

# VAKCINOLOGIE

číslo **2**  
ročník 1/2007

## Z OBSAHU

### ■ PERTUSE A SOUČASNÉ MOŽNOSTI OČKOVÁNÍ

Pertuse patří mezi akutní, vysoce nakažlivé, bakteriální onemocnění respiračního traktu. Dominujícím příznakem je protrahovaný kašel, který může trvat několik týdnů až měsíců. Pertuse je řazena mezi jedno z nejzávažnějších onemocnění dětského věku...

### ■ VAKCINACE PROTI POLIOMYELITIDĚ

Poliomyelitida se vyskytovala již od starověku. Epidemické výskyty byly zaznamenány v industrializovaných zemích koncem 19. a v první polovině 20. století. Vývoj a široké použití vakcín proti poliioviru, živých atenuovaných i inaktivovaných se ukázaly jako vysoce účinné v boji proti této infekci...

### ■ PNEUMOKOKOVÉ INFEKCE DĚTÍ V ĚRE VAKCINACE

*Streptococcus pneumoniae* je celosvětově významnou příčinou morbidity a mortality. V dětském věku způsobuje celou řadu onemocnění, přes časté otitidy, sinusitidy, až po závažné invazivní infekce: pneumonie, meningitidy, bakteriémie...

### ■ BŘIŠNÍ TYFUS A SOUČASNÉ MOŽNOSTI PREVENCE

Břišní tyfus je závažné horečnaté onemocnění importované obvykle z endemických oblastí. Nejvyšší výskyt je v rozvojových zemích zejména na indickém subkontinentu, jihovýchodní Asii, Africe a Střední a Jižní Americe. V České republice je obvykle hlášeno do pěti případů ročně...



# Priorix™

Živá vakcína proti  
příušnicím, spalničkám a zarděnkám

## Další šetrná vakcína vhodná pro všechny děti\*

- ověřená vysoká účinnost
- velmi dobrá lokální snášenlivost
- 1 balení = 1 dávka

\* s výjimkou kontraindikací



### ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

#### NÁZEV PŘÍPRAVKU PRIORIX™

#### KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Živá atenuovaná vakcína proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám. Priorix™ je lyofilizovaný prášek s rozpouštědlem. Každá dávka rekonstituované vakcíny (0,5 ml) obsahuje: Morbillorum virus attenuatum (Schwarz): min.  $10^{10}$  CCID<sub>50</sub>, Parotitidis virus attenuatum (RIT 4385): min.  $10^{1,7}$  CCID<sub>50</sub>, Rubeolae virus attenuatum (Wistar RA 27/3): min.  $10^{10}$  CCID<sub>50</sub>.

#### KLINICKÉ ÚDAJE

##### - Indikace

PRIORIX™ je určen k aktivní imunizaci proti příušnicím, spalničkám a zarděnkám od 15. měsíce života.

##### - Dávkování a způsob podání

Doporučuje se podat vždy plnou dávku. Základní očkování se provádí nejdříve první den patnáctého měsíce života. Přeočkování se provádí za šest až deset měsíců po provedení základního očkování, v odůvodněných případech i později. PRIORIX™ se podává subkutánně, může se však podat též intramuskulárně. PRIORIX™ nesmí být v žádném případě aplikován intravenózně.

##### - Kontraindikace

Aplikace vakcíny musí být odložena v případě závažného akutního horečnatého onemocnění. Vakcína PRIORIX™ nesmí být aplikována jedincům s anafylaktickou reakcí na vaječné bílkoviny v anamnéze, ani jedincům se známou přecitlivělostí na účinnou látku nebo na kteroukoliv jinou složku vakcíny, zvláště na neomycin (PRIORIX™ obsahuje malé množství neomycinu, proto osobám se známou přecitlivělostí na neomycin musí být vakcína podávána opatrně). Výskyt kontaktní dermatitidy po neomycinu v anamnéze však není kontraindikací. PRIORIX™ se nemá aplikovat pacientům s nedostatečnou imunitní odpovědí. Vakcinace symptomatických HIV pozitivních jedinců se musí zvážit. PRIORIX™ se nesmí aplikovat v průběhu těhotenství. Otěhotnění do tří měsíců po očkování je nežádoucí.

##### - Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

K desinfekci místa vpichu se doporučuje např. 70% ethylalkohol, 60% izopropylalkohol nebo jiná schválená antiseptika. Vždy je nutné vyčkat do zaschnutí dezinfekčního prostředku. Pokud je nutné dítě očkovat do 12 měsíců věku, nemusí dojít k odpovídající imunitní odpovědi vůči spalničkové složce vakcíny. V těchto případech se má zvážit případné podání další dávky. Očkováni jedinci musí zůstat 30 minut po aplikaci vakcíny pod lékařským dohledem. Pro případ rozvoje anafylaktického šoku musí být okamžitě k dispozici odpovídající terapie.

Očkování jedinců alergických na vaječné proteiny je po zvážení možné v případě, že se v anamnéze nevyskytují anafylaktické reakce. PRIORIX™ se má podávat s opatrností u jedinců, v jejichž osobní nebo rodinné anamnéze se vyskytují alergické reakce nebo konvulzivní stavy. V případě náchylnosti k febrilním křečím se mají před očkováním preventivně podat léky snižující teplotu. PRIORIX™ nesmí být v žádném případě aplikován intravenózně.

##### - Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Aplikace vakcíny PRIORIX™ může na 4 až 6 týdnů způsobit dočasný pokles citlivosti kožního tuberkulinového testu. V případě, že se má očkována osoba tuberkulinovému testu podrobit, je nutné ho provést buď před anebo současně s podáním vakcíny. PRIORIX™ může být podán současně s živou oslabenou vakcínou proti varicelle, pokud jsou obě vakcíny aplikovány do různých míst. Přestože údaje o současném podání kombinované vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám s ostatními vakcínami dosud nejsou k dispozici, má se za to, že vakcína PRIORIX™ se může současně aplikovat s perorální poliovakcínou (OPV), inaktivovanou poliovakcínou (IPV), s trivalentní vakcínou proti difterii, tetanu a pertusii (DTPw/DTPa) a s vakcínou proti Haemophilus influenzae typu b (Hib), pokud jsou aplikovány do různých míst. Pokud PRIORIX™ a ostatní živě atenuované vakcíny nelze podat současně, musí být mezi aplikacemi vakcín dodržen interval 4 týdnů. Očkování jedinců, kterým byla podána krevní transfúze nebo lidské gamaglobuliny, by se mělo odložit nejméně o 3 měsíce, protože příjem pasivních protilátek proti příušnicím, spalničkám a zarděnkám se zvyšuje pravděpodobnost selhání vakcinace. PRIORIX™ lze použít k přeočkování u osob, které byly předtím očkovány jinými vakcínami proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám.

##### - Těhotenství a kojení

Těhotenství je kontraindikací pro očkování vakcínou PRIORIX™, nežádoucí je i otěhotnění v průběhu 3 měsíců po očkování. O očkování kojících matek není dostatečné množství údajů.

##### - Nežádoucí účinky

V kontrolovaných klinických studiích byly aktivně monitorovány tyto příznaky a symptomy, které se vyskytly až do 42 dní po očkování: Velmi často ( $\geq 10\%$ ): mírná zarudnutí, horečka ( $\geq 38\text{ °C}$  -  $< 39,5\text{ °C}$  rektálně;  $\geq 37,5\text{ °C}$  -  $< 39\text{ °C}$  axilárně/perorálně) Často ( $\geq 1\%$  a  $< 10\%$ ): otok a bolest v místě vpichu, horečka ( $> 39,5\text{ °C}$  rektálně;  $\geq 39,0\text{ °C}$  axilárně/perorálně), nervozita, vyrážka Méně často ( $\geq 0,1\%$  a  $< 1\%$ ): neobvyklý pláč, febrilní křeče, otok příušní žlázy, průjem, zvracení, nechutenství, spavost, nespavost, jiné virové infekce, otitis media, faryngitida, infekce horních cest dýchacích, rinitida, bronchitida, kašel, lymfadenopatie Vzácně ( $\geq 0,01\%$  a  $< 0,1\%$ ): malátnost Během postmarketingového sledování byly v časové souvislosti s očko-

váním vakcínou PRIORIX™ hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi vzácně ( $< 0,01\%$ ): artralgie, artritida, alergické reakce včetně anafylaktických reakcí, Kawasakiho syndrom, meningitida, transverzní myelitida, Guillain Barréův syndrom, periferní neuritida, encefalitida, trombocytopenie, trombocytopenická purpura, erythema multiforme. Ve vzácných případech nelze vyloučit výskyt onemocnění podobného příušnicím se zkrácenou inkubační dobou. Izolované byly po očkování kombinovanou vakcínou proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám hlášeny případy výskytu přechodného bolestivého otoku varlat.

#### FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

##### - Inkompatibility

Vakcína PRIORIX™ nesmí být míchána s jinými vakcínami v jedné injekční stříkačce.

##### - Doba použitelnosti

2 roky. Vakcína se má aplikovat ihned po rekonstituci.

##### - Zvláštní opatření pro uchování

Vakcína musí být uchovávána při teplotě  $+2\text{ °C}$  až  $+8\text{ °C}$  (v chladničce). Nesmí zmraznout.

##### - Návod k použití přípravku, k zacházení s ním a k jeho likvidaci

Rozpouštědlo i rekonstituovaná vakcína musí být před použitím opticky zkontrolovány na přítomnost cizorodých částic a na změnu vzhledu. Jestliže vzhledem nevyhovují, je nutné rozpouštědlo nebo rekonstituovanou vakcínu vyfádit. Vakcína musí být rekonstituována přidáním plného obsahu rozpouštědla. Po smíchání obou částí vakcíny musí být směs řádně protřepána.

Před aplikací je nutné vyčkat do zaschnutí dezinfekčního prostředku, aby nedošlo k inaktivaci atenuovaných virů ve vakcíně.

**DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** GlaxoSmithKline Biologicals S.A., rue de l'Institut 89, 1330 Rixensart, Belgie.

**REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** 59/739/99-C

**DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

3.11.1999

**DATUM REVIZE TEXTU:** 5.11.2003

Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci o přípravku naleznete v Souhrnu informací pro předepisování nebo se obraťte na adresu společnosti GlaxoSmithKline s.r.o.

GlaxoSmithKline

PX1010307

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





# EDITORIAL

## Vakcinologie

Vakcinologie

Ročník 1, 2007, číslo 2  
Registrováno u Ministerstva kultury ČR  
pod číslem MK ČR E 17165, ISSN 1802-3150

### Šéfredaktor:

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

### Redakční rada:

MUDr. Hana Cabrnová  
OSPDL Praha  
MUDr. Jitka Částková, CSc.  
SZÚ Praha  
Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.  
Klinika infekčních, tropických a parazitárních  
nemocí 2. LF UK a FN Na Bulovce, Praha  
Doc. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.  
Ústav epidemiologie LF UK, Plzeň  
MUDr. Jitka Škovránková  
2. LF UK a FN Motol, Praha

### Vydavatel:

Medakta, s.r.o., Náměstí Bořislavka 7, 160 00  
Praha 6  
www.medakta.cz

### Periodicita:

Čtvrtletník

### Grafická úprava:

Vladimír Veber  
veber@email.cz

### Korektury:

Mgr. Petra Blochová  
www.bezchip.cz

### Adresa redakce a obchodního oddělení:

Medakta, s.r.o., Náměstí Bořislavka 7, 160 00 Praha 6,  
www.medakta.cz, www.vakcinologieaktualne.cz  
Mgr. Veronika Lacinová, lacinova@medakta.cz  
tel.: 774 557 416, fax: 311 612 650

### Tisk:

Omikron, s.r.o.

### Distribuce:

Česká pošta, s.p.  
Praktickým lékařům, pediatrům a dalším odborní-  
kům zabývajícím se očkováním zdarma  
Roční předplatné je 320 Kč

Časopis je excerptován v Bibliographia Medica  
Čechoslovaca

Všechny publikované články procházejí recenzí.  
Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory  
autorů jednotlivých článků nebo inzerátů.

Současně si redakce vyhrazuje právo na drobné  
stylistické úpravy článků.

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým  
souhlasem redakce.

Vážení čtenáři,

Druhým číslem časopisu Vakcinologie chceme reagovat na současné změny národního očkovacího kalendáře, které nastaly k 1. lednu 2007. Tři nosné články se přímo týkají uvedené problematiky (změna pertusové vakcíny, přechod na parenterální polio-vakcínu a rozšíření indikací pneumokokové konjugované vakcíny). Doplněny jsou tématem z cestovní medicíny. Odborné důvody změn českého kalendáře byly a jsou zcela zřejmé, avšak ekonomická náročnost uvedených změn limitovala zavedení hexavalentní vakcíny u nás po několik let. Bohužel v tuto chvíli nepřináší nová vyhláška jen pozitiva, ale i problémy. Ty jsou spojeny s výběrovými řízeními a dodávkami vakcín na trh. Doplnkové vakcíny k základnímu kalendáři či některé vakcíny s nižšími objemy spotřeby přestávají být pro komerční subjekty vzhledem k velikosti našeho trhu zajímavé a firmy je stahují, případně neregistrují nové. Pokud stát nedokáže pružně reagovat a maximální ceny stanovené Ministerstvem financí nebudou pokrývat ani výrobní náklady některých vakcín, nelze se takovému postupu firem příliš divit. Naším úkolem je však vakcíny zabezpečit, což může být zejména v případě parenterální polio-vakcíny nebo polysacharidové pneumokokové vakcíny problém. Ukazuje se rovněž, že stávající mechanismus výběrových řízení tuto eventualitu příliš operativně neřeší.

U pneumokokové konjugované vakcíny je v popředí zájmu odborné veřejnosti snaha zavést očkování plošně v celosvětovém měřítku. V řadě zemí je z ekonomických důvodů volena přechodová varianta rozšiřování rizikových skupin, které hradí stát nebo pojišťovna. V naší vyhlášce došlo co do počtu hrazených indikací k pouze nevýznamné změně ve srovnání např. se Slovenskem, kde je možno touto cestou „pokrýt“ velmi významné procento celé populace. Naším cílem je však jednoznačně zavedení plošného očkování. Tento požadavek je zcela v souladu s přístupem WHO a ECDC. V současnosti plošně očkuje v EU celkem 11 zemí s vyrovnaným poměrem mezi strategiemi 2+1 a 3+1. Strategie 2+1 je jistě ekonomicky výrazně příznivější, bohužel v tomto schématu není dostatečná imunitní odezva u 2 serotypů (6B a 23F), které patří v našich podmínkách u nejrizikovější věkové kategorie k naprosto nejčastějším. V důsledku toho se na základě stávajících poznatků jeví schéma 3+1 jako účelnější. Velkým tématem celosvětových diskuzí jsou i nadále papillomaviry se snahou EU centralizovat a sjednotit strategie jednotlivých členských zemí a použít farmakoekonomické modelování k verifikaci nákladů na případné plošné očkování.

S přáním příjemného prožití letní dovolené bez odborných starostí  
prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D. a kolektiv redakční rady.




**SILGARD®**

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

## PRŮLOM V BOJI S RAKOVINOU

**PRVNÍ A JEDINÁ VAKCÍNA** (kvadrivalentní),  
určená pro prevenci:

- ▶ **RAKOVINY DĚLOŽNÍHO HRDLA**
- ▶ **GENITÁLNÍCH BRADAVIC**

a

- ▶ **CERVIKÁLNÍCH DYSPLAZIÍ VYSOKÉHO STUPNĚ (CIN 2/3)**
- ▶ **VULVÁLNÍCH DYSPLAZIÍ VYSOKÉHO STUPNĚ (VIN 2/3)**

**vyvolaných lidskými papilomaviry (HPV) typů 6, 11, 16 a 18.**

**Zkrácená informace o přípravku:**

**Silgard®** injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 6, 11, 16, 18] (rekombinantní, adsorbovaná), (Papillomaviri humani typus 6, 11, 16, 18 proteinum L1) **Indikace:** prevence vysokého stupně cervikální dysplazie (CIN 2/3), cervikálního karcinomu, vysokého stupně vulválních dysplastických lézí (VIN 2/3) a bradavic zevního genitálu (condyloma acuminata) v příčinné souvislosti s lidským papilomavirem (HPV) typů 6, 11, 16 a 18. Indikace je založena na prokázané účinnosti u žen ve věku 16 až 26 let a na prokázané imunogenitě u 9- až 15-letých dětí a dospívajících. **Kontraindikace:** přecitlivělost ke všem komponentám vakcíny, závažné akutní horečnaté onemocnění. **Dávkování:** základní očkování - 3 samostatné 0,5 ml dávky podané dle následujícího schématu: 0, 2, 6 měsíců. Všechny dávky musí být podány intramuskulárně během jednoletého období. **Upozornění:** pro případ vzácných anafylaktických reakcí musí být k dispozici odpovídající léčebná opatření. Vakcína není určena k léčbě, nenahrazuje rutinní cervikální screening. Jedinci se sníženou imunitní reakcí nemusí na vakcínu zareagovat. Podávat opatrně jedincům s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace. **Interakce:** při současném podání s vakcínou proti hepatitidě typu B (rekombinantní) nedošlo ke klinicky významným změnám v imunitních odpovědích na obě vakcíny. Použití hormonální antikoncepce neovlivnilo imunitní odpověď. **Těhotenství a kojení:** očkování odložit až na dobu po ukončení těhotenství. Může být podávána kojícím ženám. **Nežádoucí účinky:** velmi často erytém, bolest a otok v místě injekce, pyrexie, často krvácení a pruritus v místě injekce, vzácně kopřivka, velmi vzácně bronchospasmus. **Léková forma:** injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. **Uchování:** v chladničce (2-8 °C), ve vnější krabičce, chránit před mrazem. **Velikost balení:** 0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce s ochranným zařízením jehly se dvěma jehlami - balení po 1 kusu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/06/358/015. **Poslední revize textu SPC:** 20.9.2006

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

© Registrovaná ochranná známka Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.  
© Copyright Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2007. Všechna práva vyhrazena.  
Merck Sharp & Dohme Idea, Inc., org.sl.\*, Křenova 5, 162 00 Praha 6, tel.: 233 010 111, www.msdl.cz  
\* Affiliate of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.





Editorial .....	67
<b>■ PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY</b>	
Pertuse a současné možnosti očkování – MUDr. Kateřina Fabiánová, doc. MUDr. Bohumír Kříž, CSc. ....	70
Vakcinace proti poliomyelitidě – MUDr. Jitka Částková, CSc., MUDr. Jana Košťálová .....	80
Pneumokokové infekce dětí v éře vakcinace – MUDr. Zuzana Blechová .....	93
Břišní tyfus a současné možnosti prevence – MUDr. Helena Ambrožová, Ph.D. ....	102
<b>■ ZPRÁVY, RECENZE, INFORMACE</b>	
Epidemiologická rizika vakcinace proti variole v současnosti	
Kontaktní přenos viru vakcinie – Prof. MUDr. Miroslav Šplího, DrSc., Doc. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D. ....	111

## NOVARTIS VACCINES

### výrobce očkovacích látek

Novartis Vaccines je pátý největší výrobce vakcín na světě. Novartis Vaccines je druhý největší výrobce očkovací látky proti chřipce a vlastní licence na důležité očkovací látky proti meningokokovi, na dětské očkovací látky a očkovací látky před cestami do různých zemí světa. Sortiment výrobků společnosti Novartis zahrnuje očkování proti chřipce, meningitidě, vzteklině, klíšťové encefalitidě, bakterii Haemophilus influenzae B (Hib), dětské obrně, příušnicím, spalničkám a zarděnkám a záškrtu, tetanu a černému kašli (záchvaty suchého kašle).

### Očkování proti chřipce

Na celém světě odhadem ročně 3 – 5 milionů lidí onemocní chřipkou, z toho je 500 000 případů smrtelných. Kromě nesmírných ztrát na životech je také obrovský celosvětový dopad chřipky na ekonomickou produktivitu. Každý rok se chřipkové viry rychle šíří po světě ve vlnách sezónních epidemií, které představují obrovské hospodářské ztráty milionů ztracených pracovních dní, hospitalizací a smrtelných případů.

Společnost Novartis Vaccines nabízí jedinečné portfolio očkovacích látek proti chřipce, které je určeno pro potřeby individuálních pacientů.

### Chřipková Pandemie

Tváří v tvář hrozbě globální chřipkové pandemie je nejvyšší prioritou společnosti Novartis Vaccines zajistit zásobu tolik potřebných bezpečných a účinných vakcín.

Společnost Novartis Vaccines pilně pracuje na tom, aby splnila všechny smlouvy, které uzavřena na dodávku zásoby očkovací látky na hromadné očkování proti viru H5N1(1). Mezi ně patří stávající závazky vůči americkému federálnímu ministerstvu zdravotnictví a humanitních služeb (HHS), smlouvy s britskou vládou a dalšími vládami světových zemí. Kromě toho společnost pracuje na dalším posílení svých výrobních kapacit jak pro výrobu zásoby očkovací látky proti viru H5N1, tak pro dodávky této vakcíny v případě pandemie.

### Očkování proti meningokokovi

Meningitida způsobená bakterií Neisseria meningitidis zabíjí 5-10% lidí, kteří touto chorobou onemocní. U dalších 10-20% těch, kteří přežijí, způsobuje trvalou invaliditu. Světová zdravotnická organizace odhaduje, že masová očkovací kampaň by mohla zabránit výskytu 70% případů meningitidy.

Proto se společnost Novartis Vaccines zaměřuje na vývoj očkovací látky proti pěti hlavním podtypům meningokokové bakterie, která meningitidu způsobuje.

### Očkování cestovatelů

Novartis Vaccines vyrábí jednu z nečastěji používaných inovačních očkovacích látek proti vzteklině a klíšťové encefalitidě, tj. onemocněním, kterých se zvláště bojí lidé, kteří cestují.

### Dětské vakcíny

Prostřednictvím partnerství se Světovou zdravotnickou organizací, UNICEF, PAHO a dalšími organizacemi dodáváme každý rok miliony vakcín na ochranu příštích generací před chorobami jako je záškrť, tetanus, černý kašel, spalničky, příušnice, zarděnky a dětská obrna.

### Vakcíny pro dospělé

Společnost Novartis Vaccines také vyrábí vakcíny, které chrání miliony dospělých proti životu nebezpečným nemocem jako je tetanus a záškrť.

Novartis Vaccines, U Nákladového nádraží 6, 130 00 Praha 3, tel.: +420 222 863 400

 **NOVARTIS**  
VACCINES

## Pertuse a současné možnosti očkování

MUDr. Kateřina Fabiánová<sup>1</sup>, doc. MUDr. Bohumír Kříž, CSc.<sup>1, 2</sup>

Státní zdravotní ústav<sup>1</sup>, Praha, 3. LF UK, Praha<sup>2</sup>

### Souhrn:

Pertuse patří mezi akutní, vysoce nakažlivé, bakteriální onemocnění respiračního traktu. Dominujícím příznakem je protražený kašel, který může trvat několik týdnů až měsíců. Pertuse je řazena mezi jedno z nejzávažnějších onemocnění dětského věku. Podle současných odhadů WHO zemře na celém světě ročně na pertusi 200–300 tisíc lidí; z toho až 85 % všech úmrtí jsou děti do 2 let věku. Především u nejmladších, neočkovaných kojenců má onemocnění komplikovaný, často fatální průběh. Pertuse se vyskytuje nejen u dětí, ale i u adolescentů a dospělých (kompletně očkovaných) s obvykle mírnějším až asymptomatickým průběhem. Tato skupina je hlavním rezervoárem onemocnění v populaci. Od 40. let minulého století, kdy bylo zavedeno očkování proti pertusi celobuněčnou vakcínou, incidence onemocnění postupně klesala a ve vyspělých zemích dosáhla proočkovanost nad 95 %. Přesto od 90. let zaznamenáváme zvýšený nárůst onemocnění ve všech věkových skupinách, hlavně u adolescentů a dospělých. Mnoho států proto zavedlo do svých očkovacích programů booster dávku adolescentů acelulární očkovací látkou proti pertusi.

**Klíčová slova:** pertuse, kašel, celobuněčná a acelulární vakcína

### Summary:

Pertussis is an acute and highly infectious bacterial disease of the respiratory tract. The dominant symptom is a protracted cough, which may last several weeks or months. Pertussis is classified as one of the most serious diseases in children. WHO currently estimates an annual 200 – 300 thousand deaths from this disease worldwide, of which 85 percent are children up to 2 years of age. The youngest unvaccinated infants are particularly prone to complicated and often fatal cases. Pertussis afflicts not only children but also adolescents and adults (fully vaccinated), with a milder or asymptomatic course. This group presents the main reservoir of the disease in the population. The introduction of WHOLE-CELL vaccine in the 1940s has resulted in a gradual decline of incidence and the inoculation-rate in developed countries has exceeded 95 percent. Nonetheless, since the 1990s we have recorded an increase of cases in all age groups, particularly in adolescents and adults. A number of countries have introduced a booster dose of acellular pertussis vaccine for adolescents.

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

### Historie pertuse

Synonyma: pertuse, dáivý kašel, černý kašel, zajíkávy kašel, whooping cough

O pertusi se dovídáme již ze středověku. Podle Lapinovy monografie z roku 1943 byla první zmínka o onemocnění nalezena v Moultonově *The Mirror of Health* v roce 1540. První známý popis epidemie pertuse podal Guillaume de Baillou, který ji studoval v roce 1578 v Paříži. Jeho pozorování vydal posmrtně jeho synovec v roce 1640. V roce 1697 Sydenham onemocnění pojmenoval: pertusis a anglické „whooping cough“ se poprvé objevilo v roce 1701 v londýnské

Bills of mortality (9).

Původce onemocnění, drobné protáhlé koky, pozoroval v roce 1900 mikrobiolog Jules Bordet ve sputu vlastního syna. Později v roce 1906 se Bordetovi a jeho spolupracovníkovi z Bruselského Pasteurova institutu Octavianu Gengouvi podařilo tyto koky vykultivovat na půdě s glycerol-bramborovým extraktem a 25–30% beraní krví. Podle ústního sdělení profesora Bordeta ml. docentce Buriánové izoloval jeho otec původce onemocnění tak, že před ústa kašlajícího dítěte nastavil plotnu s živným médiem (Bordetova–Gengouova půda) (27). Bordet a Gengou označili mikroorganiz-

mus za původce dáivého kašle a nazvali ho *Haemophilus pertussis*. Ve 30. letech Eldering a Kendrick objevili *B. parapertussis*, jiný mikroorganismus, způsobující podobné onemocnění.

### Původce a patogeneze onemocnění

*Bordetella pertussis* je drobný, nepohyblivý, gramnegativní, striktně aerobní kokobacil, citlivý na zevní prostředí.

Rod *Bordetella* v současnosti obsahuje 9 druhů, z nichž jen další tři mohou být spojovány s respiračními infekcemi u lidí

a savců: *B. bronchioseptica*, *B. parapertussis* a *B. holmesii*.

*B. pertussis* produkuje řadu látek – adhezínů, fimbriálních faktorů a toxinů (Tab. 1). Některé jsou spojené s adhezí

Druhá fáze, toxemie, začíná postupně s prodlužováním záchvatů kašle, které končí charakteristickým usilovným nádechem. Toxiny produkované *B. pertussis* se dostávají do krevního oběhu a způsobují

Faktor	Hlavní funkce
Pertusový toxin (ptx)	Toxin, faktor adheze a kolonizace, jeho přesná funkce není dosud známa, zodpovědný za systémové projevy, není u <i>B. parapertussis</i>
Filamentózní hemaglutinin (fha)	Faktor adheze a kolonizace (především trachea)
Fimbria 2 a 3 (fim2, fim3)	Faktor adheze (především trachea)
Pertaktin (prn)	69 kDa, protein zevní membrány (omp), faktor adheze
Vnější membránové proteiny (omps)	Např. „brk“ - rezistence ke komplementu
Adenylátcykláza (cya)	Toxin, lokální inhibice fagocytózy, chemotaxe
Tracheální cytotoxin (tct)	Toxin, paralýza mukociliárního systému
	Ztráta mechanismu sloužícího k odstraňování hlenu
Aglutinogeny	Povrchové antigeny zodpovědné za aglutinaci bakteriálních buněk v přítomnosti odpovídajících protilátek
Dermonekrotický toxin (dnt), termolabilní	Toxin, způsobuje vazokonstrikci, zánět a lokální nekrózu v místě působení <i>B. pertussis</i>

Tab. 1 Hlavní biologicky aktivní látky *B. pertussis*

a kolonizací (filamentózní hemaglutinin, pertaktin, pertusový toxin), některé hrají roli v rozvoji klinického onemocnění (pertusový toxin, adenylátcyklázový toxin, dermonekrotický toxin, tracheální cytotoxin) (4).

Patogenezi onemocnění je možno rozdělit na dvě fáze – kolonizaci a toxemii. První fáze začíná vstupem bakterií do vnímavého hostitelského organismu, adhezí k řasinkovému epitelu, pomnožením a kolonizací. Po uplynutí inkubační doby se projevuje jako onemocnění horních cest dýchacích s teplotou, nevolností a kašlem, jehož intenzita se zvyšuje asi 10. den po vypuknutí onemocnění. Během tohoto období se *B. pertussis* vyskytuje hojně v nazofaryngu a laryngu. Bakterie *B. pertussis* jsou jen na povrchu epitelálních buněk; nepenetrují do buněk ani nevstupují do krevního oběhu. Osidlují řasinkový epitel respiračního traktu, kde způsobují katarální zánět až nekrózu postižené sliznice. Nekrotické části jsou infiltrovány polymorfonukleárními leukocyty, vzniká peribronchiální zánět a intersticiální pneumonie. Drážděním receptorů pro kašel spolu se ztrátou mechanismu, kterým je za normálních okolností z povrchu sliznice odstraňován hlen, vzniká typický kašel. Závažnost a trvání onemocnění mohou být v tomto stadiu omezeny cílenou antibiotickou terapií.

systémové účinky. Antibiotická terapie v tomto stadiu nemá vliv na vývoj onemocnění (5, 15).

#### Rezervoár

*B. pertussis* je striktně lidský patogen a není znám žádný zvířecí ani přírodní zdroj.

#### Inkubační doba

Inkubační doba je nejčastěji 7–10 dní (rozmezí 1–3 týdny), ale u 22 % tzv. kontaktů v domácnosti bylo zaznamenáno prodloužení inkubační doby až na 28 dní po vzniku primárního případu (16).

#### Přenos

Pertuse se přenáší osobním kontaktem vzdušnou cestou, kapénkami, hlavně při kašlání a kýchání (rychlé je šíření obzvláště v uzavřených dětských kolektivech – jesle, školky, školy, ale i v kolektivech adolescentů a mladých dospělých, např. ubytovny a vysokoškolské koleje, vojáci).

#### Vnímavost

Vnímavost je všeobecná. V předvakuinační éře se předpokládalo, že pertusi onemocní dříve nebo později každé dítě. Onemocnění je vysoce nakažlivé; více než 90 % vnímavých tzv. domácích kontaktů onemocní. Přenos mezi vnímavými spolužáky ve škole dosahuje 50–80 % (5).

#### Výskyt

Pertuse se vyskytuje na celém světě bez ohledu na podnebí, místo nebo rasu. Epidemie pertuse se obvykle opakují ve 3–4letých intervalech v závislosti na tom, jak dorůstají neimunní dětské kolektivy. Dívky onemocní častěji než chlapci.

Během posledních let je v zemích s vysokou proočkovaností zvýšená incidence onemocnění hlášena ve skupinách adolescentů a dospělých.

#### Svět

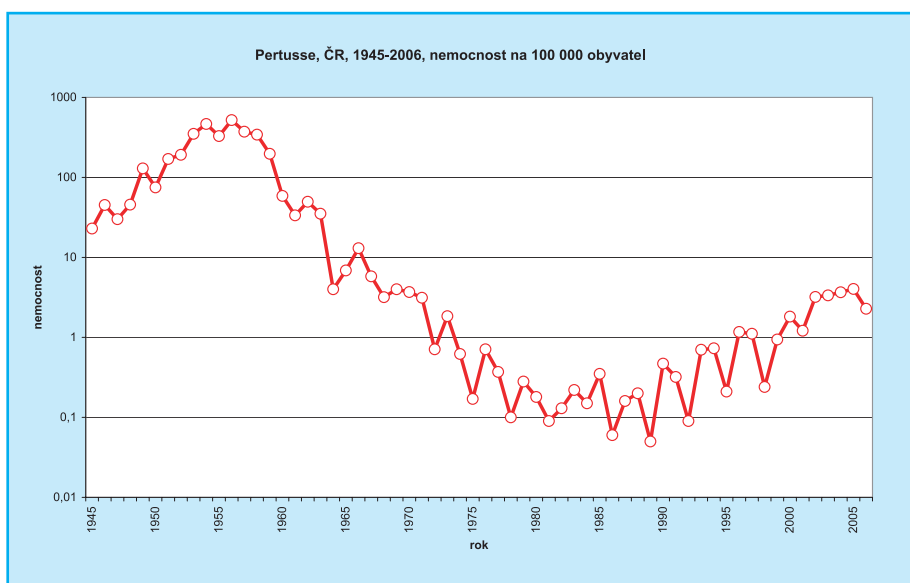
Podle odhadů WHO onemocní pertusi na celém světě 20–40 milionů lidí každý rok, z toho 90 % případů je hlášeno z rozvojových zemí. Každý rok zemře na pertusi 200–300 tisíc lidí, z toho 85 % všech úmrtí připadá na děti do dvou let věku (29).

Zvýšená incidence pertuse je hlášena v posledních 15 letech z mnoha zemí, např. z Itálie, Japonska, Argentiny, Kanady (v roce 1990), USA (nárůst od roku 1980) a Austrálie (nárůst od roku 1992). V Evropě se incidence pertuse zvyšuje od 90. let. V zemích s vysokou proočkovaností dochází v posledních letech ke změnám v epidemiologii pertuse. K nárůstu incidence onemocnění dochází ve všech věkových kategoriích; hlavně se však onemocnění přesouvá do vyšších věkových skupin, tj. školních dětí, adolescentů a dospělých. Závažným problémem je zvýšený počet případů u dětí pod 1 rok věku (2, 22, 28).

