

# VAKCINOLOGIE

číslo **2**  
ročník 7/2013

## Z OBSAHU

### ■ PNEUMOKOKOVÉ MENINGITIDY NA KLINICE INFEKČNÍHO LÉKAŘSTVÍ FN OSTRAVA V OBDOBÍ 2004-2012

Pneumokokové meningitidy jsou nejzávažnější formou invazivního pneumokokového onemocnění, jsou spojeny s vysokou smrtností a s častým rozvojem následků.

### ■ ZKUŠENOSTI S OČKOVÁNÍM PROTI TUBERKULÓZE V PRAZE V ROCE 2011

Hygienická stanice hlavního města Prahy zjišťovala při kontrole proočkování v jarním období roku 2012 v ordinacích praktických lékařů pro děti a dorost též počty kalmetizovaných dětí, indikace ke kalmetizaci a důvody neprovedení kalmetizace u dětí narozených v období 1. 1. 2011 až 31. 12. 2011.

### ■ VÝZNAM ADJUVANTNÍHO SYSTÉMU AS04 VE VAKCÍNĚ PROTI LIDSKÉMU PAPILOMAVIRU

Očkovací látky proti lidskému papilomaviru (HPV) byly vytvářeny na základě detailních znalostí imunologie, genetiky, virologie a patofyziologie papilomavirové infekce.

### ■ ADJUVANCIA A AUTOIMUNITA. MÁME HLEDAT SOUVISLOSTI?

Aniž si to uvědomujeme, látky s adjuvantním efektem ovlivňují náš imunitní systém trvale. Jedná se jednak o látky přírodního původu včetně všudypřítomných mikrobiálních antigenů s adjuvantním efektem a jednak o chemicky syntetizované látky.

### ■ OČKOVÁNÍ POLYSACHARIDOVÝMI A KONJUGOVANÝMI VAKCÍNAMI

Polysacharidové vakcíny působí na imunitní systém přímou stimulací již existujících periferních paměťových B-lymfocytů a nevytvářejí žádnou imunologickou paměť.



# Cervarix™

## 93%

## účinnost

proti těžkým přednádorovým změnám CIN3+ bez ohledu na HPV typ (v TVC-naivní kohortě)<sup>1</sup>

