

Mapa incidence KE na území Ruské federace v letech 2007–2016.  
Zdroj: Zlobin et al., 2019

## POSTEXPOZIČNÍ IMUNOGLOBULINOVÁ PROFYLAXE POSKYTUJE VYSOKOU OCHRANU PŘED ROZVOJEM KLÍŠŤOVÉ ENCEFALITIDY

### Z OBSAHU

#### OČKOVÁNÍ JAKO DIAGNOSTICKÁ I LÉČEBNÁ METODA U PRIMÁRNÍCH A SEKUNDÁRNÍCH PROTILÁTKOVÝCH IMUNODEFICIENCÍ

Článek předkládá základní přehled primárních a sekundárních protilátkových imunodeficiencí...

#### OČKOVÁNÍ PROTI VIROVÉ HEMORAGICKÉ HOREČCE EBOLA EXPERIMENTÁLNÍ VAKCÍNOU RYSVDG-ZEBOV-GP V DEMOKRATICKÉ REPUBLICCE KONGO

Epidemie virové hemoragické horečky vyvolaná virem Ebola kmen Zaire v Demokratické republice Kongo (DRK) pokračuje od roku 2018 do současnosti...

#### POSTEXPOZIČNÍ PROFYLAXE U KLÍŠŤOVÉ ENCEFALITIDY - ANO, ČI NE?

V současné době je věnována značná pozornost vývoji nové generace preparátů pro postexpoziční profylaxi KE...

#### PREVENCE INFEKČNÍCH KOMPLIKACÍ U PACIENTŮ PO SPLENEKTOMII

OPSI syndrom (overwhelming post splenectomy infection) je vzácnou, ale potenciálně velmi závažnou infekční komplikací u pacientů po splenektomii...

#### POVINNÉ OČKOVÁNÍ OČIMA ÚSTAVNÍHO SOUDU ČESKÉ REPUBLIKY: VYBRANÉ NÁLEZY S KOMENTÁŘEM

Ve státem stanovené a vymáhané povinnosti podrobit se povinnému očkování může být z hlediska ústavního práva spatřován konflikt několika chráněných zájmů...

#### INFORMAČNÍ SYSTÉM HYGIENICKÉ SLUŽBY A OČKOVÁNÍ PROTI ROTAVIROVÝM INFEKČÍM

V letech 1993–2017 byl využíván pro evidenci infekčních nemocí systém EPIDAT, v r. 2018 se přešlo na nový systém ISIN...

Očkejte vakcínou **TRUMENBA®** a pomáhejte chránit dospívající a mladé dospělé před meningokokovým onemocněním séro skupiny B<sup>1</sup>

Protože sdílejí

**TRUMENBA®** je vakcína proti meningokokům skupiny B, která:

- Cílí na obě podčeledi proteinu vzájemného faktor H (fHbp), A i B<sup>1</sup>
  - V klinických hodnoceních prokázala imunogenitu proti 4 primárním a 10 dalším kmenům meningokoků skupiny B, ze kterých každý vytváří variantu fHbp, která není identická s těmi obsaženými v očkovací látce<sup>1,2</sup>
  - Byla v klinických hodnoceních zkoumána při podání souběžně s<sup>1,3</sup>
- HPV4\* MenACWY Tdap TdaP-IPV
- Byla hodnocena v 11 klinických studiích, které zahrnuly více než 15 000 jedinců ve věku 10 let a starších<sup>1,†</sup>

**TRUMENBA®** je navržena tak, aby poskytovala široké pokrytí proti meningokokům skupiny B u dospívajících a mladých dospělých<sup>1,2</sup>

### Zkrácená informace o přípravku Trumenba

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

**Zkrácená informace o přípravku:** Trumenba injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Vakcína proti meningokokům skupiny B (rekombinantní, adsorbovaná). **Složení:** 1 dávka (0,5 ml) obsahuje: Neisseria meningitidis B proteinum (fHbp) subfamilia A 60 µg, Neisseria meningitidis B proteinum (fHbp) subfamilia B 60 µg a další pomocné látky. Antigeny adsorbovány na fosforečnan hlinitý (0,25 miligramů hlinitku na dávku). **Indikace:** Aktivní imunizace osob od 10 let a starších proti invazivnímu meningokokovému onemocnění způsobenému kmeny bakterie Neisseria meningitidis sérotypu B: Aktivní imunizace osob od 10 let a starších proti invazivnímu meningokokovému onemocnění způsobenému kmeny bakterie Neisseria meningitidis sérotypu B. **Dávkování a způsob podání:** Primární série: Dvě dávky (jedna 0,5 ml) podané v intervalu 6 měsíců. Tři dávky: 2 dávky (jedna 0,5 ml) podané s odstupem nejméně 1 měsíce, po nichž následuje třetí dávka nejméně 4 měsíce po druhé dávce. Posilovací dávka: Je třeba zvážit podání posilovací dávky po kterémkoliv režimu dávkování u jedinců s přetrvávajícím rizikem invazivního meningokokového onemocnění. Jiná pediatrická populace: Bezpečnost a účinnost u dětí mladších 10 let nebyla stanovena. Způsob podání: Intramuskulární injekce. Upřednostňovaným místem injekce je deltový sval v horní části paže. Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se zaměnitelnosti přípravku Trumenba s jinými vakcínami proti meningokokům skupiny B při dokončení vakcinační série. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Vakcinace má být odložena u jedinců s akutním závažným febrilním onemocněním. Trumenba se nemá podávat jedincům s trombocytopenií nebo s koagulačními poruchami, které by představovaly kontraindikaci intramuskulární injekce. Stejně jako u jiných vakcín podávaných injekčně může dojít k případům synkopy. Po aplikaci vakcíny Trumenba, stejně jako u jiných vakcín, nemusí dojít k vyvolání protektivní imunitní odpovědi u všech očkovanych osob. U osob s familiálními komplementovými deficiencemi (např. deficiencie C5 nebo C3) a osob dostávajících léčbu inhibující terminální aktivaci komplementu (např. ekulizumab) hrozí zvýšené riziko invazivního onemocnění způsobeného Neisseria meningitidis séro skupiny B, a to i když si vytvoří protilátky po očkování vakcínou Trumenba.\* Imunokompromitovaní jedinci mohou mít sníženou imunitní odpověď. Data o použití vakcíny Trumenba u osob starších 65 let nejsou k dispozici. **Interakce:** Vakcína Trumenba lze podávat souběžně s jakoukoliv z následujících vakcín: vakcína obsahující tetanický toxoid, redukovaný difterický toxoid, acelulární pertusovou složku a inaktivovaný poliovirus (Tdap/IPV), kvadrivalentní vakcína proti humánnímu papilomaviru (HPV4), konjugovaná vakcína proti meningokokům séro skupin A,C,Y,W (MenACWY) a adsorbovaná vakcína obsahující tetanický toxoid, redukovaný difterický toxoid a acelulární pertusovou složku (Tdap). **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o podávání vakcíny Trumenba v těhotenství nejsou k dispozici. Není známo, zda se vakcína Trumenba vylučuje do lidského mateřského mléka, během kojení se smí podávat, pouze pokud možné výhody převažují nad potenciálními riziky. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Bolest hlavy, průjem, nauzea, myalgie, artralgie, zimnice, únava, zarudnutí, zduření a bolest v místě injekce. **Předávkování:** V případě předávkování se doporučuje sledovat životní funkce a zavést případnou symptomatickou léčbu. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Injekční stříkačky je nutné uchovávat v chladničce horizontálně, aby se minimalizovala doba opětovné dispergace. Chraňte před mrazem. Balení: 0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce s jehlou. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/17/1187/001. **Datum poslední revize textu:** 08.11.2018. Přípravek Trumenba je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro osoby splňující podmínky dané zákonem č. 84/1997 Sb. v aktuálním znění. Před předepsáním léku se, prosím, seznamte s úplnou informací o přípravku. \*Všimněte si, prosím, změny v informacích o léčivém přípravku.

<sup>†</sup> Bylo dosaženo všech cílů imunogenity pro všechny kmeny meningokoků skupiny B a souběžně podané antigeny ve vakcínách, s výjimkou HPV-18.

<sup>1</sup> Účinnost vakcíny Trumenba nebyla v klinických hodnoceních hodnocena. Účinnost vakcíny byla odvozena na základě prokázání indukce sérových bakteriálních protilátkových odpovědí na 4 testované meningokokové kmeny sérotypu B.

**Reference:** 1. Souhrn údajů o přípravku Trumenba 2. Zlotnick GW, Jones TR, Liberator P, et al. The discovery and development of a novel vaccine to protect against Neisseria meningitidis serogroup B disease. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(11):5-13. 3. Folarinmi T, Rubin L, Martin SW, et al. Use of serogroup B meningococcal vaccines in persons aged ≥10 years at increased risk for serogroup B meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR.* 2015;64(22):608-612.



Pracujeme společně pro zdravější svět™

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

 **Trumenba®**  
Vakcína proti meningokokům skupiny B

TRU-2019.01.001



## Vakcinologie

### Vaccinology

Ročník (Volume) 13, 2019, číslo (Number) 3

#### Šéfredaktor (Editor-in-Chief)

prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.  
Ministerstvo zdravotnictví ČR, LF UK Hradec Králové

#### Redakční rada (Editorial Board)

MUDr. Hana Cabrnová, MBA

OSPDL, Praha

MUDr. Jitka Částková, CSc.

SZÚ, Praha

prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.

FVZ UO Hradec Králové

doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.

Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí

2. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

prof. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.

Ústav epidemiologie LF UK, Plzeň

doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D.

FVZ UO Hradec Králové

prof. MUDr. Miroslav Šplího, DrSc.

FVZ UO Hradec Králové

#### Mezinárodní redakční rada

##### (International Editorial Board)

prof. Zsófia Mészner, M.D.

Národní ústav dětského zdraví, Budapešť, Maďarsko

prof. Vytautas Usonis, M.D.

Universita Vilnius, Vilnius, Litva

#### Vědecký sekretář

prof. RNDr. Vanda Boštitková, Ph.D.

#### Odpovědná redaktorka

MUDr. Andrea Skálová

#### Vydavatel (Publisher)

Mladá fronta a. s., Mezi Vodami 1952/9

143 00 Praha 4, www.mf.cz

#### Generální ředitel

Ing. Jan Mašek

#### Ředitel Medical Services

Karel Novotný, MBA

#### Grafika a technické zpracování (DTP)

Jan Borovka

#### Korektury (Copy Editor)

Dana Gattringerová

#### Obchodní ředitelka

Ing. Kristína Kupcová, tel. 225 276 355

e-mail: kupcova@mf.cz

fax 225 276 444

#### MARKETING A DISTRIBUCE:

Ředitel výroby, marketingu, a distribuce:

Jaroslav Aujezský

Brand Manager: Petra Trojanová

#### DISTRIBUCE (Distributed by)

SEND Předplatné, spol. s r.o., Ve Zlíbku 1800/77,

hala A3, 193 00 Praha 9

tel. 225 985 225, Mobil: 777 330 370

e-mail: mf@send.cz, www.send.cz

Smluvní vztah mezi vydavatelem a předplatitelem se řídí všeobecnými obchodními podmínkami pro předplatitele. Předplatné se automaticky prodlužuje.

#### Tisk (Printed by)

GRAFOTECHNA PLUS, s. r. o.

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

Číslo bylo předáno do tisku 22. 10. 2019.

Časopis je indexován v Embase a Scopus.

Časopis je excerptován v Bibliographia Medica

Čechoslovaca.

Časopis je zařazen Radou pro výzkum, vývoj a inovace

vlády ČR na Seznam recenzovaných neimpaktovaných

periodik vydávaných v České republice.

Vydavatel nenes odpovědnost za údaje a názory

autorů jednotlivých článků.

Vydavatel a redakční rada nenesou odpovědnost

za obsah inzerátů ani jiných materiálů komerční povahy.

Současně si redakce vyhrazuje právo na drobné

stylistické úpravy článků. Reprodukce obsahu je

povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

© Mladá fronta a. s., 2019

Evidenční číslo MK ČR: E 17165

ISSN 1802-3150

Vážení čtenáři, kolegyně a kolegové,

rok se s rokem sešel a čeští vakcinologové vyrazili na tradiční výroční konferenci do Hradce Králové. Místo konání i čas 3.–5. října se nijak neodlišovaly od minulých let, pouze ročník byl do jisté míry jubilejní, a to patnáctý. Při očekávané účasti téměř pěti set registrovaných delegátů je možno konstatovat, že Česká vakcinologická společnost má již stabilní místo mezi odbornými společnostmi ČLS JEP.

V rámci programu jsme měli možnost diskutovat aktuální problematiku kontroly infekčních onemocnění nejen v České republice, ale i ve světě. Oficiálnímu zahájení konference předcházela řada satelitních symposií, která se věnovala celému spektru očkování od chřipky přes pertusi, HPV, pneumokoková onemocnění, invazivní meningokoková onemocnění až po klíšťovou encefalitidu. Oficiální část byla zahájena diskusí na téma stávající legislativa a možné úpravy očkovacího kalendáře v následujících letech. Nemalý prostor jsme věnovali i aktuálně slábnoucí epidemii spalniček včetně faktického významu odebrání statusu „measles free country“ České republice. Účastníci kongresu byli seznámeni s různými novinkami ze světa i z České a Slovenské republiky. Významným zpestřením byla návštěva Briana Deera, který má velké zásluhy v boji o objektivitu informací a vyvracení falešných zpráv zejména ve Velké Británii, kdy se jako investigativní novinář podílel na odhalení pozadí aféry Andrew Wakefielda. Jeho prezentace o fake news doprovázená dalšími sděleními na toto téma přinesla řadu informací o v současné době velmi aktuálním názorovém střetu s odpůrci očkování, zneužívajícími právě fake news k manipulování veřejnosti. V rámci konference byla diskutována i řada dalších témat, která se dotýkají očkování ve specifických situacích nebo se týkají konkrétních věkových či profesních skupin. Velkou pozornost vzbudila přednáška profesora Duška, v níž byla prezentována data o proočkovanosti u různých vakcín. Ukazuje se, že administrativní kontrola proočkovanosti nekoresponduje vždy s reálnou proočkovaností, která v posledních letech dramaticky klesá a zejména u spalniček je alarmující, neboť v některých regionech už nedosahuje ani hladiny 90 %. To je určitým mementem, které by si každý měl odnést a všichni bychom své úsilí měli napřít už nejen k udržení proočkovanosti, ale k jejímu zvýšení, abychom se vrátili v rámci Evropy na pozice, které Česká republika dlouhodobě zaujímal. Druhým poznatkem je skutečnost, že zřejmě již nazrál čas, abychom zrušili administrativní kontrolu proočkovanosti a využívali možnosti datových zdrojů, které máme k dispozici.

S přáním klidného prožití podzimu za redakční radu

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

# Předplatte si VAKCINOLOGII

a získejte jako dárek

**voucher do Národního divadla v hodnotě  
1 000 Kč ZDARMA!**



**Neváhejte! Tato nabídka platí jen do 19. 12. 2019**  
**Předplatné na rok jen za 599 Kč**



**Předplatte  
si bezpečně e-mailem**

na e-mailovou schránku

**mf@send.cz**, uveďte své **jméno** a **doručovací adresu**.

Do předmětu napište kód **MF VAK0319**.

Předplatit si můžete také **on-line** na našich  
stránkách **www.mf.cz**



**Volejte zdarma 225 985 225**

Jednoduše zavolejte své osobní údaje  
a informaci o požadovaném předplatném  
a periodiku. Uveďte kód **MF VAK0319**.

Tato akce je určena pouze pro nové předplatitele a platí do vyčerpání zásob. V případě vyčerpání zásob si vydavatel vyhrazuje právo na zaslání náhradního dárku. Dárky jsou rozesílány do 6 týdnů od obdržení platby za předplatné. Předplatitel svojí objednávkou odborného titulu potvrzuje, že je lékař/odborný pracovník ve zdravotnictví. Předplatitel bere na vědomí, že předplatné s dárkem nebo slevou nelze po dobu jednoho roku ode dne provedení objednávky vypovědět. Předplatitel dále bere na vědomí, že předplatné se automaticky prodlužuje na další období v délce jednoho roku, pokud předplatitel svým písemným oznámením adresovaným společnosti Mladá fronta a. s. nesejde, že trvá na jeho ukončení. Svojí objednávkou předplatitel potvrzuje, že s těmito dodacími podmínkami souhlasí a zavazuje se jimi řídit. Svojí objednávkou dále dává předplatitel souhlas se zařazením všech jím vyplněných osobních údajů (dále jen údaje) do databáze společnosti Mladá fronta a. s., sídlem Mezi Vodami 1952/9, Praha 4, jakožto správce, a s jejich následným zpracováním pro účely nabízení výrobků a služeb a pro účely zaslání obchodních sdělení prostřednictvím elektronických a tištěných prostředků a s tím, že údaje byly zpracovány i prostřednictvím třetích osob pověřených správcem. Bere na vědomí, že má práva dle § 11, 21 zák. č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů a o změně některých zákonů, tj. zejména že poskytnutí údajů je dobrovolné, že svůj souhlas může bezplatně kdykoli na adrese správce odvolat, že má právo přístupu k osobním údajům a právo na opravu těchto osobních údajů, blokování nesprávných osobních údajů, jejich likvidaci atd. V případě pochybností o dodržování práv správcem se může na správce obrátit a případně se s podnětem může obrátit i přímo na Úřad pro ochranu osobních údajů. Více informací a všeobecné dodací podmínky naleznete na [www.mf.cz](http://www.mf.cz)

## EDITORIAL ..... 95

### PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEW)

- Očkování jako diagnostická i léčebná metoda u primárních a sekundárních protilátkových imunodeficiencí  
 Vaccination as diagnostic and therapeutic approach in primary and secondary humoral immunodeficiencies  
*MUDr. Pavlína Králíčková, Ph.D., PhamDr. Doris Vokurková, Ph.D., MUDr. Eva Malá, prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc. .... 98*
- Očkování proti virové hemoragické horečce Ebola experimentální vakcínou rVSV-DG-ZEBOV-GP v Demokratické republice Kongo  
 Vaccination against Ebola haemorrhagic fever with experimental vaccine rVSV-DG-ZEBOV-GP in the Democratic Republic of Congo  
*prof. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D. .... 106*
- Postexpoziční profylaxe u klíšťové encefalitidy – ano, či ne?  
 Post-exposure prophylaxis against tick-borne encephalitis – yes or no?  
*doc. RNDr. Daniel Růžek, Ph.D., RNDr. Jiří Salát, Ph.D. .... 110*
- Prevence infekčních komplikací u pacientů po splenektomii  
 Prevention of infectious complications after splenectomy  
*MUDr. Radek Pohnán, Ph.D. .... 117*

### AKTUALITY (CURRENT NEWS)

- Izolace nového druhu ebola viru v Africe (Sierra Leone, Keňa) – pozitivní nález u netopýřů  
 Bombali ebolavirus in Africa (Sierra Leone, Kenya) – positive bats  
*prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc., prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D. .... 120*

### ZE ZAHRANIČNÍ LITERATURY (FROM FOREIGN LITERATURE)

- Nejde o to, zda, ale kdy a kde. Jsme připraveni?  
 “It’s a matter of when a where, not if. Are we ready?”  
*prof. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D. .... 122*

### ZPRÁVY, RECENZE, INFORMACE (NEWS, REVIEW, INFORMATION)

- Povinné očkování očima Ústavního soudu České republiky: vybrané nálezy s komentářem  
 Obligatory Vaccination in Perspective of the Constitutional Court of the Czech Republic: Selected Annotated Judgements  
*MUDr. Mgr. Daniel Thibaud, Mgr. et Mgr. Tomáš Kučera, Ph.D. .... 126*
- Informační systém hygienické služby a očkování proti rotavirovým infekcím  
 Information system of infectious diseases and vaccination against rotavirus infections  
*Prof. MUDr. Petr Pazdiora, CSc. .... 130*

### EVROPSKÁ IMUNIZAČNÍ SCHÉMATA (EUROPEAN IMMUNIZATION SCHEDULES)

- Očkovací kalendář – Slovensko, 2019  
 Immunization schedule – Slovakia, 2019  
*prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D., MUDr. Petra Polcarová .... 132*

### VAKCINOLOGICKÁ PORADNA (IMMUNIZATION COUNSELLING)

- MUDr. Dan Dražan ..... 134*

## Očkování jako diagnostická i léčebná metoda u primárních a sekundárních protilátkových imunodeficiencí

### Vaccination as diagnostic and therapeutic approach in primary and secondary humoral immunodeficiencies

MUDr. Pavlína Králíčková, Ph.D., PharmDr. Doris Vokurková, Ph.D., MUDr. Eva Malá, prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.  
Ústav klinické imunologie a alergologie Fakultní nemocnice Hradec Králové a Univerzita Karlova,  
Lékařská fakulta v Hradci Králové

#### Souhrn:

Článek předkládá základní přehled primárních a sekundárních protilátkových imunodeficiencí. Očkování, jako diagnostická metoda, hodnotí schopnost tvorby specifických protilátek na proteinový a polysacharidový antigen. Nedostatečná odpověď pak představuje důležitou podmínku pro zahájení substituční léčby imunoglobuliny. Z hlediska prevence infekčních chorob je u nemocných s protilátkovými deficiencemi indikována každoroční vakcinace proti sezonní chřipce. Živé vakcíny, s výjimkou očkování proti poliui, jsou považovány spíše za bezpečné. Neživé vakcíny jsou jednoznačně bezpečné, ale spojené se sníženou efektivitou závisující na závažnosti imunodeficiency.

**Klíčová slova:** diagnostika, imunodeficiency, imunoglobulin, očkování, substituční léčba

#### Summary:

The paper presents a basic overview of primary and secondary humoral immunodeficiencies. Vaccination used as a diagnostic method assesses the ability to generate specific antibody response both to protein and polysaccharide antigens. Insufficient specific postvaccination response serves as an important condition to initiate immunoglobulin substitution therapy. Annual prophylactic influenza vaccination is highly recommended in patients with humoral immunodeficiency. Live vaccines, with the exception of polio, are considered mostly safe. Inactive vaccines are clearly safe in humoral immunodeficiencies patients; however, their efficacy is reduced depending on the severity of the immunodeficiency.

**Keywords:** diagnostics, immunodeficiency, immunoglobulin, substitution therapy, vaccination

*Vakcinologie 2019;13(3): 98–105*

#### Úvod

Imunodeficiency obecně (ID) jsou onemocnění, která vznikají v důsledku různých závažných poruch imunitního systému. V širším pojetí se jedná o velmi heterogenní skupinu onemocnění zahrnující zvýšenou náchylnost nejen k infekcím, ale také k onemocněním alergickým, autoimunitním/dysregulačním a v neposlední řadě i onkologickým.

Podle původu lze ID rozdělit na primární a sekundární.

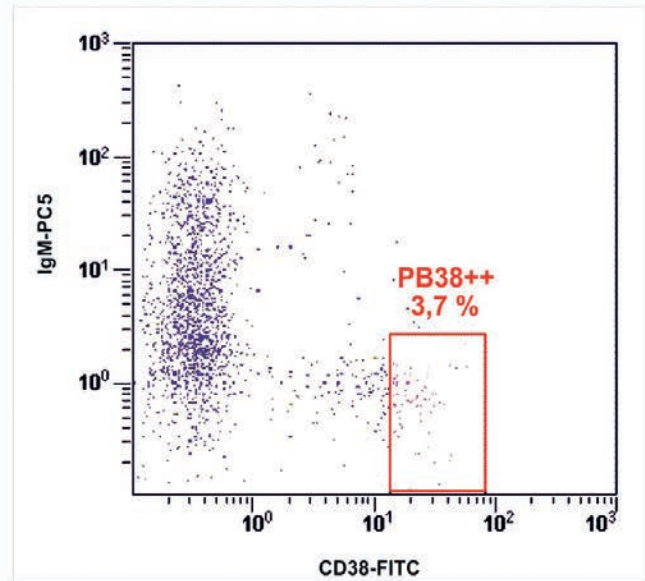
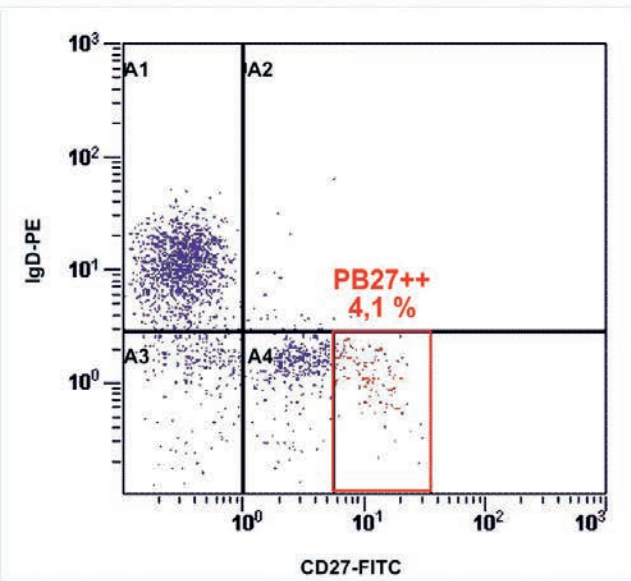
**Primární imunodeficiency (PID)** představují skupinu s více než 300 geneticky dobře definovanými vrozenými poruchami imunitního systému. S rozvojem diagnostických možností počet nově definovaných

klinických jednotek každoročně narůstá (1). Závažnost a klinická různorodost bývá závislá nejen na typu defektu, ale i na řadě dalších, ne zcela jednoznačně objasněných okolností. Nejpočetnější skupinou dle evropského registru představují převážně protilátkové imunodeficiency (2). Klinicky se projevují po 6. měsíci věku, tj. po přirozené eliminaci protilátek získaných od matky aktivním transplacentárním přenosem. Některé typy se však mohou projevit poprvé až v dospělosti. Dominují bakteriální infekce dýchacích cest (sinusitidy, bronchitidy či pneumonie) a trávicího ústrojí. Podle typu postižení se různou měrou klinicky projevují komplikace autoimunitního či dysregulačního charakteru, alergická onemocnění či nádory (3).

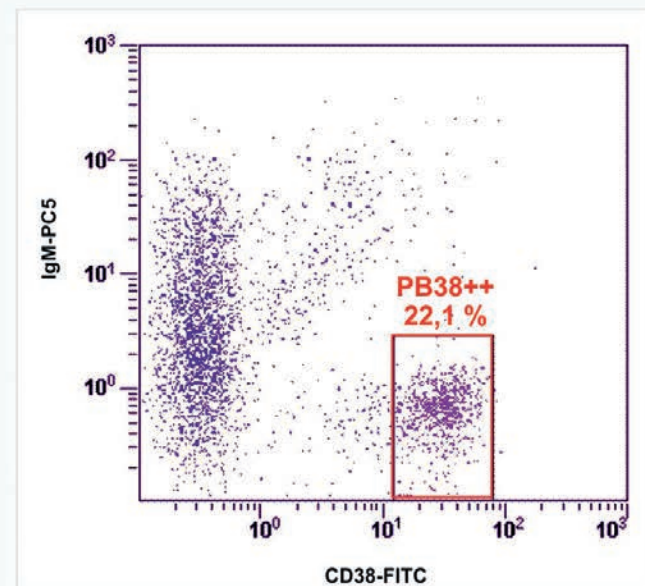
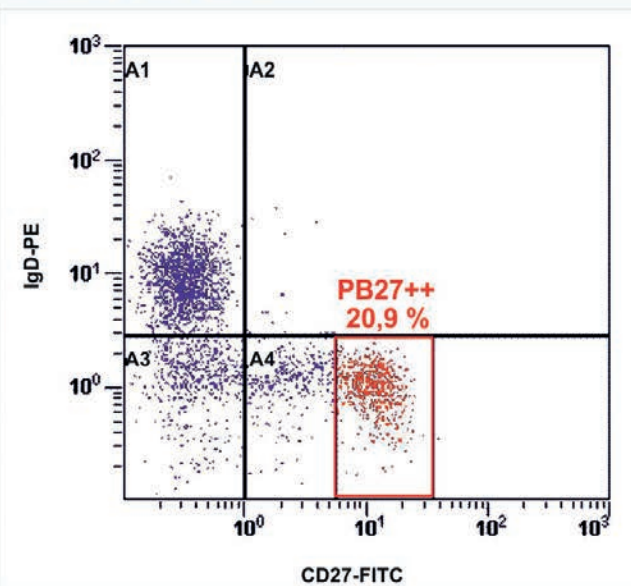
#### Nejčastější typy primárních imunodeficiencí

**Přechodná hypogamaglobulinemie v dětském věku** je charakterizovaná přechodným poklesem sérové koncentrace IgG u dětí obvykle mezi 5.–24. měsícem. Onemocnění se manifestuje po poklesu transplacentárně přenesených protilátek od matky při zpoždění vlastní tvorby. Diagnóza je vždy stanovena retrospektivně, po normalizaci hodnot, ke které dochází nejčastěji do 4. roku věku. Ve všech případech je nutné podrobné vyšetření a sledování, zda nedochází k manifestaci jiného, závažnějšího imunodeficitu. Příčina nebyla spolehlivě objasněna. Stav bývá spojen se zvýšeným výskytem infekcí dýchacích cest. Často je provázen atopií. Vakcinační

## kontrola před vakcinací



## kontrola po vakcinaci



Obr. 1 Obrázek z průtokového cytometru zobrazuje u zdravé kontroly množství plazmablastů před očkováním (A) a dále více než čtyřnásobný vzestup v den +7 (B). Lze hodnotit jako adekvátní vakcinační odezvu (PB, plazmatické buňky).

odpověď je snížena jen u menšího procenta pacientů. U závažných projevů je indikována antibiotická profylaxe a/nebo substituční léčba imunoglobuliny (4, 5).

**Selektivní deficience IgA (IgAD)** je u jedinců starších 4 let definována sérovými koncentracemi IgA nižšími než 0,07 g/l při současných koncentracích IgG a IgM nevybočujících z referenčního rozmezí, při vyloučení všech možných sekundárních příčin (6). Jedná se o nejpočetnější primární humorální imunodeficienci v bělošské populaci s odhadovanou prevalencí výskytu ca

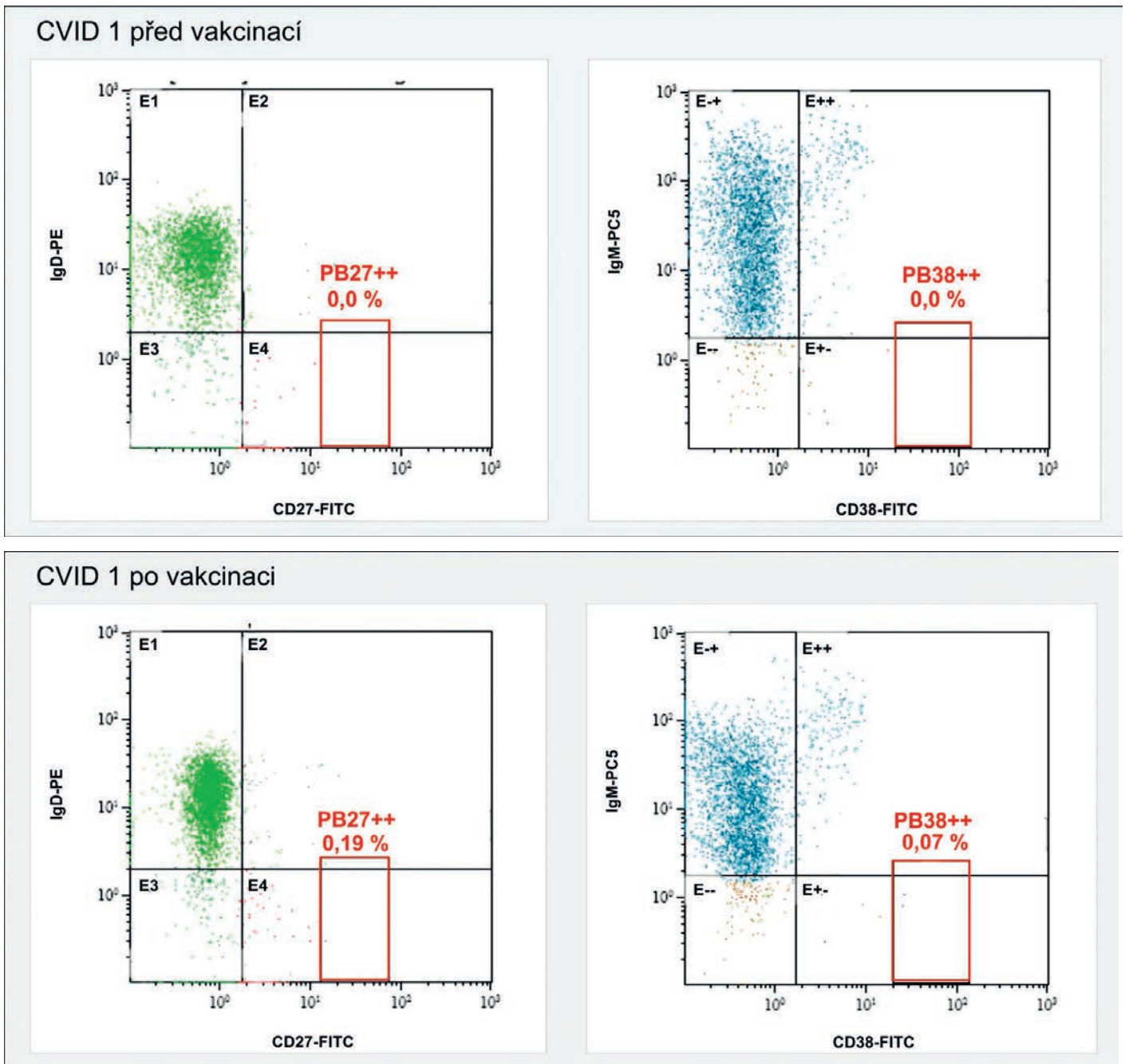
1 : 600 (7). U části nemocných se může pojit i s deficiencí podtříd IgG či postupem času přecházet do běžné variabilní imunodeficiency (CVID) (8).

