

VAKCINOLOGIE

číslo **1**
ročník 1/2007

Z OBSAHU

■ VAKCÍNA PROTI LIDSKÝM PAPILOMAVIRŮM: CO JÍ PŘEDCHÁZELO, JAKÁ JE A CO NÁS ČEKÁ V BUDOUCNOSTI

Epidemiologické studie provedené v 50. letech minulého století prokázaly, že karcinom děložního čípku (KDC), druhý nejčastější zhoubný nádor u žen ve světovém měřítku, je infekčním onemocněním přenášeným pohlavním stykem...

■ KLÍŠŤOVÁ MENINGOENCEFALITIDA A SOUČASNÉ MOŽNOSTI OČKOVÁNÍ

Klíšťová encefalitida je neuroinfekce s dvoufázovým průběhem a výskytem v přírodních ohniscích endemických oblastí. Původcem onemocnění je Flavivirus, přenášený většinou klíštětem *Ixodes ricinus*. V posledních několika letech je možné pozorovat nárůst incidence, zejména v roce 2006...

■ OČKOVÁNÍ PROTI TUBERKULÓZE

Podle odhadů Světové zdravotnické organizace je tuberkulózními bacily nakažena třetina světové populace, tuberkulózou onemocní ročně téměř 9 milionů lidí a 1,7 milionu lidí nemoci podlehnou...

■ ROTAVIROVÉ VAKCÍNY

Rotaviry každoročně vyvolávají 111-125 milionů onemocnění, jsou příčinou 0,5-1 miliónu úmrtí. S registrací 2 nových vakcín (RotaTeq, Rotarix) je reálné postupně naplnit rozšířený imunizační program WHO, který počítá se zaváděním očkování proti těmto infekcím...

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 attenuovaná 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} CCID₅₀, Parotitidis virus attenuatum (RIT 4385): min. 10^{12} CCID₅₀, Rubeolae virus attenuatum (Wistar RA 27/3): min. 10^{10} CCID₅₀.

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 nejříve 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 vaječnou bílkovinu 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. Vakcínace 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

S očkováním kojících žen nejsou dostatečné zkušenosti.
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. Očkování jedinců 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 nebo 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 živé attenuované vakcíny nelze podat současně, musí být mezi aplikací 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 vakcínace. 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 ($\geq 10\%$): místní zarudnutí, horečka ($\geq 38\text{ }^\circ\text{C}$ - $< 39,5\text{ }^\circ\text{C}$ rektálně; $\geq 37,5\text{ }^\circ\text{C}$ - $< 39\text{ }^\circ\text{C}$ axilárně/perorálně) Často ($\geq 1\%$ a $< 10\%$): otok a bolest v místě vpichu, horečka ($> 39,5\text{ }^\circ\text{C}$ rektálně; $\geq 39,0\text{ }^\circ\text{C}$ axilárně/perorálně), nevolizita, 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 neuronitida, 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

- Inkompatibilita

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 uchovávání

Vakcína musí být uchovávána při teplotě $+2\text{ }^\circ\text{C}$ až $+8\text{ }^\circ\text{C}$ (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 attenuovaných virů ve vakcíně.

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

PX01010307

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



Vakcinologie

Vakcinologie

Ročník I, 2007, číslo I

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 Cabrnachová

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., Evropská 1725/57, 160 00 Praha 6
www.medakta.cz

Periodicita:

Čtvrtletník

Grafická úprava:

Vladimír Veber
veber@email.cz

Adresa redakce a obchodního oddělení:

Medakta, s.r.o., Evropská 1725/57, 160 00 Praha 6,
www.medakta.cz, www.vakcinologieaktualne.cz
Mgr. Radek Musílek, musilek@medakta.cz,
tel.: 774 557 417, fax: 311 612 650

Tisk:

Omikron, s.r.o.

Distribuce:

Česká pošta, s.p.

Praktickým lékařům, pediatrům a dalším odborníkům
zabývajícím se očkováním zdarma
Roční předplatné je 320 Kč

Časopis je excerptován v Bibliographia Medica
Čechoslovaca

Všechny publikované články procházejí recenzí.

Vydavatel nenes 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
soulasem redakce.

Vážení čtenáři,

dostává se vám do rukou první číslo časopisu Vakcinologie. Cílem redakce není vytvořit jeden z řady dalších nových časopisů a zahltit odbornou veřejnost širokým spektrem různých informací. Snahou je nabídnout monotematický zdroj poznatků o očkování, který osloví širokou odbornou skupinu praktických lékařů pro děti i dospělé, epidemiologů, infektologů, imunologů, mikrobiologů a dalších odborníků, kteří se očkováním zabývají jak teoreticky, tak zejména prakticky. Ačkoliv se nacházíme v době informačního boomu, ucelený českojazyčný časopis, který by se věnoval otázkám očkování, překvapivě chybí. Vakcinologie je hybnou silou preventivní medicíny a na přelomu tisíciletí byla zaznamenána řada klíčových poznatků a registrovány slibné vakcíny. Mezi zásadní patří konjugovaná vakcína proti pneumokokům, rotavirovým průjmům nebo vakcína proti lidským papilomavirům, jako první klasická protinádorová vakcína. Byly představeny účinné adjuvantní systémy, které výrazně zvyšují imunitní odpověď a umožňují snižovat obsah vlastního antigenu. Uvažuje se i o nových aplikačních cestách, např. inhalačních. Nejsou výjimkou ani modely aplikace náplastovou metodou na bázi nanotechnologií. Naproti tomu je lékař občas vystaven do pozice, kdy musí čelit odpůrcům očkování, kteří zaměňují problémy s dnes už minimálním břemenem s omezeným, ale nepochybně existujícím výskytem nežádoucích reakcí a komplikací. O tom všem chce náš časopis poskytovat vyvážené informace formou vyžádaných hlavních tematických článků o jednotlivých preventabilních nákazách a očkování proti nim, kratších sdělení, kazuistik i aktuálních témat. Časopis bude vycházet čtvrtletně a bude se snažit reagovat na aktuální problémy. Chceme zavést také přehledné sumáře u klíčových témat, aby bylo možno osvěžit rozhodující informace, aniž by bylo nutné procházet rozsáhlé texty. To by mohlo být oceněno zejména praktiky. Dovolte mi vyjádřit víru, že časopis Vakcinologie se pro vás stane vítaným zdrojem aktuálních informací a rozšíří povědomí o očkování v odborné veřejnosti.

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

PRŮLOM V BOJI S RAKOVINOU.

PRVNÍ A JEDINÁ VAKCÍNA,
určená pro prevenci:

- ▶ **CERVIKÁLNÍHO KARCINOMU**
- ▶ **CERVIKÁLNÍCH DYSPLAZIÍ VYSOKÉHO STUPNĚ (CIN 2/3)**
- ▶ **VULVÁLNÍCH DYSPLAZIÍ VYSOKÉHO STUPNĚ (VIN 2/3)**
- ▶ **KONDYLOMAT ZE VNÍŠNÍHO GENITÁLU**

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


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



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., 2006. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme Idea, Inc., org.s.l.*, Křenova 5, 162 00 Praha 6, tel.: 233 010 111, www.msd.cz
* Affiliate of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

10-07-GRD-2006-CZ-1085-J

Editorial3

■ PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Vakcína proti lidským papillomavirům: co jí předcházelo,
jaká je a co nás čeká v budoucnosti - *prof. MUDr. Vladimír Vonka, DrSc.*6
Klíšťová meningoencefalitida a současné možnosti očkování - *prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.*18
Očkování proti tuberkulóze - *MUDr. Jiří Wallenfels*28
Rotavirové vakcíny - *doc. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.*48

■ ZPRÁVY, RECENZE, INFORMACE

The Measles Initiative 2007 - Stanovení nových cílů - *prof. MUDr. Miroslav Šplího, DrSc.*57
II. Hradecké vakcinologické dny 2006 - *doc. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.*59

Váš partner v očkování

Encepur® Pro Děti
EUCORIL® Pro Dospělé



Menjugate®



Fluad®

Vakcína proti lidským papillomavirům: co jí předcházelo, jaká je a co nás čeká v budoucnosti

Prof. MUDr. Vladimír Vonka, DrSc., RNDr. Eva Hamšíková
Ústav hematologie a krevní transfúze, Oddělení experimentální virologie, Praha

Souhrn:

Epidemiologické studie provedené v 50. letech minulého století prokázaly, že karcinom děložního čípku (KDČ), druhý nejčastější zhoubný nádor u žen ve světovém měřítku, je infekčním onemocněním přenášeným pohlavním stykem. Po 15 let byl za původce nemoci považován genitální virus herpes simplex (HSV2). Jeho úloha v etiologii KDČ byla zpochybněna v době, kdy se objevily první důkazy o tom, že původci nemoci jsou lidské papilomaviry (HPV). Díky obrovskému úsilí mnoha laboratoří se podařilo v průběhu posledních 20 let prokázat nad veškerou pochybnost, že HPV jsou vyvolavateli nejen KDČ, ale i dalších lidských nádorů v anogenitální oblasti a v oblasti hlavy a krku. Intenzivní výzkum HPV přinesl poznatky, které umožnily vývoj účinné vakcíny. Byla připravena pomocí metodologie genového inženýrství ve formě částic podobných virovým (virus-like particles, VLP). V současné době jsou k dispozici dvě očkovací látky. Jedna obsahuje VLP HPV typů 16 a 18, které dohromady odpovídají za více než 70 % případů KDČ, a druhá kromě nich také VLP typů 6 a 11, které jsou původci genitálních bradavic a rekurentní laryngeální papilomatózy. Obě vakcíny jsou téměř stoprocentně účinné a velmi nízké reaktogenní. Ve druhé polovině minulého roku začala být vakcína používána v řadě zemí, včetně České republiky, a intenzivně se diskutuje o tom, jaká vakcinační politika je nejvhodnější. V současné době se také vyvíjejí i vakcíny které by byly použitelné k imunoterapii již vzniklých nádorů. Jde o očkovací látky založené na jiném principu a zaměřené proti jiným virovým proteinům než vakcíny profylaktické.

Klíčová slova: HPV, lidské nádory, vakcíny

Summary:

Epidemiological studies carried out in the 50 s 'and 60 s ' of the last century revealed that carcinoma of the cervix (CxCa), the second most frequent malignancy in women worldwide, is an infectious disease caused by a sexually transmitted agent. For 15 years herpes simplex type 2 (HSV2) was suspected to be the etiological agent. Its role in the pathogenesis of the disease was ruled out just in the time when the first evidence indicating that human papillomaviruses (HPV) are the etiological agents was obtained. In the course of the last two decades it has been firmly established that HPV are not only the cause of CxCa but are also involved in the pathogenesis of other cancers of the anogenital region and in a significant portion of head and neck cancers. Intensive research of HPV has enabled construction of efficient vaccines based on s.c. virus-like particles (VLP) prepared by recombinant technologies. Two vaccines are available now. One of them contains VLPs of HPV types 16 and 18 which are together responsible for more than 70 % CxCa cases, while the other one contains, in addition, VLPs of HPV types 6 and 11, which are the cause of genital warts and recurrent laryngeal papillomatosis. In the second half of the previous year the vaccination has started in a number of countries including the Czech Republic, and discussions are under way which vaccination policy would be the best. Vaccines which could be used for the immunotherapy of already existing cancers are also being developed. These preparations are based on a different principle and are directed against other virus antigens than the prophylactic vaccines.

Key words: HPV, cancer, vaccine

Úvod

Karcinom děložního čípku je druhým nejčastějším zhoubným nádorem u žen ve světovém měřítku. Ročně touto cho-

robou onemocní přibližně půl milionu žen, z nichž pak později asi 60 % na nemoc zemře (1). Česká republika je, bohužel, na jednom z předních míst ve

výskytu nemoci v Evropě. Incidence KDČ u nás je 20-22/100 000 žen, což znamená, že se každoročně objeví 1000 až 1200 nových případů a 400-450 žen na nemoc

umírá (2). Je znepokojivé, že navzdory preventivním prohlídkám, které může každá žena jednou do roka bezplatně podstoupit, se v posledních 25 letech nepříznivá situace nezměnila.



Objasnění etiologie KDC

Podobně jako u jiných forem zhoubného bujení, příčina KDC byla dlouho neznámá. Nicméně již v polovině 19. století zveřejnil jeden italský lékař, jmenoval se Rigoni-Stern, zajímavé pozorování: KDC je častý u prostitutek, ale prakticky se nevyskytuje u řádových sester (3). To byl první náznak toho, že vznik onemocnění souvisí se sexuálním životem. Není nám známo, že by uvedené pozorování bylo v povědomí lékařů v následujících desetiletích. Zmíněná publikace Rigoniho-Sterna začala být citována až v 50. letech minulého století. Bylo to v době, kdy začínaly první vědecky koncipované epidemiologické studie, jejichž cílem bylo objasnit etiologii KDC. Oprávněně se věřilo, že poznání příčiny pomůže prevenci nemoci. Zvýšenému zájmu o KDC napomohlo několik okolností. Významným psychologickým momentem bylo nesplnění očekávání, velmi rozšířeného ve 40. a 50. letech, že se podaří KDC postupně eradikovat pomocí cytologické diagnostiky neoplastických změn na děložním čípku, kterou zavedl Papanicolaou ve 20. letech, a která začala být uváděna do klinické praxe ve 40. letech (4). Díky jejímu využití poklesl ve Spojených státech v letech 1951-1961 počet úmrtí žen na KDC ve věkové kategorii 35-40 let na polovinu. Přes průkaznou prospěšnost cytologických vyšetření se však nepodařilo nikde vybudovat dostatečně velkou a kvalitní cytologickou základnu a přesvědčit všechny ženy, aby takové prohlídky pravidelně absolvovaly. Dalšími podněty zvýšeného zájmu o KDC byly neklamné známky, že onemocnění přibývá, a zjištění jeho vysokého výskytu v rozvojových zemích. V nich je KDC nejčastěji smrtícím zhoubným nádorem u žen.

Díla se ujali tehdejší nejlepší epidemiologové a onkogynekologové a vědomostí začalo rychle přibývat. Již v průběhu 50. až 60. let se ukázalo, že nejdůležitějšími

rizikovými faktory jsou počet sexuálních partnerů a časné zahájení sexuálního života (5-7). Podrobné dotazníky u nemocných a kontrolních zdravých žen odkryly další rizikové faktory, jako je socioekonomické postavení, počet porodů, rozvodovost, časný věk prvního porodu, hormonální antikoncepce, nižší stupeň vzdělání a další. Ty však mizely anebo výrazně oslabily při uplatnění moderních statistických metod. Ukázalo se totiž, že těsně souvisejí se stylem sexuálního života. Pro jeho význam při vzniku nemoci svědčilo i odhalení tzv. mužského faktoru. Druhé manželky mužů, jejichž první manželky onemocněly KDC, měly výrazně vyšší riziko, že též onemocní (8). Jiné studie zase ukázaly, že podobně jsou na tom monogamní životní partnerky promiskuitních mužů (9). Jako rizikový faktor bylo rozpoznáno též kouření cigaret (10). Ačkoli i kouření má silnou vazbu na styl sexuálního života, podrobné analýzy ukázaly, že reprezentuje do značné míry nezávislý rizikový faktor (11).

Z epidemiologických studií tak vyplynul jednoznačný závěr: KDC je onemocnění, které je způsobeno infekčním činitelem přenášeným pohlavním stykem. Rozběhlo se usilovné pátrání. Zkoumána byla téměř všechna do té doby známá, sexuální přenosná infekční agens, ale úspěch se nedostavoval. K průlomů došlo až koncem 60. let. Stalo se tak po zjištění, že viry herpes simplex (HSV) tvoří jednodílnou skupinu, jak se do té doby soudilo, ale že je lze rozdělit do dvou typů, které byly označeny jako typ 1 a typ 2 (12). Jak se brzy ukázalo, liší se řadou biologických vlastností, a též epidemiologickými charakteristikami. Viry typu 1 (HSV1) odpovídají za známé léze v okolí úst a v ústech, přenášejí se hlavně slinami a označují se jako orální. Viry typu 2 (HSV2) infikují převážně oblast genitální, přenášejí se hlavně pohlavním stykem a označují se jako genitální. Přes těsnou strukturální příbuznost se viry typu 1 a typu 2 liší i antigenně a to dovolilo pomocí sérologických testů určit, zda vyšetřovaná osoba v minulosti prodělala či neprodělala infekci virem HSV2. Koncem 60. let vyšly v USA téměř současně výsledky dvou séroepidemiologických studií, které prokazovaly, že protilátky k HSV2 se vyskytují daleko

častěji u pacientek s KDC než u kontrolní skupiny zdravých osob (13, 14). Virus HSV2 se tak rázem stal podezřelým z účasti při vzniku nemoci. V průběhu 70. let bylo provedeno několik desítek studií v různých zemích světa (včetně bývalého Československa), které vesměs původní pozorování potvrzovaly (viz přehled (15)). Současně probíhalo vysoce sofistikované zkoumání molekulové biologie, imunologie a epidemiologie viru. Postupně se hromadily další poznatky, které etiologickou hypotézu podporovaly. Mezi nimi nejvýznamnější byl průkaz onkogenního potenciálu viru (16) a přibývající poznatky o přítomnosti virové specifických makromolekul (virové DNA a virových proteinů) v buňkách KDC (17, 18). Tyto nálezy silně připomínaly zjištění získaná v předchozích studiích s dobře charakterizovanými onkogenními viry zvířat. Začala se však hromadit i pozorování, která uvedenému modelu zcela neodpovídala. Na jejich základě byla původní etiologická hypotéza "imunizována" další hypotézou, kterou bychom mohli shrnout takto: virus HSV2 nepůsobí jako známé nádorové viry podle zásady "hit-and-stay", ale podle zásady "hit-and-run", jako je tomu u chemických karcinogenů. Jinými slovy, viru HSV2 je třeba ke vzniku maligního fenotypu, ale nikoli pro jeho udržení. To byla myšlenka odvážná, ale byla formulována a podporována těmi, kteří patřili k nejpřednějším badatelům oboru (19, 20). Byla přijata jako uspokojivé vysvětlení, navíc podporované významnými experimentálními nálezy (21). Začátkem 80. let bylo téměř všeobecné přesvědčení, že HSV2 je původcem KDC a začalo se dokonce pracovat na vývoji vakcín na bázi HSV, o kterých se předpokládalo, že se použijí k prevenci KDC.

Abychom prokázali, že infekce HSV2 skutečně předchází vzniku nemoci a současně odstranili slabiny předchozích séroepidemiologických studií, podnikli jsme společně s Jiřím Kaňkou a jeho spolupracovníky rozsáhlou prospektivní studii cervikálních neoplasií. V letech 1975-83 jsme sledovali více než 10.000 zdravých žen žijících v Praze 10, od kterých jsme na začátku studie získali vzorky séra, anamnestické údaje a podrobné údaje o

stylu života, zvláště pak života sexuálního. Naše úvaha byla následující. Pakliže je HSV2 původcem nemoci, pak bude nemocnost podstatně vyšší u žen, které v minulosti prodělaly infekci HSV2. Vzhledem k tomu, že jsme disponovali množstvím údajů o každé ženě a velkým počtem kontrolních osob, mohli jsme vybrat ke každé nemocné adekvátní kontroly. Ty s onemocněnými sdílely hlavní rizikové a ochranné faktory, které jsme v průběhu studie rozpoznali (22). Pro sérologická vyšetření jsme vypracovali nový test, který spolehlivěji než předchozí testy určoval přítomnost protilátek k HSV2. Předpokládali jsme, že plánovaná studie poskytne poslední chybějící důkazy o roli HSV2 v patogeneze KDCČ. Výsledky vyšetření byly překvapující. Mezi těmi, které v průběhu studie onemocněly, a těmi, které zůstaly zdravé, nebyl žádný rozdíl ve výskytu protilátek k HSV2 (23). Závěr byl jednoznačný: HSV2 není rozhodujícím etiologickým činitelem při vzniku KDCČ.

Ve stejné době, kdy jsme postoupili k publikaci výsledky naší prospektivní studie, se objevil nový vážný kandidát na původce KDCČ, lidské papillomaviry (HPV). Jak bude podrobněji popsáno v další sekci této statě, jde o malé neobalené DNA viry, které jsou již po sto let známy jako vyvolavatelé benigních bradavic. Málokdo věřil, že mají něco společného se zhoubnými nádory. Nejvýznačnější mezi hrstkou "kacířů" byl Harald zur Hausen, který zhruba od poloviny 70. let opakovaně a zarputile vyjadřoval své přesvědčení, že HPV mají klíčový význam při vzniku cervikálních neoplasií. Pokud připouštěl roli HSV2, pak jen jako důležitého kokarcinogenu, který dokončuje zhoubné dílo zahájené HPV. Podle všeobecného mínění měl pro své stanovisko pramálo důkazů. On však nejen mluvil, ale spolu se svými znamenitými žáky i intenzivně bádával. A v letech 1983-84 vyšly z jeho laboratoře dvě první práce, které dokazovaly v biopsiích z KDCČ přítomnost DNA dvou nových genotypů HPV, jež byly označeny jako typy 16 a 18 (24, 25). Objev se setkal s obrovským zájmem. V průběhu několika let byly zur Hausenovy výsledky potvrzeny v desítkách jiných laboratořích a další desítky či

možná stovky laboratořích se pustily do výzkumu HPV. Hlavním cílem bylo shromáždit poznatky, které by umožnily prověřit etiologický vztah mezi HPV a KDCČ. Studium to snadné nebylo: jako jiné onkogenní viry i HPV jsou ve všech lidských populacích velmi silně rozšířeny a zhoubné nádory, pokud je HPV vyvolávají, se vyskytují jen u malého zlomku infikovaných. Bylo jasné, že ve hře musí být další přídatné etiologické faktory, Kochovy postuláty, používané v medicíně po více než sto let pro určování etiologických vztahů, nebyly použitelné. Stalo se čím dále zřejmějším, že pro verifikaci či falzifikaci hypotézy o roli HPV v patogeneze KDCČ, je třeba shromáždit množství molekulově biologických, imunologických a epidemiologických nálezů, které musí do sebe logicky zapadat (26). Pro biologické vlastnosti HPV to byla práce přetěžká. Papillomaviry (PV) nerostou na běžných typech tkáňových kultur ani na kuřecích embryích, jsou druhově specifické a běžné virologické metody nejsou při jejich studiu použitelné. Téměř veškerá výzkumná práce byla založena na metodologii molekulové biologie. V průběhu 90. let byly však - díky práci stovek výzkumných pracovníků - takové důkazy shromážděny (Tabulka 1). Posledním důkazem je účinek vakcinace proti HPV, která zabráňuje vzniku prekanceróz. Z hlediska epistemologického jej lze pokládat za důkaz daleko nejdůležitější. Připomeňme téměř 150 let starý, ale dodnes platný

V současné době je tak možné jednoznačně uzavřít, že HPV jsou nutnou, byť ne dostačující, podmínkou pro vznik KDCČ. Bádání těsně navazující na výzkum této nemoci postupně odhalil i roli HPV při vzniku dalších lidských zhoubných nádorů (28). Podle současných vědomostí HPV vyvolávají asi 40 % karcinomů vagíny a vulvy, více než 90 % karcinomů anu, asi 50 % karcinomů penisu a asi 25 % karcinomů hlavy a krku, především orofaryngu.



Biologie a epidemiologie HPV

Papillomaviry (PV) jsou malé, neobalené DNA viry, které jsou od roku 2000 zařazeny do samostatné čeledi Papillomaviridae. Byly izolovány od řady vyšších obratlovců včetně člověka a mezi jednotlivými druhy jsou nepřenositelné. Jde o skupinu velice početnou. V současné době je známa alespoň částečná genetická sekvence více než 400 typů PV, z nichž člověka infikuje asi 120 typů. Jednotlivé typy se vzájemně liší více než deseti procenty sekvenčního genu kódujícího hlavní obalový protein L1. Genom PV je tvořen kovalentně uzavřenou dvouvláknovou molekulou DNA, velkou přibližně 8000 párů bází, kódující až 8 časných proteinů (označovaných písmenem E, early), které nejsou součástí virové struktury, a 2 obalové proteiny L1 a L2, které tvoří virovou kapsidu o průměru 55 nm. Kromě kódu-

Důkazy přímé

Epidemiologické

- pacientky s KDCČ jsou infikovány HR HPV daleko častěji než ženy zdravé
- rozšíření HPV a KDCČ mají podobné epidemiologické charakteristiky
- infekce HPV předchází vzniku nemoci
- vakcína proti HPV brání rozvoji neoplastických změn na děložním čípku

Imunologické

- pacientky s KDCČ mají významně častěji protilátky k virovým onkoproteinům než zdravé infikované ženy
- hladiny protilátek k virovým onkoproteinům kolísají v závislosti na klinickém stavu

Molekulově biologické

- nádorové buňky obsahují virově specifické makromolekuly

Důkazy nepřímé

- virové onkogeny E6 a E7 mají schopnost immortalizovat buňky
- inaktivace virových onkogenů v nádorové buňce vede ke ztrátě maligního fenotypu
- zvířecí papillomaviry vyvolávají nádory u zvířat

Tab. 1 Důkazy pro etiologické spojení mezi HPV a KDCČ

výrok vynikajícího francouzského fyziologa Claude Bernarda: "Jediným spolehlivým důkazem, že jeden jev je příčinou druhého, je to, že odstranění prvního zabrání vzniku druhého" (27).

jících sekvencí obsahuje virová DNA ještě další, nekódující oblast, ve které jsou uloženy regulační elementy nutné pro replikaci viru.

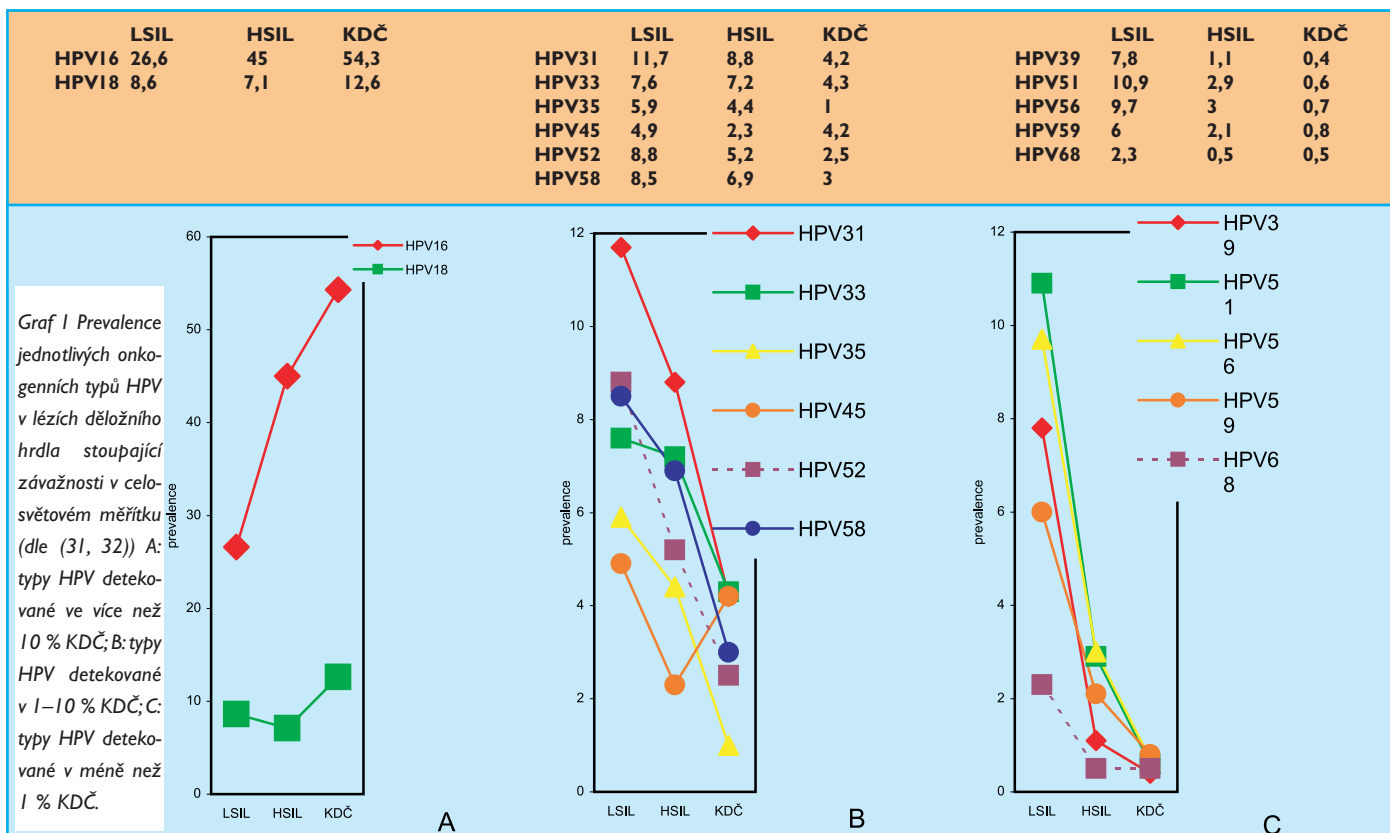
PV jsou striktně tkáňově specifické: infi-

kují výhradně epitelální buňky kůže a sliznic, a to nezralé buňky bazální vrstvy epitelu, do kterých vnikají při mikrotraumatech. Pro PV infekci je rovněž vnímavé rozhraní mezi dlaždicovým a cylindrickým epitelem, které se nachází na děložním hrdle, epiglottis a v oblasti anu. Replikace PV je pak úzce spjata s diferenciací cílové buňky - v nižších vrstvách epitelu vznikají pouze časně virové proteiny. V této fázi replikace hrají klíčovou roli časně proteiny E1 a E2, které jsou nutné pro replikaci DNA a regulaci exprese dalších časných proteinů. Jejich vlivem se buňky dělí a vertikálně expandují, čímž se oddálí jejich přechod do diferenciačního stádia. V této fázi vzniká velké množství virové DNA. Teprve ve vyšších vrstvách diferencujícího epitelu se začnou tvořit obalové proteiny a vznikají kompletní infekční viriony. Ty se uvolňují s odlupujícími se povrchovými buňkami a jsou zdrojem infekce pro další osoby. Podle tkáňové specifiky dělíme PV na kožní a slizniční a podle schopnosti vyvolat nádorové bujení na nízkorizikové (LR, low risk) a vysokorizikové (HR, high risk) typy. Genitální trakt člověka infikuje přibližně 40 typů HPV. Patnáct z nich je v současné době kvalifikováno

jako onkogenní, HR typy, a tři další jako potenciálně onkogenní. Ostatní řadíme k typům nízkorizikovým.

Genitální HPV jsou nejčastěji sexuálně přenosnými virovými agens. V průběhu života se s HPV infekcí setká až 80 % sexuálně aktivních žen a mužů (29). Infekce většinou proběhne bez klinických příznaků, kdy je zjištělná pouze molekulově biologickými metodami. Genitální bradavice jsou typickým projevem infekce LR typy HPV, přednostně typy 6 a 11, které jsou spojeny s více než 90 % případů tohoto onemocnění. Viry typů 6 a 11 se pouze výjimečně nacházejí v lézích, které se maligně zvrhly. Dalším projevem infekce HPV jsou cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN) stoupající závažnosti. Podle současné klasifikace (Bethesda) jsou buněčné změny popisovány jako lehké skvamózní intraepiteliální léze (low-grade squamous intraepithelial lesion; LSIL), dle dřívější histologické klasifikace označované jako CIN1 a méně závažné CIN2, a jako těžké skvamózní intraepiteliální léze (high-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL), dříve označované jako pokročilé CIN2 a CIN3 (mezi které je řazen také karcinom in situ). Konečným

stádiem patologického procesu je KDC. Inkubační doba mezi infekcí a objevením se karcinomu je dlouhá. Trvá zpravidla 20 či více let, jen výjimečně se klinicky manifestní karcinom objeví za dobu významně kratší. LSIL jsou projevem proliferativní infekce. To znamená, že se v nich tvoří infekční virové partikule. Nacházíme v nich široké spektrum HPV typů. Takové léze se většinou spontánně vyhojí a pouze malá část jich progreduje do lézí závažnějších. Se stoupající tíží onemocnění se spektrum typů zužuje a v buňkách KDC jsou zastoupeny pouze onkogenní typy HPV, přednostně HPV16, který je v celosvětovém měřítku původcem 53,5 % případů, následovaný typem 18 se 17,2 % (30). HPV16 a 18 jsou jediné typy nacházené v KDC častěji než v prekancerózních lézích. Prevalence dalších onkogenních typů je vyšší v lézích, které KDC předcházejí (31, 32) (Graf 1). Z obrázku je dále patrné, že všechny léze na děložním čípku od nejlehčích po KDC jsou nejčastěji spojeny s typem 16. V těžkých lézích se infekční partikule téměř netvoří (33), buňky masivně proliferují, ale již nediferencují. Genetické změny spojené s takto pokračujícím vývojem vedou k



chromozomální nestabilitě a buňky získávají maligní potenciál. Popsané pochody jsou podmíněny trvalou expresí onkogenů E6 a E7 HR typů HPV, ale soudí se, že k získání maligního potenciálu je zapotřebí účinku dalších karcinogenů, především chemických. Důležitou roli zřejmě hrají karcinogeny obsažené v cigaretovém kouři. HSIL, skutečný prekursor KDCČ, se spontánně vyhojí jenom vzácně a bez adekvátní léčby po různě dlouhé době perzistence přecházejí v invazivní karcinom (34).

Epidemiologické studie ukazují, že infekce HPV je velice častá, ale většinou pouze přechodná. U přibližně 80 % především mladých žen je klinicky zcela bezpříznaková. První vytvořené viriony se objevují asi měsíc po infekci (což je doba potřebná k tomu, aby nezralý keratinocyt dospěl do terminálně diferencovaného stádia). Poté se aktivuje a uplatňuje imunologická odpověď zprostředkovaná buňkami, následovaná tvorbou specifických protilátek proti obalovým proteinům viru. Imunokompetentní osoby se posléze viru zbaví. Doba potřebná k vymizení viru není obvykle delší než 2 roky. Riziko klinických projevů zvyšuje perzistující infekce, často spojená s přítomností velkého množství viru (35, 36).

Prevalence HPV infekce je závislá na věku. Vrcholu dosahuje u mladých, sexuálně aktivních žen (kolem 25. roku života) a poté klesá. K infekci dochází většinou záhy po započetí sexuálního života. Kumulativní incidence infekce u dívek, původně HPV DNA negativních, je po 3 letech 40-60 % (37-39). Podle metaanalýzy 78 studií je prevalence HPV standardizovaná na věk u žen s normální cytologií celosvětově 10,4 %, v Evropě 8,1 % (40).

Protože jsou známa patologická stádia, která KDCČ předcházejí a infekční agens, které je způsobuje, jde o onemocnění, jehož výskyt lze podstatně snížit preventivními programy. V současné době je prevence KDCČ zajišťována především na úrovni sekundární, tj. pomocí cytologického screeningu, který detekuje ve stěru z děložního hrdla abnormální buňky. Implementace organizovaného screeningu, při němž bylo pokryto alespoň 80 % ženské populace v určitém věko-

vém rozmezí a byla zajištěna kontrola kvality práce na všech úrovních (cytologická laboratoř, gynekologická praxe, léčba), snížila incidenci KDCČ ve Finsku na 4,2/100 000 žen (<http://www.cancerregistry.fi/stats/eng/veng0006i0.htm>), což je poloviční hodnota oproti zemím Evropské unie (12,8/100 000) a téměř čtvrtinová ve srovnání s naší republikou (~ 20/100 000) (<http://www.ecca.info/webECCA/en/41>).



Vývoj a vlastnosti profylaktických vakcín proti HPV

Po mnoha letech výzkumu a ověřovacích klinických studiích se v podobě vakcín dostává do rukou zdravotníků nástroj pro primární prevenci přibližně 70 % KDCČ. První generace profylaktických vakcín, zaměřených proti dvěma nejrozšířenějším onkogenním typům HPV, tj. typům 16 a 18, je podle dosavadních výsledků klinických studií účinným nástrojem k prevenci perzistující infekce těmito typy, a tím i vzniku klinických projevů infekce od abnormálních cytologických nálezů po KDCČ. Tak jako nebylo lehkým určit jednoznačně roli HPV v patogeneze KDCČ, tak ani příprava a pozdější masová výroba HPV vakcín nebyla vzhledem k biologickým vlastnostem HPV jednoduchá. Jak už řečeno, HPV se nemnoží v systémech běžně používaných pro produkci virových vakcín. Vývoj HPV vakcín byl umožněn pozorováním, že hlavní obalový protein L1, pokud je produkován v rekombinantních systémech v dostatečně velkém množství, je schopen vytvářet nejen pentamerní útvary, označované jako kapsomery, ale i částice podobné virovým partikulím (virus-like particles - VLP, kapsidy). VLP jsou v elektronovém mikroskopu morfologicky nerozeznatelné od infekčních virionů. Neobsahují však virovou DNA, a proto nejsou schopné se množit ve vnímavých buňkách ani je transformovat (42-45). Díky své struktuře nesou na svém povrchu antigenní determinanty, které jsou po vnesení do organismu schopny indukovat tvorbu neutralizačních protilátek. Kapsidy tedy byly očividným kandidátem na vakcínu a experimentální studie se zvířecími PV

jejich využitelnost plně potvrdily. Imunizace prázdny kapsidami vyvolala tvorbu vysokých hladin protilátek, chránících pokusná zvířata před infekcí vysokými dávkami stejného typu viru (46-48). Sérum imunního zvířete může po přenosu ochránit před čelenží i zvíře, které se s virem doposud nesetkalo.

Po získání přesvědčivých výsledků s experimentálními vakcínami na psech, králících a hovězím dobytku se přikročilo k přípravě vakcíny založené na VLP pro imunizaci člověka. První klinické studie, které měly ukázat neškodnost experimentálně připravených vakcín, započaly ve druhé polovině 90. let minulého století. V současné době je již na trhu první vakcína, vyvinutá firmou Merck&Co pod komerčním názvem Gardasil, v části Evropské Unie, včetně České republiky, distribuovaná pod názvem Silgard. Očekává se, že druhá vakcína, vyvinutá firmou GlaxoSmithKline (HPV16/18 VLP AS04 kandidátní vakcína GSK proti HPV), bude komerčně dostupná v blízké době. Obě vakcíny jsou založeny na vysoce vyčištěných VLP, připravených pomocí rekombinantních technologií, nicméně se v několika ohledech liší (Tabulka 2). První rozdíl je ve složení - vakcína Silgard obsahuje kromě VLP typu 16 a 18 navíc ještě VLP LR typů 6 a 11. Je připravována v kvasinkovém expresním systému, zatímco kandidátní vakcína GSK se vyrábí pomocí rekombinantních bakulovirů na hmyzích buňkách. A konečně, kandidátní vakcína GSK používá adjuvans AS04, které kromě amorfních hlinitých solí obsahuje ještě 3deacylovaný monofosforyl lipid A, což je detoxifikovaný lipopolysacharid bakterie *Salmonella minnesota*. Toto adjuvans se osvědčilo v minulosti. Vakcína proti hepatitidě B, která je obsahuje, indukuje tvorbu vyšších hladin protilátek ve srovnání se stejnou vakcínou adsorbovanou na hydroxid hlinitý. Podobný efekt byl pozorován v případě VLP16 a 18 (49). Obě vakcíny se aplikují intramuskulárně ve 3 dávkách po 0,5 ml, a to jeden či dva měsíce a 6 měsíců po první dávce.

Randomizované, dvojité slepé klinické studie proběhly v řadě zemí, včetně České republiky. Výsledky studií fáze I-III prokázaly schopnost obou vakcín vyvolat tvorbu vysokých hladin protilátek proti

Komerční název	SILGARD (GARDASIL)	HPV16/18 VLP AS04 kandidátní vakcína GSK proti HPV
Výrobce	Merck&Co (MSD)	GlaxoSmithKline
Typy HPV	6, 11, 16, 18	16, 18
Množství antigenu	20/40/40/20 µg VLP	20/20 µg VLP
Produkční systém	kvasinky	bakuloviry/hmyzí buňky
Adjuvans	amorfní hydroxyfosforečnan/síran hlinitý (225 µg)	AS04 (hydroxid hlinitý/MPL [monofosforyl lipid] 500/50 µg)
Imunizační schéma	den 1, měsíc 2 a 6	den 1, měsíc 1 a 6
Doporučené věkové rozmezí	9-26 let ženy 9-15 let chlapci	není dosud určeno, asi 9-55 let

Tab. 2 Vlastnosti preventivních vakcín proti HPV

typům obsaženým ve vakcínách, a to u všech očkovanych. Nejvyšší hladiny byly opakovaně zjištěny 7 měsíců po aplikaci 1. dávky vakcíny (tj. jeden měsíc po 3. dávce). Poté hladiny protilátek poklesly, ale od 18. měsíce se udržují na stejné úrovni ještě 5 let po očkování (zatím

známek infekce při vstupu do studie a byly řádně očkovány některou z obou vakcín, nebyly po celou dobu sledování zjištěny cervikální léze spojené s vakcínálními typy HPV (Tabulka 3) (50, 51). Aplikace tetraivalentní vakcíny zabránila rovněž vzniku externích genitálních lézí.