#### ČR

Před zahájením vakcinace v roce 1957 dosahovala incidence pertuse v ČR

372,59 na 100 000 obyvatel, což znamenalo téměř 36 000 nemocných za rok. Po roce 1958, po zavedení pravidelného očkování, incidence onemocnění stále klesala a v 70. a 80. letech se udržovala pod hranicí 1/100 000 obyvatel (9–36 případů ročně). Většina těchto případů byla u dětí mladších 3 let. Od 90. let incidence pertuse opět postupně narůstala, výskyt onemocnění se přesouval do kategorie školních dětí. V anamnestických údajích těchto nemocných se často vyskytoval údaj o pobytu v zahraničí včetně oblastí s vysokým výskytem pertuse (Itálie, Chorvatsko, Řecko, Švýcarsko). Vzestupný trend incidence pokračuje i nadále (v roce 2005 dosáhla incidence pertuse hodnot 4,02/100 000, v roce 2006 mírný pokles na 2,28/100 000), a nejvyšší nárůst hlášených případů pertuse je u starších dětí a adolescentů (Graf 1).



Graf 1

Podle výsledků posledních sérologických přehledů proti pertusi z roku 2001 vzrůstá v populaci séropozitivita a relativně i titry protilátek (hlavně proti typu *B. pertussis* 1, 3, který převažuje v české populaci) u jedinců starších 11 let, což je patrně projevem probíhající infekce v této populaci (11, 13, 20).

### Klinický průběh

#### Klasický průběh

U dětí obvykle pozorujeme typický průběh onemocnění, který můžeme rozdělit do čtyř stadií:

- 1) Inkubační, trvající v průměru 7–10 dní (rozmezí 1–3 týdny).
- 2) Katarální, normálně trvající 1–2 týdny, začínající většinou jako zánět horních cest dýchacích, s teplotou (nepříliš významnou), nevolností, slzením, kýchním a kašlem, zpočátku občasným, postupně se zhoršujícím.
- 3) Paroxyzmální, které obvykle trvá 1–4 týdny, ale i déle, s typickým dráždivým, záchvatovitým kašláním, s rudnutím a modráním (cyanózou) v obličejí, které někdy končí vykašláním malého množství sputa nebo zvracením („dávivý kašel“), někdy lze pozorovat apnoickou pauzu,

se jejich intenzita. Neparoxyzmální kašel může přetrvávat mnoho týdnů. Po proběhlé pertusi může být další infekce respiračního traktu provázena reflektorickými paroxyzmy připomínajícími pertusi (15, 16, 27).

### Komplikace

Čím je věk nemocného při onemocnění pertusí nižší, tím se zvyšuje pravděpodobnost komplikací.

Mezi méně závažné komplikace patří např. subkonjunktivální hemoragie, epistaxe, edém obličeje, otitis media a poranění uzdičky jazyka.

Mezi hlavní komplikace, často fatální, patří pneumonie (vyskytuje se až u 54 % úmrtí spojených s pertusí), encefalopatie, křeče, opakované zvracení, které může vést až k malnutrici, sekundárně vzniklé komplikace dané zvýšeným intrathorakálním a intraabdominálním tlakem (např. pneumotorax, pneumomediastinum, hernie), sekundární bakteriální a virové infekce.

Mezi významné systémové účinky, způsobené hlavně účinkem pertusového toxinu, patří leukocytóza, lymfocytóza, zvýšená vaskulární permeabilita, zvýšená citlivost na histamin, aktivace buněk ostrůvků pankreatu (10, 18).

Po těžkém nebo komplikovaném průběhu mohou někdy zůstat trvalé změny (slepota, hluchota, mentální retardace), pravděpodobně důsledkem mozkové anoxie a lokálních hemoragií (10, 19).

### Mírné a asymptomatické infekce

U starších dětí, adolescentů, dospělých a očkovaných je průběh onemocnění obvykle mírnější nebo atypický, ale také může probíhat asymptomaticky. Na možnost pertuse by se mělo pomýšlet, trvá-li kašel déle než dva týdny.

Onemocnění pertusí zpočátku vypadá jako běžná respirační infekce – může se vyskytnout rýma, slzení, kýchní, konjunktivitida, subfebrilie, chrapot, bolesti v krku, ale dominantní je rozvoj záchvatovitého, neproduktivního kašle, který se zhoršuje v noci a nereaguje na běžnou



léčbu. Mezi záchvaty kašle pacient nemá obvykle žádné symptomy – důležité odlišení od respiračních viróz nebo alergických stavů. Kašel může trvat 8 týdnů i déle.

Mezi komplikace u adolescentů a dospělých patří např. zvracení, apnoe, pneumonie, inkontinence (8, 9, 26).

### Diagnóza

Laboratorní diagnostika pertuse se opírá o kultivační průkaz, sérologii a PCR detekci.

„Zlatým“ standardním testem pro diagnózu pertuse stále zůstává kultivační průkaz. Vzhledem k vysoké citlivosti *B. pertussis* na zevní prostředí je pro kultivační záchyt důležitá správná technika odběru a následný transport do laboratoře (Tab. 2).

Nesprávný, neohebný tampon	
Nesprávná technika odběru:	Kontaminace vzorku
	Jiný výtěr než laryngeální nebo nazofaryngeální
Prodloužení doby mezi odběrem a kultivací	
Vysušení vzorku	
Doba trvání onemocnění (nad 3 týdny je velmi nízká záchytnost)	
Předchozí terapie antibiotiky	
Transport na nevhodném médiu	
Nedávné očkování	
Nevhodné kultivační médium	

Tab. 2 Faktory snižující záchytnost *B. pertussis* při kultivačním vyšetření

Odběr na kultivační vyšetření by se měl provádět ještě před zahájením antibiotické terapie. Nejvyšší záchytnost při výtěru je v katarálním stadiu a v prvních dvou týdnech paroxysmálního stadia. Odběr má být proveden nejlépe ráno nalačno. Vyšetřovaná osoba nemá před odběrem pít, jíst, případně kouřit ani si čistit zuby. Malé děti je potřeba pomoci druhé osoby fixovat, aby mohl být výtěr správně odebrán.

Ke kultivačnímu vyšetření se odebírá výtěr z nazofaryngu a laryngu suchým sterilním vatovým tamponem na drátu (nebo tamponem z umělé hmoty již ohnutým při výrobě). Před odběrem z laryngu se tampon ohne o vnitřní okraj zkumavky do tupého úhlu (110–120 °), jazyk se vyšetřovanému přidrží dřevěnou špátlí a tamponem se vytře, bez doteku jazyka a ostatních sliznic dutiny ústní,

zadní stěna laryngu. Pro výtěr z nazofaryngu se tampon ohne téměř do pravého úhlu a zavede se za měkké patro do klenby nazofaryngu, kde se otře o zadní stěnu. Opět je třeba se vyhnout kontaktu se sliznicemi. Pokud není výtěr ihned po odběru kultivačně zpracován, je třeba tampon zmrazit na suchém ledu nebo ledu se solí. *B. pertussis* z takto zmrazeného materiálu lze vykultivovat ještě po dvou dnech po odběru. Pro transport do laboratoře je třeba zvolit vhodné médium, aby nedošlo ke znehodnocení, např. vysušením apod. Průkaz *B. pertussis* je možný po 3–7 dnech kultivace (14). Výtěr z nazofaryngu a laryngu může být vyšetřen také metodou PCR (polymerázová řetězová reakce). PCR je citlivý a rychlý test; jeho validita je stále předmětem studií (11).

Sérologická diagnostika (např. aglutina-

ce, ELISA) je založena na průkazu signifikantního čtyřnásobného vzestupu titrů specifických protilátek IgA a IgG v párových sérech pacientů. První vzorek krve se odebírá co nejdříve v akutním stadiu onemocnění, druhý v odstupu tří týdnů. Podmínkou je, aby oba vzorky byly vyšetřeny najednou v téže laboratoři! Vyšetření protilátek v jediném vzorku nemůže být považováno za diagnostický průkaz akutní či nedávné infekce *B. pertussis* vzhledem k tomu, že není dosud stanovena jednotná interpretace sérologických výsledků a zatím není možné spolehlivě určit rozdíl mezi postinfekční a postvakcinační hladinou protilátek (11).

### Diferenciální diagnóza

Při stanovení diagnózy je třeba mimo

jiné brát v úvahu i další etiologická agens, která mohou být příčinou pertusoidního kašle, např. *B. parapertussis*, *Haemophilus influenzae*, *Mycobacterium tuberculosis*, adenoviry, viry chřipky, parainfluenzy, RSV, enteroviry, chlamydie.

### Terapie

Kromě podpůrné a symptomatické léčby je v terapii pertuse důležitá včasná a cílená léčba antibiotiky. Antibiotickou terapii je třeba zahájit okamžitě při podezření na pertusovou infekci (26). Terapie pertuse nasazená pozdě nemůže již ovlivnit účinek bakteriálního toxinu vázaného na buňky epitelu dýchacích cest (27).

Lékem první volby jsou v současnosti makrolidová antibiotika: erytromycin, claritromycin, azitromycin (je třeba myslet na možný vedlejší efekt léčby erytromycinem u malých dětí – hypertrofickou pylorickou stenózu). Doporučuje se přeléčit i úzké rodinné či jiné kontakty bez ohledu na věk, imunizaci nebo příznaky (24).

### Možnosti prevence

#### Očkování

Po objevení *B. pertussis* na začátku minulého století začaly snahy o vývoj očkovací látky pro terapii a prevenci dávného kašle. První vakcíny obsahovaly usmrcené celé bakterie *B. pertussis* a lišily se obsahem a způsobem přípravy. Velmi brzy byl u očkováných jedinců rozpoznán přímý vztah mezi produkcí protilátek (a tím navozenou imunitou) a počtem bakterií obsažených ve vakcíně. S počtem mikroorganismů však také přímo souvisela toxicita, projevující se různými komplikacemi po očkování (16).

#### Celobuněčná vakcína (wP)

V polovině 40. let začala rutinní imunizace dětí v USA monokomponentní celobuněčnou pertusovou vakcínou, aplikovanou od roku 1947 v kombinaci s difterií a tetanickým toxoidem. Po zavedení pravidelného očkování proti pertusi v ostatních státech (v 50. letech) překvapivě pokračovaly 2–5leté cykly ve výskytu

onemocnění v populaci (předpokládalo se, že po zahájení očkování se bude cirkulace původce v populaci postupně snižovat a epidemické cykly se budou postupně prodlužovat, čehož nebylo dosaženo). Vakcinací se tedy podařilo výskyt onemocnění omezit u dětí, ale cirkulace *B. pertussis* v populaci nebyla přerušena (8, 16).

Způsob přípravy celobuněčné očkovací látky proti pertusi ovlivňuje její reaktogenitu (hlavně způsob purifikace bakteriinu, použité adjuvans a konzervační látky). Konvenční celobuněčné vakcíny jsou vyráběny v mnoha zemích. Jejich základní příprava je podobná: bakterie jsou usmrceny a částečně detoxikovány teplem nebo chemicky či kombinací těchto metod. Čištěné suspenze inaktivovaných kmenů *B. pertussis* jsou vyráběné buď ze standardních sbírkových kmenů, nebo z kmenů izolovaných v populaci státu, kde se vakcína vyrábí. Očkovací látka by měla obsahovat hlavní povrchové antigeny typu 1, 2, 3, které se vyskytují v kmenech *B. pertussis* v kombinacích 1, 2 nebo 1, 3 nebo 1, 2, 3. Pertusová složka vakcíny je kombinována s difterickým a tetanickým toxoidem.

Očkování celobuněčnou vakcínou proti pertusi není bez komplikací. Až u 22 % dětí docházelo po očkování k lokálním reakcím v místě aplikace (zarudnutí, otok, bolestivost), které se zvyšují s počtem dávek. Celkové reakce jako teplota, ospalost, cyanóza, syndrom neztížitelného pláče se však s počtem dávek snižují (16). U 0,1 % dětí se objevují po očkování křeče a u velmi malého počtu dětí bylo zaregistrováno závažné až ireverzibilní poškození centrálního nervového systému. Nebyla však prokázána souvislost s akutní encefalopatií.

Právě tyto komplikace měly velmi negativní dopad na veřejné mínění. V některých státech došlo dokonce v 70. letech minulého století k přerušení očkování proti pertusi.

Ve Švédsku, kde bylo plošné očkování zahájeno v roce 1950, byla vakcinace přerušena v roce 1979. Po tři roky se pertuse držela na nízké úrovni, ale pak se incidence onemocnění prudce zvýšila ve dvou epidemiích v roce 1983 a 1985. V letech 1980–1985 byla pertuse labora-

torně potvrzena u 36 729 pacientů, z toho 11 % tvořily děti mladší 1 roku a 69 % byly děti ve věkové skupině 1–6 let. Incidence ve věkové skupině 0–6 let se vzrostla ze 700/100 000 v roce 1981 na 3200/100 000 v roce 1985 (21).

Anglie a Wales zavedly očkování proti pertusi na přelomu 50. a 60. let minulého století. V období 1967–1974 dosáhla kompletní imunizace u dětí do dvou let věku 76–81 %. Reakce veřejnosti na agravané postvakcinační komplikace vedly k odklonu od zavedeného schématu a k následnému dramatickému poklesu proočkovanosti ze 77 % v roce 1974 na 30 % v roce 1978. Od roku 1977 incidence pertuse narůstala a kulminovala obrovskou epidemií v letech 1978–1979, největší od 50. let (bylo hlášeno 102 500 případů, 5000 dětí bylo hospitalizováno a desítky dětí zemřely). V následných studiích se prokázalo, že snížení proočkovanosti bylo hlavní příčinou zvýšené incidence pertuse (1).

### Acelulární vakcína (aP)

Ačkoli role dospělých v přenosu pertuse na děti byla známa či předpokládána již v předvakcinační éře (27, 28), imunizace dospělých osob proti pertusi se neprováděla mimo jiné z těchto důvodů: 1) závažné projevy a následky onemocnění černým kašlem byly u starší populace pozorovány velmi zřídka a 2) očkování adolescentů a dospělých celobuněčnou očkovací látkou nebylo vhodné kvůli komplikacím po aplikaci – objevovaly se nejen časté závažné reakce v místě vpichu, ale i systémové reakce (8).

Vzhledem k postvakcinačním komplikacím a k tomu, že ani očkování a pravděpodobně ani prodělání infekce nedávají dlouhodobou imunitu a že účinnost očkovací látky není trvalá (ochranný vliv vakcíny pravděpodobně nepřesahuje 12 let a imunita klesá již po 5 letech od posledního očkování), vznikla potřeba vyvinout „bezpečnější“ vakcínu pro děti a dospělé (9).

Pokrok vědy umožnil odhalení a výběr jednotlivých antigenů *B. pertussis*, které vyvolávají u hostitele imunitní odpověď potřebnou k prevenci onemocnění. Do

acelulární vakcíny byl zařazen inaktivovaný pertusový toxin, filamentózní hemagglutinin, aglutinogeny fimbrií a pertaktin. Pertusový toxin (PT) podporuje vazbu bordetel na řasinky epitelu v dýchacích cestách, navozuje lymfocytózu a zcitlivuje buňky na histaminový efekt. Protilátky proti němu mohou mít rozhodující význam v ochraně proti pertusi. Všechny současné pertusové vakcíny obsahují chemicky inaktivovaný, nebo molekulárními technikami oslabený PT. Filamentózní hemagglutinin (FHA) je obsažen ve stěně bordetel a je nezbytný k jejich přilnutí na respirační sliznici. Také aglutinogeny fimbrií jsou povrchové antigeny bordetel, podílející se na vazbě bordetel na sliznici. Pertaktin (PTN) je protein zevní stěny všech virulentních kmenů *B. pertussis*. Protilátky proti němu chrání před opakovaným onemocněním dýchacích cest (3).

První acelulární pertusové vakcíny vznikly v Japonsku v roce 1981 a jsou známy jako Takeda vakcíny. Původně obsahovaly FHA vedle malého množství inaktivovaného PT a v některých případech PRN a fimbriální proteiny. Další vakcíny obsahovaly stejné množství PT a FHA, tzv. Biken typ. V současnosti se vyrábí mnoho druhů acelulárních očkovacích látek, které obsahují podle druhu vakcíny odlišný počet a množství jednotlivých komponent (pertusový toxin, filamentózní hemagglutinin, pertaktin, dva fimbriální antigeny – FIM 2, FIM 3). (Tab. 3.)

Stanovení optimálního složení acelulární vakcíny je obtížné, protože neexistuje spolehlivá metoda, kterou by se dal stanovit protektivní účinek vakcíny (4, 5).

Ačkoli podle klinických studií vedlejší účinky po očkování acelulární vakcínou jsou mírnější a jejich výskyt je nižší než u celobuněčné vakcíny, objevují se velké a lokální reakce (zarudnutí, otok, bolestivost, teplota) u 1–2 % boosterovaných jedinců. Pravděpodobnost reakce je vyšší u těch osob, které jsou očkovány jen acelulární vakcínou (4). Reaktogenita acelulární očkovací látky se zvyšuje s počtem dávek.

Samotný protektivní účinek acelulárních očkovacích látek bude možné vyhodnotit až po jejich dlouhodobém používání. Přestože prokázaly bezpečnost a účinnost v klinických pokusech, při rutinním očko-

vání byl u některých prokázán nižší protektivní účinek, než se předpokládalo (11).

Různé druhy celobuněčných a acelulárních pertusových vakcín dávají velmi odlišnou protilátkovou odpověď, která je ale důležitá pro odlišení očkování a infekce. Některé pertusové vakcíny indukují nižší hladiny protilátek proti pertusovému toxinu než akutní onemocnění, jiné vyvolávají tak vysoké hladiny protilátek proti pertusovému toxinu, že je těžké je odlišit od probíhajícího onemocnění (4).

ré státy booster dávku adolescentů.

### Očkování v České republice

K zahájení pravidelného očkování v ČR inaktivovanou celobuněčnou vakcínou proti pertusi došlo v roce 1958. Až do roku 1994 se aktivní imunizace prováděla podle následujícího schématu: 1. dávka od 9. týdne života dítěte, 2. dávka za 6–8 týdnů po 1. dávce a 3. dávka za 6–8 měsíců po 2. dávce. Revakcinační dávky se podávaly ve věku 3 a 6 let.

V roce 1994 došlo ke změně očkovacího

,hexavalentní očkovací látka) v průběhu prvního roku života dítěte, podanými v intervalech nejméně jednoho měsíce mezi dávkami, a čtvrtou dávkou podanou nejméně 6 měsíců po podání třetí dávky. Čtvrtá dávka hexavalentní očkovací látky se podá nejpozději před dovršením osmáctého měsíce věku dítěte.

Přeočkování proti záškrtu, tetanu a dávivému kašli se provede očkovací látkou proti těmto infekcím v době od dovršení pátého do dovršení šestého

Výrobce (distributor)	Název zkratka vakcíny	PT (µg/d)	FHA (µg/d)	Fimbrie (µg/d)	Pertaktin (µg/d)	Aluminium (mg/d)	Dift. toxoid (Lf/d)*	Tetan toxoid (Lf/d)*
GlaxoSmithKline	Infanrix	25	25	1	8	0,625	25	10
Aventis Pasteur (Canada)	Tripacel, DAPTACEL	10	5	5	3	0,33	15	5
Aventis Pasteur (Canada)	HCPDT	20	20	5	3	0,33	15	5
Aventis Pasteur (France)	Triavax, Triaxim	25	25	1	1	0,3	15	5
Aventis Pasteur (USA)	Tripedia	23,4	23,4	1	1	0,17	6,7	5
Baxter Laboratories	Certiva	40	1	1	1	0,5	15	6
Chiron Vaccines	Acelluvax, JNIIH-6)	5	2,5	1	2,5	1,0	25	10
Japan National Institute of Health	(„Biken“ vakcína)	23,4	23,4	1	1	0,08	1	1
Japan National Institute of Health	JNIIH-7	37,7	1	1	1	0,075	1	1
SmithKline Beecham Biologicals	SKB-2	25	25	1	1	0,5	25	10
SmithKline Beecham Biologicals	SKB-3	25	25	1	8	0,5	25	10
Wyeth Pharmaceuticals	ACEL-IMUNE	3,5	35	0,8	2	0,23	9	5

\* Limit flokulační jednotky na dávku d. dávka

Tab. 3 Složení některých acelulárních vakcín

Jak vyplývá z tab. 3, jednotlivé acelulární vakcíny se navzájem liší nejenom počtem použitých antigenních komponent, ale i jejich množstvím, takže již z této skutečnosti vyplývají do určité míry odlišné imunologické odpovědi po očkování.

### Očkovací kalendář – Evropa

Od zavedení očkování proti pertusi ve 40. letech existují velké rozdíly ve vakcinačních programech jednotlivých států.

Mnoho států stále používá celobuněčnou vakcínou, protože je levná, účinná (její účinnost je udávána mezi 59–97 %) a její výroba je relativně snadná. Velká část vyspělých zemí přechází ve svých očkovacích programech na acelulární vakcínou.

Ve většině států světa zahrnuje očkování proti pertusi primární imunizaci dětí ve 3 dávkách: začíná se obvykle od 6 týdnů věku a končí v 6 měsících, některé země přidávají ještě batolecí booster dávku a některé ještě 4. nebo 5. dávku ve věku 4–6 let. S posunem incidence pertuse do vyšších věkových skupin zavádějí někde-

schématu z důvodu posílení imunitního stavu nejmladší dětské populace a bylo upraveno následovně: od 9. týdne života se dětem podávaly první tři dávky v 1–2měsíčních intervalech tak, aby 3. dávka byla podána do konce 1. roku života, 4. dávka v 18.–20. měsíci věku podle schématu, nejdříve však za půl roku po 3. dávce, a 5. dávka ve věku 5 let. Toto schéma bylo použito i po roce 2001 při očkování tetravakcínou DPTHib.

Podle vyhlášky č. 537/2006 ze dne 29. listopadu 2006, o očkování proti infekčním nemocem, se od začátku roku 2007 používá pro očkování dětí hexavakcína DaPT,Hib,VHB, Polio podle následující úpravy:

„Základní očkování se provede v době od započatého třináctého týdne po narození dítěte, vždy však až po zhojení postvakcinační reakce po očkování proti tuberkulóze, a to třemi dávkami hexavalentní očkovací látky s acelulární pertusovou složkou a inaktivovanou očkovací látkou proti přenosné dětské obrně (dále jen

roku věku dítěte.“

V současnosti používaná očkovací látka Infanrix Hexa je určena pro aktivní imunizaci dětí proti difterii, tetanu, pertusi, hepatitidě B, poliomyelitidě a proti onemocnění, které způsobuje *Haemophilus influenzae* typu b, a to jak pro základní, tak i booster dávku.

Infanrix Hexa je určen k hluboké intramuskulární aplikaci. Jednotlivé dávky je vhodné aplikovat do různých míst.

V České republice jsou v registrovány i následující vakcíny proti pertusi, které lze použít v odůvodněných případech a za úhradu: Infanrix (DTaP), Infanrix Hepb (DTaP+HBV), Infanrix Hexa (DTaP-Hib+HBV+IPV), Infanrix Hib (DTaP-Hib), Infanrix Polio (DTaP+IPV), Tetra-Act Hib (DTwP-Hib), D.T.P. Adsorbed diphtheria, tetanus and pertussis vaccine (DTwP), Quintanrix (DTwP, HBV, Hib) apod.

Kontraindikace očkování jsou následující (platí pro oba druhy očkovacích látek, wP i aP):

- závažná metabolická a degenerativní



STÁT	Druh očk. I.	očkovaní do 2 let věku	do 10 let	„booster“	Platnost*
Rakousko	DTaP	3, 4, 5, 11–24 m.		13–16 let	2005
Belgie	DTaP	2, 3, 4, 13–18 m.	5–7 let		2006
Dánsko	DTaP	3, 5, 12 m.	5 let		2006
Finsko	DTaP	3, 5, 12 m.	4 r.,	14–15 let	2006
Francie	DTaP	2, 3, 4, 16–18 m.		11–13 let	2006
Německo	DTaP	2, 3, 4, 11–14 m.	5–6 let	9–17 let	2007
Řecko	DTaP	2, 4, 6, 15–18 m.	4–6 let		2007
Maďarsko	DTaP	2, 3, 4, 18 m.	6 let		2007
Irsko	DTaP	2, 4, 6 m.	4–5 let		2006
Itálie	DTaP	2–3, 4–5, 10–12 m.	5–6 let	11–15 let	2006
Holandsko	DTaP	2, 3, 4, 11 m.	4 roky		2006
Norsko	DTaP	3, 5, 12 m.	7 let		2006
Polsko	DTwP	2, 3–4, 5–6, 16–18 m.			2007
	DTaP		6 let		
Slovensko	DTaP	2, 4, 10 m.			2007
	DTwP	2 roky	5 let		
Slovinsko	DTaP	3, 4, 5, 12–18 m.			2006
Švédsko	DTaP	3, 5, 12 m.	5–6, 10 let	14–16 let	2007
Švýcarsko	DTaP	2, 4, 6, 15–24 m.	4–7 let		2006
Velká Británie	DTaP	2, 3, 4 m.	3–5 let		2007
Bulharsko	DTaP/wP	2, 3, 4 m., 2 roky			2007
Chorvatsko	DTaP	3 m.			2005
	DTwP	41/2, 6, 12–18 m.	3 roky		

\*Aktualizace očkovacího schématu k tomuto roku

Tab. 4 Schéma očkování proti pertusi v některých státech

onemocnění

- dětská mozková obrna
- anafylaktická reakce po předchozí dávce
- encefalopatie (do 7 dnů po očkování)
- shock-like syndrom po očkování (do 48 hodin)
- probíhající onemocnění provázené horečkou

Je-li dítě při očkování absolutně zdravé a aplikace vakcíny je provedena lege artis, je pravděpodobnost následných komplikací minimální.

## Závěr

Návrat pertuse v 90. letech minulého století v zemích s vysokou proočkovaností a zvýšená incidence nad 15 let věku a pod 6 měsíců obrátila pozornost na booster dávky a jejich zařazení do pravidelného očkování.

Onemocnění pertusí u adolescentů a dospělých se pravděpodobně vyskytuje častěji, než se dosud předpokládalo. Obecně se předpokládá vysoká podhlášenost pertuse také vzhledem k nepoznaným atypickým průběhům onemocnění. Pravděpodobnost styku s infekcí se v posledních letech zvyšuje také vzhledem k velké migraci lidí. Podle našich

strážlivých odhadů je nemocnost pertusí minimálně pětinásobně vyšší. Tato „nepoznaná“ onemocnění jsou zodpovědná za cyklicky se opakující onemocnění u vnitřních dětí.

Imunita zprostředkovaná až již očkováním nebo proděláním onemocnění není dlouhodobá. Cirkulace *B. pertussis* současnými pediatrickými programy na celém světě není dostatečně snižována.

Booster program u adolescentů a dospělých kvalitní acelulární vakcínou povede ke snížení cirkulace původce v těchto věkových skupinách a mohl by vést k eliminaci původce v populaci.

## Literatura

1. Anonym. International Notes Pertussis - England and Wales. MMWR, 1982, 31, 47, pp. 629-631.
2. CELENTANO, LP., MASSARI, M., PARAMATTI, D., et al. Resurgence of pertussis in Europe. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24, 9, 761-765.
3. CONRAD, DA., JENSON, HB. Using acellular pertussis vaccines for childhood immunization: Potential benefits far outweigh potential risks. *Postgrad Med*, 1999, 105, 7, 165-178.
4. CROWCROFT, NS., PEBODY, RG. Recent developments in pertussis. *Lancet*, 2006, 367, 9526, 1926-1936.
5. EDWARDS, KM., DECKER, MD. Pertussis vaccine. In PLOTKIN, SA., ORENSTEIN, WA. *Vaccines*. 4th edition,

- Philadelphia: Saunders, 2004, ISBN 0-7216-9688-0, 471-521.
6. HEININGER, U. Recent progress in clinical and basic pertussis research. *Eur J Pediatr*, 2001, 160, 4, 203-213.
  7. HOLČÍKOVÁ, A., ŠTROBLOVÁ, H., JIRSENSKÁ, Z. Může být stanovení IgG protilátek k pertusovému toxinu pro diagnostiku nemoci přínosem? *Klin Mikrobiol Infekc Lék.*, 2006, 12, 5, 184-188.
  8. CHERRY, JD. Pertussis in adults. *Ann Intern Med*, 1998, 128, 1, 64-66.
  9. CHERRY, JD. Historical review of pertussis and the classical vaccine. *J Infect Dis*, 1996, 174, Suppl 3, 259-263.
  10. CHRISTODOULIDES, M. Pertussis vaccines: present status. *Adv Biotechnol Processes*, 1990, 13, 169-199.
  11. KRÍŽ, B., FABIÁNOVÁ, K., MAIXNEROVÁ, M., BENEŠ, Č., MALÝ, M. Pertuse - navracející se infekce?. *Epidemiol.Mikrobiol.Imunol.*2007, 56, 2, 51-65.
  12. MAIXNEROVÁ, M. The 2001 Serological survey in the Czech Republic - pertussis. *Cent Eur J Public Health*, 2003, 11, 4, Suppl., pp. 23-24.
  13. MAIXNEROVÁ, M. Současná problematika dávného kašle. *Vox paediatricae*, 2005., 5, 4, 22-24.
  14. MAIXNEROVÁ, M., KRÍŽOVÁ P. Posílení činnosti NRL pro pertusi a parapertusi, *Zprávy CEM*, 2007,16,(2),82-83.
  15. MAREŠOVÁ, V. Pertuse a pertusoidní syndrom. *Vox paediatricae*, 2003, 3, 3, 26-28.
  16. MATTOO, S., CHERRY, JD. Molecular Pathogenesis, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Respiratory Infections Due to *Bordetella pertussis* and Other *Bordetella* Subspecies. *Clin Microbiol Rev*, 2005, 18, 2, 326-382.
  17. PICHICHERO, ME., DELORIA, MA., RENNELS, MB., et al. A safety and immunogenicity comparison of 12 acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fourth dose in 15- to 20-month-old children. *Pediatrics*, 1997, 100, 5, 772-788.
  18. PITTMANN, M. Neurotoxicity of *Bordetella pertussis*. *NeuroToxicology*, 1986, 7, 2, 53-68.
  19. PROCHÁZKA, J., KRYL, R. Problematika pertuse. *Prakt Lek*, 1959, 20. 6, 241-246.
  20. PROGRAM EPIDAT, Národní referenční centrum pro analýzu epidemiologických dat, SZÚ.
  21. ROMANUS, V., JONSELL, R., BERQQUIST, SO. Pertussis in Sweden after the cessation of general immunization in 1979. *Pediatr Infect Dis J*, 1987, 6, 4, 364-71.
  22. TAN, T., TRINDADE, E., SKOWRONSKI, D. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24, 5, 10-18.
  23. TODAR, K. *Bordetella pertussis* and Whooping Cough. [Todar's Online Textbook of Bacteriology] rev. 2006. [cit. 2005-12-19] Dostupný z WWW: <<http://textbookofbacteriology.net/pertussis.html>>
  24. URBÁŠKOVÁ, P., MAREŠOVÁ, V., JINDRÁK, V., et al. Konsensus používání antibiotik II. Makrolidová antibiotika. Subkomise pro antibiotickou politiku Komise pro lékovou politiku a kategorizaci léčiv ČLS JEP. Dostupný z WWW: <<http://www.infekce.cz/standardy-sdilene>>

25. VON KONIG, CH., HALPERIN, S., RIFFELMANN, M., et al. Pertusis of adults and infants. *Lancet Infect Dis*, 2002, 2, 12, 744-750.
26. VOSPĚLOVÁ, J., ZAPLETALOVÁ, J. Stále aktuální pertuse. *Pediatric pro praxi*, 2004, 5, 4, 204-206.
27. VYSOKÁ-BURIÁNOVÁ, B. Pertusse - Parapertusse. *Disertační práce*. Praha. 1961. p. 122.
28. VYSOKÁ-BURIÁNOVÁ, B. K současné problematice epi-

demie dítivého kašle. *Č.Epidemiol.Mikrobiol.Imunol.* 1963, XII, 3, 2004-2006  
29. [www.who.int/topics/pertussis/en](http://www.who.int/topics/pertussis/en) [online] [cited 2006-11-10]

100 42 Praha 10  
Tel.: 267082445, fax: 272741433  
e-mail: kfabianova@szu.cz

MUDr. Kateřina Fabiánová  
Centrum epidemiologie a mikrobiologie  
Státní zdravotní ústav  
Šrobárova 48

### Pertuse

**Původce:** *Bordetella pertussis*, drobný nepohyblivý, gramnegativní bacil rodu *Bordetella*

**Inkubační doba:** 7–28 dní (v průměru 7–10 dní)

**Charakteristika:** Akutní bakteriální onemocnění respiračního traktu. Typickým příznakem onemocnění je kašel trvající minimálně 2 týdny s jedním z následujících příznaků: záchvaty kašle, kokrhavý kašel nebo zvracení po záchvatu kašle bez jiných zjevných příčin. Onemocnění trvá obvykle 6–8 týdnů a má 3 stadia: katarální (1–2 týdny), paroxyzmální (2–6 týdnů) a rekonvalescentní (1–3 týdny). Počáteční projevy (rýma, slzení, mírný suchý dráždivý kašel, subfebrilie) odpovídají příznakům běžného nachlazení. Během katarálního stadia se suchý dráždivý kašel zhoršuje a přechází v záchvatovitý kašel – stadium paroxyzmální. Počet a závažnost záchvatů v průběhu tohoto stadia stoupá. Záchvat se vyznačuje sérií krátkých expirí ukončených charakteristickým zajímavým táhlým inspiriem. Záchvaty kašle bývají provázeny dýcháním a zvracením a objevují se jak ve dne, tak i v noci. Rekonvalescentní stadium je charakterizováno snížením počtu záchvatů a zmírněním kašle. Nejzávažnější průběh onemocnění bývá u dětí mladších 1 roku. Nejnebezpečnější je toto onemocnění pro dosud neočkované či neúplně očkované děti v kojeneckém věku. Tato onemocnění mohou i v našich podmínkách končit fatálně. Vzhledem k tomu, že imunita po očkování či prodělaném onemocnění není dlouhodobá, mohou adolescenti a dospělí onemocnět mitigovanou formou pertuse.

**Epidemiologie – svět:** Onemocnění se vyskytuje celosvětově. Podle odhadu SZO onemocní pertusí ročně 20–40 milionů lidí a 200 000–300 000 z nich zemře. Většina případů se vyskytuje v rozvojových zemích.

Onemocnění se však vyskytují i v evropských zemích, ve kterých došlo v důsledku strachu před komplikacemi vyvolanými očkovaním celobuněčnou vakcínou a cílených akcí skupin populace odmítajících očkování k přerušení očkovacích programů nebo výraznému snížení proočkovanosti. Ve většině rozvinutých zemí včetně USA je pertuse považována za nevyřešený problém, kterému je třeba věnovat prvořadou pozornost. Je prokázáno, že původce této infekce cirkuluje ve věkových skupinách adolescentů a dospělých, které se tak stávají zdrojem infekce pro dosud neočkované či nedostatečně proočkované děti.