### OD 1. 4. 2012 HRAZENÉ OČKOVÁNÍ\*

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Cervarix™

#### ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

**NÁZEV PŘÍPRAVKU – CERVARIX™ INJEKČNÍ SUSPENZE.** Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 16, 18] (rekombinantní, adjuvovaná, adsorbovaná). **SLOŽENÍ:** 1 dávka (0,5 ml) obsahuje: Papilomaviri humani<sup>1</sup> typus 16 proteinum L1<sup>2,3</sup> celkem 0,5 miligramu; Papilomaviri humani<sup>1</sup> typus 18 proteinum L1<sup>2,3</sup> 20 mikrogramů; lidský papilomavirus = HPV, <sup>2</sup>adjuvovaný na AS04 obsahující: 3-O-deacyl-4-monofosforyl-lipid A (MPL)<sup>3</sup> 50 mikrogramů, <sup>3</sup>adsorbovaný na hydroxid hlinitý, hydratovaný (Al(OH)<sub>3</sub>) celkem 0,5 miligramu Al<sup>3+</sup>. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** Cervarix™ je vakcína určená k prevenci premaligních cervikálních lézí a cervikálního karcinomu, které jsou způsobeny určitými onkogenními typy lidských papilomavirů (HPV). Důležité informace podporující tuto indikaci viz body 4.4 a 5.1 Souhrnu údajů o přípravku. **Cervarix™ je vakcína určená k podání dívkám ve věku od 9 let. Dávkování a způsob podání:** Doporučené očkovací schéma je 0, 1, 6 měsíců. Pokud je zapotřebí očkovací schéma upravit, druhá dávka může být podána mezi 1. a 2,5. měsícem po první dávce a třetí dávka může být podána mezi 5. a 12. měsícem po první dávce. Potřeba podání posilovací dávky nebyla stanovena. Cervarix™ je určen k intramuskulární aplikaci do oblasti deltového svalů. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku. Aplikace vakcíny Cervarix™ musí být odložena u osob trpících akutním vážným horečnatým onemocněním. Přítomnost lehké infekce, jako je nachlazení, není kontraindikací pro imunizaci. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** O individuálním očkování ženy by se mělo rozhodnout na základě předchozího rizika expozice HPV a možného přínosu očkování pro ženu. Stejně jako u všech injekčních vakcín musí být i po aplikaci této vakcíny pro případ vzácně se vyskytující anafylaktické reakce okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled. Zvláště u dospívajících se může jako psychologická reakce na injekční stříkačku s jehlou objevit po nebo i před očkováním synkopa (mdloba). Ta je během zotavení spojena s různými neurologickými příznaky, jako jsou přechodné poruchy zraku, parestézie a tonicko-klonické křeče končetin. Proto je důležité, aby byla v případě mdloby učiněna opatření k zamezení zranění. Cervarix™ nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně. Údaje o subkutánním podání Cervarixu nejsou k dispozici. Stejně jako jiné vakcíny aplikované intramuskulárně musí být i Cervarix™ podáván opatrně osobám s trombotyopnií nebo s jakoukoliv poruchou koagulace, protože po intramuskulárním podání může u takových osob dojít ke krvácení. Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u všech očkováných jedinců dosaženo ochranné imunitní odpovědi. Cervarix™ bude chránit proti nemoci způsobené HPV typy 16 a 18 a v určitém rozsahu proti nemocem způsobeným určitými dalšími příbuznými onkogenními HPV typy. Proto je nutné i nadále pokračovat ve vhodných opatřeních proti sexuální přenosným nemocem. Cervarix™ je určen pouze k profylaktickému podání a nemá žádný efekt na již aktivní HPV infekci nebo klinicky přítomné onemocnění. Neprokázalo se, že by Cervarix™ měl terapeutický efekt. Očkování nenahrazuje pravidelný cervikální screening. Vzhledem k tomu, že žádná vakcína není 100% účinná a vakcína Cervarix™ neposkytuje ochranu proti všem typům HPV ani proti již existujícím infekcím HPV, zůstává pravidelný cervikální screening kriticky důležitý a má se provádět v souladu s místními doporučeními. Délka ochrany nebyla přesně stanovena. Čas podání a potřeba podání posilovací dávky (posilovacích dávek) nebyly stanoveny. O použití Cervarixu u osob se sníženou imunitní reakcí, jako jsou pacienti s HIV infekcí nebo pacienti podstupující imunosupresivní terapii, nejsou žádné údaje. Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u těchto jedinců dosaženo odpovídající imunitní odpovědi. Nejsou žádné údaje o bezpečnosti, imunogenicitě nebo účinnosti, na jejichž základě by bylo možné podpořit vzájemnou zaměnitelnost Cervarixu s jinými vakcínami proti HPV. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Jedinci, kteří dostali imunoglobulin nebo krevní deriváty během 3 měsíců před podáním první dávky vakcíny, byli ze všech klinických studií vyřazeni. **Použití s jinými vakcínami:** Cervarix™ může být současně podán s kombinovanou booster vakcínou obsahující difterii (d), tetanus (T) a pertusis [acelulární] (pa) s nebo bez inaktivované poliomylitidy (IPV), (dTpa, dTpa-IPV vakcíny), bez klinicky relevantní interference s protilátkovou odpovědí na některou ze složek kterékoliv z vakcín. Cervarix™ může být současně podán s kombinovanou vakcínou proti hepatitidě A (inaktivovaná) a hepatitidě B (rDNA) (HAB vakcína). Pokud je Cervarix™ podán současně s jinou injekční vakcínou, musí být vakcíny aplikovány do různých míst. Není důkaz, že by použití hormonální antikoncepce mělo vliv na účinnost Cervarixu. Podobně jako u jiných vakcín lze očekávat, že u pacientů podstupujících imunosupresivní léčbu nemusí být po očkování dosaženo odpovídající imunitní odpovědi. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje nejsou dostatečné k tomu, aby bylo možné doporučit podávání Cervarixu v průběhu těhotenství. Proto je třeba očkování odložit až na dobu po ukončení těhotenství. Očkování vakcínou Cervarix™ během kojení by se mělo provádět jen tehdy, pokud možné výhody očkování převažují možná rizika. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: reakce v místě vpichu včetně bolesti, zarudnutí, otok, únava, bolest hlavy, myalgie. Časté: horečka (≥ 38 °C), gastrointestinální symptomy včetně nauzey, zvracení, průjmů a bolesti břicha, svědění/pruritus, vyrážka, kopřivka, artralgie. Méně časté: závrať, infekce horních cest dýchacích, jiné reakce v místě vpichu. **Inkompatibility:** Protože chybějí studie kompatibility, nesmí být tento přípravek mísen s jinými léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 4 roky. Po vyjmutí z chladničky by měla být vakcína Cervarix™ podána co nejdříve. Nicméně získané stabilní údaje značí, že vakcína Cervarix™ v jednodávkových baleních zůstává stabilní a může být podána i v případě, že byla vakcína uchována mimo chladničku po dobu až 3 dnů při teplotě 8 °C až 25 °C nebo až jeden den při teplotě 25 °C až 37 °C. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Při uchování ve stříkačce s vakcínou se může vytvořit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý super natant. To však není známkou znehodnocení vakcíny. Před aplikací musí být obsah stříkačky před i po protřepání vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje jakékoli cizí částice a/nebo jestli nemá změněný vzhled, je-li patrná jakákoliv změna vzhledu, je třeba vakcínu vyřadit. Vakcína musí být před aplikací řádně protřepána. **Druh obalu a velikost balení:** 0,5 ml suspenze v jednodávkové lahvičce se zátkou, ve velikosti balení 1, 10 a 100. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A):** EU/1/07/419/001, EU/1/07/419/002, EU/1/07/419/003. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE:** 20. 9. 2007. **DATUM REVIZE TEXTU:** Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Tento registrovaný léčivý přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.\* Úplnou informaci o přípravku najdete v Souhrnu údajů o přípravku nebo se obraťte na adresu společnosti GlaxoSmithKline. Případné nežádoucí účinky nám prosím nahlaste na [cz.safety@gsk.com](mailto:cz.safety@gsk.com). Verze SPC platná ke dni vydání materiálu (1. 3. 2013).