Velká část pacientů bývá klinicky asymptomatických. Jindy se může onemocnění projevovat recidivujícími infekcemi dýchacích cest a gastrointestinálního traktu. Bývá nacházena i asociace s alergickými či autoimunitními komplikacemi (9).

Specifická léčba IgAD není dostupná. Podle obecně doporučených postupů na prvním místě léčíme komplikující onemocnění.

V případě recidivujících infekcí podáváme cíleně antibiotickou terapii, v některých případech lze využít dlouhodobou profylaxi. Odpověď na vakcinaci nebývá snížena.

**Selektivní deficience podtříd IgG** je diagnostikována u osob starších 7 let, trpících závažnými infekcemi, se sérovými koncentracemi IgA a IgM nevybočujícími z referenčního rozmezí a současně se hodnoty nejméně dvou podtříd IgG1-3 nacházejí pod 5. percentilem věkově odpovídající normy. Celkové IgG může být zcela v normě. Koncentrace podtříd IgG obvykle nekorelují



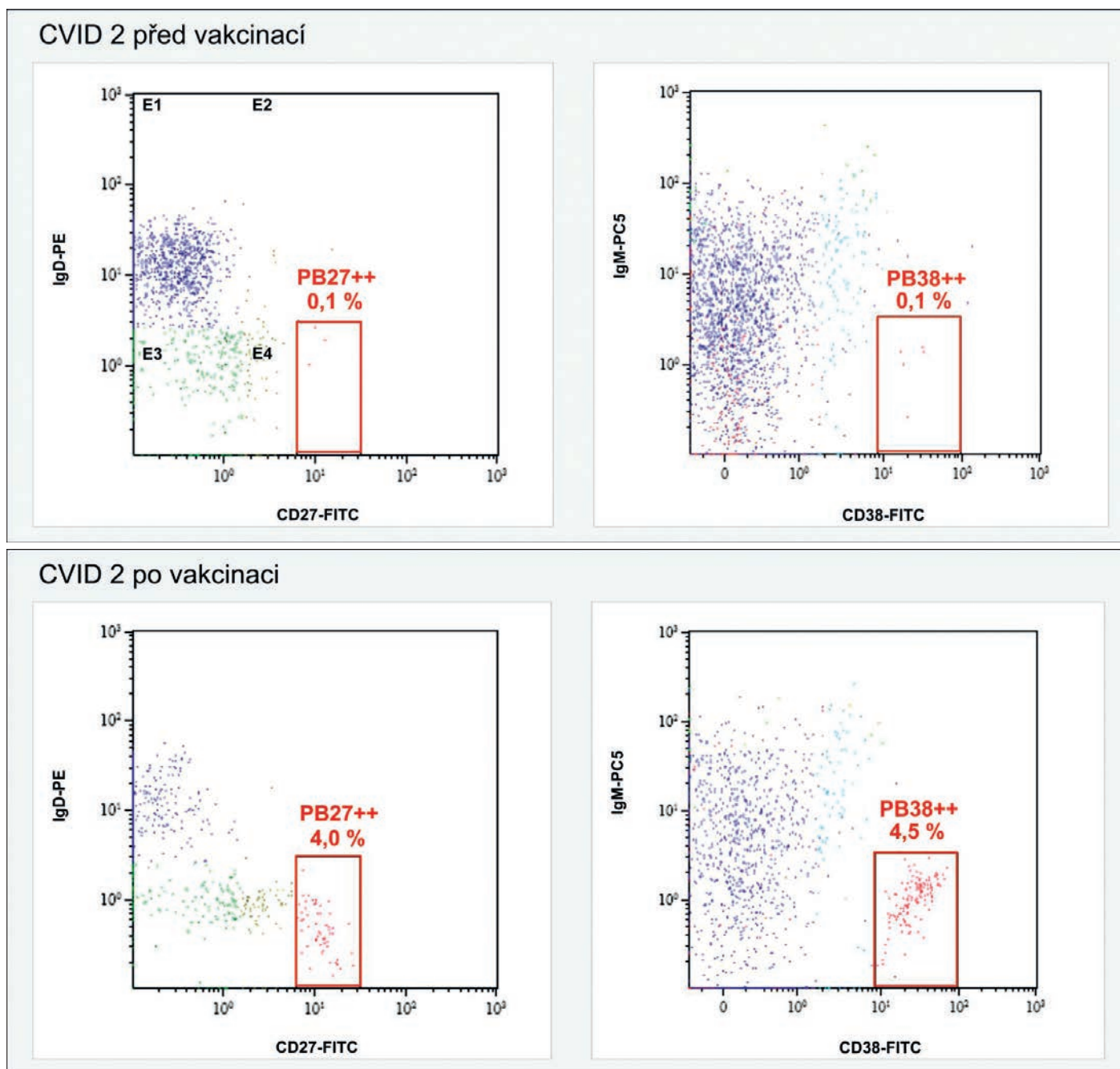
Obr 2 Obrázek z průtokového cytometru zobrazuje u nemocného s CVID množství plazmablastů před očkováním (A) a dále v den +7 (B). K vzestupu nedochází, lze hodnotit jako nedostatečnou vakcinační odezvu (PB, plazmatické buňky).

s klinickým stavem pacientů. Léčebně přichází v úvahu substituční léčba imunoglobuliny v závislosti na závažnosti klinických projevů (3, 10). Deficience se může pojít s poruchou vakcinační odpovědi, zejm. na polysacharidové antigeny (predominantně při deficitu IgG2 podtřídy). V těchto případech je vhodné doplnit i vakcinaci konjugovanými vakcínami za sledování výsledné odpovědi. Ve specifických případech lze diagnostikovat pouze izolovanou **poruchu tvorby specifických protilátek**. Diagnóza je postavena na průkazu chabé vakcinační odpovědi (11).

**Brutonova agamaglobulinemie** je způsobena mutacemi v genu kódujícího Brutonovu tyrozinovou kinázu (Btk). Jedná se o protein přenášející signály v buňkách všech hematopoetických linií, mimo T lymfocyty a NK buňky. Onemocnění je převážně vázáno na X chromozom. Při klinickém vyšetření může být pro lékaře varovným signálem nepřítomnost tonzil. Laboratorně je onemocnění charakterizováno sníženým počtem B lymfocytů v periferní krvi maximálně do 2 % lymfocytů, koncentrací imunoglobulinů ve všech třech třídách (IgG,

IgM i IgA) v séru pod hranici dvě směrodatné odchylky od průměru daného věku, nepřítomností izohemaglutininů a/nebo chabou vakcinační odpovědí. Klinicky se projevuje nejčastěji v kojeneckém a batolecím věku recidivujícími infekcemi dýchacích cest (sinusitidy, otitidy, bronchitidy, pneumonie), septickými artritidami (pyogenní, mykoplazmové), průjmy, vzácněji pyodermiemi, konjunktivitidami či meningoencefalitidou (12, 13). Delší dobu neléčené onemocnění vede ke vzniku těžkých plicních komplikací ve formě bronchiectázií a fibrózních změn. Při





Obr. 3 Obrázek z průtokového cytometru zobrazuje u jiného nemocného s CVID množství plazmablastů před očkováním (A) a dále v den +7 (B). Nízké úvodní hodnoty s následným vzestupem, avšak významně nižším než u zdravé kontroly. Lze hodnotit jako částečnou vakcinační odezvu (PB, plazmatické buňky).

vzniku encefalitidy je vždy nutno pomýšlet na enterovirovou etiologii (14). Se změnou očkovací látky proti dětské obrně, kdy již není používána Sabinova vakcína obsahující živý atenuovaný virus, se pravděpodobnost vzniku této komplikace významně snížila. Nemocní se obecně neočkují pro neschopnost adekvátní protilátkové odpovědi (15).

#### Běžná variabilní imunodeficience

Běžná variabilní imunodeficience (CVID – common variable immunodeficiency) je tvořena heterogenní skupinou onemocnění

představující klinicky významnou formu protilátkových imunodeficiencí. V klinickém obrazu dominují bakteriální infekce, zejména dolních cest dýchacích, a široké spektrum autoimunitních/dysregulačních komplikací (16). Vyskytuje se s prevalencí okolo 1 : 25 000, se stejným podílem žen i mužů. Příznaky se mohou projevit v jakémkoli věku. Jsou udávány dva vrcholy v 1. a 3. dekadě života (17).

Genetická podstata onemocnění není ve většině případů známa. Díky stále se rozvíjejícím možnostem genetického testování,

především možnosti celoxomového sekvenování, narůstá počet diagnostikovaných monogenních forem (18).

V roce 2015 byla aktualizována diagnostická kritéria, tzv. ICON (International Consensus Document). Většina nemocných má splňovat alespoň jednu formu klinické manifestace: infekce, autoimunita, lymfoproliferace. Je detekována významně snížená hodnota sérového IgG, hodnocená s ohledem na věk a získaná ze dvou měření s odstupem 3 měsíců při současném snížení alespoň jednoho dalšího izotypu IgA či

IgM. U nemocných s koncentrací IgG nad 1 g/l je jednoznačně vyžadován průkaz porušené tvorby specifických protilátek, a to vakcinací za použití T-dependentního i T-independentního antigenu. K diagnóze stačí chabá odpověď jen na jeden z nich. Musejí být vyloučeny všechny možné sekundární příčiny hypogamaglobulinemie (19).

CVID je spojeno s vysokou morbiditou a zvýšenou mortalitou. Komplikace lze rozdělit na ty, které vznikají strukturálními změnami po proběhlých infekcích (např. bronchiectázie) a jako důsledky dysregulace: autoimunitního (cytopenie, postižení kloubů, kůže, štítné žlázy, perniciozní anemie) a autoinflamatorního původu (granulomy, intersticiální postižení plic, inflamatorní postižení střeva, splenomegalie, lymfadenopatie) (16). Onemocnění je taktéž spojeno s vyšší prevalencí solidních nádorů a lymfomů (20).

Léčba infekčních komplikací na prvním místě zahrnuje doživotní substituci imunoglobuliny, podpořenou v indikovaných případech antibiotickou profylaxí. Neinfekční komplikace paradoxně vyžadují dlouhodobou imunosupresivní léčbu (21).

### Sekundární protilátkové imunodeficiencie

Sekundární imunodeficiencie (SID) vznikají v důsledku jiných onemocnění a jejich léčby. Etiologicky se liší zastoupení ve státech rozvojových a vyspělých. Zatímco v rozvojových zemích převažují faktory nutriční a infekční (např. infekce virem HIV, tuberkulóza), v zemích vyspělých převládají chronická onemocnění a deficiencie vzniklé v důsledku jejich léčby (3). Počet postižených a nákladnost léčby každoročně narůstají. Optimalizace léčebného přístupu představuje důležitou výzvu i z hlediska socioekonomického.

Významnou podskupinu tvoří sekundární protilátkové imunodeficiencie. Jedná se o stavy spojené s kvantitativním a/nebo kvalitativním nedostatkem protilátek vyvolané známou, druhotnou příčinou. Klinické projevy mohou být různě závažné, od klinicky němých až po výskyt závažných, zejména bakteriálních infekcí. Obecně lze příčiny rozdělit na poruchy spojené s porušenou tvorbou protilátek, jejich hyperkatabolismem či nadměrnými ztrátami. Přehled ukazují tabulky č. 1 a 2. Specifickou skupinu reprezentují stavy iatrogeně navozené. V některých případech mají dlouhodobý charakter a vyžadují substituční léčbu imunoglobuliny (3).

### Laboratorní diagnostika protilátkových imunodeficiencí

Při klinickém podezření na deficit protilátek by měly být v prvním kroku vyšetřeny sérové koncentrace hlavních tříd imunoglobulinů (IgG, IgA a IgM). Dle mezinárodních doporučení by tak měli činit již lékaři prvního kontaktu. Další vyšetření pak již patří do rukou klinických imunologů, ať již ambulantních či následně specializovaných center. Zahrnují vyšetření podtříd imunoglobulinů G a stanovení specifické protilátkové odpovědi (3, 22, 23). S ohledem na to, že nemocní s protilátkovými imunodeficity jsou primárně ohroženi bakteriálními infekcemi, je na místě vyšetření anamnestických sérových koncentrací protilátek proti bakteriálním antigenům. Laboratorně je nejvíce využíván vyšetření protilátek proti pneumokokovému kapsulárnímu antigenu, proti tetanu, popřípadě proti *Haemophilus influenzae typu B*. Tyto hodnoty odrážejí schopnost odpovědi na antigeny polysacharidové a proteinové povahy. U nemocných s nízkými titry je následně doporučeno vyšetřit aktuální schopnost tvorby protilátek. Ke komplexní informaci je třeba verifikovat aktuální odpověď jak polysacharidový (nezávislá na T lymfocytech), tak proteinový (závislá na správné funkci T lymfocytů) antigen. Odpověď se prakticky hodnotí porovnáním vzestupu titru protilátek před a následně za 3–4 týdny po vakcinaci. Dobrá odpověď je charakterizována minimálně čtyřnásobným

vzestupem po proteinovém antigenu a minimálně dvojnásobným po antigenu polysacharidovém. V hraničních případech je doporučováno odpověď přehodnotit po 6 měsících, zda nebyla pouze krátkodobá (24, 25). Zatímco proteinový antigen je široce dostupný ve formě očkování proti tetanu, polysacharidový antigen po nedostupnosti vakcíny Pneumo23 (Sanofi, Pasteur s. a., Lyon, Francie) byl v České republice nahrazen očkováním proti břišnímu tyfu TYPHIM Vi (Sanofi, Pasteur s. a., Lyon, Francie). Z pohledu diagnostického se jedná o vakcínu novou, a proto probíhají zpřesňující studie. První výsledky ukazují, že by se mohlo jednat o adekvátní náhradu (26, 27). Spíše pro experimentální účely je možné použít hodnocení protilátkové odpovědi pomocí detekce plazmablastů (28), které lze použít i u pacientů s probíhající substituční léčbou imunoglobuliny.

Standardně se tvorba protilátek hodnotí ve třídě IgG. Experimentálně, především při hodnocení odpovědi na pneumokokové vakcíny (anti-PCP), lze využít jako doplňkovou informaci schopnost odpovědi v dalších třídách. Jednotlivé práce ukazují na možný prognostický potenciál závažnosti protilátkového deficitu. Nemocní s CVID, u kterých byla zaznamenána snížená odpověď anti-PCP IgA, IgM či IgG2 trpěli častějšími infekcemi, zejména pneumoniemi a častěji se u nich vyskytovaly bronchiectázie, a to i přes možnou řádnou odpověď v třídě IgG (29–31).

**Tab. 1** Přehled příčin sekundárních hypogamaglobulinemií způsobených interními onemocněními

Sekundární hypogamaglobulinemie spojené s dalším onemocněním
lymfoproliferativní onemocnění
chronická lymfatická leukemie
mnohočetný myelom
ztráta proteinů střevní sliznicí (vrozené lymfangiektázie, nespecifické střevní záněty, sekundární srdeční vady či konstriktivní perikarditida)
nefrotický syndrom
abnormality lymfatického systému
stavy spojené s hyperkatabolismem bílkovin
Goodův syndrom (hypogamaglobulinemie spojená s thymomem)
těžké popáleniny
infekční onemocnění: HIV-1, HHV-4 (EBV), kongenitální infekce HHV-5 (CMV), rubeola, toxoplasmóza
malnutrice
závažná chronická onemocnění (diabetes, uremie, jaterní selhávání)
další: některé vrozené metabolické vady, součást obrazu vrozených chromozomálních aberací (trisomie 18,21, delecce 18q, monosomie 22)

### Odpověď na očkování představuje hlavní kritérium pro zahájení substituční léčby imunoglobuliny

Očkování představuje základní diagnostický postup při stanovení typu a závažnosti protilátkových imunodeficiencí s následnou indikací substituční léčby protilátkami. Dle SPC jednotlivých imunoglobulinových preparátů je plně indikována u nemocných s PID trpících vrozenou (Brutonovou) agamaglobulinemií, CVID, těžkou kombinovanou imunodeficiencí (kromě poruchy protilátek je postižena současně i složka buněčná), a dále v případě symptomatického deficitu podtříd IgG či symptomatické poruchy tvorby specifických protilátek. Jako symptomatictí se považují nemocní se závažnými či opakujícími se bakteriálními infekcemi (zejména sinusitidami, bronchitidami či pneumoniemi). Virové infekty či jiné infekce horních cest dýchacích nejsou k substituční léčbě indikovány. V případě substituční léčby SID nepanují jednotná pravidla a poměrně často se liší klinická praxe v jednotlivých zemích od předpisů SPC různých přípravků, které v této indikaci doporučují léčbu zahájit pouze u symptomatických nemocných s chronickou lymfatickou leukémií či mnohočetným myelomem po selhání antibiotické (lépe profylaktické) léčby a event. při selhání pneumokokové vakcinace. Tato kritéria však nepokrývají velké procento nemocných s jinými druhy závažných sekundárních protilátkových imunodeficiencí, především těch, které byly navozeny deplecí B-lymfocytů. Navíc různá SPC se od sebe navzájem taktéž liší. Z těchto důvodů EMA (European Medicines Agency) uvedla v platnost od 1. 1. 2019 sjednocující pravidla. Substituční léčba imunoglobuliny je jednoznačně doporučena u nemocných se SID bez ohledu na věk a původ imunodeficitu, kteří prodělali závažné nebo opakující se infekce při nedostatečné efektivitě antimikrobní léčby a současně mají prokázanou poruchu tvorby specifických protilátek nebo mají hodnotu sérového IgG nižší než 4 g/l. Za porušenou tvorbu specifických protilátek je považována situace, kdy po vakcinaci polysacharidovým a současně i proteinovým antigenem dojde méně než k dvojnásobnému vzestupu titru protilátek (32).

### Očkování jako léčebně-preventivní opatření u nemocných s protilátkovými imunodeficiencemi.

U nemocných s částečně zachovalou reziduální tvorbou protilátek (různé formy

**Tab. 2** Přehled příčin sekundárních hypogamaglobulinemií indukovaných léky

Sekundární hypogamaglobulinemie indukovaná léky
kortikosteroidy
mykofenolát mofetil
cyklofosfamid
antiCD20 (rituximab, obinutuzumab, ofatumumab), anti CD19 (blinatumumab)
antiBAFF (B cell activating factor) (belimumab)
další biologická léčiva (imatinib, dasatinib, atacicept)
antiepileptika (carbamazepin, phenytoin, valproát, lamotrigin)
sulfasalazin
metotrexát
clozapin
další léčiva: soli zlata, D-penicilamin, azathioprin, antimalarika, chlopromazin, fludarabin, melfalan a další chemoterapeutika, captopril, fenclufenac

hypogamaglobulinemie) je možné provádět očkování neživými vakcínami bez omezení s tím, že je nezbytné počítat s pravděpodobnou sníženou intenzitou odpovědi. Tam, kde je metodika laboratorně dostupná, je proto vhodná kontrola. U nemocných podstupujících substituční léčbu imunoglobuliny je výhodné vakcinaci načasovat uprostřed mezi jednotlivými podáními. Tam, kde není přítomna reziduální tvorba protilátek (agamaglobulinemie), nemá aktivní imunizace význam pro neefektivitu. Živé vakcíny jsou považovány spíše za bezpečné. Pouze menší část odborné společnosti nabádá k opatrnosti. Výjimku tvoří jednoznačný zákaz použití živé poliovakcíny, a to včetně vakcinace rodinných příslušníků (15). Mohlo by dojít nejen k dlouhodobému vylučování vakcinačního kmene, ale i závažným klinickým projevům, jako jsou akutní paralýza či meningoencefalitida, s popsány úmrtími (33). U dětí s přechodnou hypogamaglobulinemií by nemělo být očkování odkládáno, ve většině případů byla zaznamenána zcela neporušená odpověď (5, 34)

Obecně je doporučováno pravidelně provádět vakcinaci proti sezónní chřipce, s ohledem na její potenciální závažnost a riziko komplikací. Hodnocením vakcinačního potenciálu u nemocných s CVID se doposud zabývalo jen malé množství studií na malém počtu účastníků. I když jsou data poměrně konfliktní, význam by mohla mít především buněčná odpověď na vakcinaci, kdy byla prokázána pozitivní odpověď ve dvou ze tří studií (35–37). Protilátková odpověď je jednoznačně snižena. Největší doposud publikovaná studie Gardulfová a kol. zahrnovala 48 nemocných. Zjistila pozitivní protilátkovou odpověď (prokázanou hemaglutinační

inhibičním testem, cutt-off více než, či rovno 1 : 40) u 16 % účastníků, preferenčně u nemocných s fenotypem dle EUROCLASS SmB-Tr norm21norm, tj. s více než 1 % B lymfocytů, méně než 2 % „class-switch“ B lymfocytů, méně než 10 % CD21“low“ B lymfocytů a méně než 9 % „transitional“ B lymfocytů. Vakcinace probíhala včetně boostrovací dávky s odstupem 1 měsíce (38).

Obdobná studie menšího rozsahu proběhla v minulých letech i na našem pracovišti. Cílem práce bylo ozřejmit možný potenciál vakcinace proti sezónní chřipce mezi nemocnými s CVID. Účastnilo se celkem 11 nemocných s CVID léčených pravidelnou substituční léčbou imunoglobuliny a 11 zdravých kontrol (osob neočkovaných v dané sezoně). Odpověď na vakcínu (Preflucel, Baxter, Praha, Česká republika) byla zjišťována v periferní krvi dle schopnosti tvorby plazmablastů (CD19+IgD-CD27++CD38++) den 0 a +7 po vakcinaci pomocí průtokové cytometrie. Jako pozitivní odpověď byl hodnocen čtyřnásobný vzestup počtu plazmablastů v periferní krvi (obr. 1–3). U nemocných s CVID bylo revakcinační množství plazmablastů signifikantně nižší ( $p < 0,01$ ) než u zdravých kontrol. Jejich vzestup po vakcinaci byl v obou skupinách velmi variabilní. Celkem jsme zaznamenali 5/11 pozitivních odpovědí mezi nemocnými s CVID a 9/11 pozitivních odpovědí mezi zdravými dobrovolníky. I když se jednalo svým rozsahem o malý soubor, výsledky naznačují, že někteří nemocní s CVID mohou mít potenciálně prospěch z vakcinace proti chřipce i díky částečně zachovalé protilátkové odpovědi (39).

Mezi často kladené dotazy našich nemocných s protilátkovými imunodeficity, kteří

podstupují pravidelnou substituční léčbu plnými dávkami, patří i otázka očkování při cestách do rizikových zemí. Odpověď není jednoduchá. Bohužel žádný výrobce imunoglobulinových preparátů neuvádí množství obsažených protilátek proti těmto onemocněním. Lze však předpokládat, že bude nedostatečné. Nemocné lze očkovat se všemi omezeními uvedenými výše.

Vakcinace u sekundárních protilátkových imunodeficitů představuje nejen základní diagnostický postup, který usnadňuje rozhodnutí o zahájení substituční léčby imunoglobuliny u symptomatických nemocných (40–42), ale je i důležitou součástí preventivních opatření před výskytem závažných, především pneumokokových infekcí a infekcí způsobených virem chřipky, i přes prokázanou sníženou efektivitu (43).

U nemocných s SID je situace ještě méně přehledná než u PID. Intenzita protilátkové odpovědi závisí na typu onemocnění a jeho léčbě. U nemocných s chronickou lymfatickou leukémií, bez rozdílu stadia a předléčenosti, byla opakovaně popsána snížená vakcinační odpověď, zejména na pneumokokovou polysacharidovou vakcínu, která se pohybovala v rozmezí 0–22 % (40–42) se zvýšením odpovědi na 35–47 % při použití konjugované vakcíny (41). Pozitivní odpověď na konjugovanou vakcínu *Haemophilus influenzae typ b* byla zaznamenána u 27 až 43 % (40, 41), a u 24–65% na tetanický toxoid (40, 42). Obdobná situace byla popsána i u nemocných s mnohočetným myelomem. Snížená odpověď byla zaznamenána zejména u nemocných léčených kombinovanou léčbou v porovnání s alkylačními látkami (44). Ze 60 nemocných vakcinovaných 23valentní pneumokokovou vakcínou před autologní transplantací kmenových buněk odpověděla jedna třetina, s jasným vztahem mezi stadiem choroby a odpovědí (45).

Klinická doporučení u dospělých nemocných s hematologickými malignitami doporučují každoroční očkování proti chřipce (s výjimkou nemocných, kterým je podávána B-depleční terapie či podstupují intenzivní chemoterapii). Očkování proti pneumokokům má být podáno u nově diagnostikovaných nemocných, v prvním sledu konjugovaná 13valentní vakcína následovaná v ideálním stavu minimálně za 8 týdnů polysacharidovou 23valentní vakcínou. Živé vakcíny jsou kontraindikovány. Očkovat dále nemocného lze 3 měsíce od ukončení chemoterapie, v případě B-depleční léčby pak minimálně za 6 měsíců (15).

## Závěr

Vakcinace nemocných s protilátkovými imunodeficiencemi má dva rozměry, diagnostický a léčebný. Na základně schopnosti tvorby protilátek je určována závažnost poruchy a indikována substituční léčba imunoglobuliny. Jako jediné paušálně doporučené očkování je očkování proti sezónní chřipce. Použití neživých vakcín u primárních i sekundárních imunodeficiencí není omezeno, naopak bývá v řadě případů prospěšné, vždy závisí na individuálním posouzení.

## Literatura:

1. Picard C, Gaspar BH, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* 2018;38(1):96–128.
2. Gathmann B, Binder N, Ehl S, Kindle G. ESID Registry Working Party. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. *Clin Exp Immunol* 2012;167(3):479–491.
3. Bartůňková J, Šedivá A, Janda A. Imunodeficiency. Praha: Grada 2007.
4. Justiz Vaillant AA, Wilsin AM. Transient hypogammaglobulinemia of infancy. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2019.
5. Ameratunga R, Ahn Y, Steele R, Woon ST. Transient hypogammaglobulinaemia of infancy: many patients recover in adolescence and adulthood. *Clin Exp Immunol* 2019. doi: 10.1111/cei.13345. [Epub ahead of print]
6. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999;93(3):190–197.
7. Wang N, Hammarström L. IgA deficiency: what is new? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12(6):602–608.
8. Aghamohammadi A, Mohammadi J, Parvaneh N, Rezaei N, Moin M, Espanol T, et al. Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;147(2):87–92.
9. Jorgensen GH, Gardulf A, Sigurdsson MI, et al. Clinical symptoms in adults with selective IgA deficiency: a case-control study. *J Clin Immunol* 2013;33(4):742–747.
10. Abrahamian F, Agrawal S, Gupta S. Immunological and clinical profile of adult patients with selective immunoglobulin subclass deficiency: response to intravenous immunoglobulin therapy. *Clin Exp Immunol* 2010;159(3):344–350.
11. Carr TF, Koterba AP, Chandra R, et al. Characterization of specific antibody deficiency in adults with medically refractory chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25(4):241–244.
12. Chun JK, Lee TJ, Song JW. Analysis of clinical presentations of Bruton disease: a review of 20 years of accumulated data from pediatric patients at Severance Hospital. *Yonsei Med J* 2008;49(1):28–36.
13. Pařízková E, Rozsival P, Freiburger T, Komárek D. X-vázaná hypogammaglobulinemie (Brutonova nemoc

– tři kazuistiky a molekulárně genetické studie jejich rodin 2004;(3):199–222.

14. Ochs HD, Smith CI. X-linked agammaglobulinemia. A clinical and molecular analysis. *Medicine (Baltimore)* 1996;75(6):287–299.
15. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58(3):309–318.
16. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood* 2012;119(7):1650–1657.
17. Odnoletkova I, Kindle G, Quinti I, et al. The burden of common variable immunodeficiency disorders: a retrospective analysis of the European Society for Immunodeficiency (ESID) registry data. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13(1):201.
18. Bogaert DJA, Dullaers M, Lambrecht BN. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? *J Med Genet* 2016;53(9):575–590.
19. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4(1):38–59.
20. Kralickova P, Milota T, Litzman J, et al. COVID-Associated Tumors: Czech Nationwide Study Focused on Epidemiology, Immunology, and Genetic Background in a Cohort of Patients With COVID. *Front Immunol* 2018;9:3135.
21. Králíčková P, Kubcová Š, Kočová E, et al. Successful rituximab treatment of granulomatous/lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency. *Epidemiol Mikrobiol Immunol* 2018;67(3):142–148.
22. Bartůňková J, Paulík M. Vyšetřovací metody v imunologii. Praha: Grada 2005.
23. de Vries E. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol* 2012;167(1):108–119.
24. Orange JS, Ballou M, Stiehm ER, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(3):1–24.
25. Daly TM, Hill HR. Use and clinical interpretation of pneumococcal antibody measurements in the evaluation of humoral immune function. *Clin Vaccine Immunol* 2015;22(2):148–152.
26. Guevara-Hoyer K, Gil C, Parker AR, et al. Measurement of Typhim Vi IgG as a Diagnostic Tool to Determine Anti-polysaccharide Antibody Production Deficiency in Children. *Front Immunol* 2019;10:654.
27. Parker AR, Bradley C, Harding S. Measurement and interpretation of Salmonella typhi Vi IgG antibodies for the assessment of adaptive immunity. *J Immunol Methods* 2018;459:1–10.
28. Chovancova Z, Kralickova P, Pejchalova A, et al. Selective IgM Deficiency: Clinical and laboratory features of 17 patients and a review of the literature. *J Clin Immunol* 2017;37(6):559–574.
29. Cavaliere FM, Milito C, Martini H, et al. Quantification of IgM and IgA Anti-Pneumococcal Capsular Polysaccharides by a New ELISA Assay: a Valuable Diagnostic and Prognostic Tool for

Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2013;33(4):838–846.

30. van Kessel DA, van Velzen-Blad H, van den Bosch JMM, Rijkers GT. Impaired pneumococcal antibody response in bronchiectasis of unknown aetiology. *Eur Respir J* 2005;25(3):482–489.