**Epidemiologie – ČR:** V padesátých letech minulého století dosahoval počet nemocných pertusí téměř 40 000 případů ročně. Koncem čtyřicátých let umíralo ročně kolem 800 dětí, v roce 1955 zemřelo ještě 120 dětí. Po velkých epidemiích v letech 1954 a 1956 došlo po zahájení celostátního očkování novorozenců v roce 1958 očkovací látkou proti difterii, pertusí a tetanu k postupnému snižování nemocnosti, která si však po celé období zachovávala typický trend střídání let s vyšší incidencí (tzv. epidemických) a nižší incidencí v 2–3letých intervalech. Nejnižších hodnot u pertuse bylo dosaženo teprve v osmdesátých letech, nulových hodnot nebylo dosaženo nikdy. Po desetileté stagnaci výskytu pertuse, během které však nedošlo k přerušení přenosu *B. pertussis*, dochází začátkem devadesátých let k prudkému zvýšení výskytu tohoto onemocnění, provázeného změnou specifické věkové nemocnosti. Po dlouhodobé prevalenci nemocnosti ve skupině dětí mladších jednoho roku se přesouvá nemocnost do starších věkových skupin dětí a dospívajících. Hlášená nemocnost 10–14letých a 5–9letých dětí výrazně převyšuje v současnosti všechny zbývající věkové skupiny a vykazuje v posledních letech stále vzestupný trend. V letech 2005–2006 byla hlášena 2 úmrtí kojenců na pertusi. Z analýzy výskytu onemocnění pertusí v České republice vyplývá, že hlášena nemocnost je mnohonásobně nižší než skutečná (EMI).

**Registrované očkovací látky:**

Následující údaje jsou citovány ze Souhrnu o přípravku

1. TRITANRIX HEP – očk. I. proti Di, Te, Pe(w), VHB – výrobce SmithKline Beecham Biologicals
2. QUINTANRIX – očk. I. proti Di, Te, Pe(w), VHB, Hib – výrobce GlaxoSmithKline Biologicals s.a
3. INFANRIX HEXA – očk. I. proti Di, Te, Pe(ac), VHB, IPV, Hib – výrobce GlaxoSmithKline Biologicals
4. INFANRIX PENTA – očk. I. proti Di, Te, Pe(ac), IPV – výrobce GlaxoSmithKline Biologicals s.a
5. INFANRIX <sup>TM</sup> – očk. I. proti Di, Te, Pe(ac) – výrobce GlaxoSmithKline Biologicals s.a
6. INFANRIX Hib – očk. I. proti Di, Te, Pe(ac), Hib – výrobce SmithKline Beecham Biologicals
7. INFANRIX POLIO – očk. I. proti Di, Te, Pe(ac), IPV – výrobce GlaxoSmithKline Biologicals s.a
8. INFANRIX-IPV+Hib – očk. I. proti Di, Te, Pe(ac), IPV, Hib – výrobce GlaxoSmithKline Biologicals s.a
9. INFANRIX <sup>TM</sup> HEPB – očk. I. proti Di, Te, Pe(ac), VHB – výrobce GlaxoSmithKline Biologicals s.a
10. TETRAAct-HIB – očk. I. proti Di, Te, Pe(w), Hib – výrobce Sanofi Pasteur s.a

**Složení a forma:**

1. Anatoxinum diphtheriae min. 30IU, Anatoxinum tetanicum min. 60IU, *Bordetella pertussis* inactivata min. 4IU (inktivované teplem), Antigeni superficiale virorum r-DNA hepatitis B (S protein) ads. Hydroxid hlinitý 0,26 mg Al<sup>3+</sup>, ads. fosforečnan hlinitý 0,37 mg Al<sup>3+</sup>, phenoxyethanol, thiomersalum, NaCl.
2. Anatoxinum diphtheriae min. 30IU, Anatoxinum tetanicum min. 60IU, *Bordetella pertussis* inactivata 2 min. 4IU, Antigenum tegiminis hepatitis B (rDNA) 2, 3, 10 mikrogramu, *Haemophilus influenzae b* polysaccharidum (polyribosylribitolu pospas) 2 2,5 mikrogramu konjugovaný s tetanickým anotoxinem jako nosičem 5-10 miligramu, hydroxid hlinitý 0,26 miligramu Al<sup>3+</sup>, NaCl fosforečnan hlinitý 0,40 miligramu, laktóza, thiomersal.
3. Diphtheriae anatoxinum  $\geq 30$  IU, Tetani anatoxinum  $\geq 40$  IU, Pertussis anatoxinum 25 mikrogramu; Haemagglutininum filamentosum 25 mikrogramu, Pertactinum 8 mikrogramu, Antigenum tegiminis hepatitis B recomb. (S proteinum) 10 mikrogramu Virus poliomyelitis inactivatum: T1 - 40D, T2 - 8D, T3 - 32D, *Haemophilus influenzae b* polysaccharidum 10 mikrogramu conjugata cum tetani anotoxinum 20-40 mikrogramu, hydratovaný oxid hlinitý 0,95 miligramu, fosforečnan hlinitý 1,45 miligramu, NaCl.
4. Diphtheriae anatoxinum  $\geq 30$  IU, Tetani anatoxinum  $\geq 40$  IU, Pertussis anatoxinum 25 mikrogramu; Haemagglutininum filamentosum 25 mikrogramu, Pertactinum 8 mikrogramu, 10 mikrogramu rekombinatního HBsAg proteinu, Virus poliomyelitis inactivatum: T1 - 40D, T2 - 8D, T3 - 32D, Aluminium hydroxid, aluminium fosfat, 2-phenoxyethanol, neomycin (stopy), polymyxin (stopy), polysorbate 20, polysorbate 80, medium 199, NaCl, formaldehyde, glycine, potassium chloride, sodium phosphate dibasic dihydrate, potassium phosphate monobasic.
5. Diphtheriae anatoxinum  $\geq 30$  IU, Tetani anatoxinum  $\geq 40$  IU, Pertussis anatoxinum 25 mikrogramu; Haemagglutininum filamentosum 25 mikrogramu, Pertactinum 8 mikrogramu, Aluminium hydroxydum, 2-phenoxyethanol, polysorbatum 80, formaldehydum max 0,20 mikrogramu, NaCl.
6. Diphtheriae anatoxinum  $\geq 30$  IU, Tetani anatoxinum  $\geq 40$  IU, Pertussis anatoxinum 25 mikrogramu; Haemagglutininum filamentosum 25 mikrogramu, Pertactinum 8 mikrogramu, *Haemophilus influenzae b* 10 mikrogramu cum anotoxino tetanico 20-40 mikrogramu.
7. Diphtheriae anatoxinum  $\geq 30$  IU, Tetani anatoxinum  $\geq 40$  IU, Pertussis anatoxinum 25 mikrogramu; Haemagglutininum filamentosum 25 mikrogramu, Pertactinum 8 mikrogramu, Virus poliomyelitis (inactivatum), T1 (kmen Mahoney) 40D jednotek antogenu, T2 (kmen MEF-1) 8D, T3 (kmen Saukett) 32D, hydroxyd hlinitý 0,5 miligramu Al, kultivováno na VERO buňkách, fenoxethanol, NaCl, medium M 199-H.
8. Diphtheriae anatoxinum  $\geq 30$  IU, Tetani anatoxinum  $\geq 40$  IU, Pertussis anatoxinum 25 mikrogramu; Haemagglutininum filamentosum 25 mikrogramu, Pertactinum 8 mikrogramu, Virus poliomyelitis (inactivatum), T1 (kmen Mahoney) 40D, T2 (kmen MEF-1) 8D, T3 (kmen Saukett) 32D, *Haemophilus influenzae b* polysaccharidum (Polyribosylribitolu phosphas) 10 mikrogramu conj. cum anotox. tetanicko jako nosný protein přibl. 30 mikrogramu, hydroxyd hlinitý 0,5 miligramu Al, laktóza, NaCl, fenoxethanol, medium M 199-H.
9. Diphtheriae anatoxinum  $\geq 30$  IU, Tetani anatoxinum  $\geq 40$  IU, Pertussis anatoxinum 25 mikrogramu, Haemagglutininum filamentosum 25 mikrogramu, Pertactinum 8 mikrogramu, Antigenum tegiminis hepatitis B 10 mikrogramu, hydroxid hlinitý Di, Te, Pe, IPV a Hib se uvádí, že po očkování provedeném třemi dávkami se musí podat jedna posilující dávka konjugované Hib vakcíny (monovalentní či kombinované) v intervalu delším než 6 měsíců od poslední dávky.



nitý 0,5 miligramů Al<sup>3+</sup>, aluminii hydroxidum, aluminii phosphas, 2-phenoxyethanolum, polysorbatum 20, polysorbatum 80, NaCl, formaldehydum.

10. Diphtheriae anatoxinum min. 30 m.j., Tetani anatoxinum min. 60 m.j., Bacterinum petussicum min. 4 m.j. (inaktivované teplem), lyofilizovaná složka Act-HIB Polysacharidu *Haemophili influenzae b* coniunctio 10 mikrogramu, kation hlinitý (jako hydroxid hlinitý), thriomersal, NaCl, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrogenfosforečnan draselný, Act-HIB sacharóza, trometamol, kyselina chlorovodíková.

**Indikace a dávkování:** Očkovací látky 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 jsou určeny pro očkování dětí ve věku od dokončeného druhého měsíce života. Vakcína č. 7 je určena pro podání posilující dávky (boosteru) proti Di, Te, Pe a Polio pro subjekty ve stáří od 16 měsíců do 13 let. Očkovací schéma většinou připouští základní očkování třemi dávkami v měsících (ne méně) či dvouměsíčních intervalech s doporučenou čtvrtou dávkou (případně uváděnou jako posilující) ve druhém roce života přednostně do věku 18–20 měsíců, ne však v intervalu kratším než 6 měsíců od předchozí dávky. Pouze u očk. I. č. 8 proti Di, Te, Pe, IPV a Hib se uvádí, že po očkování provedeném třemi dávkami se musí podat jedna posilující dávka konjugované Hib vakcíny (monovalentní či kombinované) v intervalu delším než 6 měsíců od poslední dávky. Přeočkování druhou posilující dávkou se obecně doporučuje realizovat ve věku od začátku 5. roku života do skončení 9. roku života dítěte. Očkování se provádí hluboce intramuskulárně do zevní strany stehna, pouze u starších jedinců očkovaných látkou č. 7 intramuskulárně do m. deltoideus. Je vhodné aplikovat jednotlivé dávky do různých míst.

**Kontraindikace:** Známá přecitlivělost na uvedené složky vakcíny, encefalopatie neznámé etiologie, která se vyskytla do 7. dne po předchozím očkování očk. I. s pertusovou složkou. Vážné horečnaté onemocnění, přítomnost slabé infekce však není považována za kontraindikaci. Následující příklady nežádoucích účinků se původně považovaly za kontraindikace pro očkování DPT vakcínami, nyní jsou však považovány za obecná varování (SOP č. 6):

- teplota vyšší než 40,5 °C během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí
- kolaps nebo šokový stav (hypotonicko-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování
- trvalý, neutišitelný pláč trvající déle než tři hodiny v průběhu 48 hodin po očkování
- křeče s horečkou nebo bez ní v průběhu prvních 3 dnů po očkování

Jestliže k nim dojde v časové souvislosti s aplikací vakcíny obsahující pertusovou složku, je nutné řádně zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují (SOP č. 3).

U dětí s progresivními neurologickými poruchami, jako jsou infantilní spazmy, nekontrolovaná epilepsie nebo progresivní encefalopatie, je lepší odložit vakcinaci proti pertusi (Pa nebo Pw), dokud se stav nekoriguje nebo stabilizuje.

**Zvláštní upozornění:** Všechny vakcíny se uchovávají při teplotě 2–8 °C. Pokud jsou distribuovány ve formě prášku a rozpouštědla, mají se po rekonstituci, pokud nejsou použity ihned, uchovávat při téže teplotě a spotřebovat do 8 hodin. Nesmí zmraznout. Všechny očk. I. jsou určeny dětem, u některých je explicitně uvedeno upřesnění č. 1, 5, 6 – není určena dospělým, č. 5 a 9 – určena pro kojence.

Očk. I. č. 7 se má podávat na základě oficiálních doporučení. Přeočkování se provádí jednou dávkou.

**Interakce (kombinovatelnost):** Očk. I. č. 1 může být smíchána s lyofilizovanou Hib vakcínou (HIBERIX).

Č. 5, 6, 7, 8, 10 mohou být aplikovány současně s jinými inaktivovanými či živými očk. I., nesmí být však míseny s jinými v jedné stříkačce a musí být aplikovány do různých míst. Ostatní očk. I. neuvedeny.

**Nežádoucí účinky:** (uvedeny pouze velmi časté, časté či mírné reakce) neobvyklý pláč, podrážděnost, horečka (větší než 38 °C), ospalost, podrážděnost, neklid, nervozita, problémy při krmení, zvracení, průjem, gastroenteritida, bolest, zarudnutí, svědění a vyrážka v místě aplikace, otok, poruchy odolnosti proti infekcím, virové infekce, otitida, infekce dýchacích cest, bronchitida, kašel, rýma, konjunktivitida, bolest hlavy, malátnost (pozn. – reakce jsou uvedeny sumárně ze všech očk. I.)

**Imunogenita:** Proti pertusi – očk. I. č. 1 – 97,7 %, č. 3 – po 4. dávce 97,2 %, 94,1 %, 100 %, č. 6 – po 4. dávce 96,1 %, 95,8 %, 97,6 %, č. 7 – po 3 dávkách 100 %, 100 %, 100 %, č. 8 – po 3 dávkách u všech antigenů nejméně 97 %, č. 10 – po 3 dávkách sérokonverze mezi 75,5–98,7 %, po čtvrté dávce 100 %.

Uchovávání a doba použitelnosti: očk. I. č. 1, 3, 5, 7, 8, 9, 10 – 3 roky, č. 6 – 2 roky, č. 2, 4 neuvedeno

Poznámka: V současné době jsou v SÚKL přihlášeny k registraci dvě očk. I. s acelulární pertusovou složkou – BOOSTRIX DiTePe(ac) a BOOSTRIX POLIO DiTePe(ac), IPV určené k podání posilující dávky (boosteru) pro adolescenty, případně dospělé firmy GlaxoSmithKline Biologicals a.c.

## Vakcinace proti poliomyelitidě

MUDr. Jitka Částková, CSc., MUDr. Jana Košťálová

Státní zdravotní ústav Praha, Centrum epidemiologie a mikrobiologie

### Souhrn:

Poliomyelitida se vyskytovala již od starověku. Epidemické výskyty byly zaznamenány v industrializovaných zemích koncem 19. a v první polovině 20. století. Vývoj a široké použití vakcín proti polioviru, živých atenuovaných i inaktivovaných se ukázaly jako vysoce účinné v boji proti této infekci, zvláště ve vyspělých zemích. Program globální eradikace poliomyelitidy, který Světová zdravotnická organizace (WHO) vyhlásila v roce 1988, vedl k dramatickému snížení incidence poliomyelitidy i v rozvojových zemích. I když datum globální eradikace jako cíle programu je opakovaně oddalován vzhledem k řadě nedořešených problémů, nelze popírat dosažené úspěchy. V tomto ohledu se Česká republika (bývalé Československo) zařadila na jedno z nejpřednějších, ne-li nejpřednější místo na světě, neboť díky vakcinační strategii dosáhla eliminace poliomyelitidy již v roce 1961. Plošné kampaňové očkování OPV bylo zahájeno v roce 1960, od 1. 1. 2007 se celostátně očkuje IPV, která je buď součástí hexavakcíny, nebo má formu monovakcíny. Vysoká proočkovanost a surveillance aktivity v souladu s požadavky WHO jsou předpokladem udržení současného příznivého stavu.

**Klíčová slova:** eliminace, eradikace, imunizace, IPV, paréza, poliomyelitida, OPV

### Summary:

Poliomyelitis had been occurring since ancient era. Epidemic occurrences were recorded in industrialised countries at the end of 19th and in the first half of 20th centuries. Development and broad use of vaccines against poliovirus - live attenuated vaccines as well as inactivated ones - proven to be highly effective in fighting this infection, especially in developed countries. Program for global poliomyelitis eradication that the World Health Organisation (WHO) declared in 1988 resulted in dramatic decrease of poliomyelitis incidence also in developing countries. Although the date of global eradication as the program objective is repeatedly postponed due to the number of not yet resolved problems, achieved success cannot be denied. In this respect the Czech Republic (former Czechoslovakia) ranks among the top countries, if not the foremost country worldwide, as due to the vaccination strategy the country eliminated poliomyelitis as early as in 1961. Extensive campaign of OPV vaccination was commenced in 1960, starting from 1. 1. 2007 vaccination with IPV is carried out nationwide, whereas IPV is either part of the hexa-vaccine or has the mono-vaccine form. High vaccination rate and surveillance activities in compliance with WHO requirements are the prerequisites for maintaining the current positive status.

**Key words:** elimination, eradication, immunisation, IPV, paresis, poliomyelitis, OPV

### Vakcinace proti poliomyelitidě

Poliomyelitida, přenosná dětská obrna, je akutní infekční onemocnění, vyvolané třemi antigenně odlišnými typy poliovirů, označovanými 1, 2, 3. Polioviry patří do rodu enterovirů, čeledi pikornavirů. Jsou stabilní v kyselém prostředí, odolné k podmínkám zevního prostředí, ve vodě přežívají týdny i měsíce, ve zmraženém stavu léta, při pokojové teplotě dny až týdny. Jsou odolné vůči dezinfekčním prostředkům na bázi alkoholu, jsou inaktivovány aldehydy a oxidačními činidly, spo-

lehlivě jsou ničeny teplotou 56 °C po dobu 30 minut, ale v přítomnosti dvojmocných iontů Mg jsou proti tepelné inaktivaci částečně chráněny (10, 40, 52).

Přes 90 % infikovaných onemocní inaparentně, dochází k pomnožení viru v orofaryngu, ve střevě a jeho vylučování stolicí s následným vznikem imunity infikovaného. Incidence této formy onemocnění je nejvyšší v případě infikování v raném věku. U části infikovaných dojde k nespecifickému horečnatému onemocnění, případně k aseptické meningitidě

bez obrn. Vzácně, asi u 1 % infikovaných, vznikne paretická forma, kdy po horečnatém stadiu dochází k chabým, asymetrickým obrnám kosterního svalstva, nejčastěji horních a dolních končetin. Obrny jsou trvalé, bez poruch čítí. Dochází k nim v důsledku poškození motorických buněk předních rohů míšních, kam se virus dostane hematogenní cestou, případně retrográdním postupem viru po vlákních periferních nervů. Život ohrožující komplikací paretických forem je obrna dýchacích a polykacích svalů. Smrtnost se

u paretických forem pohybuje mezi 2–10 % a výrazně stoupá s věkem. Z nemocných paretickou formou se uzdraví pouze 15 %, 75 % přežije s doživotními následky v podobě trvalých obrn, atrofií a deformit (17, 19, 41).

V roce 1986 publikoval Dalakas a spol. výsledky několikaleté studie, ve které sledoval pacienty s postpoliomyelitickými neuromuskulárními symptomy. Za dvacet až čtyřicet let po onemocnění paralytickou poliomyelitidou u těchto pacientů po období relativní stabilizace dochází k progresi onemocnění, projevující se muskulárními atrofiemi, deformitami kostí, bolestmi, respiračními potížemi, únavou. V USA byl tento syndrom zjištěn až u 40 % osob postižených poliomyelitickými obrnami v epidemiích probíhajících v polovině 20. století. Vysvětlení není jednoznačné (12, 20).

Člověk je jediným přirozeným hostitelem viru, tedy i zdrojem nákazy bez ohledu na formu onemocnění. Jeho vnímavost k nákaze je vysoká, po všech formách infekce vzniká typově specifická celoživotní imunita. Experimentálně lze infikovat i některá zvířata (např. šimpanze, gori-ly), ale z epidemiologického hlediska to nepředstavuje významný jev (42).

Nejčastěji se virus přenáší fekálně-orální cestou přímo či nepřímou (vodou, potravou), protože je masivně vylučován týdny ve stolcích infikovaných lidí, v prvních dnech infekce též kapénkovou cestou (19).

## Výskyt

Poliomyelitida se vyskytovala endemicky na celém světě a postihovala především děti a mladé osoby. Zřejmě nejstarší svědectví existence tohoto onemocnění představuje egyptská stéla z doby vlády Amenofise III., přibližně 1403–1365 př. n. l. Obecně se soudí, že deformace pravé nohy zobrazeného muže je způsobena poliomyelitidou (33). Originál této vápencové stély, jejíž rytý reliéf si zachoval původní barvu a která dokumentuje výskyt polia ve starověku, je vystaven v muzeu Glyptotek v Kodani. V tomto muzeu proběhl v roce 2002 ceremoniál, na kterém byl Evropský region WHO

certifikován jako prostý poliomyelitidy, „polio-free“ (8, 11, 47).

V zemích s nízkou hygienickou úrovní dochází k nákazám hlavně v nejnižších věkových skupinách. Mateřské protilátky chrání novorozence proti obrnám v prvních třech, maximálně šesti měsících života. Nechrání proti inaparentní infekci střeva a orofaryngu poliovirem (34, 43). Ve vyspělých zemích se v důsledku stoupající hygienické úrovně s virem setkávaly osoby vyšších věkových skupin, zvláště předškolního a školního věku, ale též dospělí. Docházelo u nich častěji k výskytu paralytických forem.

K rozsáhlým epidemiím poliomyelitidy došlo koncem 19. a hlavně v 1. polovině 20. století, a to v USA, Evropě, Austrálii i na Novém Zélandě (18). Při neexistenci specifické antivirové terapie byly často jedinou nadějí pro přežití při obrnách dýchacích svalů „železné plíce“ a pro zmírnění bolestí a svalových spazmů rehabilitace podle sestry Kennytové (52).

## Pasivní imunizace

První větší pokusy o prevenci poliomyelitidy podáním lidského gamaglobulinu provedl Hammon se spolupracovníky v roce 1952 (16). I když ve studii použili vysokou dávku (0,3 ml/kg), ochrana maximálně po dobu 8 týdnů se ukázala jako nepraktická pro strategii širokého použití. Pasivní imunizace tak byla vhodná jen u domácích kontaktů.

## Aktivní imunizace

Možnosti výroby očkovačích látek proti poliomyelitidě předcházela řada zásadních objevů. V roce 1908 se podařil přenos poliomyelitidy tkání CNS zemřelého na toto onemocnění na opice (25, 26).

V roce 1938 bylo prokázáno vylučování viru stolicí, podařil se přenos infekce alimentární cestou (4).

V roce 1939 byla prokázána existence tří imunologicky odlišných poliovirů, typ 1, 2 a 3 (2, 3, 30).

Ve 40. letech Hammon se spolupracovníky prokázali, že neutralizující protilátky chrání proti onemocnění (16).

Zásadním objevem pro technologii přípravy vakcín proti polio (a nejen proti polio) byla práce Enderse, Wellera a Robinse z let 1948–49. Prokázali možnost kultivace virů „in vitro“ na tkáňových kulturách (13). Za svůj objev získali v roce 1954 Nobelovu cenu.

V roce 1953 vyvinul J. Salk se spolupracovníky trivalentní, formaldehydem inaktivovanou poliovakcínou (IPV). Výroba byla realizována v roce 1954 v laboratořích COUNAUGHT v Torontu, v roce 1955 byla vakcína v USA registrována. V průběhu let 1955–1961 klesla incidence onemocnění poliomyelitidou v USA v důsledku vakcinace IPV o 95 % (31). Postupně byla IPV s úspěchem zaváděna do vakcinačních programů řady států.

V roce 1978 vypracoval van Wezel techniku pro přípravu vysoce účinné IPV, „enhancované“ (E-IPV). Od té doby je užívána tato vakcína. Obsahuje kmen Mahoney (typ 1), kmen MEF1 (typ 2) a kmen Saukett (typ 3). K pomnožení se používají kultury buněk opičích ledvin, VERO buňky nebo lidské diploidní buňky. K inaktivaci je používán formaldehyd, ke stabilizaci 0,5% lidský albumin, ke konzervaci 0,5% fenoxietanol. Jedna dávka (0,5 ml) IPV obsahuje antigeny proti jednotlivým typům viru 1, 2, 3 v poměru 40 : 8 : 32 (vyjádřeno v E.U., tj. jednotkami antigenní kapacity, stanovenými metodou ELISA) (50).

První zprávu o použití živé atenuované poliovirové vakcíny u lidí publikoval Koprowski a spolupracovníci v roce 1952 (21).

V roce 1957 připravil A. Sabin v Cincinnati z oslabených kmenů viru poliomyelitidy typu 1 (LSc 2ab), typu 2 (P 712 Ch 2 ab) a typu 3 (Leon 12 a1 b) a jejich pomnožením na buňkách opičích ledvin živou atenuovanou orální poliovakcínou (OPV), kterou Světová zdravotnická organizace doporučila k terénním studiím (27). Neurovirulence byla hlavním kritériem při posuzování různých atenuovaných kmenů polioviru (28). Zprvu byla OPV vyráběna ve formě monovakcín (licence v USA v roce 1961), od roku 1963 ve formě trivakcíny (T-OPV).

V jedné dávce T-OPV (2 kapky, 0,1 ml) jsou uváděné hodnoty střední infekční dávky (TCID<sub>50</sub>) pro typ 1 105,5, pro typ



2 104,5, pro typ 3 105,2 (15, 38).

### Výhody a nevýhody jednotlivých typů poliovakcín

#### IPV

Výhodou Salkovy vakcíny je neschopnost mutace a reverze k virulenci, bezpečnost, minimální reaktogenost, dlouhodobá a vysoká humorální imunita, možnost očkovat osoby s poruchami imunity, možnost kombinace s jinými vakcínami.

Nevýhodou je, že méně spolehlivě zajišťuje lokální imunitu v nazofaryngu a zvláště střevě, nezabrání proto klinické infekci poliovirem, a tedy ani jeho vylučování. Její výrobní cena je vyšší a náročnější je i její injekční aplikace. Zmrazení snižuje její účinnost stejně jako vystavení teplotě +25 °C déle než jeden měsíc, ideální je uchovávání při +4 °C. K udržení dlouhodobé ochrany je třeba revakcinace (37, 52, 55).

#### OPV

Výhodou Sabinovy vakcíny je indukce humorální i lokální imunity v nazofaryngu a střevě, termostabilita (při +25 °C až 6 týdnů, při +4 °C 12 měsíců, zmrazená léta), celoživotní imunita, nízká výrobní cena a jednoduché podávání.

Nevýhodou jsou vážná rizika spojená s její aplikací:

VAPP (paralytická polio spojená s vakcinací OPV) – je definována jako akutní chabá paréza 4–30 dnů po podání OPV u recipientů, nebo 4–75 dnů u kontaktu s recipientem OPV, neurologické komplikace mohou trvat 60 dnů, mohou končit i úmrtím. Popisy frekvence výskytu VAPP se liší, ale shodují se v tom, že k nejvíce případům VAPP dochází u recipientů po podání první dávky OPV (1 případ na 1,4–3,4 milionů dávek), u kontaktů recipientů OPV celkově 1 případ na 7,6 milionů dávek (14, 37, 47, 55).

iVDPV – dlouhodobé vylučování poliovirů derivovaných od vakcinálních u osob s imunodeficiencí s defekty B lymfocytů. Autoři v různých studiích popisují ojedinělé případy těchto pacientů, u kterých docházelo k vylučování poliovirů po dobu měsíců, dokonce i přes 10 let (5, 23, 54).

cVDPV – cirkulace poliovirů derivovaných od vakcinálních. Uplatňují se v populacích s nízkou proočkovaností. K reverzní genové mutaci RNA vakcinálního OPV viru, vedoucí ke zvyšování neurovirulence a tím k získávání vlastností divokého polioviru, dochází konstantní rychlostí – 1 % nukleotidových změn za rok (1, 36).

V letech 1988–2005 byly opakovaně popsány epidemie vyvolané cVDPV. V Egyptě v letech 1998–1993 bylo popsáno přes 30 případů vyvolaných typem 2, na Haiti v roce 2000–2001 byl určen typ 1 jako příčina 8 případů paralytických forem polia, ve stejných letech v Dominikánské republice vyvolal typ 1 onemocnění 13 osob. Na Filipínách v roce 2001 stejný typ vyvolal onemocnění tří osob. V letech 2003 a 2005 byly popsány epidemie na Madagaskaru, v Číně a Indonésii. Ve všech případech se jednalo o nevakcinované nebo nedostatečně vakcinované osoby (6, 7, 22, 32, 57).

Při intratypové diferenciaci (ITD) jsou izoláty poliovirů hodnoceny mírou odlišnosti od kmenů obsažených v OPV: při změnách sekvence nukleotidů RNA do 1 % – jde o vakcinální kmen Sabin-like, při změnách 1–15 % jde o VDPV, změny nad 15 % – jde o divoký poliovirus (49).

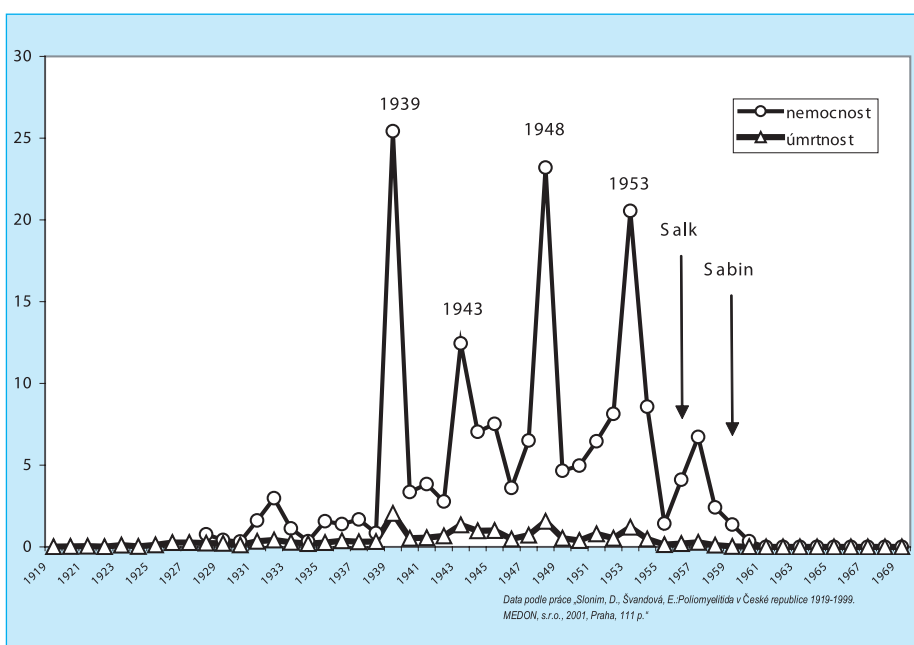
### WHO program globální poli-oeradikace

V roce 1988 vyhlásila Světová zdravotnická organizace program Globální eradikace poliomyelitidy. Při vyhlášení programu byl celosvětově odhadován roční výskyt paralytických forem poliomyelitidy kolem 350 000 případů z více než 125 zemí s endemickým výskytem. V roce 2006 bylo hlášeno 2000 případů paralytické poliomyelitidy, z toho 1872 ze 4 endemických zemí, kde přenos polioviru nebyl nikdy přerušeno: Nigérie, Indie, Afghanistan, Pákistán (nejnižší počet endemických zemí v historii) (32, 58). Česká republika se k tomuto programu přihlásila v roce 1991 (35).

Ze 6 světových regionů WHO byly certifikovány jako prosté poliomyelitidy 3 regiony: Amerika v roce 1994, Západní Pacifik v roce 2000 a Evropa v roce 2002 (8, 9, 11).

### Situace na území České republiky

V České republice je poliomyelitida povinně hlášena od roku 1919. Zpočátku byly sledovány jen počty zemřelých, od roku 1928 i počty onemocnělých. Do konce roku 1956 bylo hlášeno 14 243 případů onemocnění, 1575 končilo úmr-



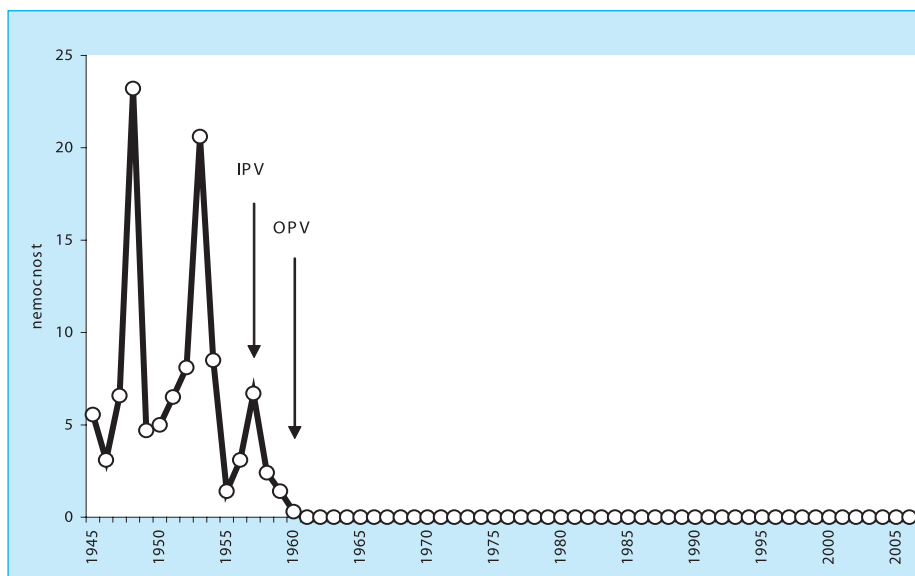
Graph 1 Polio, Česká republika, 1928 (1919)–1969, nemocnost a úmrtnost na 100 000 obyvatel

tím. Během epidemií v letech 1939, 1948 a 1953 onemocnělo 5767 osob, nemocnost přesáhla 20 na 100 000, 396 pacientů zemřelo (graf 1). Úmrtnost byla nejvyšší u dětí mladších jeden rok, následovala věková skupina 1–4letých. Přes 60 % zemřelých představovaly děti do 14 let (44, 45).