\* Dle novely zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, je očkování proti lidskému papilomaviru od 1. 4. 2012 hrazené z prostředků zdravotních pojišťoven pro dívky, je-li očkování zahájeno od dovršení třináctého do dovršení čtrnáctého roku věku.



## Vakcinologie

### Vaccinology

Ročník (Volume) 7, 2013, číslo (Number) 2

#### Šéfredaktor (Editor-in-Chief)

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

#### Redakční rada (Editorial Board)

MUDr. Hana Cabrnová

OSPDL, Praha

MUDr. Jitka Částková, CSc.

SZÚ, Praha

Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.

Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí

2. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

Doc. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.

Ústav epidemiologie LF UK, Plzeň

MUDr. Jitka Škovránková

2. LF UK a FN Motol, Praha

Prof. MUDr. Miroslav Šplího, DrSc.

FVZ 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

#### Vydavatel (Publisher)

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

143 00 Praha 4, www.mf.cz

#### Generální ředitel

Ing. David Hurta

#### Ředitel Medical Services

MUDr. Martin Hofman

#### Kreativní ředitel

René Decastelo

#### Art director

Petr Honzátka

#### Grafika a technické zpracování (DTP)

Petra Tejnická

#### Odpovědná redaktorka

MUDr. Andrea Skálová

#### Korektury (Copy Editor)

Jindřiška Bláhová

#### OBCHODNÍ ODDĚLENÍ (Advertising)

fax 225 276 444

Dana Vavřínková, tel. 225 276 299

e-mail: vavrinkova@mf.cz

#### MARKETING

ředitelka marketingu novin a časopisů

Hana Holková

brand manager Kristýna Dytrychová

#### DISTRIBUCE A VÝROBA

ředitelka distribuce a výroby Soňa Štarhová

manažerka předplatného Jana Horáková

výroba Monika Šnaidrová

#### DISTRIBUCE (Distributed by)

Postservis – předplatné, Olšanská 38/9, 225 99 Praha 3

tel. 800 248 248,

e-mail: predplatne.mf@cpost.cz, www.mf.cz

Smluvní vztah mezi vydavatelem a předplatitelem se

řídí všeobecnými obchodními podmínkami pro

předplatitele. Předplatné se automaticky prodlužuje.

