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku, včetně toxinů diftérie (CRM<sub>197</sub>) nebo život ohrožující reakce po předchozím podání vakcíny obsahující podobné složky (viz bod 4.4). Podání vakcíny Menveo, stejně jako jiných vakcín, by mělo být u osob s akutním závažným febrilním onemocněním odloženo. Přítomnost menší infekce není kontraindikací. **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Osoba odpovědná za aplikaci musí před aplikací jakékoli vakcíny učinit veškerá preventivní opatření pro zabránění alergické a jakékoli jiné reakce a musí být seznámena s anamnézou a se současným zdravotním stavem. Stejně jako u všech injekčně aplikovaných vakcín musí být zajištěna dostupnost vhodné lékařské léčby a dohled pro případ vzácného výskytu anafylaktického šoku po podání vakcíny. Přípravek Menveo nesmí v žádném případě být podáván intravaskulárně. Přípravek Menveo neposkytuje ochranu proti infekcím způsobeným jinými séro skupinami N. meningitidis, neobsaženými ve vakcíně. Jako je tomu u jakékoli vakcíny, požadovaný ochranný účinek nemusí být vyvolán u všech očekávaných osob (viz bod 5.1). Údaje o použitelnosti vakcíny pro postexpozici prolyxi nejsou k dispozici. U imunitně ohrožených osob nemusí očkování vyvolat odpovídající odezvu ochranných protilátek. Infekce virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV) není kontraindikací, avšak přípravek Menveo nebyl vyhodnocován u osob s ohroženou imunitou. U osob s nedostatečností komplementárního systému a u osob s funkčním nebo anatomickým chyběním sliziny nemusí dojít k imunitní odpovědi na konjugované vakcíny proti meningokokové skupině A, C, W135 a Y. Vzhledem k riziku vzniku hematomu nebyl přípravek Menveo vyhodnocován u osob s trombocytopenií, poruchami krvácení ani u osob, kterým je podávána antikoagulační léčba. Porovnání rizika a prospěchu u osob s rizikem vzniku hematomu po intramuskulárním vpichu musí vyhodnotit zdravotnický pracovník. Uzávěr stříkačky obsahuje 10 % suchý přírodní kaučuk. Ažkoli nebezpečí vzniku alergické reakce na latex je velmi nízké, zdravotnickým pracovníkům se doporučuje, aby zvažili před podáním této vakcíny pacientům se známou anamnézou hypersenzitivitu vůči latexu poměr rizika a prospěchu. **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Přípravek Menveo byl vyhodnocen ve dvou studiích souběžného podávání buďto se samotnou kombinovanou vakcínou proti tetanu, záškrtu se sníženou koncentrací a dávivému kašli s acelulární složkou ve snížené koncentraci (Tdap) nebo s Tdap a kvadrivalentní rekombinantní vakcínou (HPV) proti lidskému papilomaviru (typy 6, 11, 16 a 18), z nichž obě dvě podporují souběžné podávání vakcín. Podání přípravku Menveo jeden měsíc po vakcíně Tdap mělo za následek statisticky významně nižší séroodpovědi na skupinu W135. Vzhledem k tomu, že nedošlo k přímému vlivu na míru séroprotektce, nejsou klinické následky v současné době známy. Podstupující příjemce vakcíny imunosupresivní léčbu, může dojít ke snížení imunologické odezvy. **4.6 Tehotenství a kojení:** Dostatečné klinické údaje o reakci v těhotenství nejsou k dispozici. Zvažovali-li závažnost invazivního meningokokového onemocnění vyvolaného bakteriemi Neisseria meningitidis séro skupin A, C, W a Y, potom těhotenství by nemělo zabránit v očkování, existující jasně definované nebezpečí nákyž. Přípravek Menveo tedy může být použit během kojení. **4.7 Nežádoucí účinky:** Nejčastější místní a systémové nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích byly bolesti v místě vpichu a bolesti hlavy. V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti: Četnosti jsou definovány následovně: Velmi časté: (≥1/10), časté: (≥1/100 až <1/10), méně časté: (≥1/1 000 až <1/100), vzácné: (≥1/10 000 až <1/1 000), velmi vzácné: (<1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). **Poruchy nervového systému:** Velmi časté: bolest hlavy. Méně časté: závrať. **Gastrointestinální poruchy:** Velmi časté: nevolnost. **Poruchy kůže a podkožní tkáň:** Časté: vyrážka. **Čelkové poruchy a reakce v místě aplikace:** Velmi časté: bolest v místě vpichu, erytém v místě vpichu (≤50 mm), ztvrdnutí v místě vpichu (≤50 mm), svědění v místě vpichu, pocit neklidu. Časté: erytém v místě vpichu (≤50 mm), ztvrdnutí v místě vpichu (≤50 mm), horečka (≥38 °C), zimnice.