Nález	Vakcína	Vakcinované		Placebo		Účinnost (%)
		celkem	pozitivních	celkem	pozitivních	
Perzistentní infekce vakcínálními typy CIN1+ spojené s vakcínálními typy	Silgard	235	2 ²	233	45 ²	95.6
	GSK ³	414	1	385	23	96.0
	Silgard	235	0	233	3	100
	GSK ³	481	0	470	8	100
CIN1+	cervikální intraepiteliální neoplazie 1. stupně a závažnější léze					
1	skupina per protokol (PP) - ženy séronegativní v den 1 a HPV DNA negativní v den 1 a rovněž v průběhu vakcinace do 7. měsíce po první dávce, dodržení očkovacího protokolu (tj. 3 dávky vakcíny v určených intervalech)					
2	pozitivní nález perzistentní infekce je definován jako opakovaný nález HPV DNA ve vzorcích odebraných v 6ti měsíčním intervalu					
3	HPV16/18 AS04 kandidátní vakcína GSK proti HPV					

Tab. 3 Účinnost obou vakcín ve skupině „per protokol“

nejdelší doba sledování). Účinnost vakcín proti vzniku perzistentní infekce, definované jako opakovaný nález HPV DNA stejného typu ve stěrech odebraných v šestiměsíčních intervalech, v případě vakcíny Silgard navíc v posledním odběru před ukončením sledování, byla v obou případech 96 %. U žen, které byly bez

Na příkladu žen imunizovaných vakcínou Silgard (Tabulka 4) je patrné, že celková účinnost vakcinace klesá, pokud jsou do analyzovaného souboru zahrnuty ženy, které nedodržely protokol očkování, či byly při vstupu do studie infikované vakcínálními typy HPV. Skupina označovaná jako MITT (modified intent-to-treat) ve

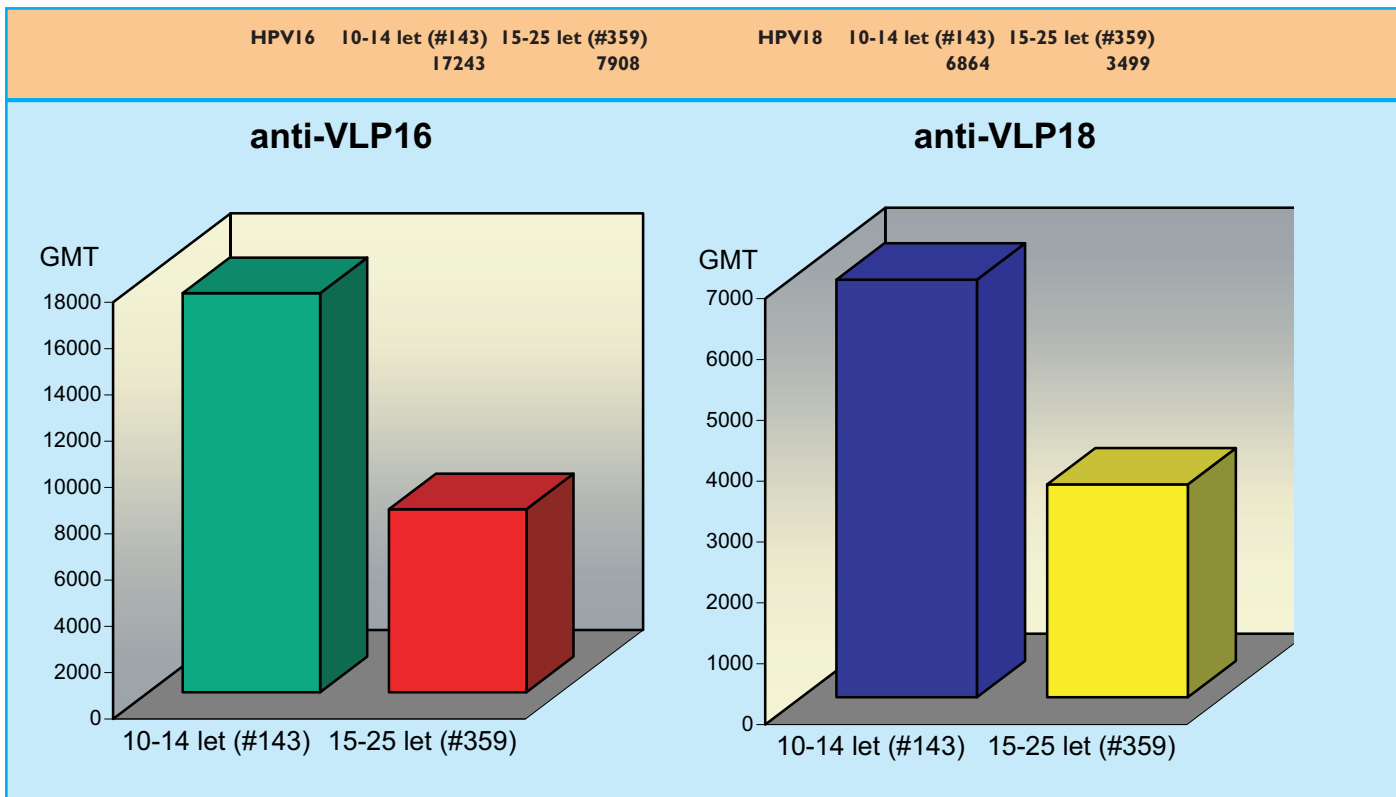
Nález	Skupina	Vakcína		Placebo		Účinnost (%)
		celkem	pozitivních	celkem	pozitivních	
HPV16/18	PP	8 487	0	8 450	53	100
CIN2+/AIS	ITT	9 342	1	9 400	81	98.8
	MITT	9 831	122	9 896	201	39.0
HPV6/11/16/18	PP	7 897	1	7 899	91	98.9
EGL	ITT	8 760	9	8 786	174	94.8
	MITT	8 954	68	8 962	229	70.4
CIN2+	cervikální intraepiteliální neoplazie 2. stupně a závažnější léze					
AIS	adenokarcinoma in situ					
EGL	externí genitální léze (genitální bradavice, vulvární/vaginální intraepiteliální neoplazie)					
PP	skupina "per protokol" - viz Tabulka 3					
ITT	skupina "intent-to-treat" - skupina PP doplněná o ženy, které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny a byly séronegativní a HPV DNA negativní v den 1 na typy HPV obsažené ve vakcíně, sledovány od 30. dne po první dávce					
MITT	skupina "modified intent-to-treat" - skupina ITT doplněná o ženy bez ohledu na virologický a cytologický nález, které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny, sledovány od 30. dne po první dávce					

Tab. 4 Účinnost vakcíny SILGARD v klinických studiích III. fáze

své podstatě odpovídá vzorku obecné populace, neboť v ní jsou zahrnuty také ženy bez ohledu na přítomnost HPV DNA či specifických protilátek proti vakcínálním typům a rovněž ženy s abnormálním cytologickým nálezem. Pokles účinnosti je více patrný u lézí na děložním čípku (účinnost 39 %) než u genitálních bradavic či vulvárních či vaginálních neoplázií (účinnost 70,4 %). (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4222B3.pdf>)

Z uveřejněných výsledků jednoznačně vyplývá, že vakcíny jsou maximálně účinné u dívek a dospělých žen, které se dosud neseťkaly s infekcí vakcínálními typy HPV. Předběžné výsledky studií fáze III naznačují, že i ženy, které takovou infekci prodělaly, zbavily se viru a jsou séropozitivní, mohou být následně chráněny vakcinací před vznikem lézí. Naproti tomu ženy s probíhající infekcí některým z vakcínálních typů HPV a sérologicky negativní, byly proti rozvoji lézí chráněny pouze asi ve čtvrtině případů a ženy s pravděpodobnou perzistentní infekcí (charakterizovanou přítomností jak HPV DNA tak protilátek) se výskytem lézí nelišily od těch, které dostaly placebo (Tabulka 5). Sledování takových žen je však zatím krátkodobé a navíc jejich počty nejsou velké, takže uvedená pozorování je třeba brát s velkou dávkou opatrnosti. Dosavadní poznatky však silně naznačují, že nelze očekávat, že by současné vakcíny mohly potlačit perzistující infekci.

Vzhledem k téměř všeobecnému přesvědčení, že by měly být vakcinovány především prepubertální dívky, jsou neobvykle důležité výsledky studií, které pro-
věřovaly schopnost vakcín vyvolat protilátkovou odpověď u dětí. V Grafu 2 jsou uvedeny průměrné geometrické titry specifických protilátek 1 měsíc po 3. dávce u dívek ve věku 10-14 let a mladých žen ve věku 15-25 let vyvolané kandidátní vakcínou GSK. Je zjevné, že hladiny protilátek po vakcinaci dětí jsou vyšší než v případě dívek a mladých žen. Lze tedy očekávat, že budou dlouhodobě účinné jak proti HPV infekci, tak proti vzniku lézí spojených s HPV. Rovněž u dětí očkovanych vakcínou Silgard byla její účinnost měřená tvorbou protilátek výrazně vyšší než u dospělých (52).



Graf 2 Protilátková odpověď proti VLP16 a 18 po očkování dívek a mladých žen; průměrný geometrický titer 1 měsíc po 3. dávce; HPV16/18 VLP AS04 kandidátní vakcína GSK proti HPV (dle Dubin G et al., 45th ICAAC, 2005)

Vedlejší účinky po aplikaci obou HPV vakcín jsou minimální. Lokální reakce (bolest, otok, zarudnutí) byly častější ve skupině vakcinovaných než ve skupině, která dostala samotné adjuvans, ale rozdíl nebyl významný. Ze srovnání se skupinou, které byl jako placebo aplikován pouze

mi ve vakcíně.

Preventivní vakcíny, založené na VLP, se tedy ukázaly jako mimořádně účinné a bezpečný nástroj primární prevence neoplastických lézí, které předcházejí vzniku KDCČ a jejichž původcem jsou typy HPV obsažené ve vakcíně. Ochranný efekt

cení předpokládaného přínosu vakcín je nutné vzít v úvahu, že existují další nádorová onemocnění, spojená s infekcí HPV, ať již v anogenitální oblasti či v oblasti hlavy a krku. V těchto lézích, asociovaných s HPV infekcí, byly nalezeny v převážné většině právě vakcinální typy HPV. Lze proto očekávat, že preventivní očkování významně sníží incidenci nejen KDCČ, ale i dalších nádorů vyvolaných HPV.

Nález	Vakcína		Placebo		Účinnost (%)
	celkem	pozitivních	celkem	pozitivních	
CIN/AIS	Den I	HPV DNA-/sérollogicky+	1 245	0	100
	Den I	HPV DNA+/sérollogicky-	1 278	5	
CIN2+	798	42	767	56	28
	Den I	HPV DNA+/sérollogicky+			
CIN2+	568	75	580	69	-11.7

Tab. 5 Účinnost vakcíny SILGARD na vznik lézí na děložním hrdle, spojených s vakcinálními typy HPV u žen s nálezem specifických protilátek a/nebo HPV DNA vakcinálních typů při vstupu do studie

fyzilogický roztok, plyne, že většinu postvakcinačních reakcí lze přičíst na vrub použitému adjuvans na bázi hliníkových solí.

Dále pokračují studie III. a IV. fáze, které sledují desetitisíce žen, ale i dětí a mužů. Zaměřují se na dlouhodobou bezpečnost, imunitu vyvolanou očkováním a ochranu před perzistentní infekcí a vznikem lézí vyvolaných typy HPV obsažený-

ochování, který se projeví poklesem výskytu KDCČ, můžeme očekávat až v horizontu desítek let. Se snižující se závažností klinického nálezu se však účinek očkování objeví mnohem dříve, i když na menším podílu očkovanych. Jak uvedeno výše, za abnormální nálezy a lehké léze je zodpovědné celé spektrum genitálních typů HPV a tedy z velké části typy, které vakcíny neobsahují. Při hodno-

Jak vakcinovat v České republice

Na jaře minulého roku byla v rámci ČLS JEP zřízena pracovní skupina s pověřením vypracovat pro nadřízené orgány doporučení, jak u nás využít vakcínu proti HPV. Tvořili ji zástupci pěti společností ČLS JEP a další vybraní odborníci. Po opakovaných schůzkách a dlouhých diskuzích pracovní skupina, jež měla 13 členů, nedošla k jednotnému závěru. Ve svém závěrečném usnesení tlumočila obě stanoviska, majoritní, podporované 10 členy skupiny a minoritní, podporované jejími 3

členy. Text celého závěrečného usnesení lze najít na webové stránce <http://www.papillomavirus.cz>. Vzhledem k tomu, že oba autoři této statě jsou spoluvůdci majoritního stanoviska, dovolíme si tlumočit ve zkrácené formě jeho hlavní myšlenky a jejich stručné zdůvodnění. Vesměs vycházejí z výše uvedených poznatků, ale i z doporučení předních zahraničních odborníků a reflektují očkovací kampaně, které již začaly v několika zemích.

(I) Základním pilířem vakcinační politiky v České republice by mělo být očkování prepubertálních dívek. Navrhujeme očkovat všechny dívky ve věku 12 či 13 let. Očkování by mělo být zahájeno v roce 2007 (či nejpozději v roce 2008) a mělo by zahrnout všechny dívky narozené v roce 1996, resp. 1995. V dalších letech by měly být vždy očkovány dívky, které v daném kalendářním roce dovrší určený věk. Toto očkování by mělo být hrazeno v celém rozsahu zdravotními pojišťovnami či ze státních zdrojů. Hlavním důvodem doporučení jsou závěry epidemiologických studií, jež jednoznačně dokazují, že infekce HPV je tím nebezpečnější, čím dříve k ní dochází. Je třeba proto vakcinovat dříve, než nastanou podmínky pro sexuální přenos viru. Podle nedávných průzkumů má u nás ve věku 15 let sexuální zkušenost 8 až 15 % dívek. Právě z nich se bude nejspíš rekrutovat většina budoucích pacientek s KDC. Při takto prováděném systematickém plošném očkování ženské populace současnými vakcínami se sníží budoucí výskyt KDC o 70-80 %, to znamená, že se u nás před nemocí ochrání v budoucnosti ročně cca 800 žen. Tento efekt se začne projevovat za přibližně 20 let. Podstatně dříve se však účinek vakcinace projeví snížením cervikálních prekanceróz. Podle současných propočtů lze očekávat redukcii lehkých prekanceróz o 20 % a tzv. těžkých prekanceróz o 60 %. Na základě odhadu založeném na zahraničních údajích o poměru mezi výskytem KDC a cervikálních prekanceróz a suspektních nálezů by mohlo jít u nás ročně o více než 20 000 žen, které vyžadují další vyšetření i léčbu, a dalších více než 100 000 žen, jež musí být pravidelně po různě dlouhou dobu sledovány. Krom toho je

plně oprávněné očekávat, že očkování povede v budoucnosti i k dramatickému poklesu výskytu dalších lidských nádorů způsobených HPV. Bude-li k vakcinaci použita tetravalentní vakcína, pak dojde v relativně krátké době i k postupné redukci benigních, leč krajně nepřijemných onemocnění (genitální bradavice, rekurentní laryngeální papillomatóza).

(II) Naléhavě doporučujeme vakcinaci starších dívek a žen do 26 let. Jejich očkování by mělo být dobrovolné a plně hrazeno očkovanou dívkou/ženou. Důvodem pro očkování starších dívek a žen je skutečnost, že žádný věk není chráněn před důsledky infekce vysokorizikovými typy HPV. Vysoký stupeň imunity, která rezultuje z očkování, navíc omezí šíření nebezpečných virů v populaci. Na rozdíl od celoplošného očkování se však aplikace vakcíny omezenému počtu žen a dívek na celkové incidenci neprojeví, půjde pouze o benefit jednotlivých žen.

(III) Současně se zahájením očkování a nezávisle na něm je třeba zahájit organizovaný a auditovaný screening KDC, jenž nahradí současný neefektivní oportunní screening a bude plně hrazen z prostředků zdravotních pojišťoven či státních zdrojů.

(IV) Mezi organizovaným screeninem a vakcinací není žádný rozpor. Podaří-li se je vhodně synchronizovat, pak by mohl být KDC u nás eradikován v průběhu 40 let.

(V) Všechny očkované ženy musí být důrazně poučeny o tom, že vakcína nechrání proti všem typům HPV, takže se proto musí i nadále podrobovat preventivním cytologickým vyšetřením.

Očkování proti HPV je velkou investicí do budoucnosti, která je však eticky, vědecky a v dlouhodobé perspektivě konec konců i ekonomicky plně zdůvodněná.



Pohled do budoucnosti

Jak už řečeno, současné vakcíny proti HPV jsou jedněmi z nejdokonalejších preparátů, jaké kdy byly vyvinuty pro imunizaci člověka: jsou téměř stoprocentně účinné a jejich reaktogenost je velmi nízká. Nicméně vakcína v současném slo-

žení i při ideálním úplném proočkování obyvatelstva sníží budoucí výskyt onemocnění "jen" o 70-80 %. Domníváme se proto, že vývoj profylaktické vakcíny proti HPV neskončil a nejspíš se pracuje na inovovaném preparátu, který bude obsahovat kromě typů 16 a 18 další onkogenní typy HPV. I když firmy své budoucí plány pečlivě tají, není nereálné předpokládat, že v horizontu několika let se objeví vakcíny, které budou s to snížit výskyt onemocnění o 90 či více procent. Nepochybně též probíhá pečlivý výzkum antigenních vztahů mezi jednotlivými typy HPV, jehož cílem bude příprava "koktejlu", který by pokryl celé spektrum onkogenních HPV. Taková vakcína budoucnosti nemusí být nutně založena jen na proteinu L1, ale může zahrnout i minoritní protein L2, který též nese neutralizační epitopy. Nepochybujeme o tom, že probíhající výzkum také směřuje k vývoji vakcín, které budou založeny na proteinech E1 a E2. O nich jsme si řekli, že řídí časné fáze replikace viru. Podle toho, co víme o biologii HPV, se dá očekávat, že takové vakcíny by mohly zastavit pokračující replikaci viru a vyléčit perzistentní infekci, která předchází vzniku KDC. Bude obtížné připravit zmíněné proteiny ve velkém měřítku. Lze však uvažovat o rekombinování informace pro jejich důležité epitopy do genu pro protein L1. Kombinovaná vakcína by se nejspíš dala připravit pomocí zavedené technologie a mohla by mít velmi příznivý efekt. Těšíme se nadějí, že takové vakcíny budou jednou k dispozici. Sebeoptimističtější očekávání však nesmí bránit tomu, aby současné vakcíny byly používány v co nejširším možném měřítku. Jejich prospěšnost je naprosto nesporná.

Vývoj v oblasti nádorové imunologie však skýtá naději i na vývoj vakcín, které by mohly být použity k imunoterapii již vzniklých nádorů. I kdybychom se ztotožnili s předpokladem, že současné a budoucí profylaktické vakcíny v kombinaci s organizovaným a pečlivě kontrolovaným screeninem, jehož se disciplinovaně zúčastní všechny ženy, v budoucnu eradikují KDC a další zhoubné nádory, které jsou vyvolány HPV, budou se ještě po několika desítkách let objevovat nové případy. Současná terapie je založena na klasic-

ké trias, tj. chirurgickém zákroku, záření a chemoterapii. Jsme přesvědčeni o tom, že imunoterapie pomocí speciálních vakcín ji v budoucnosti výrazným způsobem doplní. Chceme zakončit tento článek krátkou úvahou o možnosti vývoje vakcín použitelných k léčbě karcinomů vyvolaných HPV.

Zatímco předpokladem úspěchu profylaktických vakcín je vyvolání dostatečně vysokých hladin neutralizačních protilátek, tj. protilátek zaměřených k antigenům virové kapsidy, mechanismy účinku a cílové antigeny jsou v případě terapeutických vakcín jiné povahy. V imunitních reakcích proti nádorům hrají klíčovou roli lymfocyty T, respektive jejich třída, která se označuje jako cytotoxické lymfocyty T (CTL). Nádorovou buňku rozruší, když rozpoznají antigen, který se nachází na jejím povrchu. Aby mohly zafungovat v systému buněk transformovaných HPV, musí být zaměřeny proti virově specifickým antigenům. V těchto buňkách se netvoří proteiny virové kapsidy (a nádorové buňky nejsou infekční), ale jen zmíněné virové nestrukturální proteiny E6 a E7. Ty jsou funkčně odpovědné za vznik a udržení maligního fenotypu buňky a označují se proto jako virové onkoproteiny.

Aby došlo k účinné aktivaci CTL, musí být antigeny onkoproteinů nabídnuty buňkám T prostřednictvím antigen prezentujících buněk (APC) v kontextu molekul hlavního histokompatibilního komplexu (MHC). Současně musí dojít k interakci tzv. kostimulačních molekul, nacházejících se na povrchu APC s dalším receptorem buněk T. Postup aktivace specifických cytotoxických buněk T je procesem složitým, ale pro současnou diskusi, omezenou délkou a hlavním zaměřením tohoto článku, jej asi není nutné podrobně popisovat. Existuje řada přístupů, jak aktivaci CTL výrazně zvýšit. Tomu slouží např. DNA vakcíny, tj. bakteriální plasmidy upravené tak, aby došlo po jejich vpravení do organismu k expresi virových nádorových antigenů. Jinou možností nabízejí rekombinantní viry, které zaručují, že se podobné antigeny vytvoří při jejich množení. Další perspektivní terapeutické protinádorové vakcíny jsou založeny na samotných nádorových buňkách genetic-

ky pozměněných tak, aby produkovaly cytokiny, které jsou s to podstatně zvýšit imunitní odpověď k nádorovým antigenům. A ve výbroji laboratoří, které se zabývají vývojem protinádorových terapeutických vakcín jsou i další nástroje.

V zahraničí již některé z pokusných terapeutických vakcín procházejí klinickými testy. S jejich pomocí se zdařilo zvýšit podíl cytotoxických buněk zaměřených proti nádorovým buňkám, ale výsledky dosažené in vivo byly málo uspokojivé: zatím se nepodařilo dosáhnout výrazného zlepšení klinického stavu. Dosud hlášené částečné úspěchy zůstávají ojedinělými (53, 54). To platí nejen pro nádory vyvolané HPV, ale i pro další lidské nádory, které jsou předmětem zájmu, jako jsou melanomy či chronická myeloidní leukemie. Proč tomu tak je? Příčin je zřejmě několik. Za prvé, na povrchích buněk mnoha nádorů je podstatně sníženo množství molekul MHC, což je činí málo viditelnými pro specificky aktivované CTL. Další formou selhání účinnosti terapeutických vakcín může být ztráta nádorového antigenu či jeho mutace. A přibývá vědomostí o tom, že nádor není v imunitním střetu s organismem jen pasivním cílem, ale aktivním činitelem. Produkuje látky, které účinnost imunitních reakcí potlačují. Jak ukazují výsledky z několika posledních let, imunopresivních aktivit se zúčastňují nejen nádorové buňky ale i buňky nádorového stromatu. Množství substancí potlačujících imunitu je přímo úměrné velikosti nádoru, což znamená, že redukce nádorové hmoty (například chirurgickým zákrokem) zlepšuje podmínky pro uplatnění imunitních reakcí. S účinností protinádorových terapeutických vakcín interferují i tzv. regulační buňky T (označované jako Treg), jejichž primárním úkolem je obrana proti autoimunitním reakcím a udržení rovnováhy imunitního systému, ale které jsou s to svou přítomností zablokovat účinné protinádorové imunitní reakce.

Z uvedeného vyplývá, že imunitní protinádorové reakce, pokud k nim dochází, jsou výsledkem interakce velkého množství faktorů, které buď pomáhají nebo brzdí jejich průběh. Tak jak bude postupovat jejich poznávání, tak se budou pomocí jejich aktivace či inaktivace zlep-

šovat možnosti pro imunoterapii nádorů. Pro nejbližší budoucnost platí jedno poučení: podávání protinádorových vakcín by měly provázet další zásahy, které zlepší podmínky pro uplatnění imunitních reakcí v místě nádoru tím, že potlačí jeho imunopresivní aktivitu. Řešení uvedených problémů si vyžádá delší doby. Výrazného pokroku v oblasti terapie nádorů vyvolaných HPV nebude dosaženo dříve, než budou rozhojněny vědomosti o protinádorové imunitě jako takové. Přesto se domníváme, že karcinomy virového původu budou mezi prvými, u kterých se podaří účinnou imunoterapii uplatnit. Tomu nasvědčuje několik skutečností. Za prvé, buňky nádorů, které jsou virového původu, obsahují velké a dobře definované virové proteiny nesoucí řadu antigenních determinant, které se mohou stát terčí imunitních reakcí. Za druhé, virové onkoproteiny jsou v nádorových buňkách nezbytně nutné pro udržení maligního fenotypu, jejich ztráta či inaktivace by buňku zbavila onkogenního potenciálu. Za třetí, jsou k dispozici experimentální systémy, ve kterých lze imunitní reakce zaměřené proti nádorovým antigenům virového původu velmi dobře studovat. Konečně za čtvrté, v současné době se potenciál laboratoří, které se zabývají protinádorovými reakcemi imunitního systému, zaměřuje z velké části právě na nádory virového původu.

Jsme optimisté, domníváme se, že v průběhu příštích pěti let nastane situace, kdy se imunoterapie stane významným doplňkem léčby karcinomů vyvolaných HPV.



Závěr

Ve výzkumu KDC došlo v posledních 20 letech k dramatickému obratu. HPV byly rozpoznány jako původci této nemoci a současně se podařilo odhalit i jejich účast v etiologii několika jiných forem zhoubného bujení člověka. Intenzivní výzkum těchto virů vyvrcholil vývojem vakcíny, která patří k nejdokonalejším preparátům, jaké kdy byly pro imunizaci připraveny. Nastala doba pro její rozsáhlé uplatnění. Autoři této statě se domnívají - v soulase s názorem drtivé většiny

našich i zahraničních odborníků - že nevhodnějším způsobem jejího užití je systematické plošné očkování prepupertálních dívek. Správná vakcinační politika by mohla zaručit v průběhu několika desetiletí velmi podstatnou redukci nejen KDCČ a těžkých prekanceróz děložního čípku, ale i dalších nádorů, které jsou způsobeny HPV. Podání vakcíny musí být provázeno důkladným poučením, že neskýtá obranu proti všem typům HPV, takže i vakcinované ženy se musí nadále podrobovat pravidelnému cytologickému vyšetření. Vývojem profylaktické vakcíny neřekla imunologie své poslední slovo v boji proti nádorům vyvolaným HPV. V současné době probíhá intenzivní výzkum terapeutických vakcín, který by mohl přinést své plody ještě před koncem tohoto desetiletí.

Podporováno granty IGA MZ ČR reg. č. NR/9075-3, NR/8852-3 a Ligou proti rakovině



Literatura

1. PARKIN, DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118: 3030-3044.
2. Novotvary 2003 ČR; Cancer Incidence 2003 in the Czech Republic. ÚZIS ČR, NOR ČR, 2006.
3. RIGONI-STERN, D. Fatti statistici relativi alle malattie cancerose. *Gior Servire Progr Pathol Terap* 1842; 2: 507-517.
4. PAPANICOLAOU, GN. New cancer diagnosis. Battle Creek, Michigan: Race Betterment Foundation; 1928.
5. GAGNON, F. Contribution to the study of the etiology and prevention of cancer of the cervix of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1950; 60: 516-522.
6. ROTKIN, ID. Relation of adolescent coitus to cervical cancer risk. *JAMA* 1962; 179: 486-491.
7. TERRIS, M., WILSON, F., SMITH, H., NELSON, JH., JR. Epidemiology of cancer of the cervix. V. The relationship of coitus to carcinoma of the cervix. *Am J Public Health Nations Health* 1967; 57: 840-847.
8. KESSLER, II. Human cervical cancer as a venereal disease. *Cancer Res* 1976; 36: 783-791.
9. BUCKLEY, JD., HARRIS, RW., DOLL, R., VESSEY, MP., WILLIAMS, PT. Case-control study of the husbands of women with dysplasia or carcinoma of the cervix uteri. *Lancet* 1981; 318: 1010-1015.
10. WINKELSTEIN, W., JR., SHILLITOE, EJ., BRAND, R., JOHNSON, KK. Further comments on cancer of the uterine cervix, smoking, and herpesvirus infection. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 1-8.
11. VONKA, V., KAŇKA, J., ROTH, Z. Herpes simplex type 2 virus and cervical neoplasia. *Adv Cancer Res* 1987; 48: 149-191.
12. SCHNEWEIS, KE. Serological relations of types 1 and 2 of Herpesvirus hominis to Herpesvirus simiae. *Z Immun Exp Ther* 1962; 124: 337-341.
13. RAWLS, WE., TOMPKINS, WA., FIGUEROA, ME., MELNICK, JL. Herpesvirus type 2: association with carcinoma of the cervix. *Science* 1968; 161: 1255-1256.
14. NAIB, ZM., NAHMIAS, AJ., JOSEY, WE., KRAMER, JH. Genital herpetic infection. Association with cervical dysplasia and carcinoma. *Cancer* 1969; 23: 940-945.
15. MELNICK, JL., ADAM, E. Epidemiological approaches to determining whether herpesvirus is the etiological agent of cervical cancer. *Prog Exp Tumor Res* 1978; 21: 49-69.
16. DUFF, R., RAPP, F. Properties of hamster embryo fibroblasts transformed in vitro after exposure to ultraviolet-irradiated herpes simplex virus type 2. *J Virol* 1971; 8: 469-477.
17. FRENKEL, N., ROIZMAN, B., CASSAI, E., NAHMIAS, A. A DNA fragment of Herpes simplex 2 and its transcription in human cervical cancer tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1972; 69: 3784-3789.
18. ANZAI, T., DREESMAN, GR., COURTNEY, RJ., ADAM, E., RAWLS, WE., MELNICK, M. Antibody to herpes simplex virus type 2-induced nonstructural proteins in women with cervical cancer and in control groups. *J Natl Cancer Inst* 1975; 54: 1051-1059.
19. ZUR HAUSEN, H. Herpes simplex virus in human genital cancer. *Int Rev Exp Pathol* 1983; 25: 307-326.
20. GALLOWAY, DA., MCDUGALL, JK. The oncogenic potential of herpes simplex viruses: evidence for a 'hit-and-run' mechanism. *Nature* 1983; 302: 21-24.
21. SCHLEHOFER, JR., ZUR HAUSEN, H. Induction of mutations within the host cell genome by partially inactivated herpes simplex virus type 1. *Virology* 1982; 122: 471-475.
22. VONKA, V., KAŇKA, J., JELÍNEK, J., et al. Prospective study on the relationship between cervical neoplasia and herpes simplex type-2 virus. I. Epidemiological characteristic. *Int J Cancer* 1984; 33: 49-60.
23. VONKA, V., KAŇKA, J., HIRSCH, I., et al. Prospective study on the relationship between cervical neoplasia and herpes simplex type-2 virus. II. Herpes simplex type-2 antibody presence in sera taken at enrollment. *Int J Cancer* 1984; 33: 61-66.
24. DÜRST, M., GISSMANN, L., IKENBERG, H., ZUR HAUSEN, H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 3812-3815.
25. BOSHART, M., GISSMANN, L., IKENBERG, H., KLEINHEINZ, A., SCHEURLEN, W., ZUR, HH. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *EMBO J* 1984; 3: 1151-1157.
26. VONKA, V. Causality in medicine: the case of tumours and viruses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2000; 355: 1831-1841.
27. BERNARD, C. Introduction a l'etude de la medicine experimental. Paris: 1865. Český překlad O. Poupá, SZN Publishers, Praha 1962; p. 115-136.
28. PARKIN, DM., BRAY, F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: 11-25.
29. KOUTSKY, L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102: 3-8.
30. MUNOZ, N., BOSCH, FX., CASTELL-SAGUE, X., et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004; 111: 278-285.
31. CLIFFORD, GM., SMITH, JS., AGUADO, T., FRANCESCHI, S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-

- analysis. *Br J Cancer* 2003; 89: 101-105.
32. CLIFFORD, GM., RANA, RK., FRANCESCHI, S., SMITH, JS., GOUGH, G., PIMENTA, JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1157-1164.
33. MIDDLETON, K., PEH, W., SOUTHERN, S., et al. Organization of human papillomavirus productive cycle during neoplastic progression provides a basis for selection of diagnostic markers. *J Virol* 2003; 77: 10186-10201.
34. PETO, J., GILHAM, C., FLETCHER, O., MATTHEWS, FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 2004; 364: 249-256.
35. HO, GY., BURK, RD., KLEIN, S., et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1365-1371.
36. MUNOZ, N., BOSCH, FX., DE SANJOSE, S., et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-527.
37. HO, GY., BIERMAN, R., BEARDSLEY, L., CHANG, CJ., BURK, RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423-428.
38. WOODMAN, CB., COLLINS, S., WINTER, H, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001; 357: 1831-1836.
39. WINER, RL., LEE, SK., HUGHES, JP., ADAM, DE., KIVIAT, NB., KOUTSKY, LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 218-226.
40. BURCHELL, AN., WINER, RL., DE, SS., FRANCO, EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: 52-61.
41. FERLAY, J., BRAY, F., PISANI, P., PARKIN, DM. *Globocan 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide.*, IARC CancerBase No. 5, version 2.0 Lyon, IARC Press, 2004.
42. ZHOU, J., SUN, XY., STENZEL, DJ., FRAZER, IH. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology* 1991; 185: 251-257.
43. HAGENSEE, ME., YAEGASHI, N., GALLOWAY, DA. Self-assembly of human papillomavirus type 1 capsids by expression of the L1 protein alone or by coexpression of the L1 and L2 capsid proteins. *J Virol* 1993; 67: 315-322.
44. KIRNBAUER, R., BOOY, F., CHENG, N., LOWY, DR., SCHILLER, JT. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 12180-12184.
45. SASAGAWA, T., PUSHKO, P., STEERS, G., et al. Synthesis and assembly of virus-like particles of human papillomavirus type 6 and type 16 in fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *Virology* 1995; 206: 126-135.
46. SUZICH, JA., GHIM, SJ., PALMERHILL, FJ., et al. Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 11553-11557.
47. KIRNBAUER, R., CHANDRACHUD, LM., O'NEIL, BW., et al. Virus-like particles of bovine papillomavirus type 4 in prophylactic and therapeutic immunization. *Virology* 1996; 219: 37-44.
48. BREITBURD, F., KIRNBAUER, R., HUBBERT, NL., et al. Immunization with viruslike particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol* 1995; 69: 3959-3963.
49. GIANNINI, SL., HANON, E., MORIS, P., et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine* 2006; 24: 5937-5949.
50. VILLA, LL., COSTA, RL., PETTA, CA., et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006.
51. HARPER, DM., FRANCO, EL., WHEELER, CM., et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247-1255.
52. BLOCK, SL., NOLAN, T., SATTLER, C., et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006; 118: 2135-2145.
53. KLENCKE, B., MATIJEVIC, M., URBAN, RG., et al. Encapsulated plasmid DNA treatment for human papillomavirus 16-associated anal dysplasia: a Phase I study of ZYC101. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1028-1037.
54. SHEETS, EE., URBAN, RG., CRUM, CP., et al. Immunotherapy of human cervical high-grade cervical intraepithelial neoplasia with microparticle-delivered human papillomavirus 16 E7 plasmid DNA. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 916-926.

Prof. MUDr. Vladimír Vonka, DrSc.,
RNDr. Eva Hamšíková
Oddělení experimentální virologie
Ústav hematologie a krevní transfúze,
U Nemocnice 1, Praha 2, 128 20
Tel.: 221 977 383, fax: 221 977 392,
e-mail: vladimir.vonka@uhkt.cz

Karcinom děložního hrdla (KDH), genitální bradavice (GB)

Původce: Lidské papillomaviry (HPV), malé, neobalené viry, patří do čeledi Papillomaviridae. Vysokorizikové (onkogenní) typy, především typ 16 a 18 (celosvětově), jsou spojeny s KDH, nízkorizikové typy, především 6 a 11, jsou původci GB.

Inkubační doba: Pro KDH desítky let, výjimečně několik let, vzniku KDH předchází prekancerózní léze různé závažnosti v řádu několika měsíců až let po infekci, pro GB 3 týdny až 8 měsíců, ve většině případů 2-3 měsíce.

Charakteristika: Infekce HPV je přenášena převážně sexuálním stykem, v průběhu života se alespoň jedním typem nakazí až 80 % sexuálně aktivních lidí. Infekce je věkově závislá, nejvyšší výskyt pozorujeme u mladých žen záhy po započetí sexuálního života. U mladých žen je ve většině případů infekce klinicky inaparentní a vymizí v průběhu 2 let. U žen nad 30. rokem věku je infekce mnohem méně častá, ale má tendenci přetrvávat. Perzistující infekce je nutnou, ale ne postačující podmínkou vzniku prekancerózních lézí až KDH.

Epidemiologie: KDH je celosvětově druhým nejčastějším nádorovým onemocněním žen s výskytem až 500 000 případů za rok s roční úmrtností více než 250 000. Incidence KDH v České republice je dlouhodobě kolem 20/100 000, což je téměř dvojnásobek oproti průměru v EU. Ročně u nás na KDH zemře kolem 7,5/100 000, tj. asi 450 žen. Výskyt prekancerózních lézí, které je nutné odstranit, je oproti KDH podle odhadu asi 20x vyšší. GB jsou nejčastějším sexuálně přenosným virovým onemocněním - objevují se u přibližně 1 % sexuálně aktivní populace.

Registrovaná očkovací látka: Silgard (balení 1, 10, 20 dávek) - výrobce Merck&Co.

Složení a forma: Vysoce purifikovaná rekombinantní vakcína, obsahující viru podobné částice, složené z obalového proteinu L1 HPV typů 6 (20 µg), 11 (40 µg), 16 (40 µg), 18 (20 µg), připravené v kvasinkovém expresním systému a adsorbované na amorfní hydroxyfosfát-sulfát hlinitý (225 µg Al). Vakcína se aplikuje i.m.

Indikace a dávkování: Vakcína je určena k prevenci cervikálních prekancerózních lézí (CIN2+, AIS), karcinomu děložního hrdla, prekancerózních vulvárních lézí (VIN2+) a genitálních bradavic spojených s HPV6, 11, 16, 18. Silgard je registrován pro děti ve věku 9-15 let a mladé ženy ve věku 15-26 let.

Základní očkování se skládá ze tří dávek po 0,5 ml, aplikovaných do deltového svalu. Imunizační schéma je 0, 2 a 6 měsíců. Pokud je nutné alternativní očkovací schéma, musí být druhá dávka podána nejméně 1 měsíc po dávce první a třetí dávka nejméně 3 měsíce po dávce druhé. Všechny tři dávky musí být podány v průběhu jednoho roku. Potřeba přeočkování není známa, po pěti letech sledování nebyl pozorován pokles účinnosti.

Kontraindikace: Přecitlivělost na složky vakcíny, akutní horečnaté onemocnění.

Zvláštní upozornění: Vakcína chrání pouze proti onemocněním spojeným s vakcínálními typy HPV, tj. kolem 70 % případů KDH. Zbývajících 30 % je spojeno s dalšími (13) onkogenními typy HPV. V případě genitálních bradavic jsou očkování chráněni ve více než 90 %. Očkování nenahrazuje screening pro prevenci KDH. Osoby s poruchou imunity nemusí na očkování odpovědět.

Interakce: Vakcína by se neměla podávat současně s jinými vakcínami

Nežádoucí účinky: Erytém, bolest, otok, teplota, pruritus

Imunogenita: Měsíc po poslední dávce (7. měsíc po první dávce) je sérokonverze proti všem typům vyšší než 99,6 %.

Uchování a doba použitelnosti: Uchovávat při 2-8 °C po dobu 3 let. Předplněnou injekční stříkačku uchovávat ve vnějším obalu (před světlem).

Klíšťová meningoencefalitida a současné možnosti očkování

Prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.¹, MUDr. Pavel Kosina²,
MUDr. Jana Krausová², Doc. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.¹

¹ Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové

² Klinika infekčních nemocí, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Souhrn:

Klíšťová encefalitida je neuroinfekce s dvoufázovým průběhem a výskytem v přírodních ohniscích endemických oblastí. Původcem onemocnění je Flavivirus, přenášený většinou klíštětem *Ixodes ricinus*. V posledních několika letech je možné pozorovat nárůst incidence, zejména v roce 2006. Česká republika patří s 1028 nemocnými a 3 úmrtími mezi nejvíce postižené země. Důvodem nárůstu počtu případů jsou postupné klimatologické změny se zvyšováním teploty i vlhkosti a následnou stoupající aktivitou klíšťat v kombinaci s nízkou proočkovaností, která dosahuje v České republice pouze 11 %. Právě očkování je jediným účinným preventivním protiepidemickým opatřením. V současné době existují dvě srovnatelně účinné a bezpečné vakcíny jak pro dospělé, tak pro děti. Kromě standardních imunizačních schémat je možno použít i zrychlené schéma s aplikací prvních dvou či tří dávek během 14, respektive 21 dnů.

Klíčová slova: klíšťová encefalitida, incidence, očkování, preventivní opatření, *Ixodes ricinus*

Summary:

Tick-borne encephalitis is a 2-phase neuroinfection which occurs in natural foci of endemic regions. The disease is caused by Flavivirus, transmitted mostly by the *Ixodes ricinus* tick. An increase in the incidence of the disease can be observed in the last few years, especially in 2006. With its 1,028 tick-borne encephalitis patients and 3 deaths from tick-borne encephalitis, the Czech Republic ranges among the most afflicted countries. The reasons for the high number of cases are step-by-step climatological changes with increased temperatures and humidity with subsequently increased ticks activity combined with low immunization coverage, which is only 11 % in the Czech Republic. Immunization is the only effective preventive anti-epidemic measure. Currently, 2 equally immunogenic and safe vaccines are available both for adults and children. Beside standard immunization schedules there is a possibility to use a rapid immunization schedule with administration of 2 or 3 doses within 14 or 21 days, respectively.

Key words: tick-borne encephalitis, incidence, immunization, preventive measurements, *Ixodes ricinus*

Klíšťová meningoencefalitida byla poprvé popsána v roce 1931 jako sezónní epidemie meningitid v oblasti Neunkirchen v Dolním Rakousku, avšak dlouho jí nebylo věnováno náležité pozornosti a byla podceňována. Klíšťová encefalitida (KE) je klíšťaty přenášená akutní neuroinfekce s dvoufázovým průběhem a výskytem v přírodních ohniscích endemických oblastí světa. Onemocnění začíná nespecifickými chřipkovitými příznaky s horečkou, únavností a bolestmi hlavy. Po 1-2denní úlevě se objeví příznaky postižení mozku (meningitida, meningoencefalitida, myelitida). V 30-50 % může dojít k inaparentnímu průběhu s následnou dlouhodobou

postinfekční imunitou. Průběh u dětí bývá mírnější (často pod obrazem serózní meningitidy) než u dospělých a starších osob. K úmrtí dochází u 1 % infikovaných.

Původce

RNA arbovirus klíšťové meningoencefalitidy z čeledi Flaviviridae, subtyp evropský a dálnévýchodní. Někteří autoři označují za třetí subtyp sibiřský.

Klíšťata přenášejí přinejmenším 38 různých virů, přičemž vztah virus-klíště-obratlovec je vysoce specifický a existuje u méně než 10 % všech druhů klíšťat

(Argasidae a Ixodidae), která hrají klíčovou roli jako vektory arbovirů. Viry se nacházejí v šesti různých virových čeledích (Asfarviridae, Reoviridae, Rhabdoviridae, Orthomyxoviridae, Bunyaviridae, Flaviviridae) a nejméně v devíti rodech, některé z doposud nezatříděných virů mohou patřit do sedmé čeledi Arenaviridae. S jedinou výjimkou (virus africké prasečí chřipky, čeleď Asfarviridae) všechny ostatní arboviry jsou RNA viry (18). Rod Flavivirus z čeledi Flaviviridae zahrnuje původce Žluté zimnice, Japonské encefalitidy, Dengue a právě virus KE. Arboviry se nazývají pro svůj přenos členovci.