#### Tisk (Printed by)

EUROPRINT a.s.

Všechny publikované články procházejí recenzí

(A peer-reviewed journal).

Rukopis byl předán do tisku 23. 4. 2013.

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 komerčního povahy.

Současné si redakce vyhrazuje právo na drobné

stylistické úpravy článků. Reprodukce obsahu je

povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

© Mladá fronta a. s., 2013

Evidenční číslo MK ČR: E 17165

ISSN 1802-3150

Vážení čtenáři, kolegové a kolegyně,

hlavní událostí uplynulých dnů je registrace vakcíny Bexsero cílené proti *Neisseria meningitidis* séro skupiny B. Právě tato séro skupina je v současnosti dominantní a způsobuje 60–70 % všech invazivních meningokokových onemocnění (IMO) v ČR s největším výskytem u dětí do 1 roku věku a dětí předškolního věku. Na vývoji nových MenB vakcín pracuje v současnosti více společností. První nová čtyřkomponentní vakcína proti séro skupině B vyrobená unikátní metodou reverzní vakcinologie (4CMenB) byla registrována 22. ledna 2013. Bexsero je rDNA, komponentní, adsorbovaná vakcína. Je indikována k aktivní imunizaci jedinců od 2 měsíců věku a starších proti IMO, které je vyvoláno *Neisseria meningitidis* séro skupiny B. Tato vakcína by mohla mít v podmínkách ČR až 74% pokrytí, v Evropě pak 78% pokrytí. Problémem je pouze implementace do očkovacích schémat. Vzhledem k epidemiologickému riziku je vhodné aplikovat vakcínu v prvním roce života. Schéma v prvním roce však neumožňuje již zavést příliš mnoho vakcín mimo stávající intervaly a aplikace MenB vakcíny v kombinaci s hexavalentní vakcínou a konjugovanou pneumokokovou vakcínou vykazují vyšší reaktogenitu v podobě febrilních reakcí.

Pokrok je možné zaznamenat i na poli vývoje vakcíny proti hepatitidě E. Kandidátní vakcínu představil Walter Reed Army Research Institute v USA ve spolupráci s GSK. Ve fázi II klinických studií je i japonská vakcína s účinností kolem 86 %. Případným problémem je možná reinfekce, ke které může dojít prakticky kdykoli po primární nákaze, přestože jsou měřitelné protilátky třídy M. Některé vakcíny je však stále velmi obtížné vyvinout. Mezi ně patří například vakcína proti HIV, virové hepatitidě C či tuberkulóze. Kandidátní vakcíny byly buď příliš reaktogenní, nebo nevykazovaly dostatečnou účinnost a jejich vývoj byl zastaven. Přestože pořád existuje možnost, že celý proces bude zakončen úspěšně, neboť stále ještě zbývá řada relativně účinných kandidátních vakcín, optimismus již není příliš výrazný. To jsou hlavní poznatky, které byly prezentovány na 2. konferenci ESCMID o dopadu vakcín na veřejné zdravotnictví konané v Praze 22.–24. března.

Závěrem bych si několika slovy dovolil komentovat publikační strategii našeho časopisu. Jsme časopisem zcela otevřeným a nabízíme vám čtenářům i články velmi kontroverzní, které mohou vyvolat rozsáhlou diskusi a samotný článek vůbec nemusí vyjadřovat názor redakce. V současném čísle publikujeme článek "Adjuvancia a autoimunita. Máme hledat souvislosti?" Čtenář by si měl udělat samostatný a nezávislý názor a v případě otázek jsme jistě schopni na tyto reagovat.