31. Parker A, Irure Ventura J, et al. Measurement of the IgG2 response to Pneumococcal capsular polysaccharides may identify an antibody deficiency in individuals referred for immunological investigation. *J Immunoassay Immunochem* 2017;38(5):514–522.

32. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-smpc-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-smpc-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-5_en.pdf)

33. Shaghghi M, Soleyman-Jahi S, Abolhassani H, et al. New insights into physiopathology of immunodeficiency-associated vaccine-derived poliovirus infection; systematic review of over 5 decades of data. *Vaccine* 2018;36(13):1711–1719.

34. Jeseňák M, Košťuriak R, Petivičová O, Urbančíková I. Očkovanie pacienta s imunitne podmieneným ochorením a praxi praktického lekára: pacient s alergickými chorobami. *Vakcinologie* 2015;9(3):119–126.

35. van Assen S, de Haan A, Holvast A, et al. Cell-mediated immune responses to inactivated trivalent influenza-vaccination are decreased in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2011;141(2):161–168.

36. Hanitsch LG, Löbel M, Mieves JF, et al. Cellular and humoral influenza-specific immune response upon vaccination in patients with common variable immunodeficiency and unclassified antibody deficiency. *Vaccine* 2016;34(21):2417–2423.

37. Pedersen G, Halstensen A, Sjørusen H, et al. Pandemic influenza vaccination elicits influenza-specific CD4+ Th1-cell responses in hypogammaglobulinaemic patients: four case reports. *Scand J Immunol* 2011;74(2):210–218.

38. Gardulf A, Abolhassani H, Gustafson R, et al. Predictive markers for humoral influenza vaccine response in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142(6):1922–1931

39. Vokurková D, Králíčková P, Malá E, et al. Vakcinační odpověď na chřipkovou vakcínu u nemocných s běžnou variabilní imunodeficiencí (CVID) zjišťovaná pomocí tvorby plazmablastů v periferní krvi. *Alergie* 2012;14(2):78–78.

40. Hartkamp A, Mulder AH, Rijkers GT, et al. Antibody responses to pneumococcal and haemophilus vaccinations in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine* 2001;19(13-14):1671–1677.

41. Sinisalo M, Vilpo J, Itälä M, et al. Antibody response to 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine* 2007;26(1):82–87.

42. Sinisalo M, Aittoniemi J, Oivanen P, et al. Response

to vaccination against different types of antigens in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2001;114(1):107–10.

43. Griffiths H, Lea J, Bunch C, Lee M, Chapel H. Predictors of infection in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Clin Exp Immunol* 1992;89(3):374–347.

44. Schmid GP, Smith RP, Balth AL, et al G. Antibody response to pneumococcal vaccine in patients with multiple myeloma. *J Infect Dis* 1981;143(4):590–597.

45. Hinge M, Ingels HAS, Slotved H-C, Mlle I. Serologic response to a 23-valent pneumococcal vaccine administered prior to autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *APMIS* 2012;120(11):935–490.

**MUDr. Pavlína Králíčková, Ph.D.**

Ústav klinické imunologie a alergologie  
Fakultní nemocnice Hradec Králové

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

e-mail: pavlina.kralickova@fnhk.cz

## Očkování proti virové hemoragické horečce Ebola experimentální vakcínou rVSDG-ZEBOV-GP v Demokratické republice Kongo

### Vaccination against Ebola haemorrhagic fever with experimental vaccine rVSDG-ZEBOV-GP in the Democratic Republic of Congo

prof. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Hradec Králové, Univerzita obrany Brno, Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové, Česká republika

#### Souhrn:

Epidemie virové hemoragické horečky vyvolaná virem Ebola kmen Zaire v Demokratické republice Kongo (DRK) pokračuje od roku 2018 do současnosti. Dle nejnovějších údajů amerického CDC (Centers for Disease Control and Prevention) v Atlantě, pro situaci v DRK, nakazí jedna infikovaná osoba dvě až čtyři další. Rychlost přenosu viru se pohybuje mezi 10–12 dny. Inkubační doba trvá okolo dvou týdnů. Nejčastějším způsobem přenosu je přímý kontakt s nemocným nebo jeho tělními tekutinami. Patogenita viru je 67 % (na konci září 2019 bylo nakaženo 3 157 osob, z nichž 2 108 zemřelo). Prstencová očkovací strategie rekombinantní vakcínou rVSDG-ZEBOV-GP probíhá a přináší výsledky, nicméně v důsledku nemožnosti dohledat veškeré kontakty s nemocným (vojenské konflikty) a rezistenci části obyvatelstva vůči očkování a práci zdravotnických týmů, se nedaří epidemii zastavit.

**Klíčová slova:** virová hemoragická horečka, Ebola, Demokratická republika Kongo, západní Afrika, očkování, rekombinantní vakcína rVSDG-ZEBOV-GP

#### Summary:

The epidemic of viral haemorrhagic fever caused by the Ebola virus Zaire strain in the Democratic Republic of Congo (DRC) has continued since 2018 to the present. According to the latest Center for Disease Control and Prevention (CDC) data for the DRC situation, one infected person infects two to four others. The transfer speed is between 10–12 days. Incubation period lasts about two weeks. The most common mode of transmission is direct contact with the patient or their body fluids. The pathogenicity of Zaire EBOV virus is recently 67 % (by the end of September 2019 the number of infected patients has been 3 157, 2 108 have died). The ring vaccination strategy using the recombinant rVSDG-ZEBOV-GP vaccine is ongoing and brings results. However, given the inability to trace all contacts with the patient (eg. due to military conflicts) and the resistance towards vaccination and medical teams among part of the population, the epidemic has not been stopped.

**Key words:** viral hemorrhagic fever, Ebola, Democratic Republic of Congo, West Africa, vaccination, recombinant vaccine rVSDG-ZEBOV-GP

*Vakcinologie 2019;13(3): 106–109*

#### Úvod

17. července 2019 označil ředitel Světové zdravotnické organizace, na základě doporučení ze strany International Health Regulations Emergency Committee situaci v DRK, vzhledem k pokračující epidemii virové hemoragické horečky Ebola jako Public Health Emergency of International Concern (PHEIC).

Důvody tohoto opatření jsou podloženy podrobnou analýzou, ze které vychází i předpoklad vysoké pravděpodobnosti pokračujícího rozšiřování onemocnění do nových lokalit jak v DRK, tak i v přeshraničních oblastech. Naopak globální nebezpečí (zavlečení infekce mimo africký kontinent) je hodnoceno jako nízkorizikové (jak z hlediska amerického CDC, tak z hlediska Světové

zdravotnické organizace WHO). WHO přes pokračující očkovací kampaň očekává v následujících týdnech další navýšení počtu nemocných.

#### Charakteristika situace v DRK

Ebola se v DRK objevila v posledních čtyřiceti letech již podesáté. Ve většině případů se virus šířil v relativně odlehklých a izolovaných oblastech malých vesnic, s nízkou hustotou obyvatelstva a nákaza byla postupně zvládnuta a zastavena (1, 2).

V současnosti probíhající epidemie Eboly v DRK je první epidemií, která se vyskytuje v aktivní válečné zóně, v oblastech s hustým osídlením, a dostává si již i do větších městských aglomerací, což sebou nese množství negativních důsledků (1, 3).

V DRK se šíří vysoce nebezpečný virový kmen Zaire (EBOV-Zaire) Eboly, vyznačující se obvykle mortalitou mezi 60–90%. CDC udává v rámci současné epidemie mortalitu blízkou 100 % (CDC, Golden Lectures, červenec 2019).

Centrum této vysoce nebezpečné nákazy v DRK se nachází v nestabilních provinciích North Kivu a Ituri. První nemocní zde byli zachyceni v 31. týdnu minulého roku (2018). O více než půl roku později, k 19. červenci 2019, se již jednalo o 17 lokalit včetně větších měst v distriktu North Kivu, a 8 lokalit a měst v distriktu Ituri. Celkem bylo k tomuto datu laboratorně potvrzeno 2 428 nemocných, z nichž 1 698 osob zemřelo (4, 5, 11).

Práci zdravotnických pracovníků v těchto oblastech komplikuje velké množství aktivně bojujících rebelů a militantních

skupin. Jedny z nejmilitantnějších Mai-Mai (okolo 30 000 členů), stejně jako Allied Democratic Forces a Islamic Terrorist Group, jsou aktivní právě v oblastech měst a vesnic, které jsou nejvíce Ebolou zasaženy (hranice DRK a Rwandy, North Kivu, South Kivu). Konstantně brání zdravotnickým týmům v těchto oblastech pracovat. Členové organizace Lékaři bez hranic a jejich zdravotnická centra čelí ozbrojeným útokům, zdravotníci jsou ohrožováni na životech a infikovaní izolovaní pacienti jsou často „osvobozeni“ a vracejí se zpět svých domovů.

V důsledku této situace je místní obyvatelstvo dlouhodobě traumatizováno. Lidé jsou kontinuálně v pohybu, na útěku – jedná se přibližně o milion osob. Mnozí mají zkušenost či pocítili důsledky genocidy ve Rwandě (1994) a vyznačují se zcela zásadní nedůvěrou k jakýmkoli úřadům a jejich nařízením. Tito lidé nevěří autoritám, nevěří pomoci ze zahraničí, odmítají docházet do zdravotnických center, odmítají očkování (více než 40 % obyvatelstva v nejvíce zasažených oblastech). WHO se snaží analyzovat a pochopit lokální situaci za pomoci místních a zahraničních sociologů a antropologů (v zasažené oblasti se hovoří dvaceti různými dialekty).

Tato situace je hlavním viníkem faktu, že přestože jsme dosud nikdy neměli tolik zdravotnických prostředků k potlačení epidemie Eboly, incidence onemocnění se za sledované období září 2018 – březen 2019 více než zdvojnásobila a čísla i nadále rostou. U vysokého počtu nově diagnostikovaných onemocnění nelze v důsledku nepřehledné válečné situace a pohybu velkých počtů lidí

dohledat všechny kontakty. Tím pádem se infekce šíří dále. V tuto chvíli již i mimo izolované vesnice venkova, do hustě obydlených území a měst (6, 15, 16).

Z hlediska epidemiologů se v DRK nebyvale navyšuje i počet jednotlivých epidemií Eboly (záznamy od roku 1976, kdy byl virus detekován). Důvody jsou velmi pravděpodobně důsledkem lidské činnosti. Jako nejčastější je uváděna likvidace tropického pralesa, v důsledku těžby nerostného bohatství země. V DRK se nachází více než 60 % světových zásob kobaltu, strategické suroviny pro výrobu baterií elektromobilů. Skrývka, těžba dřeva, napomáhají bližším kontaktům obyvatelstva s divokými potenciálně infikovanými zvířaty (kaloni, šimpanzi, gorily, lesní antilopy, dikobrazi a hlodavci). Zvyšuje se pravděpodobnost infekce novými nebezpečnými nákazami člověka, s vysokým epidemickým, eventuálně pandemickým potenciálem (7).

Domorodé obyvatelstvo preferuje lov a konzumaci masa divoké zvěře (bushmeat), nejen tepelně upraveného (tepelná úprava virus Eboly ničí), ale bohužel i syrového nebo v sušeném stavu. Prodej bushmeat je pro místní nejsnazším a nejrychlejším způsobem získání peněz, a ačkoliv jde o ilegální činnost, je rozšířena prakticky po celé zemi. Lov divokých zvířat se realizuje nejčastěji pomocí pastí (opice). V oblasti, ve které leží DRK, se ročně uloví a rozprodá okolo 6 milionů tun masa divoké zvěře (bylo zachyceno i maso slonů). Bez zajímavosti v kontextu s problémem Eboly není i fakt, že ročně je okolo 90 000 kilogramů masa těchto divokých zvířat ilegálně dopraveno a prodáno v USA

(PASA – Pan African Sanctuary Organization) (7, 14).

Současné šíření infekce vyvolává obavy zdravotnických pracovníků z rozšíření nákazy do sousedících států Ugandy, Rwandy a jižního Súdánu. Podle studie shrnující tuto problematiku jsou třeba nová pravidla a především strategie v globálním měřítku (8).

12. června 2019 informovalo ministerstvo zdravotnictví v Ugandě o třech laboratorně potvrzených případech Eboly v oblasti Kasese (Uganda). Dvě osoby zemřely v Ugandě, jedna zemřela v průběhu repatriace zpět do DRK.

11. července 2019 se objevily symptomy Eboly u konžského rybáře na návštěvě v Ugandě. Muž odcestoval zpět do DRK, do města Beni. Zde kontaktoval zdravotnický tým, do 24 hodin byl laboratorně diagnostikován jako Ebola pozitivní, 15. července 2019 zemřel. Bylo dohledáno přes sto kontaktů jak v DRK, tak v Ugandě.

Přestože jde již o desátou epidemii Eboly, ukázalo se, že nelze stavět na zkušenostech, poučení a znalostech místního obyvatelstva z předchozích epidemií. Informovanost o nemoci jako takové, protiepidemických opatřeních, stejně jako o hygienických návycích, a to nejen mezi obyvatelstvem, ale i mezi místními zdravotníky je velmi nízká. Je tedy nutné neustále pokračovat v osvětových aktivitách (8–10, 11, 17).

### Stabilita a senzitivita viru Ebola

Virus Eboly patří mezi obalené viry (enveloped virus). To znamená, že jeho jádro je obklopeno/obaleno lipoproteínem, coby vnější vrstvou. Obecně lze říci, že obalené viry jsou podstatně citlivější na různé fyzikální a chemické vlivy. Rychleji podléhají v důsledku jejich působení destrukci než viry neobalené.

Virus Eboly je vysoce citlivý na vysoké teploty, UV světlo, gamma záření. Spolehlivě ho ničí vystavení 60 °C a více po dobu 60 minut nebo zahřátí na 72–80 °C po dobu 30 minut, stejně jako ponoření infikovaného materiálu do vařící se vody na dobu pěti minut. V nemocnicích je doporučován autoklávací cyklus pro 121 °C po dobu 30 minut, kde ale musí být zahrnuta kontrola potvrzující, že cyklus proběhl správně.

Další efektivní možností je spalování, využitelné obzvláště v případech velkého množství kontaminovaného materiálu, nebo jednotlivých předmětů velkého objemu (matrace).



Obr. 1 Patrolující vojenská hlídka Spojených národů a Stabilizační mise v DRK na cestě mezi Beni a Manginou v North Kivu oblasti (<https://www.vox.com>)

Virus Eboly lze velmi dobře inaktivovat chemicky – spolehlivě fungují detergenty, bělidla obsahující chlornan sodný, rozpouštědla, alkoholové roztoky, amoniak, aldehydy, halogeny, fenoly, peroxidy, kvarterní amoniové sloučeniny.

Fischer et al. (2015) experimentálně ověřili stabilitu Eboly viru na různých površích vyskytujících se v zařízeních pro péči o Ebola pacienty (Ebola Treatment Unit/ETU). Testovali kovové materiály, plasty a Tyvek (ochranný oděv). Dále studovali schopnost přežít viru v kapalném prostředí (voda, krev) a zjistili, že virus je schopen přežít v řádu dnů. Bez zajímavosti nejsou výsledky, kdy ve vodě teplé 21 °C byl virus schopen zůstat aktivní po dobu 6 dnů, zatímco ve vodě teplé 27 °C dny tři (18).

#### Vakcína rVSDG-ZEBOV-GP a průběh očkovací kampaně v DRK

Vakcína rVSV-ZEBOV-GP obsahuje živé viry vesikulární stomatitidy (VSV), které jsou geneticky upraveny a nesou plasmid kódující virový povrchový glykoprotein Eboly viru kmene Zaire. Vakcína není dosud registrována a je tedy podávána pouze v rámci testovacího protokolu (Expanded Access/Compassionate Use Protocol). Tento protokol byl navržen a odsouhlasen skupinou SAGE (Strategic Advisory Group of Experts on Immunization) (12).

V minulosti byla tato vakcína podána 16 000 dobrovolníkům v rámci několika vakcinačních studií, které proběhly v Africe, Evropě a USA. V tuto chvíli je používána v DRK. Očkování zde probíhá prstencovým způsobem (ring vaccination). Jedná se o metodický přístup, který byl poprvé použit při eradikaci pravých neštovic v minulém století. Jeho princip spočívá nikoli v plošném očkování, ale je založen na identifikaci a očkování diagnostikovaných a laboratorně potvrzených pacientů (index case) s Ebolou a vyhledání jejich kontaktů a kontaktů těchto primárních kontaktů. Často jde o rodinné příslušníky, sousedy, kolegy nebo přátele nemocného. Právě tyto lidé tvoří zmiňovaný „prsteneček“. Zároveň jsou očkováni zdravotničtí pracovníci, kteří přicházejí do styku s nemocnými a hrozí jim tak vysoké riziko nakažení (12).

Definice (CDC) charakterizuje kontakty jako takové osoby, které žijí posledních minimálně 21 dnů (maximální hodnota inkubační doby) v té samé domácnosti jako nemocná osoba. Dále jde o osoby,

kteří navštívili pacienta poté, co se u něj objevily symptomy onemocnění. Stejně jako osoby, které byly v blízkém fyzickém kontaktu s tělem nemocného, jeho tělními tekutinami, jeho povlečením, oblečením, osobními předměty. Kontakty kontaktů jsou definovány jako sousedé, členové rodiny nebo vzdálenější příbuzenstvo, kteří žijí v blízké vzdálenosti, dále sem spadají všechny další osoby, které se dostaly do kontaktu s nemocným (13).

V DRK začala očkovací kampaň sedm dnů po vyhlášení epidemie, 1. srpna 2018. Použití vakcíny odsouhlasily úřady Demokratické republiky Kongo (National Regulatory Authority of DRK) a etická revizní komise v Kinshase (Ethics Review Committee of the Ecole de Santé Publique). Protokol určuje komu, kdy a jak má být vakcína poskytnuta. Je založen na předchozích zkušenostech s epidemií Eboly v západní Africe. Celkem 45 guinejských zdravotníků proškolilo 300 zdravotnických pracovníků z Konga ve správné očkovací praxi. Očkování je dobrovolné a vakcína je poskytována bezplatně. Než lidé očkování odsouhlasí, dostanou informace o vakcíně. Všechny očkované osoby jsou monitorovány (pacient zůstává 30 minut po očkování pod dohledem zdravotníků). Na základě zkušeností s očkovací kampaní v Guineji je známo, že vedlejší účinky po očkování, pokud se objeví, patří mezi mírné. Očkované osoby udávají bolest hlavy, bolest svalů, únavu, zvýšenou teplotu. Během prvních dvou týdnů po očkování se vakcinační tým k očkované osobě vrací, kontroluje ji. Pokud by nastala situace, že očkovaná osoba má velké zdravotní problémy, okamžitě přijíždí lékař a jeho tým na návštěvu. Informace podléhají povinnému hlášení etické komisi, WHO a výrobci očkovací látky. Byl ustanoven Data Safety Monitoring Board, který průběžně monitoruje probíhající očkování a pracuje v časovém rozvrhu 24/7. Pokud by očkovaná osoba byla před očkováním infikována Ebolou, pak se vysoce pravděpodobně vyvine onemocnění. Jestliže se objeví kterýkoli symptom typický pro Ebolu, je opětovně nutné okamžitě informovat očkovací tým (13).

Očkovací látka musí být skladována při teplotě –60 °C až –80 °C, z čehož vyplývá, že transport a skladování vakcín je v DRK zásadním problémem. WHO z těchto důvodů poskytuje obdobně jako v minulosti v západní Africe, kontejnery pro týdenní přepravu a skladování očkovacích látek za

předepsané teploty. Zároveň ve městech Mbandaka a Bikoro WHO vybavila centrální pracoviště hlubokomrazicími boxy, stejně jako elektrickými záložními agregáty, protože funkčnost elektrické sítě DRK není spolehlivá. Vzhledem k nedostupnosti suchého ledu v celé zemi je nutné nechat vakcínu zmrazenou –60 °C až –80 °C tāt maximálně 12 až 15 minut při kontrolované teplotě místnosti (20 °C až 25 °C). Před aplikací je očkovací látka po rozmrazení ředěna pitnou vodou (CDC, Golden Lectures, červenec 2019). Účinnost vakcíny použité pro prstencový systém očkování v DRK se pohybuje v intervalu 95,8 – 98,5 %, podle informací Světové zdravotnické organizace.

#### Protiepidemická opatření v DRK

Očkování lidé tedy musí nadále dodržovat stejné bezpečnostní protokoly jako před vakcinací a zdravotnický personál musí nadále nosit ochranné vybavení. K zastavení šíření nákazy je nutné dodržovat pravidla, která zahrnují:

- izolaci nemocných pacientů, poskytování zdravotní a psychologické péče,
- dohledání lidí, kteří přišli do styku s nakaženými pacienty,
- informování lidí o nemoci, jak jí předcházet a kde vyhledat pomoc,
- podporu místní zdravotní infrastruktury,
- dočasné přizpůsobení kulturních zvyků – například pohřebních rituálů,

Bohužel reálná situace vypadá jinak – od 1. srpna 2018 do 25. března 2019 bylo očkováno více než 28 000 zdravotnických pracovníků v tzv. první linii boje s Ebolou v DRK. Díky výbušné politické situaci, vojenským konfliktům a nemožnosti získat souhlas s očkováním od všech vytipovaných osob nebylo možné očkovat prstence okolo 175 potvrzených infikovaných osob (toto číslo představuje 18 % z celkového počtu definovaných prstenců za dané období). Celkem bylo za dané období v DRK identifikováno 100 754 kontaktů a kontaktů oněch kontaktů, z nichž 90,8 %, tj. v absolutních číslech 91 492, dalo souhlas s očkováním a bylo očkováno do sedmi dnů od potvrzení infekce původního pacienta.

V rámci skupiny infikovaných osob představují ženy 53 %. Průměrný věk infikovaných se pohybuje v intervalu od 16 do 38 let.

Jeden prsteneček zahrnuje v průměru 120 až 150 osob. Z toho průměrně 73 osob spadá to skupiny kontaktů kontaktů. Ve vysokém riziku se pohybuje okolo 9 % primárních





Obr. 2 Geografické rozložení zasažených oblastí (<https://www.ft.com>)

kontaktů. V rámci prstenců převažují muži, ženy tvoří okolo 42 %. Průměrně dvě osoby v rámci očkování prstenců přes očkování onemocněly Ebolou. Relativně dlouhá inkubační doba (14 dnů) ztěžuje vyhledávání obzvláště kontaktů kontaktů. Americké CDC v současnosti udává tzv. reproductive number pro Ebolu 2–4, tzn. že každý nakažený infikuje další 2 až 4 osoby (CDC, Golden Lecture, července 2019).

Co se týče očkování těhotných žen, data ukazují, že očkování pro ně představuje nižší riziko než onemocnění Ebolou, které znamená takřka stoprocentní jistotu smrti (jak pro matku, tak plod). CDC doporučuje v endemických oblastech výskytu Eboly těhotným ženám očkování nabízet (CDC, Golden Lecture, července 2019).

Co se týče dětí, byl v DRK povolen a je aplikován protokol, který povoluje očkování dětí experimentální vakcínou proti Ebole nad jeden rok věku.

WHO a CDC doporučují zahraničním návštěvníkům v době výskytu Eboly v DRK pro snížení rizika infekce vyvarovat se kontaktu se symptomatickými pacienty, jejich tělními tekutinami, stejně jako eliminovat kontakt s těly a tělními tekutinami zemřelých. Dále nekonzumovat bushmeat a eliminovat kontakt s divokými zvířaty, ať už živými či mrtvými. Mýt a loupat veškeré ovoce a zeleninu před konzumací. Mýt si ruce mýdlem nebo aseptickým prostředkem. Praktikovat bezpečný sex (CDC, Golden Lecture, červenec 2019).

### Závěr

Před odesláním tohoto článku do tisku byl zachycen první nemocný Ebolou v dvoumilionovém městě DRK Goma. Jedná se o aglomeraci, která je centrem a překladištěm pro transport zboží v rámci centrální Afriky. Město Goma je významnou dopravní hranicí křižovatkou, která leží na hranici s Rwandou. V této oblasti je neustále v pohybu vysoké množství lidí. Dr. Peter Piot, spoluobjevitel viru Ebola (Zaire, 1976) a jeden z hlavních odborníků pro logistiku boje s epidemiemi Eboly, v rámci svého projevu v Ženevě pro členy Spojených národů a WHO upozornil na fakt, že nevidí konec této epidemie, naopak se obává její expanze. V tuto chvíli se diskutuje uvolnění milionu dávek další experimentální vakcíny proti Ebole (Johnson&Johnson), která nebyla dosud aplikována v průběhu žádné epidemie. Testy ukazují její vysokou účinnost, bezpečnost a imunogenitu jak u lidí, tak u primátů. Právě dr. Piot navrhuje využít i tuto vakcínu v DRK jako primárně preventivní opatření a zároveň pokračovat v prstencové imunizaci dosud používanou experimentální rekombinantní vakcínou firmy Merck.

Tato publikace byla podpořena granty Podpora FVZ (DZRO) a Zdravotnická problematika ZHN (DZRO ZHN).

### Literatura

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Investigation and public health management of people with possible Ebola virus disease infection Stockholm: ECDC 2019. Available from: <https://ecdc.europa.eu>

2. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC factsheet about Ebola and Marburg virus diseases. Stockholm: ECDC 2019. Available from: <https://ecdc.europa.eu>

3. World Health Organization. Ebola virus disease – Fact sheet. Geneva, WHO 2019 Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>

4. World Health Organization (WHO). Statement on the meeting of the International Health Regulations. Emergency Committee for Ebola virus disease in the Democratic Republic of the Congo on 17 July 2019. Geneva, WHO 2019. Available from: <https://www.who.int/ihr/procedures/statement-emergency-committee-ebola-drc-july-2019.pdf>

5. Mbala-Kingebeni P, Aziza A, Di Paola N. Medical countermeasures during the 2018 Ebola virus disease outbreak in the North Kivu and Ituri Provinces of the Democratic Republic of the Congo: a rapid genomic assessment. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 648-657.

6. Shuchman M. Logistical challenges in the DR Congo Ebola virus response. *Lancet* 2019;393:117-118.

7. Ponce L, Kinoshita R, Nishiura H. Exploring the human – animal interface of Ebola virus Disease outbreaks. *Math Biosci Eng* 2019;16(4):3130-3143.

8. Tariq A, Roosa K, Mizumoto K, Chowell G. Assessing reporting delays and the effective reproduction number: the 2018-2019 Ebola epidemic in DR. *May 2018 – January 2019. Epidemics* 2019.

9. Viboud C, Sun K, Gaffey R, et al. The RAPIDD Ebola forecasting challenge: synthesis and lessons learnt. *Epidemics* 2018; 22:13-21.

10. Champredon D, Li M, Bolker BM, Dushoff J. Two approaches to forecast Ebola synthetic epidemics. *Epidemics* 2018; 22:36-42.

11. Kadanali A, Karagoz G. An overview of Ebola virus Disease. *North Clin Istanb* 2015; 24:2(1):81-86.

12. <https://www.afro.who.int/news/who-supports-ebola-vaccination-high-risk-populations-democratic-republic-congo>

13. [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)

14. <https://pasa.org/awareness/bushmeat-crisis>

15. Boštíková V, Štráček H. Army measures in response to the risk of infectious viral diseases transmitted by invasive mosquito species. *Military Medical Science Letters* 2019; 88(2):54-62.

16. Boštíková V. The role of the military sector during ebola epidemic in west Africa. *Military Medical Science Letters* 2019;88(1):11-18.

17. Boštíková V, Boštíková N, Boštík P. Recombinant vaccine against Ebola. *Vakcinologie* 2018;12(1):29-33.

18. Fischer R, Judson S, Miazgowicz K, et al. Ebola virus stability on surfaces and in fluids in simulated outbreak environments. *Emerg Infect Dis* 2017;21(7):1243-1249.

**prof. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.**

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví UO

Třebešská 1575

500 01 Hradec Králové

e-mail: [vanda.bostikova@unob.cz](mailto:vanda.bostikova@unob.cz)

## Postexpoziční profylaxe u klíšťové encefalitidy – ano, či ne?

### Postexposure prophylaxis against tick-borne encephalitis – yes, or no?

doc. RNDr. Daniel Růžek, Ph.D.<sup>1,2</sup>, RNDr. Jiří Salát, Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oddělení virologie, Výzkumný ústav veterinárního lékařství, Brno

<sup>2</sup>Laboratoř arbovirologie, Parazitologický ústav Biologického centra AVČR, České Budějovice

#### Souhrn:

Klíšťová encefalitida (KE) je jednou z nejdůležitějších virových neuroinfekcí člověka. KE se vyskytuje napříč euroasijským kontinentem – od západní Evropy přes Rusko až po Japonsko. Účinnou prevencí před nákazou virem KE je očkování. Na území Ruské federace je dostupný preparát obsahující specifické lidské imunoglobuliny proti viru KE, který je aplikován jako postexpoziční profylaxe, jakmile se prokáže, že na člověku sálo infikované klíště. Včas podaný preparát poskytuje ochranu před rozvojem KE u téměř 80 % subjektů. V Evropě (mimo území Ruské federace) bylo používání postexpoziční profylaxe KE zastaveno kvůli obavám z protilátkami zesílené infekčnosti viru KE po podání imunoglobulinového preparátu. V současné době je věnována značná pozornost vývoji nové generace preparátů pro postexpoziční profylaxi KE. Tento přehledový článek se zabývá též otázkou možného opětovného zavedení postexpoziční imunoglobulinové profylaxe v zemích Evropské unie.

**Klíčová slova:** klíšťová encefalitida, profylaxe, imunoglobulin

#### Summary:

Tick-borne encephalitis (TBE) is one of the most important human viral neuroinfections. TBE is prevalent over large areas of the Eurasia – from Western Europe through Russia as far as Japan. TBE can be effectively prevented by vaccination. In Russia, specific immunoglobulins against TBE virus are available and used for postexposure prophylaxis in all cases when infected tick exposure is proven. Timely administered immunoglobulin provides protection against TBE in almost 80 % of cases. In Europe (outside Russia), the use of human specific immunoglobulin has been discontinued due to concerns about antibody-dependent enhancement of TBE virus infectivity. Currently considerable attention has been paid to development of new generation products for postexposure prophylaxis. This review is discussing also possible re-introduction of specific anti-TBE virus immunoglobulins for postexposure prophylaxis in EU countries.

**Key words:** tick-borne encephalitis, prophylaxis, immunoglobulin

*Vakcinologie 2019;13(3): 110–116*

#### Úvod

Klíšťová encefalitida (KE) je závažná akutní virová infekční choroba člověka postihující mozek a mozkové pleny. Virus KE (zástupce čeledi *Flaviviridae*, rodu *Flavivirus*) infikuje člověka ve většině případů při sání nakaženého klíštěte (1). Vzácněji se člověk může nakazit při konzumaci tepelně neošetřeného mléka a mléčných výrobků, zejména pak kozího a ovčího původu. Klinický průběh KE je značně polymorfní s různě závažnými následky – od úplného zotavení po dlouhodobé či trvalé následky. V našich podmínkách končí KE úmrtím pacienta v méně než 1 % případů. Pro léčbu KE není dostupná žádná specifická antivirová terapie (1).