Flaviviry jsou sférické, obalené RNA

viry o průměru 50 nm, obsahující 11 kilobází. Obsahují 3 strukturální proteiny (C protein kapsidy, E povrchový glykoprotein, M protein povrchové membrány) a 7 nestrukturálních proteinů. Vlastní nukleokapsid o velikosti 30 nm je obalen lipidovou dvouvrstvou.

Sérologickými metodami byly dlouho rozpoznávány viry klíšťové encefalitidy, izolované z různých zemí od Francie až za Ural a od Skandinávie až po Itálii a Řecko, jako antigeně shodné. Rozvoj molekulární virologie umožnil v osmdesátých letech 20. století diferencovat skupiny kmenů virů, izolovaných z různých částí Evropy. Nález obohatil poznání vývoje přírodní ohniskovosti nákazy a přispěl k úvahám o jejím pravděpodobném šíření. Nemají však praktický dopad na profylaxi nemoci očkováním nebo na dnes již historickou pasivní imunizaci specifickým gama globulinem. Antigenní zkrříženost všech kmenů je velká a vakcína chrání proti onemocnění na různých místech Evropy.

Údaje o analýze 474 vzorků od 157 hlodavců v českém vojenském výcvikovém prostoru Boletice odebraných od května do listopadu 1999 hovoří o 100% identitě s kmenem Neudörfl, který je použit i ve stávající vakcíně (30).

Inkubační doba: 2-28 dní (v průměru 7-14 dní).

Přenos onemocnění: vektor – klíště

Celosvětově se popisuje na 850 druhů klíšťat. Z 8 přenašečů onemocnění v našich podmínkách se nejčastěji uplatňuje klíště *Ixodes ricinus*, přenašeč západního typu viru klíšťové encefalitidy. Méně se uplatňují *Dermacentor reticulatus* a *Haemaphysalis concinna*.

Cizopasný způsob života klíštěte obecného souvisí s jeho složitým a velmi dlouhým vývojem. Ten i za příznivých podmínek trvá několik roků (ve střední Evropě se v průměru udávají 2 roky). Samička kopuluje na hostiteli před sáním. Následně přibližně 6-11 dnů samička sají. Oplozená samička po nasátí krve z hostitele odpadne a naklade během

několika měsíců na různých místech do vrchních vrstev půdy 500 až 5000 vajíček. Z těch se podle podmínek prostředí líhnou za 6-36 týdnů drobné šestinohé larvy o velikosti 0,6-1 mm, které vylézají na rostlinstvo a čekají na hostitele. Bývá jím obvykle menší savec. Když se larvy nasají, odpadnou a mění se v další vývojové stádium, osminohou nymfu. Také nymfy lezou vzhůru po rostlinách, aby čekaly na vhodného hostitele. Obvykle je jím větší savec, např. zajíc, srnec, pes nebo i člověk. Nymfa vydrží čekat na vhodného hostitele o hladu neuvěřitelně dlouho, i rok a půl až dva roky. Po nasátí nymfy z hostitele odpadají a pohlavně se rozlišují. Menší, asi 2 mm měřící samci, již další potravu nepotřebují a krev nesají. Větší samice vyhledávají další hostitele. Přichytávají se na ně hlavně tam, kde je kůže nejjemnější, nejtenčí a hojně prokrvená. Dospělá samička je velká 3-4 mm, ve srovnání se samečkem délky 2,5 mm. Po nasátí krve má lehce zašedlou barvu. Při sání může samička zvýšit svou tělesnou hmotnost 100 až 200x a znásobit svůj objem až 120x. Podle Sarah Randolph (2000, 2005) dochází mezi jednotlivými stádii k řádovému poklesu v přežití (na 2000 vajíček připadá 100 larev, 10 nymf a pouze 1 samička).

Klíšťata nemají zrakový orgán, řídí se při vyhledávání hostitele speciálními orgány na prvním páru končetin, které mají schopnost reagovat na chemické (CO₂) fyzikální (teplota, vibrace) stimuly (11).

V určité době a na určitém místě se vyskytují všechna vývojová stádía klíštěte, larvy, nymfy i dospělci. Všechna tato stádía jsou schopna přezimovat v zemi a všechna také sají krev.

Sezónní aktivita klíšťat

Všechna vývojová stádía klíštěte jsou schopna přežít pod listy za teploty 0 °C po kratší dobu i nižší a relativní vlhkosti alespoň 92 %. Vajíčka a hladovějící larvy přežívají až při teplotách kolem -7 °C. Aktivita klíšťat začíná v březnu či dubnu, když dojde k prohřátí půdy na 5-7 °C. Ve střední Evropě všechna stádía procházejí dvěma vrcholy aktivity květen/červen a září/říjen. Aktivita končí v říjnu až listo-

padu, kdy se teplota vrací na výše uvedené hodnoty.

Mechanismus přenosu viru

U klíštěte *Ixodes ricinus* je popsán přenos viru KE jak transovariálně (z oplozené samičky na vajíčka), tak obecně mezi jakýmkoliv stádii vývoje (např. larva-nymfa). Tato cesta přenosu by však zřejmě nebyla dostačující k udržení cirkulace v prostředí. Častěji se uplatňuje cesta při sání na viremickém hostiteli nebo paralelní sání různých vývojových stádií bez detekovatelné virémie (11).

Většina údajů o orální infekci klíšťat původcem klíšťové encefalitidy byla odvozena z experimentů používajících zvířata infikovaná injekčním způsobem. K imitaci přírodních podmínek virového přenosu byl použit model, kdy sála klíšťata *Ixodes ricinus* infikovaná virem KE společně s neinfikovanými nymfami na neinfikovaných morčatech. Na každé morče byly umístěny dvě komůrky obsahující klíšťata. Komůrka 1 obsahovala neinfikované nymfy a infikované dospělé a komůrka 2 obsahovala pouze neinfikované nymfy. Po proběhnutí pokusu bylo 55 % nymf *Ixodes ricinus* infikováno virem během společného sání, přestože některá z morčat, na kterých klíšťata společně sála, nebyla viremická. To dokazuje možnost efektivního přenosu viru KE během společného sání na hostiteli, i když tento nevyvine detekovatelnou virémii (16).

Virus KE, jako typický arbovirus, je závislý z hlediska svého přežití na dvou druzích hostitele: klíšťata plní funkci jak virových vektorů, tak rezervoárových hostitelů a obratlovci znásobují virovou infekci svým působením jako zdroj infekce pro sající klíšťata (17).

Virémie u malých obratlovců může přetrvávat 2 až 8 dnů. U velkých savců je kratší a titry dosahují pouze nízkých hladin. Během virémie může být mléko krav, koz či ovcí vehikulem přenosu KE.

Počet hospitalizovaných případů KE na Slovensku kolísá od méně než 20 do 100 případů ročně. Část těchto případů (33 během posledních 5 let) jsou právě alimentární infekce po požití syrového kozího a ovčího mléka (17).

Klíště infikované virem KE je více aktivní než klíště nenakažené. Naopak aktivita klíštěte nakaženého *Borrelia burgdorferi* je redukována.

K optimálním lokalitám, kde se klíšťata vyskytují a vytváří přírodní ohniska, patří smíšené porosty, okraje lesů, křovinaté lokality s dostatečně vysokými travinami. Larvy se obvykle nacházejí na travinách do 30 cm výšky, nymfy na rostlinách a listech do 1 m a dospělci do 1,5 m.

Skutečnost, že vlhkost ovlivňuje četnost výskytu klíšťové encefalitidy, je známá již řadu let. Například v práci Danielové a Beneše byla provedena korelace mezi měsíčními srážkami ve dvou regionech České republiky od dubna do října v letech 1993 až 1995 a místně a časově srovnatelnou incidencí klíšťové encefalitidy. Obě hodnoty byly vztaženy k dlouhodobým průměrům. Nadprůměrné incidenci klíšťové encefalitidy předcházely o jeden měsíc nadprůměrné srážky a naopak pokud byly podprůměrné srážky, byly následovány nižší incidencí klíšťové encefalitidy. Tento vztah může být velmi užitečný pro krátkodobé prognózování incidence klíšťové encefalitidy jakož i individuální prevenci (5).

Vyvíjejí se i snahy zhodnotit rizika výskytu klíšťat v závislosti na typu vegetace v jednotlivých lokalitách, aniž by bylo nutné vždy provádět korelaci s faktickým výskytem či incidencí onemocnění pocházejících z dané oblasti. Na základě vyhodnocení satelitních snímků území středních Čech byla klasifikována lesní vegetace do devíti tříd a následně porovnána četnost výskytu klíštěte *Ixodes ricinus* v jednotlivých typech vegetace. Jehličnaté polesí je prakticky bez rizika, zatímco smíšené a listnaté porosty znamenají různý stupeň rizika. Podobná metoda může vést k výraznému zjednodušení procesu stanovování rizikových oblastí (3).

Dobře znám je i synergický efekt mezi klíštětem a virem KE. Sliny krev sajících členovců podporují infekci patogenů, které přenášejí (10, 15).

Kromě standardního mechanismu přenosu viru přisátým klíštětem jsou známy i případy přenosu infikovaným mlékem, které nejsou v literatuře ojedinělé. Například Žaludko a kol. popsali dva případy rodinné epidemie v přírodním

ohnisku KE v centrální části Pováží v okrese Povážská Bystrica v letech 1989 a 1993. K infekci došlo konzumací syrového kozího mléka. V menším ohnisku, kde byly postiženy 4 osoby, nedošlo k přímé konzumaci kozího mléka. Toto mléko bylo uchováváno ve vědru k následnému zkrmení prasetem. Současně do tohoto vědra bylo dojeno i kravské mléko, čímž došlo k nákaze rodiny (31). Ve větším ohnisku bylo postiženo sedm osob, všech sedm bylo hospitalizováno (13).

Podobné ohnisko vzniklo již v roce 1975 ve vesnici Závada na Slovensku. Pátrání vedlo k závěru, že k onemocnění došlo konzumací čerstvého ovčího sýra a k infekci osob alimentární cestou (8).

Rodinná epidemie je popsána i v Rusku v obci Bikin v chabarovské oblasti. Onemocnění se rozvinulo v důsledku pití syrového kravského mléka nakoupeného od jediného vlastníka a požívání syrových mléčných produktů vyprodukovaných z tohoto mléka. Celkem onemocnělo pět osob ze tří rodin, ve třech případech byl průběh fatální (29).



Epidemiologie - svět

Endemický zvýšený výskyt je zaznamenán v celé Evropě, zejména ve střední a jižní, ale i v oblastech Skandinávie. Dálnovýchodní typ viru vyvolává onemocnění na Ukrajině, v pobaltských státech, Kazachstánu, Rusku, včetně oblastí Sibiře, východní Asie a Japonska (viz Obr. 1). Oranžová barva reprezentuje západní typ, fialová východní a červená pásmo smíšeného výskytu.

Situaci v Evropě detailně ukazuje (Obr. 2, str. 22) Žluté plochy znázorňují rizikové endemické oblasti KE. V celé Evropě je patrný výrazný posun ve srovnání se situací před deseti, ale i pěti lety. Rizikové oblasti se výrazně rozrůstají a původně izolované endemické oblasti v jednotlivých zemích splývají do rozsáhlejších celků. Překvapivě nezměněna zůstává situace v Rakousku. To však může být vzhledem k vysoké proočkovánosti a malému počtu onemocnění artefaktem, neboť reálně rizikové oblasti mohou být takto skryty. Z hlediska geografických souvislostí nás nejvíce zajímá situace v

okolních zemích. Tabulka I uvádí incidenci KE v letech 1993 až 2006. Zatímco v letech 1993 až 2002 je vykázána pouze průměrná incidence, neboť meziroční rozdíly v tomto období nejsou zásadního rázu, v letech 2003 až 2006 je uváděna konkrétní roční incidence. S výjimkou roku 2003 v Polsku, je v Německu, Švýcarsku a Polsku patrný výrazný vzestup. Zcela odlišná situace je v Rakousku, kde je incidence dlouhodobě stabilizovaná na úrovni pod 100 (Tab. 1).

V Německu dochází v epidemiologii KE v posledních letech k významným změnám. Zatímco průměrný roční počet případů v letech 1993-2002 dosahoval 185, v roce 2005 to bylo 431 případů a v roce 2006 došlo k obdobné kulminaci jako v České republice s 535 případy. Rovněž došlo k nárůstu vysoce rizikových oblastí z 63 v roce 1998, přes 79 v roce 2001 až po 96 v roce 2006. Tento nárůst je korelován ke klimatickým změnám, ovšem za mnohem delší období 1951-2000 (nárůst teploty až o 1,5 °C, srážek o více než 90 mm, pokles počtu dnů s teplotou pod 0 °C (28)).

V Polsku byla v roce 2005 přijata definice případu onemocnění, aby umožnila lepší srovnatelnost dat jak na národní tak evropské úrovni. Prevalence infikovaných klíšťat dosahuje 6 až 15 %. Incidence v letech, narůstá od 2,31 na 100 000 v roce 1999 až na 11,55 v roce 2005. Jedním z důvodů tohoto nárůstu je zlepšení diagnostiky onemocnění. Výskyt KE je omezen na dvě hlavní ohniska, jedno v severovýchodním Polsku u hranice s endemickou oblastí pobaltských zemí a druhé v jižním Polsku sousedící s Českou a Slovenskou republikou (26).

Nadmořská výška výskytu klíštěte *Ixodes ricinus* se liší v rámci Evropy v závislosti na geografické šířce a jí odpovídajícímu místnímu klimatu. Zatímco např. v jižní Skandinávii a ve Finsku se klíště *Ixodes ricinus* vyskytuje ve výškách blízkých úrovni moře, na jihu Evropy se objevuje i ve výškách 1500 až 2000 m nad mořem (4).

Obdobným způsobem jako v České republice byl hodnocen výskyt přirozených ohnisek KE na Slovensku. Byla použita data z let 1961 až 1988. Hlavní ohniska KE jsou v západoslovenském regionu v Záhorské nížině, v údolí Váhu až po okres



Obr. 1 Distribuce západního a východního typu viru KE

Barrett, PN., Dorner, F., Ehrlich, HJ., Plotkin, SA. Tick-borne encephalitis virus vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA (Ed.): Vaccines, 4th edition, 2004, Elsevier Inc (USA)

	Průměr 93-02	2003	2004	2005	2006
Německo	185	278	274	431	535
Polsko	197	393	262	174	308
Švýcarsko	82	116	131	207	256
Rakousko	89	82	54	100	84

Tab. 1 Incidence KE v Německu, Polsku, Švýcarsku a Rakousku

Povážská Bystrica, v oblastech Nízkých Karpat (Tribeč, Vtáčník, Nitrianské a Hronské vrchy a Kováčovské vrchy), na středním Slovensku v Krupinských vrších a na východním Slovensku v Slovenském Krasu a na Slánských vrších. Klíšťata nejsou nalézána ve střední, severní a severovýchodní části Slovenska, na Žitném ostrově a v nížinách podél řeky Tisy, kde jsou hygrolfilní oblasti, mokřiny a močály (23).

Epidemiologie - ČR

Původní rizikové oblasti v České republice byly stanoveny na základě údajů o morbiditě na klíšťovou encefalitidu v letech 1953 až 1987 a výskytu klíštěte *Ixodes ricinus*. V Čechách byla významným ohniskem KE lesnatá oblast kolem Křivokláta, oblast Berounky, střední Vltavy, dolní Sázavy, Brdů, Českého Krasu, Písecka, Českobudějovicka a centrální části západních Čech. V severních a východních Čechách byla zjištěna pouze malá izolovaná ohniska. Na Moravě se ohniska klíšťové encefalitidy nachází v okresech Opava a Bruntál a dále ve

středních a jižních oblastech jižní Moravy, vždy pouze do 700 m nad mořem (22).

Laboratorně potvrzené případy KE se hlásí v České republice od roku 1971 (Graf 1, str. 23). Vrcholy v incidenci se objevují ve 2 až 5letých intervalech. Incidence v osmdesátých letech byla všeobecně nižší než v letech sedmdesátých. V devadesátých letech došlo k ostrému nárůstu s vrcholem v roce 1995 a incidencí 7,2 na 100 000 (14).

Případy KE se objevovaly od dubna do listopadu s maximální incidencí v červenci. Klasická dvouvrcholová křivka však postupně vymizela a sezónní výskyt bylo možno pozorovat v širokém pásmu od dubna do října až listopadu (Graf 2). Tento stav označují v grafu černé sloupce. V roce 2006 však můžeme dvouvrcholovou křivku (světlé sloupce) pozorovat zcela jasně (viz Graf 2, str. 23).

Zvýrazněny jsou týdny 31. až 39. Zejména týdny 35. až 39. vykazují i několikanásobný nárůst incidence oproti běžnému roku a jsou dominantně odpovědné za enormní vzestup počtu případů v roce 2006.

Během celé sledované periody byl v České republice vyšší počet postižených mužů ve srovnání se ženami (1,5:1). Osoby se nakazí zpravidla během rekreačních aktivit. Pouze velmi malá proporce (méně než 1 %) získá infekci alimentární cestou. Podobně nízké procento (0,5 až 1 % v letech 1997 až 2001) tvoří mezi případy KE profesionální expozice u lesníků a lesních dělníků. Procento nezaměstnaných mezi případy KE bylo pouze 1 až 3 % ve srovnání s celorepublikovými daty nezaměstnaných mezi 5 až 9 %. Zdá se, že socioekonomické faktory nehrají při aktivaci nákazy rozhodující úlohu (14).

V České republice platila dlouho horní hranice 700 až 750 m nad mořem. Daniel a kol. však ve své práci dokládá, že v posledních dvou desetiletích došlo na území České republiky ke změnám vertikálního výskytu klíštěte až do pásma 1100 až 1200 m nad mořem (v Krkonoších až 1270 m nad mořem.) Toto zjištění značně rozšiřuje území, které je rizikové pro výskyt KE. Podhorské a horské krajinné typy v této nadmořské výšce jsou často využívány pro široké spektrum rekreačních aktivit právě v době vysoké aktivity klíšťat (26).

Avšak počet klíšťat hledajících hostitele s nadmořskou výškou prudce klesá. Zatímco průměrný počet zachycených nymf během 60 minut vlnkování dosáhl 15,2 až 25,7 v nadmořské výšce 700 až 799 m nad mořem a 3,3 až 23,3 v 800 až 899 m, v 900 až 999 m to bylo pouze 4 až 9,6 nymf, v 1000 až 1099 m 1,5 až 1,7 nymf a v 1100 až 1299 m pouze 0,2 nymfy (21).

Klinický průběh a diagnostika

Klinický průběh bývá u více než 60 % postižených dvofázový: v I. fázi dominují v klinickém obraze nespecifické celkové příznaky - cefalea, horečka, artralgie, myalgie a celková únavnost. Tyto projevy se rozvíjejí po pomnožení viru a nástupu primární virémie s následnou produkcí cytokinů a interferonu. Indukovaná obranná reakce ve většině případů vede k zastavení dalšího množení viru a zabrání přechodu do 2. fáze onemocnění. Pouze u malé části infikovaných nastane sekundár-



Obr. 2 Mapa výskytu rizikových oblastí KE v Evropě

Süss, J. Epidemiology in Management of TBE - Compendium of Scientific literature. Vienna 2006.

ní virémie a neurotropnost viru se projevují poškozením endotelu buněk chorioidálního plexu a kapilár v centrálním nervovém systému (CNS) s rozvojem aseptického zánětu. Od rozsahu poškození jednotlivých struktur CNS se odvíjí stupeň závažnosti onemocnění, stoupající úměrně s věkem. Nejzávažnější formy s trvalými následky jsou zaznamenávány u osob nad 60 let věku.

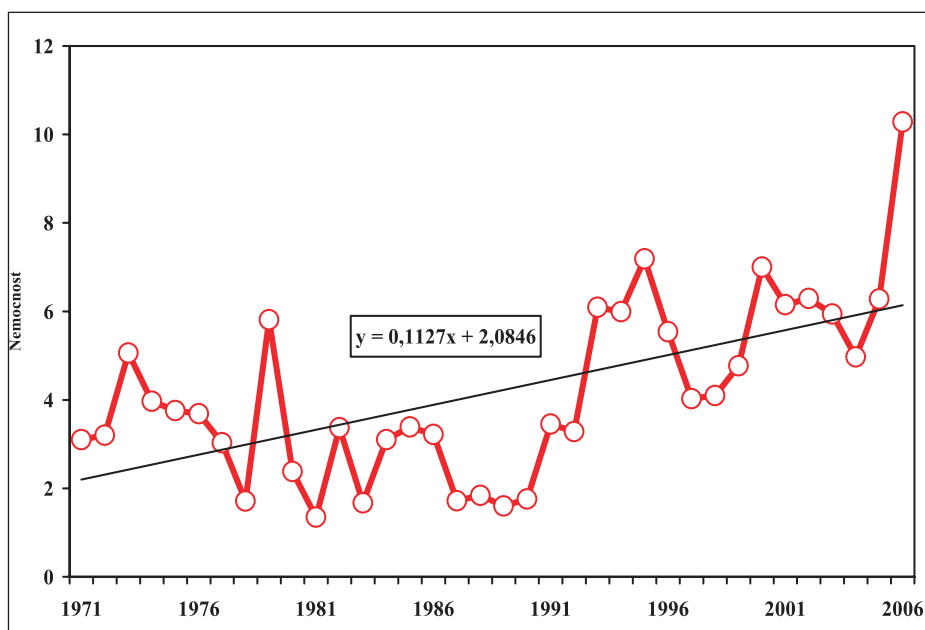
Kromě nejčastější asymptomatické formy nákazy, se setkáváme s tzv. formou abortivní, která ve své podstatě odpovídá

primární virémii s výše uvedenými klinickými příznaky. K manifestaci 2. fáze onemocnění již nedojde. Abortivní forma je běžná v dětském věku - ve vyšším věku dochází naopak většinou k rozvoji manifestního onemocnění. Podle závažnosti a klinického obrazu pak rozeznáváme formu meningitickou, meningoencefalitickou, encefalomyelitickou a formu bulbární.

Meningitická forma onemocnění se shoduje svým průběhem s ostatními aseptickými meningitidami: dominujícími příznaky jsou bolest hlavy, zvracení, svě-

toplachost a horečka, provázené pozitivními známkami meningeálního dráždění. U dětí (kromě nejnižších věkových skupin) patří tato forma k nejčastější manifestaci a někdy nemusí být meningeální syndrom plně vyjádřen (20). Celkový průběh onemocnění bývá nekomplikovaný a k úzdavě dochází obvykle v intervalu 10-14 dnů.

Meningoencefalitická forma je charakterizována mj. i příznaky vyplývajícími z poškození šedé a bílé hmoty mozkové. Nejčastěji se s ní lze setkat u mladších dospělých, resp. u dospělých středního věku. V klinickém obraze se objevují, kromě výše uvedeného, třes končetin a víček, fascikulace jazyka nebo naopak hypomimie. Mezi další časté projevy patří inverze spánku, příp. hypersomnie, poruchy orientace, somnolence, sopor až kóma. U některých pacientů dominují extrapyramidové příznaky - ataxie a nystagmus. Ve více než 10 % se vyskytují parézy mozkových nervů: n.VII (facialis), n.III (oculomotorius), n.VI (abducens). Poruchy polykání, poruchy hybnosti patrových oblouků a chrapot jsou spojeny s poškozením n.glossopharyngeus, n.vagus a n.accessorius. Zřídka se objevující poškození mezencefala se manifestuje obrnou konvergence a změnou reaktivity zornic. Onemocnění může trvat i několik týdnů a následně je nutná dlouhodobá rekonvalescence včetně léčebných lázeňských pobytů. Vzácně byla tato forma popsána i u dětí v kojeneckém věku. V České republice byl v roce 2005 poprvé popsán případ KME u tříměsíčního kojence. Onemocnění nemělo typický dvofázový průběh - k rozvoji manifestního onemocnění došlo 7 dnů po přísátí klíštěte. Po jednodenním febrilním stavu se pozvolna rozvinul křečový stav se somnolencí a se slabě vyjádřenými známkami meningeálního dráždění. Dítě bylo přijato na Klinikou infekčních nemocí FN Hradec Králové, kde byla pro výše uvedené klinické příznaky provedena lumbální punkce. V mozkomíšním moku dominovala lymfocytární pleocytóza (354/3 lymfocytů a 30/3 neutrofilních leukocytů), zvýšená bílkovina 1,36 g/l a normální hladina glukózy. Sérologický průkaz ELISA metodou odhalil pozitivní protilátky ve třídě IgM v séru i likvoru, a negativní ve třídě IgG.

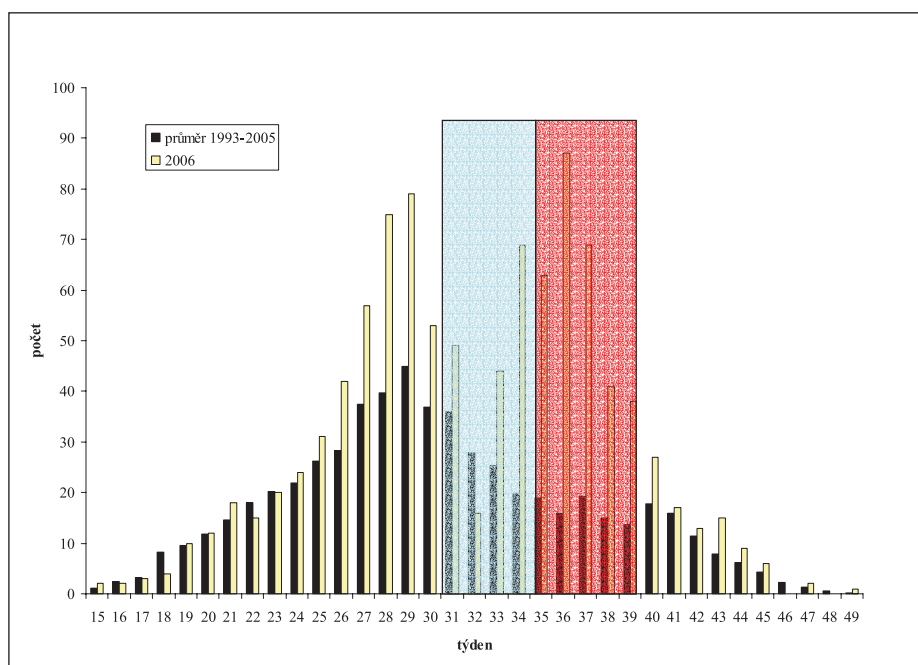


Graf 1 Incidence Klíšťové encefalitidy v České republice v letech 1971-2006 na 100 000 obyvatel

Data: SZÚ CEM, MUDr. Čestmír Beneš

Vyšetření séra u matky na protilátky proti KME bylo negativní v obou třídách. Všechna dostupná laboratorní vyšetření zaměřená na ostatní bakteriální i virové

došlo k rychlému zlepšení klinického stavu a zlepšení vědomí, opakované vyšetření CNS v časovém odstupu včetně EEG a magnetické rezonance neodhalilo ložiskové postižení CNS. S odstupem jednoho roku byl psychomotorický vývoj dítěte hodnocen jako normální, v séru



Graf 2 Klíšťová encefalitida - počet případů podle týdne onemocnění, předběžná data za rok 2006

Data: SZÚ CEM, MUDr. Čestmír Beneš

patogeny byla s negativním výsledkem. Po krátkodobém podávání benzodiazepinů

jsou přítomny protilátky tř. IgG. Obdobné případy jsou velmi vzácně popisovány v některých ostatních evropských zemích (7, 12).

Především u starších pacientů je popisována forma encefalomyelitická charakterizovaná postižením předních rohů míšních, nejčastěji v segmentech C5-C7. Vzniklé parézy se rozvíjejí pozvolna, často až po odeznění febrilního stavu, někdy i později. Typicky je zaznamenávána obrna pažního pletence - buď jednostranná nebo oboustranná, u těžších průběhů se objevují i kvadruparézy. Nejtěžším projevem je tzv. Landryho vzestupná obrna.

Prognosticky nejzávažnější je bulbární forma klíšťové meningoencefalitidy se symptomatikou vyplývající z poškození prodloužené míchy a mozkového kmene: porucha dýchacího centra nebo i jiných vitálních center může vést ke smrti pacienta. Postihuje až na výjimky pacienty starší 60 let.

Ke stanovení správné diagnózy je, zvláště u netypických klinických průběhů, třeba pečlivě odebrat anamnézu včetně epidemiologické. Nezbytnou součástí je likvorologické vyšetření, ve kterém bývá ve většině případů přítomna lymfocytární pleocytóza a zvýšená hladina bílkoviny. Stanovení IgM protilátek proti viru KME ze séra a likvoru metodou ELISA je rutinní součástí diagnostiky, dále lze využít i virus neutralizační test (princip přítomnosti protilátek neutralizujících patogení aktivitu viru in vitro) nebo hemaglutinačně-inhibiční test. Na některých pracovištích je již dostupná polymerázová řetězová reakce (PCR) pro přímý průkaz viru. Nezbytnou součástí je i EEG vyšetření, u závažnějších průběhů CT mozku, které je v dnešní době nahrazováno vyšetření magnetickou rezonancí (MR). U abortivní formy lze etiologii onemocnění potvrdit pouze průkazem protilátek, neboť v této fázi onemocnění je likvorové vyšetření negativní. Zachycená leukopenie, trombocytopenie a elevace transamináz jsou nespecifické laboratorní nálezy, obecně svědčící pro virovou etiologii onemocnění. IgM protilátky se objevují nejdříve ve druhém týdnu onemocnění (téměř ve stejnou dobu v séru i likvoru) a přetrvávají cca 8 týdnů, tvorba IgG protilátek nastupuje pozvolna od 3. týdne onemocnění a jejich perzistence zaručuje společně s buněčnou imunitou dlouhodobou

ochranu před onemocněním. Při interpretaci sérologických nálezů je třeba brát v úvahu zkříženou reaktivitu s preexistujícími protilátkami po přirozené expozici nebo po vakcinaci proti jiným flavivirům (např. japonské encefalitidě, žluté zimnici, viru Dengue) s možností falešně pozitivních výsledků.

Kauzální terapie onemocnění neexistuje - přísný klid na lůžku event. antiedematózní terapie při známkách edému mozku, ventilační podpora při rozvoji respirační insuficience, prevence dekubitů u kvadraparetických pacientů jsou hlavní modalitě léčby. Antibiotika jsou indikována při rozvoji sekundárních komplikací (nozokomiální infekce). Celková doba hospitalizace se pohybuje od cca 2 týdnů do několika měsíců s následnou, měsíce trvající rekonvalescencí. Mortalita se pohybuje mezi 1–2 %, ale u 10–20 % nemocných, kteří prodělali závažnější formy meningoencefalitidy, dochází k rozvoji tzv. postencefalitického syndromu charakterizovaného polymorfními obtížemi: cefaleou, depresivními stavy, atrofiemi svalstva a neurotickou symptomatologií (9).

Možnosti prevence

Základní a neúčinnější možností prevence klíšťové encefalitidy je aktivní imunizace.

Původní pokusy očkovat proti klíšťové encefalitidě započaly v Rusku již v roce 1937. Další pokusy byly podnikány v 60. letech v Československu. Tato vakcína připravená na ptačích fibroblastech byla inaktivována formalínem.

První bezpečná vakcína s dostatečnou účinností byla připravena Kunzem a Heinzem. Byl použit kmen Neudörfl. V roce 1973 byla v Rakousku vakcína poprvé licencována jako inaktivovaná vakcína proti KE. V roce 1989 byla obdobným způsobem z kmene K23 připravena podobná očkovač látka, která byla označena jako Encepur (v pediatrické verzi Encepur K).

Zajímavá je zpráva o použití sovětské inaktivované vakcíny proti KE v letech 1986 až 1989 v Československu u 1311 osob pracujících v lese. Pouze někteří měli předvaccinační vyšetření a pouze

část byla vyšetřena. Po dvou dávkách vakcíny vykázal haemaglutinační-inhibiční test (HIT) serokonverzi 77 % (N=182). Rok po primárním očkování u 53 % vyšetřovaných subjektů poklesla kladina protilátek k negativním hodnotám. Dva roky po primárním očkování byla detekována pozitivita HIT testu ve 47 %. Nikdo z imunizovaných subjektů se KE nenakazil (24).

Očkování může mít zásadní vliv na incidenci KE v populaci, ovšem proočkovanost musí být na dostatečné úrovni. Jedinou zemí s proočkovaností 85–88 % je Rakousko. Tato proočkovanost vede k několikanásobně nižší incidenci onemocnění ve srovnání s okolními státy.

Naopak příkladem omezeného vlivu nedostatečné proočkovanosti na incidenci onemocnění je studie ze západních Čech, kde do roku 1999 bylo očkováno 23 225 subjektů, tedy 2,7 % populace, logicky bez jakéhokoli účinku na epidemiologii onemocnění (25).

Registrované očkovač látky: FSME-Immun Inject (balení 1, 10, 100 dávek) - výrobce Baxter, vakcína Encepur (balení 1, 10 dávek) - výrobce Chiron.

FSME-IMMUN 0.5 ml Baxter (FSME-IMMUN CC +HSA -Th). Tato vakcína je připravena novou produkční metodou na kuřecích embryonálních buňkách v uzavřeném systému. Neobsahuje thiomersal, ale obsahuje albumin jako stabilizátor a aluminium hydroxid jako adjuvans. Obsahuje 2,4 µg antigenu. V EU licencována od 2003.

FSME-IMMUN 0.25 ml - tato vakcína byla licencována v Rakousku v roce 2001. Je identická s vakcínou FSME-IMMUN 0.5 ml, ale má poloviční objem. Obsahuje 1,2 µg antigenu. V prosinci 2003, FSME-IMMUN 0.25 ml byl schválen pro děti a adolescenty ve věku 1-15 let v EU.

ENCEPUR. Vakcína připravena na buněčných kulturách kuřecích fibroblastů. Látka obsahuje 0,5 ml suspenze, která obsahuje 1,5 µg Virus encephalitis inactivatum purificatum (kmen K 23). Přípravek obsahuje hydroxid hlinitý, neobsahuje žádná konzervační činidla. U nás licencován od roku 1993. Je určen pro jedince od 12 let věku.

ENCEPUR K. Vakcína připravena na buněčných kulturách kuřecích fibroblastů. Látka obsahuje 0,25 ml suspenze, která obsahuje 0,75 µg Virus encephalitis inactivatum purificatum (kmen K 23). Přípravek obsahuje hydroxid hlinitý, neobsahuje žádná konzervační činidla. U nás licencován od roku 1993. Je určen pro děti a adolescenty do 12 let věku.

Složení a forma

Inaktivovaná vakcína určená k i.m. nebo s.c. aplikaci získaná pomnožením viru KE, kmene Neudörfl (FSME-Immun) nebo kmene K23 (Encepur) na buňkách kuřecích fibroblastů. Vakcína dále obsahuje adjuvans - hydroxid hlinitý a vakcína FSME-Immun i lidský albumin. Existuje dospělá verze (objem 0,5 ml) s 2-2,75 g (FSME-Immun) respektive 1,5 g (Encepur) aktivní složky a dětská verze (objem 0,25 ml) s polovičním obsahem antigenu. Dětská vakcína je určena dětem od 1 roku věku do 15 let (FSME-Immun) nebo do 11 let (Encepur). Dospělá vakcína od 16, respektive 12 let.

Indikace a dávkování: aktivní imunizace osob dočasně nebo trvale pobývajících v endemických oblastech výskytu KE proti oběma subtypům viru. Základní klasické očkování se skládá ze 3 dávek, aplikovaných do deltového svalu podle schématu: první dávka v den 0, druhá dávka za 1-3 měsíce a třetí dávka za 5-12 měsíců (FSME-Immun) nebo 9-12 měsíců (Encepur) po druhé dávce. Přeočkování jednou dávkou po 3 letech, zejména u osob 60 let, u mladších je možné i po 5 letech. Největšího benefitu lze dosáhnout z očkování zahájeného v zimních měsících roku. V případě potřeby je možné očkovat kdykoli v průběhu roku. Lze použít i zrychlené schéma tří dávek ve dnech 0-7-21 (Encepur) nebo 0-14 a třetí dávka za 5-12 měsíců po druhé dávce (FSME-Immun). V případě 0-7-21 je nutné podat ještě čtvrtou dávku za 12-18 měsíců po první dávce. Při přeočkování je možné vakcíny zaměňovat.

Kontraindikace: přecitlivělost na složky vakcíny, na vaječnou či kuřecí bílkovinu, akutní horečnaté onemocnění.

Zvláštní upozornění: zvážít očkování

ní u osob s postižením mozku a s autoimunitním onemocněním.

Interakce (kombinovatelnost): vakcína se nesmí vzájemně mísit s jinými vakcínami. Není dostatek údajů o možnostech simultánní aplikace s jinými vakcínami, ale předpokládá se tato možnost bez omezení. V případě nutnosti simultánní vakcinace - aplikovat do různých míst.

Nežádoucí účinky: horečka, bolest v místě aplikace, bolest hlavy, zarudnutí, zduření přilehlých lymfatických uzlin. Horečnaté reakce se vyskytují zejména u dětí od 1 do 2 let věku. Z tohoto důvodu je možné očkovat až od 2 let, přestože vakcína je registrována již od 1 roku.

Imunogenita: k sérokonverzi dochází 2 týdny po druhé dávce u 98 % očkovaných, po třetí dávce u 99 % očkovaných. V případě zrychleného schématu je sérokonverze 90% po druhé a 99% po třetí dávce.

Uchovávání a doba použitelnosti: skladovat při teplotě 2–8 °C po dobu 2 let.

■
Další očkovací látky, které byly v EU registrovány

FSME-IMMUN (MC). Původně licencovaná vakcína produkovaná na buňkách myších mozků. Od roku 1999 byla bez thiomersalu. Finální produkt obsahuje albumin jako stabilizátor a aluminium hydroxid jako adjuvans.

Ticovac (FSME-Immun CC-HSA-Th) vakcína byla schválena v EU r. 1999. Antigen byl připraven novou produkční metodou na kuřecích embryonálních buňkách. Produkt neobsahoval ani thiomersal ani lidský albumin a ve srovnání původní vakcínou FSME-Immun. Licence byla pro výrazné febrilní reakce spojené s rychlým vyplavováním TNF- alfa a IL- beta odňata.

Historicky se používaly i hyperimunní globuliny, ty se však příliš neosvědčily, a po stažení dětské varianty se přestala používat i varianta dospělá.

■
Další možnosti prevence

Cílem těchto opatření je minimalizovat

riziko přenosu v endemickém ohnisku prostřednictvím:

- Nošení vhodného oblečení světlé barvy s dlouhými nohavicemi a rukávy, které by měly přiléhat k zápěstím a kotníkům. Lepší je materiál hladký, na kterém se klíště obtížněji přichytí. Kalhoty je doporučeno nosit zastrčené do vyšších bot.

- Používání repelentů a insekticidů na nekryté části těla a oblečení, které odpuzují nebo i hubí hmyz a klíšťata (např. Diffusil H). Účinná látka často působí i po opakovaném vyprání.

- Vytřepání šatstva a častého prohlížení kůže těla (včetně vlasaté) po návratu z lesa, aby bylo možno včas odstranit lezoucí nebo již přisáté klíště. Toto se doporučuje provádět nejméně jedenkrát za 24 hodin. Prohlédnout je třeba i oděv a psa nebo jiné zvíře, které bylo v přírodě.

- Bezprostředního odstranění přisátého klíštěte. Klíště odstraňujeme v gumových nebo latexových rukavicích, protože potřásnutí drobných oděrek na kůži obsahem např. přetrženého klíštěte může vést k přenosu nákazy. Klíšťata se nejlépe odstraňují tenkou pinzetou. Je třeba ho uchopit co nejlépe bodavého ústrojí, tj. co nejtěsněji u kůže, a pomalu, ale vytrvale táhnout (případně mírně viklat). Pokud klíště uchopíme v půli těla, dojde snadno k jeho přetržení a hlavička zůstane v kůži, čímž se obsah dostane do ranky po bodnutí. Nedoporučuje se klíště jakkoli dráždit olejem, agresivními látkami či ho pálit, neboť riskujeme vyšší vyměšování tělesných sekretů do rány a pravděpodobnější nákazu. Ani vytáčení po směru či proti směru hodinových ručiček nemá faktické opodstatnění. Riziko kontaminace a infekce hrozí i při odstraňování klíšťat ze psů a koček. Použijeme elektrotechnický banánek "krokodýl" nebo pinzetu a jeho snadným pootočením klíště odstraníme.

- Provedení dezinfekce kůže, např. Jodisolem, event. Jodonalem B, jak před, tak i po odstranění klíštěte, samozřejmě opět v rukavicích.

- Vytváření přechodových zón bez vegetace v parcích a zahradách k omezení pohybu klíšťat.

Další možnosti kontroly

Možností kontroly KE je i biologická kontrola klíšťat. Bohužel klíšťata mají omezené spektrum přirozených nepřátel. Jednou z cest je umělá infekce entomogenními houbami *Beauveria bassiana* a *Metarizium anisopliae*, která jsou pro klíšťata vysoce patogenní (6). Hledají se i možnosti kontroly prostřednictvím mezihostitelů. Touto problematikou se zabývá několik pracovišť. Například slovenští kolegové testovali možnosti vakcíny proti klíšťatům na bázi proteinu 64TRP *Rhipicephalus appendiculatus* k ochraně myši proti přenosu viru KE infikovanými klíšťaty *Ixodes ricinus*. Vakcína působila dvojitým způsobem u imunizovaných zvířat: postihovala proces sání krve, takže se stával nedostatečným a poté specifické anti-64TRP protilátky zkrříženě reagovaly s antigenními epitopy střeva a následně vedly k ruptuře střeva klíštěte a jeho smrti. Byly sledovány tři parametry: přenos (počet neinfikovaných nymf, které se nakazily, když sály společně s infikovanými dospělci), počet myši podporujících přenos viru z infikovaného klíštěte na společně sající neinfekční nymfy a přežívání (počet myši, které přežily infekci klíštětem a následnou intraperitoneální inokulaci letální dávkou viru KE). Výsledky dokazují, že jedna dávka 64TRP vakcíny chránila myši proti letální dávce a protektivní dopad vakcíny byl srovnatelný s aplikací jedné dávky komerční vakcíny proti KE, ale efekt zamezující přenosu byl u experimentální vakcíny vyšší (26). Výše zmíněné postupy jsou však zatím spíše teoretické.