Na počátku 50. let se v Československu setkala pár mladých nadšenců, kteří se rozhodli problematiku dětské obrny u nás radikálně řešit. Když v Americe Jonas Salk vyvinul první bezpečnou a účinnou vakcínu proti poliomyelitidě, byla tato inaktivovaná vakcína na jaře v roce 1957 dovezena z Kanady z laboratoří Connaught do naší republiky. Bylo započato s intradermální vakcinací dvěma dávkami očkovací látky od této firmy. Třetí dávka IPV byla vyrobena již u nás, v Ústavu sér a očkovacích látek a od konce roku 1957 se očkovalo naší očkovací látkou. Bylo naočkováno 81 % dětí 1–7letých a 41 % dětí 8–15letých. V této souvislosti nelze opomenout jména některých odborníků, kteří se o zavedení očkování proti polio zasloužili – D. Slonim, K. Žáček, K. Raška, J. Červenka a řada dalších, a skutečnost, že od zavedení očkování proti poliomyelitidě v bývalém Československu uplynulo v tomto roce půl století. V roce 1959 byla provedena velká terénní studie s OPV, kterou do Československa dodal osobně Albert Sabin. Výsledky studie byly ve smyslu bezpečnosti a účinnosti vynikající (46).

V roce 1960 bylo zavedeno celoplošné očkování OPV ve dvou kampaních v březnu a květnu, naočkovány byly všechny děti ve věku 2 měsíců až 15 let. Poslední případy paralytické indigenní (domácí) poliomyelitidy se vyskytly v první polovině roku 1960 (33 případů), od druhé poloviny roku 1960 nebyl zaznamenán žádný případ indigenní paralytické poliomyelitidy na našem území (graf 2).

V letech 1960–63 se používala pouze vakcína OPV naší výroby. Od roku 1963 byla po dohodě A. Sabina a M. Čumakova výroba naší očkovací látky zastavena a byla dovážena vakcína ze SSSR, Institutu poliomyelitidy a virových encefalitid v Moskvě. Od roku 1993 se očkovalo živou T-OPV dováženou z Belgie (39).



Graf 2 ČR – přenosná dětská obrna (poliomyelitida), nemocnost na 100 000 obyvatel 1945–2006, SZÚ Praha, trendy přenosných onemocnění

V případě kontraindikací byla používána registrovaná IPV.

Od 1. 1. 2007 došlo k přechodu očkování OPV na IPV ve formě hexavakcíny (Di-Te-aPe-Hib-IPV-VHB) a monovakcíny (53, 59). Přechod používání OPV na IPV, případně kombinace obou vakcín v tzv. „polio-free“ zemích je v souladu s doporučeními WHO (56).

Na rozdíl od jiných vakcinačních strategií, prošla strategie očkování proti poliomyelitidě v ČR složitým vývojem, který je pro přehlednost dále uveden v tab. 1 (viz str. 84).

### Kontrola proočkovanosti

Každoročně kontrolovaná proočkovanost v České republice podle regionů a počtu aplikovaných dávek je vysoká, za posledních 10 let po páté dávce neklesla pod 97,8 % (51). Vysoká proočkovanost bez regionálních rozdílů, převyšující 95 %, vylučuje možnost šíření divokého polioviru jak importovaného, tak mutovaného

Rok	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Proočkovanost v %	98,4	98,3	98,5	98,3	98,3	98,1	98,0	98,0	97,8	97,9

Tab. 2 Proočkovanost proti poliomyelitidě v ČR (po páté dávce) (51)

neurovirulentního.

### Sérologické přehledy

V rámci sérologických přehledů opako-

vaně prokazované vysoké titry protilátek v populaci v ČR také vylučují možnost šíření divokého polioviru. Sérologické přehledy poliomyelitidy se provádějí od konce 50. let, od roku 1970 jsou stálou součástí celostátní surveillance infekčních nemocí populace České republiky (48). Poslední sérologické přehledy z roku 2001 ukázaly vysokou prevalenci protilátek proti všem třem typům poliovirů ve věkových skupinách do 60 let (95,1–100 %), pouze v nejvyšší věkové skupině 60–64 let dosáhla relativně nižších hodnot, 92,2 % (viz grafy 3, 4 a 5 – str. 84, 85) (24, 29).

### OPV a IPV vakcíny registrované v ČR

POLIO SABIN™ (oral) firmy GSK Biologicals, Belgie

Obsahuje živé atenuované viry poliomyelitidy kmenů Sabin pomnožené na tkáňových kulturách opičích ledvin. Jedna dávka perorální vakcíny (0,1 ml = 2 kapky) obsahuje:

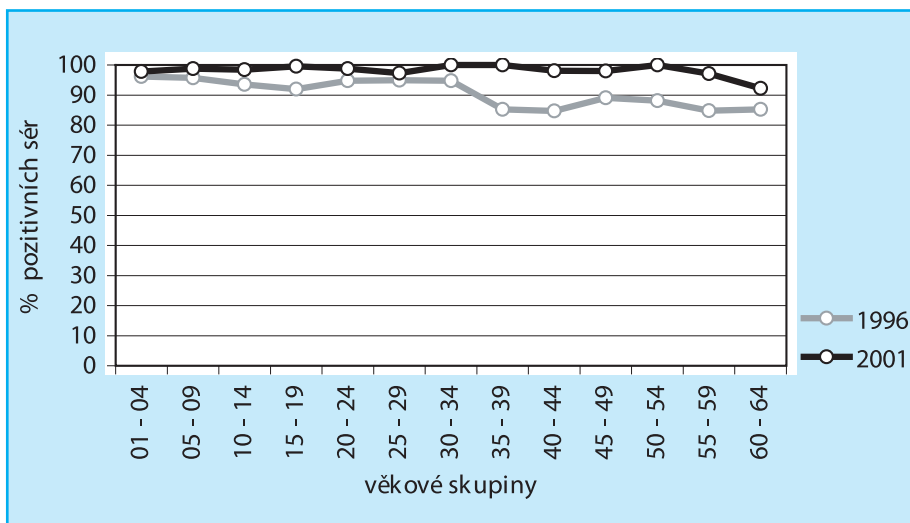
Poliovirus typ 1 (LS-c, 2ab) min. 106 TCID<sub>50</sub>,

Poliovirus typ 2 (P712, Ch, 2ab) min. 105 TCID<sub>50</sub>,

Rok	Typ vakcíny	Složení vakcín (typy)	Výrobce	Počet dávek	Věkové skupiny, schéma očkování
1957	IPV	1+2+3	Connaught, Kanada	2	1–7letí (87 % dětí) 8–15letí (41 % dětí), květen – 1. dávka, za 2–6 týdnů 2. dávka
1957	IPV	1+2+3	ÚSOL, Praha	1	Za 6–10 měsíců 3. dávka
1958–59	IPV	1+2+3	ÚSOL Praha	3	zbývající, dosud neočkovaní 1–15letí, 3 dávky (první dávka, pak za 6–8 týdnů, pak za 6–10 měsíců)
1958–59	OPV	Monovakcíny 1, 3, 2	Merck Sharp and Dohme, USA	3	2–8 letí – čtyři kraje (ÚL, LI, OV, JI) (interval 4–6 týdnů, prosinec, leden, únor)
1960–79					<b>Celoplošné kampaně v březnu a květnu *</b>
–1960	OPV	1, 2+3	ÚSOL, Praha	4	– 2 měsíce – 15 let
–1961–62	OPV	1, 2+3	ÚSOL, Praha	4	– 10 týdnů – 14,5 měsíců
–1963–79	OPV	1, 2+3	IPVE, Moskva	4	– 10 týdnů – 14,5 měsíců
1980–85	OPV	1, 2+3 pátá dávka – 1+2+3	IPVE, Moskva	5	10 týdnů – 14,5 měsíců, pátá dávka od dovršení 13. roku do dovršení 14. roku
1986–91	OPV	1, 2+3 pátá dávka – 3	IPVE, Moskva	5	10 týdnů – 14,5 měsíců, pátá dávka od dovršení 13. roku do dovršení 14. roku
1992–2006	OPV	1+2+3	SB, Belgie	5	10 týdnů – 14,5 měsíců, pátá dávka od dovršení 13. roku do dovršení 14. roku
2007 (děti nar. od 1. 1. 2007)	IPV	1+2+3	GSK, Belgie	5	První rok – 3 dávky. Do 18 měsíců – 4. dávka Od dovršení 10. roku do dovršení 11. roku – 5. dávka
2007 (děti nar. do 1. 1. 2007)	OPV	1+2+3	GSK, Belgie	5	10 týdnů – 14,5 měsíců, pátá dávka od dovršení 13. roku do dovršení 14. roku (děti nar. do 30. 4. 1993)
–2007, 2008, 2009 (děti nar. od 1. 5. 1993 do 30. 4. 1996)	IPV	1+2+3	GSK, Belgie	1	Pátá dávka od dovršení 13. roku do dovršení 14. roku
–od 2007 děti nar. od 1. 5. 1996)	IPV	1+2+3	GSK, Belgie	1	Pátá dávka od dovršení 10. roku do dovršení 11. roku

\* od roku 1960 až dosud krátkodobé (cca 10denní) celoplošné kampaně OPV v březnu a květnu dva roky po sobě (tj. podání 4 dávek)

Tab. 1 Historie očkování proti poliomyelitidě na území ČR (37, 53)



Graf 3 Sérologický přehled ČR 2001 – přenosná dětská obrna (Poliomyelitis). Pozitivita protilátek v ředění 1 : 8 proti polioviru typu 1 v ČR v roce 1996 a 2001 podle věku

Poliovirus typ 3 (Leon 12a1b) min. 105,5 TCID<sub>50</sub> (formule 10–1–3) do konce roku 2006, min. 105,8 TCID<sub>50</sub> (formule 10–1–6) od roku 2007.

Základní očkování se provede dvěma dávkami podanými odděleně ve dvou etapách (březen, květen) u dětí, které se

narodily v předcházejícím roce. Přeočkování se provede v následujícím kalendářním roce, a to opět v etapách v březnu a květnu, pátá dávka se aplikuje dětem ve 13 letech věku v květnové etapě.

ORAL POLIOMYELITIS VACCINE firmy

Sanofi Pasteur, Francie

Obsahuje živé oslabené kmeny poliomyelitického viru typu 1, 2, 3 pomnožené na kulturách VERO buněk. Složení i dávkování je obdobné jako u předchozí OPV.

IMOVAX POLIO firmy Sanofi Pasteur, Francie

Obsahuje inaktivované viry poliomyelity. Jedna dávka injekční suspenze 0,5 ml obsahuje:

Poliovirus typ 1 (Mahoney) – 40 antigenních D jednotek,\*

Poliovirus typ 2 (MEF-1) – 8 antigenních D jednotek,\*

Poliovirus typ 3 (Saukett) – 32 antigenních D jednotek.\*

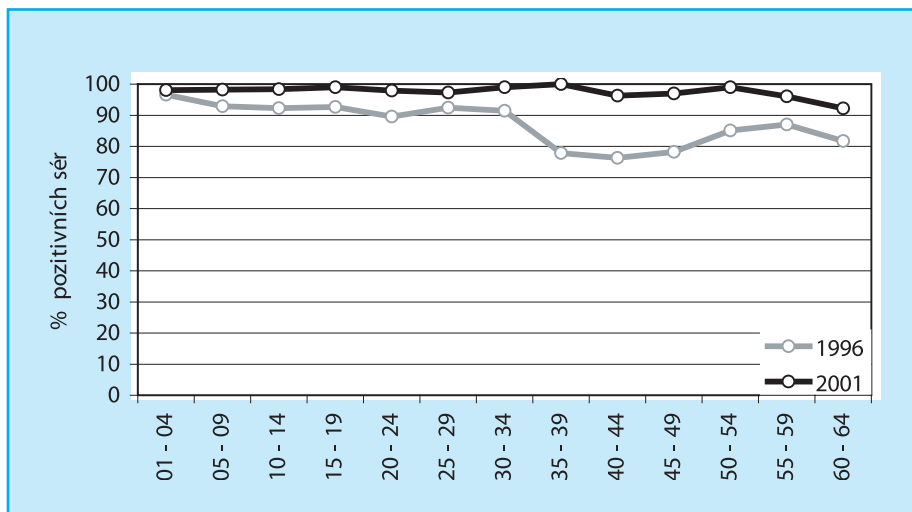
(\* jednotky antigenní kapacity E.U. stanovené metodou ELISA) (50).

Dětem od dvou měsíců se podávají 3 dávky v jedno – dvouměsíčních intervalech. Za rok po 3. dávce se aplikuje 4. dávka

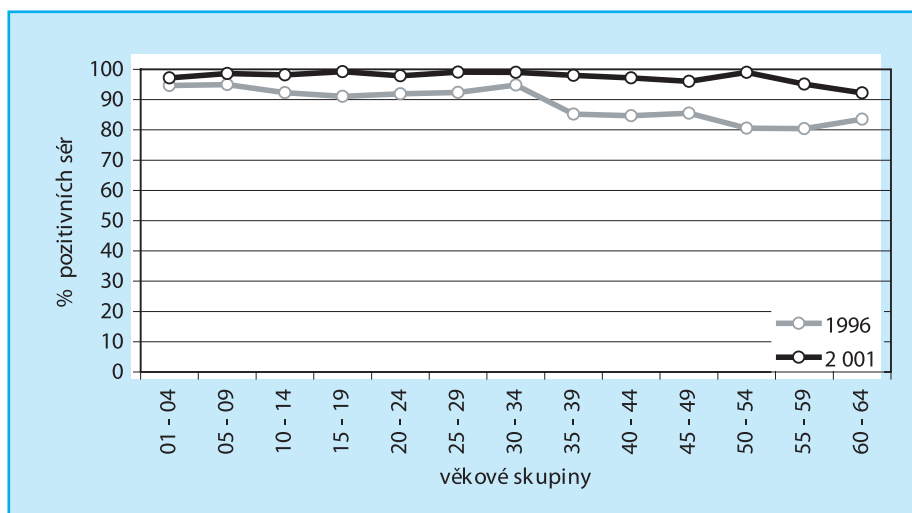
Dospělým neočkovaným se podávají 2 dávky v intervalech 1–2 měsíce, za rok po 2. dávce se podává dávka 3.

Děti se přeočkovávají každých 5 let,





Graf 4 Sérologický přehled ČR 2001 – přenosná dětská obrna (Poliomyelitis). Pozitivita protilátek v ředění 1 : 8 proti polioviru typu 2 v ČR v roce 1996 a 2001 podle věku



Graf 5 Sérologický přehled v ČR – přenosná dětská obrna (Poliomyelitis). Pozitivita protilátek v ředění 1 : 8 proti polioviru typu 3 v ČR v roce 1996 a 2001 podle věku

dospělí každých 10 let. Vakcína se aplikuje intramuskulárně, případně i subkutánně. INFANRIX HeXa firmy GSK Biologicals, Belgie

Kombinovaná očkovací látka proti difterii tetanu, pertusi (acelulární), VHB, IPV, Hib ve formě prášku a suspenze pro přípravu injekční suspenze aplikované intramuskulárně.

IPV složka v jedné dávce vakcíny (0,5 ml) obsahuje:

Poliovirus typ 1 (Mahoney) 40 antigenních D jednotek (E.U.),

Poliovirus typ 2 (MEF 1) 8 antigenních D jednotek (E.U.),

Poliovirus typ 3 (Saukett) 32 antigenních D jednotek (E.U.) (50).

Očkuje se od započatého 13. týdne po narození třemi dávkami v prvním roce života, interval nejméně měsíc mezi dávkami, čtvrtá dávka se aplikuje nejméně 6 měsíců po dávce třetí, nejpозději však před dovršením 18. měsíce věku. Pátá dávka IPV se aplikuje od dovršení 10. do dovršení 11. roku věku.

Vzhledem k přechodu používání OPV na IPV v rámci pravidelného očkování v ČR, musela být příslušná vyhláška MZ doplněna o přechodná ustanovení, týkající se používání jednotlivých poliovakcín:

1. Hexavakcínou jsou očkovány děti narozené po 31. 12. 2006.

2. Děti, narozené před 1. 1. 2007, kte-

rým rodiče hradili tři dávky hexavakcíny, dostanou 4. dávku zdarma v případě, že očkování bude provedeno nejpозději do 18 měsíců věku dítěte.

3. Očkování OPV v kampaních v březnu a květnu:

V roce 2007 – základní očkování (1. a 2. dávka) dětí narozených v roce 2006

– přeočkování (3. a 4. dávka) dětí narozených v roce 2005.

V roce 2008 – přeočkování (3. a 4. dávka) dětí narozených v roce 2006. 4. Přeočkování IPV:

V roce 2007 – děti narozené od 1. 5. 1993 do 30. 4. 1994.

V roce 2008 – děti narozené od 1. 5. 1994 do 30. 4. 1995.

V roce 2009 – děti narozené od 1. 5. 1995 do 30. 4. 1996.

Jedná se o 5. dávku u dětí ve věku od dovršení třináctého do dovršení čtrnáctého roku.

U všech dětí od dovršení desátého do dovršení jedenáctého roku věku se provádí přeočkování 5. dávkou (tzn. dětí narozených od 1. 5. 1996).

Úplné očkování proti poliomyelitidě spočívá v aplikaci pěti dávek očkovací dávky (53).

## Závěr

Analogicky s programem globální eradikace varioly předpokládala WHO trvání eradikačního programu poliomyelity cca 12 let. Proto byl cíl tohoto programu vyhlášen na rok 2000. I když bylo dosaženo obrovských dílčích úspěchů, stále zbývá řada nedořešených problémů, proto je opakovaně cíl programu oddalován.

Až do doby dosažení globální polioeradikace existuje nebezpečí importu, případně laboratorního úniku divokých neurovirulentních kmenů poliovirů. Nejúčinnější obranou stále zůstává zachování vysoké proočkování v populaci, tedy vysoké kolektivní imunity. Kontrola protekce prostřednictvím zjišťování hladin neutralizačních protilátek formou sérologických přehledů umožňuje případnou změnu vakcinační strategie ve smyslu složení očkovacích látek a schématu jejich aplikace.

## Literatura

1. BELLMUNT, A., MAY, G., ZELL, R., et al. Evolution of a poliovirus type 1 during 5,5 years of prolonged enteral replication in an immunodeficient patient. *Virology*, 1999, vol. 36, p. 178-184.
2. BODIAN, D. Differentiation of types poliomyelitis viruses. I. Reinfection experiments in monkeys (second attacks). *Am J Hyg*, 1949, vol. 49, p. 200. In PLOTKIN SA, ORENSTEIN WA. *Vaccines*. 4th edition, Philadelphia: Saunders, 2004, p. 18.
3. BODIAN, D., MORGAN, IM., HOWE, HA. Differentiation of types poliomyelitis viruses III. The grouping of fourteen strains into three basic immunological types. *Am J Hyg*, 1949, vol. 49, p. 234. In PLOTKIN SA, ORENSTEIN WA. *Vaccines*. 4th edition, Philadelphia: Saunders, 2004, p. 18.
4. 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, vol. 18, p. 361. In PLOTKIN SA, ORENSTEIN WA. *Vaccines*. 4th edition, Philadelphia: Saunders, 2004, p. 17-18.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Prolonged poliovirus excretion in an immunodeficient person with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *MMWR*, 1997, vol. 46, p. 641-643. In PLOTKIN SA, ORENSTEIN WA. *Vaccines*. 4th edition, Philadelphia: Saunders, 2004, p. 670-671.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Acute flaccid paralysis associated with circulating vaccine-derived poliovirus-Philippines. *MMWR* 2001, vol. 50, p. 874-875.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Circulation of a type 2 vaccine-derived poliovirus - Egypt, 1982-1983. *MMWR*, 2001, vol. 50, p. 41-42.
8. Certification of Poliomyelitis Eradication. Fifteenth meeting of the European Regional Certification Commission, Copenhagen, 19-21 June 2002. WHO/Europe, 2005.
9. ČÁSTKOVÁ, J., KRIVONOŽKOVÁ, J., WALTER, G. Certifikace Evropského regionu SZO jako prostého poliomyelitidy. Konference 18. Pečenkovy epidemiologické dny, 24.-26.9.2002, Pec pod Sněžkou, ČR, abstract book, p. 17.
10. ČÁSTKOVÁ, J. Poliomyelitida. Manuál prevence v lékařské praxi. Základy prevence infekčních onemocnění. 1996, s. 92-93.
11. ČÁSTKOVÁ, J., WALTER, G. Evropský region SZO certifikován jako prostý poliomyelitidy. *Zprávy Centra EM*, 2002, vol. 11, č. 7, s. 295-297.
12. DALAKAS, MC., ELDER, G., HALLETT, M., et al. A long-term follow-up study of patients with post-poliomyelitis neuromuscular symptoms. *N Engl J Med*, 1986, vol. 314, p. 959-963.
13. ENDERS, JF., WELLER, TH., ROBBINS, FC. Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissues. *Science*, 1949, vol. 109, p. 85. In PLOTKIN SA, ORENSTEIN WA. *Vaccines*. 4th edition, Philadelphia: Saunders, 2004, p. 18-19.
14. ESTEVES, K. Safety of oral poliomyelitis vaccine: results of a WHO enquiry. *Bull World Health Organ*, 1998, vol. 66, p. 739-746.
15. Food and Drug Administration. Additional standards for viral vaccines; poliovirus vaccine live oral; final rule (21 CFR Part 630). *Fed Reg* 56, 1991, p. 21418-21438. In PLOTKIN SA, ORENSTEIN WA. *Vaccines*. 4th edition, Philadelphia: Saunders, 2004, p. 670-671.
16. HAMMON, W., CORIELL, LL., WEHRLE, PF., et al. Evaluation of Red Cross gammaglobulin as a prophylactic agent for poliomyelitis. *J Am Med Assoc.*, 1953, vol. 151, p. 1272-1285.
17. HAVLÍK, J., et al. *Infekční nemoci*. 2. vyd. Praha: Galén, 2002, s. 116-117.
18. HAVLÍK, J. Poliomyelitis anterior acuta - dětská obrna. In BERAN J, HAVLÍK J, VONKA V. *Očkování*. Praha: Galén, 2005, s. 49-54.
19. HEYMANN, DL., et al. *Control of Communicable Diseases Manual*. 18th edition Washington DC: American Public Health Association, 2004, p. 425-431.
20. HOWARD, RS. Poliomyelitis and the postpolio syndrome. *BMJ*, 2005, vol. 330, p. 1314-1318.
21. KOPROWSKI, H., JERVIS, GA., NORTON, TW. Immune responses in human volunteers upon oral administration of a rodent adapted strain of poliomyelitis virus. *Am J Hyg*, 1952, vol. 55, p. 108. In PLOTKIN SA, ORENSTEIN WA. *Vaccines*. 4th edition, Philadelphia: Saunders, 2004, p. 19.
22. KEW, OM., MORRIS-GLASGOW, V., LANDAVERDE, M., et al. Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. *Science* 2002, vol. 296, p. 356-359.
23. KEW, OM., SUTTER, RW., NOTTAY, BK., et al. Prolonged replication of a type I. vaccine-derived poliovirus in an immunodeficient patient. *J Clin Microbiol*, 1998, vol. 36, p. 2893-2899. In PLOTKIN SA, ORENSTEIN WA. *Vaccines*. 4th edition, Philadelphia: Saunders, 2004, p. 670-671.
24. KRÍŽ, B., ČÁSTKOVÁ, J., ŠRÁMOVÁ, H., et al. Víceúčelový sérologický přehled protilátek proti vybraným infekcím, u nichž se provádí očkování. *Zprávy CEM (SZÚ, Praha)*, 2003, vol. 12, Příloha 1, p. 1-64.
25. LANDSTEINER, K., POPPER, E. Mikroskopische präparate von einem menschlichem und zwei Affenrückenmarken. *Klin. Wochenschr.*, 1908, vol. 21, s. 1830. In PLOTKIN SA, ORENSTEIN WA. *Vaccines*. 4th edition, Philadelphia: Saunders, 2004, p. 17.
26. LANDSTEINER, K., POPPER, E. Übertragung der Poliomyelitis acuta auf Affen. *Z Immunitätsforsch Exp Ther*, 1909, vol. 2, s. 377. In PLOTKIN SA, ORENSTEIN WA. *Vaccines*. 4th edition, Philadelphia: Saunders, 2004, p. 17.
27. *Live Poliovirus Vaccines: Proceedings of the First International Conference on Live Poliovirus Vaccines*. Washington, DC, Pan - American Health Organization, 1959.
28. *Live Poliovirus Vaccines: Proceedings of the Second International Conference on Live Poliovirus Vaccines*. Washington, DC, Pan - American Health Organization, 1960.
29. MATYÁŠOVÁ, I., RAINETOVÁ, P., ČÁSTKOVÁ, J. 2001 serological survey in the Czech Republic - poliomyelitis. In Kříž B, ed. *Serological survey of the antibodies against selected infectious diseases in the Czech republic, 2001 year*. *Centr Eur J Publ Health*, 2003, vol. 11, Suppl, p. 31-35.
30. MORGAN, IM. Differentiation of types poliomyelitis viruses II. By reciprocal vaccination - immunity. *Am J Hyg*, 1949, vol. 49, p. 225. In PLOTKIN SA, ORENSTEIN WA. *Vaccines*. 4th edition, Philadelphia: Saunders, 2004, p. 18.
31. MURDIN, AD., BARRETO, L., PLOTKIN, SA. Inactivated poliovirus vaccine: past and present experience. *Vaccine*, 1996, vol. 14, p. 735-746.
32. PALLANSCH, MA., SANDHU, HS. The eradication of polio - Progress and Challenges. *N Engl J Med*, 2006, vol. 355, p. 2508-2511.
33. PAUL, JR. *A History of Poliomyelitis*. New Haven, CT, Yale University Press, 1971.
34. PLOTKIN, S., KOPROWSKI, H., STOKES, J. Jr. Clinical trials in infants of orally administered attenuated poliomyelitis viruses. *Pediatrics*, vol. 23, 1960, p. 1041-1062.
35. Příprava certifikace polioeradikace v ČR, HEM-370-17.9.91, dopis hlavní hygienika ČR.
36. SLONIM, D. Epidemiologie. In SLONIM D, ŠVANDOVÁ E. *Poliomyelitida, poliomyelitis anterior acuta, přenosná dětská obrna v České republice 1919-1999*. Medon, 2001, s. 23-26.
37. SLONIM, D. Imunizace proti poliomyelitidě. In SLONIM D, ŠVANDOVÁ E. *Poliomyelitida, poliomyelitis anterior acuta, přenosná dětská obrna v České republice 1919-1999*. Medon, 2001, s. 28-36.
38. SLONIM, D. Orální poliomyelitická vakcína (OPV). In SLONIM D, ŠVANDOVÁ E. *Poliomyelitida, poliomyelitis anterior acuta, přenosná dětská obrna v České republice 1919-1999*. Medon, 2001, s. 31-36.
39. SLONIM, D. Pravidelné očkování OPV. In SLONIM D, ŠVANDOVÁ E. *Poliomyelitida, poliomyelitis anterior acuta, přenosná dětská obrna v České republice 1919-1999*. Medon, 2001, s. 73-78.
40. SLONIM, D., ŠVANDOVÁ, E. Poliomyelitida, poliomyelitis anterior acuta, přenosná dětská obrna v České republice 1919-1999. *Medon*, 2001, s. 16-17.
41. SLONIM, D., ŠVANDOVÁ, E. Poliomyelitida, poliomyelitis anterior acuta, přenosná dětská obrna v České republice 1919-1999. *Medon*, 2001, s. 17-19.
42. SLONIM, D., ŠVANDOVÁ, E. Poliomyelitida, poliomyelitis anterior acuta, přenosná dětská obrna v České republice 1919-1999. *Medon*, 2001, s. 23-26.
43. SLONIM, D., ŠVANDOVÁ, E. Poliomyelitida, poliomyelitis anterior acuta, přenosná dětská obrna v České republice 1919-1999. *Medon*, 2001, s. 27-28.
44. SLONIM, D., ŠVANDOVÁ, E., STRNAD, P. et al. A history of poliomyelitis in the Czech republic. Part I. *Centr Eur J*

Publ Health, 1993, vol. 1, p. 53-56.

45. SLONIM, D., ŠVANDOVÁ, E., STRNAD, P. et al. A history of poliomyelitis in the Czech republic. Part II. Centr Eur J Publ Health, 1994, vol. 2, p. 91-94.

46. SLONIM, D., ŠVANDOVÁ, E., STRNAD, P. et al. A history of poliomyelitis in the Czech republic. Part III. Centr Eur J Publ Health, 1995, vol. 3, p. 124-126.

47. SUTTER, RW., KEW, OM., COCHI, SL. Poliovirus vaccine - Live. In PLOTKIN SA, ORENSTEIN WA. Vaccines. 4th edition, Philadelphia: Saunders, 2004, p. 651-705.

48. ŠVANDOVÁ, E., SLONIM, D. Sérologické přehledy poliomyelitidy, Česká republika. Souborné výsledky za léta 1970-1976. Zvláštní příloha Zpráv CEM (SZÚ, Praha), 2000, vol. 9.

49. TOYODA, H., KOHARA, M., KATAOKA, Y. et al. Complete nucleotide sequences of all three poliovirus serotype genomes: Implications of genetic relationship, gene function and antigenic determinants. J Mol Biol, 1984, vol. 174, p. 561-585. In SLONIM D, ŠVANDOVÁ E. Poliomyelitida, poliomyelitis anterior acuta, přenosná dětská obrna v České republice 1919-1999. Medon, 2001, s. 23-26.

50. VAN WEZEL, AL., VAN DER VELDEN-DE GROOT, CAM. Large scale cultivation of animal cells in microcarrier culture. Process Biochem, 1978, vol. 13, p. 6-8. In SLONIM D, ŠVANDOVÁ E. Poliomyelitida, poliomyelitis anterior acuta, přenosná dětská obrna v České republice 1919-1999. Medon, 2001, s. 28-51.

51. VÍT, M. Výsledky očkování proti poliomyelitidě v České republice v roce 2006. Zprávy CEM (SZÚ, Praha), 2006, vol. 15, p. 340-342.

52. VOTAVA, M. et al. Lékařská mikrobiologie speciální. Neptun, 2003, s. 277-280.

53. Vyhláška MZ ČR č. 537/8.prosince 2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem.

54. WOOD, D., SUTTER, RW., DOWDLE, W. Stopping vaccination following poliomyelitis eradication: issues and challenges. Bull World Health Organ, 2000, vol. 78, p. 847-857. In PLOTKIN SA, ORENSTEIN WA. Vaccines. 4th edition, Philadelphia: Saunders, 2004, p. 670-671.

55. World Health Organization. Advers events following poliomyelitis vaccine. In Supplementary information on vaccine safety, WHO/V& B/00.36, Geneva 2000, p. 78-84.

56. World Health Organization. Introduction of inactivated poliovirus vaccine into oral poliovirus vaccine - using countries. WHO position paper. Weekly Epidemiological Record, 11 July 2003, No. 28, vol. 78, p. 241-250.

57. World Health Organization. Paralytic poliomyelitis in Madagascar, 2002. Weekly Epidemiological Record, 2002, vol. 77, p. 241-242.

58. [www.polioeradication.org/casecount.asp](http://www.polioeradication.org/casecount.asp).

59. Zákon MZ ČR č. 471/2005 Sb., o ochraně veřejného zdraví.

MUDr. Jitka Částková, CSc.

Státní zdravotní ústav

Centrum epidemiologie a mikrobiologie

Šrobárova 48

100 42 Praha 10

Tel.: 267082486, fax: 72741433

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



### Poliomyelitida

**Původce:** Čleď Picornaviridae, rod Enterovirus, jsou známé tři antigenně odlišné typy poliovirů (typ 1, 2, 3). Jsou stabilní v kyselém prostředí, odolné k podmínkám zevního prostředí, ve vodě přežívají týdny i měsíce, ve zmraženém stavu léta, při pokojové teplotě dny až týdny. Jsou odolné vůči dezinfekčním prostředkům na bázi alkoholu, jsou inaktivovány aldehydy a oxidačními činidly, spolehlivě jsou ničeny teplotou 56 °C po dobu 30 minut, ale v přítomnosti dvojmocných iontů Mg jsou proti tepelné inaktivaci částečně chráněny.

**Inkubační doba:** 3–35 dní (v průměru 6–20 dní)

**Způsob přenosu:** Nejčastěji se virus přenáší fekálně-orální cestou přímo či nepřímo (vodou, potravou), protože je masivně vylučován týdny ve stolicích infikovaných lidí, v prvních dnech infekce též kapénkovou cestou.

**Klinický obraz:** Přes 90 % infikovaných onemocní inaparentně, dochází k pomnožení viru v orofaryngu, ve střevě a jeho vylučování stolicí s následným vznikem imunity infikovaného. Incidence této formy onemocnění je nejvyšší v případech infikování v raném věku. U části infikovaných dojde k nespecifickému horečnatému onemocnění, případně k aseptické meningitidě bez obrn. Vzácně, asi u 1 % infikovaných, vznikne paretická forma, kdy po horečnatém stadiu dochází k chabým, asymetrickým obrnám kosterního svalstva, nejčastěji horních a dolních končetin. Obrny jsou trvalé, bez poruch čítí.

**Výskyt:** Poliomyelitida se vyskytovala endemicky na celém světě a postihovala především děti a mladé osoby. K rozsáhlým epidemiím poliomyelitidy došlo koncem 19. a hlavně v 1. polovině 20. století, a to v USA, v Evropě, v Austrálii i na Novém Zélandě. V roce 1988 vyhlásila Světová zdravotnická organizace program Globální eradikace poliomyelitidy. Při vyhlášení programu byl celosvětově odhadován roční výskyt paralytických forem poliomyelitidy kolem 350 000 případů z více než 125 zemí s endemickým výskytem. V roce 2006 bylo hlášeno 2000 případů paralytické poliomyelitidy, z toho 1872 ze 4 endemických zemí, kde přenos polioviru nebyl nikdy přerušen: Nigérie, Indie, Afghánistán, Pákistán (nejnižší počet endemických zemí v historii).

V roce 1960 bylo zavedeno v ČR celoplošné očkování OPV ve dvou kampaních v březnu a květnu. Poslední případy paralytické indigenní, domácí poliomyelitidy se vyskytly v první polovině roku 1960 (33 případů), od druhé poloviny roku 1960 nebyl zaznamenán žádný případ indigenní paralytické poliomyelitidy na našem území.

#### **Typy očkovacích látek:**

OPV – orální poliomyelitická vakcína (POLIO SABIN™ (oral) firmy GSK Biologicals, Belgie; ORAL POLIOMYELITIS VACCINE firmy Sanofi Pasteur, Francie)

IPV – inaktivovaná poliomyelitická vakcína (IMOVAX POLIO firmy Sanofi Pasteur, Francie – monovakcína; INFANRIX HeXa firmy GSK Biologicals, Belgie – kombinovaná očkovací látka proti difterii tetanu, pertusi (acelulární), VHB, IPV, Hib)

**Očkování v ČR:** Od 1. 1. 2007 došlo k přechodu očkování OPV na IPV ve formě hexavakcíny (Di-Te-aPe-Hib-IPV-VHB) a monovakcíny. Přechod používání OPV na IPV, případně kombinace obou vakcín v tzv. „polio-free“ zemích je v souladu s doporučeními WHO.