KE se vyskytuje napříč euroasijským kontinentem – od západní Evropy přes Rusko až po Japonsko. Případy KE byly popsány

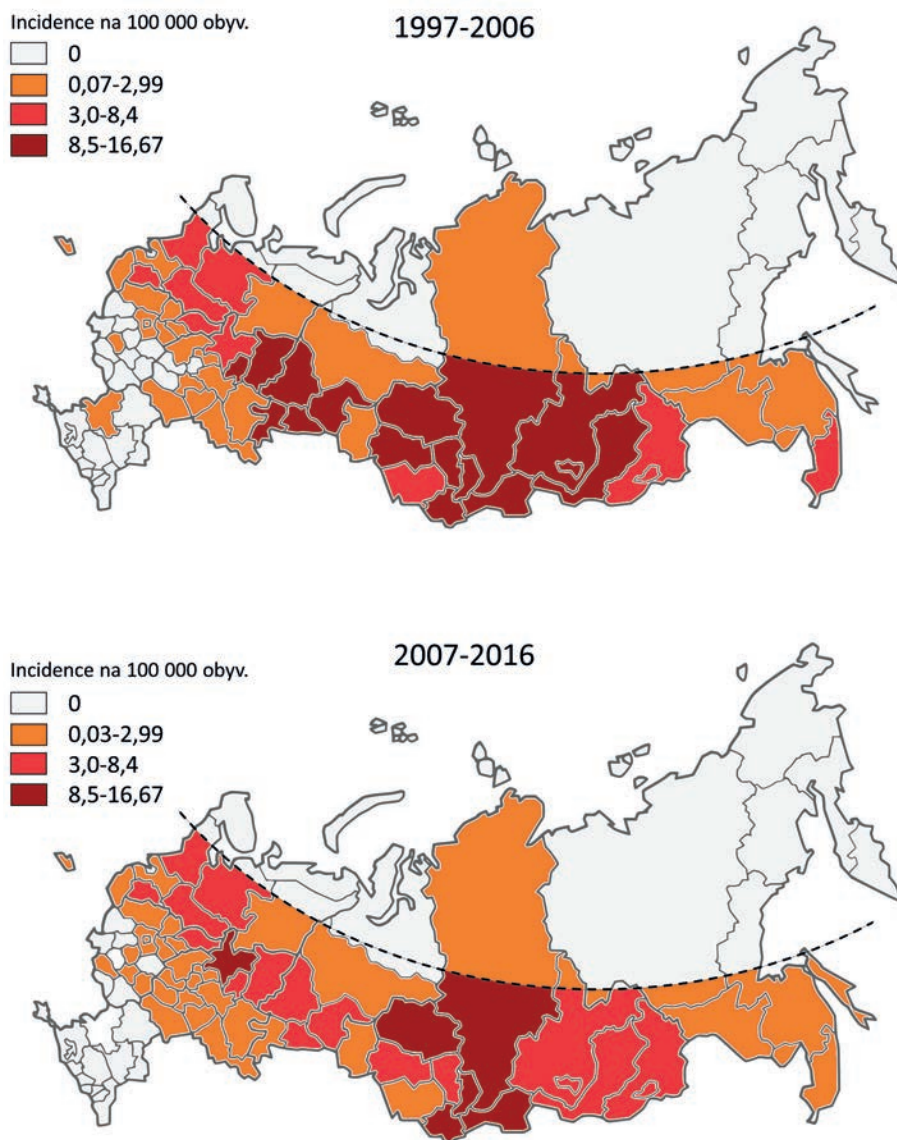
i v severní Číně a virus KE byl též nalezen v klíšťatech a hlodavcích v Jižní Koreji (1). Celkově bývá celosvětově každoročně zaznamenáváno 10 000–12 000 lidských případů KE. Navzdory dostupnosti efektivní preventivní vakcinace proti KE je pozorován v řadě evropských zemích v posledních letech nárůst incidence KE (2). Zcela opačný trend je ale zaznamenán na území Ruské federace, kde od roku 2000 dochází k prudkému poklesu incidence KE (obr. 1) (incidence v roce 1999 byla 7,0 případů na 100 000 obyvatel; v roce 2016 již pouze 1,4 případů na 100 000 obyvatel) (3). Zajímavé je srovnání vývoje incidence KE s počty hlášených přisátých klíšťat u obyvatel Ruské federace, které zůstávají od roku 1944 na přibližně stejné hladině a čítají zhruba 400 000–550 000/rok (1). Pokles

incidence KE v Rusku je dán několika faktory, zejména pak vyšší mírou proočkovanosti obyvatelstva (1). Nicméně významnou měrou ke snížení incidence přispívá i dostupnost vysoce účinné postexpoziční profylaxe, která je bezodkladně aplikována každému, u koho byla laboratorními metodami prokázána infestace infikovaným klíštětem (1, 3, 4). V zemích EU ale tento způsobem profylaxe KE dostupný není a naskytá se tedy otázka, zda i zde není (znovu)zavedení postexpoziční profylaxe KE žádoucí.

#### Virus KE a mechanismy jeho neutralizace protilátkami

##### Struktura viru klíšťové encefalitidy

Viryony viru klíšťové encefalitidy mají kulovitý tvar o průměru 50 nm (Obr. 2). Nedávná analýza kryoelektronmikroskopických



Obr. 1 Mapa incidence KE na území Ruské federace v letech 1977–2006 a 2007–2016. Data vycházejí z práce Zlobin et al, 2019 (3)

snímků purifikovaných virových částic umožnila rozluštění struktury viru při téměř atomárním rozlišení (3.9Å) (5). Bylo zjištěno, že povrch částice je relativně hladký, částice má ikosaedrální symetrii a celkovou organizaci podobnou ostatním flavivirům. Nukleokapsida viru je tvořena jednořetězcovou molekulou RNA (molekulární hmotnost  $4 \times 10^6$ ), která je spojena s bazickým kapsidovým proteinem C. Nukleokapsidu obklopuje fosfolipidový obal, obsahující membránový protein M (membrane) a obalový glykoprotein E (envelope) (5).

Virová jednořetězcová RNA se vyznačuje pozitivní polaritou, může tedy sloužit přímo jako mRNA. Na 5' a 3' konci RNA se nacházejí nekódující oblasti; mezi nimi se vyskytuje rozsáhlý otevřený čtecí rámec

(z angl. Open Reading Frame, ORF). ORF kóduje polyprotein, který čítá přibližně 3400 aminokyselin. Ten je kotranslačně a posttranslačně buněčnými a virovými proteázami štěpen na tři strukturní proteiny (C, M a E) a sedm proteinů nestrukturních (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5). Strukturní proteiny jsou součástí virové částice, nestrukturní proteiny mají různé enzymatické funkce nezbytné pro účinnou replikaci viru v hostitelské buňce, např. protein NS5 slouží jako virová RNA-dependentní RNA polymeráza a metyltransferáza, komplex proteinů NS2B-NS3 plní úlohu proteázy (6, 7).

Obalový glykoprotein E je hlavní antigenní determinantou viru, je hlavním cílem

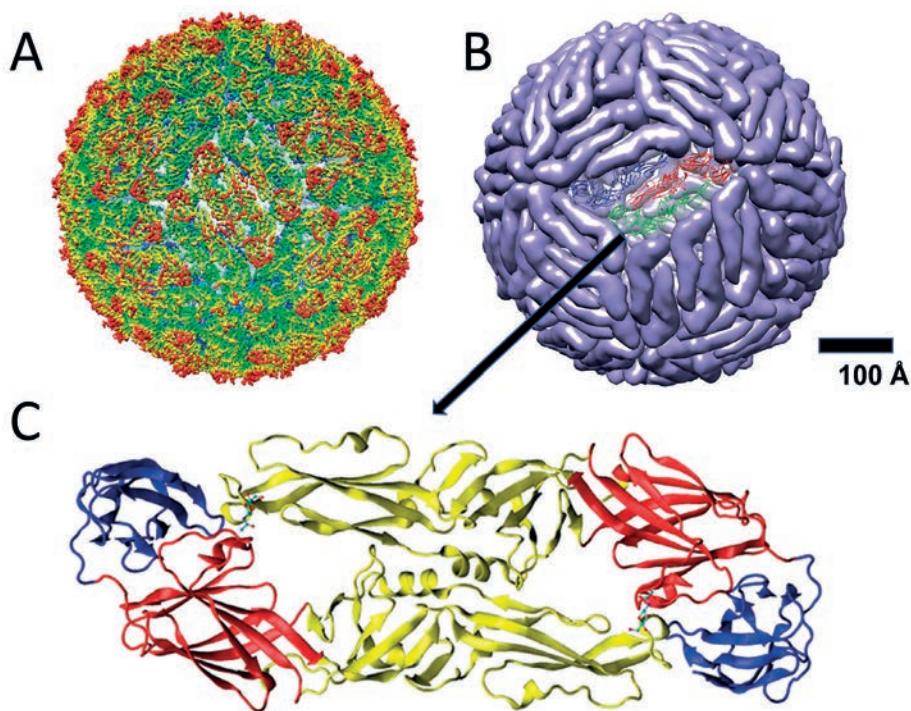
virus-neutralizačních protilátek, zodpovídá za specifickou vazbu k buněčnému receptoru a uvažuje se o něm rovněž jako o určujícím činiteli virulence (8). Obalový protein též zprostředkovává fúzi virového obalu s membránou endozomu v rané fázi replikačního cyklu, která vede k uvolnění virové nukleokapsidy/virové RNA do cytoplasmu hostitelské buňky (9). Trojrozměrná struktura proteinu E byla studována pomocí rentgenové krystalografie při rozlišení 2,0Å (10) a dále pomocí kryoelektronové mikroskopie (5) (obr. 2). Na povrchu zralé virové částice se nachází 180 kopií glykoproteinu E, které jsou uspořádány do podoby 90 homodimerů. Molekula glykoproteinu E je tvořena třemi doménami I-III (10). Doména III je zodpovědná za interakci virové částice s receptorem na povrchu hostitelské buňky. Neutralizační epitopy lze ale nalézt na různých pozicích všech třech domén molekuly. To naznačuje, že celý vnější povrch obalového glykoproteinu je antigenně aktivní (11).

#### **Mechanismy neutralizace viru protilátkami**

Protilátky mohou neutralizovat virus KE různými způsoby. Jedním z nich je pospojování cirkulujících virových částic protilátkami tím způsobem, že každé Fab rameno protilátky reaguje s jinou virovou částicí. Vytvoří se tak agregáty protilátkami pospojovaných virových částic, které nejsou schopné infikovat buňku a jsou rychle odstraňovány z cirkulace (12). Protilátky mohou bránit infekci buňky i mechanismem, kdy jejich cílem není virová částice, ale epitopy na vazebné doměně buněčného receptoru. Nejedná se tedy o klasickou neutralizaci viru, ale výsledek v podobě zabránění infekce buňky je podobný (12) (obr. 3). Hlavní mechanismy neutralizace viru jsou ale založeny především na blokadě vazby imunokomplexu virus-protilátka k buněčnému receptoru nebo na inhibici fúze virového obalu s membránou endozomu (obr. 3). Tyto mechanismy jsou podrobně probrány níže.

#### **A. Inhibice interakce virionu s receptorem**

Receptor, který využívají flaviviry pro vstup do hostitelské buňky, se doposud nepodařilo jednoznačně odhalit. U různých flavivirů s využitím různých modelových systémů byly identifikovány vazby virových částic na receptory, které měly charakter interakcí protein-protein, jako například vazby domény III obalového virového



Obr. 2 (A) Model virionu viru klíšťové encefalitidy vycházející z analýzy virových částic metodou kryoelektronové mikroskopie (5). (B) Model viru klíšťové encefalitidy s výrazněnými molekulami obalového glykoproteinu E na povrchu virové částice. Kolorovaná je tzv. asymetrická jednotka, která je tvořena třemi molekulami obalového glykoproteinu E (5). (C) Diagram znázorňující strukturu homodimeru virového obalového glykoproteinu E. Doména I je znázorněna červeně, doména II žlutě a doména III modře (PDB struktura 1SVB).

proteinu s molekulami integrinů, interakce protein-glykan (vazba glykanů obalového glykoproteinu s lektiny DC-SIGN), či vazby lipidů virového obalu s receptory TIM a TAM/Axl (12, 13). Žádná z těchto interakcí se ale neukázala být univerzální v tom smyslu, že by představovala primární a hlavní způsob infekce širokého spektra buněčných typů, udávajíc tak tropismus viru. Zdá se naopak, že flaviviry jsou schopné využívat různé receptory v závislosti na konkrétní tkáni či buněčné populaci nebo hostitelském organismu.

Jak je již uvedeno výše, vazbu virové částice k buněčnému receptoru zprostředkovává primárně doména III virového obalového glykoproteinu E. Řada protilátek, které cílí na doménu III, pak neutralizuje virus mechanismem blokády vazby virové částice na buněčný receptor (12). Nutno však podotknout, že zatímco taková protilátka účinně zabrání infekci konkrétního typu buněk, u jiných typů buněk, kde virus využívá jinou receptorovou molekulu, daná protilátka neutralizační schopnosti ztrácí. Tento fenomén také vysvětluje někdy pozorované rozdíly v neutralizační aktivitě protilátek v experimentech *in vitro* a *in vivo*, kdy protilátka, která má vysokou neutralizační aktivitu v buněčné kultuře, nemusí nutně

účinně neutralizovat virus v podmínkách *in vivo* (12).

### B. Inhibice fúze membrán

Po navázání na buněčný receptor je virová částice internalizována procesem endocytózy (9). Okyselení prostředí endozomu má za následek konformační změny virového obalového proteinu E a jeho přeuspořádání z dimerů do podoby trimerů. V tomto stavu je obalový protein připraven zprostředkovat fúzi virového obalu s membránou endozomu, jejímž výsledkem je uvolnění virové nukleokapsidy/virové RNA do cytoplasmu buňky. Jedná se o kritický krok, nezbytný pro zahájení virové replikace v hostitelské buňce (9). Bylo zjištěno, že některé neutralizační protilátky interagují současně se epitopy na sousedících molekulách virového obalového glykoproteinu a brání tak jeho konformačním změnám odehrávajícím se vlivem nízkého pH v endozomu (obr. 3). To je příklad i protilátky 19/1786, která vykazuje vysokou neutralizační aktivitu proti viru KE. Tato protilátka váže dvě molekuly glykoproteinu E z těže asymetrické jednotky a kromě toho ještě vazebná místa částečně zasahují do vedlejší asymetrické jednotky (5). Obalové glykoproteiny s navázanou protilátkou sice nejsou ve své konformaci

fixované absolutně, při nízkém pH dojde k jejich částečným konformačním změnám, ale i tak nejsou schopné zprostředkovat membránovou fúzi (5). Některé protilátky však vykazují duální aktivitu: brání fúzi membrán, ale mohou též interferovat s vazbou virionu na buněčný receptor. V takovém případě je uplatněna dvojí úroveň ochrany – pokud selže blokáda vazby virionu na receptor, může tatáž protilátka neutralizovat virus následně v endozomu (12).

### Protilátkami zesílená infektivita

Fenomén protilátkami zesílené infekтивности (ADE, z angl. „antibody-dependent enhancement“) je u flavivirů znám již od šedesátých let minulého století (14), přesto zůstává předmětem diskusí, kontroverzí i intenzivního výzkumu. ADE je založen na tom, že ne všechny protilátky, které vážou epitopy virové částice, jsou schopné daný virus neutralizovat (to je typické zejména pro protilátky specifické pro prekurzor virového membránového protein (prM) či fúzní smyčku obalového glykoproteinu). Namísto toho mohou takové protilátky zvýšit infektivitu viru tím způsobem, že zprostředkovávají/usnadňují vstup imunokomplexu virus-protilátka do buněk nesoucích Fc receptory (12). Podobný efekt může nastat i v případě, kdy jsou neutralizační protilátky přítomny o sub-neutralizační koncentraci. V podmínkách *in vitro* byl fenomén ADE pozorován u různých flavivirů, včetně viru žluté zimnice, viru západonilské horečky, viru vrtivky, viru Zika, viru dengue a dalších (12, 15–19), v experimentech *in vivo* byl pozorován například u žluté zimnice (20), dengue nebo horečky Zika (21–22). ADE mohou způsobit i zkřížené reaktivní, ale nedostatečně neutralizační protilátky vytvořené v souvislosti s dřívější infekcí jiným flavivirem. Bylo popsáno, že například protilátky proti viru západonilské horečky nebo viru dengue mohou způsobit ADE při následné infekci virem Zika (23–24), v tomto směru lze ale v literatuře nalézt řadu sporných údajů (25). Klinické studie jednoznačně potvrdily ADE pouze u horečky dengue (26). V případě nákazy virem dengue probíhá primoinfekce obvykle nekomplikovaně, avšak vytvořené protilátky nechrání proti ostatním sérotypům viru, naopak mohou zesilovat infektivitu ostatních sérotypů viru. To s sebou pak nese vyšší riziko rozvoje závažných forem infekce, např. hemoragické horečky či šokového stavu (26).

V podmínkách buněčné kultury lze fenomén ADE pozorovat i u KE – neutralizační protilátky o sub-neutralizační koncentraci mohou zvýšit procento virem infikovaných makrofágů (27). Žádná z několika nezávislých studií prováděných na laboratorních myších ale ADE v případě KE nepotvrdila (a to jak v případě pre-, tak i u postexpozicičního podání) (28–32). Na druhou stranu je dlužno dodat, že ADE byl pozorován v případě infekce jinými klíšťaty přenášenými flaviviry, blízkými příbuznými viru KE (33–34). Otázka fenoménu ADE u KE tedy zůstává stále otevřená a bude nutné se s ní v případě používání protilátek pro postexpoziciční profylaxi KE vypořádat.

### Pasivní imunizace/postexpoziciční profylaxe

Jedním z prvních, komu bylo aplikováno sérum obsahující protilátky proti viru KE, byl v roce 1937 sám spoluobjevitel tohoto viru, Michail P. Čumakov, který se nakazil při pitvě zemřelého na KE. Onemocnění u něj mělo velmi dramatický průběh. Bylo mu podáno sérum získané od jedinců, kteří KE prodělali dříve. Po aplikaci séra se stav pacienta pozvolna zlepšil. Čumakov nákazu přežil, ale s trvalými následky (poškození sluchu, paralýza pravé ruky) (35).

### Postexpoziciční profylaxe klíšťové encefalitidy v EU

Po mnoho let bylo pasivní podání koncentráту specifických imunoglobulinů (preparáty Encegam [Chiron/Behringwerke, Německo] a FSME-Bulin [Baxter, Rakousko]) běžně užívanou praxí v případě postexpoziciční profylaxe KE v mnohých evropských státech s endemickým výskytem KE. Encegam i FSME-Bulin vykazovaly výborný profylaktický a terapeutický efekt. Coby postexpoziciční profylaxe byla pacientům podávána intramuskulárně dávka 0,2 ml/kg. Preparát bylo nutné podat nejpozději do 4. dne po přisátí klíštěte (36). Preparáty byly používány i pro účely krátkodobé preexpoziciční profylaxe (dávka 0,4 ml/kg tělesné hmotnosti), zejména pro jedince pobývajících dočasně v endemických oblastech výskytu KE (36). V druhé polovině 90. let minulého století se ale objevily debaty, zda podání imunoglobulinu může u některých, zejména dětských pacientů naopak zhoršit průběh infekce na základě ADE (37–39). Nutno zdůraznit, že žádný jednoznačně potvrzený klinický případ zhoršeného průběhu KE po správném a včasném podání preparátů Encegam a FSME-Bulin nebyl ale nikdy publikován (40). Byť žádná studie výše zmíněné obavy nepotvrdila, používání preparátů bylo přesto v Evropě ukončeno.

Nejprve byla odebrána registrace pro použití preparátů pro děti do 14 let, následně oba výrobci stáhli tyto preparáty z trhu (41).

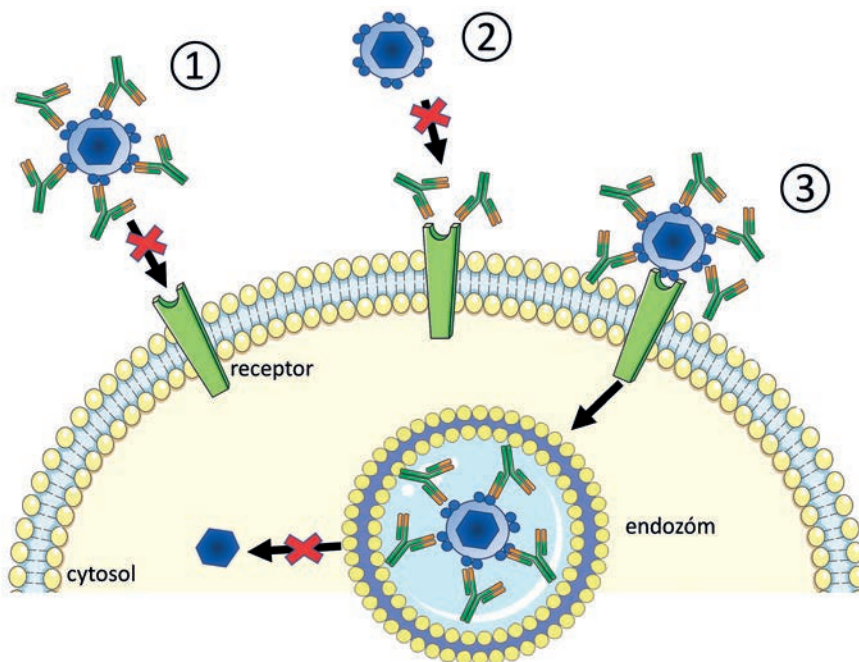
### Postexpoziciční profylaxe klíšťové encefalitidy na území Ruské federace

V Rusku (a také v Kazachstánu) je specifický imunoglobulin stále s úspěchem používán pro účely pasivní imunizace a postexpoziciční profylaxe a částečně i léčby KE. Specifický imunoglobulin je užíván primárně za účelem postexpoziciční profylaxe, pokud se zjistí, že na pacientovi sálo infikované klíště, a dále k mírnění závažnosti a komplikací při rozvinuté KE (4). Kohortové studie ukázaly, že včasné podání specifického imunoglobulinu (0,05 u/ml/kg tělesné hmotnosti) poskytuje ochranu před rozvojem KE u 79 % (4), podle jiných údajů až u 98 % subjektů (41). V případě preexpoziciční profylaxe poskytuje preparát dle literárních dat ochranu u prakticky 100 % subjektů (41). Používaný preparát připravovaný moskevským Institutem poliomyelitidy a virových encefalitid představuje frakci IgG protilátek získaných od imunizovaných donorů. Pro účinnou postexpoziciční profylaxi je nutné, aby preparát měl titr protilátek alespoň 1 : 80 (4).

Hlavní hygienik Ruské federace vydal 7. března 2008 hygienicko-epidemiologický předpis č. SP 3.1.3.2352-08, kterým byla závazně stanovena pravidla prevence KE, včetně pravidel pro použití specifického imunoglobulinu (42). Imunoglobulin se podává osobám, které nebyly očkovány proti KE, které absolvovaly neúplné očkování, u kterých při očkování došlo k nějakým nedostatkům nebo které nemají doklady potvrzující preventivní očkování. Ke stanovení nezbytnosti postexpoziciční profylaxe je nutné provést vyšetření klíšťat odstraněných z pacientů na přítomnost antigenu viru KE pomocí metody ELISA nebo virové RNA metodou RT-PCR. Podání lidského imunoglobulinu proti KE se doporučuje nejpozději 4 dny po přisátí klíštěte. Je možné opakované použití lidského imunoglobulinu po uplynutí jednoho měsíce od předchozího podání imunoglobulinu (42).

### Nevýhody a rizika použití specifického imunoglobulinu pro profylaxi

Kromě výše zmíněného poněkud kontroverzního problému s možným ADE při KE, který ovšem nikdy nebyl jednoznačně potvrzen, existuje několik dalších záležitostí hodných zřetele. Vzhledem k tomu, že

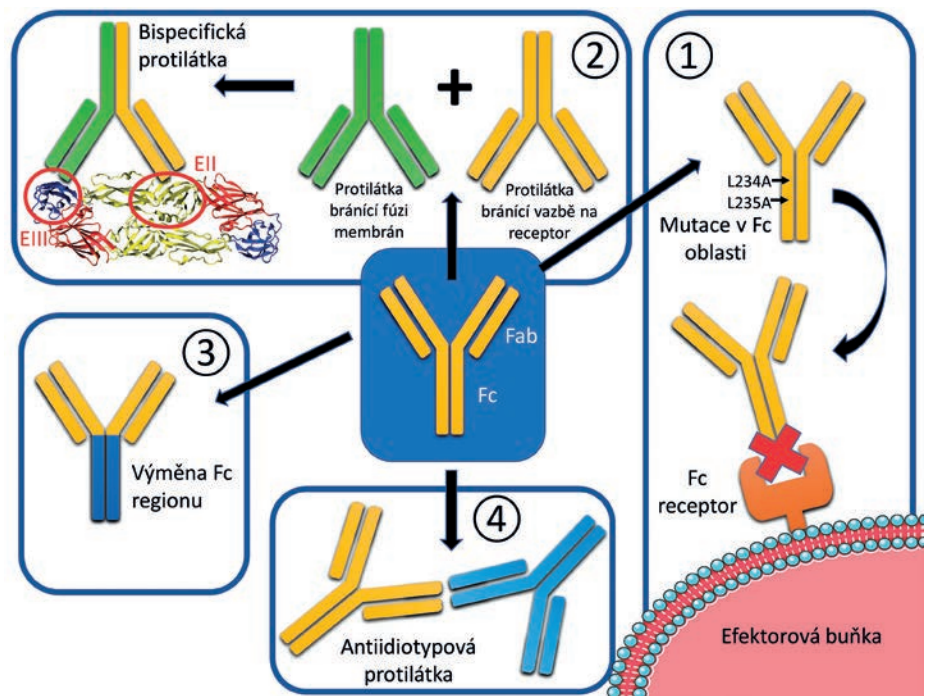


Obr. 3 Možné způsoby, kterými mohou protilátky zabránit infekci hostitelské buňky virem KE. 1) Protilátky se mohou vázat na obalové glykoproteiny viru a bránit tak vazbě virové částice na receptor na povrchu hostitelské buňky. 2) Protilátky mohou bránit vazbě virové částice na receptor tím způsobem, že interagují s vazebnými doménami receptoru. Nejedná se o klasickou neutralizaci viru, ale jen blokádu vstupu viru do hostitelské buňky. 3) Protilátky mohou bránit konformačním změnám virového obalového glykoproteinu E odehrávajícím se v kyselém prostředí endozomu. Výsledkem je znemožnění fúze virového obalu s membránou endozomu a uvolnění nukleokapsidy/virové RNA do cytoplasmy buňky. Grafika vytvořena pomocí Servier Medical Art.

imunoglobulinový preparát je připravován frakcionací IgG protilátek vakcinovaných jedinců, stává se, že se jednotlivé šarže preparátu liší množstvím specifických protilátek. Obecně pak také platí, že zastoupení specifických protilátek proti viru KE je obvykle poměrně nízké (29). Jednotlivé šarže tedy mohou být různě účinné. Nelze pominout ani biologické riziko spjaté s používáním krevních produktů donorů, jakož i poměrně vysoké riziko alergických reakcí až po možnost vyvolání anafylaktického šoku po podání preparátu. Objevují se taktéž spekulace, že masivní používání specifického imunoglobulinu může souviset s chronickými případy KE, které jsou často pozorovány v Rusku, ale nikoli v evropských zemích (1).

### Vysoké dávky intravenózního imunoglobulinu (IVIG)

Jednou z možností dostupných i v EU je použití vysokých dávek intravenózně podávaných (nespecifických) imunoglobulinů (IVIG). Podání dávky 1–2 g IVIG na kg tělesné hmotnosti po dobu 2–5 dní se ukázalo mít pozitivní efekt v případech terapie různých virových neuroinfekcí (43). Byl popsán případ pacienta s těžkou formou KE, u kterého došlo po aplikaci preparátu IVIG o dávce 400 mg/kg tělesné hmotnosti (podáno 4. a 8. den hospitalizace) ke zlepšení celkového zdravotního stavu, neurologické komplikace ale přetrvávaly (44). Pozitivní účinek po aplikaci IVIG ale nebyl pozorován vždy a v literatuře můžeme nalézt řadu kazuistik s výrazně odlišnými výsledky. Mezi hlavní imunomodulační účinky IVIG patří indukce exprese protizánětlivých cytokinů, neutralizace účinku komplementu, neutralizace prozánětlivých cytokinů, potlačení T-buněčné odpovědi a celkově tlumení zánětlivé reakce. Kromě toho však preparáty IVIG mohou obsahovat specifické protilátky proti konkrétním patogenům (43). Analýza preparátů IVIG dostupných v ČR ukázala, že se jednotlivé šarže preparátu i od stejného výrobce velmi liší, co se obsahu specifických protilátek proti viru KE týče. Některé šarže obsahovaly vysoké koncentrace protilátek neutralizujících virus KE, zatímco u jiných nebyly specifické protilátky proti viru KE detekovány. V testech na laboratorních zvířatech se následně ukázalo, že imunomodulační účinky IVIG neměly podstatný vliv na průběh KE, zatímco preparáty IVIG obsahující specifické protilátky proti viru KE vykazovaly vysoký antivirový účinek



Obr. 4 Moderní přístupy k přípravě imunoglobulinových preparátů proti viru KE a dalším flavivirům. 1) Zavedení mutací v Fc oblasti protilátky (příkladem může být tzv. dvojitá „LALA“ mutace – Leu234Ala spolu s Leu235Ala) brání vazbě protilátky na Fc receptory efektorových buněk. 2) Bispecifické protilátky kombinují například protilátku interagující s doménou III s protilátkou vázající se na doménu II virového glykoproteinu E. Takto upravená protilátka sdružuje dva mechanismy virové neutralizace – brání vazbě virové částice k receptoru na povrchu hostitelské buňky a též fúzi virového obalu s membránou endozomu po průniku viru do buňky. 3) Výměna Fc oblasti IgG1 protilátky za Fc oblast protilátky IgG2-4 redukuje vazbu na Fc RI a Fc RII receptory efektorových buněk. 4) Antiidiotypové protilátky cíleně proti protilátkám podílejícím se na ADE (např. proti protilátkám rozpoznávajícím virový protein prM nebo fúzní smyčku obalového glykoproteinu). Zpracováno podle (47) pomocí Servier Medical Art.

po postexpozičním podání (přežilo 90 % laboratorních myší infikovaných letální dávkou viru KE) (31). Zdá se tedy, že případy úspěšné terapie pomocí IVIG byly založené primárně na přítomnosti specifických protilátek proti danému patogenu nežli na dalších imunomodulačních účincích preparátu. Vzhledem k tomu, že výrobce neuvádí obsah specifických protilátek proti konkrétním patogenům v dané šarži preparátu, jeví se použití IVIG bez předchozího stanovení přítomnosti protilátek spíše loterií, a to možné použití v případech postexpoziční profylaxe či léčby KE značně komplikuje.

### Nové možnosti použití specifických imunoglobulinů

Jak je uvedeno výše, použití specifických imunoglobulinů v postexpoziční profylaxi KE má svá nesporná pozitiva. Na druhou stranu tento přístup není bez určitých rizik a komplikací. Proto je v současné době věnováno nemalé úsilí vývoji nové generace imunoglobulinových preparátů, u kterých by tato rizika, především riziko rozvoje ADE, byla odbourána. Jedná se především o vývoj rekombinantních specifických protilátek, ať

již chimérických nebo humanizovaných. Řadu úspěchů v tomto směru slaví tým prof. Niny Tikunové z Ústavu chemické biologie a fundamentální medicíny Ruské akademie lékařských věd v Novosibirsku. Týmu prof. Tikunové se podařilo připravit chimérické protilátky, které vykazují mnohem vyšší neutralizační aktivitu proti viru KE oproti komerčně dostupným imunoglobulinovým preparátům pro klinické použití (29, 45, 46). Použití takových chimérických protilátek má řadu výhod včetně možnosti standardizovat koncentrace specifických protilátek v jednotlivých šaržích, přípravy biotechnologicky čistých preparátů bez nutnosti zpracovávat lidské vzorky krve/séra. Jiný možný přístup, kterému se věnuje naše laboratoř, je založen na identifikaci protilátek s vysokou virus-neutralizační aktivitou u pacientů, kteří prodělali KE, klonování takových protilátek a následná úprava jejich Fc oblasti metodami genového inženýrství (příklady jsou uvedeny níže). Takto upravené protilátky by měly mít kromě silné neutralizační aktivity i delší poločas perzistence v séru a redukované riziko ADE. Pak by odpadly veškeré námitky, které dříve vedly k ukončení

používání specifických imunoglobulinů pro postexpoziční profylaxi KE v Evropě. Mezi další přístupy lze zahrnout použití tzv. bispecifických protilátek, antiidiotypových protilátek cílených proti ADE protilátkám, či protilátek s modifikovanou celou Fc oblastí (Obr. 4), které jsou níže rozebrány podrobněji. Většina těchto modifikací je primárně studována s využitím flaviviru dengue, u kterého je fenomén ADE nejlépe prozkoumán.