■
Závěr - populační dopady

Povědomí o klíšťové encefalitidě sice mezi laickou veřejností narůstá, ale ještě v roce 1998 bylo naprosto nedostatečné, jak ukazuje práce Bašty a kol. Autoři provedli dotazníkovou studii, při které bylo vybráno 110 respondentů. 99 % z nich vnímá existenci klíšťat, 91 % ví, že klíšťata sají krev lidem a zvířatům a 1,8 % si myslí, že klíšťata konzumují listy. 87 % respondentů mělo alespoň jednou přisáté klíště a 75 % ho odstraňovalo z kůže jiné osoby. Pouhých 6,7 % nikdy s klíštětem do kon-

taktu nepřišlo. 17 % při odstraňování klíštěte používá desinfekční prostředek, 67 % používá olej a téměř 30 % odstraňuje klíště holou rukou a celých 41 % se neobává klíšťové encefalitidy (27). I když práce je dnes již stará 9 let, KE doposud nevbuzuje v populaci přílišné obavy. Alarmující nárůst ve výskytu KE v posledních letech a zejména v roce 2006 by měl vést k zvýšení proočkovánosti. Jedině tak je možno KE úspěšně kontrolovat.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MO 0990200X005.



Literatura

1. BARRETT, PN., DORNER, F., EHR- LICH, HJ., PLOTKIN, SA. Tick-borne encephalitis virus vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines, 4th edition, 2004, Elsevier Inc (USA): 767-778.
2. BAŠTA, J., JANOVSÁ, D., DANIEL, M. Contact with ticks and awareness of tick-borne diseases among the Czech population-a pilot study. Zentralbl Bakteriologie. 1998 Dec; 288 (4): 553-557.
3. DANIEL, M., KOLÁŘ, J., ZEMAN, P., et al. Tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis: comparison of habitat risk assessments using satellite data (an experience from the Central Bohemian region of the Czech Republic). Cent Eur J Public Health. 1999 Feb; 7 (1): 35-39.
4. DANIEL, M., KŘÍŽ, B., DANIELOVÁ, V. Výskyt viru klíšťové encefalitidy a klíšťat infikovaných borreliemi v horách. Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2004; 13 (12): 517-519.
5. DANIELOVÁ, V., BENEŠ, C. Possible role rainfall in the epidemiology of tick-borne encephalitis. Cent Eur J Public Health. 1997 Dec; 5 (4): 151-154.
6. GODWIN, PK., SHAWGI, H. Entomogenous fungi as promising biopesticides for tick control. Experimental and Applied Acarology, 2000, 24: 913-926.
7. GRUBBAUER, HM., DORNBUSCH, HJ., SPORK, D., ZOBEL M, TROP M, ZENZ, W. (1992). Tick-borne encephalitis in a 3-month-old child. Eur J Pediatr 151: 743-744.
8. GREŠÍKOVÁ, M., SEKEYOVÁ, M., STUPALOVÁ, S., et al. Sheep milk-borne epidemic of tick-borne encephalitis in Slovakia. Intervirology. 1975; 5 (1-2): 57-61.
9. HAGLUND, M., GUNTHER, G. (1997). Do tick-borne encephalitis patients develop a postencephalitic syndrome - a review of the literature. Elipse 13 (1): 7-12.
10. HAJNICKÁ, V., FUCHSBERGER, N., SLOVÁK, M., et al. Tick salivary gland extracts promote virus growth in vitro. Parasitology. 1998 Jun; 116 (Pt 6): 533-538.
11. HEINZ, FX. Etiology in Management of TBE - Compendium of Scientific literature. Vienna 2006: 8-16.
12. IFF, T., MEIER, R., OLAH, E., SCHNEIDER, JFL., TIBUSSEK, D., BERGER, CH. (2005). Tick-borne-encephalitis in a 6-week old infant. Eur J Pediatr 164: 787-788.
13. KOHL, I., KOZUCH, O., ELEČKOVÁ, E., et al. Family outbreak of alimentary tick-borne encephalitis in Slovakia associated with a natural focus of infection. Eur J Epidemiol. 1996 Aug; 12 (4): 373-375.
14. KŘÍŽ, B., BENEŠ, C., DANIELOVÁ, V., et al. Socio-economic conditions and other anthropogenic factors influencing tick-borne encephalitis incidence in the Czech Republic. Int J Med Microbiol. 2004 Apr; 293 Suppl 37: 63-68.
15. LABUDA, M., AUSTYN, JM., ZUFFOVÁ, E., et al. Importance of localized skin infection in tick-borne encephalitis virus transmission. Virology. 1996 May 15; 219 (2): 357-366.
16. LABUDA, M., JONES, LD., WILLIAMS, T., et al. Efficient transmission of tick-borne encephalitis virus between co-feeding ticks. J Med Entomol. 1993 Jan; 30 (1): 295-299.
17. LABUDA, M., ELEČKOVÁ, E., LIČKOVÁ, M., et al. Tick-borne encephalitis virus foci in Slovakia. Int J Med Microbiol. 2002 Jun; 291 Suppl 33: 43-47.
18. LABUDA, M., NUTALL, PA. Tick-borne viruses. Parasitology. 2004; 129 Suppl: S 221-245.
19. LABUDA, M., TRIMNELL, AR., LIČKOVÁ, M., et al. An antivector vaccine protects against a lethal vector-borne pathogen. PLoS Pathog. 2006 Apr; 2(4): e27. Epub 2006 Apr 7.
20. LESNICAR, G., POLJAK, M., SEME, K., LESNICAR, J. (2003). Pediatric tick-borne encephalitis in 371 cases from an endemic region in Slovenia, 1959 to 2000. Pediatr Infect Dis J 22: 612-617.
21. MATERNA, J., DANIEL, M., DANIELOVÁ, V. Altitudinal distribution limit of the tick Ixodes ricinus shifted considerably towards higher altitudes in central Europe: results of three years monitoring in the Krkonose Mts. (Czech Republic). Cent Eur J Public Health. 2005 Mar; 13 (1): 24-28.
22. MINÁŘ, J. Natural foci of tick-borne encephalitis in central Europe and the relationship of the incidence of Ixodes ricinus to original ecosystems. Cent Eur J Public Health. 1995 Feb; 3 (1): 33-37.
23. MINÁŘ, J. Přírodní ohniska klíšťové encefalitidy ve Slovenské republice a jejich vztah k přírodním ekosystémům. Cesk Epidemiol Mikrobiol Imunol. 1992 Dec; 41 (6): 366-371.
24. PALÁNOVÁ, A., GREŠÍKOVÁ, M., SEKEYOVÁ, M., et al. Vaccination against tick-borne encephalitis in the Central Slovakia Region using a Soviet vaccine. Cesk Epidemiol Mikrobiol Imunol. 1992 Jun; 41 (2): 69-77.
25. PAZDIORA, P., BENEŠOVÁ, J., BREJCHA, O., et al. Výskyt klíšťové encefalitidy v západočeském regionu. Epidemiol Mikrobiol Imunol 2000 Nov; 49 (4): 148-152.
26. STEFANOFF, P., ROSINSKÁ, M., ZIELINSKI, A. Epidemiology of tick-borne diseases in Poland. Przegł Epidemiol. 2006; 60 Suppl 1: 151-159.
27. SÜSS, J. Epidemiology in Management of TBE - Compendium of Scientific literature. Vienna 2006: 1-63.
28. SÜSS, J. Known and "unknown" TBE risk areas in Germany. 9th Annual Meeting of the ISW-TBE 2007, Vienna, JAN 25-26, 2007.
29. VERETA, LA., Skorobrekha VZ, Nikolaeva SP, et al. [The transmission of the tick-borne encephalitis virus via cow's milk]. Med Parazitol (Mosk). 1991 May-Jun; (3): 54-56.
30. WEIDMANN, M., SCHMIDT, P., HUFERT, FT., KRIVANEC, K., MEYER, H. Tick-borne encephalitis virus in Clethrionomys glareolus in the Czech Republic. Vector Borne Zoonotic Dis. 2006 Winter; 6 (4): 379-381.

31. ŽALUDKO, J., VRBOVÁ, O., HACH-LINCOVÁ, R., et al. Familial epidemics of tick-borne encephalitis in central Povazie. Bratisl Lek Listy. 1994 Nov; 95 (11): 523-526.

Prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.
Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Třebešská 1575
Hradec Králové, 500 01
Tel.: 973 253 001, fax: 495 513 018,
e-mail: prymula@pmfhk.cz

Klíšťová meningoencefalitida (KME)

Původce: RNA arbovirus klíšťové meningoencefalitidy z čeledi Flaviviridae, subtyp evropský a dálněvýchodní.

Inkubační doba: 2-28 dní (v průměru 7-14 dní).

Charakteristika: klíšťaty přenášená akutní neuroinfekce s dvoufázovým průběhem a výskytem v přírodních ohniscích endemických oblastí světa. Onemocnění začíná nespecifickými chřipkovitými příznaky s horečkou, únavností a bolestmi hlavy. Po 1-2 denní úlevě se objeví příznaky poškození mozku (meningitida, meningoencefalitida, myelitida). V 30-50 % může dojít k inaparentnímu průběhu s následnou dlouhodobou postinfekční imunitou. Průběh u dětí bývá mírnější (často pod obrazem serózní meningitidy) než u dospělých a starších osob. K úmrtí dochází u 1 % infikovaných.

Epidemiologie - svět: endemický zvýšený výskyt je zaznamenán v celé Evropě, zejména ve střední a jižní, ale i v oblastech Skandinávie. Dálněvýchodní typ viru vyvolává onemocnění na Ukrajině, v pobaltských státech, Kazachstánu, Rusku, včetně oblastí Sibiře, východní Asie a Japonska.

Epidemiologie - ČR: sezónní výskyt s maximem v jarních a podzimních měsících, nejvyšší počet onemocnění je hlášen z jižních a středních Čech (povodí Vltavy, Sázavy, Berounky), okolí Brna, z oblastí na severní Moravě (Bruntálsko, Opavsko), okolí Plzně a severočeské oblasti. Infikovaných klíšťat bývá podle lokality 5-7 %. Byl prokázán výskyt infikovaných klíšťat i v horských oblastech, ve výškách kolem 1 000 m. n. m. Za posledních 20 let je zaznamenán plynule stoupající trend incidence KME, v roce 2006 dosud nejvyšší výskyt.

Registrované očkovací látky: FSME-Immun Inject (balení 1, 10, 100 dávek) - výrobce Baxter; vakcína Encepur (balení 1, 10 dávek) - výrobce Chiron.

Složení a forma: inaktivovaná vakcína určená k i.m. nebo s.c. aplikaci získaná pomnožením viru KME, kmene Neudörfel (FSME-Immun) nebo kmene K23 (Encepur) na buňkách kuřecích fibroblastů. Vakcína dále obsahuje adjuvans - hydroxid hlinitý a vakcína FSME-Immun i lidský albumin. Existuje dospělá verze (objem 0,5 ml) s 2-2,75 g (FSME-Immun) respektive 1,5 g (Encepur) aktivní složky a dětská verze (objem 0,25 ml) s polovičním obsahem antigenu. Dětská vakcína je určena dětem od 1 roku věku do 15 let (FSME-Immun) nebo do 11 let (Encepur). Dospělá vakcína od 16, respektive 12 let.

Indikace a dávkování: aktivní imunizace osob dočasně nebo trvale pobývajících v endemických oblastech výskytu KME proti oběma subtypům viru. Základní klasické očkování se skládá ze 3 dávek, aplikovaných do deltového svalu podle schématu: první dávka v den 0, druhá dávka za 1-3 měsíce a třetí dávka za 5-12 měsíců (FSME-Immun) nebo 9-12 měsíců (Encepur) po druhé dávce. Přeočkování jednou dávkou po 3 letech, zejména u osob starších 60 let, u mladších je možné i po 5 letech. Největšího benefitu lze dosáhnout z očkování zahájeného v zimních měsících roku. V případě potřeby je možné očkovat kdykoli v průběhu roku. Lze použít i zrychlené schéma tří dávek ve dnech 0-7-21 (Encepur) nebo 0-14 a třetí dávka za 5-12 měsíců po druhé dávce (FSME-Immun). V případě 0-7-21 je nutné podat ještě čtvrtou dávku za 12-18 měsíců po první dávce. Při přeočkování je možné vakcíny zaměňovat.

Kontraindikace: přecitlivělost na složky vakcíny, na vaječnou či kuřecí bílkovinu, akutní horečnaté onemocnění.

Zvláštní upozornění: zvážít očkování u osob s poškozením mozku a s autoimunitním onemocněním.

Interakce (kombinovatelnost): vakcína se nesmí vzájemně mísit s jinými vakcínami. Není dostatek údajů o možnostech simultánní aplikace s jinými vakcínami, ale předpokládá se tato možnost bez omezení. V případě nutnosti simultánní vakcinace - aplikovat do různých míst.

Nežádoucí účinky: horečka, bolest v místě aplikace, bolesti hlavy, zarudnutí, zduření přilehlých lymfatických uzlin.

Imunogenita: k sérokonverzi dochází 2 týdny po druhé dávce u 98 % očkovaných, po třetí dávce u 99 % očkovaných. V případě zrychleného schématu je sérokonverze 90% po druhé a 99% po třetí dávce.

Uchování a doba použitelnosti: skladovat při teplotě 2-8 °C po dobu 2 let.

Očkování proti tuberkulóze

MUDr. Jiří Wallenfels

Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou, FN Na Bulovce, Praha

Souhrn:

Podle odhadů Světové zdravotnické organizace je tuberkulózními bacily nakažena třetina světové populace, tuberkulózou onemocní ročně téměř 9 milionů lidí a 1,7 milionu lidí nemoci podlehne. I když ve většině vyspělých zemích, včetně České republiky, incidence tuberkulózy klesá, globálně je tuberkulóza na vzestupu. V roce 1993 prohlásila Světová zdravotnická organizace tuberkulózu za světové nebezpečí ("global emergency"). Kontrola tuberkulózy spočívá v prevenci (Bacillus Calmette-Guérin vakcinace a chemoprophylaxe) a dále především ve vyhledávání a léčení tuberkulózně nemocných. Cílem tohoto přehledového článku je seznámit čtenáře s historií používání Bacillus Calmette-Guérin vakcíny ve světě i u nás, s jejím složením a problémy při zjišťování účinnosti a vlivu kalmetizace na nemocnost tuberkulózou. Je uveden výčet kontraindikací a interakcí Bacillus Calmette-Guérin vakcinace, prostor je věnován problematice nežádoucích reakcí spojených s kalmetizací. Jsou zde vyčísleny náklady kalmetizace. V grafické a tabelární formě je zpracován aktuální přehled kalmetizace v Evropě ve vztahu k incidenci tuberkulózy a podílu dětí a cizinců na notifikaci tuberkulózy. Autor článku navrhuje zrušení Bacillus Calmette-Guérin revakcinace v České republice, neboť je v rozporu s doporučením Světové zdravotnické organizace. Konečně je uvedeno, jakým směrem se asi bude ubírat očkování proti tuberkulóze do budoucnosti.

Klíčová slova: BCG vakcinace, epidemiologická situace, tuberkulóza

Summary:

Overall, one-third of the world's population is currently infected with the tuberculosis bacillus. There are nearly 9 million new cases of tuberculosis each year and 1.7 million people die from tuberculosis. In most developed countries including the Czech Republic tuberculosis incidence is dropping, but globally it is rising. Tuberculosis was declared a global emergency by the World Health Organization in 1993. Tuberculosis may be controlled by means of prevention (Bacillus Calmette-Guérin vaccination and chemoprophylaxis) and, furthermore particularly in the identification and treatment of individuals with tuberculosis. The aim of this paper is to inform readers about the history of Bacillus Calmette-Guérin use in the world and in the Czech Republic, about the composition of Bacillus Calmette-Guérin vaccine, and about the difficulties with measuring the efficacy and impact of Bacillus Calmette-Guérin vaccination on tuberculosis morbidity. Contraindications, interactions, and adverse reactions are listed. The costs of Bacillus Calmette-Guérin immunisation are calculated and a graphical and tabular overview of Bacillus Calmette-Guérin vaccination in Europe (in relation to tuberculosis incidence and proportion of tuberculosis in children and foreigners) is presented. The author is suggesting, in line with the World Health Organization's recommendation, to abandon the Bacillus Calmette-Guérin revaccination in the Czech Republic. Finally, the future of immunization against tuberculosis is outlined.

Key words: BCG vaccination, epidemiological situation, tuberculosis

Epidemiologie a dohled nad tuberkulózou

Tuberkulóza (TBC) je specifické infekční onemocnění, které bylo vždy vzhledem ke své zvláštnosti a závažnosti sledováno odděleně od ostatních infekčních chorob. TBC byla a je sociální chorobou a za špatných podmínek dochází k nárůstu počtu onemocnění i úmrtí, což lze dokumento-

vat např. výrazným zvýšením její nemocnosti a úmrtnosti během obou světových válek (26, 44). Zkušenosti ze zahraničí, např. ze Spojených států, ukazují, že vzestup incidence TBC je spojen s oslabením pozornosti vůči TBC a omezením programu její kontroly, s šířením epidemie HIV/AIDS, s přílivem imigrantů ze zemí s vysokou incidencí TBC a s nedodržová-

ním léčebných zásad některými nemocnými (9, 26). Podle odhadů Světové zdravotnické organizace (SZO) jen v roce 2004 onemocnělo (incidence) na světě tuberkulózou 8,9 milionu lidí (140/100 000). Více než 80 % z nich bylo z Afriky, jihovýchodní Asie a západního Pacifiku. Odhadovaný počet nemocných (prevalence) ve stejném roce činil 14,6 milionu (229/100

000) a počet zemřelých na TBC dosahoval 1,7 milionů (27/100 000). Nejpostiženější zemí světa je Svazijsko (malý stát na jihu Afriky s populací cca 1,1 miliónu obyvatel) s incidencí 1 226/100 000 a roční úmrtností 269/100 000 lidí (23). Jsou to neuvěřitelně vysoká čísla. Pro přiblížení: současná úmrtnost TBC v této nejpostiženější zemi odpovídá úmrtnosti TBC v České republice v období před rokem 1920, tedy době, kdy v léčbě TBC nebyla používána žádná antibiotika ani chemoterapeutika (23, 44). Pravděpodobnost onemocnět TBC ve Svazijsku je asi 120x vyšší než v České republice, zemřít na TBC asi 500x vyšší. Úmrtí na TBC je zde asi tak běžné jako v České republice úmrtí na rakovinu, s tím rozdílem, že k němu dochází v průměru u výrazně mladších lidí (23, 62). Situace v okolních zemích není o mnoho příznivější. Incidence TBC celosvětově roste (o 0,6 % v roce 2004) a to především vzhledem k nepříznivé situaci TBC v Africe (23). Ve světle výše uvedených čísel nepřekvapuje, že již před 14 lety, v roce 1993, vyhlásila Světová zdravotnická organizace TBC za světové nebezpečí. Odhaduje-li se, že jedna třetina lidstva je infikována tuberkulózními bacily (latentní tuberkulózní infekce), je jasné, že s hrozbou TBC je nutno počítat i do vzdálené budoucnosti (15). Dobrou zprávou je, že incidence TBC je stabilní či klesá v 5 ze 6 regionů Světové zdravotnické organizace a i v Africe dochází společně s epidemií

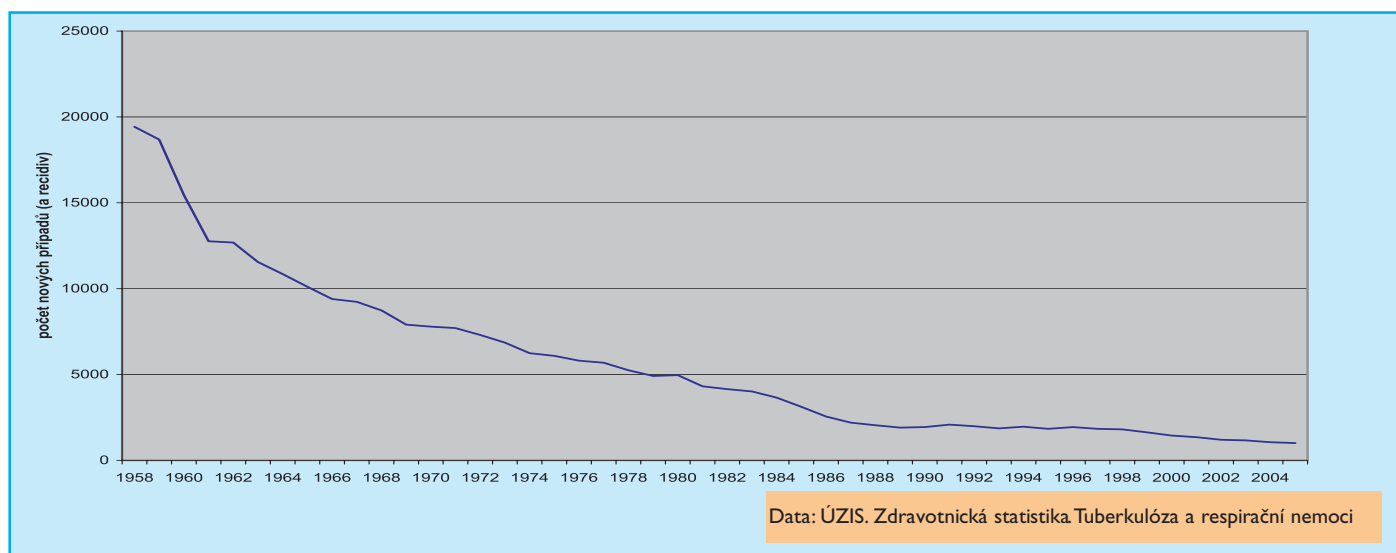
HIV/AIDS ke zpomalování nárůstu počtu nových případů TBC (23). V 51 zemích evropského regionu SZO (Evropa, Izrael a země bývalého Sovětského Svazu) bylo v roce 2004 notifikováno 414 163 případů TBC (47/100 000) s narůstajícím západovýchodním gradientem. Průměrná hlášená incidence činila ve státech EU a Západu 13/100 000, na Balkáně a v Turecku 51/100 000 a na Východě (státy bývalého Sovětského Svazu s výjimkou pobaltských zemí) 105/100 000 (18).

U nás je situace TBC příznivá. V roce 2005 bylo notifikováno 1 007 nových případů (a recidiv) TBC, což představuje incidenci 9,8/100 000 obyvatel (63). Je to poprvé v historii, kdy hlášená incidence TBC klesla pod 10/100 000, je to 2x méně než před 15 lety, 3x méně než před 20 lety a 10x méně než před 40 lety (Graf 1).

Na tuberkulózu u nás ročně umírá pouze 60-70 lidí (63). Slůvko "pouze" je samozřejmě vždy nutno chápat velmi relativně, v kontextu doby, jak dokládá i výrok ministra veřejného zdravotnictví a tělesné výchovy dr. Ludvíka Czecha ve zdravotnickém výboru Poslanecké sněmovny, který v roce 1935 prohlásil: "V roce 1934 zemřelo (v Československu) na tuberkulosu pouze 20 725 osob. To jsou beze vší pochyby známky znamenitého zlepšování na poli tuberkulosního nebezpečí" (31). Podíl cizinců na notifikaci TBC u nás činil v roce 2005 13 % a kolem této hodnoty stagnuje již 5 let (Tab. 1, str. 30).

Do budoucna, se vstupem země do Schengenského prostoru volného pohybu osob a očekávaným poklesem incidence TBC u domácí populace, lze však i u nás očekávat vzestup výskytu TBC u cizinců, minimálně v relativních ukazatelích. V řadě států západní Evropy se cizinci na notifikaci TBC podílejí i více než 50 % (např. v roce 2004 Belgie 53 %, Nizozemí 54 %, Velká Británie 61 %, Dánsko 62 %, Švédsko 74 %, Norsko 79 %). I ve srovnání s našimi sousedy je situace TBC u nás příznivá. Lépe je na tom pouze Německo s hlášenou incidencí 8,0/100 000 v roce 2004. Stejný ukazatel pro Rakousko byl 11,2, pro Slovensko 13,1 a pro Polsko 24,6 (18).

V současné době se rozlišují pojmy dohled nad tuberkulózou a kontrola tuberkulózy. Dohled nad TBC sestává ze sběru údajů o TBC nemocných (Registr TBC), zhodnocení trendů TBC situace, stanovení účinnosti kontrolních opatření a jejich dopadu na epidemiologickou situaci a přípravy dalších programů k omezení TBC. Kontrola tuberkulózy zahrnuje vyhledávání zdrojů tuberkulózy, identifikaci latentní tuberkulózní infekce, zavedení adekvátní léčby antituberkulotiky, monitorování jejího efektu a preventivní metody (BCG vakcinace a chemoprophylaxe). Systém kontroly a dohledu nad TBC v České republice odpovídá základním prvkům zásad přímo kontrolované krátkodobé léčby TBC (directly observed treatment shortcourse - DOTS). Jde o stra-



Data: ÚZIS. Zdravotnická statistika. Tuberkulóza a respirační nemoci

Graf 1 Notifikace TBC, ČR 1958-2005

Rok	Hlášená onemocnění					
	celkem	Slovensko	Ukrajina	Rumunsko	Vietnam	ostatní
1997	108	43	17	6	6	36
1998	110	28	17	8	13	44
1999	135	30	28	8	16	53
2000	143	24	41	14	16	48
2001	193	23	54	11	38	67
2002	164	20	50	3	35	56
2003	126	19	21	5	21	60
2004	149	20	45	3	27	54
2005	130	16	38	4	21	51

Tab. 1 Hlášená onemocnění TBC u cizinců podle země narození

Zdroj: ÚZIS ČR Zdravotnická statistika Tuberkulóza aspirační nemoci 2006 ÚZIS ČR 2006

tegií DOTS kontroly TBC doporučovanou globálně Světovou zdravotnickou organizací (26, 59). Pokud jde o očkování, řada laiků a bohužel i lékařů se domnívá, že rozhodující metodou kontroly TBC je právě její prevence očkováním. Ve skutečnosti je vliv očkování na celkovou nemocnost TBC nízký až zanedbatelný, navíc obtížně prokazatelný a měřitelný, jak bude vysvětleno níže.



Složení BCG vakcíny a historie BCG vakcinace (kalmetizace) ve světě a u nás

Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vakcína patří mezi nejužívanější vakcíny na světě, do EPI (Expanded Programme on Immunization) byla vakcinace proti TBC zahrnuta v roce 1974. BCG je v současnosti aplikována při narození nebo krátce po něm ve více než 100 zemích světa a je to zároveň jediná dostupná vakcína proti TBC (80). Jedná se o živý, oslabený kmen, odvozený od *M. bovis*, vyvinutý dvěma Francouzi, lékařem Léon Charles Albert Calmettem a veterinářem Jean-Marie Camille Guérinem, v Pastérově institutu v Lille. Očkování se provádí intradermálně (zpravidla nad distální úpon deltového svalu levé paže), v některých zemích perkutánně. Poprvé byla vakcína proti TBC podána (perorálně) člověku v roce 1921. Protože kmen BCG nebyl nikdy klonován a vzhledem k tomu, že byl pěstován v různých laboratořích za různých podmínek, používá se nyní komerčně několik "podkmenů" BCG, které vykazují genetické odlišnosti (36), tzv. antigenní drift. Výzkum genomu BCG ukázal, že během pasážování, ale ještě před jeho uvolněním

z Pastérově institutu, došlo k delecí části genomu *M. bovis*, tzv. RDI oblasti (Region of Difference). Všem BCG kmenům je tak společná nepřítomnost této RDI oblasti, naopak všechny virulentní kmeny *M. tuberculosis* tuto oblast mají. Současně tato RDI oblast obsahuje geny kódující antigeny ESAT 6 a CFP 10 používané v moderních IGRA (Interferon Gamma Release Assay) diagnostických testech latentní i aktivní tuberkulózní infekce (Quantiferon-TB Gold, T-Spot). To je také důvodem, proč tyto testy, na rozdíl od klasické kožní tuberkulinové zkoušky, nejsou ovlivněny BCG vakcinací (40).

Prakticky všechny dnešní BCG vakcíny jsou dodávány v lyofilizovaném stavu. Proces lyofilizace a různé kultivační metody, užívané různými výrobci, vedou k značným rozdílům v počtu a proporcí živých a mrtvých zárodků v různých BCG vakcínách, což zase vede k rozdílům mezi vakcínami jak v reaktogenitě (měřeno velikostí lokální léze), tak i v schopnosti indukovat přecitlivělost pozdního typu (tuberkulinová alergie) (17, 20, 56). I když tradičně je tato BCG vakcínou indukovaná přecitlivělost pozdního typu považována za korelát účinnosti vakcíny, bohužel se zdá, že tomu tak není (1, 24, 35). Např. v jedné velké britské studii bylo zjištěno, že vakcinovaní jedinci tuberkulin negativní byli proti TBC chráněni ve stejné míře, jako vakcinovaní tuberkulin pozitivní účastníci studie (24). BCG kmeny jsou obvykle klasifikovány na silné (např. francouzský kmen 1172 (Pasteur), dánský kmen 1331 (Copenhagen)) a slabé (např. japonský kmen 172 (Tokio), brazilský kmen (Moreau) a britský kmen 1077 (Glaxo)). Klasifikace je založena především na odlišných růstových charakteris-

tickách, reziduální virulenci u zvířat a reaktogenitě u dětí (20, 56).

Historie kalmetizace před druhou světovou válkou byla poznamenána událostí, která vešla do dějin medicíny jako tzv. Lübecká tragédie. V tomto severoněmeckém městě byla v období prosinec 1929 až duben 1930 podávána perorálně 251 novorozencům BCG vakcína omylem kontaminovaná virulentní kulturou *M. tuberculosis*. Následky byly tragické: 72 novorozenců v následujících 2-5 měsících zemřelo, 135 onemocnělo TBC, ze které se uzdravili a u 44 došlo pouze ke konverzi v tuberkulinovém testu. Paralelně žádné ze 161 neočkovaných dětí, narozených ve stejném období, nezemřelo na TBC během následujících 3 let (32, 37).

BCG vakcinace se významněji začala uplatňovat v období po druhé světové válce za přispění Skandinávského Červeného kříže, UNICEF a později SZO. Začátkem 50. let 20. století byly zahájeny rozsáhlé studie účinnosti vakcíny ve Velké Británii (BMRC, British Medical Research Council) a ve Spojených státech amerických (USPHS, United States Public Health Service). Brzy bylo zřejmé, že postup zvolený BMRC (kmen Copenhagen aplikovaný 13letým tuberkulin negativním dětem) zaručoval vysokou míru ochrany před TBC (25, 34, 41). Naproti tomu postup zvolený USPHS (kmeny Park nebo Tice aplikované tuberkulin negativním různého věku) zaručoval jen nízký stupeň ochrany (11). Na základě těchto výsledků příslušné odpovědné instituce učinily logický závěr: ve Velké Británii doporučily provádět kalmetizaci u všech tuberkulin negativních adolescentů, zatímco ve Spojených státech BCG vakcínu k rutinnímu používání nedoporučily a její použití omezily pouze na vysoce rizikové skupiny. Většina zemí světa poté zavedla rutinní kalmetizaci podle různých schémat, nejčastěji při nebo těsně po narození, příp. před zahájením školní docházky, apod. USA a Nizozemí se však rozhodly BCG vakcínu rutinně nepoužívat a kontrolu TBC zcela založily na vyhledávání a léčbě TBC nemocných a využití tuberkulinového testu k identifikaci nakažených (LTBI) a jejich preventivní léčbě (chemoprophylaxe) isoniazidem. Na tomto místě stojí za připomenutí, že incidence TBC jak

v USA, tak v Nizozemí je nižší než v České republice (18, 23).

U nás bylo očkování zahájeno akcí celostátní hromadné kalmetizace uskutečněné za podpory dánského Červeného kříže a UNICEF v letech 1948/1949, během níž byly očkovány věkové skupiny 1-20letých negativních na tuberkulin (22, 31, 44, 85). Celková proočkovanost v této akci však nebyla vysoká, poněvadž vysoké procento dětí i mladistvých bylo již infikováno TBC. V této akci byla použita dánská tekutá vakcína, známá podle imunizačních pokusů na zvířatech jako velmi účinná a vyvolávající silnou alergii na tuberkulin, ale též známá vysokým počtem komplikací. Po skončení akce UNICEF převzala výrobu vakcíny z kmene BCG 725 izolovaného z dánské vakcíny pražská laboratoř. Změny v metodě kultivace vedly k výraznému snížení výskytu komplikací (především lymfadenitid), což umožnilo zavedení povinného očkování novorozenců. Vedle snížení počtu vedlejších reakcí snížila vakcína i alergizační schopnost, což bylo prokázáno až po zavedení tuberkulinu PPD RT 23. Při použití tehdy rozšířeného perkutánního Monradova testu a intrakutánního BCG testu (BCG nebyl používán pouze k vakcinaci, ale rovněž jako diagnostický test TBC, především u dětí, a to se stejnou specificitou, ba dokonce vyšší senzitivitou ve srovnání s tuberkulinovým testem) (60) nebyly tyto rozdíly výrazné. Pokusy o lyofilizaci vakcíny z kmene BCG 725 ukázaly, že pro přípravu sušené vakcíny tento kmen není vhodný pro nízké procento přežití zárodků. Proto se u nás od začátku sedmdesátých let současně připravovala lyofilizovaná vakcína z japonského referenčního kmene, používaná na vybraných pracovištích v rámci výzkumného úkolu. Většího rozšíření však nedoznala (22, 31, 44).

Od roku 1980 se u nás používala ruská vakcína, která se vyznačovala vysokou reaktogeností. Ta byla v roce 1994 nahrazena německou vakcínou (výrobce Behring, kmen Copenhagen), která se do roku 1996 u dětí mladších 1 roku podávala v dávce 0,1 ml. Následně došlo k úpravě a dávka se snížila na polovinu. Kromě této vakcíny byla v té době nově registrována další vakcína od stejného

výrobce, označená jako "500", která se opět podávala v dávce 0,1 ml (neboť tato vakcína obsahovala nižší počet živých bakteriálních zárodků). Situace v dávkování se změnila v roce 2000, kdy Behring přestal vakcínu vyrábět a používat se začala originální vakcína z Dánska, BCG vaccine SSI. Ta se podává dětem mladším 1 roku opět v dávce 0,05 ml, starším dětem v dávce 0,1 ml. Změna velikosti dávky nevedla ke změně síly dávky (tj. podané koncentrace živých bakteriálních zárodků): dnešní vakcína SSI jich v 1 ml obsahuje 2 000 000-8 000 000, což v jedné dávce 0,05 ml představuje počet 100 000-400 000, tzn. koncentrace se od původní neliší (100 000-300 000 živých bakteriálních zárodků). Kromě dánského kmene byl u nás registrován i kmen francouzský I 173 P2 (Pasteur), ale nepoužíval se (42). Vedle vakcín BCG sluší připomenout Šulovu M-vakcínu, připravenou z M. microti. Použití této vakcíny bylo u nás ukončeno v roce 1974 (22).

Plošné očkování novorozenců bylo zahájeno v roce 1953, stejně jako dnes ve věku od čtvrtého dne do šesti týdnů. Přeočkovávali se tuberkulin negativní v šestém, desátém, patnáctém, devatenáctém, dvacátém pátém a třicátém roce života; doočkovány byly tuberkulin negativní osoby od ročníku narození 1923 (68). V roce 1959 bylo zahájeno očkování pracovníků vybraných profesí v riziku TBC, toto tzv. zvláštní očkování přetrvalo v legislativě v různé podobě až do roku 2000. Postupně se měnil věk přeočkování a snižoval počet přeočkování až na dnešní jedno, příp. dvě přeočkování (65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 76, 77, 78, 79). V současné době upravuje očkování proti TBC § 3 Pravidelné očkování proti tuberkulóze, vyhlášky č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem, jehož doslovné znění je následující:

1) Základní očkování proti tuberkulóze se provede nejdříve čtvrtý den a neopodstatněji do konce šestého týdne po narození dítěte. Po třech až čtyřech měsících po tomto očkování se provede přešetření místa vpichu a regionálních uzlin. Pokud se nezjistí žádná lokální reakce, provede se přeočkování zpravidla po skončení základního očkování prováděného v rámci pravidelného očkování dětí, a to v

případě negativního tuberkulinového testu.

2) Pokud nelze základní očkování provést podle odstavce 1, provede se až po skončení základního očkování prováděného v rámci pravidelného očkování dětí; to neplatí, jde-li o novorozence patřící do dispensární skupiny kontaktů s aktivní tuberkulózou, kteří se proti tuberkulóze očkují přednostně před ostatním očkováním. Očkují se jen děti s negativním tuberkulinovým testem.

3) Další přeočkování se provede v době od dovršení jedenáctého do dovršení dvanáctého roku věku dítěte po předchozím provedení tuberkulinového testu, a to jen u dětí s negativním tuberkulinovým testem (76).

V dubnu 1986 bylo ve Středočeském a Východočeském kraji a v roce 1989 i v Jihočeském kraji zastaveno, mj. z důvodu vysoké reaktogenosti tehdy používané ruské vakcíny, celoplošné očkování. Očkování zde byli pouze novorozenci ve zvýšeném riziku TBC a děti, jejichž rodiče si to přáli. Neočkované děti, kterých bylo do roku 1993 téměř 200 000, byly pravidelně vyšetřovány tuberkulinovým testem (14, 74, 77, 79). Z tohoto počtu neočkovaných dětí onemocnělo TBC celkem 48 dětí. Z nich mělo 41 plicní formu, většinou minimálního rozsahu, 6 dětí mělo TBC podkožních krčních uzlin a 1 dítě v roce 1993 zemřelo na bazilární meningitidu. Mykobakterií onemocnělo 33 dětí. Roční incidence TBC u nevakcinovaných dětí činila 5,95/100 000 (2,4/100 000 u dětí v kontaktu s TBC), u vakcinovaných 1,02/100 000 (0,8/100 000 u dětí v kontaktu s TBC), neboli protektivní účinek BCG vakcinace byl přibližně 80 %, resp. 65 % u dětí v kontaktu s TBC zdrojem. Roční incidence mykobakterií byla 4,1/100 000 dětí, u vakcinovaných se mykobakterií nevyšly. Výsledky tohoto regionálního, téměř 8 let trvajících přerušení neselektivní BCG vakcinace nebyly a dodnes nejsou hodnoceny jednoznačně. Závěr Souhrnné zprávy dr. Daňkové, doc. Trnky a dr. Švandové o projektu byl: "Z medicínského hlediska není hromadná BCG vakcinace všech dětí za uvedené situace, zejména hned po narození, opodstatněná. Cílená vakcinace dětí ohrožených tuberkulózou je však nutná.

Současná situace tuberkulózy (týká se r. 1994, pozn. autora) je v ČR na rozhraní možnosti přejít na selektivní systém BCG vakcinace" (14). Ministerstvo zdravotnictví dokonce § 13 vyhlášky č. 48/1991 Sb., o očkování proti přenosným nemocem, ("Počínaje dnem 1. ledna 1992 se na území České republiky neprovádí základní očkování proti tuberkulóze, s výjimkou dětí, jejichž rodiče nebo osoby, které mají dítě v trvalé péči, budou žádat provedení očkování, dětí ohrožených rizikem tuberkulózy (např. děti v kontaktu s tuberkulózním nemocným) a dětí, u nichž byl výsledek intradermálního tuberkulinového testu ve věku 14 let negativní...") plánovalo hromadnou BCG vakcinaci novorozenců zrušit. Pak však byl novelou výše uvedené vyhlášky zmiňovaný § 13 vypuštěn (ještě dříve než mohl být uplatněn) a neočkované tuberkulin negativní děti byly postupně doočkovány (70, 71, 74).

Pokud jde o proočkovanost proti TBC, tato je u nás, stejně jako v jiných evropských zemích, uplatňující politikou hromadné BCG vakcinace novorozenců, vysoká (27, 61). Podle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky bylo v roce 2005 očkováno 99 % novorozenců. Očkováno jich nebylo pouze 1 307. Přeočkováno bylo přibližně 70 % jednatiletých dětí (61).

Účinnost BCG vakcíny a vliv kalmetizace na nemocnost TBC

BCG vakcína je nejúčinnější v prevenci hematogenního šíření *M. tuberculosis*, naopak má zřejmě jen minimální protektivní efekt na primární plicní implantaci *M. tuberculosis*, na infekci (vznik latentní tuberkulózní infekce) (20, 53). Zajímá-li nás účinnost BCG vakcíny, je třeba rozlišovat o jakou formu TBC (příp. ostatních mykobakteriálních nálezů) se jedná. Největší pozornost logicky přitahuje účinnost vakcíny v ochraně před TBC plic dospělých, neboť právě ta představuje těžiště světového problému TBC. Ostatní formy TBC (dětská tuberkulóza, vč. disseminovaných forem, mimoplicní tuberkulóza) jsou z veřejně-zdravotnického pohledu málo významné. Naneštěstí právě účinnost kalmetizace u TBC plic

dospělých je nejvíce kontroverzní. Ve světě byla provedena celá řada studií účinnosti vakcíny s velmi rozdílnými výsledky, od nulové účinnosti (známá studie z Chingleput v jihovýchodní Indii) (20, 58) do 80% účinnosti u TBC plic dospělých (20). Délka doby ochrany vakcinace není jasná, zpravidla se udává v rozmezí 10-20 let (12, 20).

Důvody variability výsledků účinnosti nejsou plně objasněny, i když byla navržena řada vysvětlujících teorií, jako např.: vliv zeměpisné šířky, metodologické rozdíly mezi studiemi, odlišnosti mezi použitými BCG vakcínami, rozdíly ve virulenci geneticky odlišných kmenů *M. tuberculosis*, rozdílná vnímavost populací vůči TBC podmíněná odlišnou genetickou výbavou, nutričním stavem atd. (20). Jako nejvýznamnější se zdá prvně zmiňovaná teorie, vliv zeměpisné šířky. Např. stejná vakcína, jaká byla použita ve výše zmiňované studii v Indii s nulovým efektem, při aplikaci lidem indického původu ve vyšších, chladnějších zeměpisných šířkách měla 64%

pohybuje kolem 80 % (10, 45). Proto Světová zdravotnická organizace nyní zdůrazňuje význam BCG vakcinace v prevenci těžkých forem dětské TBC. Jedná se však o spíše vzácné formy tuberkulózy, které z epidemiologického hlediska nepředstavují významný problém. Jejich incidence je velmi nízká dokonce i v zemích bez BCG vakcinačního programu (pod 1/1 000 000 (milion!) u domácí populace a kolem 10/1 000 000 (milion!) u cizinců za rok) (Tab. 2).