**OPV:** děti narozené do 31. 12. 2006 včetně – základní očkování se provádí dvěma dávkami podanými odděleně ve dvou etapách (březen, květen) u dětí, které se narodily v předcházejícím roce. Přeočkování se provádí v následujícím kalendářním roce a to opět v etapách v březnu a květnu, pátá dávka se aplikuje dětem ve 13 letech věku v květnové etapě.

**IPV:** děti narozené od 1. 1. 2007 jsou očkovány proti poliomyelitidě IPV ve formě hexavakcíny (Di-Te-aPe-Hib-IPV-VHB). Očkuje se od započatého 13. týdne po narození třemi dávkami v prvním roce života, interval nejméně měsíc mezi dávkami, čtvrtá dávka se aplikuje nejméně 6 měsíců po dávce třetí, nejpozději však před dovršením 18. měsíce věku. Pátá dávka IPV se aplikuje od dovršení 10. do dovršení 11. roku věku.

Úplné očkování proti poliomyelitidě spočívá v aplikaci pěti dávek očkovací látky.

**Závěr:** Dokud nebude dosaženo globální polioeradikace, existuje nebezpečí importu, případně laboratorního úniku divokých neurovirulentních kmenů poliovirů. Nejúčinnější obranou stále zůstává zachování vysoké proočkování v populaci.

## Pneumokokové infekce dětí v éře vakcinace

MUDr. Zuzana Blechová

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

### Souhrn:

*Streptococcus pneumoniae* je celosvětově významnou příčinou morbidity a mortality. V dětském věku způsobuje celou řadu onemocnění přes časté otitidy, sinusitidy až po závažné invazivní infekce: pneumonie, meningitidy, bakteriemie. Záchytnost *Str. pneumoniae* je však nízká vzhledem k nedostatečnému počtu odběrů hemokultur před začátkem antibiotické léčby. Byla prokázána nezbytnost aktivní surveillace pro sérotypizaci izolátů a monitoraci citlivosti vůči antibiotikům vzhledem k celosvětového nárůstu rezistencí.

Práce se zabývá výskytem jednotlivých sérotypů *Str. pneumoniae* a klinickým obrazem pneumokokových onemocnění u dětí. Přehled možností vakcinace a jejího dopadu ve světě zahrnuje údaje o účinnosti konjugované pneumokokové vakcíny.

**Klíčová slova:** *Streptococcus pneumoniae*, invazivní pneumokokové infekce, konjugovaná pneumokoková vakcína, polysacharidová pneumokoková vakcína, vakcinace, dětský věk

### Summary:

*Streptococcus pneumoniae* is worldwide important cause of mortality and morbidity. It occasions in childhood many diseases e.g. frequent otitis media, sinusitis and serious invasive infections diseases: pneumoniae, meningitis, bacteremia. However, isolation of *Str. pneumoniae* is low due to insufficient number of hemocultures withdrawn before beginning of antibiotic treatment. Necessity of active surveillance was evidence for serotyping of isolates and for monitoring the sensitivity to antibiotics because of global increase of resistance. Conjugate pneumococcal vaccine presents possibility of protection in children aged  $\leq 2$  years, who can not be vaccinated by polysaccharide vaccine.

This work deals with occurrence of several serotypes and clinical manifestations of pneumococcal infections in children. Overview of possibilities vaccination for pneumococci involves the data of efficacy of conjugate pneumococcal vaccine and global impact of vaccination.

**Keywords:** *Streptococcus pneumoniae*, invasive pneumococcal disease, conjugate pneumococcal vaccine, polysaccharide pneumococcal vaccine, vaccination, childhood

Změnou spektra infekčních nemocí v důsledku rutinní vakcinace vystupuje do popředí celosvětového zájmu *Streptococcus pneumoniae*. Je původcem široké škály nemocí, otitid, sinusitid, pneumonií, závažných invazivních infekcí, bakteremií, meningitid. Podle údajů WHO byl v roce 2005 příčinou více než 1,5 milionu úmrtí, z toho poloviny dětí. V rozvojových zemích způsobuje zejména úmrtí dětí do pěti let na pneumonie, ve vyspělých zemích spíše na meningitidy. U přeživších dětí dochází k častým trvalým neurologickým následkům či ztrátě sluchu. Globální problém nárůstu výskytu rezistentních kmenů pneumokoků limituje možnosti antibiotické léčby. Již řadu let je

k dispozici prevence formou polysacharidové vakcíny, ovšem neposkytuje dostatečnou ochranu u dětí mladších dvou let a imunokompromitovaných osob. Konjugovaná pneumokoková vakcína představuje účinnou možnost protekce nejen pro tyto rizikové skupiny.

*Streptococcus pneumoniae* je grampozitivní nesporulující fakultativně anaerobní diplokok tvaru kávového zrna nebo vytvářející řetízky. Poprvé byl izolován Pasteurem v roce 1881 ze slin nemocného vzteklinou. Podléhá rychle autolýze, což je též příčinou jeho nižší výtěžnosti v mikrobiologickém materiálu. Sérotypizaci určuje polysacharidové pouzdro mikrobu, popsáno bylo více než 90 sérotypů

zařazených do 46 séroskupin, z nichž však pouze 6 séroskupin způsobuje 70 % invazivních onemocnění.

*Streptococcus pneumoniae* je součástí běžné flóry nosohltanu 5–10 % dospělých osob, průměrně 20–40 % dětí, avšak v dětských kolektivních zařízeních až 40–60 %. K první kolonizaci dochází od 6. měsíce věku, postupná kolonizace jednotlivými sérotypy trvá průměrně 4–6 týdnů. Nazofaryngeální nosičství je nejvyšší u nejmladších věkových skupin, více než v 70 % je zachyceno u dětí do tří let věku s akutní otitidou. Význam nosičství klesá s věkem, přičemž významně vyšší podíl u dospělých lze zachytit v rodinách s dětmi než u bezdětných. Diskutabilní je

však význam nosičství u invazivních forem (1). K přenosu patogena dochází přímo úzkým kontaktem s nemocným nebo vzdušnou cestou.

Antigenní struktura *Str. pneumoniae* je podkladem pro jeho invazivitu. Význam jednotlivých exprimovaných enzymů je uveden v tabulce 1. Nejdůležitější z nich, kapsulární polysacharid, zabraňuje fagocytóze a aktivuje komplement. Pneumolysin má cytotoxický efekt na epitelální a fagocytární buňky. Aktivuje komplement a indukuje tvorbu interleukinu 1 a TNF alfa. Při porušení mechanické a anatomické fyziologické bariéry na sliznicích dýchacích cest dojde k adhezenci pneumokoků na receptorové buňky dýchacích cest a rozvoji lokalizované infekce, otitidy či sinusitidy. Mikroby obvykle neadherují k intaktnímu respiračnímu epitelu, ale k adhezii na bazální buňky dochází po jejich poškození např. virovou infekcí, chřipkou. Z toho plyne, že nejvíce onemocnění lze zaznamenat v zimním období vyšší incidence respiračních infekcí. Průnik do krevního řečiště s pomnožením mikrobů vede k bakteriemií a rozvoji invazivní infekce. Invazivní pneumokokové onemocnění (IPO) je definováno průkazem *Str. pneumoniae* v krvi či jiném, primárně sterilním biologickém materiálu. Pneumokoky z krevního řečiště jsou vychytávány na retikuloendotelu sinů sleziny. Asplenie i hyposplenismus predisponují k fulminantnímu průběhu s perakutním přechodem do septického šoku. Další rizikové faktory pro vznik infekce jsou uvedeny v tabulce 3.

Lékem volby infekcí způsobených *Str. pneumoniae* jsou betalaktamová antibiotika, peniciliny. Vazbou na enzymy (transpeptidázy a karboxypeptidázy), nezbytné pro tvorbu peptidoglykanů bakteriální stěny, inhibují replikaci pneumokoků. Ke snížené citlivosti vůči betalaktamům dochází změnou v genech kódujících aminokyseliny tvořící tyto enzymy. Ukazatelem limitujícím léčbu penicilinem je k němu vztažená minimální inhibiční koncentrace (MIC). U citlivých kmenů je 0,06 µg/ml, u intermediárně citlivých 0,1–1,0 µg/ml, rezistentní kmeny mají citlivost vyšší než 2,0 µg/ml. Snížená citlivost pneumokoků narůstá od šedesátých let dvacátého století, nejdříve byla pozorová-

na v jižní Africe a Austrálii. Na přelomu století představovala v USA až 33,5 %, z toho se v 13 % jednalo o vysoce rezistentní kmeny. V současné době dramaticky narůstá podíl kmenů rezistentních vůči penicilinu v některých evropských zemích až na více než 50 %. Alarmující jsou celosvětová data, kdy jedna z posledních prací z Thajska srovnávající účinnost vakcín popisuje rezistenci na peniciliny až u 69 % kmenů a 22 % vůči cefalosporinům. V České republice byla rezistence invazivních izolátů v roce 2005 asi 5%, ve většině se jednalo o intermediárně citlivé kmeny.

### Výskyt invazivních pneumokokových infekcí

Nejvyšší incidence invazivních infekcí je u dětí do dvou let věku. Kojenci a batolata mají nezralý imunitní systém se všemi důsledky: nedostatečnou schopností rozeznat antigeny kapsulárního pouzdra a odpověď tvorbou protilátek, nedostatečnou fagocytární schopností, nízkou hodnotou IgG 2, zvýšenou aktivitou T supresorických lymfocytů. Časná antibiotická léčba respiračních infekcí horních dýchacích cest může mít za následek příliš krátkou antigenní stimulaci imunitního systému. Nestačí se tak vytvořit dostatek protilátek pro ochranu před závažnější formou infekce či reinfekce. V dospělosti je nejčastěji *Str. pneumoniae* izolován z krve pacientů s bakteriemickou pneumonií, přičemž polovina z nich je starší 65 let. V této věkové skupině riziko závažných pneumokokových infekcí opět významně narůstá. U dětí mladších 2 let v USA tvoří až 70 % IPO bakteriemií bez určení infekčního fokusu (4), pneumonii mělo prokázáno pouze 12–16 % z nich. Ve všech věkových skupinách byly z krve nejčastěji izolovány sérotypy 1 a 14, z mozkomíšního moku sérotypy 6, 10 a 23 a ze středouší sérotypy 3, 19 a 23. Vyšší záchyt je výsledkem podstatně častějšího odběru hemokultur nejen za hospitalizace, ale v rámci ambulantních praxí, než tomu je u nás a v celé Evropě. IPO vykazují značnou rozdílnost v incidenci nejen v závislosti na věku nemocných, ale též mezi národnostními skupinami a regi-

ony. Nejvyšší výskyt je pozorován u původních obyvatel Aljašky, Indiánů a Afroameričanů, až 4x více než u běžné populace, což může být důsledkem rozdílných socioekonomických podmínek. Před zavedením plošné vakcinace byla roční incidence IPO v USA v roce 1998 odhadována pro děti do dvou let na 203/100 000, kdežto bez rozdílu věku 24/100 000 a u starších 65 let 61/100 000. V Evropě je nejvyšší incidence u dětí do 2 let vykazována ve Španělsku 174/100 000, Belgii 104/100 000, Finsku 35/100 000 a Německu 19/100 000. V evropské populaci je incidence bakteriemií spíše odhadována, řada studií se od sebe liší, ale předpokládá se mezi 10–20 případy/100 000 dětí mladších pěti let s mortalitou asi 20 %, vyšší incidence se předpokládá u pneumonií. Incidence pneumonií je podle finské studie do pěti let 5,7/1000 u děvčat, u chlapců 11,2/1000, nad 5 let klesá bez rozdílu pohlaví na 5,4/1000. Meningitidy jsou zachyceny u 0,5–2 dětí/100 000 s celosvětovou mortalitou asi 23 % (4). Jejich incidence nevykazuje celosvětově významné rozdíly, nejspíše proto, že na rozdíl od okultních bakteriemií jsou tyto nemocní hospitalizováni a většinou je u nich snahou provést odběr mikrobiologického materiálu.

Distribuce sérotypů invazivních pneumokoků v ČR byla jedním z cílů studie Národní referenční laboratoře pro streptokoky v letech 1996–2003, kdy bylo vyšetřeno 1553 kmenů. Nejvíce jich bylo získáno od pacientů s bronchopneumonií (43 %), meningitidou (28 %), bakteriemií (21 %), sepsí a septickým šokem (7 %), endokarditidou (1 %). Nejčastěji zachycené kmeny byly 3, 19F, 9V, 23F, 1, 14 a 4. Kromě zmíněných byl do věku dvou let nejčastější kmen 6B, nad dva roky sérotypy 4, 6B, 7F, 18C a nad 5 let 4, 7F, 8, 9N, 10A a 11A. Důležitým momentem pro vakcinaci je nárůst výskytu jednotlivých sérotypů obsažených v 7valentní konjugované vakcíně v průběhu těchto let, a to nejvíce u dětí do 2 let z 45,5 % na 70,6 %, dvou až pětiletých z 54,3 % na 73,0 %. Neméně důležité jsou sérotypy zachycené u dětí s akutní otitidou, a to 3, 19F, 23F, 14, 9V, 1, 6B, 11A a 28F (2). Rozsáhlé studie byly prováděny v dalších



zemích, kdy séroprevallence byla srovnávána s ohledem na možnou efektivitu konjugované 7valentní vakcíny.

Problémem většiny studií je vesměs pasivní surveillance s nepřesnými údaji, a s tím související značná podhlášenost pneumokokových infekcí. Hemokultury se v Evropě odebírají výrazně méně než v USA, kde se v ambulantních zařízeních odebere více než 70 % celkového počtu. Okultní bakteriemie s chudou symptomatologií jsou přitom velice časté zejména u dětí do 3 let. Nezbytnost aktivní surveillance byla potvrzena např. prací belgických autorů (6). Z výsledků pasivní surveillance do roku 2000 byla četnost IPO 30 případů/100 000/rok. V roce 2003 byla provedena aktivní surveillance, která prokázala četnost 59,5/100 000/rok. Nejvyšší incidence byla u dětí do 23 měsíců 104,4/100 000/rok. 67 % původců patřilo mezi sérotypy zařazené v heptavalentní vakcíně a dalších 18 % patřilo mezi příbuzné kmeny, přičemž nejčastější byl sérotyp 19A. Důležitým faktem byla citlivost kmenů vůči penicilinům a cefalosporinům, rezistence vůči makrolidům byla nejčastější u dětí do 2 let a představovala téměř 59 %.

### Akutní mezotitida

Jednou z nejčastějších respiračních infekcí, akutní otitidou, jsou nejvíce postiženi kojenci a batolata. S věkem počet otitid klesá, do 3 let ji prodělá 60–80 % dětí, u třetiny z nich se jedná o opakované ataky. Až u poloviny postižených předchází otitidě virová infekce. Při otoku sliznic se může manifestovat anatomická či funkční porucha Eustachovy trubice. Sekret se hromadí za překážkou, vzniká podtlak v středouší, což podporuje rozvoj infekce.

*Streptococcus pneumoniae* je zodpovědný asi za 40 % bakteriálních otitid. Febrilní stav u kojenců provází pláč, výrazný neklid a preference nepostižené strany. Bolestivý tlak na tragus nemusí být v tomto věku signifikantním vodítkem. U větších nemocných horečku provází úporná pulzující bolest ucha s pocitem zalehnutí až nedoslýchavostí. Vzhledem k diagnostické záludnosti by měl mít každý kojeneček s nejasným horečnatým stavem provedeno otosko-

pické vyšetření. Komplikací otitidy bývá nejčastěji spontánní perforace bubínku, zabraňující adekvátnímu zhojení. Šíření hnisavého zánětu může i s odstupem několika týdnů vést k mastoiditidě, meningitidě, epidurálnímu abscesu. Pro surveillance *Str. pneumoniae* je nezbytné provádět důsledně kulturační odběry, nejlépe tympanocentézou, v praxi se však odběry provádějí zřídka.

Indikace antibiotické léčby závisí na klinickém obraze a nálezu při paracentéze. Lékem volby je amoxicilin v dávce 60–90 mg/kg/den ve 3 denních dávkách po dobu 7–14 dní. Zvýšené dávkování je nezbytné kvůli nutnosti udržení hladiny antibiotika po 40 % dávkovacího intervalu nad hodnoty minimální inhibiční koncentrace pro *Str. pneumoniae*, kdy bereme v úvahu možnou přítomnost intermediárně citlivých kmenů pneumokoka. Léčba chráněnými aminopeniciliny má význam pouze v regionech, kde se předpokládá vyšší podíl kmenů *Haemophilus influenzae* produkujících betalaktamázu. V ČR je podíl neopouzdřených kmenů pouze 5 %. Celková dávka přípravku musí být vztažena k nezbytné dávce amoxicilinu.

### Akutní sinusitida

Edém a prosáknutí sliznic patří k obrazu virové rinosinusitidy, rentgenologické známky jejich zbytnění jsou přítomny až v 80 % případů. Bakteriální superinfekci způsobí pomnožení a invaze pneumokoků z nosohltanu. Otokem sliznic dojde k ucpání ostia sinu a tvorbě transsudátu, vážne drenáž sinu, čímž se ochromí řasinkový epitel. V ucpané dutině dojde ke spotřebování kyslíku ze sliznic do krve a bolestivému pocitu podtlaku.

Sinusitidy jsou častější v zimních měsících, u dospělých nebo větších dětí, u kterých je již ukončen vývoj dutin, i když podíl pneumokoků je v dětském věku vyšší. Maxilární sinusitidy bývají u dětí většinou starších 4 let, frontální po 6. roce a etmoidální nejdříve po 10. roce života. Diagnostikovat pneumokoky lze pouze z punktátu dutin asi v 60 %, často prováděný výtěr z nosu není přínosný. Klinický obraz bývá zpočátku nepříznačný zejména u malých dětí. Typický je vzestup tep-

loty, bolesti hlavy, pocit ucpaného nosu, bolestivé otoky nad postiženou oblastí, nevysvětlitelný kašel u protahovaných průběhů. Přestupem zánětu do okolních struktur či hematogenně může dojít k závažným komplikacím, meningitidě, orbitocelulitidě či trombóze kavernózního splavu. V antibiotické léčbě platí pravidla jako u otitid.

**Exacerbace chronické bronchitidy** není typickým onemocněním dětského věku. *Str. pneumoniae* je zde obvykle bakteriální superinfekcí nasedající na virový zánět. Onemocnění se projeví změnou charakteru kašle, sputa a celkovými příznaky.

### Pneumokoková pneumonie

Komunitní pneumonie jsou v rozvojových zemích nejčastější příčinou úmrtí na infekční onemocnění. Taktéž ve vyspělých zemích světa jsou na předních pozicích mortality, u nás zejména v zimních měsících v obdobích chřipkové epidemie. *Str. pneumoniae* je nejčastějším vyvolatelem lobárních pneumonií a bronchopneumonií, empyémů, u dětí do 5 let je zodpovědný za 2/3 bakteriálních pneumonií. Asi ve 20–30 % případů s prokazatelnou bakteriemí má onemocnění charakter IPO. Klinický obraz se liší v závislosti na věku, vyvolavateli a celkovém stavu nemocného. Podle našich pozorování v nejmladších věkových skupinách má pouze 40 % dětí na počátku příznaky postižení respiračního traktu. U ostatních dominují bolesti hlavy, známky meningeálního dráždění, gastrointestinální obtíže, bolesti břicha, průjmy nebo se jedná o febrilní stav s chudým objektivním nálezem. Vodítkem může být syndrom dechové tísně, tachykardie a tachypnoe. U starších osob 65 let nemusí být klinický obraz na počátku dramatický, nedominující celkové příznaky. *Str. pneumoniae* typicky způsobuje lobární pneumonie, častěji bývají postiženy horní laloky. V počátečním stadiu při hyperemii postižené alveoly produkují serózní exsudát. Po vyplnění polymorfonukleary a extravazaci červených krvinek se promění alveoly na solidní zánětlivou tkáň, s následnou akumulací fibrinu. Až ve stadiu hojení se exsudát pozvolna resor-

buje. Klasický obraz krupózní pneumonie s expektorací rezavého sputa, což je exsudát zkapalněný působením fagocytárních enzymů, není však v našich podmínkách častý. Typický výsev herpes labialis provází asi čtvrtinu infekcí stejně jako pleurální bolest z postižení pohrudnice, která může imitovat infarkt myokardu, renální či biliární koliku. Diagnostikovat jako původce *Str. pneumoniae* může být svízelné. Hemokultivace je pozitivní ve 20–30 %. Nelze se spolehnout na průkaz pneumokoka ve sputu, u poloviny nemocných může být součástí normální flóry nosohltanu. U dětí nemá zásadní význam ani odběr indukovaného sputa. Až ve 30 % případů k produkci sputa nedochází. Po zahájení léčby nebo v případě bakteriemie lze agens verifikovat metodou PCR (polymerázové řetězové reakce) z krve či v komplikovaných případech z bronchoalveolární laváže nebo hrudního punktu. Jednoduchý průkaz antigenu v moči je možný též v průběhu léčby. Pozitivní nález však neeliminuje možnost nosičství. Lékem volby u hospitalizovaných pacientů je krystalický penicilin G v dávce 300–500 000 MIU/kg/den ve 4–6denních dávkách, event. v rámci switch terapie lze pokračovat prokain penicilinem v dávce 1,5 mil. MIU 1–2x denně. Lékem volby v ambulantní péči zůstává amoxicilin v dávce 60–90 mg/kg/den, u dospělých 3–4,5 g/den ve 3 dávkách po dobu 10–14 dnů. Rentgenologický nález může přetrvávat několik týdnů též při úspěšné léčbě. Prognóza nemoci je horší v přítomnosti bakteriemie, u dětí do jednoho roku, osob vyššího věku a s komorbiditami umírá 5–10 % postižených.

### Pneumokoková meningitida

V dětském věku se může jednat o primární zánět se zdrojem v kolonizovaném nazofaryngu. *Str. pneumoniae* invaduje do submukózy, odkud se přes endotel kapilár dostává do krevního řečiště, s možným rozvojem bakteriemie, při které následně proniknou mikroby přes hematoencefalickou bariéru do CNS. Spíše se však u dětí jedná o sekundární meningitidu, u dospělých je *Str. pneumoniae* jejím nejčastějším vyvolavatelem, zřídka i reku-

rentní. Jejím zdrojem bývají ložiskové infekce: otitidy, sinusitidy, mastoiditidy, pneumonie, komplikuje zavedení kochleárního implantátu. Může být následkem traumat v hlavové oblasti, zjevných či nepoznaných poúrazových fisur s rinoreou. Mikroby v těchto případech proniknou do CNS per continuitatem či cévními spojkami, event. hematogenně.

Incidence pneumokokových meningitid se ve světě liší. Ve vyspělých zemích světa záhy po zavedení plošného očkování proti *Haemophilus influenzae b* významně poklesl počet jím způsobených meningitid na minimum. Podobný efekt lze očekávat též u pneumokoků. V jednotlivých státech se izolované sérotypy liší. V USA byly zachyceny rezistentní sérotypy 6, 14, 19, 23, a to zejména v okrajových věkových skupinách. U nás jsou nejčastěji izolovány 3, 9F, 19F a 4 (5) s dobrou a jen intermedární citlivostí vůči penicilinům, ale např. ze Španělska a jižní Afriky se rozšířil kmen 23F rezistentní nejen k penicilinům, ale též k cefalosporinům III. generace. Klinický obraz je obecně znám, v krátkém čase progredují úporné bolesti hlavy, spojené s příznaky meningeálního dráždění, horečkou, různě vyjádřenou poruchou vědomí. U kojenců stejně jako u starých osob však může probíhat atypicky s hypotermií, chudší symptomatologií, častěji bývají na počátku tonicko-klonické křeče. Znamky meningeálního dráždění u novorozenců včetně vyklenuté velké fontanely mohou být pozdě vyjádřeny až v důsledku nitrolební hypertenze. V průběhu léčby bývají časté komplikace následkem mozkového edému, nitrolební hypertenze, vznik mozkového abscesu. Specifické pro dětský věk jsou až u třetiny nemocných subdurální efuze, hygromy. Neurologické následky jsou tím výraznější, čím je dítě mladší. Již v prvních dnech může dojít k dočasné nebo trvalé ztrátě sluchu, poruchám okoohybných nervů, motorickému postižení či rozvoji hydrocefalu. Průkaz *Str. pneumoniae* je možný mikroskopickým vyšetřením obarveného nátěru likvoru s pozitivitou 60–90 %, latexaglutinačním testem se specificitou 70–100 % s následným kultivačním vyšetřením likvoru a krve, event. PCR v případě předchozí antibiotické léčby. V iniciální empirické léčbě v ČR se používají

v monoterapii cefalosporiny III. generace, ceftriaxon 100 mg/kg/den nebo cefotaxim 200–300 mg/kg/den, pro dospělého 8–12 g/den ve 3–4 dávkách. Vysoké dávky jsou nezbytné i přes zvýšenou propustnost hematoencefalické bariéry, protože koncentrace antibiotika v likvoru představuje pouze 2–10 % sérové hladiny. Po ověření agens se přechází na kauzální léčbu krystalickým penicilinem. V zemích se značným výskytem rezistentních pneumokoků se doporučuje dvojkombinace cefalosporinu III. generace a vankomycinu, event. chloramfenikol či meropenem při přecitlivělosti a u rezistentních kmenů. U nás pro tuto terapii není opodstatněná.

### Primární pneumokoková peritonitida

Mezi zřídka projevy IPO patří primární pneumokoková peritonitida. Nejspíše vzniká hematogenní cestou z respiračního traktu. V literatuře je popisována až u 2 % dětí s nefrotickým syndromem, jejich počet však možnostmi razantní antibiotické léčby poklesl. Riziko infekce stoupá s mírou imunodeficitu, přispívá hypalbuminemie, dlouhodobá kortikoterapie a ascites. Kromě *Str. pneumoniae* může vzácně podobný klinický obraz způsobit *Str. pyogenes* ze skupiny A. Klinický obraz u dětí může připomínat apendicitidu. Horečka a alterace celkového stavu provází bolesti břicha, zvracení, průjem, později známky peritoneálního dráždění. V dospělosti je predispozičním faktorem zejména alkoholická jaterní cirhóza, průběh může být atypický zejména u nemocných s ascitem. Zejména u mladých žen může být infekce spojena se zánětem v oblasti adnex. Prognóza závisí na promptním podání antibiotické léčby. Časná mortalita (do 30 dnů) je u dospělých vyšší (50 % vs 10 % u dětí). Průkaz patogena z hemokultury je významnější než u sekundárních peritonitid (7). V punktu ascitu lze prokázat pneumokoky a významné množství leukocytů. Léčbou volby pneumokokové peritonitidy jsou cefalosporiny III. generace nebo krystalický benzylpenicilin tam, kde nepředpokládáme rezistence pneumokoků vůči betalaktámům.

### Další zřídka formy pneumokokové infekce

*Streptococcus pneumoniae* je rovněž původcem řady netypických infekcí. Brandtem byl popsán soubor 12 dětí s **hemolyticko-uremickým syndromem** způsobený pneumokoky (SP-HUS). Neuraminidáza atakuje povrchové antigeny erytrocytů, což vede k hemolýze, současně poškozuje epitel glomerulů. SP-HUS má horší prognózu než jiné etiologie. Hematologické abnormality, anemie a renální dysfunkce by měly být alarmujícími klinickými příznaky počínajícího SP-HUS při všech formách IPO (5). Infekce může probíhat fulminantně s krvácivými projevy na kůži, DIC s rychlou progresí do septického šoku, zejména u aspleniků a pacientů s imunodeficitem. Způsobuje též **Waterhousův-Fridrichsenův syndrom**, hemoragickou nekrózu nadledvinek s krvácivými projevy na parenchymatózních orgánech, typickou pro *Neisseria meningitidis*.

Ve světě jsou popisovány jednotlivé případy **pneumokokové endokarditidy** spíše u kojenců než dospělých. Větší soubor 11 dětí z osmi nemocnic za deset let popisuje Girner z USA (8). Kromě jednoho u všech dětí do věku 36 měsíců byla v anamnéze srdeční vada (i operovaná), u 3 dětí byla současně přítomna meningitida. Tři děti v souvislosti s onemocněním zemřely. U dospělých jsou pozorovány u alkoholiků, rapidně způsobují destrukci chlopenního aparátu. Jejich součástí nebo samostatnou jednotkou je vzácná **purulentní pneumokoková perikarditida**. Dalším postiženým systémem může být pohybový aparát. **Septické artritidy** postihují nejen klouby s degenerativními změnami, ale též intaktní. Mohou být komplikací revmatoidní artritidy. Způsobují **osteomyelitidu obratlů**. Atypická pneumokoková infekce by mohla být diagnostickým vodítkem k nepoznané HIV pozitivitě u mladých lidí, kdy se nemusí jednat pouze o klasickou oportunní infekci.

Průkaz *Str. pneumoniae* v atypických případech je většinou možný hemokultivací, event. z punktátu, pokud je přítomen výpotek. V léčbě se používají cefalosporiny III. generace nebo benzylpenicilin ve vysokých dávkách, které lze event. poten-

covat vankomycinem (15).

### Historie vývoje pneumokokových vakcín

Závažnost pneumokokových infekcí včetně rizika selhání léčby vedou k nezbytnosti ochrany a prevence vakcínami.

S vývojem prvních očkovacích látek byly zaznamenány snahy o ochranu proti IPO. Již v roce 1891 upozornil Klemperer na účinnost séra od rekonvalescentů, ověřeného na myších. V roce 1910 byli usmrčenými pneumokoky úspěšně očkováni dělníci při epidemii pneumonií v dolech jižní Afriky. Koňské antipneumokokové sérum bylo v řadě zemí včetně ČR využíváno v léčbě IPO až do éry sulfonamidů. O aktivní imunizaci celobuněčnou vakcínou se pokusil Wright v roce 1911. Fulton připravil v roce 1930 izolovaný kapsulární polysacharid, použitý hromadně až za osm let při epidemii pneumonií ve Worchestru. Během 2. světové války poklesl počet pneumokokových onemocnění nejen díky vakcinaci, ale zejména využitím účinku penicilinu Abrahamem a Chainem v roce 1941. Opět u vojenských rekrutů byla zkoušena Mac Leodem první polyvalentní tetra-vakcína v roce 1945. Nutnost hledání možnosti imunizace podpořil výskyt prvních rezistentních kmenů *Str. pneumoniae* v roce 1967. V roce 1977 byla vyvinuta 14valentní polysacharidová vakcína. V průběhu let byly vyvíjeny různé 6, 12, 14, 15 a 17valentní vakcíny bez následného zavedení do praxe. Od roku 1983 je dostupná polysacharidová vakcína zahrnující 23 sérotypů.

### Pneumo 23

Jedinou polysacharidovou vakcínou registrovanou v ČR je Pneumo 23. Její účinnou složku tvoří řetězce oligosacharidů. Tyto vakcinační antigeny jsou tymus independentní. Přímou přes receptor stimulují B lymfocyty. Proliferací B lymfocytů vznikají plazmatické buňky produkující imunoglobuliny IgM. Nevytváří se prakticky imunologická paměť, takže protektivní efekt nepřesáhne dobu pěti let. Protilátky

IgM lze prokázat nejdříve po 5–7 dnech po vakcinaci, IgG dosahují maxima po 4–12 týdnech s následným pozvolným poklesem. Účinné koncentrace proti 23 sérotypům je dosaženo asi u 60–75 % očkovaných. Očkování jednou dávkou je nutno u osob starších 65 let opakovat každých 5 let a nad 75 let každé 3 roky. Vakcína je určena pro osoby starší 65 let a chronicky nemocné s kardiovaskulárním onemocněním (včetně kongestivního kardiálního selhání, kardiomyopatie), s respiračním onemocněním (včetně chronických obstrukčních plicních onemocnění a emfyzému), chronickým postižením jater (včetně cirhózy), ledvin, diabetiky, s funkční nebo anatomickou asplenií, léčené imunosupresivou a kortikosteroidy. Očkování by měli být klienti domovů důchodců, léčených dlouhodobě nemocných a sociálních ústavů včetně jejich personálu. Vakcínou lze použít též pro imunizaci dětí starší dvou let se zvýšeným rizikem IPO. Není však vhodná pro děti mladší 2 let, které mají nedostatečnou tymus independentní odpověď. Imunokompromitovaní nemocní s asplenií, srpkovitou anemií a lymfomy vytvářejí rovněž nižší hladiny protilátek. Vakcína snižuje riziko úmrtí starších a chronicky nemocných osob na IPO, ale nechrání před otitidami a sinusitidami.

Složitá je otázka vakcinace HIV pozitivních osob, které mají výrazně vyšší riziko rozvoje IPO a přitom nižší imunitní odpověď po vakcinaci. Konjugovaná vakcína není pro tuto cílovou skupinu vhodná vzhledem k charakteru imunitní reakce. V současné době se proto doporučuje revakcinace polysacharidovou vakcínou každé tři roky. Při očkování žen, lépe před graviditou, přetrvávají protilátky u novorozence asi měsíc po porodu. U dětí s recidivujícími otitidami ve věku od dvou do pěti let lze aplikovat po ukončení očkování konjugovanou vakcínou asi za dva měsíce polysacharidovou vakcínou. Pneumo 23 nemá výraznější nežádoucí účinky a kontraindikace. K mírné lokální reakci většinou bez vzestupu teploty dochází u mladších osob max. po dobu 1–3 dnů.

### Konjugované pneumokokové vakcíny

Potřeba ochrany nejmladších a nejohroženějších jedinců vedla k vývoji konjugovaných vakcín. Konjugované polysacharidové antigeny navázané na proteinový nosič působí jako tymus dependentní exogenní antigeny. Tyto antigeny lze vzhledem k charakteru imunitní odpovědi aplikovat záhy po narození. Nejdříve jsou zpracovány v antigen prezentujících buňkách (ACP). Následně jsou zpracované peptidy spolu s HLA II systémem předkládány TH2 lymfocytům. Aktivované TH2 leukocyty stimulují B lymfocyty, které se dále diferencují. Jednak dojde k masivní tvorbě protilátek zejména třídy IgG (v menší míře též IgM a IgA), které v dostatečné koncentraci přetrvávají několik let. Stimulace vede rovněž k tvorbě paměťových B buněk (9).

Na základě zkušeností s vývojem konjugované vakcíny proti *Haemophilus influenzae b* bylo zřejmé, že rovněž slabě imunogenní pneumokokový antigen je nutno navázat na vysoce imunogenní proteinový nosič. Použity byly inaktivované difterické a tetanické toxiny, lipozomální frakce *Neisseria meningitidis* (OMPC) a netoxická, geneticky získaná mutace difterického toxoidu (CRM197).