#### **Genetické modifikace v Fc oblasti**

Jednou z možností, jak redukovat vazbu protilátky na Fc receptor a snížit tak riziko rozvoje ADE, je modifikace Fc oblasti protilátky. V literatuře byly mimo jiné popsány následující způsoby (či jejich kombinace): aglykosylace Fc oblasti (48), tzv. „LALA“ dvojitá mutace Leu234Ala a Leu235Ala (49), záměna Leu235Glu (50), či substituce Asn297Gln (51). Všechny tyto modifikace se ukázaly být účinnými v případě redukce ADE u experimentální infekce virem dengue (47).

Další možností je nahrazení celé Fc oblasti protilátky. Například výměna Fc oblasti IgG1 protilátky za Fc oblast protilátky IgG2-4 redukuje vazbu na Fc RI a Fc RII receptory efektorových buněk (47).

#### **Chimérické a humanizované protilátky**

Příprava a průmyslová produkce lidských monoklonálních protilátek je poměrně komplikovaná a nákladná, proto většina dostupných virus-neutralizačních monoklonálních protilátek je nehumánního původu, především myšího. Aplikace myších monoklonálních protilátek pacientovi ale vede k tvorbě nežádoucích anti-myších protilátek (označovaných zkratkou HAMA – z angl. „human anti-mouse antibodies“). Ty se tvoří u třetiny až poloviny pacientů v horizontu 2–3 týdnů po podání protilátky (52). Tento problém lze odstranit pomocí tzv. chimérických nebo humanizovaných protilátek, v nichž je část molekuly, která nekóduje oblasti vazující antigen, nahrazena úsekem lidského imunoglobulinu. V případě chimérické protilátky je myšího původu Fab úsek imunoglobulinu, u humanizovaných protilátek jsou nahrazeny pouze hypervariabilní domény lidského imunoglobulinu odpovídajícími doménami molekuly imunoglobulinu myšího. Takto upravené protilátky pak nesou úsek kódující antigenní specifitu monoklonální protilátky nehumánního původu, zatímco ostatní úseky pocházejí z molekuly lidského imunoglobulinu (53).

Pro účely postexpoziční profylaxe KE bylo již vyvinuto několik kandidátních chimérických protilátek (29, 45–46). Některé z nich, např. chimérické protilátky označované kódy ch14D5a či chFVN145, poskytují vysokou míru protektivity po postexpozičním podání laboratorním myším infikovaných letální dávkou viru KE (29, 46).

#### **Bispecifické rekombinantní protilátky**

Bispecifické protilátky sdružují dvě rozdílné antigen-vazebné specifity do jedné rekombinantní molekuly (54). V tomto případě je možné kombinovat například protilátku vazující doménu III s protilátkou proti doméně II virového obalového glykoproteinu. Taková rekombinantní protilátka tak kombinuje blokádu vazby virové částice na receptor na povrchu hostitelské buňky s blokádu glykoproteinem E-zprostředkované fúze virového obalu s membránou endozomu. Experimentálně bylo prokázáno, že takto upravená protilátka vykazuje vyšší potenci pro neutralizaci viru než jednotlivé protilátky (55). Po aplikaci bispecifických protilátek nebyl pozorován ADE a bylo též sníženo riziko vzniku vůči protilátce rezistentních variant viru (47).

#### **Antiidiotypové protilátky**

Antiidiotypová protilátka rozpoznává antigen-vazebné místo jiné protilátky. V případě flavivirových nákaz lze antiidiotypovými protilátkami cílit na protilátky, které přispívají k rozvoji ADE. To jsou především protilátky specifické vůči virovému proteinu prM nebo fúzní smyčce obalového glykoproteinu (56). Nejedná se tedy o protilátku určenou přímo k postexpoziční profylaxi či terapii, ale jejím cílem je snížení rizika rozvoje ADE u pacienta např. po podání polyklonálních imunoglobulinů (47).

#### **Fab fragmenty**

Další možností, jak se bránit vzniku ADE u flavivirových nákaz, je použití izolovaných Fab fragmentů protilátky. V experimentech na laboratorních zvířatech se Fab fragmenty některých terapeutických monoklonálních protilátek ukázaly být účinné z hlediska prevence fatální flavivirové infekce, např. způsobené virem Zika (57). V případě KE byly testovány Fab fragmenty neutralizační monoklonální protilátky 19/1786. Tyto fragmenty měly sice *in vitro* neutralizační aktivitu vůči viru KE, ta ale byla cca 100x nižší v porovnání s kompletní molekulou

imunoglobulinu (5). Použití Fab fragmentů pro postexpoziční profylaxi KE se tedy nejeví jako příliš reálné či vhodné.

#### **Závěr**

Použití specifických imunoglobulinů v postexpoziční profylaxi KE se ukázalo být velmi účinným nástrojem, jak snížit riziko rozvoje KE a případně též mírnit závažnost klinického průběhu KE a následků po prodělané KE. Na území Ruské federace je použití postexpoziční profylaxe, která je bezodkladně aplikována každému, u koho byla laboratorními metodami prokázána infestace infikovaným klíštětem, jedním z důležitých faktorů přispívajících k dlouhodobě klesajícímu trendu incidence KE. Obavy z ADE viru KE po aplikaci imunoglobulinového preparátu, které vedly k ukončení používání postexpoziční profylaxe u KE v Evropě, se nikdy jednoznačně nepotvrdily. Použití lidských imunoglobulinů má ale i své nevýhody, mezi které patří značná variabilita v obsahu specifických protilátek u jednotlivých šarží preparátu a riziko nežádoucích alergických reakcí po podání. V současné době je věnováno značné úsilí vývoji nové generace imunoglobulinových preparátů založených na použití monoklonálních protilátek upravených metodami genového inženýrství. Prokáže-li se účinnost těchto nových preparátů v klinických testech, bude možná načase otevřít otázku opětovného zavedení postexpoziční profylaxe KE v ČR i dalších zemích EU.

Tato práce vznikla za finanční podpory Agentury zdravotnického výzkumu ČR (projekt č. 16-34238A a NV19-05-00457)

#### **Literatura:**

1. Ruzek D, Avšič Županc T, Borde J, et al. Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines. *Antiviral Res* 2019;164:23–51.
2. Erber W, Schmitt HJ, Janković TV. Epidemiology by country – an overview. In: Dobler G, Erber W, Bröker M, Schmitt HJ, editors. *The TBE Book*. 2nd ed. Singapore: Global Health Press; 2019. p. 212–233.
3. Zlobin V, Eshyunina M, Syrochkina M. TBE in Russia. In: Dobler G, Erber W, Bröker M, Schmitt HJ, editors. *The TBE Book*. 2nd ed. Singapore: Global Health Press; 2019. p. 372–380.
4. Pen'evskaia NA, Rudakov NV. [Efficiency of use of immunoglobulin preparations for the postexposure prevention of tick-borne encephalitis in Russia (a review of semi-centennial experience)]. *Med Parazitol (Mosk)* 2010;(1):53–9.
5. Füzik T, Formanová P, Ruzek D, et al. Structure of tick-borne encephalitis virus and its neutralization by a monoclonal antibody. *Nat Commun* 2018;9(1):436.

6. Lindenbach BD, Rice CM. Molecular biology of flaviviruses. *Adv Virus Res* 2003;59:23–61.
7. Palus M, Růžek D. Klíšťová encefalitida – stále více otazníků než jasných odpovědí. *Vakcinologie* 2013;7(4):158–164.
8. Kellman EM, Offerdahl DK, Melik W, et al. Viral Determinants of Virulence in Tick-Borne Flaviviruses. *Viruses* 2018;10(6). pii: E329.
9. Stiasny K, Fritz R, Pangerl K, Heinz FX. Molecular mechanisms of flavivirus membrane fusion. *Amino Acids* 2011;41(5):1159–63.
10. Rey FA, Heinz FX, Mandl C, et al. The envelope glycoprotein from tick-borne encephalitis virus at 2 Å resolution. *Nature* 1995;375(6529):291–8.
11. Heinz FX, Allison SL. Flavivirus structure and membrane fusion. *Adv Virus Res* 2003;59:63–97.
12. Rey FA, Stiasny K, Vaney MC, et al. The bright and the dark side of human antibody responses to flaviviruses: lessons for vaccine design. *EMBO Rep* 2018;19(2):206–224.
13. Cruz-Oliveira C, Freire JM, Conceição TM, et al. Receptors and routes of dengue virus entry into the host cells. *FEMS Microbiol Rev* 2015;39(2):155–70.
14. Hawkes RA, Lafferty KJ. The enhancement of virus infectivity by antibody. *Virology* 1967;33(2):250–61.
15. Peiris JS, Gordon S, Unkeless JC, et al. Monoclonal anti-Fc receptor IgG blocks antibody enhancement of viral replication in macrophages. *Nature* 1981;289(5794):189–91.
16. Peiris JS, Porterfield JS. Antibody-dependent enhancement of plaque formation on cell lines of macrophage origin – a sensitive assay for antiviral antibody. *J Gen Virol* 1981;57(Pt 1):119–25.
17. Schlesinger JJ, Brandriss MW. Antibody-mediated infection of macrophages and macrophage-like cell lines with 17D-yellow fever virus. *J Med Virol* 1981;8(2):103–17.
18. Schlesinger JJ, Brandriss MW. Growth of 17D yellow fever virus in a macrophage-like cell line, U937: role of Fc and viral receptors in antibody-mediated infection. *J Immunol* 1981;127(2):659–65.
19. Peiris JS, Porterfield JS. Antibody-mediated enhancement of Flavivirus replication in macrophage-like cell lines. *Nature* 1979;282(5738):509–11.
20. Barrett AD, Gould EA. Antibody-mediated early death in vivo after infection with yellow fever virus. *J Gen Virol* 1986;67 (Pt 11):2539–42.
21. Sarathy VV, Milligan GN, Bourne N, et al. Mouse models of dengue virus infection for vaccine testing. *Vaccine* 2015;33(50):7051–60.
22. Watanabe S, Tan NWW, Chan KWK, et al. Dengue Virus and Zika Virus Serological Cross-reactivity and Their Impact on Pathogenesis in Mice. *J Infect Dis* 2019;219(2):223–233.
23. Bardina SV, Bunduc P, Tripathi S, et al. Enhancement of Zika virus pathogenesis by preexisting anti-flavivirus immunity. *Science* 2017;356(6334):175–180.
24. Dejnirattisai W, Supasa P, Wongwiwat W, et al. Dengue virus sero-cross-reactivity drives antibody-dependent enhancement of infection with Zika virus. *Nat Immunol* 2016;17(9):1102–8.
25. Martín-Acebes MA, Saiz JC, Jiménez de Oya N. Antibody-Dependent Enhancement and Zika: Real Threat or Phantom Menace? *Front Cell Infect Microbiol* 2018;8:44.
26. Gan ES, Ting DH, Chan KR. The mechanistic role of antibodies to dengue virus in protection and disease pathogenesis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017;15(2):111–119.
27. Kopecký J, Grubhoffer L, Tomková E. Interaction of tick/borne encephalitis virus with mouse peritoneal macrophages. The effect of antiviral antibody and lectin. *Acta Virol* 1991;35(3):218–25.
28. Kreil TR, Eibl MM. Pre- and postexposure protection by passive immunoglobulin but no enhancement of infection with a flavivirus in a mouse model. *J Virol* 1997;71(4):2921–7.
29. Baykov IK, Matveev AL, Stronin OV, et al. A protective chimeric antibody to tick-borne encephalitis virus. *Vaccine* 2014;32(29):3589–94.
30. Huisman W, Martina BE, Rimmelzwaan GF, et al. Vaccine-induced enhancement of viral infections. *Vaccine* 2009;27(4):505–12.
31. Elsterova J, Palus M, Sirmarova J, et al. Tick-borne encephalitis virus neutralization by high dose intravenous immunoglobulin. *Ticks Tick Borne Dis* 2017;8(2):253–258.
32. Chiba N, Osada M, Komoro K, et al. Protection against tick-borne encephalitis virus isolated in Japan by active and passive immunization. *Vaccine* 1999;17(11–12):1532–9.
33. Webb HE, Wight DG, Platt GS, et al. Langat virus encephalitis in mice. I. The effect of the administration of specific antiserum. *J Hyg (Lond)* 1968;66(3):343–54.
34. Gould EA, Buckley A. Antibody-dependent enhancement of yellow fever and Japanese encephalitis virus neurovirulence. *J Gen Virol* 1989;70(6):1605–8.
35. Zlobin VI, Pogodina VV, Kahl O. A brief history of the discovery of tick-borne encephalitis virus in the late 1930s (based on reminiscences of members of the expeditions, their colleagues, and relatives). *Ticks Tick Borne Dis* 2017;8(6):813–820.
36. Solomon T, Whitley RJ. Arthropod-borne viral encephalitis. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, editors. *Infections of the Central Nervous System*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 205–230.
37. Kluger G, Schöttler A, Waldvogel K, et al. Tickborne encephalitis despite specific immunoglobulin prophylaxis. *Lancet* 1995;346(8988):1502.
38. Arras C, Fescharek R, Gregersen JP. Do specific hyperimmunoglobulins aggravate clinical course of tick-borne encephalitis? *Lancet* 1996;347(9011):1331.
39. Waldvogel K, Bossart W, Huisman T, et al. Severe tick-borne encephalitis following passive immunization. *Eur J Pediatr* 1996;155(9):775–9.
40. Bröker M, Kollaritsch H. After a tick bite in a tick-borne encephalitis virus endemic area: current positions about postexposure treatment. *Vaccine* 2008;26(7):863–8.
41. Lehrer AT, Holbrook MR. Tick-borne encephalitis. In: Barrett ADT, Stanberry LR, editors. *Vaccines for Biodefense and Emerging and Neglected Diseases*. Oxford: Academic Press; 2009. p. 713–734.
42. Rozhodnutí Hlavního hygienika Ruské federace ze dne 7. března 2008 č. 19 o schválení hygienicko-epidemiologických předpisů SP 3.1.3.2352-08.
43. Růžek D, Dobler G, Niller HH. May early intervention with high dose intravenous immunoglobulin pose a potentially successful treatment for severe cases of tick-borne encephalitis? *BMC Infect Dis* 2013;13:306.
44. Kleiter I, Jilg W, Bogdahn U, et al. Delayed humoral immunity in a patient with severe tick-borne encephalitis after complete active vaccination. *Infection* 2007;35(1):26–9.
45. Levanov LN, Matveev LE, Goncharova EP, et al. Chimeric antibodies against tick-borne encephalitis virus. *Vaccine* 2010;28(32):5265–71.
46. Matveev AL, Kozlova IV, Stronin OV, et al. Postexposure administration of chimeric antibody protects mice against European, Siberian, and Far-Eastern subtypes of tick-borne encephalitis virus. *PLoS One* 2019;14(4):e0215075.
47. Khandia R, Munjal A, Dhama K, et al. Modulation of Dengue/Zika Virus Pathogenicity by Antibody-Dependent Enhancement and Strategies to Protect Against Enhancement in Zika Virus Infection. *Front Immunol* 2018;9:597.
48. Walker MR, Lund J, Thompson KM, et al. Aglycosylation of human IgG1 and IgG3 monoclonal antibodies can eliminate recognition by human cells expressing Fc gamma RI and/or Fc gamma RII receptors. *Biochem J* 1989;259(2):347–53.
49. Arduin E, Arora S, Bamert PR, et al. Highly reduced binding to high and low affinity mouse Fc gamma receptors by L234A/L235A and N297A Fc mutations engineered into mouse IgG2a. *Mol Immunol* 2015;63(2):456–63.
50. Schlothauer T, Herter S, Koller CF, et al. Novel human IgG1 and IgG4 Fc-engineered antibodies with completely abolished immune effector functions. *Protein Eng Des Sel* 2016;29(10):457–466.
51. Balsitis SJ, Williams KL, Lachica R, et al. Lethal antibody enhancement of dengue disease in mice is prevented by Fc modification. *PLoS Pathog* 2010;6(2):e1000790.
52. Klee GG. Human anti-mouse antibodies. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(6):921–3.
53. Singh S, Kumar NK, Dwivedi P, et al. Monoclonal Antibodies: A Review. *Curr Clin Pharmacol* 2018;13(2):85–99.
54. Nyakatura EK, Soare AY, Lai JR. Bispecific antibodies for viral immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13(4):836–842.
55. Shi X, Deng Y, Wang H, et al. A bispecific antibody effectively neutralizes all four serotypes of dengue virus by simultaneous blocking virus attachment and fusion. *MABS* 2016;8(3):574–84.
56. Wang M, Yang F, Huang D, et al. Anti-Idiotypic Antibodies Specific to prM Monoantibody Prevent Antibody Dependent Enhancement of Dengue Virus Infection. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:157.
57. Hasan SS, Miller A, Sapparapu G, et al. A human antibody against Zika virus crosslinks the E protein to prevent infection. *Nat Commun* 2017;8:14722.

**doc. RNDr. Daniel Růžek, Ph.D.**

Oddělení virologie

Výzkumný ústav veterinárního lékařství

Hudcova 296/70

621 00 Brno

e-mail: ruzekd@paru.cas.cz



## Prevence infekčních komplikací u pacientů po splenektomii Prevention of infectious complications after splenectomy

MUDr. Radek Pohnán, Ph.D.  
Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN Praha

### Souhrn:

Splenektomie je rutinním chirurgickým výkonem prováděným nejenom akutně při traumatu, ale i u řady indikací, kdy benefity splenektomie převažují rizika této operace. Po odstranění sleziny dochází k poruše buněčné i humorální imunity. Důsledkem je celoživotní zvýšené riziko vážných infekčních komplikací vyvolávaných opouzdřenými bakteriemi. Preventivní opatření u asplenických pacientů zahrnují důslednou edukaci nemocných, profylaktickou vakcinaci a primární preventivní antibiotickou léčbu. Tato opatření snižují riziko vzniku potenciálně fatálního OPSI syndromu (overwhelming post splenectomy infection) a snižují riziko úmrtí na infekční komplikace. Zlepšení informovanosti mezi lékaři různých odborností má za cíl zlepšení adherence k provádění doporučených profylaktických opatření.

**Klíčová slova:** splenektomie, OPSI syndrom, prevence, vakcinace

### Summary:

Splenectomy is a routine surgical procedure performed mostly for traumatic injury. Splenectomy is also a powerful therapeutic procedure in a wide variety of medical disorders where the benefits of splenectomy outweigh the risks of the surgery. Cellular and humoral immunity are both impaired after the spleen removal. An increased lifetime risk of serious infectious complications caused by encapsulated bacteria as a result of splenectomy exists. Preventive recommendations in asplenic patients include consistent patient education, prophylactic vaccination and primary preventive antibiotic therapy. These recommendations reduce the risk of potentially fatal overwhelming post splenectomy infection (OPSI) and reduce the risk of death from such infectious complication. Increased awareness among physicians of different specialisations can improve adherence to the implementation of such recommended prophylactic measures.

**Key words:** splenectomy, OPSI, prevention, vaccination

*Vakcinologie 2019;13(3): 117–119*

### Úvod

OPSI syndrom (Overwhelming post splenectomy infection) je vzácnou, ale potenciálně velmi závažnou infekční komplikací u pacientů po splenektomii. Přestože byl tento syndrom poprvé popsán již před více než 60 lety, tak i v současné době dosahuje letalita 10–40 % (1, 2).

Slezina je nejčastěji poraněným orgánem při tupém poranění břicha (3) a nejvíce pacientů ztrácí slezinu v souvislosti se závažným traumatem, při řešení život ohrožujícího krvácení z poraněné sleziny. Splenektomie může být nutností při radikálních onkochirurgických operacích pro zhoubný nádor (nádory levé poloviny slinivky, lokoregionálně pokročilé nádory žaludku) (4). Elektivní chirurgické odstranění sleziny se provádí při selhání konzervativní léčby u vybraných

hematologických, nádorových a autoimunitních chorob (5).

Slezina je největším lymfatickým orgánem plnicím řadu funkcí. Významně se podílí na buněčných i humorálních imunitních dějích (6). V důsledku ztráty sleziny jsou aspleničtí pacienti celoživotně ohroženi závažně probíhajícími infekcemi vyvolanými opouzdřenými bakteriemi. Mezi obvyklé původce patří *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, a *Neisseria meningitidis*. Dalšími agens mohou být *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Capnocytophaga acanimosus*, ale OPSI syndrom mohou zapříčinit i jiné bakteriální kmeny (7).

U asplenických pacientů je i vyšší riziko tromboembolických komplikací a nádorových onemocnění (7–9). Tromboembolické

komplikace po splenektomii pro hematologické onemocnění se vyskytují až u 10 % pacientů. Mohou se vyskytovat ve formě trombózy portální žíly, flebotrombózy hlubokého žilního systému dolních končetin a pánevních žil i ve formě plicní embolie (10).

OPSI syndrom je náhle probíhající onemocnění, které nemá specifické symptomy a které může rapidně progredovat do fulminantně probíhající sepse, kdy až 50 % postižených umírá během 48 hodin (11).

OPSI syndrom ohrožuje pacienty celoživotně. Dle odhadů může postihnout až 5 % nemocných po splenektomii (12). Třetina infekcí se projeví v prvním roce po splenektomii, 50 % vznikne do dvou let po splenektomii (12). Prevalence OPSI-syndromu u poúrazové asplenie dosahuje 2,3 %, mortalita činí 1,1 % (7).

Riziko vzniku OPSI syndromu ovlivňují i komorbidity, celkový nutriční stav pacienta a probíhající protinádorová léčba (13). Vyšší riziko fulminantních infekcí mají pacienti indikovaní ke splenektomii z důvodu hematologického onemocnění (idiopatická trombocytopenická purpura, sférocytóza, srpkovitá anémie, thalasemie) a pro Hodgkinův lymfom (14).

Iniciální prodromy OPSI syndromu jsou obvykle mírné symptomy „flu-like“ onemocnění. Následně se rozvíjející sepsa projevuje únavou, celkovou slabostí, bolestí svalů a kloubů, postupně nastupují bolesti hlavy s nauzeou a zvracením. Při progresi onemocnění do fulminantní sepse nastává závažné multiorganové selhání, diseminovaná intravaskulární koagulopatie, hypoglykemie, acidóza a rozvrat vnitřního prostředí. Nejčastějším klinickým příznakem je horečka nad 38 °C (7–9, 13, 15–17).

#### Preventivní opatření u pacientů po splenektomii

Podle doporučeného postupu Společnosti infekčního lékařství a České vakcinologické společnosti ČLSJEP provádějí potřebnou edukaci, dispenzarizaci a vakcinaci pacientům po splenektomii pracovníci infekčních oddělení nebo samostatně pracující infektologové (18). Při edukaci pacientů o možných zdravotních rizicích a o jejich prevenci je nutná těsná spolupráce chirurgů a praktických lékařů, kteří mají pacienta bezprostředně po operaci ve své péči. Informovanost asplenických pacientů o preventivních opatřeních je stále neuspokojivá (19). Z několika studií zkoumajících informovanost a adherence pacientů k doporučeným očkováním vyplynulo, že počet poučených a řádně očkovaných pacientů po splenektomii se pohyboval pouze mezi 11–15,1% (2, 19, 20).

#### Edukace asplenického pacienta

Všechny pacienty po splenektomii je nutné důkladně informovat o zvýšeném riziku vzniku závažně probíhajících infekcí. Aspleničtí pacienti by měli být vedeni ke snaze vyvarovat se poranění. Pokud dojde i k marginálnímu poranění, je nutná pečlivá dezinfekce rány a při rozvoji známek zánětu musí být rána odborně ošetřena. Při větším rozsahu rány a u kontaminovaných ran je doporučena preventivní antibiotická léčba (širokospektrá baktericidní antibiotika) (17, 19). Obzvláště riziková jsou poranění způsobená zvířaty, kdy jsou opakovaně popsány

případy fulminantně probíhající sepse (21). Při chirurgických nebo stomatologických zákrocích musí být o asplonii informován ošetřující lékař a výkony jsou vedeny s antibiotickou profylaxií (19). Asplenické pacienty je nutné nabádat k předcházení kontaktu s nemocnými s infekčním onemocněním (18). Při cestách do zahraničí je třeba pacienta poučit o možných zdravotních rizicích v dané oblasti a o možnostech aktivní prevence (očkování, antimalarická profylaxe).

#### Vakcinace

Nejčastějším původcem život ohrožujících infekcí u pacientů po splenektomii je *Streptococcus pneumoniae* (v 50–90 %), v četnosti jej následuje *Haemophilus influenzae* a *Neisseria meningitidis* (7). Každý pacient po splenektomii, by měl být očkován proti těmto patogenům. Aplikaci očkování zajišťuje infektolog (dispenzarizující lékař). V případě plánovaného chirurgického odstranění sleziny je vakcinace doporučena alespoň 2 týdny před výkonem, nicméně většina provedených splenektomií je neplánovaná a v těchto případech (při nekomplikovaném pooperačním období) je doporučena vakcinace 14 dní po provedeném výkonu (22, 23). V současné době je doporučeno očkování proti pneumokokovým onemocněním přípravkem Prevenar 13 v jedné dávce (18, 24). Proti onemocnění vyvolaným *Haemophilus influenzae* je doporučena jednorázová aplikace vakcíny Act-HibVaccine nebo Hiberix (18, 25, 26). Proti meningokokovým onemocněním séroskupin A, C, W, Y jsou doporučovány tetravalentní vakcíny (Menveo či Nimenrix), k ochraně proti meningokokovým onemocněním séroskupiny B je doporučenou volbou přípravek Bexseronebo Trumenba (24).

Velký význam má každoroční očkování proti chřipce, které u pacientů po splenektomii snižuje riziko sekundární pneumokokové a hemofilové infekce (27). Z dalších očkování je u asplenických pacientů doporučeno očkování proti klíšťové meningoencefalitidě, virovým hepatitidám A a B, případně i proti varicele a pertusi (18).

Všichni pacienti po splenektomii by měli mít neustále při sobě průkaz pacienta se sníženou nebo zániklou funkcí sleziny a očkovací průkaz s úplnými záznamy o provedené akcinaci.

#### Primární preventivní antibiotická léčba

Dlouhodobá antibiotická profylaxe je stále kontroverzním tématem. Primární

preventivní antibiotická léčba je doporučována dětem do věku 5 let po dobu 1–2 let po provedené splenektomii. Pro děti do 6 měsíců věku je doporučen cotrimoxazol sirup 1x denně (5 mg TMP a 25 mg SMX/kg/d). Děti ve věku od 6 měsíců do 5 let užívají amoxicillin v dávce 20 mg/kg hmotnosti po 12 hodinách nebo fenoxymethylpenicilin v dávce 125 mg/kg po 12 hodinách. Při alergii na peniciliny je doporučeným antibiotikem roxithromycin v dávce 4 mg/kg hmotnosti). Výběr antibiotika se řídí aktuální citlivostí invazivních pneumokokových infekcí v regionu (17, 18).

U dětí starších pěti let a u dospělých se názory na primární antibiotickou profylaxi a na dobu jejího trvání různí. Pro riziko indukce bakteriální rezistence k antibiotikům a riziko rozvoje postantibiotické klostridiové kolitidy se k ní v praxi přistupuje jen výjimečně. V případě vysokého rizika infekce je u dětí nad 5 let podáván amoxicillin v dávce 250 mg á 12 hodin nebo fenoxymethylpenicilin v dávce 250 mg po 12 hodinách (při alergii na peniciliny pak erythromycin v dávce 250 mg/den) (17, 18).

#### Sekundární prevence u pacientů po splenektomii

I v případě sekundární prevence je velmi důležité podrobné poučení pacienta. Včasné rozpoznání příznaků eventuální infekce je esenciální pro další efektivní léčbu. OPSI syndrom nemá specifické příznaky, projevy sepse u asplenického pacienta mohou být zpočátku nevýrazné: pouze pocení, pouze myalgie a artralgie, diarhoea, dyspnoe, zimnice a třesavky. Při výskytu horečky by měl asplenický pacient v co nejkratším čase vyhledat lékaře (9, 11, 12, 19). Základním krokem při léčbě OPSI syndromu je okamžité použití širokospektrých intravenózních antibiotik (v ideálním případě po odběru hemokultur) (13).

#### Závěr

Splenektomie je asociována s poruchou buněčné a humorální imunity. Důsledkem odstranění sleziny je celoživotní riziko vzniku závažně probíhajících bakteriálních infekcí vyvolaných opouzdřenými mikroby. Prováděním preventivních opatření u asplenických pacientů (informování nemocných, profylaktické očkování, primární preventivní antibiotická léčba) snižujeme rizika výskytu OPSI syndromu, který je potenciálně fatální komplikací splenektomie. Informovanost pacientů i zdravotníků je esenciální při

vytváření koncepce profylaxe u asplenických pacientů.

Práce byla podpořena Institucionální podporou projekt MO 1012.

#### Literatura:

- Shumacker HB, King H. Splenic studies. *AMA Arch Surg* 1952;65(4):499-510.
- Belli AK, Dönmez C, Özcan Ö, et al. Adherence to vaccination recommendations after traumatic splenic injury. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2018;24:337-342.
- Ciocchi R, Boselli C, Corsi A, et al. Is non-operative management safe and effective for all splenic blunt trauma? A systematic review. *Crit Care* 2013;17:R185.
- Šimša J, Leffler J, Gatěk J. Chirurgická léčba. In: Šimša J, editor. *Karcinom žaludku současná diagnostika a léčba*. Praha: Maxdorf; 2012.
- Worni M, Schudel HH, Güller U. Splenektomie bei Erwachsenen – Vorbereitung, Durchführung und Nachbetreuung. *Therapeutische Umschau* 2013;70:171-176.
- Fraker DL. Spleen. In: Doherty GM, editor. *Current Diagnosis & Treatment: Surgery*. 13th ed. Columbus, OH: The McGraw-Hill Companies, Inc 2010.
- Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet* 2011;378(9785):86-97.
- Coignard-Biehler H, Lanternier F, de Montalembert M et al. Infections in splenectomized patient. *Rev Prat* 2008;58(20):2209-2214.
- Davies JM et al. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Brit J Haematol* 2011;155:308-317.
- Xy Mohren M, Markmann I, Dworschak U, et al. Thromboembolic complications after splenectomy for haematologic diseases. *Am J Hematol* 2004;(76):143-147.
- Dahyot-Fizelier C, Debaene B, Mimoz O. Management of infection risk in asplenic patients. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013;32(4):251-256.
- Price VE, Dutta S, Blanchette VS, et al. The Prevention and Treatment of Bacterial Infections in Children With Asplenia or Hyposplenia: Practice Considerations at the Hospital for Sick Children, Toronto. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:597-603.
- Sinwar PD. Overwhelming post splenectomy infection syndrome – Review study. *Int J Surg* 2014;12(12):1314-1316.
- Buzelé R, Barbier L, Sauvanet A, Fantin B. Medical complications following splenectomy. *J Visc Surg* 2016;153(4):277-286.
- Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect* 2001;43:182-186.
- Hansen K, Singer DB. Asplenic-hyposplenic overwhelming sepsis: postsplenectomy sepsis revisited. *Pediatr Dev Pathol* 2001;4:105-121.
- Polák P, Freibergrová M, Husa P., et al. Upozornění na nebezpečí invazivních infekcí u splenektomovaných pacientů. Zkušenosti z FN Brno 2011. *Vnitř Lék* 2012;58(9):665-668.
- Doporučený postup péče o pacienty s porušenou či zaniklou funkcí sleziny (hyposplenismem/asplenií). Doporučení vydané Českou vakcinologickou společností ČLS JEP. <https://www.infekce.cz/DopOSPI13.htm>
- Polák P, Šlesinger P, Pařízková R, et al. Asplenický pacient: odpovědnost nás všech. *Prakt Lek* 2010;90(7):396-397.
- Martino C, Gallone MS, Quarto M, et al. Immunization coverage among splenectomized patients: Results of an ad hoc survey in Puglia Region (South of Italy). *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:1277-1279.
- Blumentrath CG, Ewald N, Petridou J, et al. The sword of Damocles for the splenectomized: death by OPSI. *Ger Med Sci* 2016;14:10.
- Shatz DV, Schinsky MF, Pais LB, et al. Immune responses of splenectomized trauma patients to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 1 versus 7 versus 14 days after splenectomy. *J Trauma* 1998;44:760-765.
- Harji DP, Jaunoo SS, Mistry P, Nesargikar PN. Immunoprophylaxis in asplenic patients. *Int J Surg* 2009;7(5):421-423.
- Chlíbek R. Očkování dospělých, *Mladá fronta*: 2018.
- Davies JM, Lewis MPN, Wimperis J, et al. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: Prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a Working Party of the Haemato-Oncology Task Force. *Brit J Haematol* 2011;155:308-317.
- Meerveld-Egginka, de Weerdta O, van Velzen-Blad H, et al. Response to conjugate pneumococcal and *Haemophilus influenzae* type b vaccines in asplenic patients. *Vaccine* 2011;29:675-680.
- ACIP. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1997;46:1-24.