Výsledky hodnocení účinnosti BCG vakcíny v ochraně před dětskou TBC plic (která však není tak běžná, navíc zřídka mikroskopicky pozitivní, a tak obtížněji diagnostikovatelná) jsou méně konzistentní. I zde, podobně jako u TBC plic dospělých, je však pozorována vyšší účinnost v oblastech s mírným klimatem (10, 43, 48, 58).

Pokud jde o revakcinaci, ve světě bylo provedeno mnoho studií, které neprokázaly její efekt (28, 33, 47, 55). Na základě těchto dat vydala SZO v srpnu 1995 pro-

Věková skupina	Domáci	Cizinci
0-4	0,8	8,3
5-14	0,1	4,0
15-24	0,3	10,2

Tab. 2 Hlášená incidence TBC meningitidy a miliární TBC na 1 000 000 obyvatel podle původu a věkových skupin, 7 zemí, 2004

*Belgie, Island, Německo, Norsko, Rakousko, Slovinsko, Švýcarsko

Incidence se může rok od roku výrazně lišit vzhledem k velmi nízkému počtu případů. Velikost populace (jmenovatel) hlásí samy země a může se vztahovat k roku před rokem 2004

Zdroj: Falzon, D. EuroTB. Osobní sdělení

účinnost (39, 57). Mechanismus vlivu zeměpisné šířky (klimatu) na účinnost vakcíny se vysvětluje různou mírou expozice environmentálním mykobaktériím, které mohou poskytnout částečnou ochranu před TBC. Účinnost BCG vakcíny v teplých a vlhkých oblastech (poblíž rovníku) s vyšší mírou expozice environmentálním mykobaktériím je nižší než v oblastech s mírným klimatem dále od rovníku (20).

Ve srovnání s výsledky hodnocení účinnosti BCG vakcíny v ochraně před TBC plic dospělých, je hodnocení její účinnosti v ochraně před těžkými formami dětské TBC (TBC meningitida a miliární TBC) mnohem jednoznačnější. Panuje shoda, že ochrana před těmito formami TBC se

hlášení, v němž provádění revakcinace nedoporučuje, stejně jako nedoporučuje provádění tuberkulinového testu za účelem rozhodnutí, zda revakcinovat či nikoliv (84).

Význam kalmetizace však nespočívá jen v ochraně před tuberkulórou, ale kalmetizace poskytuje určitou míru protekce i před onemocněním leprou (51), vředem Buruli (infekcí *M. ulcerans*) (49) a v neposlední řadě, jak ukázaly švédské (46) a naše (viz výše) zkušenosti, též před onemocněními vyvolanými environmentálními mykobaktériemi (mykobakteriomy - krční lymfadenitidy dětí).

BCG má rovněž významný imunostimulační účinek a je využíván k léčbě a profylaxi karcinomu in situ močového

měchýře (8).

I přes dlouholetou masivní kalmetizaci ve více než 100 zemích světa, je vyjádření jejího vlivu na nemocnost TBC obtížné. BCG se v tomto ohledu odlišuje od ostatních široce používaných vakcín (proti záškrtu, tetanu, dávivému kašli, přenosné dětské obrně, spalničkám, zarděnkám, příušnicím, onemocněním vyvolaným *Haemophilum influenzae b*), u kterých byl relativně brzy po jejich začlenění do očkovacích programů patrný dramatický pokles počtu hlášených případů onemocnění. Existuje nejméně pět důvodů, které vysvětlují tyto odlišnosti a obtížnost demonstrovat vliv kalmetizace tímto způsobem (20).

Za prvé: kalmetizace v rozvinutých zemích byla zahájena v době, kdy již incidence TBC klesala, souběžně s pokroky v léčbě a vyhledávání kontaktů TBC. Oddělit vliv vlastní kalmetizace je obtížné.

Za druhé: těžiště problému tuberkulózy představuje TBC plic dospělých, přičemž vakcína je podávána především dětem. To znamená, že trvá řadu let, než vakcinované kohorty vstoupí do věku s vysokým rizikem TBC. Není jasné, zda protekce trvá dostatečně dlouho, desetiletí po vakcinaci. Toto zpoždění znásobuje problém odlišení vlivu samotné BCG vakcinace od ostatních opatření kontroly TBC.

Za třetí: skutečnost, že zdrojem transmise *M. tuberculosis* jsou především dospělí s TBC plic znamená, že zavedení kalmetizace mělo jen malý dopad na incidenci infekce.

Za čtvrté: ve většině zemí světa neexistují spolehlivé dlouhodobé statistiky nemocnosti či úmrtnosti TBC. Bohužel se to týká především právě zemí s nejvyšší náloží TBC, kde lze očekávat největší přínos kalmetizace.

Za páté: v řadě zemí světa byl a je pozorován nárůst incidence TBC spojený s pandemií HIV/AIDS, migrací obyvatelstva a dalšími faktory. Tyto trendy dále komplikují identifikaci vlivu samotné BCG imunizace.

I přes shora uvedené nesnáze při zjišťování dopadu zavedení kalmetizace na nemocnost TBC, existují příklady populačních dat, jež demonstrují přínos BCG vakcinace. Analýzy věkově specifických

trendů nemocnosti TBC ve Velké Británii ukázaly její pokles u mladých dospělých po zavedení vakcinace. Pokles byl konzistentní s predikcí poklesu založenou na velikosti proočkovanosti a odhadu účinnosti vakcíny (7, 20, 54). Podobné analýzy existují např. v Norsku, Švédsku a Dánsku (3, 20).



Kontraindikace a interakce BCG vakcinace, nežádoucí reakce po BCG vakcinaci

Podle českého SPC (Summary of Product Characteristics) BCG SSI (Statens Serum Institut) je aplikace vakcíny kontraindikována u osob s nedostatečnou buněčnou imunitou, včetně osob léčených imunosupresivními léky. Kontraindikací je léčba ACTH, kortikosteroidy, cytostatiky, radiační terapie nebo jiné terapie, u kterých se předpokládá snížení imunitní odpovědi. Osoby infikované virem lidské imunodeficiencie (HIV): podle doporučení SZO, osobám s klinickými příznaky AIDS nesmí být BCG vakcína nikdy aplikována. HIV infikovaní novorozenci bez klinických příznaků onemocnění mohou být očkovaní podle standardního schématu. Očkování se obvykle odkládá u osob s akutním onemocněním, horečkou, závažným a/nebo zánětlivým kožním onemocněním. Dalšími stavy, které jsou kontraindikací pro aplikaci vakcíny, jsou následující:

- tuberkulóza v anamnéze
- hemoblastózy
- pozitivní tuberkulinová reakce (50)

S posledním bodem souvisí otázka, zda a kdy provádět tuberkulinový test před kalmetizací? Z právního hlediska je u nás situace jasná. Každý jedinec očkovaný po 6. týdnu života musí mít před BCG vakcinací proveden tuberkulinový test metodou dle Mantoux; očkovaní jsou jen tuberkulin negativní. Řada zemí však uplatňuje jiný přístup. Např. Japonsko očkuje děti do 6 měsíců věku bez předchozího provedení tuberkulinového testu (38), Velká Británie očkuje děti v riziku TBC tímto způsobem dokonce do věku 6 let (2). SZO doporučuje tuto tzv. přímou vakcinaci v zemích, kde je BCG vakcinace esenciální v efektivní kontrole TBC, kde

náklady na tuberkulinový test představují významný problém a kde by provádění tuberkulinového testu před vakcinací ohrozilo proočkovanost (83). Zajímavý a trochu provokativní úvodník k této problematice najdeme v srpnovém čísle *British Medical Journal* z roku 2003 "Tuberculin testing before BCG vaccination may not be necessary", kde autoři na základě literárních dat dospěli k závěru, že provádění tuberkulinového testu před BCG vakcinací u dětí starších 3 měsíců (platné doporučení ve Velké Británii v té době) není třeba (4). Úvodník však vyvolal množství reakcí, včetně nesouhlasných (6). Hlavní účel provádění tuberkulinového testu před kalmetizací je odhalení přecitlivělosti na tuberkulin, která může být buď postinfekční nebo postvakcinační. U jedinců přecitlivělých na tuberkulin ztrácí kalmetizace význam a navíc zde existuje vyšší riziko časnějších a závažnější probíhajících reakcí (Kochův fenomén) (5,6).

Interakce BCG vakcinace podle českého SPC BCG SSI: Jiné očkování lze po BCG primovakcinaci podat za 12 týdnů, po revakcinaci za 8 týdnů, vždy však až po zhojení lokální reakce (podle SPC BCG SSI lze BCG podat současně s inaktivovanými i živými vakcínami, ale do jiné paže. Pokud očkování není provedeno simultánně, je třeba dodržet interval alespoň 4 týdnů mezi podáním 2 živých vakcín. Z důvodu rizika regionální lymfadenitidy by nemělo další očkování do stejné paže následovat dříve než za 3 měsíce po podání BCG vakcíny) (52).

U novorozenců HBsAg pozitivních matek, kteří jsou ve zvýšeném riziku tuberkulózní infekce, se do 12 hodin po narození aplikuje imunoglobulin proti hepatitidě B a BCG vakcinace se provede v řádném termínu mezi 4. dnem a 6. týdnem života. U novorozenců HBsAg pozitivních matek, kteří nejsou ve zvýšeném riziku tuberkulózní infekce, se aplikuje nejprve vakcína proti hepatitidě B v předepsaných intervalech a BCG vakcinace se provede mezi 7. a 12. měsícem života na základě předchozí negativní tuberkulinové reakce. Tyto informace platí za předpokladu, že reakce na očkování zcela ustoupily a neobjevily se žádné komplikace.

Dva týdny před operací se neočkuje živou vakcínou. Očkovat je možné nejdří-

ve za 2 týdny po rekonvalescenci, za 6 týdnů po prodělaném černém kašli nebo spalničkách, za 6 měsíců po prodělaném zánětu jater nebo infekční mononukleóze.

Nejsou dostupná klinická data, která by potvrdila bezpečnost BCG vakcinace během těhotenství a kojení. Nejsou známy žádné případy přenosu BCG na nenarozené děti. Je doporučeno v těhotenství neočkovat BCG vakcínou (zvláště v časných měsících těhotenství), protože BCG je živá, oslabená vakcína, a odložit očkování až po porodu, pokud by riziko nakažením bakterií *Mycobacterium tuberculosis* nebylo extrémně vysoké. Pokud je známo, očkování během kojení nepředstavuje žádné riziko pro kojene dítě (50).

Lokální reakce po očkování BCG vakcínou jsou obvyklé. V místě vpichu se objevuje indurace, která se mění v lokální lézi a může během několika týdnů ulcerovat. Tato léze se obvykle spontánně hojí a zanechává po sobě povrchovou jizvu 2-10 mm v průměru téměř u všech očkováných osob. Zřídka může ulcerace přetrvávat v místě vpichu několik měsíců. Nedoporučuje se těsný obvaz. Obvyklé je malé zvětšení regionálních lymfatických uzlin (< 1 cm) po krátkou dobu. Zvětšení axilárních lymfatických uzlin se může někdy vyskytovat i několik měsíců po očkování. Velmi zřídka se může vyskytnout lymfadenitis. Je to benigní onemocnění, které se spontánně vyhojí, ačkoli často značně pomalu. Velmi vzácně mohou po BCG vakcinaci vzniknout lokální nebo celkové komplikace. Patří k nim:

- ulcerace nebo absces v místě očkování velikosti 10 mm a více u novorozenců, 20 a více mm u školních dětí
- zvětšení lymfatických uzlin (> 1 cm) - axilárních, supraklavikulárních nebo na levé straně krku, s možností jejich kolikvace a provalení
- podkožní nebo nitrosvalové granulomy, obvykle po aplikaci zvýšené dávky nebo po nesprávné aplikaci
- keloidní jizvy (většinou u školních dětí), velice vzácné po aplikaci vakcíny obsahující dánský kmen
- osteomyelitis a/nebo arthrititis, velice vzácné po aplikaci vakcíny obsahující dán-

ský kmen

- generalizovaná BCG infekce téměř pouze u pacientů s poruchou buněčné imunity (50)

V posledních přibližně 6 letech je v ČR pozorována zvýšená četnost postvakcinačních komplikací, výrazně převyšující očekávané hodnoty výskytu. Počet komplikací hlášených Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv se mezi lety 2001-2004 zvýšil 3,4násobně. Věkové rozložení hlášených komplikací má dva vrcholy: první je ve věku do 7 týdnů a druhý se objevuje ve věku 3 měsíců. Jedná se nejčastěji o uzlinové reakce (30). Výskyt vedlejších reakcí obecně může být ovlivněn druhem a dávkou vakcíny, technikou aplikace, věkem a dispozicí očkováných, vlivem jiného očkování a dalšími, neznámými faktory. Zvýšený výskyt vedlejších reakcí může být do určité míry jen zdánlivý, začnou-li si lékaři a rodiče, ať už z jakéhokoli důvodu, komplikací více všimnout a hlásit je. V našem případě se nejvíce hovoří o vlivu jiného očkování. Je poukazováno na časovou souvislost se zavedením očkování tetravakcínou proti záškrtu, tetanu, dávnému kašli a onemocněním vyvolaným *Haemophilus influenzae* b, spolu s vakcínou proti hepatitidě B (30). Co je skutečnou příčinou zvýšeného výskytu komplikací po kalmetizaci u nás, však dosud není známo.

Náklady kalmetizace

I když BCG vakcína patří mezi relativně levné vakcíny, zrušením zbytečné revakcinace (a přechodem k selektivní vakcinaci) by se ušetřily značné prostředky. Náklady na kalmetizaci jsou hrazeny jednak z prostředků veřejného zdravotního pojištění a dále ze státních prostředků na základě vyhlášky č. 224/2002 Sb., kterou se stanoví rozsah činností zdravotnických zařízení v oblasti zabránění vzniku, rozvoje a šíření onemocnění tuberkulózou, jež nejsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění (v oblasti kalmetizace jde o úhradu poštovního za zaslání pozvánek na kalmetizaci, telefonních poplatků za dohledávání dětí, které podléhají kalmetizaci, pozvánek na kalmetizaci, nových kalmetizačních

karet, poučení pro rodiče o kalmetizaci a o aplikaci tuberkulinového testu, administrativních činností (spočívajících v čase kalmetizační sestry stráveném při zajišťování kalmetizace), dopravy kalmetizační sestry, ztráty tuberkulinu a očkovačích látek proti tuberkulóze při jejich aplikaci, dané krátkou dobou použitelnosti vícedávkové ampule, atd.). Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je za aplikaci tuberkulinu, tuberkulinu, stříkačku a jehlu hrazeno 94,80 Kč, za aplikaci BCG vakcíny, vakcíny, stříkačku a jehlu 155 Kč. Celkové náklady hrazené státem ovlivňuje velikost spádového území, počty dětí v něm a nevyváženost uhrazovaných položek dle vyhlášky č. 224/2002 Sb., které jsou svázány s počty obyvatel, normovanými počty zdravotnických pracovníků a jejich skutečnými stavy. Ztráty hrazené státem vychází rozdílně v poměrně velkém rozptylu. Průměrná ztráta na jednu aplikaci vychází přibližně 180 Kč (64, 75). Celkové náklady na 1 kalmetizaci (spojenou s provedením tuberkulinového testu) se tak vyšplhají k 600 Kč. V této částce nejsou započteny ztráty při absenci rodičů v práci, dětí ve škole a náklady na ošetřování komplikací po BCG vakcinaci.

Současná BCG politika v Evropě a ve světě

BCG politika se země od země významně odlišuje a mění v čase. Přesto je možno alespoň zhruba rozdělit státy podle přístupu ke kalmetizaci do nejméně 4 skupin:

První, nejpočetnější skupinu, tvoří země, které očkují jednorázově plošně novorozence při narození či krátce po narození, nejpozději do konce 1. roku života. Jedná se převážně o rozvojové země s nejvyšší náloží TBC v Africe, Asii a některých zemích Latinské Ameriky (80). Stejnou politiku uplatňuje i řada evropských zemí s vyšší incidencí TBC (Graf 2) a také Japonsko (38, 80). Tento přístup je plně v souladu s doporučením SZO pro tyto země (84).

Druhou skupinu představují země, které očkují jednorázově rutinně v dětství ve školním či předškolním věku, tedy v období nízké incidence onemocnění,

ještě před obdobím mladší dospělosti, spojeným s vyšším výskytem tuberkulózy. Takto postupovala donedávna Velká Británie, z evropských států do této skupiny v současnosti patří Francie, Řecko, Norsko a Malta (Tab. 3, str. 36).

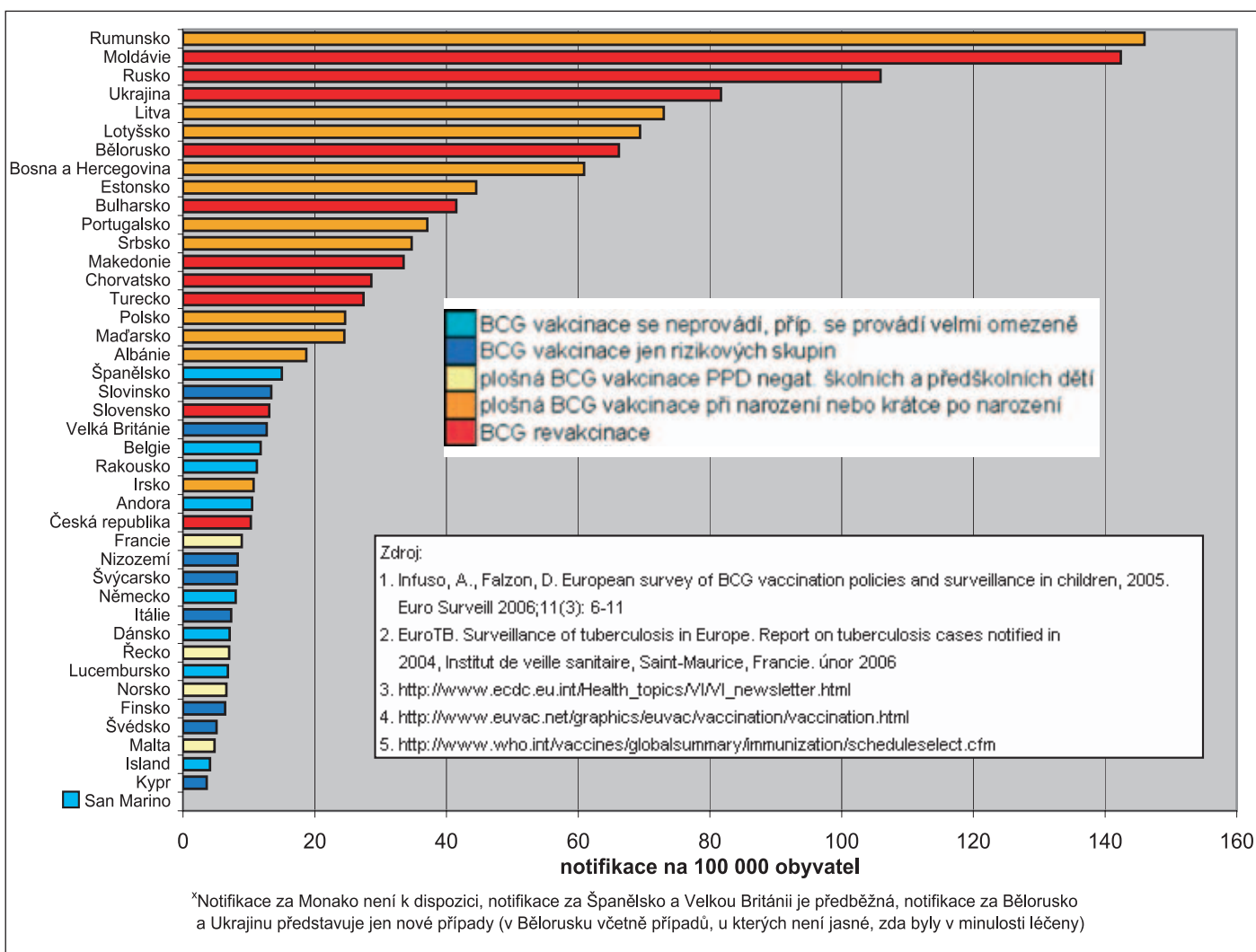
Třetí skupina zahrnuje země provádějící revakcinaci. Tímto způsobem postupují některé evropské státy s vyšší náloží TBC, vč. Ruska, dále některé mimoevrop-

Slovensko a Bulharsko, Česká republika je jedinou zemí Evropské Unie, která ještě revakcinuje (16, 19, 27).

Čtvrtá skupina je tvořena zeměmi, které BCG vakcínu buď vůbec nepoužívají, příp. její použití limitují na různým způsobem definované rizikové skupiny. Sem patří tradičně Spojené státy americké (80) a Nizozemsko. V současnosti tímto způsobem postupuje většina

(2, 16, 19). Určité vodítko pro země uvažující o tomto kroku představují Mezinárodní kritéria pro zrušení neselektivní BCG vakcinace, vypracované v roce 1993 Mezinárodní unií proti tuberkulóze a plicním nemocem (IUATLD):

- země má dobře fungující notifikační systém A BUĎ
- průměrná roční notifikace mikroskopicky pozitivní plicní TBC je 5/100 000 či



Graf 2 BCG vakcinace, 2007 a notifikace TBC na 100 000 obyvatel, 2004, Evropa*

ské rozvojové země (80) a bohužel též Česká republika a Slovensko (Graf 2). Tento přístup je jednoznačně v rozporu s doporučením SZO nerevakcinovat (84). Je chybou, že toto již více než 11 let staré doporučení SZO nebylo reflektováno v nové vyhlášce č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem a revakcinace nebyla zrušena (76). Nepočítáme-li

evropských zemí s nízkou náloží TBC, včetně výrobce v Evropě používané vakcíny BCG SSI Dánska (Graf 2) a některé nejvyspělejší mimoevropské země (Kanada, Austrálie, Nový Zéland) (80). Jedná se v každém případě o současný trend ve vyspělých státech Evropy. Jen v posledních 2 letech přešly k selektivní vakcinaci Slovinsko, Finsko, Velká Británie

méně během posledních 3 let, NEBO

- průměrná roční notifikace TBC meningitidy u dětí mladších 5 let je nižší než 1/10 000 000 během posledních 5 let, NEBO
- průměrné roční riziko infekce TBC je 0,1 % nebo méně (13).

Česká republika uvedená kritéria splňuje. Připočteme-li k tomu skutečnost, že u

Země	Věk v době očkování BCG			
	0 - 6 měsíců	7 - 12 měsíců	do 7 let	10 let a více
Albánie	při narození			
Andora				
Belgie				
Bělorusko	3 - 4 týdny		7 let	
Bosna a Hercegovina	při narození			
Bulharsko	při narození	7 - 10 měsíců	6 - 7 let	10 - 11, 16 - 17 let
Černá Hora	při narození			
Česká republika	4 dny - 6 týdnů		2 roky ^x	11 let
Dánsko				
Estonsko	1 - 5 dní			
Finsko	při narození			
Francie	při narození ^{xx}	2 měsíce - 6 let		
Chorvatsko	při narození			13 let
Irsko	při naroz. - 1 měsíc			10 - 14 let ^{xxx}
Island				
Itálie		do 5 let		
Kypr	při narození			
Litva	při narození			
Lotyšsko	4 - 5 dní			
Lucembursko				
Maďarsko	při narození			
Makedonie	při narození		7 let	14 let
Malta				12 - 14 let
Moldávie	3 - 5 dní		6 - 7 let	
Monako	při narození			
Německo				
Nizozemí				
Norsko	při narození ^{xx}			13 - 15 let
Polsko	při narození			
Portugalsko	při narození			
Rakousko				
Rumunsko	4 - 7 dní			
Rusko	3 - 7 dní		7 let	14 let
Řecko			6 let	
San Marino				
Slovensko	3 dny			10 let
Slovinsko	při narození			
Srbsko	při narození			
Španělsko				
Švédsko		6 měsíců a více		
Švýcarsko	při narození			
Turecko	2 měsíce		6 let	
Ukrajina	3 dny		7 let	14 let
Velká Británie	při narození			

^x jen, pokud se za 3 - 4 měsíce po očkování nezjistí lokální reakce
^{xx} jen rizikové skupiny
^{xxx} jen dříve BCG nevakcinovaní

■ BCG vakcinace se neprovádí, příp. se provádí velmi omezeně
■ BCG vakcinace jen rizikových skupin
■ plošná BCG vakcinace PPD negat. školních a předškolních dětí
■ plošná BCG vakcinace při narození nebo krátce po narození
■ BCG revakcinace

Zdroj:
1. Infuso, A., Falzon, D. European survey of BCG vaccination policies and surveillance in children, 2005. Euro Surveill 2006;11(3): 6-11
2. http://www.ecdc.eu.int/Health_topics/VIV/new_sletter.html
3. <http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/vaccination.html>
4. <http://www.who.int/vaccines/globalsummary/immunization/scheduleslect.cfm>

Tab.3 BCG vakcinace v Evropě, 2007

nás v posledních letech došlo k nárůstu počtu komplikací po vakcinaci (viz výše), měli bychom i my o ukončení neselektivní BCG vakcinace přinejmenším uvažovat. Se stanoviskem České pneumologické a ftiseologické společnosti ČLS JEP k

současné situaci BCG vakcinace v České republice, totiž: "Pokračovat v plošném očkování proti TBC v celé ČR, ale termín primovakcinace posunout z novorozeneckého období do 2. pololetí prvního roku života, kde by očkování zajišťovala kalme-

tizační oddělení. Zachovat revakcinaci ve věku 11 let." (29), lze jen těžko souhlasit. Zachování revakcinace je v jasném rozporu se stanoviskem Světové zdravotnické organizace (viz výše) a odporuje principům evidence based medicine a plošná primovakcinace ve 2. polovině prvního roku života by znamenala u každého dítěte 1 tuberkulinový test navíc a stejně by se musely očkovat po narození děti z rizikových skupin. Kromě toho se plošná kalmetizace v tomto období nikde v zahraničí neprovádí (80).

Za mnohem užitečnější než úvahy o posunu primovakcinace považuje autor článku zahájení seriózní debaty o vymezení rizikových skupin určených k vakcinaci a zajištění jejich vysoké proočkovatelnosti. Jistě zde bude nutné sledovat situaci v ostatních státech Evropské unie a vybrat to, co by mohlo fungovat i u nás. Vymezení rizikových skupin dětí se liší země od země, ale zpravidla se děje na základě původu (dítě, rodiče či rodina narození nebo pocházející ze země s vysokou incidencí TBC), kontaktu (kontakt s TBC nebo někdo z rodiny měl TBC) a cestování (cesta nebo plánovaný pobyt v zemi s vysokou incidencí TBC). Dále se liší země od země přesné vymezení výše uvedených důvodů a věkové rozpětí, kdy mají být děti očkované (27).

Na konci této části článku o současné BCG politice je v grafické a tabelární formě podán přehled provádění BCG vakcinace ve všech evropských členských státech Světové zdravotnické organizace (Obr. 1, Tab. 3) a přehled provádění kalmetizace ve vztahu k:

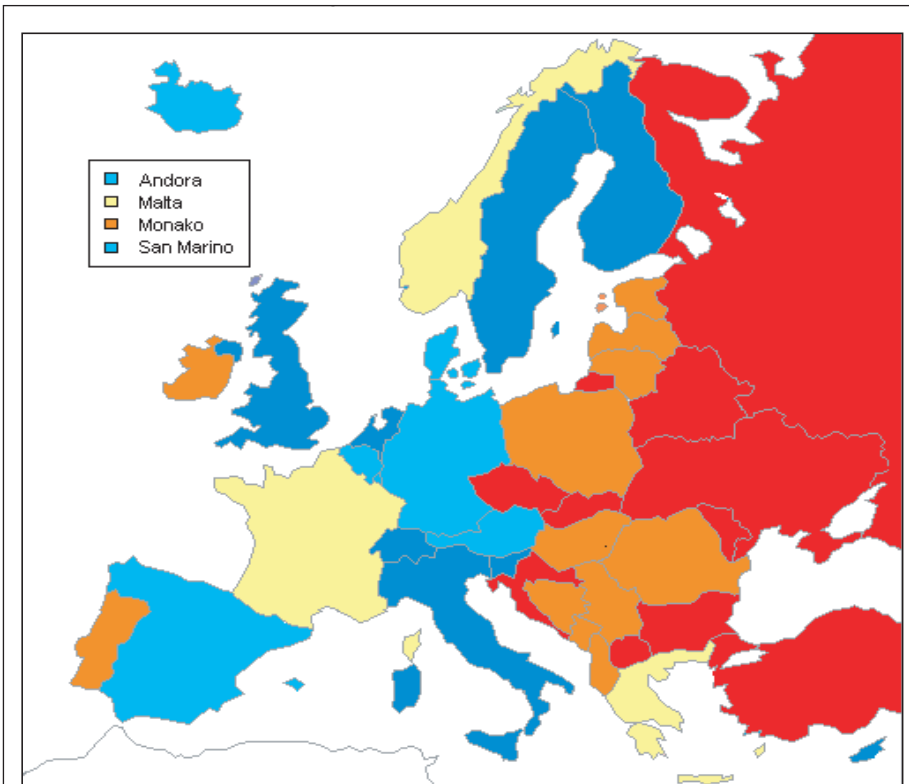
- hlášené incidenci TBC (Graf 2)
- podílu dětí na notifikaci TBC (Graf 3, str. 42)
- podílu cizinců na notifikaci TBC v zemích EU a Západu (Graf 4)
- hlášené incidenci TBC podle původu (domácí vs. cizinci) a věkových skupin (0-4, 5-14, 15-24) v 14 zemích EU a Západu (Tab. 4)

Je ponecháno na čtenáři, aby si sám pro sebe z přehledů (a informací) obsažených v článku vyvodil závěry. Na tomto místě je však rovněž třeba varovat před všemi zbrklými a zjednodušujícími závěry a připomenout, že vliv BCG vakcinace na nemocnost TBC je omezený, že řada

států zavedla v přehledu uvedenou BCG politiku za zcela odlišné (zpravidla horší) epidemiologické situace (za situace vyšší incidence TBC), že existují výrazné rozdíly v proočkování mezi zeměmi (týká se především zemí uplatňujících selektivní vakcinaci), že země původu cizinců se liší (např. v Rakousku má 70 % případů TBC mezi cizinci původ v zemích bývalého Sovětského Svazu (bez Pobaltí) či na Balkáně a v Turecku, 15 % ve zbytku Asie a 12 % v Africe, v Nizozemsku je to ve stejném pořadí 12 %, 26 % a 52 %) (18), atd.

Budoucnost očkování proti tuberkulóze

Na vývoji nové vakcíny proti TBC se usilovně pracuje. Na zvířecích modelech byla vyzkoušena řada přístupů, ale jen málo z nich je alespoň ve fázi I. klinických zkoušek. Potenciální nové vakcíny představují obvykle modifikované formy BCG, mutantní kmeny *M. tuberculosis* nebo se jedná o subjednotkové vakcíny odvozené od *M. tuberculosis* (21, 41, 82). Nové vakcíny budou muset být bezpečné i u HIV pozitivních a to není snadný úkol. Ideální vakcína by měla zabránit TBC infekci (význam primárně při aplikaci novorozencům), měla by zabránit progresi latentní tuberkulózní infekce do aktivního onemocnění (význam primárně při aplikaci dospělým) a rovněž by měla pomoci v léčbě TBC (imunoterapie). Je nepravděpodobné, že by jedna vakcína vyhověla všem těmto požadavkům (82).

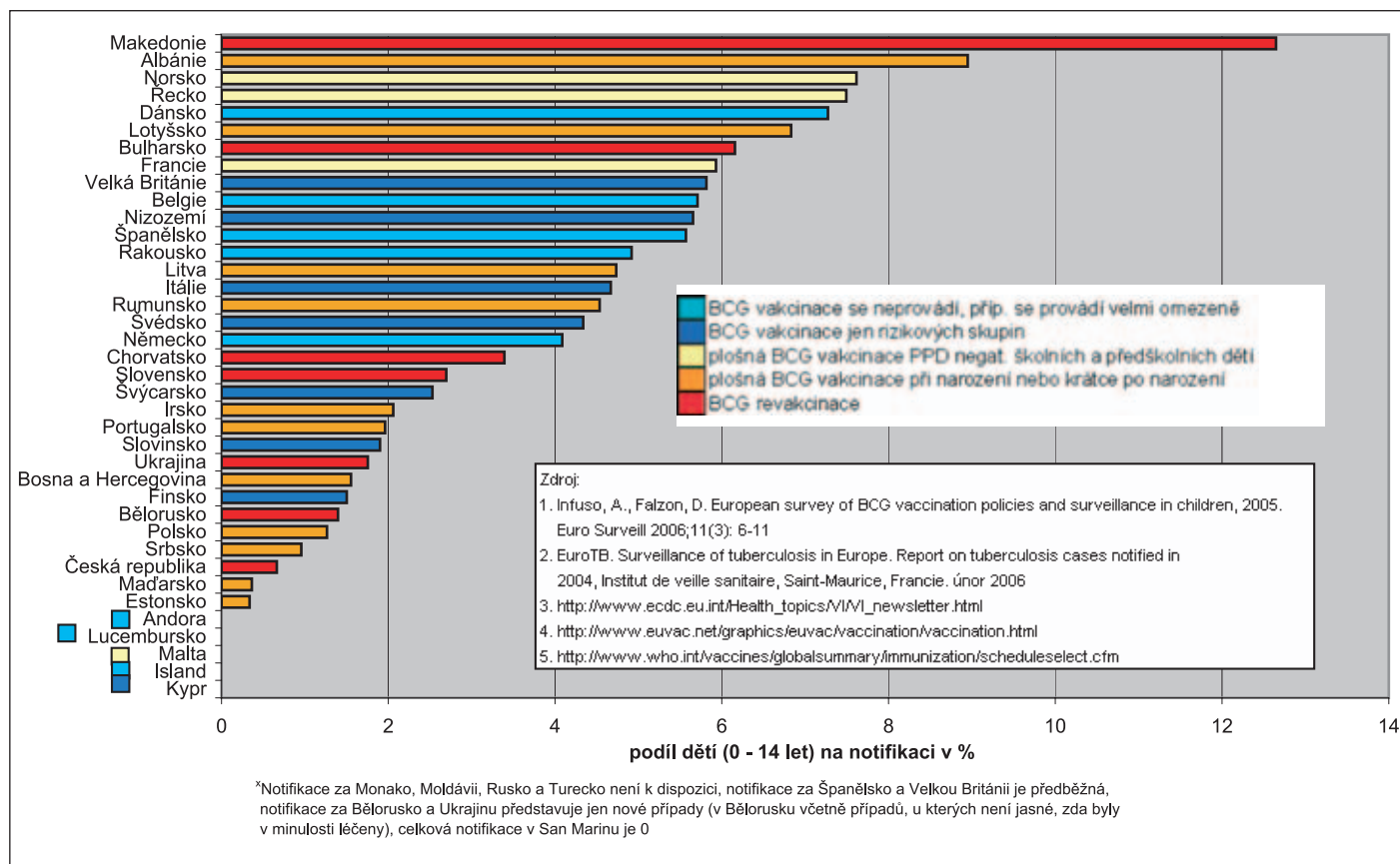


- BCG vakcinace se neprovádí, příp. se provádí velmi omezeně
- BCG vakcinace jen rizikových skupin
- plošná BCG vakcinace PPD negat. školních a předškolních dětí
- plošná BCG vakcinace při narození nebo krátce po narození
- BCG revakcinace

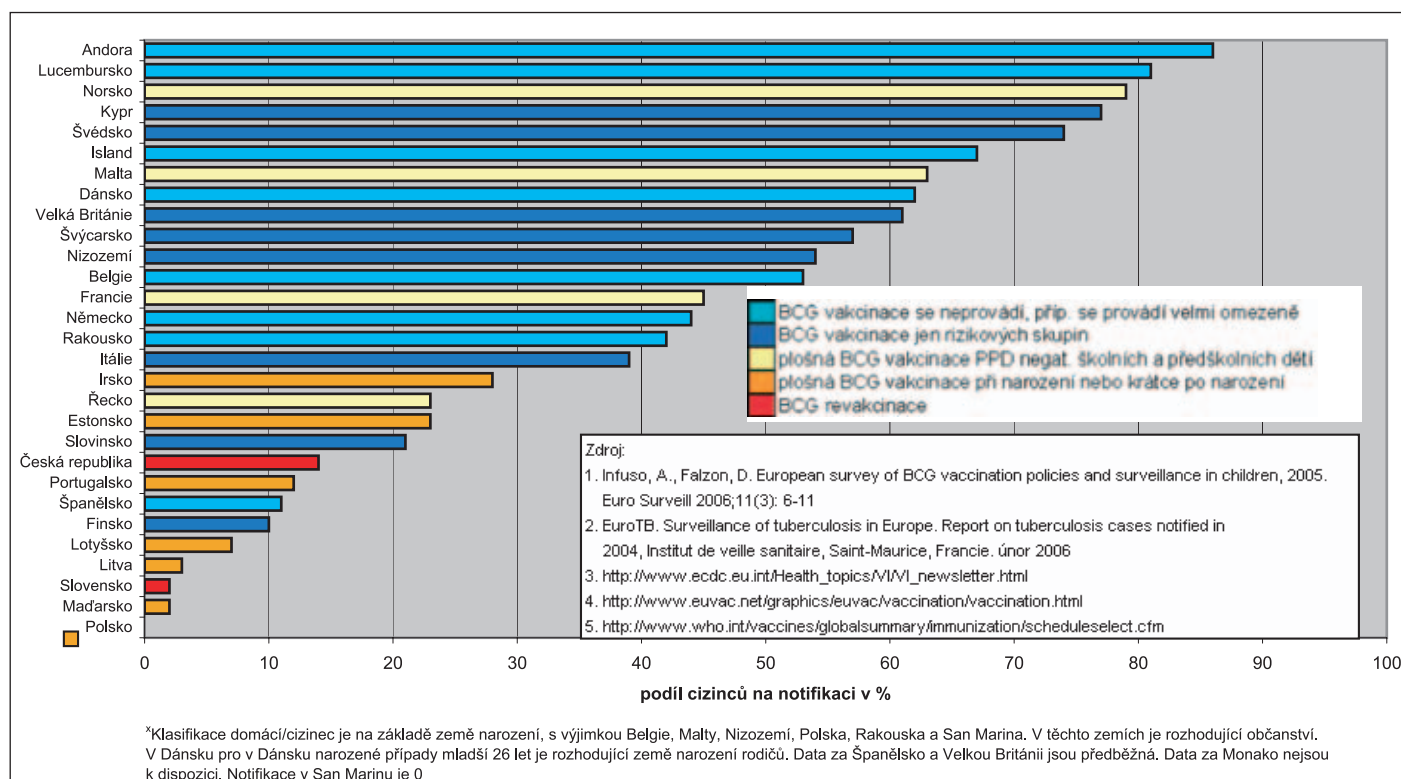
Zdroj:

1. Infuso, A., Falzon, D. European survey of BCG vaccination policies and surveillance in children, 2005. *Euro Surveill* 2006;11(3): 6-11
2. http://www.ecdc.eu.int/Health_topics/VIV/new_sletter.html
3. <http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/vaccination.html>
4. <http://www.who.int/vaccines/globalsummary/immunization/scheduleselect.cfm>

Obr. 1 BCG vakcinace v Evropě, 2007



Graf 3 BCG vakcinace, 2007 a podíl dětí na notifikaci TBC, 2004, Evropa*



Graf 4 BCG vakcinace, 2007 a podíl cizinců na notifikaci TBC, 2004, Evropa (EU a západ)*

Země	Domáci			Cizinci		
	0-4	5-14	15-24	0-4	5-14	15-24
Belgie	3,5	1,0	2,7	60,1	27,4	141,3
Česká republika	0,4	0,5	1,9	0,0	0,0	56,2
Dánsko	0,9	1,1	2,0	153,4	62,9	80,5
Finsko	0,7	0,0	0,5	57,5	0,0	23,2
Francie	2,5	1,5	3,2	38,3	23,6	104,1
Island	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	54,2
Německo	2,8	0,7	1,9	17,6	6,7	35,1
Nizozemí	1,2	2,0	3,2	13,4	27,8	169,1
Norsko	0,7	0,5	0,2	67,2	42,9	121,0
Rakousko	2,5	1,4	3,0	15,7	18,5	95,4
Slovinsko	2,3	1,6	4,7	0,0	0,0	28,3
Švédsko	0,9	0,3	0,6	17,5	18,0	54,0
Švýcarsko	0,6	0,0	1,1	4,8	2,7	33,2
Velká Británie	3,6	2,1	3,7	46,0	29,8	139,3

*Incidence se může rok od roku výrazně lišit v určitých věkových skupinách v zemích s nízkou náloží TBC. Velikost populace (jmenovatel) hlásí samy země a může se vztahovat k roku před rokem 2004

- BCG vakcinace se neprovádí, příp. se provádí velmi omezeně
- BCG vakcinace jen rizikových skupin
- plošná BCG vakcinace PPD negat. školních a předškolních dětí
- BCG revakcinace

Zdroj (notifikace, kromě ČR):

Falzon D (EuroTB). Osobní sdělení

Zdroj (notifikace, ČR):

1. Registr TBC (informační systém hygienické služby)

2. http://www.czso.cz/ciz/cizinci.nsf/i/datove_udaje_pocet_cizincu_v_cr

Zdroj (BCG vakcinace):

1. Infuso, A., Falzon, D. European survey of BCG vaccination policies and surveillance in children, 2005.

Euro Surveill 2006;11(3): 6-11

Tab. 4 BCG vakcinace, 2007 a hlášená incidence TBC na 100 000 obyvatel podle původu a věkových skupin, 2004 Evropa (14 zemí)*

Literatura

1. AL-KASSIMI, FA., AL-HAJAJ, MS., AL-ORAINY, et al. Does the protective effect of neonatal BCG correlate with vaccine-induced tuberculin reaction? *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152: 1575-1578.

2. BCG vaccination. In *Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control*. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. London: Royal College of Physicians, 2006.

3. Bjartveit, K., Waaler, H. Some evidence of the efficacy of mass BCG vaccination. *Bull WHO* 1965; 33: 289-319.

4. BOTHAMLEY, GH., COOPER, E., SHINGADIA, D., et al. Tuberculin testing before BCG vaccination may not be necessary. *BMJ* 2003;327:243-244.