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

# PRVNÍ A JEDINÁ PNEUMOKOKOVÁ KONJUGOVANÁ VAKCÍNA PRO DOSPĚLÉ NAD 50 LET VĚKU<sup>1</sup>



## Prevenar 13

Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13valentní, adsorbovaná)

- díky konjugační technologii dokáže navodit imunitní paměť<sup>2</sup>
- byl hodnocen ve studiích s více než 6000 dospělými; tyto klinické studie potvrdily, že vakcína je obecně dobře tolerována<sup>1</sup>
- pro dospělé osoby je doporučena pouze 1 samostatná dávka<sup>1</sup>
- může být aplikován společně s trivalentní inaktivovanou chřipkovou vakcínou (TIV)<sup>1</sup>

**Zkrácená informace o přípravku - Prevenar 13 injekční suspenze.** Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13valentní, adsorbovaná). • **Léčivá látka:** Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje: Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 1\* (2,2 µg), 3\* (2,2 µg), 4\* (2,2 µg), 5\* (2,2 µg), 6A\* (2,2 µg), 6B\* (4,4 µg), 7F\* (2,2 µg), 9V\* (2,2 µg), 14\* (2,2 µg), 18C\* (2,2 µg), 19A\* (2,2 µg), 19F\* (2,2 µg), 23F\* (2,2 µg). \*Konjugován s nosným proteinem CRM<sub>197</sub> a adsorbován na fosforečnan hlinitý (0,125 mg hliníku). **Indikace:** Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění, pneumonie a akutní otitis media, vyvolaných *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 17 let. Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění způsobených *Streptococcus pneumoniae* u dospělých ve věku 50 let a starších. **Dávkování:** **Kojenci ve věku 6 týdnů – 6 měsíců:** Tři dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. První dávka se obvykle podává ve věku 2 měsíců. Čtvrtou dávku se doporučuje podat ve věku 11 až 15 měsíců. **Dříve neočkovaní kojenci a děti ve věku ≥ 7 měsíců:** **Kojenci ve věku 7 – 11 měsíců:** Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 1 měsíc mezi nimi. Třetí dávku se doporučuje podat ve druhém roce života. **Děti ve věku 12-23 měsíců:** Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 2 měsíce mezi nimi. **Děti ve věku 2 – 17 let:** Jedna samostatná dávka 0,5 ml. **Očkovací schéma pro Prevenar 13 u kojenců a dětí dříve očkových přípravkem Prevenar (7valentní) (*Streptococcus pneumoniae* sérotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F):** Malé děti (ve věku 12-59 měsíců) očkové přípravkem Prevenar (7valentní) v kompletním schématu; Malé děti, které byly kompletně imunizované přípravkem Prevenar (7valentní), by měly dostat jednu dávku po 0,5 ml přípravku Prevenar 13, pro navození imunitní odpovědi vůči 6 dalším sérotypům. Tato dávka přípravku Prevenar 13 by měla být podána nejméně 8 týdnů po poslední dávce přípravku Prevenar (7valentní). **Děti ve věku 5 – 17 let:** Děti ve věku od 5 do 17 let mohou dostat jednu dávku přípravku Prevenar 13, pokud byly dříve očkovány jednou nebo více dávkami přípravku Prevenar. Tato dávka přípravku Prevenar 13 by měla být podána nejméně 8 týdnů po poslední dávce přípravku Prevenar (7valentní). **Dospělí ve věku 50 let a starší:** Jedna samostatná dávka. Potřeba revakcinace následnou dávkou přípravku Prevenar 13 nebyla stanovena. Bez ohledu na stav předchozí pneumokokové vakcinace, pokud je použit 23valentní pneumokokový polysacharidové vakcíny považováno za vhodné, Prevenar 13 by měl být podán jako první. **Způsob podání:** Vakcína se má podávat formou intramuskulární injekce. Přednostním místem podání je anterolaterální část stehna (musculus vastus lateralis) u kojenců nebo deltový sval horní části paže u malých dětí. **Kontraindikace:** Přecitlivlost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na difteriický toxoid. Podobně jako u jiných vakcín i aplikace přípravku Prevenar 13 má být odložena u jedinců trpících akutním závažným horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce jako je nachlazení, by ale neměla být příčinou oddálení očkování. **Zvláštní upozornění:** Prevenar 13 nesmí být aplikován intravaskulárně. Tato vakcína nesmí být podána jako intramuskulární injekce kojencům nebo dětem s trombocytopenií nebo s jinými poruchami koagulace, které jsou kontraindikací pro intramuskulární aplikaci, ale může být podána subkutánně v případě, že potenciální přínos jasně převáží nad rizikem podání. Prevenar 13 chrání pouze proti těm sérotypům *Streptococcus pneumoniae*, které vakcína obsahuje a nechrání proti jiným mikroorganizmům, které způsobují invazivní onemocnění, pneumonii nebo zánět středního ucha. Podobně jako jiné vakcíny nemůže ani Prevenar 13 ochránit všechny očkované jedince před pneumokokovým onemocněním. **Interakce:** Kojenci a děti ve věku 6 týdnů až 5 let: Prevenar 13 může být podáván současně s jinými dětskými vakcínami podle doporučených očkovacích schémat. Děti ve věku 6 – 17 let: V současné době nejsou k dispozici žádné údaje týkající se současného podávání s jinými vakcínami. Dospělí ve věku 50 let a starší: Přípravek Prevenar 13 může být podán současně se sezónní trivalentní inaktivovanou chřipkovou vakcínou (TIV). Různé injekční vakcíny musí být vždy podány každá do jiného místa očkování. **Těhotenství a kojení:** Neexistují údaje o použití pneumokokového 13valentního konjugátu u těhotných žen. Není známo, zda je pneumokokový 13valentní konjugát vylučován do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u dětí patřily reakce v místě očkování, horečka, podrážděnost, nechutenství, zvýšená spavost a/nebo nespavost. U dospělých osob artralgie, myalgie, bolesti hlavy, průjem, vyrážka, zimnice, nevolnost, zarudnutí v místě aplikace, indurace/otok v místě aplikace, bolest/přecitlivělost místa aplikace, omezená pohyblivost paže, snížení chuti k jídlu. **Předávkování:** Předávkování přípravkem Prevenar 13 není pravděpodobné vzhledem ke způsobu balení v předplněné injekční stříkačce. **Uchovávání:** Uchovávávejte v chladničce (2 – 8 °C). Chraňte před mrazem. Přípravek Prevenar 13 je stabilní při teplotách do 25°C po dobu 4 dnů. Na konci této doby má být přípravek použit nebo zlikvidován. **Balení:** 0,5 ml injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce s pístitovou zátkou a ochranným krytím hrotu. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Ltd., Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/09/590/001-6. **Datum poslední revize textu:** 20.12.2012. **Výdej léčivého přípravku** je vázán na lékařský předpis. **Přípravek Prevenar 13 je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro děti splňující podmínky dané zákonem č.48/1997 Sb v aktuálním znění.** U dospělých osob přípravek není hrazen. Před předepsáním se, prosím, seznáme s úplnou informací o přípravku.