**MUDr. Radek Pohnán, Ph.D.**

Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN  
U Vojenské nemocnice 1200  
169 02 Praha  
tel. 973 202 899  
e-mail: radek.pohnan@uvn.cz

## Izolace nového druhu ebola viru v Africe (Sierra Leone, Keňa) – pozitivní nález u netopýrů

### Bombali ebolavirus in Africa (Sierra Leone, Kenya) – positive bats

prof. MUDr. Miroslav Šplíno, DrSc., prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové

*Vakcinologie 2019;13(3): 120–121*

V nedávné minulosti byly rozsáhlé epidemie eboly způsobeny především Zaire ebola virem. Největší epidemie probíhala v letech 2013–2016 v Guinei, Sierra Leone a Libérii. Tato epidemie postihla celkem 28 000 osob, z nichž 11 325 zemřelo. Současná desátá epidemie eboly probíhá v Kongu od srpna 2018 v provinciích North Kiwu a Ituri. K datu 22. července 2019 bylo v této epidemii potvrzeno celkem 2 592 případů vyvolaných Zaire ebola virem, z nichž 1 743 osob zemřelo (1, 8, 9).

První izolace ebola viru byla provedena v průběhu epidemie v Zaire v roce 1976. Rezervoár původce a jeho cirkulace a reprodukce v přírodě není zcela beze zbytku objasněn. Předchozí výzkum rezervoárových zvířat ukázal na netopýry jako na primární rezervoárový druh. Do současné doby však nejsou jednoznačně prokázány rezervoáry všech druhů ebola virů (2, 4).

Vědecký tým US Agency for International Development's (USAID) připravil projekt „PREDICT“ zaměřený na sběr biologických vzorků u řady zvířat v oblasti výskytu eboly v Africe. Hlavním cílem projektu bylo přispět k průkazu rezervoárů eboly u volně žijících zvířat. V oblasti Sierra Leone bylo odebráno celkem 535 vzorků (od 244 netopýrů, 46 hlodavců, 240 psů a 5 koček). U odebraných vzorků provedli komplexní molekulárně-biologické testy na přítomnost ebola virů.

V průběhu studie vědecký tým izoloval ebola virus ve 4 vzorcích odebraných od netopýrů. **Ebola virus byl izolován ze vzorků tkání malých netopýrů rodu *Chaerephon pumilus* a angolského druhu malého netopýra *Mops condylurus*. Oba druhy žijí napříč Afrikou a často hnízdí společně.** Ostatní vzorky tkání zvířat byly negativní.

Sekvenční analýza izolovaného viru prokázala odlišnost od doposud známých ebola virů. Analýza potvrdila, že jde o nové species ebola viru. **Vědecký tým pojmenoval nový druh podle místa první izolace v oblasti**

**Bombali v Sierra Leone jako Bombali ebola virus (1, 2, 3).**

Bombali ebola virus se řadí k pěti již známým ebola virům: Zaire ebola virus, Bundibugyo ebola virus, Sudan ebola virus, Tai Forest ebola virus a Reston ebola virus. Všechny tyto druhy, mimo Reston ebola viru, jsou známy jako virulentní kmeny, které u lidí vyvolávají závažný průběh onemocnění s různou specifickou smrtností (2).

Bombali ebola virus byl izolován pouze od netopýrů. Vědecký tým však v průběhu studie identifikoval i vazebný protein (binding protein), který může podporovat transfer a vazbu viru na lidské buňky. Vědci předpokládají, že infekce lidí tímto novým druhem ebola viru je možná. Hlubší pochopení ekologie Bombali ebola viru vyžaduje provedení dalších seroepidemiologických studií, zda lidé žijící v úzkém kontaktu s netopýry vykazují seropozitivitu k Bombali ebola viru. Jestliže bude prokázána seropozitivita bez předchozí historie onemocnění, bude to svědčit pro nižší virulenci tohoto viru ve srovnání s ostatními druhy ebola virů.

#### Diskuse

Positivní průkaz ebola viru v tkáních netopýrů předpokládá silnou asociaci mezi přítomností Bombali viru a *Mops condylurus*. **Fylogenetická analýza celého genomu Bombali viru izolovaného z plic netopýrů prokázala 98% shodu nukleotidových sekvencí s izolovaným prototypem viru v Sierra Leone (GenBank accession no. MK340750).** Genetická analýza prokázala vysokou shodu nukleotidů u virů izolovaných z netopýrů ve dvou lokalitách. Netopýři žijící se hmyzem jsou synantropní – žijí v blízkosti lidských obydlí a pohybují se pouze v malých vzdálenostech od obydlí. Předpokládá se distribuce výše uvedených netopýřích druhů v celé subsaharské Africe. Specifická virová RNA byla přítomna v plicích, slezině, játrech, srdci, střevech, ve

výtěru dutiny ústní a v rektálních výtěrech. Vysoká nálož viru v tkáních potvrzuje, že Bombali virus může infikovat *Mops condylurus* a není arteficiální nákazou při požívání kontaminovaného hmyzu a ovoce.

#### Závěr

Přírodní rezervoáry ebola viru v Africe zůstávají i nadále ne zcela objasněny, ale předpokládá se významná role některých species netopýrů.

**Vědecký tým objevil a popsal doposud neznámý druh ebola viru, který byl pojmenován podle prvního místa objevu jako Bombali ebola virus. Virus byl popsán u dvou druhů netopýrů v Sierra Leone v Africe. Jde o nový druh ebola viru, který byl prvně prokázán a detekován u zdravých netopýrů.**

Výsledky autorů potvrdily širokou distribuci nového ebola viru ve východní Africe a potvrdily, že netopýři rodu *M. condylurus* jsou hostiteli viru. Je prezentována analýza kompletního genomu nového ebola viru – Bombali virus (BOMV) – izolovaného u malých netopýrů *Chaerephon pumilus* a *Mops condylurus* v Sierra Leone a Angole. Vzorky netopýrů byly odebrány z lokálních obydlí ve vybraných lokalitách. V experimentu bylo prokázáno, že virový glykoprotein může mediovat vstup ebola viru do humánních buněk.

Publikace vznikla za podpory projektu DZRO ZHN.

#### Literatura:

1. ProMED mail post. Bombali ebolavirus – Africa: Sierra Leone, Kenya, bat. ProMED-Mail 2019. Accessed 9 April, 2019.
2. Goldstein T, Anthony SJ, Gbakina A, et al. The discovery of Bombali virus adds further support for bats as hosts of ebolaviruses. *Nat Microbiol* 2018;3(10):1084–1089.
3. Forbes KM, Webala PW, Jääskeläinen AJ, et al. Bombali Virus in *Mops condylurus* Bat, Kenya. *Emerging*

- Infectious Diseases, Vol 25, No. 5, p. 955–957. May 2019. Available at: [www.cdc.gov/eid](http://www.cdc.gov/eid).
4. Šplíňo M. Epidemický výskyt ebola Reston viru na farmách prasat (Filipíny). *Vakcinologie* 2009; 3(2):75–76.
  5. Šplíňo M. Zvířecí rezervoár hemoragických horeček Ebola a Marburg, kaloň egyptský – západní Afrika. *Vakcinologie* 2010;4(1):37–38.
  6. Šplíňo M, Chlábek R. Současná hrozba eboly – možný import do EU. *Vakcinologie*. 2015;9(1):34–38.
  7. Šplíňo M, Chlábek R. Devátá a desátá epidemie eboly – Demokratická republika Kongo, 2018. *Vakcinologie* 2018;12(3):103–106.
  8. Šplíňo M, Chlábek R. Průběh desáté epidemie eboly – Demokratická republika Kongo, 2018. *Vakcinologie* 2019;13(2):80–85.
  9. ProMED mail post. Ebola update (70): Case update, WHO, PHEIC, vaccine, minister of health. ProMED-Mail 2019. Accessed 24 July, 2019.

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

## Nejde o to, zda, ale kdy a kde. Jsme připraveni? It's a matter of when and where, not if. Are we ready?

prof. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové

### Souhrn:

Exponenciální nárůst počtu megaměst převážně na asijském kontinentu (počet obyvatel okolo deseti milionů), postupující urbanizace, negativní lidské zásahy do přírodního prostředí, následné změny klimatu, globální turistika, vojenské konflikty, ale i nedostatek zdravotnického personálu a otázka šíření i negativních a nepodložených informací, to vše v souhrnu zvyšuje nebezpečí epidemií závažných infekčních chorob. Hrozba pandemického šíření obzvláště virů vyvolávajících chřipku, vyplývá z průběžných genetických změn a následného reasortmentu jejich virových částic, ke kterým je lidská populace vysoce vnímavá. V případech humánní chřipky jsou vakcíny připravovány s využitím inaktivovaných virů. Výběr kmenů pro přípravu prepandemické vakcíny ovlivňuje geografická intenzita šíření subtypů a antigenní i genetické vlastnosti cirkulujících virů, a to na základě predikce Světové zdravotnické organizace (WHO) – Global Influenza Programme.

**Klíčová slova:** chřipka, pandemie, epidemie, očkování, vakcína

### Summary:

Exponential increase in megacities on the Asian continent (population around 10 million), progressive urbanization, negative human intervention in the natural environment, subsequent climate changes, global tourism, military conflicts, as well as the lack of medical staff and the dissemination of negative and unsubstantiated information, all this together increases the risk of epidemics of serious infectious diseases. The threat of pandemic spread, particularly of influenza inducing viruses, results from ongoing genetic changes and subsequent reassortment of their viral particles, to which the human population is highly susceptible. In cases of human influenza, vaccines are prepared using inactivated viruses. The selection of strains for the preparation of the pre-pandemic vaccine is influenced by the geographical intensity of subtype spread and the antigenic and genetic properties of circulating viruses, based on the World Health Organization (WHO) predictions – the Global Influenza Programme.

**Key words:** influenza, pandemic, outbreak, vaccination, vaccine

*Vakcinologie 2019;13(3): 122–125*

### Úvod

Není virologické sympozium věnované problematice chřipkových virů, aby na něm alespoň jednou nepadlo konstatování a následná otázka, které si autorka článku vypůjčila do názvu.

V zmiňovaném období 2017–2018 podlelo chřipkovým onemocněním podle údajů Světové zdravotnické organizace (WHO) 80 000 lidí. V důsledku chřipky zemřelo v roce 2018 sto osmdesát dětí. Je to nejvyšší počet za posledních třicet let sledování epidemiologických údajů pro chřipková onemocnění (1).

Obrázek 1 ukazuje na proočkovanosť populace ve Spojených státech od roku 2010 do roku 2017. Průběžně se zde očkuje okolo 50 % obyvatelstva.

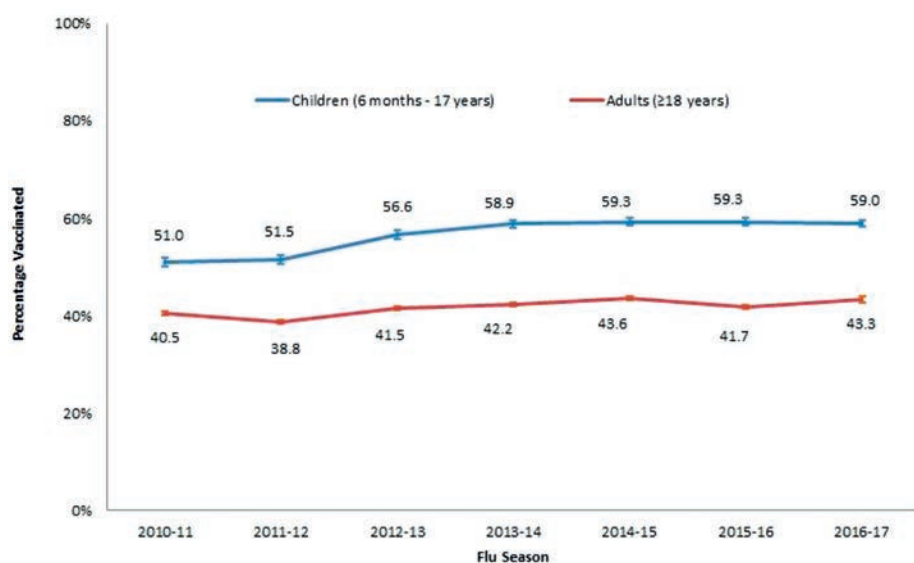
Florian Krammer, přední virolog z lékařské fakulty Icahn Mount Sinai (ISMMS) na Manhattanu v New Yorku, je přesvědčen, že k úspěšnému boji s chřipkovými viry bezpodmínečně potřebujeme univerzální vakcínu. Dokud ji nebudeme mít, omezí se náš boj s tímto onemocněním na pouhopouhý závod s časem a snahu, co nejlépe předpovědět, které kmeny chřipky nás ohrozí v dané sezoně.

### Charakteristika chřipkových virů

Chřipkové viry jsou pleomorfní obalené RNA viry řadící se do čeledi *Orthomyxoviridae*. Z lipidového obalu viru vystupují dva odlišné glykoproteiny – hemaglutinin (HA) a neuraminidáza (NA). Hemaglutinin viru se váže na receptory

kyseliny sialové hostitelských buněk a umožňuje vstup viru do buněk. Je nejdůležitější antigenní determinantou a tvoří základní komponentu všech současných vakcín. Neuraminidáza je druhým hlavním antigenem viru, který vyvolává tvorbu neutralizačních protilátek. Glykoprotein NA brání agregaci virionu a umožňuje uvolňování viru z infikovaných buněk. Inhibice tohoto procesu reprezentuje doposud nejefektivnější působení antivirové strategie a léčby. Třetím antigenem je membránový protein M2, který je přítomen u všech chřipkových A virů a působí jako iontový kanál, který je nezbytný pro odpláštění viru v průběhu časné fáze virové replikace.

Genom chřipkových virů je segmentovaný, skládá se z 8 jednovláknových RNA molekul,



Obr. 1 Proočkovanost americké populace proti viru chřipky (v %). Modrá křivka vyznačuje děti ve věku od šesti měsíců do 17 let. Hnědá křivka se týká dospělých ve věku od osmnácti let výše (Zdroj: www.cdc.gov)

kteří kódují 10 proteinů. RNA segmenty jsou obsaženy v obalu virionu a spojeny nukleoproteinem (NP) a třemi subjednotkami virové polymerázy (PA, PB1 a PB2), které spolu tvoří ribonukleoproteinový komplex nutný pro RNA replikaci a transkripci. Dalším proteinem virionu, včetně M2, je jaderný exportní protein (NEP), který umožňuje pučení a export proteinu z jádra buňky.

Na základě antigenního složení v NP a M proteinech se chřipkové viry dělí na tři typy – A, B, C. Všechny viry ptačí chřipky se řadí do skupiny A. Další rozdělení do subtypů je založeno na různé kombinaci povrchových glykoproteinových antigenů (HA a NA). V současné době rozlišujeme 16 subtypů hemagglutininu (H1–H16) a 9 subtypů neuraminidázy (N1–N9). Chřipkové viry B a C nevytvářejí další subtypy (3).

Přirozenými rezervoáry ptačí chřipky A viru jsou vodní ptáci a drůbež, u kterých virus dosáhl optimální úrovně adaptace na hostitele (4). Přenos mezi ptáky se realizuje přímou či nepřímou cestou: fekáliemi kontaminovaným aerosolem, vodou, krmivem, hlínou a jinými materiály. Příznaky onemocnění u ptáků a drůbeže jsou široké: od asymptomatické infekce, mírného poškození respiračního traktu až po těžké a rychle probíhající systémové poškození a úhyn.

Většina izolovaných virů ptačí chřipky od ptáků je avirulentní. Cirkulují v populaci a vyvolávají asymptomatickou formu onemocnění. Jiné subtypy ptačí chřipky jsou vysoce patogenní (HPAI). Vyvolávají těžké formy epizootií u drůbeže. V současné době jsou to především subtypy H5 a H7.

Dominantní klinické příznaky HPAI – snížení snůšky vajec, excesivní lakrimace, respirační symptomy, edém hlavy, průjmy a neurologická symptomatologie končící úhynem.

Subtypy HA a NA cirkulující u vodních ptáků a drůbeže mohou překročit druhovou bariéru a vyvolat limitovanou cirkulaci u savců. Pouze 3 HA a 2 NA subtypy (H1-3 a N1-2) cirkulují v lidské populaci od roku 1918. Od prasat byly izolovány pouze subtypy H1, H3, N1 a N2. Molekulární, genetické, biologické a ekologické faktory určují subtypově specifickou schopnost viru překonávat druhovou bariéru – vazbu na sialové receptory buněk dýchacího traktu.

Lidské subtypy A viru se dominantně vážou na receptory kyseliny sialové (galaktóza  $\alpha$  2,6 receptor), zatímco ptačí subtypy se preferenčně vážou na galaktózový receptor kyseliny sialové  $\alpha$  2,3 vazbou (3, 4). Epitel horních cest dýchacích u lidí dominantně obsahuje  $\alpha$  2,6 kyselinu sialovou – galaktózové vazby, zatímco epitel dýchacích cest u ptáků a koní dominantně obsahují  $\alpha$  2,3 vazby (5). Buňky respiračního traktu prasat obsahují oba receptory ( $\alpha$  2,3 a  $\alpha$  2,6 vazby), což vysvětluje vnímavost prasat jak k humánním, tak ptačím chřipkovým virům (6). Slouží jako neselektivní hostitel, ve kterém dochází k rekombinaci ptačích a humánních kmenů (viz pandemické šíření H1N1 v roce 2009/2010).

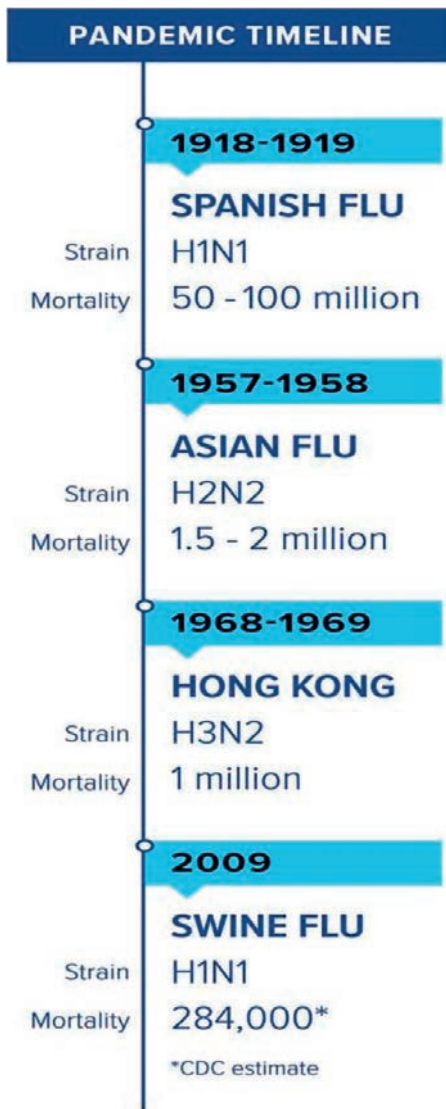
#### Experimenty sledující transmisí chřipkových virů

V souvislosti s touto problematikou řeší tým z Emory University, Nell Hodgson

Woodruff School of Nursing a z Georgia Institute of Technology problematiku přenosu chřipkové infekce nebo jiných infekčních onemocnění šířených aerosolovými kapénkami v dopravních letadlech (FlyHealthy study). Experimentální výsledky ukázaly, že infekce obvykle nezasáhne osoby sedící dále než dvě sedadla okolo nemocného (ve všech směrech). Studie v současnosti pokračuje snahou vytvořit model pro různě virulentní chřipkové kmeny a modelování přenosu infekce nejen mezi cestujícími, ale i mezi cestujícími a posádkou letadla. Ve spolupráci s firmou Boeing byly opakovaně realizovány kontrolované přelety dopravními letadly (celkem 12 transatlantických přeletů), za účelem detailního monitorování veškerého pohybu v kabině letadla. Zároveň byly odebírány vzorky vzduchu, stěry z povrchů na místech (celkem 229), kde se nejčastěji mohou mikrobi vyskytnout (jídelní tácy, bezpečnostní pásy, otevírací mechanismy dveří na toalety). Data týkající se různých scénářů situací během letů a možností přenosů infekce jsou v tuto chvíli analyzována. Není bez zajímavosti, že okolo 40 % pasažérů neopustí vůbec během letu své sedadlo, dalších 40 % vstane za let jednou a 20 % dvakrát a vícekrát. Pozice na sedadle do uličky je spojena s vyšším pohybem pasažéra, který zde sedí. Okolo 80 % lidí, kteří sedí na sedadle do uličky, vstane, v porovnání s 60 % lidí, kteří sedí na pozici u okénka. V průměru lidé opouštějí své sedadlo na pět minut. Vzhledem k tomu, že přenos infekce v letadlech přes kontaminované povrchy je dle studie mnohem pravděpodobnější než vzduchem, padla doporučení ke zvýšení preventivně hygienických opatření (pravidelná dezinfekce vybraných míst v letadle posádkou) v americké letecké dopravě jako jedno z preventivních opatření pro předcházení chřipkovým epidemiím. Studii je přikládán velký význam, v souvislosti jednak s dvanácti potvrzenými přenosy infekcí SARS a pandemické chřipky H1N1, jednak na základě zkušenosti s letem s ebolou nemocnou pacientkou z Clevelandu do Dallasu v roce 2014. V souvislosti s vysoce nebezpečnou nákazou Ebola virem nedošlo během letu k nákaze dalších osob (2).

#### Historický přehled velkých chřipkových vln

Je s podivem, jak nízká jsou čísla očkovaných osob proti chřipce. Přitom zkušenost z pandemické vlny roku 1918 je velmi negativní. První onemocnění na jaře roku 1918 měla relativně běžný průběh, projevující se



Obr. 2 Schéma proběhlých pandemických vln chřipky (www.cdc.gov)

zimnicí a horečkami. Druhá vlna, to už byl jiný příběh. H1N1 kmen na podzim roku 1918 působil jak ze špatného filmu – umírali nečekaně mladí, původně zdraví lidé, a to během několika hodin až dnů. Kůže dostala modravý nádech, nemocní kašlali krev, plíce se naplnily tekutinou a došlo k zadušení pacienta. Ráno u snídaně jim nebylo nic, cítili se zdrávi, u oběda byli již nemocní a s časem večere zemřeli. Vzhledem k neexistenci vakcín, antivirotik a velkého pohybu lidí v důsledku I. světové války se virus nekontrolovatelně šířil. Název španělská chřipka není odvozen od Španělska coby země původu onemocnění, ale reflektuje fakt, že španělský tisk o onemocnění podrobně a dlouze referoval. Naopak americká strana ústy svého tehdejšího Surgeon General oficiálně řekla, že není třeba žádného znepokojení a potřeby informovat populaci, protože

prakticky o nic nejde. Nicméně Američané viděli důsledky infekce všude kolem sebe a v důsledku absence pravdivých informací se šířila hysterie. Někteří lidé umírali nikoli na chřipku, ale hladem, protože dokonce rodinní příslušníci je odmítali navštívit a donést jim jídlo. Obyvatelstvu bylo posléze nařizováno nosit obličejové roušky, byly zavřeny školy, kostely, divadla. Továrny se zavřely také, v důsledku nedostatku zdravých pracujících. Ve městech začaly chybět rakve pro zemřelé.

Pandemie vyhasla na jaře roku 1919, padlo jí za oběť 50–100 milionů lidí, kteří zemřeli během 18 měsíců. To je více než obětí v důsledku I. světové války. Pandemický kmen H1N1 infikoval třetinu veškeré lidské populace. Od té doby proběhly celkem tři další pandemické vlny, a to v letech 1957, 1968 a 2009 (obr. 2). Oba dva základní

kmeny viru chřipky A i B mají sezonní potenciál. Ale pouze kmen A je schopen vyvolat pandemickou situaci (7).

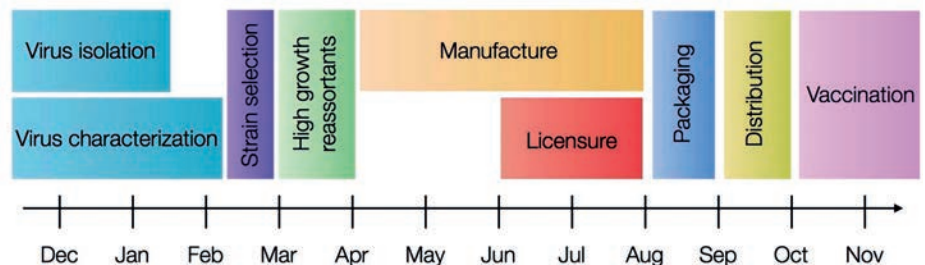
### Zdravotnické nástroje v boji s chřipkovými viry

Současnost může působit na první pohled velmi pozitivně. Máme k dispozici vakcíny coby preventivní opatření, antivirotika, která zkracují dobu trvání onemocnění, stejně jako antibiotika pro případ následné bakteriální infekce. Ale ve skutečnosti to stále nestačí. Faktem zůstává, že člověk infikovaný virem chřipky v prvních bezpříznakových dnech úspěšně šíří nákazu dále, a to jak již bylo zmíněno, aerosolovými kapénkami maximálně přenositelnými kýchnutím, kašlem či jen mluvením. Virus je schopen infikovat lidi v okolí infekční osoby na vzdálenost 1,8 metru. Na pevném povrchu přežívá po dobu 24 hodin.

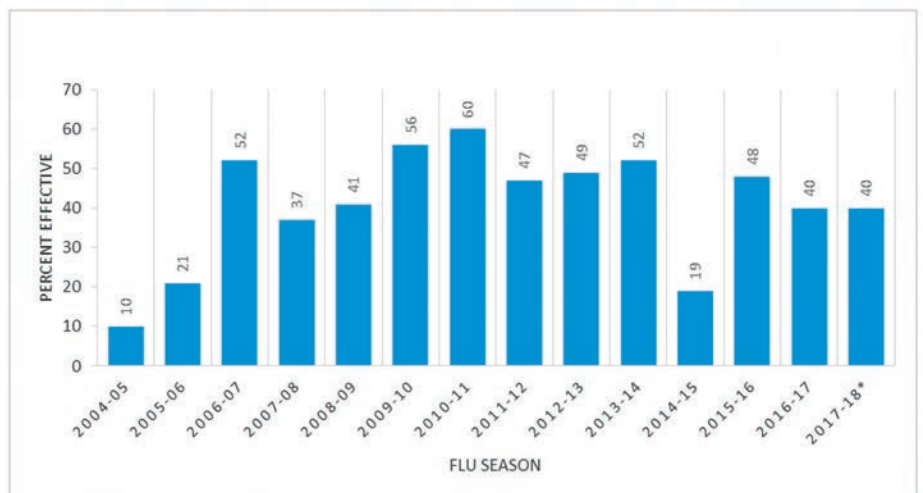
Collection by WHO National Influenza Centres



Characterization by WHO Collaborating Centres



Obr. 3 Každoroční schéma časového harmonogramu pro přípravu vakcíny proti chřipce v novém sezonním období (www.who.int)



Obr. 4 Účinnost chřipkových vakcín v průběhu sezon 2004–2018 (www.cdc.gov)



Podívejme se blížeji na pandemii v roce 2009. Byl zde předpoklad, že pandemie vznikne díky ptačímu kmene chřipky, původem z Asie. Nicméně problémem se stal kmen cirkulující mezi prasaty – H1N1 (varianta kmene zodpovědného za pandemii z roku 1918). Epidemie začala v březnu v Mexiku. Na neobvyklém místě a v neobvyklém čase pro severní polokouli (8).

Obrázek 3 zachycuje časové schéma pro rozhodování a přípravu vakcíny proti chřipce v nadcházející sezoně, které koordinuje Světová zdravotnická organizace. Zhruba šest měsíců trvá výroba a distribuce nové vakcíny, nicméně bohužel i v tomto období může virus mutovat, a tím pádem způsobit, že připravená vakcína bude méně účinná či neúčinná (obr. 4).

#### Závěr

Z výše uvedeného vyplývá, proč je tak důležitá snaha vyvinout univerzální vakcínu proti chřipce. Zároveň je velmi důležitý monitoring z hlediska výskytu chřipkových virů u divokých ptáků stejně jako u chovných ptáků a v chovech prasat, s důrazem na situaci v jihovýchodní Číně. Velmi detailně je sledován výskyt H7N9

kmene, cirkulujícího v Číně od roku 2013, protože právě z jeho pandemického potenciálu mají epidemiologové a virologové největší obavy (9).

Práce vznikla v rámci institucionální podpory projektu DZRO-Zdravotnická problematika ZHN a specifického výzkumu SV/FVZ201812.

#### Literatura

1. Abubakar A, Elkholy A, Barakat A, et al. Pandemic influenza preparedness (PIP) Framework: Progress challenges in improving influenza preparedness response capacities in the eastern Mediterranean Region, 2014–2017. *J Infect Public Health* 2019; 1876-0341(19)30115-7.
2. Hertzberg VS, Weiss H, et al. Behaviors, movements, and transmission of droplet-mediated respiratory diseases during transcontinental airline flights. *PNAS*, 2018.
3. Fouchier RA, Munster V, Wallensten A, et al. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *J Virol* 2005;79:2814–2822.
4. Webster RD, Bean WJ, Gorman OT, et al. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992;56:152–179.
5. Connor RJ, Kawaoka Y, Webster RG, Paulson JC. Receptor specificity in human, avian and equine H2N3 influenza virus isolates. *Virology* 1994;205:17–23.

7. Gambaryan AS, Tuzikov AB, Piskarev VE, et al. Specification of receptor-binding phenotypes of influenza virus isolates from different hosts using synthetic sialylglycopolymers: non-egg-adapted huma H1 and H3 influenza A and influenza B viruses have a common high binding affinity for 6'-sialyl(N-acetyllactosamine). *Virology* 1997;232:345–350.

8. Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, et al. Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:4620–4624.

9. Ito T, Couceiro JN, Kelm S, et al. Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J Virol* 1998;72:7367–7373.

10. Trucchi C, Paganino C, Amicizia D, et al. Universal influenza virus vaccines: what needs to happen next? *Expert Opin Biol Ther* 2019.