5. BOTHAMLEY, GH., GRANGE, JM. The Koch phenomenon and delayed hypersensitivity 1891-1991, *Tubercle* 1991; 72: 7-11.

6. BOTHAMLEY, GH., GRANGE, JM. The Koch phenomenon and delayed hypersensitivity 1891-1991, *Tubercle* 1991; 72: 7-11, Rapid Responses, <http://www.bmj.com/cgi/eletters/327/7409/243>.

7. British Thoracic Association. Effectiveness of BCG vaccination in Great Britain in 1978. *Br J Dis Chest* 1980; 74: 215-227.

8. BROSMAN, SA. Carcinoma in Situ of the Urinary Bladder. <http://www.emedicine.com/med/topic3022.htm>.

9. CDC. Controlling Tuberculosis in the United States. Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR. Recommendations and*

Reports 2005; 54 (RR12): 1-81.

10. COLDITZ, GA., BERKEY, CS., MOSTELLER, F., et al. The efficacy of Bacillus Calmette Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *Pediatrics* 1995; 96: 29-35.

11. COMSTOCK, GW., PALMER, CE. Long-term results of BCG vaccination in the southern United States. *Am Rev Respir Dis* 1966; 93(2): 171-183.

12. CONNELLY SMITH, K., STARKE, JR. Bacille Calmette-Guérin vaccine. In S. A. Plotkin, W. A. Orenstein (eds). *Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1999; 111-139.

13. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guérin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis: a statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Tubercle and Lung Disease* 1994; 75(3): 179-180.

14. DAŇKOVÁ, D., TRNKA, L., ŠVANDOVÁ, E. Projekt přerušování BCG vakcinace novorozenců na vybraném území České republiky. *Souhrnná zpráva za roky 1986-1993*. *Stud. Pneumol. Phtiseol.* 1995; 55(4): 281-292.

15. DYE, C., SCHEELE, S., DOLIN, P., et al. Consensus statement: global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country: WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* 1999; 282: 677-686.

16. ECDC. Vaccines and immunization - V and I Newsletter. www.ecdc.eu.int

17. EDWARDS, LB., PALMER, CE., MAGNUS, K. BCG vaccination: Studies by the WHO Tuberculosis Research Office, Copenhagen. Geneva:WHO, 1953; 1-307.

18. EuroTB and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2004, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France. February 2006.

19. Euvac.net. A Surveillance Community Network for Vaccine Preventable Infectious Diseases. Vaccination schedules. www.euvac.net.

20. FINE, P., CARNEIRO, I., MILSTIEN, J., et al. Issues relating to the use of BCG in

- immunization programmes. A discussion document. Geneva: WHO. Department of Vaccines and Biologicals, 1999 (WHO/VB/99.23).
21. FRUTH, U., YOUNG, D. Prospects for new TB vaccines: Stop TB working group TB vaccine development. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 151-155.
22. GALLIOVÁ, J. BCG vakcinace. *Studia pneumologica et phthisiologica czechoslovaca* 1991; 51(4): 48-52.
23. Global tuberculosis control: surveillance, planing, financing. WHO report 2006. Geneva, World Health Organization (WHO/HTM/TB/2006.362).
24. HART, PD., SUTHERLAND, I., THOMAS, J. The immunity conferred by effective BCG and vole bacillus vaccines, in relation to individual variations in induced tuberculin sensitivity and to technical variations in the vaccines. *Tubercle* 1967; 48: 201-210.
25. HART, PD., SUTHERLAND, I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and adult life. Final report to the Medical Research Council. *BMJ* 1977; 2: 293-295.
26. HOMOLKA, J., VOTAVA, V. *Tuberkulóza*. Praha: Karolinum, 2003. s. 80.
27. INFUSO, A., FALZON, D. European survey of BCG vaccination policies and surveillance in children, 2005. *Euro Surveill* 2006; 11(3): 6-11.
28. Karonga Prevention Trial Group. Randomised controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. *Lancet* 1996; 348: 17-24.
29. KOS, S., NYKODÝMOVÁ, P., BALÝ, J., členové výboru ČPFS. Stanovisko České pneumologické a ftizeologické společnosti ČLS JEP k současné situaci BCG vakcinace v České republice. www.pneumologie.cz.
30. KŘEPELA, K., NYKODÝMOVÁ, P., KOS, S. Stanovisko k nárůstu komplikací po BCG vakcinaci v České republice. *Neonatologické listy* 2005; 11(2): 28-29.
31. KŘIVINKA, R. K otázce boje proti tuberkulóze v Československu. In Kolektiv autorů. *Tuberkulóza. Současný stav a perspektivy boje proti tbc v ČR*. Praha: Státní zdravotnické nakladatelství, 1959, s. 13-41.
32. LANGE, L. Zu den Tuberculoseschutzimpfungen in Lübeck. *Zeitschr Tuberculose* 1930; 57: 305-310.
33. LUGOSI, L. Theoretical and methodological aspects of BCG vaccine from the discovery of Calmette and Guerin to molecular biology: a review. *Tuberc Lung Dis* 1992; 73: 252-261.
34. Medical Research Council. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early life. *Bull WHO* 1972; 46: 371-385.
35. MENZIES, D. What does tuberculin reactivity after Bacille Calmette -Guérin vaccination tell us? *Clin Infect Dis* 2000; 31(Suppl 3) s. 71-74.
36. MILSTIEN, JB., GIBSON, JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. *Bulletin of the World Health Organization* 1990; 68(1): 93-108.
37. MOEGLING, A. Die "Epidemiologie" der Lübecker Säuglingstuberculose. *Arbeiten a d Reichsges-Amt* 1935; 69: 1-24.
38. MORI, T. The new Tuberculosis Control Program of Japan. *Kansenshogaku Zasshi* 2006; 80 (4): 345-352 (článek v japonštině).
39. PACKE, GE., INNES, JA. Protective effect of BCG vaccination in infant Asians: a case control study. *Archives of Disease in Childhood* 1988; 63 (3): 277-281.
40. PAI, M., GOKHALE, K., JOSHI, R., et al. *Mycobacterium tuberculosis* Infection in Health Care Workers in Rural India. Comparison of a Whole-Blood Interferon Gamma Assay with Tuberculin Skin Testing. *JAMA* 2005; 293: 2746-2755.
41. PALMER, CE., SHAW, LW., COMSTOCK, GW. Community trials of BCG vaccination. *American Review of Tuberculosis and Pulmonary diseases* 1958; 77 (6): 877-907.
42. PETRÁŠ, M. Očkování proti TBC. www.vakciny.net.
43. PUTRALI, J., SUTRISNA, B., RAHAYOE, N. A case-control study of the effectiveness of BCG vaccination in children in Jakarta, Indonesia. *Proceeding I of the Eastern Regional Tuberculosis Conference of IUAT, 1983, Jakarta, Indonesia* 1983; 194-200.
44. RAŠKA, K., RADKOVSKÝ, J. Rozbor epidemiologické situace tuberkulózy. In Kolektiv autorů. *Tuberkulóza. Současný stav a perspektivy boje proti tbc v ČR*. Praha: Státní zdravotnické nakladatelství, 1959, s. 42-90.
45. RODRIGUES, LC., DIWAN, VK., WHEELER, JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 1154-1158.
46. ROMANUS, V., HOLLANDER, HO., WAHLEN, P., et al. Atypical mycobacteria in extrapulmonary disease among children. Incidence in Sweden from 1969 to 1990, related to changing BCG coverage. *Tubercle and Lung Disease* 1995; 76: 300-310.
47. SEPULVEDA, RL., PARCHA, C., SORENSEN, RU. Case-control study of the efficacy of BCG immunization against pulmonary tuberculosis in young adults in Santiago, Chile. *Tuberc Lung Dis* 1992; 73: 372-377.
48. SHAPIRO, C., COOK, N., EVANS, D., et al. A case control study of BCG and childhood tuberculosis in Cali, Columbia. *Int J Epidemiol* 1985; 14: 441-446.
49. SMITH, PG., REVILL, WDL., LUKWAGO, E., et al. The protective effect of BCG against *Mycobacterium ulcerans* disease: a controlled trial in an endemic area of Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1976; 70: 449-457.
50. Souhrn SPC: 58227 BCG VACCINE SSI INJ SIC 10X10DÁV+SO SST DK R.
51. STANLEY, SJ., HOWLAND, C., STONE, MM., et al. BCG vaccination of children against leprosy in Uganda: final results. *J Hyg (Camb)* 1981; 87: 235-248.
52. Summary of Product Characteristics. BCG Vaccine SSI.
53. SUTHERLAND, I., LINDGREN, I. The protective effect of BCG vaccination as indicated by autopsy studies. *Tubercle* 1979; 60: 225-231.
54. SUTHERLAND, I., SPRINGETT, VH. Effectiveness of BCG vaccination in England and Wales in 1983. *Tubercle* 1987; 68: 81-92.
55. TALA-HEIKKILA, MM., TUOMINEN, JE., TALA, EOJ. Bacillus Calmette-Guerin revaccination questionable with low tuberculosis incidence. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1324-1327.
56. Temperature Sensitivity of Vaccines: Geneva: WHO. Department of

Immunization, Vaccines and Biologicals, 2006 (WHO/IVB/06.10).

57. Trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention: first report - Tuberculosis Prevention Trial. Bulletin of the World Health Organization 1979; 57(5): 819-827.

58. TRIPATHY, SP. Fifteen-year follow-up of the Indian BCG prevention trial. Bull Int Union Tuberc Lung Dis 1987; 62: 69-72.

59. TRNKA, L., DAŇKOVÁ, D. Kontrola a dohled nad tuberkulózou v České republice. Kodex TB kontroly pro praxi pro rok 2001. Bull ČPFS 2001; 11(1): 12-15.

60. UDANI, PM., PARIKH, UC., SHAH, PM., et al. BCG test in tuberculosis. Indian J Pediatr 1971; 8: 143-150.

61. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Činnost oboru tuberkulózy a respiračních nemocí (TRN). In Činnost zdravotnických zařízení ve vybraných oborech léčebně preventivní péče 2005. ÚZIS, 2006.

62. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Novotvary. www.uzis.cz

63. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Zdravotnická statistika. Tuberkulóza a respirační nemoci 2005. ÚZIS ČR, 2006.

64. VOLNÝ, M. Magistrát hl. m. Prahy. Osobní sdělení.

65. Vyhláška ministerstev zdravotnictví a spravedlnosti č. 17/1973 Sb., kterou se mění a doplňuje vyhláška č. 46/1966 Sb., o opatřeních proti přenosným nemocem

66. Vyhláška ministerstev zdravotnictví a spravedlnosti č. 46/1966 Sb., o opatřeních proti přenosným nemocem.

67. Vyhláška MZ České socialistické republiky č. 91/1984, o opatřeních proti přenosným nemocem.

68. Vyhláška MZ č. 390/1952 Ú. l., o očkování proti přenosným nemocem.

69. Vyhláška MZ č. 207/1958 Ú. l., o očkování proti přenosným nemocem.

70. Vyhláška MZ ČR č. 48/1991 Sb., o očkování proti přenosným nemocem.

71. Vyhláška MZ ČR č. 19/1994 Sb., kterou se mění a doplňuje vyhláška MZ ČR č. 48/1991 Sb., o očkování proti přenosným nemocem, ve znění vyhlášky č. 527/1991 Sb.

72. Vyhláška MZ ČR č. 30/2004 Sb., kterou se mění vyhláška č. 439/2000 Sb., o očkování proti infekčním nemocem, ve

znění vyhlášky č. 478/2002 Sb.

73. Vyhláška MZ ČR č. 439/2000 Sb., o očkování proti infekčním nemocem.

74. Vyhláška MZ ČR č. 527/1991 Sb., kterou se mění vyhláška MZ ČR č. 48/1991 Sb., o očkování proti přenosným nemocem.

75. Vyhláška MZ ČR č. 224/2002 Sb., kterou se stanoví rozsah činností zdravotnických zařízení v oblasti zabránění vzniku, rozvoje a šíření onemocnění tuberkulózou, které nejsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

76. Vyhláška MZ ČR č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem.

77. Výnos č. 1/1989 Věstníku Ministerstva zdravotnictví a sociálních věcí ČSR, o očkování proti přenosným nemocem.

78. Výnos č. 13/1984 Věstníku MZ ČSR, o očkování proti přenosným nemocem.

79. Výnos č. 7/1986 Věstníku MZ ČSR, kterým se mění a doplňuje výnos č. 13/1984 Věstníku MZ ČSR, o očkování proti přenosným nemocem.

80. WHO Vaccine Preventable Diseases Monitoring System. Immunization schedules by antigen, selection centre. <http://www.who.int/vaccines/globalsummary/immunization/scheduleselect.cfm>.

81. WHO. Current status of Vaccines in Development. New Vaccines against Infectious Diseases: Research and Development Status. IVR, WHO, April 2005, updated February 2006. www.who.int.

82. WHO. TB vaccines and vaccine development. www.who.int.

83. World Health Organisation. WHO expert committee report on tuberculosis. Geneva: WHO, 1964: 290 (Technical Report Series).

84. World Health Organization. Global tuberculosis programme and global programme on vaccines: statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis. Wkly Epidemiol Rec 1995; 70: 229-231.

85. Zákon Ústavodárného národního shromáždění č. 61/1948 Sb., o některých ochranných opatřeních proti tuberkulóze.

MUDr. Jiří Wallenfels

Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou, FN Na Bulovce, Budínova 2, Praha 8, 180 81

Tel.: 266 082 052, fax: 283 840 513,

e-mail: jiri.wallenfels@fnb.cz

Očkování proti tuberkulóze

Původce: obligátně patogenní druhy komplexu *Mycobacterium tuberculosis* (zahrnující *M. tuberculosis*, *M. bovis*, kromě *M. bovis* BCG, *M. africanum* a *M. microti* a některé subspecies).

Inkubační doba: kožní reaktivita na tuberkulin se objevuje po 3 až 8 týdnech od kontaktu se zdrojem nákazy. Ke vzniku manifestního onemocnění však dochází nejvýše u 10 % přirozeně infikovaných a to ve většině případů do dvou let od infekce. K endogenní reaktivaci latentní perzistentní infekce může docházet i několik desetiletí od prodělané primoinfekce.

Charakteristika: tuberkulóza (TBC) je celosvětově rozšířená infekční onemocnění se zřetelným sociálním rozměrem, kdy za špatných podmínek dochází k nárůstu počtu onemocnění i úmrtí. Přenos tuberkulózních bacilů se děje převážně z člověka na člověka vzdušnou cestou (kapénková infekce), méně často perorální cestou a ojediněle jinými cestami. Pro infikování vnímavého jedince je nejdůležitější opakovaná, intenzivní expozice a velká infekční dávka. Symptomatologie TBC je neobyčejně pestrá jak co do typu příznaků (děletrvající kašel nebo chrapot s vykašláváním hlenového, hlenohnisavého nebo hnisavého sputa často s příměsí krve, zvýšená teplota, pocení ve spánku i v průběhu dne, nezvyklá únava, ohraničená bolest v hrudníku pleuritického charakteru v oblasti postižené plíce, hubnutí; u nemocných s mimoplicní tuberkulózou odpovídá symptomatologie charakteru a lokalizaci příslušné formy onemocnění), tak i jejich výskytu, přičemž až třetina nemocných neudává příznaky žádné.

Epidemiologie - svět: podle odhadů Světové zdravotnické organizace (SZO) jen v roce 2004 onemocnělo (incidence) na světě tuberkulózou 8,9 milionů lidí (140/100 000). Více než 80 % z nich bylo z Afriky, jihovýchodní Asie a západního Pacifiku. Odhadovaný počet nemocných (prevalence) ve stejném roce činil 14,6 milionů (229/100 000) a počet zemřelých na TBC dosahoval 1,7 milionů (27/100 000).

Epidemiologie - ČR: u nás je situace TBC příznivá. V roce 2005 bylo notifikováno 1 007 nových případů (a recidiv) TBC, což představuje incidenci 9,8/100 000 obyvatel. Je to poprvé v historii, kdy hlášená incidence TBC klesla pod 10/100 000, je to 2x méně než před 15 lety, 3x méně než před 20 lety a 10x méně než před 40 lety. Na TBC u nás ročně umírá 60-70 lidí.

Registrované očkovací látky - ČR: BCG VACCINE SSI, velikost balení - lahvičky 10 x 10 dávek po 0,1 ml (nebo 20 dávek po 0,05 ml pro novorozence do 1 roku) + 10 lahviček rozpouštědla, každá o obsahu 1 ml, lahvičky 10 x 20 dávek po 0,1 ml (nebo 40 dávek po 0,05 ml pro novorozence do 1 roku) + 10 lahviček rozpouštědla, každá o obsahu 2 ml, výrobce - Statens Serum Institut.

Složení a forma: 1 ml rekonstituované BCG vakcíny obsahuje: účinnou látku - *Mycobacterium bovis* BCG stratus Danicus 1331 0,75 mg, což odpovídá $\geq 2,0 \times 10^6 \leq 8,0 \times 10^6$ CFU (živých zárodků). Jedná se o živý, oslabený kmen. Vakcína je bílý lyofilizát, rozpouštědlo je čirá, bezbarvá tekutina. Připravená suspenze je lehce opaleskující a bezbarvá.

Indikace a dávkování: Aktivní imunizace proti tuberkulóze u novorozenců, u tuberkulin negativních dětí, dospívajících a dospělých. Dávka pro novorozence do 1 roku života: 1 x 0,05 ml rozpuštěné vakcíny, aplikované intradermálně. Děti od 1 roku, dospívající a dospělí: 1 x 0,1 ml rozpuštěné vakcíny, aplikované intradermálně. Injekci se doporučuje aplikovat nad distální úpon deltového svalu. Základní očkování se provádí nejdříve čtvrtý den a nejpozději do konce šestého týdne po narození dítěte. Novorozenci a kojenci mladší než 6 týdnů mohou být očkováni bez předchozí tuberkulinové zkoušky. Po třech až čtyřech měsících po tomto očkování se provádí přešetření místa vpichu a regionálních uzlin. Pokud se nezjistí žádná lokální reakce, provádí se přeočkování zpravidla po skončení základního očkování prováděného v rámci pravidelného očkování dětí, a to v případě negativního tuberkulinového testu. Další přeočkování se provádí v době od dovršení jedenáctého do dovršení dvanáctého roku věku dítěte po předchozím provedení tuberkulinového testu, a to jen u dětí s negativním tuberkulinovým testem.

Kontraindikace: akutní horečnaté onemocnění, pozitivní tuberkulinová zkouška, známá těžká alergická reakce na alespoň jednu ze složek vakcíny, tuberkulóza v anamnéze, buněčná nebo kombinovaná imunodeficience, chronické onemocnění ledvin nebo jater, zánětlivé kožní onemocnění, generalizovaná forma kožního ekzému a dermatózy, hemoblastózy, léčba kortikosteroidy a imunosupresivními léky, těhotenství. Dočasnou kontraindikaci je porodní hmotnost novorozenců nižší než 2500 g, léčba nebo postexpoziční profylaxe imunoglobulíny, transfúze krve a podání plazmy, léčba kortikosteroidy a imunosupresivními léky, léčba isoniazidem (INH) po dobu 3 (až 5) měsíců. Dočasnou kontraindikaci je také očkování jinými živými vakcínami nebo hyposensibilizace alergeny po dobu minimálně 4 týdnů.

Zvláštní upozornění: nesprávně aplikovaná injekce (podkožní) nebo předávkování zvyšuje riziko hnisavého zánětu míz-

ních uzlin a může mít za následek vznik výrazných jizev. Jedinci, kteří po očkování měli komplikace, včetně vzniku keloidních jizev, by neměli být revakcinováni.

Interakce (kombinovatelnost): Jiné očkování lze po BCG primovakcinaci podat za 12 týdnů, po revakcinaci za 8 týdnů, vždy však až po zhojení lokální reakce. U novorozenců HBsAg pozitivních matek, kteří nejsou ve zvýšeném riziku tuberkulózní infekce, se aplikuje nejprve vakcína proti hepatitidě B v předepsaných intervalech a BCG vakcinace se provede mezi 7. a 12. měsícem života na základě předchozí negativní tuberkulinové reakce.

Nežádoucí účinky: Lokální reakce po očkování BCG vakcínou jsou obvyklé. V místě vpichu se objevuje indurace, která se mění v lokální lézi, a která může během několika týdnů ulcerovat. Tato léze se obvykle spontánně hojí a zanechává po sobě povrchovou jizvu 2-10 mm v průměru téměř u všech očkovanych osob. Obvyklé je malé zvětšení regionálních lymfatických uzlin (< 1 cm) po krátkou dobu. Zvětšení axilárních lymfatických uzlin se může někdy vyskytovat i několik měsíců po očkování. Nežádoucí účinky podléhající hlášení představují:

- ulcerace nebo absces v místě očkování velikosti 10 mm a více u novorozenců, 20 a více mm u školních dětí;
- zvětšení lymfatických uzlin (> 1 cm) - axilárních, supraklavikulárních nebo na levé straně krku, s možností jejich kolikvace a provalení;
- podkožní nebo nitrosvalové granulomy, obvykle po aplikaci zvýšené dávky nebo po nesprávné aplikaci;
- keloidní jizvy (většinou u školních dětí), velice vzácné po aplikaci vakcíny obsahující dánský kmen;
- osteomyelitis a/nebo arthritida, velice vzácné po aplikaci vakcíny obsahující dánský kmen;
- generalizovaná BCG infekce téměř pouze u pacientů s poruchou buněčné imunity.

Imunogenita: BCG vakcína dosahuje účinnosti v rozmezí 60-90 % v protekci diseminované tuberkulózy nebo meningitidy u malých dětí, ale nižší účinnosti v ochraně před ostatními formami tuberkulózy. Vztah mezi postvakcinační opožděnou hypersenzitivitou a protektivní imunitou je sporný, neboť žádný jasný vztah nebyl nikdy stanoven. Ani přítomnost, ani postvakcinační velikost tuberkulinového kožního testu spolehlivě nepředpovídá stupeň protekce vyvolané po očkování BCG.

Uchovávání a doba použitelnosti: lyofilizovaná BCG vakcína musí být uchovávána při teplotě + 2 °C až + 8 °C. Účinnost BCG vakcíny může být zhoršena i po velmi krátkém vystavení přímému slunci nebo rozptýlenému dennímu světlu (i v místnosti). Rozpuštěná vakcína může být uchována při teplotě + 2 °C až + 8 °C nejdéle 4 hodiny. Rozpuštědlo musí být uchováno při teplotě + 2 °C až + 25 °C. Musí být chráněno před mrazem.

Rotavirové vakcíny

Doc. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.

Ústav epidemiologie Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni

Souhrn:

Rotaviry každoročně vyvolávají 111-125 miliónů onemocnění, jsou příčinou 0,5-1 miliónu úmrtí. S registrací 2 nových vakcín (RotaTeq, Rotarix) je reálné postupně naplnit rozšířený imunizační program WHO, který počítá se zaváděním očkování proti těmto infekcím. V článku jsou shrnuty základní údaje o směrech vývoje rotavirových vakcín, zkušenosti s první očkovací látkou RotaShield, která byla vzhledem k souvislosti s intususcepce-mi používána jen v letech 1998-1999 v USA. Podrobně jsou rozebrány výsledky klinických studií vakcíny RotaTeq a Rotarix, které byly pro použití registrovány v Evropské unii během roku 2006. Obě vakcíny i přes odlišné vlastnosti potvrzují vysokou imunogenitu i protekci. Postupně jsou proto uváděny na trh nejen v evropských, ale i dalších zemích.

Klíčová slova: Rotarix, RotaShield, RotaTeq, rotavirové infekce, vakcinace

Summary:

Rotaviruses cause annually 111-125 million of illnesses leading to 0.5-1 million of deaths. With the marketing authorisation of 2 new vaccines (RotaTeq, Rotarix) it is realistic to gradually comply with the extended WHO immunisation programme that intends to introduce vaccinations against these infections. This article summarises basic data on the strategy of rotavirus vaccines & experience with the first vaccine RotaShield which, due to its associations with intususceptions, was used only during 1998-1999 in the U. S. A. The results of the RotaTeq and Rotarix vaccines clinical trials are analysed in detail; both vaccines have obtained marketing authorisations in the European Union during 2006. Despite their different properties, both vaccines prove a high level of immunogenicity and protection. They are being gradually placed on the market not only in the European countries but also in other countries.

Key terms: Rotarix, RotaShield, RotaTeq, rotavirus infection, vaccination

Rotaviry vyvolávají každoročně celosvětově kolem 111-125 miliónů onemocnění, rotavirové infekce jsou vesměs v rozvojových zemích příčinou zhruba třetiny hospitalizací s průměrem, 0,5-1 miliónu úmrtí, tj. 20-25 % všech úmrtí na průměrem a 6 % všech úmrtí u dětské populace do 5 let věku (4, 8, 22, 34). Ve vyspělých zemích nejsou v této věkové skupině hlavním problémem smrtelné průběhy infekce, ale časté hospitalizace i ambulantní ošetření; v souvislosti s tím jsou zatěžovány nejen přímými, ale zejména nepřímými zdravotnickými náklady. Prakticky všechny děti na celém světě jsou do tohoto věku rotaviry infikovány, bez ohledu na ekonomickou vyspělost země. Z těchto důvodů WHO propaguje zařazení očkování proti rotavirovým infekcím do rozšířeného imunizačního programu s cílem zabránit především

závažným průběhům s dehydratací.

Podobně jako u jiných infekcí se značným zdravotním i ekonomickým dopadem se po poznání etiopatogeneze a rozvoji diagnostiky objevily snahy o získání účinné očkovací látky. I když vývoj vakcín probíhá cca 25 let, stále naráží na řadu problémů. Rozhodující je především nedostatek poznatků o buněčné a humorální imunitě po rotavirových infekcích. Komplikace vznikají i vzhledem k nejjasnostem o současné imunitní reakci proti více sérotypům najednou. S nověji diagnostikovanými sérotypy se objevují otázky kolem možností heterotypní odpovědi po infekci některými sérotypy (3). Brzdou vývoje vakcín je i omezený růst lidských rotavirů v tkáňových kulturách. Tyto základní potíže jsou provázány rozpornými výsledky studií o vlivu současného kojení, resp. interferenci mateř-

ských protilátek, rozdílnou účinností očkovacích látek testovaných v rozvojových a vyspělých zemích, vlivu pH na vakcinační kmeny, hledají se optimální aplikační formy a účinné dávky, řeší se termíny revakcinací apod. Dosavadní výsledky terénních studií naznačují, že navození dlouhodobé imunity očkováním není zatím reálné. Po vyřešení výše uvedených problémů souvisejících s aplikací vakcíny je ale dosažitelná prevence rotavirových gastroenteritid se závažným klinickým průběhem. Vzhledem k tomu, že rotavirové infekce jsou klinicky významné hlavně v prvních dvou letech života, není požadavek na dlouhodobou imunitu podstatný, je nutné, aby ochrana přetrvávala alespoň několik sezón. Je třeba ujasnit, zda kontakt s přirozenou infekcí může způsobit booster, zda nehrozí přesun klinicky závažných průběhů do vyšších věkových

skupin dětí (33). Současně s vývojem vakcín se objevují ale i úvahy o tom, jestli po zahájení hromadného očkování dětské populace nedojde k nežádoucí selekci cirkulujících sérotypů.

Dlouho se ověřovala možnost interakcí protilátkové odpovědi a reaktogenosti při současném podávání dalších vakcín (proti záškrtu, tetanu, pertussi, poliomyelitidě), které už jsou pevnou součástí očkovacích kalendářů v jednotlivých zemích. Při zahájení používání vakcín RotaShield proti rotavirovým infekcím v USA byla schválena nejen možnost jejího současného podání s živou či inaktivovanou vakcínou proti poliomyelitidě, ale i proti pertussi, tetanu, diftérii, virové hepatitidě B, hemofilovým infekcím. Podobně byla dlouhodobě sledována účinnost vakcinace ve vztahu ke kojení. A i když bylo zjištěno, že po první dávce očkovací látky dochází u kojených dětí k nižší imunitní odpovědi na vakcínu, nebylo prokázáno celkové snížení účinnosti očkování při kojení (7, 41, 58).

Vzhledem k lepšímu růstu zvířecích rotavirů v tkáňových kulturách dospěl nejdále vývoj vakcín připravených z těchto virů (bovinních a opičích). První vakcinační kmen byl dostupný pro studie u lidí v r. 1982 (RIT 4237), první nadějně výsledky s atenuovaným opakovaně pasážovaným bovinním kmenem byly publikovány v r. 1983. Následné studie nepotvrdily prvotní výsledky a pozornost byla zaměřena na užití opičího kmene (MMU-18006). Vysoká účinnost vakcíny obsahující tento kmen ve Venezuele vedla ke studiím v USA, zde se výsledky z Jižní Ameriky nepotvrdily, byla zaznamenána nízká účinnost a malý efekt na závažnost infekcí. Ukázalo se, že rozdílné výsledky jsou pravděpodobně ovlivněny sérotypem očkovacích kmenů. Tento poznatek vedl ke vzniku reassortant, vakcín připravených na základě kombinace genů kódujících protein(y) lidského viru a genů zvířecích virů. Další výzkum a příprava vakcín se ubíraly (a ubírají) zhruba čtyřmi základními směry, využívány jsou:

1) zvířecí rotaviry - bovinní RIT4237 (sérotyp G6), RIT 4256 (G6), WC3 (G6), opičí MMU-18006 (G3), RRV (G3) - prokázána vysoká reaktogenita a rozdílnost výsledků ve vyspělých a rozvojových

zemích, proto byl vývoj ukončen (o vakcíně odvozené z jehněčích kmenů P[12]G10, která se používá od r. 2000 v jedné dávce v Číně, jsou jen útržkovité informace),

2) reassortanty zvířecích a lidských rotavirů - opičí DxRRV(G1), DS-1xRRV(G2), tetraivalentní RRV (G1-4)=RotaShield, bovinní WC3, UK - reassortanty WC3P[8]xHRVGI-G3, HRVGI-G4xWC3, HRVGI-G4 P[8]xWC3=RotaTeq, WAXUK (PIA[8],G6)

a WAX(DS-1xUK)(PIA[8],G2),

3) lidské atenuované rotaviry - živé 89-12([P8]G1)=Rotarix, novorozenecký M37(P[6]G1), novorozenecký 116E-P[11]G9, novorozenecký RV3 (P[6]G3), 1321 P[11]G10, inaktivované AU64 (P[4]G1),

4) jiné přístupy - inaktivované celé viriony, viriony bez RNA, synteticky připravované virové peptidy, vakcíny na bázi DNA, rotavirové antigeny vázané na vektory (poliovirus, salmonela), cold-adapted, zvířecí subjednotkové vakcíny produkované na hmyzích buňkách současně infikovaných rekombinantou baculoviru s rotavirovým proteinem (5, 6, 8, 9, 12, 13, 18, 19, 21, 24, 25, 26, 27, 37, 39, 44, 47, 53, 57).



RotaShield

Vakcína byla zkoušena v USA, Finsku a 3 jihoamerických zemích (Brazílii, Peru a Venezuele) u 18 000 dětí, ověřována byla ve dvou koncentracích 4×10^4 pfu a 4×10^5 pfu. Z výsledků studií zaujaly především následující vedlejší reakce: teploty vyšší než 38°C u 21 % očkovaných a intususcepce (IS). Ty se vyskytovaly statisticky nevýznamně častěji u očkovaných (5/10 054) než u kontrolní skupiny (1/4 633), navíc se 4 z těchto pěti případů vyskytly až po 3. dávce nebo v odstavu delším než 14 dní po očkování (42). Z hlediska účinnosti a imunogenity byla prokázána protekce před průjmem u 49-68 % a před závažným průběhem u 69-91 %, virusneutralizační protilátky byly zjištěny až u 90 % očkovaných. Koncem dubna 1998 FDA (Food and Drug Administration) schválila výrobu vakcíny pod názvem RotaShield (výrobce Wyeth-Lederle) pro užití v USA

a Rotamune pro ostatní země. V srpnu 1998 povolila FDA její použití k plošnému očkování v USA. Vakcína pro perorální aplikaci byla určena dětem po dovršení 6. týdne života do 1 roku, 1. dávka se měla aplikovat do 6 měsíců věku, vzhledem k vyšší reaktogenitě po aplikaci této dávky starším dětem, interval mezi 3 dávkami min. 3 týdny. Vzhledem k tomu, že v klinických studiích bylo zaznamenáno 5 intususcepí, bylo rozhodnuto o postlicenční surveillance této komplikace.

a) Riziko intususcepce

Po zahájení vakcinace se objevilo 15 případů IS/1,5 mil. dávek, byly ohlášeny do hlášeného pasivního systému postmarketinkové surveillance VAERS, tj. Vaccine Adverse Event Reporting System. Spolehlivost tohoto systému byla ověřena při porovnání s výsledky následných cílených studií (56). Současně při postmarketinkové surveillance v Severní Karolíně a retrospektivní analýze v Minnesotě bylo vyjádřeno podezření na asociaci mezi očkováním a vznikem IS. Na základě těchto výsledků bylo v červenci 1999 zakázáno používání vakcíny. Během zhruba jedenáctiměsíčního období bylo naočkováno v USA zhruba 900 000 dětí. Pravděpodobně pod vlivem zvýšeného zájmu o komplikace očkování bylo do konce roku 1999 zdokumentováno systémem VAERS 99 případů IS: 61 % se vyskytlo mezi 3.-7. dnem po aplikaci, 82 % po 1. dávce, maximální výskyt byl zaznamenán ve věku 4-9 měsíců, ve 32 případech následovala chirurgická intervence, 7x resekce střev, došlo k 1 úmrtí (63).

V 19 státech USA byla prováděna retrospektivní studie případů a kontrol, v říjnu 1999 byly prezentovány její předběžné výsledky, v r. 2001 definitivní (31, 32). Bylo zjištěno 429 případů IS, z toho 74 u dětí po vakcinaci. Relativní riziko (RR) bylo největší 3-7 dnů po 1. dávce (18, 9), za 8-14 dnů 3,6 a za více než 15 dnů 1,0. Na základě odstavu vzniku intususcepce od očkování je dáván vznik této komplikace do pravděpodobného vztahu k virové replikaci, její maximum je v dětském střevě udáváno na 3.-5. den po inokulaci vakcíny (60). Riziko IS bylo nezávislé na věku očkování první dávkou, u dětí ve věku 1-2 měsíce bylo RR 28,1, ve věku

3-5 měsíců 20,6 a ve věku 6-8 měsíců 31,4. Z toho vyplývá, že ani mateřské pasivně získané protilátky, ani protilátky po přirozených infekcích, se kterými se děti mohly setkat do 8. měsíce života, nezajišťují ochranu před IS vyvolanou vakcínou. Nicméně riziko IS bylo menší u dětí kojených mateřským mlékem (31). RR bylo největší po 1. dávce (18,9), po 2. bylo 5,8 a po 3. dávce 1,0. Byl vysloven názor, že s vakcinací spojená IS je onemocnění specificky vyvolané vakcinačními kmeny rotavirů, které jsou odlišné od přirozených. Bylo odhadnuto, že 1 IS připadá na 4 670-9 474 vakcinovaných dětí. Na základě následného propočtu, že 1 IS připadá na 5-12 000 očkovaných, byla během října a listopadu 1999 vakcína stažena z trhu (14). Další analýzy potvrdily výskyt u očkovaných dětí do 3 měsíců 1:30 000, u starších bylo toto riziko propočteno na <1:8 000 (49). Tato zkušenost vedla i k závěru, že při testování nových rotavirových vakcín bude nutné zvýšit počet dětí na 60-80 000. Při klinických studiích s očkovacími látkami RotaTeq i Rotarix bylo toto doporučení už respektováno.

Na základě retrospektivní studie v letech 1992-1999 u neočkovaných dětí do 1 roku byl výskyt IS propočten na 41/100 000 dětí a rok, u dětí do 3 let 17/100 000. Nebyl nalezen vztah mezi IS a infekcí divokými rotaviry, IS se vyskytovaly u dětí dříve než rotavirové infekce, lišil se i jejich sezónní výskyt. Výsledky naznačily, že vztah vakcinace a IS může být ovlivněn nehumánními složkami vakcíny (20). Další retrospektivní studie za období 1993-1999 nezjistila zvýšené riziko IS po zahájení vakcinace, naopak se toto riziko snížilo (48). Patogeneze vzniku IS v souvislosti s očkováním nebyla zatím definitivně objasněna (37). Pokusy na zvířatech ukázaly větší invazivitu humánněopičích reassortantů do střevní lymfatické tkáně než humánněbovinních (30).

Za jednu z možných příčin IS je označován nestrukturální protein rotavirů NSP4, který má vlastnosti enterotoxinu. U lidí byl prokázán jeho efekt v závislosti na věku a dávce, u zvířat byly zjištěny vztahy k aktivaci střevního nervového systému, který ovlivňuje sekreci tekutin a

elektrolytů, ovlivňuje peristaltiku (2, 14, 28, 29). Při následné surveillance IS v nevakcinované populaci v 70 zemích byla zjištěna značná rozdílnost incidence, její smrtnost je v rozvojových zemích odhadována až na 54 %, ve vyspělých na 0,3 %. V některých zemích je pozorován její nárůst, v jiných pokles (37).

Nedá se vyloučit predispozice postižených dětí. Při katastrofickém scénáři (25% smrtnost IS v rozvojových zemích) by mohla při celosvětovém používání vakcíny způsobit úmrtí u 2-3 000 dětí ročně. Na druhé straně, i přes rozšiřování perorální rehydratační léčby, na celém světě umírá každoročně 452-870 000 dětí (vesměs v rozvojových zemích) na rotavirovou infekci. Vakcinace by mohla zabránit 80 % těchto úmrtí. Očkování, s přihlédnutím k jeho účinnosti a strategii vakcinace, mohlo snížit v rozvojových zemích výskyt průjmů u dětí do 5 let o 2-3 %, počet úmrtí na průměrnou onemocnění o 6-10 % (11). V roce 2000 bylo odhadnuto, že čekání na další vakcínu, která by se dostala na trh za dalších 3-5 let, by bylo spojeno s 1,4-3,2 miliónu preventabilních úmrtí v rozvojových zemích, kde je riziko úmrtí na rotavirovou infekci 1:200 dětí s průměrným. Naproti tomu v USA, kde ročně umírá na tuto nákazu 20 dětí, bylo riziko IS po očkování příliš vysoké (62). V souvislosti s IS u očkovaných rotavirovou vakcínou se prověřovalo riziko IS i po očkování jinými vakcínami, zejména proti poliomyelitidě - zatím nebyla nalezena žádná souvislost (1, 37).

Po stažení vakcíny z amerického trhu se rozvinuly debaty, zda by vakcína neměla být využívána alespoň v rozvojových zemích, kde přínos vakcinace zejména související s redukcí počtu úmrtí výrazně převyšoval potenciální rizika vakcíny (37, 62). Tyto argumenty se ale staly neudržitelnými a byla potvrzena potřeba nové vakcíny i pro tuto část světa. Po analýze výskytu IS po aplikaci dvou nových vakcín se ukazuje, že při optimalizaci a dodržování schématu byla vakcína RotaShield bezpečná při podání do 3 měsíců věku (46).



RotaTeq

Neúspěch s využitím opičích kmenů urychlil vývoj vakcín využívajících kmeny bovinní. Po celé řadě pilotních studií probíhajících hlavně v USA a Finsku se potvrdila vysoká účinnost vakcíny RotaTeq. Tato pentavalentní vakcína firmy Merck Sharp & Dohme Idea, Inc. je tvořena 5 reassortantami bovinních a lidských rotavirů sérotypů G1-G4 a P1A[8] (většinou udáváno jako P1[8]). Každá reassortanta obsahuje 1 gen humánního viru kombinovaný s bovinním rotavirem WC3 (G6P7[5]). Výše uvedené sérotypy byly zařazeny do vakcíny vzhledem k tomu, že v letech 1973-2003 tvořily více než 80 % rotavirových onemocnění celosvětově (47). Filozofie vakcíny je založena na převažující homotypní imunitní odpovědi po primární přirozené rotavirové infekci (23, 55). V pilotní studii byla prokázána 70% účinnost v prevenci rotavirových infekcí a 99 % v prevenci závažných průběhů (61). V klinických studiích byla prokázána vyšší účinnost po 3 než po 2 dávkách. Imunogenita byla hodnocena na základě IgA a neutralizačních protilátek v séru.

Jedna 2ml dávka obsahuje rotavirový sérotyp G1 (ne méně než $2,2 \times 10^6$ IU), G2 (ne méně než $2,8 \times 10^6$ IU), G3 (ne méně než $2,2 \times 10^6$ IU), G4 (ne méně než $2,0 \times 10^6$ IU), P1[8] (ne méně než $2,3 \times 10^6$ IU). Přípravek obsahuje 1080 mg sacharózy. Vakcína je vyráběna v podobě perorálního roztoku pro okamžité použití. Očkovací schéma se skládá ze tří dávek. První dávku lze podat od věku šesti týdnů a ne později než ve věku 12 týdnů. Mezi dávkami musí být intervaly nejméně 4 týdny. Všechny tři dávky by měly být podány do věku 26 týdnů, v USA bylo schváleno podávání do věku 32 týdnů (35, 52).

a) Riziko intususcepce

Riziko bylo posuzováno u kojenců v placebem kontrolované studii. V kombinovaných 42denních obdobích po každé dávce se vyskytlo 6 případů IS u 34 837 příjemců vakcíny RotaTeq v porovnání s 5 případy u 34 788 příjemců placeba (při 95% intervalu spolehlivosti relativní riziko 0,4; 6,4). Po vakcinaci nebylo prokázáno vyšší riziko IS. Výskyt této komplikace je bedlivě sledován i v rámci postmarketinové surveillance. Zatím nic nenasvědčuo-

je, že by během roku po zavedení vakcíny RotaTeq v USA došlo k jejímu nárůstu (16).

b) Protektivní účinnost

Protektivní účinnost vakcíny byla hodnocena dvěma způsoby v placebem kontrolované studii REST (Rotavirus Efficacy and Safety Trial). U 5 673 kojenců (z toho 2 834 ve skupině s vakcínou) se hodnotila účinnost ochrany jako snížení výskytu rotavirové gastroenteritidy vyvolané sérotypy, proti nimž je vakcína zaměřena (G1-G4), která se vyskytla minimálně 14 dnů po třetí dávce vakcíny během celé první rotavirové sezóny po vakcinaci. U 68 038 kojenců (34 035 ve skupině s vakcínou) se hodnotila účinnost ochrany jako pokles četnosti hospitalizace a návštěv oddělení akutních příjmů v důsledku rotavirové gastroenteritidy v době od 1 dne až po maximálně dva roky po třetí dávce. Závažnost byla definována jako skóre >16/24 za použití validovaného skórovacího systému založeného na intenzitě a trvání symptomů (horečka, zvracení, průjem a změny chování). Ke snížení závažného rotavirového onemocnění po celou sezónu po vakcinaci došlo u 98,0 %. Snížení případů hospitalizace/vyšetření na oddělení akutních příjmů pro rotavirové gastroenteritidy po dobu 2 let po vakcinaci bylo pro G1-G4 94,5 % (pro G1 95,1 %; G2 87,6 %; G3 93,4 %; G4 89,1 %; G9 100,0 %; G12 100,0 %). Počty případů, na základě kterých byla odhadnuta účinnost proti sérotypu G2 a G12, byly ale velmi malé. Snížení incidence rotavirové gastroenteritidy vyvolané G1-G4 v druhé rotavirové sezóně po vakcinaci dosáhlo 88,0 % u závažného onemocnění a 62,6 % u onemocnění bez ohledu na jeho závažnost. Klinické studie účinnosti proti rotavirové gastroenteritidě byly prováděny v Evropě, USA, Latinské Americe a v Asii. Vzhledem k cirkulaci odlišných sérotypů proběhnou v budoucnu další studie v Asii i Africe (52, 59).

c) Kontraindikace, nežádoucí účinky

Mezi kontraindikace patří především hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku, hypersenzitivita po předchozím podání rotavirové

vakcíny, předchozí anamnéza intususcepce. Za kontraindikaci se považují i vrozené malformace gastrointestinálního traktu, které by mohly predisponovat k intususcepci, známý deficit imunity nebo podezření na něj. Vakcínu se nedoporučuje podávat kojencům s asymptomatickou infekcí HIV. Podání RotaTequ je třeba odložit u kojenců s akutním průjemem či zvracením.