**NOVINKA**

**MENVEO®**  
Meningokokové séro skupiny A, C, W135 a Y  
Konjugovaná vakcína

# Cervarix™ navozuje ochranu proti těžkým prekancerózám a cervikálnímu karcinomu<sup>1</sup>

93%

účinnost proti CIN3+,  
bez ohledu na typ HPV  
v lézi (v TVC-naivní  
kohortě)<sup>1</sup>

Cervarix™

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



## ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

**NÁZEV PŘÍPRAVKU – CERVARIX™ INJEKČNÍ SUSPENZE.** Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 16, 18] (rekombinantní, adjuvovaná, adsorbovaná). **SLOŽENÍ:** 1 dávka (0,5 ml) obsahuje: Papilomaviri humani<sup>1</sup> typus 16 proteinum L1<sup>2,3</sup> 20 mikrogramů; Papilomaviri humani<sup>1</sup> typus 18 proteinum L1<sup>2,3</sup> 20 mikrogramů; <sup>1</sup> lidský papilomavirus = HPV, <sup>2</sup> adjuvovaný na AS04 obsahující: 3-*O*-deacyl-4-monofosteryl-lipid A (MPL)<sup>3</sup> 50 mikrogramů, <sup>3</sup> adsorbovaný na hydroxid hlinitý, hydratovaný (Al(OH)<sub>3</sub>) celkem 0,5 miligramu Al<sup>3+</sup>. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** Cervarix™ je vakcína určená k prevenci premaligních cervikálních lézí a cervikálního karcinomu, které jsou způsobeny určitými onkogenními typy lidských papilomavirů (HPV). Důležité informace podporující tuto indikaci viz body 4.4 a 5.1 Souhrnu údajů o přípravku. Indikace je založena na prokázané účinnosti Cervarixu u žen ve věku 15 až 25 let a na imunogenicitě této vakcíny u dívek a žen ve věku 10 až 25 let. **Dávkování a způsob podání:** Doporučené očkovací schéma je 0, 1, 6 měsíců. Pokud je zapotřebí očkovací schéma upravit, druhá dávka může být podána mezi 1. a 2,5. měsícem po první dávce a třetí dávka může být podána mezi 5. a 12. měsícem po první dávce. Potřeba podání posilovací dávky nebyla stanovena. Cervarix™ je určen k intramuskulární aplikaci do oblasti deltového svalu. **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:** O individuálním očkování ženy by se mělo rozhodnout na základě předchozího rizika expozice HPV a možného přínosu očkování pro ženu. 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. Zvláště u dospívajících se může jako psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou objevit po nebo i před očkováním synkopa (mdloba). Ta je během zotavení spojena s různými neurologickými příznaky jako jsou přechodné poruchy zraku, parestézie a tonicko-klonické křeče končetin. Proto je důležité, aby byla v případě mdloby učiněna opatření k zamezení zranění. Cervarix™ nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně. Údaje o subkutánním podání Cervarixu nejsou k dispozici. Stejně jako jiné vakcíny aplikované intramuskulárně, musí být i Cervarix™ podáván opatrně osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace, protože po intramuskulárním podání může u takových osob dojít ke krvácení. Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u všech očkovanych jedinců dosaženo ochranné imunitní odpovědi. Cervarix™ bude chránit proti nemoci způsobené HPV typy 16 a 18 a v určitém rozsahu proti nemocem způsobeným určitými dalšími příbuznými onkogenními HPV typy. Proto je nutné i nadále pokračovat ve vhodných opatřeních proti sexuální přenosným nemocem. **Cervarix™ je určen pouze k profylaktickému podání a nemá žádný efekt na již aktivní HPV infekci nebo klinicky přítomné onemocnění.** Neprokázalo se, že by Cervarix™ měl terapeutický efekt. Očkování nenahrazuje pravidelný cervikální screening. Vzhledem k tomu, že žádná vakcína není 100% účinná a vakcína Cervarix™ neposkytuje ochranu proti všem typům HPV ani proti již existujícím infekcím HPV, zůstává pravidelný cervikální screening kriticky důležitý a má se provádět v souladu s místními doporučeními. Délka ochrany nebyla přesně stanovena. Čas podání a potřeba podání posilovací dávky (posilovacích dávek) nebyly stanoveny. O použití Cervarixu u osob se sníženou imunitní reakcí, jako jsou pacienti s HIV infekcí nebo pacienti podstupující imunosupresivní terapii, nejsou žádné údaje. Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u těchto jedinců dosaženo odpovídající imunitní odpovědi. Nejsou žádné údaje o bezpečnosti, imunogenicitě nebo účinnosti, na jejichž základě by bylo možné podpořit vzájemnou zaměnitelnost Cervarixu s jinými vakcínami proti HPV. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Jedinci, kteří dostali imunoglobulin nebo krevní deriváty během 3 měsíců před podáním první dávky vakcíny, byli ze všech klinických studií vyloučeni. **Použití s jinými vakcínami:** Cervarix™ může být současně podán s kombinovanou booster vakcínou obsahující difterii (d), tetanus (T) a pertusii [acelulární] (pa) s nebo bez inaktivované poliomyelitidy (IPV), (dTpa, dTpa-IPV vakcíny), bez klinicky relevantní interference s protilátkovou odpovědí na některou ze složek kterékoli z vakcín. Cervarix™ může být současně podán s kombinovanou vakcínou proti hepatitidě A (inaktivovaná) a hepatitidě B (rDNA) (HAB vakcína). Pokud je Cervarix™ podán současně s jinou injekční vakcínou, musí být vakcíny aplikovány do různých míst. 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. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje nejsou dostatečné k tomu, aby bylo možné doporučit podávání Cervarixu v průběhu těhotenství. Proto je třeba očkování odložit až na dobu po ukončení těhotenství. Očkování vakcínou Cervarix™ během kojení by se mělo provádět jen tehdy, pokud možné výhody očkování převaží možná rizika. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: reakce v místě vpichu včetně bolesti, zarudnutí, otok; únava, bolest hlavy, myalgie. Časté: horečka ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ), gastrointestinální symptomy včetně nauzey, zvracení, průjmu a bolesti břicha, svědění/pruritus, vyrážka, kopřivka, artralgie. Méně časté: závrať, infekce horních cest dýchacích, jiné reakce v místě vpichu. **Inkompatibilita:** Protože chybějí studie kompatibility, nesmí být tento přípravek mísen s jinými léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 4 roky. Po vyjmutí z chladničky by měla být vakcína Cervarix™ podána co nejdříve. Nicméně, získané stabilitní údaje značí, že vakcína Cervarix™ v jednodávkových baleních zůstává stabilní a může být podána i v případě, že byla vakcína uchována mimo chladničku po dobu až 3 dnů při teplotě  $8^\circ\text{C}$  až  $25^\circ\text{C}$  nebo až jeden den při teplotě  $25^\circ\text{C}$  až  $37^\circ\text{C}$ . **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce ( $2^\circ\text{C}$ – $8^\circ\text{C}$ ). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Při uchovávání se ve stříkačce s vakcínou může vytvořit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant. To však není známkou znehodnocení vakcíny. Před aplikací musí být obsah stříkačky 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. Vakcína musí být před aplikací řádně protřepána. **Druh obalu a velikost balení:** 0,5 ml suspenze v jednodávkové lahvičce se zátkou ve velikosti balení 1, 10 a 100. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A):** EU/1/07/419/001, EU/1/07/419/002, EU/1/07/419/003. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE:** 20. 9. 2007. **DATUM REVIZE TEXTU:** 26. 8. 2011. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Tento registrovaný léčivý přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci o přípravku najdete v Souhrnu údajů o přípravku 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](http://www.gsk.cz). Verze SPC platná ke dni vydání materiálu (10. 10. 2011).

**REFERENCE:** 1. Souhrn údajů o přípravku Cervarix.