**prof. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.**

Katedra epidemiologie,

Fakulta vojenského zdravotnictví,

Univerzita obrany

Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové

tel. 973 253 128

e-mail: vanda.bostikova@unob.cz

## Povinné očkování očima Ústavního soudu České republiky: vybrané nálezy s komentářem

### Obligatory Vaccination from the point of view of the Constitutional Court of the Czech Republic: Selected Annotated Judgements

MUDr. Mgr. Daniel Thibaud<sup>1</sup>, MUDr. Petra Polcarová<sup>2</sup>, Mgr. et Mgr. Tomáš Kučera, Ph.D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ústav sociálního lékařství, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

<sup>2</sup>Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany v Brně

<sup>3</sup>Katedra toxikologie a vojenské farmacie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany v Brně

#### Souhrn:

Ve státem stanovené a vymáhané povinnosti podrobit se povinnému očkování může být z hlediska ústavního práva spatřován konflikt několika chráněných zájmů. Nejmarkantněji se projevuje střet veřejného zájmu na prevenci šíření infekčních onemocnění a subjektivním zájmem jednotlivce na ochranu vlastní tělesné a duševní integrity. Ústavní soud se ve své rozhodovací praxi povinným očkováním zabýval. Ačkoliv obecně povinnost podrobit se očkování nikdy nezpochybnil, uvedl, že očkování nemůže být vynucováno bezvýjimečně bez ohledu na individuální specifika. Zároveň ale stanovil některé hranice pro individuální posouzení důvodů pro odmítnutí očkování.

**Klíčová slova:** povinné očkování, Ústavní soud, výhrada svědomí

#### Summary:

From the perspective of constitutional law, the state-imposed and enforced compulsory vaccination can be seen as a conflict of several protected interests. The most expressive manifestation is a conflict of public interest in protection against the spread of infectious diseases and an individual's subjective interest in the protection of the physical and mental integrity. In its decision-making practice, the Constitutional court dealt with compulsory vaccination. Although in general it has never denied the obligation of vaccination, it stated that vaccination cannot be enforced without exceptions and regardless of individual specifics. At the same time, it has set some limits for the individual assessment of the reasons for refusing vaccination.

**Key words:** compulsory vaccination, Constitutional court, conscientious objection

*Vakcinologie 2019;13(3): 126–129*

#### Konflikt dvou ústavně chráněných zájmů

Na začátku tohoto exkurzu do oblasti zdravotnického práva si položíme otázku. Čím to je, že jen málokterá oblast humánní medicíny vyvolává tak výrazný společenský zájem a kontroverze jako povinné očkování?<sup>1</sup> Důvodů je jistě celá řada. Jedná se

<sup>1</sup> Termín „povinné očkování“ je běžně užíván v českých i zahraničních právních a společenskovedních textech včetně nálezů Ústavního soudu České republiky. Protože není tento pojem v české legislativě definován, upřesňujeme, že jsou jím všeobecně myšlena ta pravidelná, zvláštní a mimořádná očkování podle zákona č. 258/2000 Sb. a vyhlášky č. 537/2006 Sb., kterým je fyzická osoba povinna se podrobit.

o výkon, se kterým má téměř každý člověk osobní zkušenost, a proto si na něj snáze tvoří názor. Navíc je to invazivní výkon, při kterém je do těla pro spoustu lidí poněkud drastickým způsobem vpravována neznámá cizorodá látka, u které netuší, co v jejich těle způsobuje a na jakém principu funguje. Očkování si spojuje s bolestí a možnými nežádoucími účinky a hlavně jsou mu vystaveni jejich potomci, které si mnohdy silně předsevzali chránit před všemožnými útrapami. Z právního pohledu existuje také jeden důvod. V širším smyslu se jedná o střet svobody člověka s jejím omezením státní mocí. V užším smyslu jde o střet mezi veřejným zájmem na prevenci vzniku a šíření infekčních onemocnění,

který spočívá ve státním nařízení strpět očkování, a subjektivním zájmem jednotlivce na ochraně vlastní tělesné a duševní integrity, případně dalšími ústavně chráněnými zájmy. Následující odstavce mají za cíl přiblížit lékařské veřejnosti právní problematiku tohoto střetu a pohled Ústavního soudu na jeho řešení, který má v každodenní realitě zásadní důsledky pro praxi v povinném očkování, protože může značně limitovat jeho vymahatelnost.

Na straně druhé pak stojí objektivně vysoce legitimní zájem každého člověka na nedotknutelnosti osoby, resp. na ochraně tělesné a duševní integrity jako její součásti (čl. 7 – odst. 1 ústavního zákona č. 2/1993 Sb., dále jen „Listina“) (1), na svobodě

myšlení, svědomí a náboženského vyznání (čl. 15 Listiny) a bezesporu také zájem na ochraně zdraví (čl. 31 Listiny) související s možnými nežádoucími účinky vakcín.

Je zcela přirozené, že v právním systému odrážejícím etické a kulturní aspekty akcentu na ochranu svobody jednotlivce dochází k projevům nesouhlasu s právní úpravou, která opravňuje omezit subjektivní práva jednotlivce povinností nechat se očkovat. Existence výše popsaného střetu by sama o sobě jistě stačila k vyvolání odporu jisté části liberální společnosti, je však často navíc potencována množstvím mnohdy neověřených zpráv o rizicích, která jsou s očkováním spojena. V každém případě se jedná o velmi citlivou a důležitou problematiku, jejíž radikální řešení ve prospěch jednoho názorového proudu hrozí buď silným ohrožením veřejného zdraví, nebo omezením základních lidských práv (2).

#### Výhrada svědomí je důvod pro odmítnutí očkování

Úprava systému povinného očkování se stala předmětem ústavní stížnosti již několikrát. Jedna skupina případů, které Ústavní soud posuzoval, byla spojena s projevem rodičů, kteří nesouhlasili s očkováním svých dětí. Tito se pokusili uplatnit tzv. výhradu svědomí, která spočívá ve vlastním přesvědčení o zdravotní škodlivosti očkování. Výhrada svědomí byla uplatněna jako výjimka z povinnosti očkování s příkazem individuálního svědomí založeného na základním lidském právu svobody myšlení, svědomí a náboženského vyznání garantovaném čl. 15 Listiny (2). Jinými slovy došlo k tomu, že rodiče odmítli nechat své děti očkovat s tím, že jim to jejich svědomí nedovoluje. A protože je svoboda svědomí ústavně zaručeným právem, argumentovali tak, že případná sankce za porušení jejich právní povinnosti nechat své děti očkovat je protiústavní.<sup>2</sup>

Z právního pohledu je na tomto místě důležité si uvědomit, že výhradu ochrany ústavních práv lze uplatnit i v těch případech, kdy k praktickému porušení předmětných práv z důvodu odmítnutí povinného očkování nedošlo. Jde např. o situaci, kdy se fyzická osoba povinnému pravidelnému

nebo mimořádnému očkování nepodrobila, protože s očkováním nesouhlasila (v případě nezletilé osoby nesouhlasil její zákonný zástupce), přitom tím objektivně naplnila skutkovou podstatu přestupku na úseku předcházení vzniku a šíření infekčních onemocnění a předcházení vzniku jiného ohrožení zdraví podle § 92k odst. 6 písm. a) a b) zákona č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů (dále jen „zákon o ochraně veřejného zdraví“), za který jí byla orgánem ochrany veřejného zdraví uložena pokuta dle zákona do výše 10 000 Kč. Výhradou svědomí může fyzická osoba argumentovat nejen v případě, kdy byla donucena očkování podstoupit a brání se např. v řízení o náhradě vzniklé újmy, ale i při obraně před udělenou sankcí za to, že podstoupit očkování odmítla, přičemž k jeho praktickému vykonání nikdy nedošlo.

#### Výhrada svědomí může být náboženské nebo sekulární povahy

Nejen v České republice jsou typickým motivem odmítání očkování náboženské důvody, které mohou být považovány za praktický projev náboženství nebo víry. Ustanovení čl. 16 odst. 4 Listiny přitom ochranu zdraví výslovně uvádí jako jeden z taxativních důvodů, pro které může být svoboda náboženského vyznání zákonem omezena. Posouzení toho, zda zákonná úprava povinného očkování mezi takové důvody patří, byla také výchozí situací ve věci vedené Ústavním soudem ČR již v roce 2011.<sup>3</sup> Z obecných závěrů nálezu Ústavního soudu je pro další praxi podstatná zejména ta část odůvodnění, ve které vyslovil svůj názor, že povinné očkování je ve vztahu k základnímu právu stěžovatele svobodně projevovat své náboženství nebo víru přípustným omezením tohoto základního práva, neboť jde evidentně o opatření v demokratické společnosti nezbytné pro ochranu veřejné bezpečnosti, zdraví a práv a svobod druhých. Tím obecně ústavní konformitu právní úpravy povinného očkování ve vztahu ke svobodě vyznání potvrdil. Dále však také konstatoval, že ústavní princip

stojící na požadavku zachování co největší možné míry základního práva i kolidujícího veřejného zájmu se promítá do interpretace čl. 16 odst. 4 Listiny tak, že ochrana individuální autonomie vyžaduje, aby povinné očkování nebylo proti povinným subjektům ve výjimečných případech vynucováno:

„Ústavně konformním omezením základního práva podle čl. 16 Listiny nemůže být bezvýjimečné vynucování povinného očkování proti jakékoliv osobě bez ohledu na individuální specifika případu a na motivaci, kterou má daná osoba ve svém rozhodnutí povinné očkování nepodstoupit. V případě, že tu jsou takové okolnosti, které zásadním způsobem volají pro zachování autonomie dané osoby a pro výjimečné nesankcionování povinnosti podrobit se očkování, nesmí orgán veřejné moci povinnost podrobit se očkování sankcionovat či jinak vynucovat.“ (3).

Tímto konstatováním byla zrušena praxe plošného sankcionování bez ohledu na okolnosti jednotlivých případů a byla potvrzena povinnost orgánu ochrany veřejného zdraví posuzovat při rozhodování o individuálním přestupku také to, zda jednání osoby odmítající se podrobit očkování naplňuje materiální znak přestupku<sup>4</sup>, tedy zda je jednání společensky škodlivé. Je přitom povinen vzít v úvahu veškeré relevantní okolnosti případu, zejména naléhavost danou osobou tvrzených důvodů, jejich ústavní relevanci i nebezpečí pro společnost. Současně s tím Ústavní soud pomohl vymezit pravidla pro náboženskou výhradu svědomí k povinnému očkování. Poněkud okrajově však ještě stojí za zmínku, že konzistentnost postoje osoby a ústavního zájmu na ochraně její autonomie zpravidla nebude dána, pokud osoba s orgánem ochrany veřejného zdraví od začátku nekomunikovala a svůj postoj ospravedlnila až zpětně v pozdější fázi řízení (2).

#### Ústavní soud stanovil test oprávněnosti sekulární výhrady svědomí

Problematikou nenábožensky (sekulárně; světsky) motivované výhrady svědomí rodičů odmítajících nechat očkovat své děti se zabýval Ústavní soud v jednom z dalších případů, čímž pomohl ustálit posuzovací praxi vymahatelnosti povinného očkování.

2 Na stejném principu odmítali branci povinnou základní vojenskou službu. Argumentovali přitom tím, že jim jejich svědomí nedovoluje držet zbraň.

3 Pozn.: Z odůvodnění dále citovaného nálezu Ústavního soudu vyplývá, že náboženský rozměr získal tento konkrétní případ tím, že stěžovatel před Ústavním soudem tvrdil, že očkování je „náboženský“, nemající racionální podstatu či opodstatněnost, o čemž byl vnitřně přesvědčen.

4 dle současné právní úpravy dle § 5 zákona č. 250/2016 Sb., o odpovědnosti za přestupky a řízení o nich

V posuzovaném případě rodiče odmítli nechat naočkovat své dítě, přičemž matka dítěte dlouhodobě pracovala s autistickými dětmi a byla přesvědčená o zdravotní škodlivosti očkování. V souladu s ústavním požadavkem náboženské neutrality státu se Ústavní soud vyslovil v tom smyslu, že v podmínkách sekulárního státu není důvod činit rozdíl mezi nábožensky a nenábožensky motivovanou výhradou svědomí. I v tomto případě byla stanovena prioritá stěžovatelů na svobodu svědomí podle čl. 15 odst. 1 Listiny před ochranou veřejného zdraví. Ústavní soud však přitom konstatoval:

„Je nutné zdůraznit, že výjimka ze zákonné povinnosti tu přichází v úvahu jen v mimořádných případech, úzce svázaných s osobou, na kterou se očkovací povinnost vztahuje, nebo s osobami jí blízkými (vysoce nežádoucí odezva předchozí vakcinace u této osoby, u jejího dítěte apod.). Opak by popíral skutečnost, že institut povinné vakcinace slouží k ochraně veřejného zdraví, jejíž zákonnou preferenci pro daný účel aproboval Ústavní soud v nálezech sp. zn. PL. ÚS 19/14 a sp. zn. PL. ÚS 16/14. Neznamena to však, že by při splnění vysoce nastavených kritérií nemohla být výhrada světského svědomí uplatněna po právu.“ (4).

Pro oprávněnost světské výhrady svědomí dále Ústavní soud v témže nálezu konstatoval následující postuláty, které musejí být k oprávněnosti výhrady splněny kumulativně (test oprávněnosti sekulární výhrady svědomí):

- ústavní relevance tvrzení obsažených ve výhradě svědomí,
- naléhavost důvodů, jež k podpoře své výhrady nositel základní svobody uvádí,
- konzistentnost a přesvědčivost tvrzení dané osoby a
- společenské dopady, jež může v konkrétním případě akceptovaná sekulární výhrada svědomí mít.

Ústavní soud požaduje, aby v případě splnění všech nastolených požadavků nebylo trváno na povinném očkování u dané osoby, tedy aby očkovací povinnost nebyla vůči ní sankcionována, případně jinak vynuována. Ačkoliv Ústavní soud rovnou dodal, že s poskytnutou výjimkou nesmějí být spojovány závěry, jež by jí umožnily změnit se v pravidlo, rozhodovací praxi o udělování sankcí zásadním způsobem zkomplikoval. První z uvedených podmínek je pro světskou výhradu svědomí v ochraně zdraví již publikovanými nálezy aprobována. Podmínky naléhavosti důvodů

a konzistentnosti a přesvědčivosti tvrzení osoby jsou natolik závislé na posuzované osobě, že při dostatečné vůli není zásadní problém je splnit. Poslední podmínka by nebyla splněna pouze v případě, kdy by proočkovanosť populace klesla pod míru, která je pro kolektivní imunitu společnosti nezbytná.

Na tomto místě je vhodné upozornit, že uvedené podmínky nejsou odbornou veřejností přijímány bez výhrad. Kritika přitom pramení zejména ze skutečnosti, že podmínky lze považovat za příliš vágní. Dále je někdy upozorňováno na to, že Ústavní soud ČR v tomto svém nálezu aktivně dotvořil právní předpis, což mu při ústavní kompetenci předpisy či jejich části v případě rozporu s ústavním pořádkem pouze rušit, nikoli přepisovat či doplňovat, nenáleží (2).

Další omezení možnosti výhrady svědomí vyslovil Ústavní soud v roce 2018, kdy v odůvodnění svého nálezu uvádí, že výhradu svědomí nelze založit pouze na předchozích méně závažných vedlejších účincích očkování u dotčené osoby ani závažných nežádoucích účincích na jiné očkování u jiné osoby (5).

#### Ústavní soud se zatím nezabýval posouzením zájmu dítěte na očkování

Zajímavým případem, kterým se Ústavní soud dosud nezabýval, je stran odmítání povinného očkování rodiči dítěte posouzení zájmu dítěte na jeho vlastní specifické imunitě vůči infekčním onemocněním. Jakkoli již rodiče neočkovaných dětí před Ústavním soudem obhájili prioritu svého svědomí ve smyslu vnitřního normativního systému, tak na rozdíl od běžné praxe není dosud před Ústavním soudem vůbec pomýšleno na situaci, kdy v důsledku tohoto jednání jejich nenačkované dítě onemocní právě tím infekčním onemocněním, na které mělo být povinně očkováno. Z dřívějších závěrů Ústavního soudu ČR přitom vyplývá, že ochrana zdraví a dítěte je hodnota, která je v systému základních práv a svobod jednoznačně prioritní, a je proto i důvodem k omezení rodičovských práv:

„Ochrana zdraví a života dítěte je zcela relevantním a více než dostatečným důvodem pro zásah do rodičovských práv a omezení náboženské svobody, kdy jde o hodnotu, jejíž ochrana je v systému základních práv a svobod jednoznačně prioritní.“ (6).

Skutečnost, že tento aspekt nebyl dosud Ústavním soudem posouzen, zřejmě úzce souvisí s tím, že dítě své rodiče proti

rozhodnutí nenechat ho očkovat u soudu žalovat spíše nebude.

#### Povinné očkování obstojí v testu proporcionality

Argumentem pro kritiku právní úpravy povinného očkování je nepřiměřenost zásahu do osobnostních práv jednotlivce vzhledem ke sledovanému veřejnému zájmu. Stěžovatelé u Ústavního soudu argumentují, že by bylo možné zamýšleného efektu (ochrany před infekčními nemocemi) dosáhnout i jiným způsobem, který by méně zasahoval do integrity osobnosti. Ústavní soud proto v rámci tzv. testu omezení základního práva provedl test proporcionality. Tento se skládá ze tří částí. První částí je posouzení vhodnosti zvoleného řešení, tedy zda vede k dosažení sledovaného cíle. V tomto ohledu není sporu, že je plošné očkování s to působit v ochraně veřejného zdraví.

Druhou součástí testu proporcionality je posouzení potřebnosti. Zde se hodnotí, jestli není možné dosáhnout sledovaného cíle také jinými prostředky, které by méně zasahovaly do základních lidských práv. I v tomto ohledu právní úprava povinného očkování obstála, ačkoli ne zcela jednoznačně. K nálezu Ústavního soudu PL. ÚS 19/14 uplatnila soudkyně K. Šimáčková odlišné stanovisko, kde kritizuje, že je přímo právním předpisem stanoveno, jaký typ vakcíny a v jakých dávkách má být aplikován. Považovala by za vhodnější, aby byl právním předpisem (preferuje zákon před vyhláškou) stanoven okruh onemocnění a věk dítěte, do kdy má být dítě očkováno (7). V tomto ohledu můžeme s odlišným názorem soudkyně souhlasit v tom, že by došlo k menšímu zásahu do základního práva. Na druhou stranu je třeba tento názor podrobit kritice ve smyslu, jestli by bylo dosaženo stejného efektu jako při současné právní úpravě. Při posouzení potřebnosti bylo konkrétně kritizováno očkování hexavalentní očkovací látkou podle § 4 odst. 1. vyhlášky 537/2006 Sb. v původním znění, tedy povinné očkování třemi dávkami s následným přeočkováním (8). Souhrn údajů o přípravku Infanrixhexa uvádí u donošených kojenců možnost volby mezi dvěma a třemi dávkami s následným přeočkováním (9). Bezvýhradná preference jednoho ze zvolených schémat právním předpisem může být tedy považována za zásah do lidského práva nad rámec potřebnosti. Z pohledu ústavního práva je tedy třeba uvítat vyhlášku č. 355/2017 Sb., která mění vyhlášku č. 537/2006 Sb. a zavádí

očkovaní dvěma dávkami hexavalentní vakcíny s následným přeočkováním.

Povinné očkování bylo na rozdíl od pléna Ústavního soudu soudkyně Šimáčkovou kritizováno i ve třetí části testu proporcionality, kde je posuzována přiměřenost zásahu do základního práva v konkrétní situaci (test poměrování). Konkrétně je kritizována absence plné odpovědnosti státu za újmu na zdraví způsobené povinným očkováním. Pokud stát stanovuje povinnost podrobit se očkování a sankcionuje její nesplnění, měl by kompenzovat oběť veřejnému zájmu v případech, kdy očkování provedené lege artis způsobí újmu na zdraví (10). V tomto ohledu považujeme za velmi prospěšný vládní návrh zákona o náhradě újmy způsobené povinným očkováním (sněmovní tisk 451). Další zajímavá kritika směřuje k volbě okruhu infekčních onemocnění, proti kterým jsou kojenci očkovaní. Zejména v případě virové hepatitidy typu B se objevují pochybnosti o veřejném zájmu očkování kojenců. Soudkyně Šimáčková uvádí, že je vzhledem k cestám přenosu (zejména krví a nechráněným pohlavním stykem) přenositelnost hepatitidy B u dětí omezená. Z tohoto důvodu shledává schopnost dosažení cíle ochrany veřejného zdraví očkováním kojenců za malou. Vláda ve svém vyjádření k ústavní stížnosti argumentuje pro očkování kojenců proti hepatitidě B rizikem vážného průběhu virové hepatitidy B u malých dětí. Tento argument se ale neuplatní v otázce ochrany veřejného zdraví, ale spíše jen v otázce ochrany zdraví individuálního. Závěrem této části odlišného stanoviska tedy na rozdíl od závěru pléna Ústavního soudu je, že očkování kojenců proti virové hepatitidě B v testu proporcionality neobstojí a povinnost ho strpět je protiústavní. Soudkyně Šimáčková se při tvorbě svého odlišného stanoviska nezabývala faktem, že při nákaze virem hepatitidy B u dětí mladších jednoho

roku dochází k rozvoji chronické infekce s rizikem dalšího šíření v 90 % případů (11) a očkování proti virové hepatitidě B v rámci hexavalentní vakcíny je tedy vedle dalších nesporných výhod vhodným nástrojem i v ochraně veřejného zdraví. Na tomto místě však musíme podotknout, že aktuální komplexní a přezkoumatelná analýza, která by v podmínkách České republiky posoudila infektologické a epidemiologické benefity a rizika povinného očkování proti virové hepatitidě B, by byla pro obhajobu legitimacy povinného očkování vhodná.

#### **Závěr: Právní úprava očkování nebyla Ústavním soudem nikdy zpochybněna**

Ústavní soud ČR opakovaně v různých kontextech řešil problematiku ústavní konformity právní úpravy povinného očkování jako společensky velmi diskutovaného tématu a vyjádřil se vždy v tom smyslu, že zavedená právní úprava povinného očkování je kvůli principu kolektivní imunity v souladu s ústavním pořádkem České republiky. Odmítl přitom zrušit ty části zákona o ochraně veřejného zdraví, které povinné očkování upravují (7). Obecná úprava povinného očkování tedy nebyla Ústavním soudem nikdy zpochybněna. Z právního pohledu je však pro praxi vynucování povinného očkování naprosto zásadní, že ti, kteří vůči němu mají výhrady a jsou přesvědčeni o správnosti svého rozhodnutí se povinnému očkování nepodrobit, mají plné právo uplatnit výhradu svého svědomí. Je pak povinností orgánu ochrany veřejného zdraví před udělením případné sankce důkladně posoudit všechny okolnosti daného případu. V případě, kdy je důvodem odmítnutí povinného očkování výhrada svědomí a jsou splněny podmínky testu jejího oprávnění, musí být uplatněna výjimka ze sankce za účelem ochrany subjektivních práv jednotlivce před ochranou veřejného

zdraví. Tím je v praxi limitováno vymáhání povinného očkování v České republice, jehož důsledkem může být pokles proočkovanosti populace.

#### **Literatura**

1. Usnesení předsednictva České národní rady o vyhlášení LISTINY ZÁKLADNÍCH PRÁV A SVOBOD jako součástí ústavního pořádku České republiky. In: ASPI [právní informační systém]. WoltersKluwer ČR [cit. 29. 8. 2019].
2. Šustek P, Holčapek T. Zdravotnické právo. Praha: WoltersKluwer 2016.
3. Nález Ústavního soudu ČR ze dne 8. 2. 2011, sp. zn. III. ÚS 449/06. Dostupné z: [https://www.usoud.cz/fileadmin/user\\_upload/ustavni\\_soud\\_www/Aktualne\\_prilohy/2011\\_02\\_09.pdf](https://www.usoud.cz/fileadmin/user_upload/ustavni_soud_www/Aktualne_prilohy/2011_02_09.pdf)
4. Nález Ústavního soudu ze dne 22. prosince 2015 sp. zn. I. ÚS 1253/14. Dostupné z: [https://www.usoud.cz/fileadmin/user\\_upload/Tiskova\\_mluvci/Publikovane\\_nalezky/2016/I\\_US\\_1253\\_14\\_an.pdf](https://www.usoud.cz/fileadmin/user_upload/Tiskova_mluvci/Publikovane_nalezky/2016/I_US_1253_14_an.pdf)
5. Nález Ústavního soudu ze dne 8. října 2018 sp. zn. II.ÚS 725/18. Dostupné z: [https://nalus.usoud.cz/Search/GetText.aspx?sz=2-725-18\\_2](https://nalus.usoud.cz/Search/GetText.aspx?sz=2-725-18_2)
6. Nález Ústavního soudu ze dne 20. 8. 2004 sp. zn. III. ÚS 459/03. Dostupné z: <https://nalus.usoud.cz:443/Search/GetText.aspx?sz=3-459-03>
7. Nález Ústavního soudu ze dne 27. 1. 2015 sp. zn. PL. ÚS 19/14. Dostupné z: [https://nalus.usoud.cz:443/Search/GetText.aspx?sz=PL-19-14\\_1](https://nalus.usoud.cz:443/Search/GetText.aspx?sz=PL-19-14_1)
8. Doubek P. Soulad povinného očkování hexavakcínou s ústavním pořádkem ČR. Právní rozhledy 2015;23(15-16):541–550.
9. Souhrn údajů o přípravku InfanrixHexa. Revidováno 2019. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/infanrix-hexa-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/infanrix-hexa-epar-product-information_cs.pdf)
10. Svoboda T, Novosadová K. Povinné očkování ve světle nálezu Ústavního soudu. 2015;(2-3):18–28.
11. Hepatitis B. WorldHealthOrganisation 2019. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>

**MUDr. Mgr. Daniel Thibaud**

Ústav sociálního lékařství

Lékařská fakulta UK

Šimkova 870

500 03 Hradec Králové

tel. 608 373 982

e-mail: [thibaud@lfhk.cuni.cz](mailto:thibaud@lfhk.cuni.cz)

## Informační systém infekčních nemocí a očkování proti rotavirovým infekcím Information system of infectious diseases and vaccination against rotavirus infections

prof. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.

Ústav epidemiologie, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Plzeň

### Souhrn:

Informační systémy infekčních nemocí jsou vytvořeny především pro evidenci akutních onemocnění. Mezi údaji, které se do nich zaznamenávají, jsou i data o očkování. Na základě zákonné povinnosti získává data o selhání vakcinace i Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL).

**Cíl:** Ověřit vhodnost informačního systému EPIDAT a SÚKL pro dílčí hodnocení dopadu očkování.

**Výsledky:** V roce 2016, resp. 2017 bylo hlášeno celkem 4 358, resp. 5 881 rotavirových onemocnění, u 67, resp. 86 nemocných byla uvedena anamnéza očkování proti těmto infekcím. U neočkovaných pacientů bylo zjištěno významně vyšší riziko hospitalizace než u očkovaných dětí stejného věku ( $x_2 = 46,6$ ;  $p = 0,000000$ ). Neočkovaný byl i kojeneček, který na tuto infekci zemřel. V uvedených letech bylo SÚKL hlášeno 9, resp. 15 selhání vakcinace.

**Diskuse a závěr:** I když informační systém infekčních nemocí nemůže při hodnocení účinnosti očkování nahradit dlouhodobé prospektivní sledování očkovaných osob, může poskytnout řadu zajímavých informací, které mohou přispět ke sledování účinnosti očkování. Pro získávání přesnějších údajů o očkování z obou systémů je žádoucí zvýšit kvalitu hlášení. Dlouhodobá výjimečnost selhání vakcinace proti rotavirovým infekcím je dalším argumentem pro propagaci a rozšiřování tohoto očkování.

**Klíčová slova:** rotavirové infekce, selhání vakcinace, účinnost očkování

### Summary:

Information systems of infectious diseases are created mainly to record acute diseases. Vaccination data is among the captured data. Based on legal obligations, The State Institute for Drug Control (SUKL) also obtains data on vaccination failure.

**Objective:** To verify the suitability of the information system EPIDAT and SUKL for partial evaluation of vaccination impact.  
**Results:** In 2016 and 2017 a total of 4,358 resp. 5,881 rotavirus diseases were reported; a history of vaccination against these infections was reported 67 and 86 patients. There was a significantly higher risk of hospitalization in unvaccinated patients than in vaccinated children of the same age ( $x_2 = 46.6$ ;  $p = 0.000000$ ). An infant who died of this infection was also unvaccinated. In the reported years, SUKL received 9 resp. 15 vaccination failure reports.

**Discussion and Conclusion:** While the Infectious Disease Information System cannot substitute long-term prospective monitoring of vaccinated individuals in evaluating vaccination efficacy, it can provide interesting information that can contribute to monitoring vaccination efficacy. To obtain more accurate vaccination data from both systems, it is desirable to improve the quality of reporting. The long-term exceptionality of vaccination failure against rotavirus infections is another argument for the promotion and spread of this vaccination.

**Key words:** rotavirus infections, vaccination failure, vaccination efficiency

*Vakcinologie 2019;13(3): 130–131*

### Úvod

V letech 1993–2017 byl využíván pro evidenci infekčních nemocí systém EPIDAT, v r. 2018 se přešlo na nový systém ISIN. S očkováním proti rotavirovým infekcím se v ČR začalo v r. 2007, procento očkovaných se v posledních letech na základě údajů Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) o počtu distribuovaných dávek odhaduje na 13–18 %. Přesná celostátní evidence nejen tohoto očkování se neprovádí. Údaje o selhání vakcinace lze získat na SÚKL. Je ale známo, že zde získané údaje

jsou podhlášené, i když existuje zákonná povinnost (zákon č. 378/2007 Sb.) hlásit nežádoucí účinky léčiv včetně selhání očkování.

### Cíl a výsledky

Rozeborem dat z celostátního hlášení rotavirových gastroenteritid v r. 2016 a 2017 získat údaje vztahující se k možnému selhání vakcinace proti rotavirovým infekcím a ověřit tím vhodnost informačního systému infekčních nemocí pro dílčí hodnocení dopadu očkování. Dalším cílem

bylo zjistit, do jaké míry jsou spolehlivá data SÚKL.

Na základě databáze anonymizovaných dat z EPIDATu za r. 2016 a 2017 byla provedena základní analýza dat, která mají, resp. mohou mít vztah k údajům o selhání očkování proti těmto infekcím. Z dat SÚKL byly získány údaje o počtu hlášených nežádoucích účinků v těchto letech.

V r. 2016 bylo hlášeno 4 358 rotavirových onemocnění, v r. 2017 5 881. Z celkového počtu bylo laboratorně vyšetřeno 95,6, resp. 97,0 % nemocných osob. Ve zdravotnických

Tab. 1 Základní údaje o očkováních

Rok onemocnění	Počet očkovaných	Min.– max. věk (roky); průměr; medián	Hospitalizace (%)
2016	67	0-7; 1,9; 1	42 (62,7)
2017	86	0-8; 2,4; 2	44 (51,2)

Tab. 2 Údaje o dodržení schématu očkování

Rok onemocnění	Kompletní schéma očkování	Nekompletní schéma očkování	Neúplné údaje	Odstup od dokončení očkování (dny)
2016	55	7	5	18–2 536
2017	69	9	8	6–2 342

zařízeních, resp. zařízeních sociální služby bylo izolováno (hospitalizováno) 76,0, resp. 78,9 % pacientů.

Údaje o pacientech, u kterých bylo v anamnéze uvedeno očkování vakcínou Rotarix nebo RotaTeq, shrnují tab. 1 a 2. V roce 2016 bylo hlášeno 2 723 onemocnění u dětí do 8 let, v roce 2017 bylo hlášeno 3 991 onemocnění u dětí do 9 let, u kterých v anamnéze nebylo uvedeno očkování proti rotavirovým infekcím. Z tohoto počtu bylo v r. 2016 hospitalizováno 2 087 (76,6 %), v r. 2017 3 224 (80,8 %) pacientů, v r. 2016 došlo k úmrtí neočkovaného kojence. Při porovnání počtu hospitalizovaných u očkovaných a neočkovaných dětí stejného věku v obou letech byl zjištěn statisticky významný rozdíl ( $x^2 = 46,6$ ;  $p = 0,000000$ ).