Nejčastěji uváděné nežádoucí účinky, které se vyskytly častěji při podávání vakcíny než při aplikaci placeba, byly pyrexie, průjem a zvracení. Celkový výskyt závažných nežádoucích účinků dosáhl 0,1 % u příjemců RotaTeq a 0,2 % u příjemců placeba (52).

d) Imunogenita

Imunologický mechanismus, kterým vakcína chrání před RV gastroenteritidou, zatím není přesně znám. Imunologický korelát ochrany vakcín proti rotavirům zatím nebyl zjištěn. Ve studiích fáze III bylo po aplikaci tří dávek dosaženo u 92,5-100,0 % jedinců očkovaných vakcínou RotaTeq statisticky významného zvýšení protilátek IgA proti rotavirům v séru. Vakcína indukuje imunitní odpověď (tzn. výskyt neutralizující protilátky v séru) vůči pěti proteinům lidského rotaviru exprimovaným na reassortantu.

e) Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Klinické studie zahrnující současné podávání vakcíny RotaTeq s řadou jiných běžných kojeneckých vakcín prokázaly, že nedošlo k ovlivnění imunitních odpovědí a bezpečnostních profilů podávaných vakcín. Proto lze RotaTeq podávat společně s jakoukoliv z následujících monovalentních nebo kombinovaných pneumokoková vakcína, DTaP-HBV-IPV/Hib. Současné podávání s perorální vakcínou proti poliomyelitidě (OPV) se nezkoušelo v první fázi klinických studií. Podle zatímního doporučení se RotaTeq nesmí podávat během 2 týdnů od podání dávky OPV (52).

Rotarix

Výzkum homologních vakcín je v současnosti zaměřen na využití atenuova-

ných kmenů od asymptomatických dětí, či kmenů atenuovaných pasážováním na tkáňových kulturách. Předpokládá se, že riziko IS se u těchto očkovacích látek nevyskytne vzhledem k chybění tkáňového tropismu, který byl zjištěn u opičích kmenů. Jedinou zatím registrovanou vakcínou je Rotarix firmy GlaxoSmithKline Biologicals.

Vakcína Rotarix obsahuje kmen RIX4414 (G1P[8]), který byl získán po mnoha pasážích z původního kmene 89-12. Očkovací látka obsahuje v 1 ml titr viru ne méně než 10^6 . Vakcína je dodávána v lékové formě prášku pro přípravu perorální suspenze s rozpouštědlem. 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 by se měly aplikovat pokud možno před dosažením věku 16 týdnů, ale očkovací schéma musí být dokončeno do 24. týdne věku (51).

a) Riziko intususcepce

Vzhledem k nutnosti odhalit případné riziko intususcepce a případných jiných závažných reakcí byla zorganizována randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie. Tato studie probíhala v 11 zemích Latinské Ameriky (Argentina, Brazílie, Chile, Kolumbie, Dominikánská republika, Honduras, Mexiko, Nicaragua, Panama, Peru, Venezuela) a ve Finsku. Do studie bylo zahrnuto 63 225 dětí. Riziko "definitivní" intususcepce bylo hodnoceno u 31 673 vakcinovaných dětí a u 31 552 dětí s placebem. Ve všech hodnoceních v období do 31 dnů po jakékoliv dávce, po 1., po 2. dávce, mezi 1. dávkou a návštěvou 30-90 dnů po 2. dávce byla u očkovaných zkoušenou vakcínou zjištěna nižší incidence než u skupiny s placebem, podobně vyznělo i hodnocení relativního rizika a rozdíl rizika. Do roku věku bylo dále sledováno 20 169 dětí. V této skupině bylo zaznamenáno 18 "definitivních" intususcepací (4 ve skupině očkovaných, 14 mezi neočkovanými). Rozdíl v riziku -10,05/10 000 očkovaných je hluboko pod odhadnutým konsenzuálním rizikem 1/10 000 očkovaných vakcínou RotaShield (45).

b) Protektivní účinnost

V rámci I. fáze byla bezpečnost ověřována v Belgii a Německu. Fáze II (sledování bezpečnosti, imunogenity a účinnosti) byla testována u finských dětí. Ověřovány byly dávky od $10^{4.5}$ - $10^{6.8}$ CCID₅₀ (median cell culture infective dose). V roce 2004 byla zahájena evropská studie v 6 zemích (Česká republika, Finsko, Francie, Itálie, Německo, Španělsko), cílem bylo ověřit účinnost a bezpečnost 2 dávek ($10^{6.5}$ CCID₅₀ aplikovaných ve věku 2-3 a 4-5 měsíců). Data získaná od 2 646 dětí potvrdila účinnost proti vážným rotavirovým infekcím do konce sezóny u 96 % dětí a 100 % proti hospitalizaci s rotavirovou gastroenteritidou. Obdobné studie probíhaly v Latinské Americe (Brazílie, Mexiko, Venezuela), v Asii (Hong Kong, Tchajwan, Singapur) a v Severní Americe (USA, Kanada).

Klinické studie, ve kterých byla hodnocena protektivní účinnost Rotarixu proti jakékoliv rotavirové gastroenteritidě a proti závažné gastroenteritidě, byly prováděny ve Finsku a v Latinské Americe. Klinická studie provedená ve Finsku hodnotila na zhruba 400 subjektech vakcínu obsahující nižší titer virů ($10^{5.3}$ CCID₅₀/dávka), než obsahuje komerční vakcína. Závažnost gastroenteritidy byla definována podle Vesikariho dvacetibodové škály, v níž se při hodnocení plného klinického obrazu rotavirové gastroenteritidy bere v úvahu závažnost a trvání průjmu a zvracení, závažnost horečky a dehydratace, stejně jako nutnost léčby. Po dvou dávkách této vakcíny byla protektivní účinnost proti závažné gastroenteritidě (Vesikariho skóre >11 bodů) během prvního roku života 90 % a proti jakékoliv rotavirové gastroenteritidě 73 %. Protektivní účinnost proti závažné, resp. jakékoliv gastroenteritidě, byla ve druhém roce života 83 % a 73 %. Typově specifická účinnost vakcíny pozorovaná proti závažné gastroenteritidě (Vesikariho skóre >11 bodů) způsobené G1P[8] byla 87 % a proti jakékoliv gastroenteritidě způsobené G1P[8] byla 68 %.

Klinická studie provedená v Latinské Americe hodnotila na více než 20 000 subjektech vakcínu o komerčním složení (titer virů $10^{6.5}$ CCID₅₀/dávka). Pozorována účinnost vakcíny proti závažné rotavirové gastroenteritidě vyžadující hospitalizaci

a/nebo rehydratační terapii ve zdravotnickém zařízení byla 84,8 %. Typově specifická účinnost vakcíny pozorovaná proti závažné gastroenteritidě byla 91,8 % pro G1P[8], 87,7 % pro G3P[8], 90,6 % pro G9P[8] a 90,9 % pro kmeny s genotypem P8. Ve studii Palacia byla zjištěna účinnost proti typu G2P[4] 41%, společná analýza výsledků ze tří studií účinnosti ukázala 67% účinnost (45, 51). Výsledky potvrdily vysokou úroveň protekce před závažnými průběhy, podobně jako je tomu po 2 přirozených rotavirových infekcích (55).

c) Kontraindikace, nežádoucí účinky

Mezi kontraindikace patří především hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv z pomocných látek, hypersenzitivita po předchozím podání rotavirových vakcín, anamnéza intususcepce. Za kontraindikaci se považují i vrozené malformace gastrointestinálního traktu, které by mohly predisponovat ke vzniku intususcepce, známý nebo suspektní deficit imunity. Vakcínu se nedoporučuje podávat kojencům s asymptomatickou HIV infekcí. Podání Rotarixu musí být odloženo u kojenců s průjmem a zvracením.

U očkováných dětí se mohou jako velmi časté, tj. u >10 %, objevit podrážděnost, nechutenství, u 1-10 % průjem, zvracení, flatulence, bolest břicha, regurgitace, horečka, únava.

d) Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Klinické zkušenosti v mnoha zemích potvrdily, že společná aplikace vakcíny Rotarix a rutinně podávaných dětských vakcín nemá vliv na bezpečnost a imunogenicitu jednotlivých vakcín. Studie prováděné v Latinské Americe, Asii a Severní Americe potvrdily, že nedochází k interferenci tvorby protilátek proti antigenům monovalentních ani kombinovaných vakcín, jako jsou DTaP, DTwP, IPV, 7valentní pneumokoková vakcína, Hib. Studie v Jižní Africe potvrdily, že při aplikaci 2 dávek Rotarixu nedochází k interferenci tvorby protilátek při současném podání s IPV a OPV. Při současné aplikaci OPV byla ovlivněna tvorba rotavirových protilátek IgA po aplikaci 1. dávky Rotarixu, po 2. dávce rozdíly již nebyly zaznamenány. Imunitní odpověď na Rotarix není ovliv-

něna, pokud se OPV podá 2 týdny od podání Rotarixu. K problémům nedocházelo ani při současné aplikaci DTaP, Hib a vakcíny proti VHB.

Nejsou žádná omezení týkající se konzumace potravy nebo tekutin, a to před ani po očkování dítěte (51).

e) Rozdíly mezi vakcínami RotaTaq a Rotarix

Vakcína RotaTaq je pentavalentní vakcína, jejímž základem je bovinní kmen WC3, který obsahuje pět reassortant humánněbovinních virů. Atenuovaný kmen neposkytuje širokou zkříženou protekci, proto je imunita proti nejčastějším lidským sérotypům zajištěna těmito reassortantami. Ve vakcíně je přesné množství viru, které je potřebné k navození imunitní odpovědi - není tedy potřeba, aby se virus množil ve střevě. Množení je minimální, stejně tak je výjimečně vylučování vakcinačního kmene stolicí. Při změně epidemiologické situace je možné provést modifikaci obdobnou chřipkovým vakcínám tak, aby byla zajištěna i prevence proti rotavirovým infekcím způsobeným nověji se vyskytujícími sérotypy (G5, G6, G8 a G10), jejichž význam stoupá především v tropických oblastech (10). Vakcína je připravena k přímému použití, podává se ve třech dávkách po 2 ml.

Rotarix je monovalentní vakcína aplikovaná ve dvou dávkách po 1 ml, je připravena jako prášek, který se před použitím rozpustí v rozpouštědle. Vakcinační kmen se velmi dobře replikuje ve střevě, je po první dávce vylučován více než 50 % očkovaných. Podobně jako přirozená rotavirová infekce zajišťuje zkříženou protekci proti jiným sérotypům. Teprve v budoucnosti se ukáže, zda tato vakcína může chránit i proti novým heterologním kmenům, jejichž význam se projeví v budoucnosti.

Rozdíly v publikované účinnosti jsou ovlivněny jinou definicí závažných onemocnění, ale i zeměmi, ve kterých byly vakcíny zkoušeny. Podobně rozdílná rizika intususcepce mohou být ovlivněna sledováním v jiných časových intervalech po očkování (17).

IV. Dopad vakcinačního programu

Jakmile bude ve světě zavedeno očkování proti rotavirovým infekcím, lze předpokládat příznivý dopad nejen na zdraví, ale i ekonomiku rozvojových i vyspělých zemí. Po zavedení vakcinace dojde ve vyspělých zemích především k redukci návštěv u lékaře, počtu hospitalizací a rozsahu práceneschopnosti. V rozvojových zemích bude mít očkování dopad především na počty hospitalizovaných a hlavně úmrtí. Podle epidemiologických a farmakoeconomických dat, kalkulované účinnosti a proočkovánosti je odhadováno, že v asijských zemích by mohlo plošné očkování proti rotavirovým infekcím zabránit 1,4 miliónu hospitalizací, 7,7 miliónu ambulantních ošetření a 109 000 dětských úmrtí (38). Ve státech Evropské unie se odhaduje roční výskyt rotavirových infekcí u dětí do 5 let na 3,6 miliónu epizod, s rotavirovými nákazami je spojeno 231 úmrtí, více než 87 000 hospitalizací a kolem 700 000 ambulantních ošetření. Kromě přímých zdravotnických dopadů mají tyto infekce i závažný ekonomický dopad - ať už v návaznosti na přímé náklady spojené s ošetřováním, tak nepřímé spojené s pracovní neschopností a ušlým ziskem rodičů či opatrovatelů (43). V České republice je na základě metodiky Parashara a údajů z let 2002-2004 odhadováno, že ročně dochází minimálně k 1 úmrtí, 1 659 hospitalizacím a 20 378 ambulantních ošetření u dětí do 3 let věku (36).

Jednotlivé země v současnosti po registraci dvou nových vakcín zvažují na základě surveillance strategie vakcinace a postupně ji zahajují (40, 50, 54). Zatímco vakcína Rotarix je v České republice v současnosti už k dispozici, s uvedením vakcíny RotaTeq na trh lze počítat podle neoficiálních informací v nejbližší době. Je žádoucí, aby se i u nás rotavirové vakcíny používaly co nejčastěji.



Literatura

1. ANDREWS, N., MILLER, E., WAIGHT, P., et al. Does oral polio vaccine cause intussusception in infants? Evidence from a sequence of three self-controlled cases series studies in the United Kingdom. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 701-706.
2. BALL, JM., TIAN, P., ZENG, CO., et al. Age dependent diarrhea induced by a rotaviral nonstructural glycoprotein. *Science* 1996; 272: 101-104.
3. BANERJEE, I., GLADSTONE, BP, LE FEVRE, AM., et al. Neonatal infection with G10P[11] rotavirus did not confer protection against subsequent rotavirus infection in a community cohort in Vellore, South India. *J Infect Dis* 2007; 195: 625-632.
4. BERNER, R., SCHUMACHER, RF., HAMEISTER, S., et al. Occurrence and impact of community-acquired and nosocomial rotavirus infections - a hospital-based study over 10 y. *A Paediatr* 1999; 88: 48-52.
5. BERNSTEIN DI, SACK DA, REISINGER K, et al. Second-year follow-up evaluation of live, attenuated human rotavirus vaccine 89-12 in healthy infants. *J Infect Dis* 2002; 15: 1487-1489.
6. BRÜSSOW, H., BRUTTIN, A., MARC-MARTIN, S. Polypeptide composition of rotavirus empty capsids and their possible use as a subunit vaccine. *J Virol* 1990; 64: 3635-3642.
7. CDC: Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. Recommendations of the Advisory committee on immunization practices (ACIP). *Morbid Mortal Wkl Rep* 1999; 48: 24.
8. CLARK, HF., GLASS, RI., OFFIT, PA. Rotavirus vaccines, 987-1005. In Plotkin, S. A., Orenstein, W. A. *Vaccines*, 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1999, s. 1230.
9. CONNER, ME., ZARLEY, CD., HU, B., et al. Virus-like particles as a rotavirus subunit vaccine. *J Infect Dis* 1996; 174: 88-92.
10. DESSELBERGER, U., WOLLESWINKEL-VAN DEN BOSCH, J., MRUKOWICZ, J., et al. Rotavirus types in Europe and their significance for vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 30-41.
11. DE ZOYSA, I., FEACHEM, RG. Interventions for the control of diarrhoeal diseases among young children - rotavirus and cholera immunization. *Bull WHO* 1985; 63: 569-583.
12. EDITORIALS. Immunization Focus. www.vaccinealliance.org/newsletter/may2000/rotavirus.html.
13. EICHELBERGER, MC., SPERBER, E., WAGNER, M., et al. Clinical evaluation of a single oral dose of human-bovine (UK) reassortant rotavirus vaccines Wa x UK (PIA[8],G6) and Wa x (DS-1 x UK) (PIA[8],G2). *J Med Virol* 2002; 66: 407-416.
14. ESTES, MK., KANG, G. ZENG, CQ., et al. Pathogenesis of rotavirus gastroenteritis. *Novartis Found Symp* 2001; 238: 82-96.
15. ESTRADA B. Rotavirus vaccine: Gone but not forgotten. www.medscape.com/medscape/cno/2000/ICAAC/.
16. FDA: FDA issues information update on rotavirus vaccine. *RotaFlash* 2007; February 14.
17. GLASS, RI., PARASHAR, UD. The promise of new rotavirus vaccines. *N Engl J Med* 2006; 354: 75-77.
18. GOBEL, JW. The Rotavirus Vaccine Story. *Pediatr* 2001; 108: 220-221.
19. HERRMANN, JE., CHEN, SC., FYNAN, EF., et al. Protection against rotavirus infections by DNA vaccinations. *J Infect Dis* 1996; 174: 93-97.
20. CHANG, EJ., ZANGWIL, KM., LEE, H., et al. Lack of association between rotavirus infection and intussusception: implications for use of attenuated rotavirus vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 97-99.
21. CHRISTY, C., OFFIT, PA., CLARK, HF., et al. Evaluation of a bovine-human rotavirus reassortant vaccine in infants. *J Infect. Dis* 1993; 168: 1598-1599.
22. ING, D., GLASS, RI., LEBARON, CW., et al. Laboratory-based surveillance for rotavirus United States, January 1989-May 1991. *MMWR*; 41: 47-56.
23. JIANG, B., GENTSCH, JR., GLASS, RI. The role of serum antibodies in the protection against rotavirus disease: an overview. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1351-1361.
24. KAPIKIAN, AZ., HOSHINO, Y., CHANOCK, RM., et al. Efficacy of a quadrivalent rhesus rotavirus-based human rotavirus vaccine aimed at preventing severe rotavirus diarrhea in infants and young children. *J Infect Dis* 1996; 174: 65-72.
25. KAPIKIAN, AZ. A rotavirus vaccine for prevention of severe diarrhoea of infants and young children: development,

- utilization and withdrawal. Novartis Foundation Symposium 2001; 238: 153-171, discussion 171-179.
26. KOBAYASHI, M., ARAKI, K., THOMPSON, J., et al. Sequential administration of two human-rhesus rotavirus reassortant strains of VP7 serotype 1 and 2 specificity to infants and young children. *J Infect Dis* 1993; 167: 748-752.
27. LEVINE, MM., NORIEGA, F. Vaccines to prevent enteric infections. *Baillier Clin Gastroenterol* 1993; 7: 501-517.
28. LUNDGREN, O., PEREGRIN, AT., PERSSON, K., et al. Role of the enteric nervous system in the fluid and electrolyte secretion of rotavirus diarrhea. *Science* 2000; 287: 491-495.
29. MORRIS, AP., ESTES, MK. Microbes and microbial toxins: paradigms for microbial-mucosal interactions. VIII. Pathological consequences of rotavirus infection and its enterotoxin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: 303-310.
30. MOSER, CA., DOLFI, DV., DI VIETRO, ML., et al. Hypertrophy, hyperplasia, and infectious virus in gut-associated lymphoid tissue of mice after oral inoculation with simian-human or bovine-human reassortant rotaviruses. *J Infect Dis* 2001; 183: 1108-1111.
31. MURPHY, TV., GARGIULLO, PM., MASSOUDI, MS., et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001; 344: 564-572.
32. OFFIT, PA. Withdrawal of rotavirus vaccine in the USA. *Vaccines: Children Practice*, 2000; 3: 2-3.
33. ORENSTEIN, WA., HADLER, S., KURITSKY, JN., et al. Rotavirus vaccines - from licensure to disease reduction. *J Infect Dis* 1996; 174: 118-124.
34. PARASHAR, UD., HUMMELMAN, EG., BRESEE, JS., MILLER, MA., GLASS, RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 565-572.
35. PARASHAR, UD., ALEXANDER, JP., GLASS, RI. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of Advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR* 2006; 55: 1-13.
36. PAZDIORA, P. Rotavirové infekce. Přednáška, IPVZ Praha, 4. 4. 2006.
37. PETER, G., MYERS, MG. Intussusception, rotavirus, and oral vaccines: summary of a workshop. *Pediatrics* 2002; 110: 67.
38. PODEWILS, LJ., ANTIL, L., HUMMELMAN, E., BRESEE, J., PARASHAR, UD., RHEINGANS, R. Projected cost-effectiveness of rotavirus vaccination for children in Asia. *J Infect Dis* 2005; 192: 33-45.
39. RAMACHANDRAN, M., VIJ, A., KUMAR, R., et al. Lack of maternal antibodies to P serotypes may predispose neonates to infections with unusual rotavirus strains. *Clin Diagn Labor Immun* 1998; 5: 527-530.
40. RENDI-WAGNER, P., KUNDI, M., MIKOLASEK, A., et al. Active hospital-based surveillance of rotavirus diarrhea in Austrian children, period 1997 to 2003. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118: 280-285.
41. RENNELS, MB. Influence of breastfeeding and oral poliovirus vaccine on the immunogenicity and efficacy of rotavirus vaccines. *J Infect Dis* 1996; 174: 107-111.
42. RENNELS, MB. The Rotavirus Vaccine Story: A clinical investigator's view. *Pediatr* 2000; 106: 123-125.
43. RHEINGANS, RD., HEYLEN, J., GIAQUINTO, C. Economics of rotavirus gastroenteritis and vaccination in Europe: what makes sense? *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 48-55.
44. ROLDAO, A., VIEIRA, HL., CHARPILLENNE, A., et al. Modeling rotavirus-like particles production in a baculovirus expression vector system: Infection kinetics, baculovirus DNA replication, mRNA synthesis and protein production. *J Biotechnol* 2007; January 10.
45. RUIZ-PALACIOS, GM., PÉREZ-SCHAEL, I., VELÁZQUEZ, FR., et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 11-22.
46. RUIZ, LP. Rotavirus vaccines correspondence. *N Engl J Med* 2006; 354: 1747-1751.
47. SANTOS, N., HOSHINO, Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol* 2005; 15: 26-56.
48. SIMONSEN, L., MORENS, DM., ELIXHAUSER, A., et al. Effect of rotavirus vaccination programme on trends in admission of infants to hospital for intussusception. *Lancet* 2001; 358: 1224-1229.
49. SIMONSEN, L., VIBOUD, C., ELIXHAUSER, A., TAYLOR, RJ., KAPIKIAN, AZ. More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *J Infect Dis* 2005; 192: 36-43.
50. SORIANO-GABARRÓ, M., MRUKOWICZ, J., VESIKARI, T., VERSTRAETEN, T. Burden of rotavirus disease in Europe: time for effective prevention? *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 7-11.
51. Souhrn SPC. EU/1/05/330/001/004. Souhrn údajů o přípravku ROTARIX. Datum revize textu 21. 2. 2006.
52. Souhrn SPC. EU/1/06/338/001-002. Souhrn údajů o přípravku ROTATEQ. Datum revize textu 27. 6. 2006.
53. UKAE, S., NAKATA, S., ADACHI, N., et al. Efficacy of rhesus rotavirus vaccine MMU-18006 against gastroenteritis due to serotype 1 rotavirus. *Vaccine* 1994; 12: 933-939.
54. VAN DAMME, P., VAN DER WIELEN, M., ANSALDI, F., et al. Rotavirus vaccines: considerations for successful implementation in Europe. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 805-812.
55. VELÁZQUEZ, FR., MATSON, DO., CALVA, JJ., et al. Rotavirus infection in infants as a protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996; 335: 1022-1028.
56. VERSTRAETEN, T., BAUGHMAN, AL., CALDWELL, B., et al. Enhancing vaccine safety surveillance: a capture-recapture analysis of intussusception after rotavirus vaccination. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 1006-1012.
57. VESIKARI, T., RAUTANEN, T., VARIS, T., et al. Rhesus rotavirus candidate vaccine. Clinical trial in children vaccinated between 2 and 5 months of age. *Am J Dis Child* 1990; 144: 285-289.
58. VESIKARI, T., JOENSUU, J., BAER, M., et al. Concurrent administration of rhesus rotavirus tetravalent (RRV-TV) vaccine with pentavalent diphtheria-pertussis-tetanus-Haemophilus influenzae beta-inactivated polio and hepatitis B vaccines. *A Paediatr* 1999; 88: 513-520.
59. VESIKARI, T., MATSON, DO., DENNEHY, P., et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reas-

sortant rotavirus vaccine. N Engl J Med 2006; 354: 23-33.

60. WARD, RL., DINSMORE, AM., GOLDBERG, G. Shedding of rotavirus after administration of the tetravalent rhesus rotavirus vaccine. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 386-390.

61. WATSON, B. Vaccines in the pipeline-an overview. Infect Med 2001; 18: 27-32.

62. WEIJER, C. The future of research into rotavirus vaccine. Brit Med J 2000; 321: 525-526.

63. ZANARDI, LR., HABER, P., MOOTREY GT, et al. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine: reports to the vaccine adverse event reporting system. Pediatr 2001; 107: 97.

Doc. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.

Ústav epidemiologie LF UK v Plzni,

Podskalí 690, Starý Plzenec, 332 02

Tel.: 377 402 926, fax: 377 426 083,

e-mail: pazdiora@fnplzen.cz

Rotavirové infekce, očkovací látky

Původce: RNA virus z čeledi Reoviridae

Inkubační doba: 1-3 dny

Charakteristika: mezilidsky přenosná infekce, která se manifestuje vesměs jako gastroenteritida. Vyskytuje se na celém světě, prodělají ji všechny děti do 5 let věku, bez ohledu na ekonomickou vyspělost země, ve které žijí. Vzhledem k množství sérotypů mohou vznikat opakované infekce. Onemocnění začíná zpravidla zvracením, přidává se průjem, vysoká teplota, bolesti břicha často imitující náhlou příhodu břišní. Nejčastější komplikací je dehydratace, která bývá i nejčastějším důvodem hospitalizace. Extraintestinální postižení je výjimečné, častým klinickým příznakem může být faryngitida. Laboratorně bývají zvýšeny aminotransferázy. Nejzávažnější klinický průběh je u kojenců a u starých lidí, i ve vyspělých zemích může docházet k úmrtí. Vzhledem ke značné rezistenci viru vůči zevnímu prostředí a vysoké kontagiozitě jsou rotaviry nejčastějším původcem nozokomiálních gastrointestinálních infekcí.

Laboratorní průkaz: vyšetřuje se vesměs nativní stolice, dostupné metody v ČR jsou imunochromatografie, latexová aglutinace, ELISA, elektronová mikroskopie.

Epidemiologie - svět: infekce se vyskytuje celosvětově, v rozvojových zemích je maximální nemocnost ve věkové skupině 0-18 měsíců, ve vyspělých zemích 7-24 měsíců. Zatímco ve vyspělých zemích jsou problémem především vysoké počty ambulantních ošetření a hospitalizací, v rozvojových zemích hospitalizace a častá úmrtí (cca 600 000 ročně).

Epidemiologie - ČR: celoroční výskyt s maximem od ledna do května. Údaje o počtech onemocnění jsou orientačně známy u hospitalizovaných dětí (min. několik tisíc ročně u dětí do 5 let věku), ambulantní pacienti se s výjimkou epidemických výskytů vesměs nevyšetřují...

Registrované očkovací látky: Rotarix (balení 1, 5, 10, 25 lahviček s práškem a příslušný počet předplněných stříkaček s rozpouštědlem) - výrobce GlaxoSmithKline Biologicals s.a.; RotaTeq (balení 1, 10 dávek v předplněné stlačitelné tubě) - výrobce Sanofi Pasteur MSD.

Složení a forma: Rotarix - vakcína určená k perorální aplikaci, byla připravena z atenuovaného lidského kmene GI [P8]. Vakcína obsahuje jako pomocnou látku sacharózu, dextran, sorbitol, aminokyseliny, je určena dětem ve věku 6 týdnů až 24 týdnů.

RotaTeq - vakcína určená k perorální aplikaci, byla připravena rekombinací bovinního a lidských kmenů. Jako pomocnou látku obsahuje sacharózu, citronan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydroxid sodný, polysorbát 80, je určena dětem ve věku 6 týdnů až 26 týdnů (v USA 32 týdnů).

Dávkování: Základní schéma se u Rotarixu skládá ze 2 dávek aplikovaných v minimálním odstupu 1 měsíce. U RotaTequ se aplikují 3 dávky v měsíčních intervalech.

Je možné očkovat kdykoli v průběhu roku. Během očkování by se vakcíny neměly zaměňovat.

Kontraindikace: přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku, hypersenzitivita po předchozím podání rotavirových vakcín, intususcepce v anamnéze, vrozená malformace gastrointestinálního traktu, která by mohla predisponovat ke vzniku intususcepce, známý či suspektní deficit imunity, akutní vážné horečnaté onemocnění, průjem, zvracení

Zvláštní upozornění: zvážit očkování jedinců, kteří přicházejí do kontaktu s imunodeficitními osobami.

Interakce (kombinovatelnost): vakcína se nesmí vzájemně mísit s jinými vakcínami. Obě vakcíny lze simultánně aplikovat s dalšími vakcínami (DTaP, DTwP, IPV, Hib, VHB, konjugovaná pneumokoková vakcína). V případě OPV se doporučuje 14denní interval.

Nežádoucí účinky: Rotarix - velmi časté (podrážděnost, nechutenství), časté (průjem, zvracení, flatulence, bolest břicha, regurgitace, horečka, únava); RotaTeq - velmi časté (horečka, průjem, zvracení), časté (infekce horních cest dýchacích).

Imunogenita: Rotarix - u 77,9-94,8 % titry anti-rotavirových IgA protilátek ≥ 20 U/ml; RotaTeq - u 92,5-100,0 % statisticky významné zvýšení protilátek IgA proti rotaviru v séru.

Účinnost: Rotarix - proti gastroenteridě způsobené rotaviry typů G1P[8], G3P[8], G9P[8]; RotaTeq - proti sérotypům G1P1[8], G2P[4], G3P1[8], G4P1[8], G9P1[8].

Uchovávání a doba použitelnosti: Rotarix - skladování při teplotě 2-8 °C, použitelnost 3 roky, rekonstituovaná vakcína musí být použita do 24 hodin; RotaTeq - skladování při 2-8 °C, použitelnost 2 roky, podat ihned po vyjmutí z chladničky.

The Measles Initiative 2007

Stanovení nových cílů

Prof. MUDr. Miroslav Špliňo, DrSc., Doc. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové

Přesto, že již celá čtyři desetiletí máme k dispozici bezpečnou a účinnou vakcínu proti spalničkám, jsou spalničky v celosvětovém měřítku stále hlavní příčinou úmrtí u malých dětí. První iniciativa boje proti spalničkám byla přijata v roce 2001 a vyhlášena Organizací spojených národů v roce 2002 s cílem redukce úmrtnosti na polovinu. Iniciativa zahrnovala čtyři klíčové body:

- aplikace jedné dávky vakcíny všem kojencům ve zdravotnickém zařízení,
- podání druhé dávky vakcíny v rámci masové imunizační kampaně všem dětem,
- kontinuální efektivní surveillance spalniček,
- zvýšení zdravotnické péče včetně suplementace vitamínem A.

V letech 1999 až 2005 došlo ke snížení úmrtnosti na spalničky celosvětově o 60 %. Nedávno publikovaná data ukazují, že došlo k celosvětovému poklesu úmrtnosti na spalničky z 873 000 v r. 1999 (634 000-1 140 000) na 345 000 (247 000-455 000) v r. 2005 (1, 2).

Jako výsledek tohoto globálního programu, vakcinace I. dávkou spalničkové vakcíny - vedla vakcinační kampaň v letech 1999-2005 ke zvýšení proočkovanosti ze 71 na 77 %. Více jak 360 milionů dětí ve věku 9 měsíců až 15 let dostalo vakcínu v průběhu masové imunizační kampaně. Nejvyšší procento poklesu úmrtnosti bylo zaznamenáno v oblasti západního Pacifiku 81 %, v Africe 75 % a ve východní středomořské oblasti 62 %. Celkově ale byl zaznamenán největší pokles úmrtnosti na spalničky v Africe. V rámci iniciativy (The Measles Initiative 2001) bylo spalničkovou vakcínou celkem

zachráněno 7,5 milionu dětí a zlepšením rutinní vakcinace navíc chráněno 2,3 milionu dětí.

Nová iniciativa (The Measles Initiative 2007)

Nová iniciativa byla oznámena na společném zasedání představitelů Světové zdravotnické organizace (WHO), Organizace spojených národů (UN) a American Red Cross 19. 1. 2007. Iniciativa si stanovila nové cíle - tj. snížení celkové úmrtnosti na spalničky z úrovně roku 2000 o 90 % do roku 2010. Strategie zahrnuje podání druhé dávky vakcíny krátce po první. Nová iniciativa se týká především jihovýchodní Asie - Indie, Pákistánu, Indonésie a dalších velkých oblastí různých států, ve kterých bude prováděna masová ofenzivní kampaň s cílem imunizace dětí a mladých dospělých osob.

V roce 2004 v oblasti Evropy bylo hlášeno WHO celkem 29 000 případů. I když se všeobecně předpokládá, že spalničky jsou v Evropě eliminovány, neodpovídá to skutečnosti. Spalničky v zemích EU jsou prozatím problémem. Jsou vysoce nakažlivé, epidemie se ještě vyskytuje i v Evropě. I když úmrtnost je celkem nízká, EU v r. 2005 hlásila celkem 12 úmrtí, 11 v Rumunsku a jedno v SRN (3). Ve vyspělých státech se úmrtnost pohybuje v rozmezí 1-5 %, ale v utečeneckých táborech u podvyživených dětí může dosáhnout až 30 %.

Ze zkušenosti evropských států vyplývá, že plošná vakcinace významně snížila

incidenci spalniček. Kupříkladu ke snížení incidence ve Španělsku došlo z 5 489 případů v roce 1986 na pět případů v roce 2005. V současné době ve Španělsku 99 % dětí mezi 12 a 15 měsícem života bylo vakcinováno a 91 % všech dětí ve věku čtyř let a mladších. Z dlouhodobého sledování proočkovanosti vyplývá, že pouze jedno očkování ze sta není efektivní. Průběh spalniček bývá lehký a středně těžký, ale v některých případech může být komplikován zánětem plic nebo encefalitidou. Nejtěžší průběh bývá pozorován u malých dětí a u dospělých nad 20 let. Osoby nad 40 let ve Španělsku byly dříve imunizovány nebo překonaly spalničky v dětství. Část populace ve věku 23-33 let je neimunní nebo má sníženou imunitu z důvodu zahájení vakcinace u všech dětí až v roce 1981.

Větší epidemie spalniček byla zaznamenána ve Španělsku v posledním čtvrtletí 2006 a v lednu a únoru 2007. Trvalý příliv imigrantů z rozvojových zemí má za důsledek import viru spalniček tak, jak tomu bylo v oblasti Madridu, La Rioja a Katalánie v lednu a únoru 2007. Základním opatřením při likvidaci epidemie spalniček je imunizace vnímavých jedinců. Celkem v Katalánii bylo očkováno 32 578 dětí, vakcinace byla zahájena 11. 1. 2007 aplikací MMR vakcíny. Z terénních studií vyplývá, že aplikace jedné dávky není vždy 100% účinná, proto ve věku 3-6 let je aplikována druhá dávka. Epidemiologické šetření potvrdilo, že epidemie nebyla vyvolána "virem s vyšší virulencí".

Začátkem ledna 2007 v Barceloně bylo zaznamenáno během epidemie celkem 122 potvrzených případů (od jednoho

zdroje). Zdravotničtí pracovníci plošně provedli imunizaci u více než 6 000 dětí ve věku od 9. do 15. měsíce věku vakcínou MMR, celkem bylo vakcinováno mezi 9. a 11. měsícem věku 13 473 dětí. Dětem, které nedosáhly 15. měsíce věku, bude aplikována druhá dávka. Celá vakcinační kampaň proběhla bez komplikací v 228 pediatrických centrech.



Onemocnění začínalo jako flu-like s teplotou a k tomu se kolem čtvrtého dne přidal výsev exantému. Kromě oblasti Katalánie již v roce 2006 postihly epidemie spalniček oblast Madridu a La Rioja, kde zdrojem byli opět imigranti. V oblasti Madridu bylo zaznamenáno celkem 83 případů potvrzených spalniček. Epidemie začala v lednu 2006, první případ byl zachycen u 12letého chlapce z Velké Británie, který byl na návštěvě ve Španělsku. Konfirmační testy potvrdily, že virus patří do skupiny B 3 sérotypu. Později v epidemiologické souvislosti onemocnělo ve zdravotnickém zařízení 10 zdravotnických pracovníků a došlo k dalšímu šíření.



V lednu 2007 proběhla epidemie spalniček i ve Skotsku (předpokládá se nižší imunogenita kontroverzní vakcíny MMR). Ve střední oblasti Skotska přetrvává stav, kdy jedno z pěti dětí nebylo imunizováno při dosažení 6 let věku a v ostatních oblastech jedno z deseti dětí nebylo imunizováno při dosažení 6 let věku. Rodiče byli upozorněni na možný výskyt spalniček a parotitidy.



Regionální úřad WHO pro Evropu v roce 2007 si stanovil za cíl eliminaci spalniček celkem v 52 členských státech evropského regionu do roku 2010.



I. Measles Initiative: Global Goal To Reduce Measles Deaths in Children Surpassed. 19. January 2007.
[http://www.measlesinitiative.org/press-](http://www.measlesinitiative.org/press-kit/measles_PR_FINAL.pdf)

[kit/measles_PR_FINAL.pdf](http://www.measlesinitiative.org/press-kit/measles_PR_FINAL.pdf)

2. WOLFSON, L.J., STREBEL, P.M., GACIC-DOBO, M., HOEKSTRA, E.J., MCFARLAND, J.W., HERSH, B.S. Measles Initiative: Has the 2005 measles mortality reduction goal been achieved? A natural history modelling study.

Lancet. 2007 Jan 20; 369 (9557): 191-200.

3. EUVAC: Measles surveillance annual report 2005.

http://www.euvac.net/graphics/euvac/pdf/annual_2005.pdf

4. WHO Europe: Eliminating measles and rubella and preventing congenital rubella infection: WHO European Region Strategic Plan 2005-2010.

<http://www.euro.who.int/Document/E87772.pdf>

5. MUMPS - Spain (Navarra) (02): 2006-2007

Date: Thu 15 Feb 2007

From: ProMED - mail promed@promed-mail.org?

Source: Eurosurveillance weekly releases 2007/070215.asp

Prof. MUDr. Miroslav Šplího, DrSc.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví UO

Třebešská 1575, Hradec Králové, 500 01

Hradecké vakcinologické dny 2006

Doc. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové

Ve dnech 19.-21. 10. 2006 se v Hradci Králové konala celostátní konference II. Hradecké vakcinologické dny. Organizátoři tak zahájili tradici konání této svého druhu ojedinělé konference v České republice. Na základě objektivní potřeby a zájmu účastníků loňských Hradeckých vakcinologických dnů byla v roce 2005

Během konference zaznělo 28 přednášek, z toho 24 přednášek bylo vyžádaných od předních českých, ale i zahraničních odborníků. Účastníci měli možnost také aktivně vystoupit v posterové sekci. Součástí konference bylo i satelitní symposium.

První den konference byl věnovaný

typu 6, 11, 16 a 18, byla již 20. 9. 2006 registrována Evropskou lékovou agenturou s platností registrace v rámci celé EU. S touto vakcínou se v nejbližší době setkáme v praktickém použití. Dr. Havlíčková informovala o aktuální situaci chřipky ve světě, o epidemiích proběhlých již v letošní sezóně na jižní polokouli. Byla provedena analýza výskytu úmrtí na chřipku jak v pandemickém období, tak v době mezi pandemiemi. V období 1982-2000 v ČR došlo každoročně v průměru k 2 661 úmrtím v souvislosti s chřipkou, což představuje 2,17 % všech úmrtí (Dr. J. Kynčl). Nejúčinnějším nástrojem prevence chřipky zůstává očkování. Při hodnocení účinnosti chřipkových vakcín jsou často nesprávně používány pojmy efektivita a efektivnost. Jen málo studií hodnotí skutečnou efektivitu vakcinace, tedy snížení laboratorně potvrzených případů chřipky u očkované kohorty osob (Dr. J. Beran).