### Prevenar

První registrovanou konjugovanou vakcínou je heptavalentní Prevenar (Prevenar). Obsahuje 4 µg sérotypu 6 a 2 µg sérotypů 4, 9V, 14, 18C, 19F, 23F. Jednotlivé kapsulární antigeny jsou konjugovány s nosnou genetickou mutací difterického toxinu CRM197 a následně spojeny do polyvalentní vakcíny. Výroba je technologicky značně náročná, a tím je limitován počet vyrobených dávek v časovém rozmezí. Je určena pro děti do 5 let věku s rizikem rozvoje pneumokokového onemocnění, u kterých stimuluje dobrou protilátkovou odpověď. I když je v současné době rezervována pro pediatrické nemocné, charakterem protektivit je vhodná též pro imunokompromitované osoby. Další výhodou je, že působí též na sérotypy způsobující otitidy, čímž snižuje jejich incidenci. Snižuje nazofaryngeální nosičství vakcinačních sérotypů. Současně dochází k efektu kolektivní imunity a významnému poklesu

IPO ve věkové skupině rodičů a prarodičů očkovaných dětí (17). Prevenar byl zaveden do rutinního očkování v USA v roce 2000, kde pokrýval 89–93 % séroskupin. Prováděné epidemiologické studie z Evropy svědčí o pokrytí 71–86 % u dětí do 2 let, u dětí 2–5letých 50–75 %. Důležitým faktem je, že sérotypy vakcíny pokryly více než 80 % rezistentních kmenů. Největší studie hodnotící účinnost vakcíny byla provedena v Kalifornii na téměř 38 000 kojenců očkovaných v běžném schématu 4 dávkami Prevenaru nebo kontrolní vakcínou (konjugovaná meningokoková vakcína N.m.C). Sérotypy obsažené ve vakcíně pokrývaly 89 % izolátů invazivních onemocnění. Sérotypově specifická účinnost vakcíny byla 92–97 %. U pneumonií s bakteriemií byla účinnost 87 %, snížilo se riziko u rtg potvrzené pneumonie bez mikrobiol. průkazu o 33 % a u klinicky diagnostikované pneumonie se zhojením o 73 %. Sekundárně bylo pozorováno snížení počtu otitid i operací středouší o 20 %. (13) Vlivem vakcinace konjugovanou heptavalentní vakcínou na výskyt otitis media se primárně zabývala finská studie na 1662 kojencích, která prokázala 57% účinnost proti vakcinačním sérotypům. K celkovému snížení pneumokokových zánětů středního ucha došlo u 34 % dětí. Riziko recidiv pokleslo o 16 %. Na druhé straně byl pozorován zvýšený výskyt onemocnění vyvolaných jinými sérotypy, než jsou vakcinační, o 34 % (19).

### Indikace a imunogenita

Cílem vakcinace je ochrana dětí do 5 let před pneumokokovými onemocněními. Vakcínou se očkují děti od 2 do 6 měsíců věku ve 3 dávkách s odstupem minimálně měsíce, 4. dávka ve druhém roce. U neočkovaných dětí ve věku 7–11 měsíců se podá ve 2 dávkách s přestávkou 1 měsíce, třetí dávka se podá ve 2. roce života. Dětem ve věku 12–23 měsíců se podají dvě dávky s minimálně dvouměsíčním odstupem pouze jedna dávka a starším dvou let jedna dávka. Signifikantní protilátková odpověď byla zaznamenána již po první dávce vakcíny a narůstala s každou další dávkou. Ve 13. měsíci po třech dávkách byly koncentrace protilátek srovná-

telné s průměry po 4. dávce. Pouze po dvoudávkovém schématu ve 3. a 5. měsíci byly pozorovány nižší hodnoty protilátek proti 6B a 9F, které ale byly srovnány podáním 3. dávky. Při hodnocení bezpečnosti byly zaznamenány zejména lokální reakce v místě vpichu a vzestup teploty, závažné nežádoucí reakce prakticky nebyly pozorovány. Pouze po přeočkování u starších dětí byla častěji v místě vpichu přechodně vyšší bolestivost (36,5 %), která až bránila pohybu v končetině (18,5 %).

Vakcína je v současné době registrována ve více než 70 zemích světa. V průběhu posledních let se stává součástí národních imunizačních programů řady zemí (tab. 4). V ČR byla vakcína registrována v roce 2001, ale na trh byl Prevenar uveden až v roce 2005. Nejdříve byla ve spolupráci s pediatrií vytvářena k vakcinaci cílová skupina ohrožených dětí do 5 let. V současné době platí indikace dané vyhláškou č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem z listopadu 2006, která vstoupila v platnost 1. 1. 2007. Vymezuje indikační skupiny rizikových dětí do 5 let, pro které je pneumokoková konjugovaná vakcína hrazena z fondů veřejného zdravotnictví (tab. 5). Očkování zdravých dětí mimo indikační skupiny je doporučováno WHO. V současné době je v ČR očkování možné za úhradu rodiči. Vzhledem k riziku vývoje IPO se doporučuje vakcínu aplikovat co nejdříve, možné je využívat schématu současného podávání hexavakcíny. Většina zdravotních pojišťoven se na úhradě spolupodílí v různé míře. Plošná vakcinace v ČR nebyla dosud zavedena pro neúměrnou ekonomickou zátěž.

### Efektivita vakcinace

Pozitivní význam zavedení konjugované pneumokokové vakcíny se projevil již v průběhu prvních let v USA. Při aktivní surveillance zaměřené na vyhodnocení účinnosti vakcíny poklesla průměrná incidence IPO od roku 1998 do 2001 o 59 %. Významný pokles byl zaznamenán u dětí do 2 let ze 188 na 59/100 000 za rok a IPO způsobených vakcinačními sérotypy v této věkové skupině o 78 %. U dětí černé rasy byl procentní pokles podobný, i když efekt zdánlivě větší z 437,6 na 119/100



Faktor	Mechanismus působení	Ochranné protilátky
Kapsulární polysacharid	Zabraňuje fagocytóze, aktivuje komplementu	+++
Pneumolysin	Cytotoxický, uvolňuje se z rozpadlých buněk, aktivuje komplement	++
Polysacharid stěny	Aktivace komplementu	0
PspA	Umožňuje rezistenci k fagocytóze	+/-
PsaA	Umožňuje adhezenci a kolonizaci	+ /+++
Autolysin	Vede k bakteriální dezintegraci	+
Neuraminidáza	Ovlivňuje adhezenci, štěpí hostitelské glykoproteiny se získáním kyseliny sialové	0/+

Tab. 1 Faktory produkované pneumokoky

Věkový faktor (novorozenci, kojenci a batolata do 2 let, osoby starší 65 let)
Poruchy imunity (agamaglobulinemie, deficit komplementu, HIV, lymfomy, myelom)
Hematologické poruchy (neutropenie, aplastická anemie, leukemie)
Snížená funkce polymorfonukleárů (alkoholismus, renální insuficience, jaterní cirhóza, neutropenie)
Porucha likvidace pneumokoků (hyposplenismus, asplenie)
Respirační onemocnění (virové infekce, asthma bronchiale, vývojové vady respiračního traktu, CHOPN)
Metabolické změny (diabetes mellitus, malnutrice)
Vnější vlivy (kolektivní zařízení, ubytovny bezdomovců, vojenské tábory)

Tab. 2 Predispoziční faktory pro invazivní pneumokokovou infekci

000 dětí (16). Očkování konjugovanou vakcínou snižuje nazofaryngeální nosičství a tím vytváří kolektivní imunitu. V neočkovaných věkových kohortách došlo k poklesu IPO o téměř třetinu. Pokles incidence by se mohl přičítat vlivu polysacharidové vakcíny, ale k poklesu došlo i u neočkovaných skupin, a to u 50–64letých o 17 %, 65–74letých o 29 %, 75–84letých o 35 % (17). Nejvíce se snížila cirkulace sérotypů krytých vakcínou, zejména však rezistentních kmenů. Snížil se výskyt otitis media o 10 % u dětí mladších dvou let a o 4 % u dětí ve věku 2–5 let. Ekonomický efekt byl pozorován také např. snížením počtu návštěv u lékaře s dg. otitida o 118 na 100. Vzhledem ke svému efektu byla počátkem dubna 2007 mezi indikace Prevenaru Evropskou komisí zařazena i akutní otitida.

Negativním diskutovaným jevem je fenomén replacementu, kdy u očkované populace dochází k náhradě jinými nevakcinačními typy *Str. pneumoniae* či jinými patogeny, např. neopouzdrěným hemofilem. Bylo by žádoucí dále rozšiřovat spektrum vakcinačních sérotypů. Kmeny 1 a 5 nejsou pokryty, ačkoliv se významně podílejí na invazivních onemocněních. V USA se významně zvýšil výskyt sérotypu 19A, jenž je nutno do budoucna pokrýt.

Studii zaměřených na efektivitu heptavalentní vakcíny je řada a přesahují možnosti sdělení a pozornost čtenáře (20, 21, 22). Z těch prvních byla zajímavá velká čtyřletá studie v Gambii zahrnující 17 000 dětí.

Týkala se kandidátní 9valentní pneumokokové konjugované vakcíny. Prokázala na velkém souboru dětí jednoznačně redukci mortality o 16 % včetně redukce počtu hospitalizovaných o 15 % a redukci závažných pneumonií. Účinnost proti vakcinačním sérotypům představovala 77 %.

Důležité závěry z hlediska vakcinace proti otitidám přinesla práce autorů Prymuly a kol. (14). Na souboru 5000 dětí byla aplikována kandidátní 11valentní pneumokoková konjugovaná vakcína využívající D protein z povrchu hemofilů. Kontrolní skupině byla aplikována vakcína

proti virové hepatitidě A a v obou skupinách hexavakcína Infanrix Hexa. Účinnost proti sérotypům pneumokoka byla srovnatelná s předchozími vakcínami, ale navíc o 33 % vyšší efekt na akutní otitidu bez ohledu na původce. Kromě toho byla prokázána 35,6% účinnost proti netypovatelným hemofilům. Z dalšího vývoje vakcíny byl vyřazen sérotyp 3 pro nestandardní hladiny a pokles protilátek.

### Proteinové očkovací látky

Univerzální pneumokokové vakcíny jsou ve stadiu klinického hodnocení na zvířecích modelech. V současnosti nejsou schopny samostatné protekce v důsledku genetické variability jednotlivých proteinů, v budoucnu by však mohly vyplnit mezeru v protekci proti všem typům *Str. pneumoniae*. Nejvíce se zkouší pneumokokový povrchový protein PspA, pneumokokový povrchový adhezín PsaA a pneumolysin. Zvažovala se a byla studována aplikace vakcíny perorálně nebo intranazálně, která by byla jednodušší a dostupnější zejména v rozvojových zemích světa.

Název	Registrace	Výrobce	Druh vakcíny	Sérotypy
nedostupný	1945	Mac Leod	polysacharidová 4valentní	nedostupný
nedostupný	1977	Robert Austriam	polysacharidová 14valentní	1, 2, 3, 4, 6B, 7F, 8, 9N, 12F, 14, 18C, 19F, 23F, 25
Pneumovax	1983	Merck	polysacharidová 23valentní	1, 2, 3, 4, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F
Pneu- Imune	1983	Wyeth	polysacharidová 23valentní	1, 2, 3, 4, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F
Pneumo 23	1995 ČR	Pasteur-Merieux	polysacharidová 23valentní	1, 2, 3, 4, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17A, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F
Prevenar	2000	Wyeth	konjugovaná 7valentní	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
9-CRM 197	vývoj	Wyeth	konjugovaná 9valentní	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
Conj 11valentní	vývoj	Sanofi-Pasteur	konjugovaná 11valentní	1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
11-PN-PD	vývoj	GSK	konjugovaná 11valentní	1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
Streptorix	vývoj	GSK	konjugovaná 10valentní	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
13vPnC	vývoj	Wyeth	Konjugovaná 13valentní	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

Tab. 3 Přehled pneumokokových vakcín (11)

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Země s plošným národním očkovacím programem	Dávkovací schéma	Datum uvedení na trh	Datum začlenění do imunizačního programu
Belgie	2+1	X.04	I.07
Kuvajt	3+1	II.06	X.06
Velká Británie	2+1	IV.01	IX.06
Německo	3+1	III.01	VII.06
Mexiko	2+1	IV.01	VII.06
Norsko	2+1	XI.01	VII.06
Švýcarsko	2+1	IX.00	VII.06
Francie	3+1	IV.01	VI.06
Holandsko	3+1	III.01	VI.06
Řecko	3+1	X.04	I.06
Austrálie	3+0	V.01	I.05
Kanada	2+1	VI.01	I.05
Itálie	2+1	X.03	IV.04
Katar	3+1	IX.01	II.04
Lucembursko	3+1	IV.01	II.03
USA	3+1	II.00	VII.00
Země s částečným plošným očkovacím programem	Dávkovací schéma	Datum uvedení na trh	Datum začlenění do imunizačního programu
Španělsko	3+1	VI.01	I.07
Spojené arabské emiráty	2+1	IV.05	I.07
Země s plánovaným začleněním do imunizačního programu	Dávkovací schéma	Datum uvedení na trh	Datum začlenění do imunizačního programu
Rakousko	2+1	IV.01	3. čtvrtletí 07
Kolumbie	2+1	III.01	4. čtvrtletí 07
Kostarika	2+1	I.02	3. čtvrtletí 07
Irsko	2+1	V.01	3. čtvrtletí 07
Venezuela	2+1	IV.04	4. čtvrtletí 07
Dánsko	2+1	II.01	3. čtvrtletí 07
Švédsko	2+1	IV.01	4. čtvrtletí 07

Tab. 4 Přehled zemí se zavedeným nebo plánovaným očkováním konjugovanou pneumokokovou vakcínou ( k 25. 4. 2007)

Primární defekty imunity s klinickým projevem: poruchy tvorby imunoglobulinů, T lymfocytů, fagocytózy a komplementu
Závažné sekundární imunodeficity, zejména hemato-onkologická a onkologická onemocnění po chemoterapii, transplantaci orgánů, HIV
Asplenie funkční i anatomické u dětí před dovršením druhého roku života
Transplantace kmenových hematopoetických buněk
Chronická plicní onemocnění, zejména vrozené vady a poruchy respiračního traktu, bronchopulmonální dysplazie
Recidivující otitidy v rozsahu 4 a více ataky za rok
Pacienti s kochleárnými implantáty a likvoreou
Pacienti po prodělaných bakteriálních meningitidách a septikemiích

Tab. 5 Indikace očkování pneumokokovou konjugovanou vakcínou u dětí do 5 let

## Závěr

*Streptococcus pneumoniae* je významným faktorem morbidity i mortality v průběhu celého života, ale největší riziko představuje zejména pro pacienty okrajového věku. Údaje o incidenci v ČR stejně jako v celé Evropě nejsou kromě pomyslné špičky ledovce invazivních onemocnění přesně známé. Jedinou cestou k účinné léčbě a prevenci je aktivní surveillance s typizací zachycených kmenů včetně citlivosti vůči antibiotikům. Zavedení konjugované vakcíny představuje důležitou možnost ochrany kojenců a batolat nejen před vznikem invazivních pneumokokových infekcí, ale též otitid

a sinusitid. Pokračující vývoj je v této oblasti vzhledem k incidenci jednotlivých sérotypů žádoucí. I když podíl rezistentních kmenů *Str. pneumoniae* vůči penicilinům je v ČR asi 5%, celosvětově dochází k jejich dramatickému nárůstu. Je nezbytné nejen očkovat, ale snažit se ovlivnit tento trend přinejmenším uváženou preskripcí. Jednou z mála reálných možností zvýšit záchyt *Str. pneumoniae* je důsledný odběr hemokultur u všech nejasných febrilních stavů nebo před nasazením antibiotické léčby.

## Literatura

1. VEENTHOVEN, RH., BOGAERT, D., SCHILDER, AGM. et al.:

Nasopharyngeal pneumococcal carriage after combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination in children with a history of recurrent acute otitis media. *Clin Infect Dis* 2004;39: 911-919.

2. MOTLOVÁ, J.: Distribuce sérotypů a séro skupin *Streptococcus pneumoniae* u pacientů s invazivními pneumokokovými onemocněními v České republice v letech 1996-2003: podklady pro vakcinační strategii. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2005;54: 3-10.

3. HAUSDORFF, WP., BRYANT, J., KLOEK, C., PARADISO, PR., SIBER, GR.: The Contribution of Specific Pneumococcal Serogroups to Different Disease Manifestations: Implications for Conjugate Vaccine Formulation and Use, Part II. *Clinical Infectious Diseases* 2000, 30, 122-140.

4. HAUSDORFF, WP., SIBER, G., PARADISO, PR.: Geographic differences in invasive pneumococcal disease and serotype frequency in young children. *Lancet* 2001;357: 950-952.

5. BRANDT, J. et al.: Invasive Pneumococcal Disease and Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatrics* 2002, 110 (2), 371-376

6. VERGISON, A., TUERLINCKX, D., VERHAEGEN, J., MALFROT, A.: Epidemiologic Features of Invasive Pneumococcal Disease in Belgian Children: Passive Surveillance Is Not Enough. *Pediatrics*, 2006, 118(3), 801-809.

7. CAPDEVILA, O., PALLARES, MD., GRAU, I., et al.: Pneumococcal Peritonitis in Adult Patients. *Arch Intern Med* 2001 161: 1742-1748.

8. GIRNER, LB., MASON, ED., TAN, TQ.: Pneumococcal endocarditis in children. *Clin Inf Dis* 2004 38, 1273-1278.

9. ADA, G. Vaccines and Vaccination. *N Engl J Med*, 2001, 345, 1042-1053.

10. PRYMULA, R.: Vaccinum pneumococcale sacharidicum conjugatum. *Remedia* 2006;16: 27-36.

11. PRYMULA, R.: Současný pohled na konjugované pneumokokové vakcíny. *Klin mikrobiol inf lék* 2006;12(3): 98-102.

12. BERAN, J., HAVLÍK, J.: Pneumokokové nákazy a možnosti očkování proti nim. *Maxdorf* 2006

13. BLACK, S., SHINEFIELD, H., BARTER, R. et al.: Postlicensure Surveillance for Pneumococcal Invasive Diseases after Use of Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J* 2004 23: 485-489.

14. PRYMULA, R., PEETERS, P., CHROBOK, V. et al.: Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media cause by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomized double-blind efficacy study. *Lancet* 2006 367:740-748.

15. MUSHER, DM. *Streptococcus pneumoniae*: in Mandell, Douglas and Bennets Principles and practise of infectious diseases. Churchill Livingstone, Fifth Ed. 2000 2128-2147.

16. WHITNEY, CG. et al.: Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003 348: 1737-1746.

17. LEXAU, CA. et al.: Changing epidemiology of invasive

pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005; 294:2043-2051.

18. WANTPREEYA, P. et al.: Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of *S. pneumoniae* causing invasive disease in Thai children younger than 5 years old, 2000-2005. *Vaccine* 2007, 25: 1275-1280.

19. ESKOLA, J. et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N.Engl.J.Med.*

2001;344(6):403-9.

20. COHEN, R., LEVY, C. et al: Impact of pneumococcal conjugate vaccine and of reduction of antibiotic use on nasopharyngeal carriage of nonsusceptible pneumococci in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis* 2006; 25 (11):1001-1007

21. MUSHER, DM.:Pneumococcal vaccine- direct and indirect ("herd") effects. *N Engl j Med.* 2006; 354 (14): 1522-1524.

22. HADDY, RI et al.: Comparison of incidence of invasive

*Streptococcus pneumoniae* disease among children before and after introduction of conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2005; 24(4): 320-323.

MUDr. Zuzana Blechová  
I. infekční klinika 2. LF UK  
Budínova 2, Praha 8, 180 81  
Tel.: 266 082 712  
e-mail: blechovz@fnb.cz

### Pneumokokové infekce

**Původce:** *Streptococcus pneumoniae* je součástí běžné flóry nosohltanu u 5–10 % dospělých osob a nejméně 20–40 % dětí, celosvětově významný faktor morbidity a mortality.

**Charakteristika pneumokokových infekcí:** Neinvazivní infekce – 40 % akutních zánětů středního ucha, recidivujících u třetiny dětí, sinusitidy, akutní exacerbace chronické bronchitidy, bronchopneumonie (ve 20–30 % s bakteriemii).

Invazivní pneumokokové infekce – *Str. pneumoniae* je zachycen z krve nebo jiného, primárně sterilního biologického materiálu (likvor, punktát, bronchoalveolární laváž). Bakteriémie mohou být okultní, častěji u dětí do tří let věku. Jako fulminantní sepse s přechodem do septického šoku, Waterhousův-Fridrichsenův syndrom, může probíhat u nemocných s asplenií a imunodeficitem. Pneumonie s bakteriemii – nejčastější původce empyému u dětí, obvykle lobární postižení, pleuropneumonie s fluidothoraxem. Purulentní meningitida – většinou sekundární, u dospělých nejčastější původce (bakteriémie asi v 80 %). Primární pneumokoková peritonitida – postihuje děti s nefrotickým syndromem, mladé ženy s infekcemi v pánevní oblasti, cirhotiky. Další vzácné manifestace: hemolyticko-uremický syndrom, endokarditidy, purulentní perikarditidy, septické artritidy, osteomyelitidy obratlů.

**Lék volby:** neinvazivní pneumokokové infekce – amoxicilin v dávce 60–90mg/kg/den, dospělí 3–4,5g/den ve 3 denních dávkách; invazivní infekce – benzylpenicilin G nebo cefalosporiny

#### **Registrované očkovací látky:**

**Prevenar** – výrobce Wyeth (balení 1 – 10 dávek)

**Složení:** obsahuje 4 µg sérotypu 6B a 2 µg sérotypů 4, 9V, 14, 18C, 19F, 23F. Každý z nich je konjugován s nosným proteinem CRM 197 a adsorbován na fosforečnan hlinitý.

**Indikace:** Aktivní imunizace proti invazivním onemocněním a otitidám, způsobeným vakcinačními sérotypy *Str. pneumoniae*. Určena pro děti od 2 měsíců do 2 let a pro dosud neočkované děti od 2 do 5 let zejména s vysokým rizikem infekce, s primárními a sekundárními imunodeficity, po transplantaci kmenových buněk, s asplenií, s chronickými poruchami respiračního traktu, s recidivujícími otitidami, s implantovaným kochleárním aparátem, po meningitidách a sepsích. Indikace úhrady státem ve vyhlášce č. 537/2006. **Dávkování:** vakcína se podává intramuskulárně do anterolaterální strany stehna u kojenců, deltového svalu u malých dětí. Děti od 2 do 6 měsíců: 3 dávky s odstupem minimálně měsíce, 4. dávka ve druhém roce. Děti ve věku 7–11 měsíců – 2 dávky s přestávkou 1 měsíc, 3. dávka ve 2. roce života. Děti ve věku 12–23 měsíců 2 dávky s odstupem minimálně 2 měsíce. U dětí starších dvou let 1 dávka. **Kontraindikace:** přecitlivělost na vakcinační či pomocnou látku nebo difterický toxoid.

**Interakce:** Vakcínu lze podávat současně s jinými vakcínami určenými pro děti, ale aplikovat každou do jiného místa, event. lze při současné aplikaci s hexavakcínou podat antipyretika. **Nežádoucí účinky:** reakce v místě vpichu, horečka, méně často gastrointestinální obtíže, velmi vzácně křeče, lymfadenopatie, alergické reakce.

**Pneumo 23** – výrobce Pasteur-Merieux (balení 1 – dávka á 0,5ml)

**Složení:** vakcína z purifikovaných kapsulárních polysacharidů, obsahuje po 25 g sérotypů 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F

**Indikace:** Aktivní imunizace osob s rizikem respiračních pneumokokových infekcí starších 2 let. Určena pro osoby starší 65 let a starší osoby žijící v ústavech, nemocné s chronickým kardiovaskulárním, respiračním, jaterním nebo renálním onemocněním, s diabetem mellitus nebo s likvoreou. Imunosuprimované osoby, s funkční nebo anatomickou asplenií, s hematologickými nemocemi a personál ošetřující tyto osoby. **Dávkování:** jedna dávka vakcíny subkutánně nebo intramuskulárně, nejlépe do m. deltoideus. Přeočkování se provádí u osob s trvajícím rizikem za 5 let. **Kontraindikace:** přecitlivělost na vakcinační či pomocnou látku. **Nežádoucí účinky:** reakce v místě vpichu, u 2 % systémové reakce, horečka, vzácně artralgie, lymfadenopatie, alergické reakce. Interakce: lze podávat současně s vakcínou proti chřipce, aplikovat do dvou různých míst.

## Břišní tyfus a současné možnosti prevence

MUDr. Helena Ambrožová, Ph.D.

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

### Souhrn:

**Břišní tyfus je závažné horečnaté onemocnění importované obvykle z endemických oblastí. Nejvyšší výskyt je v rozvojových zemích zejména na indickém subkontinentu, jihovýchodní Asii, Africe a Střední a Jižní Americe. V České republice je obvykle hlášeno do pěti případů ročně, v roce 2006 byl výskyt vyšší – celkem devět případů. Jedná se o výlučně lidské onemocnění s přenosem fekálně kontaminovanou vodou, potravinami, předměty, je možný i přímý přenos mezi lidmi. V klinickém obraze dominuje horečka, bolesti hlavy, břicha, hepatosplenomegalie. V diagnostice je rozhodující průkaz etiologického agens (*Salmonella enterica* sérovar Typhi) kultivací z krve, moči, stolice, kostní dřeně, používá se i sérologické vyšetření (Widalova reakce). Ve světě narůstá počet multirezistentních kmenů, lékem volby u dospělých jsou chinolony, lze použít i cefalosporiny III. generace, u citlivých kmenů i ampicilin, cotrimoxazol a chloramfenikol. V České republice jsou registrovány dvě vakcíny obsahující Vi polysacharid – Typherix a Typhim Vi. Základní očkování se provádí jednou dávkou, přeočkování po 3 letech. Očkování poskytuje ochranu před onemocněním asi v 80 %.**

**Klíčová slova:** břišní tyfus, *Salmonella enterica* sérovar Typhi, incidence, přenos, klinický obraz, léčba, očkování

### Summary:

**Typhoid fever is severe febrile illness usually imported from endemic areas. The highest occurrence is in developing countries, esp. Indian subcontinent, Southeast Asia, Africa and Central and South America. Less than five cases are usually reported in the Czech Republic every year, in the year 2006 the occurrence was higher - nine cases. Typhoid fever occurs only in humans, transmission is fecal oral by contaminated water, food, fomites or person - to - person spread. Fever, headache, abdominal pain, hepatosplenomegaly rank among the most important symptoms in clinical picture. Detection of etiologic agent (*Salmonella enterica* serovar Typhi) by blood culture, stool and urine culture, bone marrow culture dominates in diagnosis, serology (Widal's reaction) can be used. The number of multiresistant strains has been increased in the recent years in the world, fluoroquinolones are drug of choice. Two Vi - polysaccharide vaccines are registered in the Czech Republic - Typherix and Typhim Vi. The basic vaccination is single dose, booster after three years. Protection is about 80%.**

**Key words:** typhoid fever, *Salmonella enterica* serovar Typhi, incidence, transmission, clinical picture, treatment, vaccination

### Úvod

Břišní tyfus je onemocnění vyvolané bakterií *Salmonella enterica* sérovar Typhi, jinak též *Salmonella typhi*. Název tyfus pochází z řečtiny (typhos = mlha, dým) a souvisí s klinickým obrazem tyfu, jehož součástí může být zmatenost či poruchy vědomí. Tyfus provází lidstvo od nepaměti, odhaduje se, že tato bakterie je stará kolem 50 000 let (14). Až do 19. století však byl tyfus často zaměňován s jinými horečnatými onemocněními s poruchami vědomí. V r. 1829 P. C. A. Louis v Paříži odlišil toto onemocnění od jiných horečnatých stavů na podkladě postižení slezi-

ny a střevních lymfatických uzlin. Popsal rovněž některé klinické příznaky a komplikace tyfu jako tyfovou roseolu, enteroragii a perforaci střeva. Odlišením tyfu od jiných infekcí se zabýval kolem r. 1850 i W. Jenner, který objevil pro tyfus typický patologický nálezy v Peyerských plátech a mezenterálních uzlinách a všiml si i imunity proti další atace tyfu po proděláním onemocnění. Známý, dosud v anglické literatuře užívaný termín „enteric fever“ navrhl v r. 1869 Wilson podle postižení střeva. Typickou teplotní křivku u tyfu popsal Wunderlich v r. 1870. První krok k poznání přenosu onemocnění učinil

Budd v r. 1873, který objevil možnost přenosu tyfových salmonel kontaminovanými potravinami, vodou a předměty. V r. 1880 Eberth pozoroval poprvé původce onemocnění v mikroskopických preparátech z mezenterálních uzlin (Eberthella typhi), v r. 1884 ho poprvé izoloval Gaffkey v Německu ze sleziny nemocných. V r. 1896 Widal zjistil, že rekonvalescentní sérum pacientů po tyfu aglutinuje živé kmeny *Salmonella typhi*. Po svém objeviteli nazvaná Widalova reakce se v sérologické diagnostice tyfu používá dodnes. Od 20. let 20. století se Kauffman a White věnovali klasifikaci salmonel



podle tělového O antigenu. V jejich dodnes používaném schématu byla *Salmonella typhi* zařazena do skupiny D. V r. 1948 Woodward poprvé úspěšně léčil tyfus chloramfenikolem a zahájil tak éru antibiotické léčby břišního tyfu (5).

*Salmonella typhi* je gramnegativní nesporulující bakterie tyčinkovitého tvaru o velikosti 2–3 × 0,4–0,6 mikrometru z čeledi Enterobacteriaceae. Stejně jako další salmonely se skládá z tělového O antigenu, kapsulárního Vi antigenu a bičíkového H antigenu (antigenní struktura 9,12;Vi;d). Jako ostatní salmonely je ničena silně kyselým pH, naopak u lidí s poruchou žaludeční acidity či pacientů užívajících antacida může snadněji dojít k nákaze.

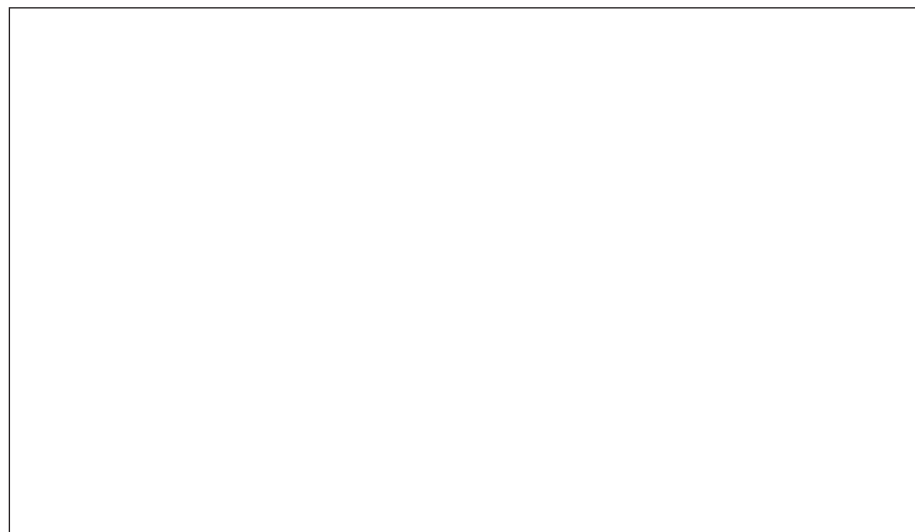
### Epidemiologie

Břišní tyfus je výlučně lidské onemocnění, které představuje ve světě i v současné době závažný zdravotní problém. Na rozdíl od dřívějšíka je však jeho výskyt omezen hlavně na rozvojové země v subtropickém a tropickém pásmu, zatímco v rozvinutých zemích je výskyt podstatně menší a prakticky všechny případy jsou importované (7). Nebylo tomu tak však vždy. V 18.–20. století v Evropě i USA byl břišní tyfus průvodcem válek, kdy vyvolával velké epidemie mezi vojáky i civilními obyvateli s vysokou mortalitou. V době občanské války v r. 1860 v USA onemocnělo 80 000 vojáků a 30 000 zemřelo, v r. 1870 za války mezi Francií a Německem onemocnělo 70 000 vojáků, z nichž zemřelo 9000 (5). V burské válce na přelomu 19. a 20. století si tyfus vyžádal 8000 obětí mezi britskými vojáky. I na počátku I. světové války umíraly na tyfus tisíce vojáků, ale po zahájení očkování v r. 1916 se počet nemocných významně snížil. Běžnou nemocí byl tyfus i v Československu za první republiky, kdy bylo ročně hlášeno 7000–10 000 nemocných s mortalitou 10–15 %. I za druhé světové války byl výskyt břišního tyfu vysoký, docházelo k velkým epidemiím v souvislosti s kontaminací zdrojů pitné vody v různých zemích, např. v Německu (5), častou příčinou smrti byl i u vězňů v koncentračních táborech.

Postupné zlepšování hygienické úrovně a zavedení zásobování pitnou vodou z vodovodní sítě vedlo v Evropě a Severní Americe po 2. světové válce k rychlému poklesu počtu případů. V posledních letech je v České republice počet onemocnění tyfem obvykle do pěti ročně, v loňském roce díky hospitalizaci 6 čínských běženců na Infekční klinice FN Na Bulovce stoupl tento počet na devět. V naprosté většině se u nás i v Evropě jedná o importy (4). Nákazy z domácích zdrojů (bacilonosiči) jsou možné, ale zcela ojedinělé. V USA je ročně hlášeno kolem 300 případů, v naprosté většině se jedná o importy, a to především z Mexika a Indie. Celkový počet případů ve světě se odhaduje na 16–33 milionů ročně, úmrtí na tyfus je kolem 600 000 (13, 34). Tyfus je endemický v řadě rozvojových zemí, kde vyvolává velké epidemie. Je tomu tak zejména v Asii na indickém subkontinentu s incidencí 900/100 000 (25), v jihovýchodní Asii (Čína, Thajsko, Vietnam, Indonésie aj.), dále v Africe, velký výskyt hlásí i střední a Jižní Amerika, především Mexiko, Peru, Chile a Haiti (Obr. 1). Při jedné z posledních velkých epidemií v Demokratické republice Kongo

vadné pitné vody, nevhodným zacházením s odpady a špatnou zdravotní péčí. Rovněž časté války a konflikty v těchto oblastech přispívají k dalšímu šíření tyfu. Zdrojem onemocnění je nemocný člověk či bacilonosič. K nákaze dochází nejčastěji požitím fekálně kontaminované vody či potravin, méně častý je přímý fekálně-orální přenos mezi lidmi. Byly popsány i profesionální nákazy zdravotníků a laboratorních pracovníků. Při nákaze kontaminovanou vodou bývá počet požitých bakterií nižší než při nákaze potravinami. Výsledkem je nižší attack rate a onemocnění má delší inkubační dobu, než je tomu u nález kontaminovanými potravinami. Inkubační doba se pohybuje obvykle mezi 5–24 dny (průměrně 7–14 dnů) a závisí na množství požitých bakterií a imunitě pacienta.