Z výše uvedených dat v tabulce vyplývá, že během roku 2016 bylo podchyceno kompletní dvoudávkové (Rotarix), resp. třídávkové (RotaTeq) očkování u 55 dětí, v r. 2017 u 69 dětí. Výjimečná selhání vakcinace jsou zdokumentována u dětí s minimálním odstupem po očkování, ale také až 6–7 let po očkování.

V uvedených letech bylo SÚKL hlášeno 9, resp. 15 selhání vakcinace; tato hlášená očkování proběhla v letech 2012–2016.

#### Diskuse a závěr

I když informační systém infekčních nemocí nemůže při hodnocení účinnosti očkování nahradit dlouhodobé prospektivní sledování očkovaných osob, může poskytnout řadu zajímavých informací, které nepřímo mohou přispět ke sledování této účinnosti. Údaje získané za období 2016–2017 potvrzují, že klinicky závažné selhání vakcinace proti rotavirovým infekcím je v ČR zcela výjimečné. Tyto údaje odpovídají Souhrnu údajů o přípravku (SPC) obou vakcín, které uvádějí

pro RotaTeq až 98% účinnost (efficacy), pro Rotarix pro Evropu v 1., resp. 2. roce života 100,0%; resp. 92,2% z hlediska prevence hospitalizace (3, 4). Účinnost (effectiveness) zjištěná v terénních studiích po zahájení plošné vakcinace různými metodami dosahuje v zemích s nízkou mortalitou 75–94 % (1). Statistické porovnání nemocných očkovaných a neočkovaných dětí naznačuje, že klinický průběh rotavirových infekcí u dříve očkovaných osob je významně lehčí. K dispozici jsou bohužel pouze údaje od pacientů, kteří byli ošetřeni ve zdravotnických zařízeních, v nichž se provádějí laboratorní vyšetření na identifikaci virového původce gastroenteritid a je v nich zabezpečeno hlášení pozitivních nálezů. Údaje o klinicky méně závažných onemocněních a laboratorně nevyšetřených onemocněních u neočkovaných, ale i u očkovaných osob nejsou k dispozici. Vzhledem k tomu lze hodnotit tímto způsobem účinnost jen u klinicky závažnějších průběhů onemocnění, při kterých je indikována hospitalizace. I když v prospektivních studiích byla zatím doložena účinnost trvající jen 7, resp. 3 roky (2, 5), lze předpokládat, že bude u obou v Evropě dostupných vakcín ve skutečnosti delší.

Dalším důležitým zjištěním je poměrně vysoký podíl neúplných údajů u očkovaných dětí v informačním systému. Často chybějí nejen názvy vakcín, ale i data jednotlivých očkování. Zde by mělo určitě dojít nejen ke zvýšené zodpovědnosti při vyplňování dat do systému, ale i ke zlepšení spolupráce mezi praktickými lékaři pro děti a dorost a epidemiology při epidemiologických šetřeních u nemocných osob.

Data získaná ze SÚKL potvrzují i při porovnání s údaji EPIDAT určitou podhlášenost při evidenci selhání vakcinace – zatímco v EPIDAT bylo uvedeno ve stejných letech

124 onemocnění s anamnézou předchozího kompletního očkování, SÚKL podchytil pouze 24 onemocnění, tj. 19,4 %. I zde je žádoucí zvýšit kvalitu hlášení, abychom mohli získávat daleko přesnější údaje o používaných očkovacích látkách z nezávislých zdrojů.

I když je celková proočkovanost proti rotavirovým infekcím v ČR velmi nízká a zákonitě proto nedošlo k významným změnám v počtech onemocnění, ukazují orientační údaje, že selhávání vakcinace spojené s klinicky závažným průběhem onemocnění je zcela výjimečné. I tento argument je proto žádoucí používat při podpoře rozšíření tohoto očkování u nás.

Poděkování patří MUDr. P. Kaftanové za poskytnutí dat SÚKL a Mgr. M. Gašpárkovi za poskytnutí databáze hlášených rotavirových gastroenteritid v r. 2016 a 2017.

#### Literatura:

1. European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy. Stockholm: ECDC 2017.
2. Payne DC, Selvarangan R, Azimi PH, et al. Long-term Consistency in Rotavirus Vaccine Protection: RV5 and RV1 Vaccine Effectiveness in US Children, 2012–2013. Clin Infect Dis 2015;61(12):1792–1799.
3. Souhrn údajů o přípravku RotaTeq, datum poslední revize textu 7. 12. 2018.
4. Souhrn údajů o přípravku Rotarix, datum poslední revize textu 25. 3. 2019.
5. Vesikari T, Karvonen A, Ferrante SA, et al. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq, in Finnish infants up to 3 years of age: the Finnish Extension Study. Eur J Pediatr 2010;169(11):1379–1386.

prof. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.

Ústav epidemiologie LF UK

Dr. E. Beneše 13

305 99 Plzeň

e-mail: pazdiora@fnplzen.cz

OČKOVACÍ KALENDÁŘ – SLOVENSKO, 2019  
 Immunization schedule – SLOVAKIA, 2019

Vakcinologie 2019;13(3): 132–133


	Narození	Měsíce								
		2	3	5	6	11	13	15-18	6	11
Záškrt <sup>1</sup>			D	D		D			D	
Tetanus <sup>1</sup>			TT	TT		TT			TT	
Černý kašel <sup>1</sup>			aP	aP		aP			aP	
Polyomyelitida <sup>1</sup>			IPV	IPV		IPV			IPV	
Onemocnění způsobené <i>H.influenzae</i> typu b <sup>1</sup>			Hib	Hib		Hib				
Virová hepatitida typu B <sup>1</sup>	HeB <sup>3</sup>		HeB	HeB		HeB				
Pneumokoková onemocnění <sup>2</sup>			PCV	PCV		PCV				
Spalničky <sup>4</sup>								MEAS		MEAS
Příušnice <sup>4</sup>								MUMPS		MUMPS
Zarděnky <sup>4</sup>								RUBE		RUBE
Meningokoková onemocnění (typ C) <sup>9</sup>		MenC								
Meningokoková onemocnění (typ B) <sup>9</sup>		MenB								
Virová hepatitida typu A <sup>10</sup>										HepA
Lidské papilomaviry										
Tuberkulóza			BCG <sup>12</sup>							
Chřipka					IIV3/4 <sup>1</sup>					
Klíšťová encefalitida										

\*věková hranice 18 let je zde vymezena pro očkování povinná z profesionálního hlediska




Roky				
12	13	> 18*	30	≥ 60
	d		d <sup>5</sup>	
	TT		TT <sup>5</sup>	
	aP			
	IPV			
		Hib <sup>6</sup>		
		HeB <sup>7</sup>		
PCV <sup>8</sup>			PCV <sup>8</sup>	
		HepA		
	HPV <sup>11</sup>			
			IIV3/4 <sup>13</sup>	
KE <sup>14</sup>				

 Povinné očkování (hrazené)

 Všeobecně doporučené očkování (nehrazené)

 Povinné očkování pro specifické skupiny (hrazené)

 Povinné očkování na základě rozhodnutí regionálního úřadu veřejného zdravotnictví

1. Základní očkování dětí proti záškrtu, tetanu, černému kašli, dětské obrně, virové hepatitidě typu B a hemofilovým invazivním nákazám se provádí třemi dávkami hexavalentní očkovací látky ve 3., 5. a v 11. měsíci života dítěte, přičemž první dávka se může podat nejdříve v první den desátého týdne života. Přeočkování proti záškrtu, tetanu, černému kašli a dětské obrně se provede dvěma dávkami tetrařivacín se sníženým obsahem antigenů v 6. a 13. roku věku dítěte.

2. Očkování dětí proti pneumokokovým nákazám je povinné v rámci pravidelného povinného očkování. Základní očkování se provádí třemi dávkami konjugované očkovací látky ve 3., 5. a v 11. měsíci života dítěte.

3. Očkování novorozenců HBsAg pozitivních matek.

4. První dávka tříšložkové očkovací látky, která obsahuje oslabený virus spalniček, příušnic a zarděnek se může aplikovat nejdříve první den 15. měsíce a nejpozději v 18. měsíci života dítěte. Přeočkování se provádí v 11. roku.

Přeočkování dospělých proti záškrtu a tetanu je povinné v rámci pravidelného povinného očkování. První přeočkování se doporučuje ve 30. roku věku a poté každých 15 let.

5. Přeočkování dospělých proti záškrtu a tetanu je povinné v rámci pravidelného povinného očkování. První přeočkování se doporučuje ve 30. roku věku a poté každých 15 let.

6. Očkování je doporučeno pro osoby s funkční nebo anatomicou asplenií.

7. Očkování je povinné pro osoby bez labor. průkazu protilátek, které byly v kontaktu s VHB, jsou v dialyzačním programu, připravují se na transplantaci orgánů apod., dále pro studenty zdravot. škol, zdravotníky a příslušníky policejního sboru či pro vybrané sociální skupiny. Doporučené je pro osoby s chronickým onemocněním, osoby s rizikovým chováním, a dále pro příslušníky bezpečnostních složek a sociální pracovníky.

8. Očkování je povinné pro osoby umístěné v zařízení sociálních služeb. Je doporučeno pro osoby dispenzarizované bez ohledu na věk pro vybraná chronická onemocnění a pro osoby starší 60 let.

9. Očkování je povinné pro osoby v přímém kontaktu s osobou s meningokokovou meningitidou na základě rozhodnutí regionálního úřadu veřejného zdravotnictví. Na Slovensku jsou registrované konjugované monovalentní (séroskupina C – od 2 měsíců věku, séroskupina B – od 2 měsíců / 10 let věku dle vakcíny) a čtyřvalentní vakcíny (A, C, Y W 135), dávkování dle věku očkování.

10. Očkování je povinné pro osoby v přímém kontaktu s osobou s VHA na základě rozhodnutí regionálního úřadu veřejného zdravotnictví. Povinné je také pro osoby vystavené profesionálnímu riziku nákazy. Doporučené je pro osoby s onemocněním jater, osoby s nízkým sociálně-hygienickým standardem (od 2 let věku) a pracovníky vykonávající epidemiologicky významnou činnost.

11. Očkování je možné od 9. roku věku, pro 13 leté dívky je částečně hrazené ze zdravotního pojištění.

12. Očkování je povinné pro tuberkulín negativní osoby v riziku nákazy TBC, pro vybrané sociální skupiny a pro osoby vystavené profesionálnímu riziku nákazy.

13. Očkování je povinné pro osoby umístěné v zařízení sociálních služeb. Doporučené pro děti od 6 měsíců do 12 let věku, osoby starší 60 let, osoby s chronickým onemocněním, zdravotníky a vojáky z povolání.

14. Očkování je povinné pro zaměstnance virologických laboratoří pracující s virem KE a doporučeno pro osoby vystavené profesionálnímu riziku nákazy.

## Otázky a odpovědi z poradny České vakcinologické společnosti

[www.vakcinace.eu/poradna](http://www.vakcinace.eu/poradna)

Na otázky odpovídal a článek připravil MUDr. Daniel Dražan

*Vakcinologie 2018;12(3): 134*

Odpovědi na dotazy mají povahu nezávislého vyjádření odborníka na vakcinaci a nemají charakter závazných doporučení pro všechny případy. Snahou všech, kteří se věnují této problematice, je pokusit se závazné postupy vypracovat a v mnoha případech je možné již tyto postupy najít v doporučeních Národní imunizační komise ČR nebo České vakcinologické společnosti ČLS JEP. Odpovědi na konkrétní dotazy mohou být pro vás především vodítkem pro řešení obdobných situací v praxi, je ale nutné vždy respektovat souvislosti a okolnosti konkrétně řešených situací.

**Mám nově v péči 4letou dívku. Po 3. dávce Infanrixu Hexa v 15 měsících měla týden horečky okolo 39,5 °C a v tuto dobu došlo k rozvoji divergentního strabismu. Strabismus se zhoršuje v zátěžových situacích. Oční lékař nedoporučil dále očkovat. Rodiče nyní řeší možnost očkování, rádi by znali rizika očkování Priorixem, zda se může strabismus zhoršit nebo se mohou objevit další vážnější NÚ. Případně jakou vakcínou by to bylo šetrnější. Trivivak již není dostupný, Priorix mám ještě v lednici nebo M-M-RVAXPRO. Dále se ptají na možnost objednání monovakcíny (ze Švédska).**

Žádná vakcína nezpůsobuje strabismus a žádné oční onemocnění není kontraindikací žádné vakcíny. Dívka by měla být řádně co nejdříve doočkována všemi vakcínami indikovanými v jejím věku: MMR (Priorix, tedy vakcína určena k rutinnímu očkování) – žádná monovakcína u nás není registrována a ani není zapotřebí. Dívka má mít ochranu před zarděnkami, spalničkami a parotitidou, a ne jen před jednou z těchto nemocí; PCV (pokud nebyla v minulosti očkována); chřipka; klíšťová encefalitida; VAR (pokud varicele neprodělala); HepA; event. meningokokové vakcíny.

**V jakém schématu mám očkovat 5leté dítě dosud neočkovévané na žádost rodičů?**

**Matka požaduje pouze DTP vakcínu, MMR nadále odmítá.**

Dítě by mělo dostat 3 dávky kombinované DTaP vakcíny (ideálně Hexavakcíny) a 1 dávku Tdap vakcíny (Adacel). Interval mezi dávkami by měly být 4–8 týdnů, 6 měsíců a 6–12 měsíců. Pouze DTaP (Infanrix) neposkytne dítěti zákonem danou ochranu hepatitidě B a poliu a nepřinese mu žádnou výhodu. V 5 letech by mělo mít za sebou 2 dávky MMR vakcíny. Další vakcíny indikované věkem: proti chřipce, varicele, pokud ji neprodělalo, klíšťové encefalitidě, hepatitidě A.

**Slečna v mé péči nebyla z důvodu nedonošenosti očkována proti pertusi. Nyní je jí dvacet let, studuje medicínu, bude se školit i na pediatrii a infekci. Je možné očkování proti pertusi doplnit bez rizika neurologického postižení? Kolik dávek? A existuje monovakcína?**

Nedonošené děti mají být očkovány podle chronologického věku. Před 20 lety se toto pravidlo samozřejmě nedodržovalo (bohužel se mnohdy nedodržuje ani dnes). Vakcíny proti pertusi nezpůsobují neurologické postižení a monovakcína k dispozici není. V současnosti jsou pro její věk k dispozici Tdap vakcíny – Boostrix nebo Adacel. V každém případě by měla dostat 1 dávku Tdap. Další schéma bude závislé na tom, jak byla

očkována proti tetanu a difterii. Pokud je těmito toxoidy řádně očkována, 1 dávka jí na dalších 10 let stačí. Jako studentka medicíny by měla být imunní vůči zarděnkám, spalničkám a příušnicím (2 dávky MMR vakcíny), planým neštovicím (prodělání nebo 2 dávky vakcíny), hepatitidě B a chřipce (každoroční očkování). Coby 20letá žena by měla být očkována též proti HPV, meningokokům a klíšťové encefalitidě.

**Pacientka narozená 30. 3. 2016 dostala 1. dávku Prevenaru 5. 10. 2016. Druhá dávka byla aplikována až 2. 8. 2018 (opakovaně nemocná). Jak mám dále pokračovat? Opakovat celé schéma (rodiče tomu nejsou nakloněni)? Aplikovat nyní 3. dávku? Nebo již nepokračovat ve vakcinaci Prevenarem vůbec? Povinné očkování je vzhledem k věku splněno.**

Vzhledem k tomu, že dostala 1 dávku ve věku vyšším než 2 roky, další dávku již nepotřebuje.

# ROTAVIROVÁ INFEKCE může mít vážný průběh.

RotaTeq® 

perorální roztok  
Očkovací látka proti rotavirům, živá

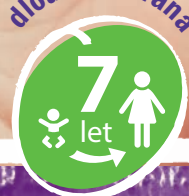
## Dehydratace, pobyt v nemocnici.

### Chraňte své pacienty očkováním. #

5 typů rotavirů



dlouhá ochrana



flexibilní schéma



nízké vylučování viru stolicí



#### Zkrácená informace o přípravku

##### RotaTeq®, perorální roztok

Očkovací látka proti rotavirům, živá. **Složení:** Jedna dávka (2 ml) obsahuje: Rotavirus typus G1 ne méně než  $2,2 \times 10^6$  IU, Rotavirus typus G2 ne méně než  $2,8 \times 10^6$  IU, Rotavirus typus G3 ne méně než  $2,2 \times 10^6$  IU, Rotavirus typus G4 ne méně než  $2,0 \times 10^6$  IU, Rotavirus typus P1A[8] ne méně než  $2,3 \times 10^6$  IU. Vyrobeno ve Vero buňkách. Tato očkovací látka obsahuje 1 080 mg sacharózy. **Indikace:** RotaTeq je indikován k aktivní imunizaci kojenců ve věku od 6 do 32 týdnů za účelem prevence gastroenteritidy způsobené rotavirovou infekcí. **Dávkování a způsob podání:** Od 6 týdnů do 32 týdnů: Očkovací schéma sestává ze tří dávek. První dávku lze podat od věku 6 týdnů a ne později než ve věku 12 týdnů. RotaTeq může být podáván předčasně narozeným dětem, jejichž gestační věk byl nejméně 25 týdnů. První dávka přípravku RotaTeq může být těmto dětem podána ve věku nejméně 6 týdnů. Mezi dávkami musí být intervaly nejméně 4 týdny. Doporučuje se třídávkové očkovací schéma dokončit do věku 20 až 22 týdnů. V případě potřeby lze třetí (poslední) dávku podat do věku 32 týdnů. Doporučuje se, aby kojenci, jimž se jako první podá k imunizaci proti rotaviru přípravek RotaTeq, dostali další dávky těžce očkovací látky. Pokud je zřejmé nebo silně podezřelé, že nebyla polknuta úplná dávka (např. kojenec očkovací látku vyplivl nebo vyzvrátil), lze podat jednu náhradní dávku na stejné očkovací návštěvě, nicméně v klinických studiích nebyla tato možnost hodnocena. Pokud problém přetrvává, další náhradní dávky nesmí být podány. Po dokončení třídávkového očkovacího schématu se nedoporučuje podávat žádné další dávky. **Způsob podání:** určeno pouze k perorálnímu podání. RotaTeq se nesmí za žádných okolností aplikovat injekčně. RotaTeq lze podávat bez ohledu na konzumaci jídla, tekutin nebo mateřského mléka. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Hypersenzitivita po předchozím podání očkovací látky proti rotaviru. Předchozí anamnéza intususcepce. Jedinci s vrozenými malformacemi gastrointestinálního traktu, které by mohly predisponovat k intususcepci. Kojenci se známým imunodeficientem nebo s podezřením na něj. U kojenců s akutním závažným febrilním onemocněním je třeba podání přípravku RotaTeq odložit. Přítomnost lehké infekce není kontraindikací pro imunizaci. U kojenců s akutním průjmem nebo zvracením je třeba podání přípravku RotaTeq odložit. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Vždy musí být snadno k dispozici vhodná lékařská ošetření pro případ anafylaktické příhody po podání očkovací látky. Neočekává se, že by asymptomatická infekce HIV ovlivnila bezpečnost nebo účinnost přípravku RotaTeq. Protože však neexistují dostatečné údaje, nedoporučuje se podávat přípravek RotaTeq kojencům s asymptomatickou infekcí HIV. Případy gastroenteritidy v souvislosti s virem očkovací látky byly hlášeny po uvedení přípravku na trh u kojenců s těžkým kombinovaným imunodeficientem. Ve studiích se přípravek RotaTeq vylučovala stolicí u 8,9 % příjemců očkovací látky téměř výhradně v týdnu po dávce 1 a pouze u jednoho příjemce očkovací látky (0,3 %) po dávce 3. Vrchol exkrece nastal během 7 dní po dávce. Po uvedení přípravku na trh byl pozorován přenos kmenů virů očkovací látky na neočkované kontakty. RotaTeq musí být podáván s opatrností jedincům, kteří jsou v úzkém kontaktu s osobami s imunodeficientem (např. jedinci s malignitami nebo s jinak sníženou imunitou nebo jedinci dostávající imunosupresivní léčbu). Také osoby pečující o nedávno očkované by měly dodržovat přísnou hygienu zejména při manipulaci s exkremty. V klinických studiích byl přípravek RotaTeq podáván přibližně 1 000 dětem, které se narodily od 25. týdne do 36. týdne těhotenství. První očkovací dávka byla podána od 6. týdne po narození. Bezpečnost a účinnost přípravku RotaTeq byla srovnatelná mezi touto podskupinou dětí a dětmi narozenými v termínu. Nicméně 19 z přibližně 1 000 dětí se narodilo v 25. až 28. týdnu těhotenství, 55 se narodilo v 29. až 31. týdnu a zbytek se narodil ve 32. až 36. týdnu těhotenství. **Intususcepce:** Jako opatření předběžné opatrnosti musí zdravotníci sledovat jakékoli příznaky poukazující na intususcepci (těžké bolesti břicha, úporné zvracení, krev ve stolici, nadýmání a/nebo vysoká horečka), protože údaje z observačních studií poukazují na zvýšené riziko intususcepce, zejména v průběhu 7 dní po očkování proti rotavirům. Údaje o bezpečnosti a účinnosti u kojenců s aktivním onemocněním trávicího ústrojí (včetně chronického průjmu) nebo růstovou retardací nejsou k dispozici. Podávání přípravku RotaTeq je možné s opatrností zvážit u kojenců, u nichž by podle názoru lékaře mohlo nepodání očkovací látky znamenat větší riziko. K dispozici nejsou žádné klinické údaje ohledně použití přípravku RotaTeq k profylaxii po expozici infekci. Přípravek RotaTeq obsahuje sacharózu. Pacientům se vzácnými dědičnými problémy, jakými jsou intolerance fruktózy, malabsorpce glukózy-galaktózy nebo nedostatek cukrázy-izomaltázy, se nesmí tato očkovací látka podat. Možné riziko apnoe a nutnost monitorování dýchání po dobu 48–72 hodin je třeba zvážit, když se podávají dávky primární imunizace velmi předčasně narozeným dětem (narozeným v  $\leq 28$ . týdnu těhotenství) a zvláště těm, v jejichž předchozí anamnéze byla respirační nezralost. Protože přínos očkování je u této skupiny dětí vysoký, neměla by se vakcinace odmítat ani oddalovat. **Interakce:** Přípravek RotaTeq lze podávat současně s monovalentními nebo kombinovanými dětskými očkovacími látkami obsahujícími jeden nebo více z následujících antigenů: DTaP, Hib, IPV nebo OPV, HBV, PCV a MenCC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** RotaTeq je určen pouze pro použití u dětí. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji uváděné nežádoucí účinky, které se vyskytly častěji při podávání očkovací látky než při podávání placeba, byly pyrexie (20,9 %), průjem (17,6 %) a zvracení (10,1 %). Celková četnost těchto závažných nežádoucích účinků byla 0,1 % u příjemců přípravku RotaTeq a 0,2 % u příjemců placeba. Údaje z observačních bezpečnostních studií provedených v několika zemích naznačují, že očkovací látka proti rotavirům přináší zvýšené riziko intususcepce, s výskytem až 6 dalších případů na 100 000 dětí v průběhu 7 dní po očkování. Existují omezené důkazy o mírném zvýšení rizika po druhé dávce. Původní výskyt intususcepce u dětí ve věku méně než 1 rok se v těchto zemích pohyboval od 25 do 101 na 100 000 dětí ročně. Zůstává nejasné, jestli rotavirové očkovací látky ovlivňují celkový výskyt intususcepce na základě delšího období sledování. \* **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Uchovávejte dávkovací tubu v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Léková forma:** Perorální roztok, světle žlutá čirá tekutina, která může být až narůžovělá. **Držitel rozhodnutí o registraci:** MSD VACCINES, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, Francie. **Registrační číslo(A):** EU/1/06/348/001, EU/1/06/348/002. **Datum revize textu:** 21. 5. 2018.

\*Všimněte si, prosím, změn v souhrnu informací o léčivém přípravku.

Výdej léku je vázaný na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

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

# SPC RotaTeq®.



© Copyright Merck Sharp & Dohme s.r.o., 2019. Všechna práva vyhrazena.  
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika  
Tel.: +420 233 010 111, e-mail: dpoc\_czechslovak@merck.com, www.msd.cz  
CZ-ROT-00004 (1.0)

RotaTeq® 

perorální roztok  
Očkovací látka proti rotavirům, živá



**BEXSERO**

vakcína proti meningokokům skupiny B  
(rDNA, komponentní, adsorbovaná)

**ROSTOU RYCHLE.**

**VY JE MŮŽETE OCHRÁNIT RYCHLEJI!**

**96%** redukce případů IMO B  
v regionu SLSJ v Québecu.<sup>1</sup>

**Vakcína BEXSERO je indikována  
k imunizaci proti MenB již od 2 měsíců věku.<sup>3</sup>**

Nejvyšší  
riziko MenB\*  
je u dětí do  
**1 roku.<sup>2</sup>**

V běžné praxi nemusí vakcína garantovat výsledky dosažené v klinických studiích.

Neočekává se, že přípravek Bexsero zajistí ochranu proti všem kolujícím meningokokovým kmenům skupiny B.

**1.** NSPQ. Impact épidémiologique de la campagne de vaccination contre le méningocoque de sérotype B dans la région du SLSJ, en 2014: rapport au 30 juin 2018, January 2019. <https://www.inspq.qc.ca/publications/2491> [Accessed March 2019]. Pokles incidence z 11,4/100 000 v období 2006–2014 na 0,4/100 000 v období 2014–2018. SLSJ = Saqueany-Lac-Saint-Jean. **2.** Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2019; 28(3): 92-101. **3.** SPC Bexsero, březen 2019. \*Meningokokové onemocnění séro skupiny B.

#### ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU BEXSERO

Název přípravku: Bexsero injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Vakcína proti meningokokům skupiny B (rDNA, komponentní, adsorbovaná) Složení: Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje rekombinantní fúzní protein NHBA *N. meningitidis* B 50µg; rekombinantní protein NadA *N. meningitidis* B 50µg; rekombinantní fúzní protein FhbP *N. meningitidis* B 50µg; vnější membránové vesikuly (OMV) *N. meningitidis* B kmene NZ98/254 měřené jako množství celkové bílkoviny obsahující PoA P1.4 25µg. Indikace: Vakcína Bexsero je indikována k aktivní imunizaci jedinců od 2 měsíců věku a starších proti invazivnímu meningokokovému onemocnění způsobenému kmeny *N. meningitidis* skupiny B. Dávkování a způsob podání: Věk v době první dávky: Kojenci (2–5 měsíců) tři dávky po 0,5 ml s prodlevou minimálně 1 měsíc mezi dávkami; booster mezi 12 a 15 měsíci věku s prodlevou alespoň 6 měsíců od primární série. Kojenci (3–5 měsíců) dvě dávky po 0,5 ml s prodlevou minimálně 2 měsíce mezi dávkami; booster mezi 12 a 15 měsíci věku s prodlevou alespoň 6 měsíců od primární série. Kojenci (6–11 měsíců) dvě dávky po 0,5 ml s prodlevou minimálně 2 měsíce mezi dávkami; booster v druhém roce života s prodlevou nejméně 2 měsíce od primární série. Děti (12 až 23 měsíců) dvě dávky po 0,5 ml s prodlevou minimálně 2 měsíce mezi dávkami; booster s prodlevou 12 až 23 měsíců od primární série. Děti (2 roky až 10 let) a dospívající (od 11 let) a dospělí dvě dávky po 0,5 ml s prodlevou minimálně 1 měsíc mezi dávkami; u jedinců, kteří jsou vystaveni setrvalému riziku expozice meningokokovému onemocnění má být zváženo podání boosteru dle oficiálních doporučení.\* Vakcína se podává hlubokou intramuskulární injekcí, ideálně v anterolaterálním směru do stehna u kojenců nebo do oblasti m. deltoideus horní části ramene u starších subjektů. Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Podání vakcíny je vhodné odložit u subjektů s akutním závažným febrilním onemocněním. Je nutné mít vždy k dispozici odpovídající lékařskou péči pro případ anafylaktické reakce. Vakcínu se nemá podávat jedincům s trombocytopenií nebo s poruchami srážlivosti krve, pokud potenciální přínos jednoznačně nepřevyšuje riziko podání. Podobně jako jiné vakcíny nemusí přípravek Bexsero chránit všechny osoby, které byly vakcinovány. Neočekává se, že Bexsero zajistí ochranu proti všem kolujícím meningokokovým kmenům skupiny B. Jedinci s narušenou schopností imunitní odpovědi, ať už z důvodu imunosupresivní léčby, genetické poruchy nebo jiných příčin, mohou mít sníženou protilátkovou odpověď na aktivní imunizaci. Údaje o imunogenicitě jsou k dispozici u jedinců s deficitem komplementu, asplenií nebo s poruchou funkce sleziny. U jedinců s dědičnými deficenciemi komplementu (např. deficiencí C3 nebo C5) a u jedinců podstupujících léčbu inhibující aktivaci terminálního komplementu (např. ekulizumabem) přetrvává zvýšené riziko invazivního onemocnění způsobeného *N. meningitidis* skupiny B i v případě, že u nich dojde po očkování vakcínou Bexsero k tvorbě protilátek.\* Nejsou k dispozici žádné údaje o použití vakcíny u subjektů starších 50 let. Lékaři by měli před podáním této vakcíny pacientům s hypersenzitivitou na latex v anamnéze zvážit poměr prospěchu a rizika. Interakce: Bexsero lze podávat současně s následujícími vakcinačními antigeny ve formě monovalentních i kombinovaných vakcín: difterie, tetanus, acelulární pertuze, *H. influenzae* typu b, inaktivovaná poliomyelitida, hepatitida B, heptavalentní pneumokoková konjugovaná vakcína, spalničky, příušnice, zarděnky, varicela a konjugovaná vakcína proti meningokokům skupin A, C, W, Y.\* Profylaktické použití paracetamolu snižuje výskyt a závažnost horečky, neovlivňuje však imunitní odpověď přípravku Bexsero ani běžných vakcín. Při současném podání s jinými vakcínami musí být Bexsero podáno do jiného místa injekce. Těhotenství a kojení: Nejsou k dispozici dostatečné údaje o expozici v těhotenství i bezpečnosti v době kojení. Pokud jasně hrozí expozice meningokokové infekci, je nutné zvážit poměr prospěchu a rizika. Nežádoucí účinky: U dětí mladších 2 let byly nejčastější místní a systémové nežádoucí účinky citlivost a erytém v místě injekce, horečka a podrážděnost. U dospívajících a dospělých byly nejčastěji pozorované místní a systémové nežádoucí účinky bolest v místě injekce, malátnost a bolest hlavy. Velmi časté: poruchy příjmu potravy, ospalost, neobvyklý pláč, průjem, zvracení, vyrážka, horečka ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ), podrážděnost, bolest hlavy, nevolnost, malátnost, myalgie, artralgie; citlivost, erytém, otok, indurace a bolest v místě injekce. Zvláštní opatření pro uchování: Uchovávejte v chladničce od 2 °C do 8 °C. Chraňte před mrazem a světlem. Držitel rozhodnutí o registraci: GSK Vaccines S.r.l, Via Fiorentina 1, 53100 Siena I, Itálie. Datum revize textu: 28. 3. 2019. Registrační čísla: EU/1/12/812/001-004. Přípravek Bexsero je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (s výjimkou rizikových skupin). Přípravek aplikuje lékař intramuskulární injekcí. Před předepsáním léku se prosím seznamte s úplnou informací o přípravku, kterou najdete v Souhrnu údajů o přípravku na: [www.gskkompndium.cz](http://www.gskkompndium.cz) nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline, s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; e-mail: [cz.info@gsk.com](mailto:cz.info@gsk.com); [www.gsk.cz](http://www.gsk.cz). Případné nežádoucí účinky prosím hlase také na [cz.safety@gsk.com](mailto:cz.safety@gsk.com). Verze SPC platná ke dni 27. 5. 2019. \*Prosím, všimněte si změny SPC.