Druhý den konference byl věnovaný pediatrickým vakcínám a vybraným problémům vakcinace dospělých. Zajímavé bylo vzájemné porovnání očkovacích kalendářů zemí západní Evropy se státy střední a východní Evropy (Dr. M. Šplího). Jen 7 zemí západní Evropy z 18 například očkuje rutinně proti TBC oproti 10 zemím z 11 ve střední a východní Evropě. V ČR je zaznamenáván trvalý pozvolný pokles incidence TBC, kdy v roce 2005 jsme se poprvé dostali pod 10 případů-9,8/100 tis. obyvatel (Dr. J. Wallenfels). Rok 2007 je očekávaným rokem výrazných změn očkovacího kalendáře - zavedení acelulární pertusové složky a injekčního polia v hexavakcíně pro všechny nově narozené děti (Dr. H. Cabrnchová). Nižší kvalita v minulosti používané vakcíny byla diskutována jako jeden z možných důvodů stoupající incidence pertusse v ČR, kdy od začátku 90. let je zaznamenán nárůst zejména ve skupině 10-14letých (Dr. J. Částková). Mezi nejvíce postižené kraje patří Moravskoslezský



založena i nová odborná společnost ČLS JEP - Česká vakcinologická společnost. Oprávněnost vzniku tohoto odborného fóra v oblasti očkování a očkovacích látek potvrdil nejenom stále stoupající počet členů nové společnosti, ale i ještě větší účast a zájem o II. Hradecké vakcinologické dny v roce 2006. Proto se také letošní konference konala již pod patronací vakcinologické společnosti. Dalšími spoluorganizátory byla Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Chemoterapeutická sekce při České internistické společnosti ČLS JEP a Vakcinační centrum - sdružení pro klinické hodnocení očkovacích látek v Hradci Králové. Záštitu nad konáním konference převzal hlavní hygienik ČR - náměstek ministra zdravotnictví, pan MUDr. Michael Vít, Ph.D.

K účasti na konferenci bylo celkem registrováno 350 účastníků z celé ČR.

moderním trendům ve vakcinologii, vakcinaci proti humánním papillomavirům a vakcinaci proti chřipce. Moderní trendy v očkování sebou přináší kladení většího důrazu na zdokonalování adjuvans ve vakcínách jako nástroje ke zvyšování imunogenity očkovacích látek. Vývoj i nadále pokračuje v aplikačních cestách vakcín - od perslizničních, přes perkutánní a inhalační k per orálním cestám podávání. Reálné je zavádění nových vícevalentních vakcín proti pneumokokům, vakcín proti rotavirům, papillomavirům (Dr. R. Prymula). Diskutována byla i otázka případného zrušení vakcinace proti TBC (Dr. M. Vít). Zástupci dvou firem vyvíjejících vakcínu proti lidskému papillomaviru - SILGARD a CERVARIX, prezentovali výsledky klinických studií s těmito vakcínami (J. Grünermel, Dr. I. Kohl), přičemž vakcína SILGARD, proti papillomaviru

kraj, zejména Karvinsko, Frýdecko-Místecko a Ostrava (Dr. I. Martínková). Zvažovaným používáním hexavakcíny by Česká republika konečně také naplnila doporučení WHO přechod na injekční polio vakcinaci v zemích polio-free.



Dosud používaná orální vakcína vede k riziku vzniku mutantních kmenů stolicí vylučovaných vakcinálních poliovirů a následně výskytu paralytické poliomyelitidy u očkovaných (Dr. J. Částková). Nově se také diskutuje o zavádění plošného očkování proti planým neštovicím. V ekonomicky silných zemích k této možnosti již přistupují (Dr. R. Prymula). Dr. E. Ortiz z Francie prezentoval 10leté zkušenosti s používáním DTaP-IPV/HiB pentavakcíny jako alternativy zavádění acelulární vakcíny proti pertussi a injekčního polia. Narůstající zájem o očkování i v dospělé populaci s sebou přináší působení řady rizikových faktorů na imunogenitu vakcinace, jakou jsou například v případě očkování proti VHA a VHB věk, tělesná hmotnost, pohlaví. Výsledky studie prokazující tuto závislost prezentoval dr. R. Chlíbek. Užitečnou byla i přednáška tiskového mluvčího ministra zdravotnictví (Mgr. T. Cikrta), který zhodnotil vzájemný vztah dvou světů, světa lékařů a světa médií. Velice zajímavé bylo i sdělení dr. P. Pazdiory o zkušenostech s vyšetřováním a vakcinací kontaktů HBsAg pozitivních

osob. V Západočeském kraji se například rodinný přenos uplatnil u 8,2 % akutních onemocnění VHB. Mezi další nové a významné očkování, které je k dispozici, patří očkování proti rotavirům. V letošním roce byly v ČR zaregistrovány obě na

gie je moderní a rychle se vyvíjející odborný směr.

Proto i v letošním roce 2007 bude Česká vakcinologická společnost ČLS JEP organizovat v pořadí již III. Hradecké vakcinologické dny.

Termín konání konference je 2.-3. listopadu 2007, předpokládáný začátek 2. 11. v 10,00 h. a ukončení 3. 11. v 16,00 h.

Místo konání: Hradec Králové
Předběžná témata konference:

blok klíšťové meningoencefalitidy (zvýšená incidence v Evropě, klinika, vakcinace, booster)

blok vztekliny (současný postoj k vakcinaci, světová incidence, cestovatelské riziko)

blok chřipky (strategie při pandemii, zásobování pandemickou vakcínou, stav s H5N1 vakcinací)

meningokoková a hemofilová onemocnění - vakcinace

monoklonální antiinfekční protilátky novinky v roce 2007, včetně českých a světových doporučení k HPV vakcinaci, BCG vakcinaci apod.

Na konferenci budou prezentovat jak pozvaní přednášející, tak bude prostor pro volná sdělení.

světě dostupné vakcíny RotaTeq a Rotarix (Dr. H. Ambrožová).

Poslední den konference byl věnován očkování při cestách do zahraničí a očko-

Doc. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.



vání specifických skupin osob, jako jsou alergici, onkologičtí pacienti, pacienti po splenektomii, osoby po poranění kontaminovaným nástrojem - vystavení expozici HIV viru nebo viru VHB.

Konference přinesla řadu podnětných a zajímavých diskuzí napříč jednotlivými odbornostmi, které ukázaly, že vakcino-

Katedra epidemiologie
Fakulta vojenského zdravotnictví UO
Třebešská 1575, Hradec Králové, 500 01

007, 013, 015) proti vysokému stupni vulválních lézí (VIN 2/3) vyvolanými HPV typů 6, 11, 16 a 18 byla 100 % (95% CI: 41,4–100,0).

Účinnost vakcíny proti vysokému stupni vaginálních lézí (VaIN 2/3) nebyla statisticky signifikantní. Celkem bylo 8 případů VIN 2/3 a 5 případů VaIN 2/3, všechny se objevily v placebové skupině.

Na základě definice přetrvávající infekce vymezené 12 měsíci (tj. nejméně 2 pozitivní vzorky během intervalu minimálně 12 měsíců) byla účinnost proti dlouhodobé infekci HPV typu 16 v Protokolu 005 93,3 % (95% CI: 79,1–98,7). V Protokolu 007 byla účinnost Silgardu proti dlouhodobé infekci HPV typu 16 nebo HPV typu 18 100 % (95% CI: 43,3–100,0). Bylo zde šest případů dlouhodobé infekce HPV typu 16 a dva případy dlouhodobé infekce HPV typu 18, všechny v placebové skupině.

Účinnost u osob se současnou nebo předchozí infekcí

Nejsou žádné důkazy o ochraně před onemocněním vyvolaným HPV typy, na které byly osoby při počátečním vyšetření PCR pozitivní a/nebo séropozitivní. Nicméně jedinci, kteří již byli před očkováním infikováni jedním nebo více HPV typy, na které je vakcína zaměřena, byli chráněni před klinickým onemocněním způsobeným zbývajícími HPV typy, na které je vakcína zaměřena.

V modifikované populaci podle léčebného záměru (intention to treat, ITT), definované jako populace žen, které dostaly nejméně jednu vakcinační dávku bez ohledu na výchozí HPV stav v Den 1 s případem, který se začal počítat 1 měsíc po Dávce 1, výsledky jsou shrnuty v Tabulce 2. Tato populace se blíží celkové populaci žen s ohledem na výskyt infekce a onemoc-

Tabulka 2: Účinnost Silgardu v modifikované ITT populaci zahrnující ženy bez ohledu na výchozí HPV stav

Endpointy	Silgard nebo HPV 16 L1 VLP vakcína		Placebo		% snížení (95% CI)
	n	Případy	n	Případy	
	CIN 2/3 nebo AIS * vyvolané HPV 16/18	9 831	122	9 896	
VIN 2/3 * vyvolané HPV 16/18	8 954	7	8 962	18	61,0 (2,1–86,2)
Genitální bradavice * vyvolané HPV 6/11/16/18	8 954	58	8 962	184	68,5 (57,5–77,0)

* Kombinované Protokoly 005, 007, 013 a 015

* Kombinované Protokoly 007, 013 a 015

nění HPV při zařazení.

Účinnost Silgardu proti CIN (1, 2, 3) nebo AIS vyvolaných HPV typů 6, 11, 16, 18 byla 46,4 % (95% CI: 35,2–55,7) v této populaci.

Celkem 12% kombinované studované populace mělo abnormální Pap test ukazující na CIN v Den 1. U osob s abnormálním Pap testem v Den 1, které ke Dni 1 nepřišly do kontaktu s příslušnými HPV typy, na které je vakcína zaměřena, zůstala účinnost vakcíny vysoká. U osob s abnormálním Pap testem ke Dni 1, které již v Den 1 byly infikovány příslušnými HPV typy, nebyla účinnost vakcíny sledována.

Imunogenita

Vyšetření na měření imunitní odpovědi

Pro HPV vakcíny nebyla určena žádná minimální hladina protilátek spojená s ochranou.

Imunogenita Silgardu byla hodnocena u 8 915 (Silgard n = 4 666; placebo n = 4 249) žen ve věku 18 až 26 let a u 3 400 dospívajících žen (Silgard n = 1 471; placebo n = 583) a mužů (Silgard n = 1 071; placebo n = 275) adolescentů ve věku od 9 do 17 let.

Pro určení imunogenicity každého typu, na který je vakcína zaměřena, byla použita typově specifická immuno-vyšetření, kompetitivní immuno-vyšetření na bázi Luminexu (cLIA), s typově specifickými standardy. Toto vyšetření měří protilátky proti neutralizujícím epitopům pro každý HPV typ.

Imunitní odpovědi na Silgard

Celkově byla 1 měsíc po dávce 3 ve všech vyšetřovaných věkových skupinách zjištěna séropozitivita protilátek proti HPV 6, HPV 11, HPV 16 a HPV 18 zjištěna u 99,9 %, 99,8 %, 99,8 % a 99,6 % jedinců, kteří dostali Silgard, v uvedeném pořadí. Silgard zajistil 1 měsíc po dávce 3 vysoké hodnoty průměrného geometrického titru (Geometric Mean Titers, GMTs) protilátek proti HPV ve všech vyšetřovaných věkových skupinách.

Hladiny protilátek proti HPV u osob dostávajících placebo, které se zbavily HPV infekce (séropozitivní a PCR negativní), byly podstatně nižší než hladiny indukované vakcínou. Kromě toho zůstaly hladiny protilátek proti

HPV u očkovanych osob vyšší během dlouhodobého sledování ve studii fáze III.

Překlenutí účinku Silgardu od mladých dospělých žen k mladým dospívajícím

Klinická studie (Protokol 016) srovnávala imunogenitu Silgardu u 10- až 15-letých chlapců a dívek s 16- až 23-letými dospívajícími a mladými ženami. Ve vakcinované skupině dosáhla séropozitivita na všechny sérotypy vakcíny 99,1 až 100 % do 1 měsíce po dávce 3.

Tabulka 3 srovnává GMTs protilátek proti HPV typů 6,

Tabulka 3: Překlenutí imunogenity mezi 9 až 15-letými osobami mužského a ženského pohlaví a 16 až 26-letými dospělými ženami (per-protokolová populace) založené na titru protilátek měřeném cLIA

	9- až 15-letí muži (Protokoly 016 a 018)		9- až 15-leté ženy (Protokoly 016 a 018)		16- až 26-leté ženy (Protokoly 013 a 015)	
	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)
HPV 6	901	1 038 (975–1 105)	927	931 (877–989)	2 827	542 (527–559)
HPV 11	901	1 392 (1 304–1 485)	927	1 306 (1 226–1 390)	2 827	766 (741–793)
HPV 16	900	6 091 (5 640–6 579)	929	4 945 (4 584–5 335)	2 707	2 314 (2 206–2 427)
HPV 18	905	1 359 (1 256–1 470)	932	1 046 (971–1 127)	3 040	461 (444–478)

GMT – průměrný geometrický titr (Geometric mean titer) v mIU/ml (mIU= milí-Merck units)

11, 16 a 18 u 9- až 15-letých chlapců a dívek s 16- až 26-letými mladými ženami 1 měsíc po dávce 3.

Odpovědi proti HPV v 7. měsíci u 9- až 15-letých dívek a chlapců nebyly nižší než odpovědi proti HPV u 16- až 26-letých mladých žen, pro které byla účinnost stanovena ve studii fáze III. Imunogenita byla závislá na věku a v 7. měsíci byly hladiny HPV protilátek signifikantně vyšší u mladších jedinců ve věku pod 12 let než u těch nad tento věk.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
L-histidin
Polysorbát 80
Boritan sodný
Voda na injekci
Adjuvans viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2° C–8 °C).

Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku ve vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sko typu 1) s pistovou zátkou (silikonizovaným fluoro-tercem potažený bromobutyl elastomer nebo nepotažený chlorobutyl elastomer) a na hrotu s víčkem (bromobutyl) s ochranným (bezpečnostním) zařízením jehly bez jehly nebo s jednou nebo se dvěma jehlami - balení po 1, 10 nebo 20 kusech.

0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sko typu 1) s pistovou zátkou (silikonizovaným fluoro-tercem potažený bromobutyl elastomer nebo nepotažený chlorobutyl elastomer) a na hrotu s víčkem (bromobutyl) bez ochranného (bezpečnostního) zařízením jehly bez jehly nebo s jednou nebo se dvěma jehlami - balení po 1 nebo 10 kusech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Vakcína se musí použít ve stavu, jak byla dodána; není jí nutno nijak ředit ani rozpouštět. Je třeba použít celou doporučenou dávku vakcíny.

Před upotřebením dobře protřepejte. Aby se vakcína udržela ve formě suspenze, je třeba ji těsně před aplikací důkladně protřeptat.

Parenterálně podávané léčivé přípravky je nutno před podáním vizuálně zkontrolovat kvůli drobným částicím hmoty a změně barvy. Zlikvidujte přípravek, pokud jsou přítomny částice nebo se objeví změna barvy.

Použití předplněné stříkačky

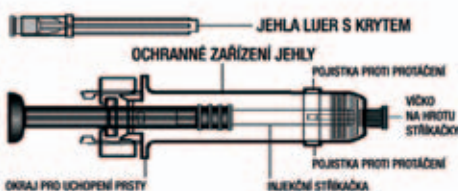
POZNÁMKA: K aplikaci vakcíny použijte, prosím, jednu z přiložených jehel. Přiloženy jsou dva snímatelné štítky obsahující podrobnosti o číslu šarže, době použitelnosti a názvu přípravku.

Likvidace

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

Pokyny pro použití prefabrikovaných předplněných jednodávkových stříkaček s ochranným (bezpečnostním) zařízením jehly

Ochranné bezpečnostní zařízení jehly je konstruováno tak, aby zakrylo jehlu u volání pístu.



Nasadte jehlu Sejměte víčko na hrotu stříkačky. Nasadte jehlu Luer. Stiskněte obě poistky proti protáčení stříkačky a nasadte jehlu Luer jejím otáčením ve směru hodinových ručiček dokud jehla bezpečně nedrží na stříkačce. Sejměte kryt jehly.

Pokud zvolíte jinou jehlu než přiloženou, musí jehla na stříkačce dobře držet a nesmí být delší než 25 mm, aby se zajistila správná funkce ochranného (bezpečnostního) zařízení jehly.

Aplikujte vakcínu Aplikujte injekci standardním způsobem jak je uvedeno výše a v bodu 4.2 (Dávkování a způsob podání). Stiskněte píst, zatímco stříkačku držíte za okraj pro uchopení prsty, dokud není podána celá dávka.

Ochranné zařízení jehly se NEAKTIVUJE, dokud není podána CELÁ dávka.

Vytáhněte jehlu z místa vpichu. Uvolněte píst a povolte stříkačku, aby se vysunula nahoru, dokud není chráněna celá jehla. Štítky lze sejmut až poté, co se jehla zasunula do ochranného krytu.

Pokyny pro použití prefabrikovaných předplněných jednodávkových stříkaček bez ochranného (bezpečnostního) zařízení jehly.

Držte válec stříkačky a nasadte jehlu jejím otáčením ve směru hodinových ručiček dokud jehla bezpečně nedrží na stříkačce.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/06/358/003
EU/1/06/358/004
EU/1/06/358/005
EU/1/06/358/006
EU/1/06/358/007
EU/1/06/358/008
EU/1/06/358/009
EU/1/06/358/010
EU/1/06/358/011
EU/1/06/358/012
EU/1/06/358/013
EU/1/06/358/014
EU/1/06/358/015
EU/1/06/358/016
EU/1/06/358/017

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

20. září 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. září 2006

¹ Registrovaná ochranná známka Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5 ml) obsahuje přibližně:

Papilomavírů humaní ¹ typus 6 proteinu L1 ^{2,3}	20 mikrogramů
Papilomavírů humaní ¹ typus 11 proteinu L1 ^{2,3}	40 mikrogramů
Papilomavírů humaní ¹ typus 16 proteinu L1 ^{2,3}	40 mikrogramů
Papilomavírů humaní ¹ typus 18 proteinu L1 ^{2,3}	20 mikrogramů

¹ lidský papilomavirus = HPV

² L1 protein ve formě viru podobných částic vyrobený v kvasinkách (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (kmen 1895)) rekombinantní DNA technologií

³ adsorbovaný na amorfním aluminium-hydroxyfosfát-sulfátu jako adjuvanci (225 mikrogramů Al)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze

Před protřepáním může Silgard vypadat jako čirá tekutina s bílou usazeninou. Po důkladném protřepání je to bílá, zakalená tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Silgard je vakcína určená k prevenci vysokého stupně cervikální dysplazie (CIN 2/3), cervikálního karcinomu, vysokého stupně vulválních dysplastických lézí (VIN 2/3) a bradavic zevního genitálu (*condyloma accuminata*) v příčinné souvislosti s lidským papilomavírem (HPV) typů 6, 11, 16 a 18.

Indikace je založena na prokázané účinnosti Silgardu u dospělých žen ve věku 16 až 26 let a na prokázané imunogenitě Silgardu u 9- až 15-letých dětí a dospívajících. Účinnost ochrany nebyla zkoumána u mužů (viz bod 5.1).

Použití Silgardu musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Základní vakcinační řada sestává z 3 samostatných 0,5ml dávek podaných podle následujícího schématu: 0, 2, 6 měsíců.

Pokud je nezbytné alternativní očkovací schéma, druhá dávka musí být podána nejméně jeden měsíc po první dávce a třetí dávka musí být podána nejméně 3 měsíce po druhé dávce. Všechny tři dávky musí být podány během jednoletého období.

Potřeba podání dávky přeočkování nebyla stanovena.

Dětská populace: Silgard se nedoporučuje používat u dětí mladších 9 let pro nedostatek údajů o imunogenitě, bezpečnosti a účinnosti (viz bod 5.1).

Vakcínu je nutno aplikovat intramuskulární injekcí. Preferovaným místem aplikace je oblast deltového svalu horní paže nebo horní anterolaterální oblast stehna.

Silgard nesmí být aplikován intravaskulárně. Subkutánní a intradermální forma aplikace nebyla studována, a proto se nedoporučuje (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Jedinci, u nichž se po podání dávky Silgardu objeví příznaky hypersenzitivity, nesmí dostat další dávku Silgardu.

Podávání Silgardu musí být odloženo u jedinců trpících závažným akutním horečnatým onemocněním. Přítomnost lehké infekce, jako je lehká infekce horních cest dýchacích, nebo horečka nízkého stupně však nejsou kontraindikací pro imunizaci.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stejně jako u všech injekčních vakcín musí být pro případ vzácných analytických reakcí po aplikaci vakcíny snadno k dispozici odpovídající léčebná opatření.

Stejně jako u jiných vakcín nemusí očkování Silgardem zajistit ochranu všem očkovaným. Silgard bude rovněž chránit pouze před onemocněními, která způsobují HPV typy 6, 11, 16 a 18. Proto se i nadále musí používat vhodná opatření proti sexuální přenosným onemocněním.

Neprokázalo se, že by měl Silgard terapeutický efekt. Vakcína proto není určena k léčbě cervikálního karcinomu, vysokého stupně cervikálních, vulválních a vaginálních dysplastických lézí nebo genitálních bradavic. Není také určena k prevenci rozvoje jiných zjištěných lézí souvisejících s HPV.

Vakcinace nenahrazuje rutinní cervikální screening. Protože žádná vakcína není účinná na 100 % a Silgard nezajišťuje ochranu proti jiným HPV typům, než na které je vakcína zaměřena, ani proti již existující HPV infekci, zůstává rutinní cervikální screening kriticky důležitý a je nutné dodržovat místní doporučení.

Nejsou žádné údaje o použití Silgardu u osob se sníženou imunitní reakcí. Jedinci se sníženou imunitní reakcí, ať již v důsledku silné imunosupresivní léčby, genetické poruchy, infekce virem lidské imunodeficiency (Human Immunodeficiency Virus, HIV) nebo jiných příčin, nemusí na vakcínu zareagovat.

Tuto vakcínu je nutno podávat opatrně jedincům s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace, protože po intramuskulárním podání takovým osobám může dojít ke krvácení.

Délka ochrany není v současnosti známa. Trvalá účinnost ochrany byla pozorována po dobu 4,5 roku po dokončení 3-dávkové série. Dlouhodobější ověřovací studie probíhají (viz bod 5.1).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jedinci, kteří dostali imunoglobulin nebo krevní deriváty během 6 měsíců před první dávkou vakcíny, byli ve všech klinických studiích vyřazeni.

Použití spolu s dalšími vakcínami

Při podání Silgardu ve stejnou dobu (ale při podání vakcín do různých injekčních míst) s vakcínou proti hepatitidě typu B (rekombinantní) nedošlo k zásahu do imunitní odpovědi na HPV typy. Míra stupně séroprotektive (poměrná část osob, které dosáhly séroprotektivních hladin protilátek proti HBs ≥ 10 mIU/ml) se nezměnila (96,5 % pro souběžné očkování a 97,5 % pro samostatné očkování proti hepatitidě B). Průměrné geometrické čtyři protilátky proti HBs byly nižší při současném podávání, ale klinická významnost tohoto sledování není známa.

Současné podávání Silgardu s jinými vakcínami než s vakcínou proti hepatitidě typu B (rekombinantní) nebylo studováno.

Použití s hormonální antikoncepcí

V klinických studiích používalo hormonální antikoncepci 57,5 % žen (ve věku 16 až 26 let), jimž byl podán Silgard. Nezdálo se, že by použití hormonální antikoncepce ovlivnilo imunitní odpověď na Silgard.

4.6 Těhotenství a kojení

Zvláštní studie s vakcínou u těhotných žen nebyly provedeny. Avšak během předregistračního vývojového programu uvedlo 2 266 žen (vakcína = 1 115 oproti placebo = 1 151) alespoň jedno těhotenství. Celkově byly srovnatelné podíly těhotných s nežádoucím účinkem, které dostaly Silgard, a těch, jimž bylo podáno placebo. U těhotenství s odhadovaným počátkem do 30 dnů od vakcinace bylo ve skupině, která dostávala Silgard, zjištěno 5 případů vrozených anomálií ve srovnání s 0 případy vrozené anomálie ve skupině, která dostávala placebo. Naopak u těhotenství s počátkem více než 30 dnů po vakcinaci bylo ve skupině, která dostávala Silgard, pozorováno 10 případů vrozených anomálií ve srovnání s 16 případy vrozených anomálií ve skupině, která dostávala placebo. Druhy pozorovaných anomálií se shodovaly s druhy anomálií obecně pozorovanými u těhotenství žen ve věku 16 až 26 let.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Údaje o podávání Silgardu v průběhu těhotenství neprokázaly žádný bezpečnostní signál. Tyto údaje však nejsou dostatečné pro doporučení používání Silgardu v průběhu těhotenství. Proto je třeba očkování odložit až na dobu po ukončení těhotenství.

Během vakcinačního období klinických studií dostávalo celkem 995 kojících matek Silgard nebo placebo. Podíl výskytu nežádoucích reakcí u matek a kojících dětí byl u vakcinované a placebové skupiny srovnatelný.

Návy. Navíc byla vakcinační imunogenita srovnatelná u kojících matek a u žen, které v době aplikace vakcíny nekojily.

Silgard může být podáván kojícím ženám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

V 5 klinických studiích (4 kontrolovaných placebem) byl osobám podáván Silgard nebo placebo v den zařazení a pak přibližně za 2 a za 6 měsíců. Několik osob (0,2 %) ukončilo studii pro nežádoucí účinky. Bezpečnost byla ve studiích hodnocena buď v celé populaci (4 studie) nebo v předem definované podskupině (jedna studie) hodnocené populace dohledem ve formě očkovacích kartiček (vaccination report card, VRC) po dobu 14 dnů po každé injekci Silgardu nebo placebo. Pomocí těchto kartiček bylo sledováno 6 160 jedinců (5 088 žen ve věku 9 až 26 let a 1 072 mužů ve věku 9 až 15 let v době zařazení), jimž byl aplikován Silgard, a 4 064 osob, které dostaly placebo.

Následující nežádoucí reakce v souvislosti s aplikací vakcíny byly pozorovány u příjemců Silgardu s frekvencí alespoň 1,0 % a s frekvencí vyšší než u osob, které dostávaly placebo. Jsou seřazeny na základě hlediska četnosti podle následující zvyklosti:

[Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1 000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10 000$, $< 1/1 000$); velmi vzácné ($< 1/10 000$), včetně jednotlivých hlášených případů]

Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Velmi časté: pyrexie.
Velmi časté: V místě injekce: erytém, bolest, otok.
Časté: V místě injekce: krvácení, pruritus.

Navíc byly v klinických studiích pozorovány nežádoucí reakce s frekvencemi nižšími než 1 %, které byly investigátorem studie posuzovány jako související s vakcínou nebo placebem.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: bronchospasmus.
Poruchy kůže a podkoží
Vzácné: kopřivka.

Sedm případů (0,06 %) kopřivky bylo hlášeno v Silgardové skupině a 17 případů (0,18 %) bylo pozorováno ve skupině, dostávající placebo s adjuvans.

V klinických studiích hlásily osoby v populaci, která sledovala bezpečnost, jakékoli nové zdravotní okolnosti v průběhu 4 let dalšího sledování. Z 11 813 osob dostávajících Silgard a 9 701 osob dostávajících placebo bylo hlášeno 8 případů nespecifické artritidy, 6 ve skupině s Silgardem a 2 ve skupině s placebem.

4.9 Předávkování

Byly hlášeny případy podání vyšších než doporučených dávek Silgardu.

Obecně byl profil nežádoucích účinků uváděný při předávkování srovnatelný s doporučeními jednotlivými dávkami Silgardu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: virová vakcína, ATC kód: J07B01

Mechanismus účinku

Silgard je neinfekční rekombinantní kvadrivalentní vakcína připravená z vysoce čistých, viru podobných částic (virus-like particles, VLPs) velkého kapsidového

proteinu L1 HPV typů 6, 11, 16 a 18. VLPs neobsahují virovou DNA, nemohou infikovat buňky, množit se nebo způsobovat onemocnění.

HPV jsou nakažlivé pouze pro lidi, ale studie na zvířatech s podobnými papilomaviry naznačují, že účinnost vakcíny s L1 VLP je zprostředkována rozvojem humorální imunitní odpovědi.

Z těchto typů HPV ve vakcíně:

- HPV 16 a 18 jsou odpovědné za přibližně 70 % případů vysokého stupně cervikální dysplazie (CIN 2/3) a adenokarcinomu in situ (AIS) a přibližně 70 % případů vysokého stupně vulvální dysplazie (VN 2/3) u mladých premenopauzálních žen. HPV 16 a 18 jsou také odpovědné za většinu případů vysokého stupně skvamózních vulválních lézí (VaIN 2/3). Jiné HPV typy, které vakcína neobsahuje, jsou odpovědné za 20–30 % zbývajících případů CIN 2/3, VN 2/3 a VaIN 2/3. CIN 3 je uznávaný bezprostřední předchůdce invazivního cervikálního karcinomu. VN 3 je významný rizikový faktor pro rozvoj vulválního karcinomu u mladých premenopauzálních žen infikovaných karcinogenními HPV typy.

- HPV 6 a 11 jsou odpovědné za přibližně 90 % případů genitálních bradavic.

- HPV 6, 11, 16 a 18 jsou odpovědné za 35 až 50 % CIN 1 nebo nízkého stupně cervikální dysplazie.

Klinické studie

Účinnost Silgardu byla hodnocena ve 4 placebem kontrolovaných, dvojitě slepých randomizovaných klinických studiích fáze II a III, zahrnujících celkem 20 541 16- až 26-letých žen, které byly zařazeny a vakcinovány bez předchozího screeningu na HPV infekci.

Primární endpointy účinnosti, které zahrnovaly vulvální a vaginální léze (genitální bradavice, VIN, VaIN) a CIN všech stupňů vyvolané HPV typy 6, 11, 16 nebo 18 (Protokol 013, Future I), CIN 2/3 a AIS vyvolané HPV typy 16 nebo 18 (Protokol 015, FUTURE II), přetrvávající infekce vyvolané HPV typy 6, 11, 16 nebo 18 (Protokol 007) a přetrvávající infekce vyvolané HPV typy 16 (Protokol 005).

Cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN) stupně 2/3 (střední až vysoký stupeň dysplazie) byla v klinických studiích použita jako zástupný klinický ukazatel pro cervikální karcinom.

Profylaktická účinnost

Primární analýzy účinnosti byly provedeny u populace per-protokolové efektivit (PPE) (n = všechny 3 vakcinace během 1 roku od zařazení, bez závažnějšího odklonu od protokolu a před dávkou 1 a až po dobu 1 měsíce po dávce 3 (7. měsíc) bez kontaktu s příslušnými typy HPV). Účinnost se začala měřit po návštěvě v 7. měsíci. Celkově 73 % hodnocených osob nepřišlo v době zařazení do kontaktu (PCR negativní a séronegativní) ani s jedním ze 4 typů HPV.

Účinnost u osob, které nepřišly do kontaktu s příslušnými HPV typem(typy), na které je vakcína zaměřena

Výsledky účinnosti pro příslušné endpointy u per-protokolové populace jsou uvedeny v Tabulce 1.

Účinnost Silgardu proti CIN (1, 2, 3) nebo AIS vyvolané HPV typy 6, 11, 16 a 18 dosáhla 100 % (97,5% CI: 87,4–100,0) v Protokolu 013, ve kterém to byl primární endpoint, a 95,2 % (95 % CI: 87,2–98,7) v kombinovaných protokolech.

Účinnost Silgardu proti CIN 1 vyvolanými HPV typy 6, 11, 16 a 18 byla 100 % (95% CI: 84,1–100,0) v Protokolu 013 a v kombinované analýze 93,1 % (95 % CI: 81,4–98,2).

Účinnost Silgardu ve sjednocené analýze (Protokoly

Tabulka 1: Analýza účinnosti Silgardu proti CIN 2/3 a genitálním bradavicím v PPE populaci

	Silgard		Placebo		% účinnosti (95% CI)
	n	Počet případů	n	Počet případů	
CIN 2/3 nebo AIS vyvolané HPV typy 16 nebo HPV typy 18					
Protokol 005*	755	0	750	12	100,0 (65,1–100,0)
Protokol 007	231	0	230	1	100,0 (<0,0–100,0)
Protokol 013	2200	0	2222	19	100,0 (78,5–100,0)
Protokol 015	5301	0	5258	21	100,0 (80,9–100,0)
Kombinované protokoly	8487	0	8460	53	100,0 (92,9–100,0)
Genitální bradavice vyvolané HPV typy 6/11/16/18					
Protokol 007	235	0	233	3	100,0 (<0–100,0)
Protokol 013	2261	0	2279	29	100,0 (86,4–100,0)
Protokol 015	5401	1	5387	59	98,3 (90,2–100,0)
Kombinované protokoly	7897	1	7899	91	98,9 (93,7–100,0)

* Hodnocena pouze komponenta Silgardu L1 VLP HPV typu 16

...konečně prevence pro děti
již od 2 měsíců věku

Prevenar

Pneumokoková sacharidová konjugovaná vakcína, adsorbovaná

Streptococcus pneumoniae způsobuje závažné infekce, které jsou celosvětovým problémem. Ročně způsobují více než 1 milion úmrtí u dětí do 5 let¹. Invazivní pneumokoková onemocnění zahrnují meningitidy, pneumonie, bakteremie a sepse.



Pneumokok zapříčiňuje také neinvazivní onemocnění jako například otitis media a sinusitis.

Reference:

1. World Health Organization. State of the world's vaccines and immunization. Geneva: World Health Organization; 1996

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

Složení: Jedna 0,5 ml dávka obsahuje: Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 4* 2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 6B* 4 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 9V* 2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 14* 2 mikrogramy, Pneumococcale oligosaccharidum sérotypus 18C* 2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 19F* 2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 23F* 2 mikrogramy. *Konjugován s nosným proteinem CRM197 a adsorbován na fosforečnan hlinitý (0,5 mg). **Terapeutické indikace:** Aktivní imunizace proti invazivním onemocněním (zahrnujícím sepse, meningitidy, pneumonie s bakteremií, bakteremie) vyvolaným Streptococcus pneumoniae sérotypů 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F u kojenců a malých dětí ve věku od 2 měsíců do 2 let a dosud neočkovaných dětí ve věku od 2 do 5 let. **Dávkování a způsob podání:** Vakcína se má podávat formou intramuskulární injekce. Přednostním místem podání je anterolaterální část stehna (musculus vastus lateralis) u kojenců nebo deltový sval horní části paže u malých dětí. Děti ve věku 2–6 měsíců: Tři dávky po 0,5 ml, s přestávkami nejméně 1 měsíc mezi dávkami. První dávka se obvykle podává ve věku 2 měsíců. Čtvrtou dávku se doporučuje podat ve druhém roce života. Dříve neočkovaní starší kojenci a děti: Kojenci ve věku 7–11 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml, s přestávkou nejméně 1 měsíc mezi nimi. Třetí dávku se doporučuje podat ve druhém roce života. Děti ve věku 12–23 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml s přestávkou nejméně 2 měsíce mezi nimi. Děti ve věku 24 měsíců – 5 let: jedna samostatná dávka. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na difterický toxoid. **Zvláštní varování a zvláštní opatření pro použití:** Tato vakcína nemá být podávána kojencům nebo dětem s trombocytopenií nebo s jinými poruchami hemokoagulace, které jsou kontraindikací pro intramuskulární aplikaci, pokud ovšem potenciální přínos jasně nepřevažuje nad rizikem podání. Prevenar neposkytuje 100% ochranu proti vakcinačním sérotypům a nechrání proti těm sérotypům Streptococcus pneumoniae, které vakcína neobsahuje, ani proti jiným mikroorganismům, které způsobují stejná invazivní onemocnění nebo zánět středního ucha. **Interakce s jinými léčivými:** Prevenar může být podáván současně s jinými dětskými vakcínami podle doporučených očkovacích schémat. Různé injekční vakcíny musí být vždy podány každá do jiného místa vpichu. **Inkompatibility:** Prevenar nesmí být mísen s žádnými jinými léčivými přípravky do jedné injekce. **Nežádoucí účinky:** Nechutenství, zvracení, průjem, exantém. Reakce v místě vpichu (jako erytém, zatvrdnutí/otok, bolest/citlivost), horečka $\geq 38^{\circ}\text{C}$, podrážděnost, ospalost, neklidný spánek. **Doplňující klinické údaje:** Výsledky klinických studií podporují účinnost Prevenaru proti otitis media vyvolané sérotypy obsaženými ve vakcíně, ale účinnost byla nižší než u invazivních onemocnění. **Druh obalu a velikost balení:** 0,5 ml injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typ I) s pístním táhlem z polypropylénu. **Velikost balení:** 1 a 10 se samostatnou injekční jehlou nebo bez samostatné injekční jehly. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte při $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ (v chladničce). Chraňte před mrazem. **Držitel registrace:** Wyeth Lederle Vaccines S.A., Belgie. **Registrační čísla:** EU/1/00/167/001 až 007. **Datum revize textu:** 12. 4. 2006.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Před použitím si prosím pečlivě přečtěte Souhrn údajů o přípravku.

www.prevenar.cz

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

Wyeth

Byl jsem 2 týdny v nemocnici na infekčním oddělení,
teď **MUSÍM** ještě chodit na odběry krve,
NESMÍM do školky, chodit na plavání,
hrát s klukama fotbal, ach jo...
A to jsem si myl ruce, jak máma říkala.



Mýt si ruce nestačí!

Jediná účinná ochrana před **žloutenkou typu A** je **očkování**.

Havrix™

Vakcína proti hepatitidě A

**SLEVA
20%**
platí od 1. 3. do 31. 5. 2007

HV01010007

Zkrácená informace o přípravku

HAVRIX™ 1440, registrační číslo: 59/691/96-C, **HAVRIX™ 720 Junior monodose**, registrační číslo: 59/690/96-C

Držitel rozhodnutí o registraci: GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Rue de l'Institut 89, 1330 Rixensart, Belgie. **Složení:** HAVRIX™ 1440: Antigenum viri hepatitidis A, nejméně 1440 ELISA jednotek (EL.U) v 1 dávce 1 ml injekční suspenze. HAVRIX™ 720 Junior monodose: Antigenum viri hepatitidis A, nejméně 720 ELISA jednotek (EL.U) v 1 dávce 0,5 ml injekční suspenze. Vakcína proti hepatitidě A, obsahující purifikovanou sterilní suspenzi formaldehydem inaktivovaného viru hepatitidy A (kmen HM 175 kultivovaný na MRC5 lidských diploidních buňkách) adsorbovanou na hydroxid hlinitý. **Seznam pomocných látek:** Aluminií hydroxidum, phenoxethanolum, polysorbatum 20, aminoacida, natrii hydrogenophosphas, kalii dihydrogenophosphas, natrii chloridum, kalii chloridum, formaldehydum (stopové množství) neomycini sulphas (stopové množství), aqua pro injectione. **Léková forma:** Injekční suspenze. Opalescentní suspenze bílé barvy. **Druh obalu:** Skleněná lahvička z bezbarvého skla s pryžovou zátkou nebo předplněná stříkačka, papírová skládáčka, příbalová informace v jazyce českém. **Velikost balení:** HAVRIX™ 1440: 1x 1 ml ve skleněné lahvičce, 1x 1 ml v předplněné stříkačce. HAVRIX™ 720 Junior monodose: 1x 0,5 ml ve skleněné lahvičce, 1x 0,5 ml v předplněné stříkačce. **Terapeutické indikace:** Vakcína je určena k aktivní imunizaci proti infekci způsobené hepatitidou A. Zvlášť je určena osobám, které jsou vystaveny zvýšenému riziku

nákazy nebo přenosu viru. **Dávkování:** HAVRIX™ 1440 je určen dospělým a mladistvým od 16 let výše. HAVRIX™ 720 Junior monodose je určen pro děti a mladistvé od 1 roku do 15 let. K primární imunizaci se podává 1 dávka. Ta vyvolá ochranu proti hepatitidě A po 2 až 4 týdnech po očkování a stačí na dobu nejméně jednoho roku. K zabezpečení dlouhodobé ochrany (nejméně 10 let) se doporučuje podat posilovací dávku, a to kdykoli v době od 6 do 12 měsíců po první dávce. **Způsob podání:** Vakcína je určena pro intramuskulární aplikaci, měla by se podat do deltoidní oblasti. **Vakcína se v žádném případě nesmí podávat intravenózně!** Před aplikací protřepat a vizuálně zkontrolovat přítomnost cizorodých částic a vzhled. Jestliže vakcína nevyhovuje, je nutné ji vyřadit. **Zvláštní upozornění:** Stejně jako u každého jiného očkování, musí být při aplikaci vakcíny HAVRIX™ 1440 či HAVRIX™ 720 Junior monodose pro případ rozvoje anafylaxe okamžitě k dispozici odpovídající medikace (například noradrenalin) a lékařská péče. Pacientům s trombocytopenií nebo poruchami krevní srážlivosti se musí vakcína podávat opatrně, neboť u nich po intramuskulární aplikaci může dojít ke krvácení. **Interakce:** Lze předpokládat, že současná aplikace vakcíny HAVRIX™ 1440 nebo HAVRIX™ 720 Junior monodose s ostatními inaktivovanými či živými vakcínami pravděpodobně nepovede k interferenci v imunitní odpovědi. Pokud je nutná souběžná vakcinace, musí se různé přípravky aplikovat do různých míst. Vakcína nesmí být smíchána s jinými vakcínami ani s imunoglobuliny v téže injekční stříkačce. **Kontraindikace:** Vakcína nesmí být aplikována osobám se známou přecitlivělostí na kteroukoliv

složku vakcíny nebo jedincům, u nichž se po předchozím očkování touto vakcínou projevily známky přecitlivělosti. Aplikace vakcíny HAVRIX™ 1440 nebo HAVRIX™ 720 Junior monodose musí být odložena u osob trpících vážným akutním horečnatým onemocněním. **Těhotenství a kojení:** Odpovídající údaje o používání vakcíny HAVRIX™ 1440 a HAVRIX™ 720 Junior monodose v průběhu těhotenství dosud nejsou k dispozici. **Nežádoucí účinky:** Zpravidla jsou mírné a vyskytují se během prvních dnů po očkování. Nejčastěji se vyskytuje mírná a přechodná bolestivost, zarudnutí a zatvrdnutí v místě vpichu. Méně často se vyskytují celkové nežádoucí účinky, které však nemusejí být spojeny s očkováním. Patří sem bolest hlavy, horečka, nevolnost, únava, nauzea, průjem, snížená chuť k jídlu a vyrážka. Velmi vzácně se vyskytuje artralgie, myalgie, křečové stavy a alergické reakce včetně anafylaktických reakcí. Občas došlo k přechodnému zvýšení hodnot jaterních enzymů. Kauzální souvislost s vakcinací však nebyla prokázána. Velmi vzácně byly hlášeny neurologické příznaky (transverzní myelitida, syndrom Guillain-Barré a neuralgická amyotrofie), které se vyskytly v časové souvislosti s očkováním. Kauzální souvislost však nebyla prokázána. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Vakcína musí být skladována při teplotě od +2 do +8 °C. Pokud zmrzne, musí být znehodnocena. Doba použitelnosti je vyznačena na obalu. **Datum poslední revize textu:** 7. 1. 2004.

Přípravek je vydáván na lékařský předpis. Úplnou informaci o přípravku najdete v Souhrnu informací pro předepisování nebo se obraťte na zastoupení společnosti.



GlaxoSmithKline

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

www.vakciny.cz