Onemocnění velmi podobná břišnímu tyfu, ale obvykle s lehčím průběhem mohou vyvolat i paratyfové salmonely. Jedná se o *Salmonella paratyphi A*, *Salmonella paratyphi B* (*Salmonella schotmüllerii*) a *Salmonella paratyphi C* (*Salmonella hirschfeldii*). Paratyfy se vyskytují v tropech a subtropích, časté jsou např. ve Středomoří, Asii (zejména Indie, Čína), Mexiku a v poslední době se zvyšuje



Obr. 1 Výskyt břišního tyfu ve světě (převzato z [www.medpharm.cz](http://www.medpharm.cz))

v letech 2004–2005 onemocnělo tyfem 42 564 osob, 214 zemřelo a 696 mělo střevní perforaci s peritonitidou (34). Vysoký výskyt je způsoben špatnou hygienickou a sociální úrovní v těchto oblastech, zejména přelidněním, nedostatkem nezá-

počet případů importovaných do rozvinutých zemí. Očkování proti paratyfům zatím není možné, ale uvažuje se o vývoji kombinované vakcíny proti tyfu a paratyfům.

### Patogeneze

Po požití *Salmonella typhi* nejprve invaduje do sliznice střeva, poté se dostává do makrofágů a šíří se do mezenterálních uzlin. Následuje primární bakteriemie, kdy se hematogenní a lymfatickou cestou dostává do retikuloendoteliálního systému, kde se nachází intracelulárně. Poté dochází k sekundární bakteriemii spojené s klinickými projevy (34). V Peyerských plátech se vytvářejí vředy, které se během onemocnění čistí a posléze hojí. *Salmonella typhi* má zvláštní afinitu ke žlučníku, kde má infekce tendenci k chronicitě zvláště u lidí s patologickými změnami na žlučníku.

### Klinický obraz

Břišní tyfus obvykle probíhá pod obrazem nejasného těžkého systémového horečnatého onemocnění většinou u lidí s cestovatelskou anamnézou po návratu z endemických oblastí. V rozvojovém světě jsou postiženy hlavně děti a mladí lidé mezi 5–25 lety (34), u dětí mladších než 5 let bývá průběh netypický. Mortalita se nyní ve světě pohybuje průměrně kolem 1 %, významně poklesla s rozšířením antibiotické terapie (34). V předantibiotické éře byla kolem 15 %. Existují však velké regionální rozdíly, v některých rozvojových zemích Asie a Afriky se u infekcí multirezistentními kmeny počet úmrtí pohybuje mezi 30–50 % (1, 6). Není-li pacient léčen antibiotiky, trvá onemocnění celkem 4 týdny. Může mít celou řadu příznaků, které však nejsou konstantní, a klinický obraz tak někdy může být i chudý. Ještě před horečkou se mohou objevit nespecifické příznaky jako nechutenství, kašel, bolesti v krku, bolesti hlavy (odtud český název tyfu „hlavnička“), anorexie, myalgie, závratě, slabost, mrazení či pocení. Téměř všichni pacienti mají horečku, ale někdy se vyskytnou i případy bez ní. V prvním týdnu onemocnění teplota schodovitě stoupá, ve druhém a třetím týdnu je pacient febrilní (38–40 °C), ale horečka bez použití antipyretik kolísá během dne maximálně o 1 °C (tzv. febris continua). V posledním týdnu pak horečka postupně klesá. Je-li však pacient léčen antibiotiky, pak dochází k poklesu

horečky velmi rychle, obvykle během několika dnů. Z dalších příznaků se může objevit konjunktivitida, krční lymfadenopatie, jazyk může být hnědě povleklý a čistí se ve tvaru V nebo W. Poměrně často se vyskytuje i relativní bradykardie (asi v 50 % případů, počet pulzů neodpovídá horečce) a hypotenze. Bývá i hepatosplenomegalie (průměrně v 50 % případů) a bolesti břicha s maximem v místě největšího postižení, tj. v ileocekální oblasti (20–40 %). Na kůži hrudníku se asi ve 30 % případů ve 2. týdnu onemocnění objevuje tzv. tyfová roseola – nečetný, mnohdy nenápadný makulopapulózní exantém růžovočervené barvy velikosti čočky. Gastrointestinální příznaky nejsou v současné době u tyfu pravidlem (jen u 20–40 % pacientů). Část pacientů má průjem, který však obvykle předchází horečku, 10–38 % pacientů má spíše obstipaci. K průjmu inklinují zejména HIV + pacienti a kojenci do 1 roku. Zvracení není typické. Zejména u infekcí způsobených multirezistentními kmeny bývají časté poruchy vědomí (5–10 % případů) projevující se apatií, křečemi, zmateností a oblužeností, kdy pacient může trhat prádlo a šaty, až komatózními stavy. Mozkomíšní mok je přitom v normě. Vedle multirezistentních kmenů může vést k těžkému průběhu také nízký věk (pod 1 rok), imunodeficit pacienta, abnormality žlučových a močových cest, např. cholecystolitíza a nefrolitiáza a poruchy retikuloendotelového systému (malárie, hemoglobinopatie, schistosomóza, bartonelóza, histoplazmóza ap.). Naopak u očkovanych osob může být průběh lehčí, mitigovaný. Komplikace se objevují zejména u neléčených pacientů a u dětí mladších jednoho roku obvykle ve třetím a čtvrtém týdnu onemocnění. Z celé řady možných komplikací jsou nejzávažnější enteroragie a perforace střeva s následnou sterkorální peritonitidou (mortalita 10–32 %), dále myokarditida, perikarditida, endokarditida, vzácně může být i cholecystitida včetně nekrotizující, hepatitida, pankreatitida, osteomyelitida, alopecie, orchitida, pneumonitida, glomerulonefritida či lokalizované abscesy různých orgánů. Po proděláním tyfu může i několik měsíců přetrvávat slabost, ztráta tělesné hmotnosti, asi u 10 % nemocných dochází

zí k relapsu nejčastěji kolem 30. dne po začátku onemocnění. Není-li tyfus u těhotné léčen antibiotiky, pak může dojít k samovolnému potratu či smrti plodu. V krevním obraze je u tyfu typický nález leukopenie s aneosinofilií, bývá anemie a trombocytopenie, při biochemickém vyšetření pak zvýšení transamináz a proteinurie. Není-li tyfus léčen antibiotiky, pak mohou nemocní v rekonvalescenci vylučovat salmonely stolicí, močí či píštlemi po osteomyelitidě. Ve 3 měsících se jedná asi o 10 % pacientů, chronické nosičství (déle než 1 rok) se objevuje u 1–4 %. Jedná se zejména o pacienty s postižením žlučníku a ledvin, častější výskyt je u žen. Počet nosičů v České republice je však dnes velmi nízký, jedná se většinou o staré lidi, kteří prodělali tyfus ještě v předantibiotické éře. Při rychlé a správné terapii břišního tyfu dnes k nosičství prakticky nedochází. V diferenciální diagnostice břišního tyfu připadají v úvahu další importované febrilní stavy s hepatosplenomegalií a bolestmi břicha, jako je malárie, horečka dengue, amébový jaterní absces či viscerální leishmanióza. Často se ale stává, že příčinou febrilního stavu u cestovatele je některá z i u nás běžných infekcí, případně se může jednat i o neinfekční příčinu (hematologické malignity, kolagenózy aj).

### Diagnostika

V diagnostice břišního tyfu je rozhodující průkaz etiologického agens kultivací. Je možné provést hemokulturu, kultivaci kostní dřevě, stolice, moči, duodenální šťávy, salmonely je možné zachytit i z makulopapul při tyfové roseole. Naděje na záchyt patogena však není vždy stejná, jednotlivé metody mají jednak různou senzitivitu, ale záchyt závisí i na týdnu onemocnění v souvislosti s pohybem tyfové salmonely organizmem. Hemokultura bývá pozitivní v 50–70 %, a to hlavně na počátku onemocnění. Nižší citlivost souvisí s relativně malým množstvím mikrobů v krvi (9, 23). Naopak velmi úspěšná bývá kultivace z kostní dřevě (90 %), která však nepatří ke standardním vyšetřovacím metodám (34). K potvrzení diagnózy může pomoci

zejména u pacientů léčených pro nejasný febrilní stav antibiotiky, kdy hemokultury bývají negativní. Kultivace stolice mají podstatně nižší procento pozitivních výsledků, a to hlavně u dospělých (jen kolem 27 %), zatímco u dětí bývá pozitivita vyšší (kolem 60 %). Průkaz tyfové salmonely v moči je možný, ale obvykle ještě méně častý než ve stolici. Kultivace stolice a moči bývá pozitivní spíše později od počátku onemocnění – od druhého až třetího týdne. Vedle průkazu antigenu se provádí sérologické vyšetření k průkazu protilátek proti tělovým, kapsulárním a bičíkovým antigenům. Klasickým aglutinačním testem je Widalova reakce, titry začínají stoupat od druhého týdne onemocnění. První stoupají protilátky proti tělovým O antigenům, brzy po nich protilátky proti bičíkovému H (d) antigenu a jako poslední se objevují protilátky proti kapsulárnímu Vi antigenu. Zatímco O a H protilátky dosahují stovkových titrů, kapsulární pouze desítkových. Dlouhodobé přetrvávání kapsulárních protilátek je typické pro chronické nosičství. Vedle klasické Widalovy reakce je komerčně vyráběna i řada rychlých testů k průkazu protilátek proti lipopolysacharidu či proteinu zevní membrány, např. Typhidot, Tubex (8). Tyto testy mají význam především v rozvojových zemích. Rozvíjí se i molekulárně-genetické metody (PCR), které jsou nejcitlivější, ale nejsou zatím běžně dostupné (3, 17).

## Léčba

Základem léčby břišního tyfu je podání antibiotik podle citlivosti (tab. 1). V endemických oblastech je obvykle preferováno krátkodobější ambulantní perorální podání antibiotik (21), v rozvinutých zemích u importovaných případů je většinou léčba dlouhodobější a za hospitalizace. I zde je léčba pokud možno perorální, u těžkých případů i parenterální, trvá obvykle 10–14 dní a antibiotikum se nasazuje dle citlivosti. Od roku 1948 se začal u břišního tyfu podávat s velkým úspěchem chloramfenikol, později i aminopeniciliny či cotrimoxazol. Již v 70. letech 20. století se však objevily v Indii a Mexiku kmeny rezistentní na chloram-

fenikol (26), v r. 1989 pak i kmeny multirezistentní (chloramfenikol, ampicilin, cotrimoxazol, rezistence kódována plazmidem) zejména v jihovýchodní Asii, na indickém subkontinentu a na Středním východě (22). Po zavedení léčby břišního tyfu chinolony se objevily v Asii (Indický subkontinent, Tádžikistán, Vietnam) i kmeny rezistentní na chinolony (rezistence kódována chromozomálně a plazmidem, 32), později byla vzácně popsána

terapie cefalosporiny III. generace (nejčastěji ceftriaxon, cefotaxim). Ceftriaxon se podává u dospělých v dávce 1–2 g denně, u dětí je dávka 60 mg/kg/den, účinnost je kolem 95 %, rychlost poklesu horečky je srovnatelná s chinolony. U citlivých kmenů lze podat i dnes dříve používaná antibiotika, tj. aminopeniciliny, cotrimoxazol či chloramfenikol. Léčba však musí být delší (14–21 dnů), bývá i vyšší počet relapsů, některá antibiotika mohou mít

**ANTIBIOTICKÁ LÉČBA NEKOMPLIKOVANÉHO BŘIŠNÍHO TYFU**

Lék volby	Antibiotikum	Doba podávání	Způsob podávání
	FLUOROCHINOLONY – ciprofloxacin, ofloxacin	7 – 14 dní	p.o.
	CEFALOSPORINY III. generace	10 – 14 dní	i.v.
Alternativa (dle citlivosti)	COTRIMOXAZOL	10 – 14 dní	p.o.
	AMPICILIN	10 – 14 dní	p.o.
	CHLORAMFENIKOL	14 – 21 dní	p.o.
	AZITHROMYCIN	7 dní	p.o.

Tab. 1

i rezistence k cefalosporinům III. generace po jejich zavedení do léčby břišního tyfu. Počet multirezistentních kmenů během let kolísal, ale v poslední době je popisovaná rezistence v Asii vysoká (15, 30). V Jižní Americe a v Africe je výskyt multirezistentních kmenů podstatně nižší, ale jsou rovněž popisovány (2). Multirezistentní kmeny bývají necitlivé na kyselinu nalidixovou a lze u nich očekávat selhání terapie fluorochinolony (13, 24). Přes uvedené skutečnosti jsou fluorochinolony v současné době lékem volby břišního tyfu. Ve srovnání s ostatními antibiotiky mají vysokou koncentraci ve žluči a v makrofázích, mají i velmi rychlý klinický efekt, horečka klesá do 4 dnů, účinnost je až 98% (20). Oproti ostatním antibiotikům mají i menší počet relapsů a chronického nosičství. Vzhledem k možným vedlejším účinkům se používají až u pacientů nad 17 let, ale v endemických oblastech jsou dobré výsledky i u dětí a těhotných žen. Nejčastěji se používá ciprofloxacin, případně ofloxacin, ale dobré zkušenosti jsou i s levofloxacinem či pefloxacinem (18, 30). Běžná dávka ciprofloxacinu či ofloxacinu je 15 mg/kg/den ve 2 dávkách po 12 hodinách, u pacientů s rezistencí na kyselinu nalidixovou lze podat vyšší dávku ciprofloxacinu 20 mg/kg/den ve 2 dávkách po 12 hodinách po delší dobu. V případě rezistence na chinolony, neúspěchu léčby chinolony či u těžkých tyfů u dětí je doporučována parenterální

závažné vedlejší účinky (aplastická anemie u chloramfenikolu). Chloramfenikol se podává u dospělých v dávce 4x 500 mg denně, ampicilin 4x 1 g denně, cotrimoxazol 2x 960 mg denně. Je možná i úspěšná léčba tyfu azithromycinem (u dospělých 500 mg denně 7 dní) při rezistenci na chinolony, možné je i podání u dětí. Vedle antibiotické léčby je třeba dostatečná rehydratace a léčba komplikací, např. chirurgické řešení perforace či podávání kortikoidů u těžkých průběhů s neurologickými projevy (dexamethason v počáteční dávce 3 mg/kg i.v., dále 1 mg/kg po 6 hodinách celkem 2 dny). Nosičství po tyfu je možné léčit jen antibiotiky v případě normálního nálezu na žlučových cestách nebo kombinací operace (obvykle cholecystektomie) a antibiotické léčby. U citlivých kmenů je doporučován amoxicilin v dávce u dospělých 3x 1 g denně a u dětí v dávce 100 mg/kg po dobu 3 měsíců, cotrimoxazol u dospělých 2x 960 mg po stejnou dobu nebo ciprofloxacin 2x 750 mg po dobu 4 týdnů. Úspěšnost léčby je vyšší než 80 %. Výhodou amoxicilinu je vysoká koncentrace ve žluči, u fluorochinolony pak vedle této výhody přistupuje ještě velmi dobrý průnik do buněk.

## Prevence

V prevenci břišního tyfu v endemických

oblastech je rozhodující zlepšení socioekonomických podmínek obyvatelstva, které může zabránit fekálně-orálnímu přenosu onemocnění. Jedná se zejména o dostatečné zásobování nezávadnou vodou a správné zacházení s odpadními vodami a splašky. Kromě toho je potřebná i správná a dostatečná léčba nemocných a nosičů. U cestovatelů z rozvinutých zemí do endemických oblastí je vedle vakcinace nutné především zabránit požití kontaminované vody a potravin, pít jen balenou vodu v originálních láhvích a nutná je i opatrnost při stravování – rizikové je zejména stravování u místních obyvatel. Strava by měla být dostatečně tepelně upravená, ovoce a zelenina by neměly být omývány vodou z neznámého zdroje a měly by se oloupat. Při výskytu tyfu v České republice je nařízena ze zákona hospitalizace na infekčním oddělení (obvykle po dobu 35 dnů), případní bacilonosiči jsou sledováni a kontrolováni hygienickou službou.



### Aktivní imunizace proti tyfu

Vakcinace proti tyfu je doporučována cestovatelům do endemických zemí, a to hlavně těm, u kterých je vysoké riziko možnosti nákazy – zejména na indický subkontinent, ale i do dalších rizikových oblastí, při cestách do malých měst a vesnic, ubytování v místních rodinách a požívání místní stravy a vody. Očkování je doporučováno i příbuzným chronických nosičů, kteří jsou s nimi v denním kontaktu, a laboratorním pracovníkům, kteří jsou běžně v riziku nákazy. Očkování by mělo být zvaženo i u dětí jedoucích do endemických oblastí s výskytem multirezistentních kmenů. Naopak pro lidi z rozvinutých zemí, kteří žijí dlouhodobě v endemických oblastech, není očkování doporučováno. Podobně je to u krátkodobých cest do endemických oblastí, kdy není přílišná pravděpodobnost nákazy – např. obchodní cesty ap. Ani jedna z vakcín nezaručuje v současné době stoprocentní ochranu, a není proto doporučována pro široké celosvětové užití. Účinnost se pohybuje obvykle mezi 50–80 %. Zejména při vysokém množství patogenů v kontaminované potravě může dojít

k selhání vakcíny, jsou známy případy břišního tyfu u očkováných osob.

Očkování proti tyfu má poměrně dlouhou historii. Počátek vývoje vakcín sahá až do konce 19. století, kdy byla připravena první celobuněčná vakcína z teplem inaktivovaných a fenolem konzervovaných bakterií (1896 Wright Anglie, Pfeiffer a Kole Německo). Přes řadu nežádoucích vedlejších účinků měla slušnou účinnost a byla používána zejména pro armádní účely. Besredkova perorální vakcína (1919) dosahovala lokální imunity pomocí inaktivovaných či atenuovaných kmenů *S. typhi*. Za 2. světové války byla v britské armádě poprvé použita celobuněčná alkoholem inaktivovaná vakcína (Felix, 1940), obdobná vakcína byla inaktivovaná formalinem. Zmrazením a rozmrazením kultur tyfových salmonel byly připravovány chemovakcíny (Grasset Polsko), pomocí trypsinu byl získáván extrakt z bakterií (Topleyova metoda, SSSR, Polsko). Ve stejných zemích byla připravena i lipopolysacharidová vakcína obsahující O antigen. Landryho Vi polysacharidová vakcína byla vyvinuta r. 1950 (5). Ani jedna z těchto vakcín však neměla dostatečnou protektivní účinnost. V dalších letech pokračoval vývoj jednak k subjednotkovým vakcínám na základě Vi polysacharidu (Wong 1979, Robins a Robinson 1984), jednak k atenuovaným živým vakcínám. V současné době je ve světě vyráběno několik vakcín proti tyfu (10). Jedná se buď o samostatné očkovací látky, nebo o kombinaci s hepatitidou A (tab. 2). Další vakcíny jsou vyráběny jen pro potřeby americké armády (teplem a fenolem inaktivovaná vakcína firmy Wyeth s řadou vedlejších účinků a selháváním při požití velkého množství mikrobů a dále acetone m inaktivovaná vakcína). Žádná z vakcín není účinná proti paratyfům ani proti onemocněním vyvolaným jinými salmonelami. Živá vakcína vede k tvorbě sekrečního IgA s imunitní odpovědí zprostředkovanou buňkami, inaktivovaná vakcína napodobuje přirozenou infekci s tvorbou anti-Vi protilátek. V České republice jsou v současné době registrovány a používány obě subjednotkové Vi polysacharidové vakcíny. Perorální živá vakcína u nás sice byla v minulosti používána, ale v současné době není registro-

vána a nedovází se. Registrovány a používány nejsou ani kombinované vakcíny.

1. Živá perorální vakcína **Vivotif** (Instituto Sieroterapico Berna) obsahuje atenuovaný kmen *Salmonella typhi* Ty 21a s obsahem ne méně než  $2 \times 10^9$  živých buněk v 1 kapsli. Používá se u dětí od 6 let, dospělých i seniorů. Kompletní očkování zahrnuje podání celkem tří kapslí – po jedné 1., 3. a 5. den. Jestliže nejsou podány všechny tři kapsle, nelze očekávat optimální imunitní odpověď. Ani při dodržení schématu však nejsou všichni očkování plně chráněni, a měli by proto dodržovat všechna opatření k omezení možnosti nákazy, zejména požití kontaminované vody a potravin. Ochrana proti tyfu nastupuje průměrně 7–10 dní po třetí dávce, pohybuje se mezi 43–96 % a trvá alespoň 3 roky (27). V případě cesty z neendemických zemí do oblastí, kde je tyfus endemický, je doporučován roční booster sestávající ze 3 dávek. V USA je doporučováno schéma sestávající z podání 4 kapslí obden a přeočkování až po 5 letech. Kapsle se podávají 1 hodinu před jídlem se studeným či vlažným nápojem, je třeba je rychle spolknout nerozkousané. Kontraindikací podání Vivotifu je přecitlivělost na některou složku vakcíny či na předchozí podání. Vzhledem k tomu, že se jedná o živou vakcínu, nelze ji podávat ani lidem s vrozenou či získanou poruchou imunity včetně pacientů HIV + a pacientů na imunosupresivní terapii, osobám s akutním horečnatým onemocněním či gastrointestinálním onemocněním. Vliv podání vakcíny na poškození plodu či vylučování v mateřském mléce není znám, proto podání u těhotných či kojících žen musí být zvaženo a je doporučováno jen tehdy, je-li opravdu nutné. Sulfonamidy či antibiotika mohou ovlivnit bakteriální složku vakcíny, proto by vakcinovaní neměli být léčeni antibiotiky alespoň 3 dny po poslední dávce Vivotifu. V případě nutnosti současného podávání antimalarické profylaxe může být společně s Vivotifem podáván atovaquon a proguanil. Meflochin by měl být podáván v odstupu alespoň 12 hodin, protože může inhibovat růst *Salmonella typhi* in vitro a jeho současné podání s vakcínou proti tyfu by mohlo negativně ovlivnit účinek vakcíny. U ostatních antimalarik by



měl být odstup až 3 dny mezi poslední dávkou Vivotifu a první dávkou antimalarické profylaxe. Vivotif může být podáván současně s některými dalšími živými oslabenými vakcínami (žlutá zimnice a perorální vakcína proti poliomyelitidě). Vakcína může mít četné vedlejší účinky. Časté (1 : 10 – 1 : 100) jsou gastrointestinální potíže jako průjem, nauzea, zvracení, bolesti břicha, mohou být i chřipkovité potíže, horečka, bolesti hlavy, rash. Vzácně (méně než 1 : 10000) se vyskytly artralgie, myalgie, parestezie, závratě, nevolnost, třes, únavnost, anafylaktická reakce a některé kožní projevy (urtika, pruritus, exantém). Expirace je 12 měsíců od data balení, tablety musí být uchovávány v lednici při 2–8 °C. Vakcína je registrovaná v 56 zemích Evropy, Asie, Afriky a obou Amerikách.

2. Parenterální subjednotková Vi polysacharidová vakcína je vyráběna pod názvem Typherix (GlaxoSmithKline) a Typhim Vi (Sanofi Pasteur MSD). Tyto vakcíny jsou nyní registrovány ve více než 92 zemích pěti kontinentů a jsou ve světě nejpoužívanější (11). Další Vi polysacharidová vakcína se vyrábí v Číně jen pro místní potřebu a byla úspěšně zkoušena (4).

a) Vakcína **Typherix** s fenolem obsahuje v 1 dávce (0,5 ml) 25 mikrogramů Vi polysacharidu *Salmonella typhi* a je určena pro imunizaci dětí starších 2 let a dospělých (polysacharidové vakcíny mají obecně nižší imunogenitu u dětí mladších 2 let). Vakcína by měla být podána nejpозději 2 týdny před odjezdem do rizikových oblastí, podává se jedna dávka (0,5 ml) i.m. do m. deltoideus bez ohledu na věk. V případě přetrvávání rizika nákazy se doporučuje přeočkovat jednou dávkou nejpозději do 3 let po první dávce. Kontraindikací podání je přecitlivělost na některou složku vakcíny či předchozí dávku, neměly by se očkovat ani osoby s těžkým febrilním onemocněním, opatrnosti je třeba při očkování osob s trombocytopenií či krvácením. U pacientů s imunodeficiencí či imunosupresivní terapií nemusí být imunitní odpověď dostatečná. Vakcína může být podávána u osob nad 18 let společně s inaktivovanou vakcínou proti hepatitidě A (Havrix Monodose 1440) do obou paží. Vliv na plod a kojené děti není znám, proto by očkování mělo být zvažováno jen v přípa-

dě vysokého rizika infekce. Z vedlejších reakcí byly popsány v klinických studiích po první dávce nejčastěji lokální reakce v místě vpichu (otok, zarudnutí, bolestivost, četnost do 7 %), dále se v 1–3 % vyskytly horečka, bolesti hlavy, nevolnost, nauzea, svědění kůže, velmi vzácně pak anafylaktické reakce a urtika. V klinických studiích byla zjišťována imunitní odpověď, 2 týdny po aplikaci 1. dávky byla sérokonverze 95 %, po 2 letech 61 % a po 3 letech 46 % (28). Expirace je 2 roky, vakcína musí být uchovávána v lednici při teplotě 2–8 °C, před upotřebením je třeba protřepat.

b) Vakcína **Typhim Vi** se v mnohém podobá předchozí vakcíně. Je rovněž s fenolem a každá dávka 0,5 ml obsahuje také 25 mikrogramů purifikovaného Vi kapsulárního polysacharidu *Salmonella typhi*. Je určena dětem nad 18 měsíců a dospělým (29). Bez ohledu na věk se podává jedna dávka hluboko s.c. či i.m., v případě přetrvávajícího rizika nákazy je doporučován booster po 3 letech. Kontraindikací je akutní infekční onemocnění a přecitlivělost na vakcínu či její složky. V těhotenství a u kojících matek by vakcína neměla být běžně užívána, jen při výrazné převaze rizika onemocnění nad případnými vedlejšími účinky. Vedlejší účinky jsou obvykle lehké a krátkodobé. Jedná se hlavně o lokální reakce s bolestmi, otokem a zarudnutím, z vzácnějších systémových reakcí se vyskytuje horečka, bolesti hlavy, nevolnost, artralgie, myalgie, nauzea, zvracení, průjem a bolesti břicha. Zcela vzácné jsou rash, pruritus, urtika, výjimečné astma či anafylaktická reakce. Expirace je 3 roky, vakcína musí být uchovávána v lednici při 2–8 °C, před upotřebením je třeba protřepat.

3. Z kombinovaných vakcín proti tyfu a hepatitidě A jsou komerčně vyráběny Hepatyrix (GlaxoSmithKline) a Viatim (Sanofi Pasteur MSD).

a) **Hepatyrix** obsahuje v jedné dávce (1 ml) 25 mikrogramů purifikovaného Vi polysacharidu *Salmonella typhi* a 1440 jednotek inaktivovaného purifikovaného viru hepatitidy A produkovaného na lidských diploidních buňkách. Podává se mladistvým nad 15 let a dospělým v jedné dávce (1 ml) i.m. do m. deltoideus nejpозději 2 týdny před rizikem expozice. Je-li nutná

dlouhodobější protekce proti hepatitidě A, je doporučováno přeočkování izolovanou inaktivovanou vakcínou proti hepatitidě A v době mezi 6–12 měsícem po očkování Hepatyrixem. Je možný i opačný postup – u lidí očkovaných inaktivovanou vakcínou proti hepatitidě A je v případě, že potřebují i ochranu proti tyfu, možný booster Hepatyrixem mezi 6.–12. měsícem po očkování proti hepatitidě A. Jsou-li nadále ohroženi tyfem, je možné i přeočkování jednotlivou dávkou Vi polysacharidové vakcíny proti tyfu každé 3 roky (12). Kontraindikací podání Hepatyrixu je přecitlivělost na předchozí dávku Hepatyrixu či monovalentních vakcín Havrix, Typherix či Typhim Vi. Dalšími kontraindikacemi jsou např. přecitlivělost na složky vakcíny (neomycin) nebo těžké akutní horečnaté onemocnění. Lehké onemocnění není kontraindikací očkování. Osoby imunodeficitní s nedostatečnou protilátkovou odpovědí někdy vyžadují podání dalších dávek, u pacientů HIV + je podání možné v závislosti na stupni jejich imunodeficiency. Předpokládá se, že společné podávání Hepatyrixu s jinými inaktivovanými vakcínami či vakcínou proti žluté zimnici je možné, ale nesmí se míchat v jedné stříkačce a musí se aplikovat na různá místa. Vliv podání Hepatyrixu u těhotných a kojících žen není znám, mohl by být podán jen v případě vysokého rizika nákazy po zvážení poměru mezi rizikem a užitkem. Z vedlejších účinků jsou velmi časté lokální reakce v místě vpichu – erytém a bolest, časté jsou i otoky v místě vpichu, nevolnost, bolesti hlavy, horečka, nauzea, svědění kůže, vzácně se vyskytly alergické reakce včetně anafylaxe, synkopa, rash. Přetrvávání imunity odpovídá výsledkům u monovalentních vakcín proti tyfu a hepatitidě A (3 roky po podání Hepatyrixu a booster Havrixu byla 53% pozitivita protilátek proti tyfu a 100% proti hepatitidě A). Expirace je 2 roky, vakcína musí být uchovávána v lednici při 2–8 °C, před upotřebením je třeba protřepat.

b) **Viatim** obsahuje v jedné dávce (1 ml) 25 mikrogramů kapsulárního antigenu *Salmonella typhi* (kmen Ty 2) a 160 U3 inaktivovaného viru hepatitidy A produkovaného na lidských diploidních buňkách. Podává se mladistvým nad 16 let

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

a dospělým v jedné dávce (1 ml) i.m. do m. deltoideus, pouze u pacientů s trombocytopenií či nebezpečím krvácení je možná i s.c. aplikace. Protilátky jsou dostatečné od 14 dnů po první injekci. V případě nutnosti dlouhodobé ochrany před hepatitidou A je doporučováno podat samostatnou inaktivovanou vakcínu proti hepatitidě A jako booster nejlé-

časném bezproblémovém podávání této vakcíny společně s jednotlivými složkami Viatimu – monovalentní inaktivovaná vakcína proti hepatitidě A a Vi polysacharidovou vakcínou proti tyfu. U malého souboru těhotných žen očkováných vakcínou Viatim sice nebylo prokázáno poškození plodu, ale při podávání těhotným je třeba opatrnosti a zhodnocení

pokračuje ve světě vývoj nových vakcín proti tyfu. Ve Vietnamu byla s úspěchem zkoušena konjugovaná vakcína vzniklá kombinací Vi polysacharidu a netoxického rekombinantního exotoxinu A *Pseudomonas aeruginosa* (Vi-rEPA). 2 dávky u dětí mezi 2–5 lety měly účinnost až 91 %. Tato vakcína by pravděpodobně mohla být použita i u dětí mladších 2 let (16). Další

VAKCÍNY PROTI TYFU					
NÁZEV, VÝROBCE	REGISTRACE ČR	TYP VAKCÍNY	DÁVKOVÁNÍ	OCHRANA, BOOSTER	VĚK
TYPHERIX Glaxo Smith Kline	ano	Vi polysacharid	1 dávka i.m.	3 roky	děti od 18 měsíců+ dospělí
TYPHIM VI Sanofi Pasteur MSD	ano	Vi polysacharid	1 dávka i.m.	3 roky	děti od 2 let + dospělí
VIVOTIF Berna	ne	živá celobuněčná kmen Ty 21	3 kapsle 1., 3., 5. den p.o.	1 rok	děti od 6 let + dospělí
HEPATYRIX Glaxo Smith Kline	ne	Vi polysacharid+ virus hepatitidy A	1 dávka i.m.	booster monovakcínou TYFUS 3 roky VHA 6–12 měs.	děti a dospělí od 15 let
VIATIM Sanofi Pasteur MSD	ne	Vi polysacharid+ virus hepatitidy A	1 dávka i.m.	booster monovakcínou TYFUS 3 roky VHA 6–12 měs.	děti a dospělí od 16 let

Tab. 2

pe mezi 6.–12. měsícem po prvním očkování Viatimem, ale i později – až do 36 měsíců. Protilátky proti hepatitidě A přetrvávají po boosteru dlouhodobě (nejméně 10 let). Kombinovaná vakcína může být podána i jako booster po první dávce monovalentní vakcíny proti hepatitidě A v případě, že je potřebná i ochrana proti tyfu. Viatim je vhodné podat nejlépe mezi 6.–12. měsícem po první dávce vakcíny proti hepatitidě A, nejpozději pak do 3 let. V případě očkování první dávkou kombinované vakcíny je možné i podání boosteru opět ve formě kombinované vakcíny po 3 letech. V případě nutnosti ochrany proti tyfu je možné podávání booster dávek ve formě inaktivované Vi polysacharidové vakcíny proti tyfu po 3 letech. Kontraindikací podávání Viatimu je přecitlivělost na složky vakcíny, na neomycin a těžké akutní horečnaté onemocnění. Očkování u imunodeficientních pacientů včetně HIV + je možné, ale účinnost vakcíny může být ovlivněna jejich sníženou imunitou či imunopresivní terapií (doporučuje se odložit vakcinaci až po jejím dokončení). Předpokládá se, že současné podání jiných inaktivovaných vakcín aplikovaných na jiné místo jinou jehlou je možné. Současné podání Viatimu a vakcíny proti žluté zimnici nebylo specificky hodnoceno, ale jsou známy údaje o sou-

nutnosti vakcinace. Údaje o vylučování Viatimu do mateřského mléka nejsou známy, je třeba porovnat přínos kojení pro dítě s očkováním pro matku. Vakcína může mít řadu vedlejších reakcí. Nejčastější jsou bolesti hlavy, myalgie, nevolnost, slabost, lokální reakce v místě vpichu (bolest, otok, zarudnutí, indurace), poměrně časté jsou i nauzea, průjem, artralgie, horečka. Vzácně se mohou vyskytnout závratě, pruritus, rash, lehké a reverzibilní zvýšení transamináz, zvracení, velmi vzácně pak anafylaktická reakce, parestezie a urtika. Podle klinických studií byla séroprotektce proti tyfu po 14 dnech 83–89%, po 28 dnech 69,8–91%, v dalších letech se dále snižovala – ve 3. roce 23,9–41,6%. Séroprotektce proti hepatitidě A dosahovala lepších hodnot – po 14 dnech 95,6–99,4 %, po 28 dnech 100 %, po 3 letech pak 95,1–100 % (31). Vakcína je stejně dobře tolerována jako monovalentní vakcíny proti tyfu a hepatitidě a její imunogenní účinek je rychlejší než u monovalentních vakcín (19). Vakcína má expiraci 3 roky a musí být uchovávána v lednici při 2–8 °C. Před použitím je třeba protřepat.

Vzhledem k tomu, že všechny výše uvedené vakcíny mají různé nedostatky – od nedostatečné účinnosti přes vedlejší účinky až po nemožnost aplikace dětem,

vakcíny jsou ve stadiu vývoje či klinických pokusů. Rekombinací byly připraveny tři kmeny pro živé orální vakcíny (34). Ve fázi I. zkoušení je živá atenuovaná orální vakcína Ty 800, která mohutně stimuluje IgA a protilátky proti O antigenu. Kompletní testování fáze I. a současné úspěšné testování ve fázi II. má za sebou druhá živá atenuovaná perorální vakcína CVD908-htrA. Poslední možností je atenuovaný kmen *S. typhi* vyvinutý Microscience v USA jako živý vektor pro orální vakcínu (spi-VEC).

### Závěr

I přestože se v České republice prakticky nevyskytují jiné případy tyfu než importované a jejich počet je velmi malý, je třeba mít toto onemocnění stále na zřeteli vzhledem k jeho možnému těžkému až smrtelnému průběhu při výskytu komplikací, nebezpečné může být i z epidemiologických důvodů. Břišní tyfus je spolu s malárií, horečkou dengue a amébovým abscesem onemocněním, které vždy bereme v úvahu při diferenciální diagnostice febrilního stavu po návratu z rozvojových zemí. Očkování proti tyfu je doporučováno zejména při cestě do vysoce rizikových oblastí s předpokladem

stravování a pití vody z místních zdrojů. Současné vakcíny nejsou stoprocentně účinné, mohou mít vedlejší účinky a neumožňují očkování nejmenších dětí, ale některé z kandidátních vakcín by mohly tyto nedostatky odstranit.



## Literatura

- ARAND, AC., KATARIA, VK., SINGH, W., et al.: Epidemic multiresistant enteric fever in Eastern India, *Lancet*, 1990; 335:352
- AKINYEMI, KO., SMITH, SI., OYEFOLU, AO. et al.: Multidrug resistance *Salmonella typhi* enterica serovar typhi isolated from patients with typhoid fever complications in Lagos, Nigeria. *Public Health*, 2005 119 (4): 321 - 7.
- BAKER, S., SARWAR, Y., AZIZ, H. et al.: Detection of Vi - negative *Salmonella enterica* serovar typhi in the peripheral blood of patients with typhoid fever in the Faisalabad region of Pakistan, *J Clin Microbiol.*2005;43(9): 4418 - 25.
- BASNYAT, B., MASKEY, AP., ZIMMERMAN, MD., et al.: Enteric ( typhoid) fever in travellers. *Clin Infect Dis.* 2005;41(10):1467-72.
- BERAN, J., HAVLÍK, J., VONKA, J. : Očkování. Minulost, přítomnost, budoucnost. Galén, Praha 2005; 46 - 48.
- BHUTTA, ZA., NAQVI, SH., RAZZAG, RA. et al.: Multidrug - resistant typhoid in children: Presentation and clinical features. *Rev Infect Dis* 1991;13: 832 - 836.
- CONNOR, BA., SCHWARTZ, E. : Typhoid and paratyphoid fever in travellers. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(6): 318 - 320.
- DUTTA, S., SUR, D., MANNA, B., et al.: Evaluation of new - generatin serologic test for diagnosis of typhoid fever: data from a community - based surveillance in Calcutta, India. *Diagn Microbiol Infect Dis.*, 2006;56(4):356 - 65.
- FAROOQUI, BJ., KHURSHID, M., ASHFAQ, MK., et al.: Comparative yield of *Salmonella typhi* from blood and bone marrow cultures in patients with fever of unknown origin. *J Clin Pathol.* 1991;44:258 - 259.
- GIRARD, MP., STEELE, D., CHAINAT, Cl. : A review of vaccine research and development: human enteric infections. *Vaccine*, 2006;24(15):2732 - 50.
- GUZMAN, CA., BORSZUTSKY, S., GRIOT - WENK, M. et al. : Vaccines against typhoid fever. *Vaccine*, 2006;24(18):3804 - 11.
- Hepatyrix, SPC from the eMC, <http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/displaydoc.asp?dokumentid=2537>
- KADHIRAVAN, T., WIG, N., KAPIL, A. : Clinical outcomes in typhoid fever: adverse impact of infection with nalidixic acid - resistant *Salmonella typhi*. *BMC Infect Dis.*,2005;5(1):37
- KIDGELL, C., REICHARD, U., WAIN, J. : *Salmonella typhi*, the causative agent of typhoid fever, is approximately 50,000 years old. *Infect Genet Evol.* 2002; 2(1):39-45.
- KUMAR, R., GUPTA, N., SHALINI, M. : Multidrug- resistant typhoid fever, *Indian J Pediatr.* 2007;74(1):39 - 42.
- LIN, FY., HO, VA., KHIEM, HG., et al. : The efficacy of a *Salmonella typhi* Vi conjugate vaccine in two-to-five-year-old-children, *N Engl J Med.* 2001;344:1263 - 1269.
- MASSI, MN., SHIRAKAWA, T., GOTOH, A. : Quantitative detection of *Salmonella enterica* serovar Typhi from blood of suspected typhoid fever patients by real-time PCR. *Int J Med Microbiol.*2005;295(2): 117 -20.
- NELWAN, RH., CHEN, K., NAFRIALDI, PARAMITA, D. : Open study of efficacy and safety of levofloxacin in treatment of uncomplicated typhoid fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.*2006;37(1):126 -30.
- OVERBOSCH, D., PEYRON, F., PICOT, N. et al.: Combined typhoid fever and hepatitis A vaccine: comparison of immunogenicity and safety to concomitant monovalent vaccine over 3 years. *J Travel Med.* 2005;12(6):319 - 26.
- PARRY, CM., HIEN, TT., DOUGAN, G. et al.: Typhoid fever, *N Engl J Med.* 2002;347:1770-1782.
- PHONGMANY, S., PHETSOUVANH, R., SISOUPHONE, S., et al.: A randomized comparison of oral chloramphenicol versus ofloxacin in the treatment of uncomplicated typhoid fever in Laos. *Trans R Soc Trop Med Hyg.*2005;99(6):451-8.
- ROWE, B., WARD, LR., THRELFALL, EJ., et al.: Multidrug- resistant *Salmonella typhi*: A worldwide epidemic. *Clin Infect Dis.* 1997;24: S106-109.
- RUBIN, FA., MC WHIRTER, PD., BURR, D. et al.: Rapid diagnosis of typhoid fever through identification of *Salmonella typhi* within 18 hours of specimen acquisition by culture of the mononuclear cell- platelet fraction of blood. *J. Clin. Microbiol.*, 1990;28: 825 - 27.
- RUPALI, P., ABRAHAM, OC., JESUDASON, MV. et al.: Treatment failure in typhoid fever with ciprofloxacin susceptible *Salmonella enterica* serotype typhi. *Diagn Microbiol Infect Dis.*2004;49:1-3.
- SINHA, A., SAZAWAL, S., KUMAR, R. et al.: Typhoid fever in children aged less than 5 years.. *Lancet* 1999; 354.734 - 737.
- THRELFALL, EJ., ROWE, B., WART, LR.: Occurrence and treatment of multi - resistant *Salmonella typhi*. *Public Health Lab Serv Microbiol Dig.*, 1991; 8:56 - 59.
- Vivotif, SPC from the eMC, <http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/displaydoc.asp?documentid=17476>
- Typherix, SPC from the eMC, <http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/displaydoc.asp?documentid=2063>
- Typhim Vi,SPC from the eMC, <http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/displaydoc.asp?documentis=618>
- ULLAH, Z., AHMED,W., KHAN, MF., at al.: Effects of pefloxacin in multidrugresistant typhoid fever. *Pak J Pharm Sci*, 2006;19(1):85
- Viatim, SCP from the eMC, <http://www.emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/displaydoc.asp?dokumentid=7684>
- WAIN, J., HOA, NT., CHIN, NT. at al.: Quinolone - resistant *Salmonella typhi* in Viet Nam: molecular basis of resistance and clinical response to treatment. *Clin Infect Dis.* 1997; 25:1404 - 1410.
- WAIN, J., HARM, VB., HA, V. et al.: Quantitation of bacteria in bone marrow from patients with typhoid fever: relationship between counts and clinical features. *J Clin Microbiol*, 2001;39:1571 - 76.
- WHO Diarrhoeal Diseases, [http://www.who.int/vaccine\\_research/diseases/diarrhoeal/enm/print.html](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/diarrhoeal/enm/print.html)

MUDr. Helena Ambrožová, Ph.D.  
I. infekční klinika FN Na Bulovce  
Budínova 2  
180 00 Praha 8  
Tel.: 266082702, fax 283840517  
e-mail: ambrozoh@fnb.cz

**Břišní tyfus**

**Původce:** *Salmonella enterica* sérovar Typhi, jinak *Salmonella typhi* (antigenní struktura 9,12,Vi:d)

**Inkubační doba:** 5–24 dnů, průměrně 7–14 dnů

**Charakteristika:** Těžké akutní horečnaté onemocnění obvykle importované z rozvojových zemí, mnohdy s chudým klinickým obrazem. Bez antibiotické léčby trvá 4 týdny, má typickou teplotní křivku (febris continua), dalšími příznaky jsou bolesti hlavy, průjem či zácpa, bolesti břicha, relativní bradykardie, hypotenze, tyfová roseola. Závažný průběh s postižením CNS se vyskytuje hlavně u multirezistentních kmenů a u malých dětí. Z komplikací je nejzávažnější a život ohrožující perforace střeva s následnou peritonitidou.

**Epidemiologie:** Ve světě každoročně onemocní tyfem 16–33 milionů lidí. V tropech a subtropích se vyskytuje endemicky, nejvyšší riziko je v Asii, zejména na indickém subkontinentu (Indie, Pákistán, Bangladéš, Čína, Vietnam, Thajsko, Indonésie aj.), vysoký výskyt je i v Africe a ve střední a Jižní Americe (Peru, Chile, Mexiko, Haiti). V rozvinutých zemích se jedná prakticky vždy o importovaná onemocnění. V České republice se ročně vyskytuje do 5 onemocnění, v r. 2006 bylo 9 případů. Přenos je fekálně-orální cestou kontaminovanou vodou, potravinami, předměty či přímým fekálně-orálním přenosem mezi lidmi.

**Diagnostika:** průkaz etiologického agens kultivací krve, kostní dřeně, stolice, moči, průkaz protilátek proti O, H a Vi antigenu sérologickým vyšetřením (Widalova reakce)

**Léčba:** Lékem volby u importovaných případů jsou chinolony, u citlivých kmenů a u dětí lze použít i ampicilin, cotrimoxazol, eventuálně chloramfenikol, velmi dobře účinné jsou i cefalosporiny III. generace. U komatózních průběhů vyvolaných multirezistentními kmeny je doporučováno 2denní podávání kortikoidů.

**Registované očkovací látky (ČR):** Typhim Vi (Sanofi Pasteur MSD) a Typherix (GlaxoSmithKline), ve světě ještě Vivotif Berna a kombinované vakcíny s hepatitidou A

**Složení a forma:** subjednotkové Vi polysacharidové vakcíny s obsahem 25 mikrogramů Vi polysacharidu v 0,5 ml

**Indikace a dávkování:** Aktivní imunizace dětí od 2 let (Typherix), resp. od 18 měsíců, (Typhim Vi) a dospělých jedoucích do endemických oblastí s předpokladem vysokého rizika nákazy. Základní očkování jednou dávkou (0,5 ml) i.m. do m. deltoideus, přeočkování za 3 roky.

**Kontraindikace a nežádoucí účinky:** Přecitlivělost na složky vakcíny, předchozí dávku, těžké akutní horečnaté onemocnění. Nežádoucí účinky: lokální reakce v místě vpichu, vzácně horečka, bolesti hlavy, svalů, nauzea, zvracení, průjem, raritně anafylaktická reakce.

**Imunogenita:** 95 % po 1 dávce, 61 % po 2 letech, 46 % po 3 letech



## Epidemiologická rizika vakcinace proti variole v současnosti

### Kontaktní přenos viru vakcinie

**Prof. MUDr. Miroslav Špliňo, DrSc., Doc. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.**

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové

Variolu se podařilo eradikovat na konci 20. století. Poslední případy varioly byly zlikvidovány v Somálsku v roce 1977. V roce 1980 Světová zdravotnická organizace (WHO) vyhlásila celosvětovou eradikaci varioly. V mezinárodním kontextu v souvislosti s bioterorizmem a možným zneužitím varioly jako B-agens se diskutovalo v letech 2001–2003. Po teroristickém zneužití antraxových spor v New Yorku bylo rozhodnuto v USA zahájit vakcinační kampaň proti variole. V roce 2002 zdravotnická služba americké armády proočkovala  $1,5 \times 10^6$  příslušníků armády v souvislosti s rozmístěním vojsk v jihovýchodní Asii.

#### Rutinní použití vakcíny proti variole v mimoepidemickém období

V roce 2002 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) upozornila na možná rizika vakcinace proti variole a debatovala o nich. Na základě odborných analýz byl u nově vakcinovaných neimunních osob ve věku od 1 do 29 let předpokládán výskyt cca 1600 vážných nežádoucích reakcí a 190 úmrtí; u osob od 1 do 65 let by to mohlo být cca 4600 vážných nežádoucích reakcí a 285 úmrtí.

Od roku 1980 ACIP doporučuje vakcinaci pouze u laboratorních pracovníků, kteří pracují s „nonvariola Orthopoxviry“ (kupříkladu virus vakcinie, monkeypox virus, camelpox virus aj.). Doporučení se také vztahuje na ošetřovatele zvířat experimentálních laboratoří, ve kterých se pracuje s orthopoxviry. Vakcinace je doporučována i pro zdravotnické pracovníky (lékaře a sestry), kteří provádějí klinické studie s rekombinantními kmeny vakcinie. Vakcinace je doporučována pro laboratorní pracovníky, kteří přímo pracují:

- s kulturami viru vakcinie

- s infikovanými zvířaty
- s nízko atenuovanými kmeny viru vakcinie
- s rekombinantními kmeny viru vakcinie
- nebo s jinými orthopoxviry, které mohou nakazit člověka

Z epidemiologického hlediska stále platí, že při teroristickém útoku virem varioly by bylo nutno přistoupit k masivní vakcinaci v ohnisku napadení. V současné době se v laboratorních podmínkách připravuje konstrukce nová generace kandidátních vakcín proti variole.

#### Kazuistika ze 17., 18. března 2007:

- promed@promed.isid.harvard.edu
- PRO/EDR – Smallpox vaccine, eczema vaccinatum – USA
- SMALLPOX VACCINE, ECZEMA VACCINATUM – USA

V tomto roce v USA byl zaznamenán na dětské klinice v Chicagu první kontaktní přenos viru vakcinie u dvouletého chlapce se život ohrožujícím průběhem. Zdrojem byl jeho otec, příslušník armády, který byl vakcinován proti variole.

Otec chlapce byl vakcinován koncem ledna 2007 před plánovanou misí do Iráku. Z důvodu zpožděného nasazení do mise mu byla umožněna návštěva rodiny v polovině února 2007. O dva týdny později došlo u dvouletého syna k masivnímu výsevu exantému. Ambulantní vyšetření bylo provedeno 3. března 2007. Při příjmu byl zaznamenán rozsáhlý ekzém na většině povrchu těla, v tomto stavu byl převezen na Univerzitní kliniku v Chicagu. Příznaky onemocnění u matky se manifestovaly při přijetí na dětskou kliniku. V této fázi lékaři předpokládali přenos infekce z chlapce na matku při manipulaci s jeho prádlem.

Dermatolog kliniky přijal chlapce s masivním výsevem puchýřků. Z puchýřků byly odebrány vzorky na laboratorní analýzu, zaslány do specializované laboratoře v Chicagu a do CDC v Atlantě, která potvrdila průkaz viru vakcinie. Po odebrání anamnézy a stanovení diagnózy byl informován federální úřad Centers for Disease Control and Prevention (CDC) a Food and Drug Administration (FDA).

Nemocnice přijala přísná protiepidemická opatření. Ošetřující personál prováděl ošetření v ochranném oděvu, chlapec byl umístěn do izolačního boxu s negativním tlakem. Při příchodu na kliniku exantém pokrýval 80 % kožního povrchu těla. Při zhoršení celkového stavu byl ošetřován na JIP, při dalším rozvoji eczema vaccinatum byla prováděna asistovaná ventilace a podávány léky na tlášení bolesti. Terapeuticky byl aplikován specifický imunoglobulin (VIG), který byl vyčleněn ze zásob CDC, a cidofovir. Celkový stav chlapce se zhoršoval, při rozvoji septického stavu docházelo k selhávání plic a ledvin. V tomto stadiu bylo FDA požádáno o emergentní dodávku a povolení podání experimentálního preparátu ST 246, který byl dříve vyvinut pro boj s variolou. Preparát byl experimentálně testován na myších a opicích infikovaných virem varioly. Preparát ST 246 prozatím nikdy nebyl použit preventivně ani terapeuticky u lidí. První dávka preparátu byla podána chlapci 11. března 2007. Tato kombinovaná léčba spolu s VIG a cidofovirem byla efektivní, pozvolně došlo ke zlepšení klinického stavu. V průběhu nemoci došlo u chlapce přibližně ke ztrátě 20 % zevní vrstvy kožního krytu. Další průběh ukázal, že nebude nutná transplantace kožního krytu. Klinický průběh eczema vaccinatum u chlapce připomínal klasický průběh varioly. U matky chlapce se rozvinula lehčí forma onemocnění, žena byla hospitalizovaná na izolované jednotce.

Tento případ je velmi poučný pro všechny zdravotníky, kteří provádějí očkování proti variole. Kožní léze představují významný faktor pro možný rozvoj eczema vaccinatum. K objasnění možnosti přenosu viru bylo provedeno pečlivé epidemiologické šetření. Je třeba zdůraznit, že mitigovaný virus vakcinie zůstává stále oslabeným infekčním agens, které má značný potenciál v projevu závažných nežádoucích reakcí.

### Prevence kontaktního přenosu viru vakcinie:

Virus vakcinie lze izolovat z místa léze primární vakcinace s počínající tvorbou papul, tj. 2.–5. den, až do odloučení krusty 14.–21. den. V průběhu této doby místo aplikace vakcíny musí být chráněno před přenosem viru na jinou část těla nebo na jinou osobu. Očkování dodržují pečlivě osobní hygienu – časté mytí rukou s použitím mýdla a dezinfekčních prostředků tak, aby nedošlo k přenosu viru vakcinie na další části těla nebo kontaktní osoby. Místo aplikace vakcíny chrání okluzní obvaz, který má vyloučit mokvání v místě aplikace. Výměna obvazu má být častá (každý den, nebo každé dva dny). Obvaz nemá vyvolávat žádné alergické reakce. I v průběhu osobní hygieny ochranný obvaz musí zůstat suchý. Použité obvazy se pečlivě ukládají do hermetických plastických vaků a poté jsou zničeny spálením. V USA se používá ke krytí místa aplikace polopropustný polyuretanový obvaz (Opsite®).

Zkušenosti z vakcinační praxe dokumentují, že každý vakcinovaný jedinec by měl být správně poučen o možnosti přenosu viru vakcinie na jiná místa u sebe a na další kontakty. Osoba má obdržet jasné instrukce, jak pečovat o místo vakcinace. Důležitým faktorem je i bezpečné překrytí místa vakcinace prodyšným a vodotěsným obvazem, který poskytne dokonalou ochranu místa vakcinace po celou dobu. Před vakcinací je nutné provést správný screening osob a vyžádat si informovaný souhlas. Ne každý jedinec při očkování správně pochopí všechna pravidla dalšího chování po vakcinaci.

Komplexní validní informace o prevenci lze najít na The Military Smallpox Vaccination Information Website: <http://www.smallpox.army.mil/education/toolkit.asp>.

### Literatura

- 1) Vaccinia (Smallpox) Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2001
- 2) Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek Z, Ladnyi ID. Smallpox and its eradication. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1988
- 3) CDC. Vaccinia (smallpox) vaccine: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR 1991;40(RR-14): 1--10. Erratum: MMWR 1992;41:31
- 4) Cooney EL, Collier AC, Greenberg PD, et al. Safety and immunological response to a recombinant vaccinia virus vaccine expressing HIV envelope glycoprotein. Lancet 1991;337:567--72
- 5) Advisory Committee on Dangerous Pathogens, Advisory Committee on Genetic Modification. Vaccination of laboratory workers handling vaccinia and related poxviruses infectious for humans. United Kingdom, 1990.
- 6) CDC. Contact spread of vaccinia from a recently vaccinated Marine--Louisiana. MMWR 1984;33:3--8.

Prof. MUDr. Miroslav Šplího, DrSc.  
Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví UO  
Třebešská 1575  
Hradec Králové  
500 01

## ČASOPIS VAKCINOLOGIE POKYNY PRO AUTORY

Časopis Vakcinologie si klade za cíl být důležitým zdrojem informací pro praktické lékaře a pediatry v oblasti vakcinologie. Časopis Vakcinologie je čtvrtletník. Všechny publikované články prochází recenzí. Redakce přijímá příspěvky v českém, slovenském nebo anglickém jazyce. Souhrn přehledových článků musí být v anglickém jazyce!

### Časopis přijímá příspěvky do těchto rubrik:

- editorial
- přehledové články
- studie, kazuistiky
- hot-line (nejnovější výsledky klinických studií, které mění dosavadní přístup)
- zprávy, recenze, informace (pozvánky na odborné akce, zprávy ze sjezdů, diskusní příspěvky, recenze tuzemských i zahraničních publikací, biografie významných osobností, dopisy redakci atd.)

### Náležitosti rukopisu:

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

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

### Titulní strana:

- stručný a výstižný název článku
- plná jména a příjmení všech autorů a jejich akademické hodnosti s jejich písemným souhlasem s uveřejněním

- název pracoviště odkud práce pochází
- adresa hlavního autora, telefon, fax a e-mailová adresa, kam má být zasílána korespondence týkající se rukopisu
- zdroje podpory (granty, přístrojové vybavení, léky)
- poděkování lze umístit před seznamem literatury

### Souhrn:

- stručné shrnutí obsahu příspěvku v rozsahu maximálně 200 slov (u přehledových článků musí být v anglickém jazyce)

### Klíčová slova:

- v počtu 3–8 slov nebo krátkých obrátů v abecedním pořádku umožňujících dokumentační podchycení práce z hlediska jejího obsahu. Doporučuje se užít hesla uváděná v Index Medicus.

### Text publikace:

- doporučuje se následující členění textu: úvod, charakteristika onemocnění, diagnostika, terapie (uvést účinné látky, kterými se onemocnění léčí, po případě používané materiály), závěr
- články jiné povahy, např. editoria, kazuistiky aj. vyžadují jinou formu zpracování

### Obrazová dokumentace:

Je možno zaslat e-mailem v elektronické podobě:

- fotografie – sken do CMYK ve velikosti výsledného tisku na 300 dpi
  - grafy – originální soubor v Excelu (případně jiný tabulkový editor)
  - Obrázky k článkům dodávat, jak ve vlastním článku (kvůli orientaci), tak v samostatné složce.
  - Obrázky ve formátu JPG, BMP, TIFF, v tiskovém rozlišení 300 dpi.
- Všechny obrazové přílohy označte číslem, pod kterým jsou zařazeny do textu. Přetiskuje-li se obrazová dokumentace

uveřejněná jinde, je nutno uvést původní pramen a doložit písemný souhlas držitele výhradního práva.

- obrazová dokumentace nemůže být přijímána v programu MS Powerpoint

### Etické aspekty:

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

### Statistika:

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

### Seznam literatury:

- smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace na něž se autor v textu odvolává nebo práce skutečně významné. Nesmějí se uvádět práce jen z důvodů formálních
- cituje se podle ČSN ISO 690
- u odkazů na práce dosud nepublikované, avšak přijaté k uveřejnění, uveďte název časopisu s poznámkou "v tisku"

### Příklady správných forem citací:

**Článek v seriálových publikacích:**  
STONE, GW., PETERSON, MA., LANSKY, AJ., et al. Impact of normalized myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol, 2002, vol. 39, no. 6, p. 591-597. (pokud je počet autorů vyšší než 3, uveďte první tři autory a zkratku et al.)

**Tištěná monografická publikace:**  
WRINGLEY, EA. Parish registers and the historian. In STEEL, DJ. National index of parish registers. London : Society of Genealogists, 1968, vol. 1, p. 155-167.

**Příspěvek v monografické publikaci:**

LINEK, V. Poruchy paměti. In PREISS, V. aj. Klinická neuropsychologie. Praha: Grada Publishing, 1998, s. 96-115.

**Článek v elektronické seriálové publikaci:**

LYNCH, C. The Battle to Define the Future of the Book in zhe Digital Word. First Monday [online]. 2001, vol. 6, no. 6, June 4th 2001 [cit. 2002-03-21]. Dostupný na WWW: <[http://firstmonday.dk/issues/issue6\\_6/lynch/index.html](http://firstmonday.dk/issues/issue6_6/lynch/index.html)>. ISSN 1396-0466.

**Zasílání rukopisů:**

- průvodní dopis musí obsahovat prohlášení, že článek nebyl zaslán celý ani zčásti do jiného časopisu
- publikované články jsou vlastnictvím časopisu. Kopie článků nebo jejich částí mohou být publikovány pouze se souhlasem redakce s uvedením zdroje
- redakce si vyhrazuje právo navrhnout autorovi zkrácení rukopisu, provedení oprav (jazykové úpravy rukopisu), popř. po recenzním řízení vrátit autorovi práci k přepracování
- korektury vracejte obratem, na pozdě došlé není možné brát ohled
- o přijetí práce do tisku rozhoduje redakční rada na základě nezávislých recenzních posudků. Hlavní autor bude informován o přijetí či odmítnutí práce nejpozději do čtyř týdnů od obdržení rukopisu.

Rukopisy odpovídající výše uvedeným požadavkům odesílejte v elektronické podobě na adresu: [lacinova@medakta.cz](mailto:lacinova@medakta.cz)

**Errata:** V článku Klíšťová meningoencefalitida a současné možnosti očkování na str. 24 a 27 v odstavci Složení a forma vypadl symbol pro mikrogramy a chybně je tedy uveden obsah aktivní látky v gramech. Správně jsou mikrogramy.



## ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU ROTARIX

### NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rotarix

### KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Živá rotavirová vakcína.

Prášek pro přípravu **perorální** suspenze s rozpouštědlem.

1 dávka (1 ml) po rekonstituci obsahuje: Rotavirus RIX4414 humanum vivum attenuatum - ne méně než  $10^{6,0}$  CCID<sub>50</sub>

### KLINICKÉ ÚDAJE

#### Terapeutické indikace

Rotarix je určen k aktivní imunizaci dětí od 6 týdnů věku za účelem prevence gastroenteritidy způsobené rotavirovou infekcí. V klinických zkouškách byla prokázána účinnost proti gastroenteritidě způsobené rotaviry typu G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] a G9P[8].

#### Dávkování a způsob podání

Očkovací schéma se skládá ze dvou dávek. První dávka se může podávat od 6 týdnů věku. Interval mezi dávkami by měl být nejméně 4 týdny. Obě dávky očkování by se měly aplikovat pokud možno před dosažením věku 16 týdnů, ale očkovací schéma musí být dokončeno do 24. týdne věku. Doporučuje se, aby děti, které dostaly jako první dávku Rotarix, dokončily 2-dávkové schéma vakcínou Rotarix. Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti, imunogenicitě nebo účinnosti očkování, pokud byl Rotarix podán jako první dávka a jako druhá dávka byla podána jiná rotavirová vakcína či naopak.

Rotarix je určen pouze k **perorálnímu** podání.

**Rotarix se za žádných okolností nesmí podat injekčně.**

#### Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli z pomocných látek. Hypersensitivita po předchozím podání rotavirových vakcín. Intususcepce v anamnéze. Děti s nekorigovanou vrozenou malformací gastrointestinálního traktu, které by mohly být predisponovány ke vzniku intususcepce. Děti se známým nebo suspektním deficitem imunity. Podávání Rotarixu osobám s asymptomatickou HIV infekcí se však nedoporučuje, protože chybí dostatečné množství údajů.

Aplikace vakcíny Rotarix musí být odložena u osob trpících akutním vážným horečnatým onemocněním. Přítomnost slabé infekce není kontraindikací imunizace. 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. U takových dětí se má podání Rotarixu s opatrností zvážit. Byly pozorovány případy přenosu takto vyloučeného viru z vakcíny na séronegativní osoby, které byly v kontaktu s očkovanými jedinci, aniž by to vyvolalo nějaké klinické symptomy. Rotarix by se měl podávat s opatrností u jedinců, kteří přicházejí do úzkého kontaktu s imunodeficitními osobami. Osoby, které jsou v kontaktu s čerstvě očkovanými jedinci, by měly dodržovat osobní hygienu (např. mytí rukou po výměně dětských plen). Údaje o podání Rotarixu předčasně narozeným dětem jsou omezené a naznačují, že imunitní odpověď u nich může být nižší.

V klinických zkouškách byla prokázána účinnost proti gastroenteritidě způsobené rotaviry typu G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] a G9P[8]. Rozsah ochrany vůči ostatním sérotypům Rotarix nechrání proti gastroenteritidě způsobené jinými patogeny než jsou rotaviry.

#### Interakce s jinými léčivými přípravky

Rotarix lze podat současně s kteroukoliv z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín [včetně hexavalentních vakcín (DTPa-HBV-IPV/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 séro skupiny C. Klinické studie prokázaly, že imunitní odpovědi a bezpečnostní profily podaných vakcín nebyly ovlivněny.

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. Imunitní odpověď na Rotarix není ovlivněna, pokud se OPV podá 2 týdny od podání Rotarixu.

Nejsou žádná omezení týkající se konzumace potravy nebo tekutin, a to před ani po očkování dítěte.

#### Těhotenství a kojení

Rotarix není určen k očkování dospělých. V době očkování je tedy možné pokračovat v kojení.

#### Nežádoucí účinky

V placebem kontrolovaných klinických studiích dostalo přibližně 40200 dětí zhruba 77800 dávek Rotarixu.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvence výskytu.

Frekvence jsou hlášeny jako:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ): podrážděnost, nechutenství.

Časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): průjem, zvracení, bolest břicha, regurgitace, horečka, únava.

Méně časté ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ): pláč, porucha spánku, somnolence, zácpa.

Vzácné ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1000$ ): infekce horních cest dýchacích, chrapot, vodnatý výtok z nosu, dermatitida, vyrážka, svalová křeč.

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 klinické studii provedené v Evropě byl hodnocen Rotarix podávaný podle různých schémat (2, 3 měsíce; 2, 4 měsíce; 3, 4 měsíce; 3, 5 měsíců) 4000 subjektů. Po dvou dávkách Rotarixu byla během prvního roku života 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

#### Inkompatibility

Rotarix nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

#### Doba použitelnosti

3 roky. Po rekonstituci se vakcína musí okamžitě aplikovat.

#### Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

#### Návod k použití

Před rekonstitucí rozpouštědlo před i po protřepání vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje jakékoliv cizorodé částice a/nebo zda není změněn fyzikální vzhled. Rekonstituovaná vakcína je trochu více zakalená než rozpouštědlo a má mléčně bílý vzhled. Také rekonstituovaná vakcína by měla být před aplikací zkontrolována, zda neobsahuje jakékoliv cizorodé částice a/nebo zda není změněn fyzikální vzhled. Pokud jsou pozorovány cizorodé částice nebo změna vzhledu, je třeba vakcínu vyfádit.

#### Návod na rekonstituci a aplikaci vakcíny:

1. Odstraňte plastový kryt ze skleněného kontejneru obsahujícího prášek.
2. Nasadte převodní adaptér na skleněný kontejner a tlačte směrem dolů, dokud není převodní adaptér správně a bezpečně připojen.
3. **Perorální** aplikátor obsahující rozpouštědlo řádně protřepejte. Protřepaná suspenze se bude jevit jako zakalená tekutina s pomalu se oddělujícím bílým sedimentem.
4. Odstraňte ochranný uzávěr z **perorálního** aplikátoru.
5. Nasadte **perorální** aplikátor na převodní adaptér a silně jej do něho zatlačte.
6. Přeneste plný obsah **perorálního** aplikátoru do skleněného kontejneru obsahujícího prášek.
7. Skleněný kontejner se stále připojeným **perorálním** aplikátorem protřepejte a zkontrolujte, zda se prášek úplně rozpustil. Rekonstituovaná vakcína bude vypadat o trochu více zakalená než samotné rozpouštědlo. Tento vzhled je normální.
8. Natáhněte veškerou směs zpět do **perorálního** aplikátoru.
9. Odstraňte **perorální** aplikátor od převodního adaptéru.
10. Tato vakcína je určena **pouze k perorálnímu podání**. Dítě by se mělo usadit do zakloněné polohy. Aplikujte plný obsah **perorálního** aplikátoru **perorálně** (podáním plného obsahu **perorálního** aplikátoru na vnitřní stranu tváře).
11. **Nepodávejte injekčně.**

Pokud se má rekonstituovaná vakcína před podáním dočasně uchovávat, nasadte znovu na **perorální** aplikátor ochranný uzávěr. **Perorální** aplikátor obsahující rekonstituovanou vakcínu se má před **perorálním** podáním znovu lehce protřeptat. **Nepodávejte injekčně.**

### DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgique

### 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

21/02/06

### DATUM REVIZE TEXTU

Prosinec 2006

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 Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444, www.vakciny.cz, www.gsk.cz

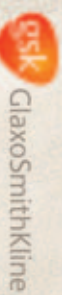


**Rotarix poskytuje**  
časnou ochranu proti  
rotavirové gastroenteritidě...  
**...pošli to dál.**



- **orální vakcína**
- **pouze dvě dávky**
- **96% ochrana proti závažné rotavirové gastroenteritidě!**

Reference: 1. SPC přípravku Rotarix  
Souhrn údajů o přípravku naleznete na [www.vakciny.cz](http://www.vakciny.cz) nebo se obraťte na adresu společnosti:  
GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 171/1685, 140 21 Praha 4, tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444, [www.gsk.cz](http://www.gsk.cz)



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

**Rotarix**

Zivá vakcína proti rotavirové infekci

První humánní vakcína

proti rotavirové gastroenteritidě v Evropě