Reference: 1. SPC Prevenar 13. 2. Frenck RW, Yeh S. The Development of 13 pneumococcal conjugate vaccine and its possible use in adults. Expert Opin Biol Ther. 2012 Jan;12(1):63-77.

Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5  
tel.: +420 283 004 111, fax: +420 251 610 270, www.pfizer.cz

www.prevenar13.cz



Pracujeme společně pro zdravější svět™

www.pfizer.cz

**EDITORIAL** .....55**PŮVODNÍ PRÁCE (ORIGINAL PAPERS)**

Pneumokokové meningitidy na Klinice infekčního lékařství FN Ostrava v období 2004-2012  
 Pneumococcal meningitides at the Clinic of Infectious Diseases in the University Hospital in Ostrava in 2004-2012  
*MUDr. Lenka Petroušová, doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc., doc. MUDr. Vilma Marešová*.....58

Zkušenosti s očkováním proti tuberkulóze v Praze v roce 2011  
 Experiences with BCG vaccination in Prague in 2011  
*MUDr. Zdeňka Jágrová, MUDr. Jiří Wallenfels*.....62

**PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEW)**

Význam adjuvantního systému AS04 ve vakcíně proti lidskému papilomaviru  
 The importance of the AS04 adjuvant system in human papillomavirus vaccine  
*prof. MUDr. Jiří Beran, CSc.*.....64

Adjuvancia a autoimunita. Máme hledat souvislosti?  
 Adjuvant substances and autoimmunity. Should we look for links?  
*MUDr. Eva Daňková, CSc.*.....72

Očkování polysacharidovými a konjugovanými vakcínami (aneb kdy a proč je výhodná  
 imunologická paměť a kdy cirkulující protilátky)  
 Vaccination with polysaccharide and conjugate vaccines (or when and why is immunological  
 memory advantageous and when is it that circulating antibodies are more beneficial)  
*prof. MUDr. Jiří Beran, CSc.*.....77

**AKTUALITY (CURRENT NEWS)**

Přenos Ebola viru aerosolem z prasat na primáty  
 Ebola virus aerosol transmission from pig to primate  
*prof. MUDr. Miroslav Šplího, DrSc., doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.*.....83

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

Novinky ve vakcinologii  
 News in vaccinology  
*doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D., Mgr. Radek SLeha, Mgr. Lenka Kaislerová*.....85

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

Informácia o konaní IV. slovenského vakcinologického kongresu  
 Report on IV. Slovak congress of vaccinology  
*doc. MUDr. Zuzana Krištúfková, PhD.*.....90

Prof. Karel Raška – bojovník proti pravým neštovicím  
 Prof. Karel Raska – a fighter against smallpox.....92

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

Portugalské imunizační schéma  
 The Portugal immunization schedule.....93

**PORADNA (IMMUNIZATION COUNSELLING)**

*MUDr. Pavel Kosina*.....94

## Pneumokokové meningitidy na Klinice infekčního lékařství FN Ostrava v období 2004–2012

### Pneumococcal meningitides at the Clinic of Infectious Diseases in the University Hospital in Ostrava in 2004–2012

MUDr. Lenka Petroušová<sup>1</sup>, doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.<sup>1</sup>, doc. MUDr. Vilma Marešová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika infekčního lékařství FN Ostrava

<sup>2</sup>1. infekční klinika 2. LF UK Praha

#### Souhrn:

Pneumokokové meningitidy jsou nejzávažnější formou invazivního pneumokokového onemocnění, jsou spojeny s vysokou smrtností a s častým rozvojem následků. V letech 2004–2012 bylo na Klinice infekčního lékařství Fakultní nemocnice Ostrava hospitalizováno 57 pacientů s pneumokokovou meningitidou. Průměrný věk pacientů byl 52 let (6 měsíců až 82 let). U 28 pacientů (49 %) se jednalo o primární pneumokokovou meningitidu. Nejčastějším zdrojem sekundárních meningitid byla oblast středouší a vedlejších dutin nosních u 23 pacientů (40 %), u 6 pacientů (10 %) bylo zdrojem onemocnění poranění v oblasti hlavy, bronchopneumonie a spondylodiscitida. Nejčastější komorbiditou byla ischemická nemoc srdeční u 15 pacientů (26 %), imunosupresivní stav u 11 pacientů (19 %) a diabetes mellitus u 6 pacientů (10 %). Chirurgický zákrok byl nutný u 9 pacientů (16 %). Zemřelo 15 pacientů (26 %), všichni byli dospělí. Následky se rozvinuly u 10 pacientů (18 %). Žádný pacient nebyl před onemocněním očkovan. Sérotyp pneumokoka byl určen u 19 pacientů, konjugovaná 13valentní vakcína zahrnuje sérotypy, které vyvolaly onemocnění u 13 pacientů, 23valentní polysacharidová vakcína zahrnuje sérotypy, které způsobily meningitidu u 17 pacientů. Rozšíření vakcinace do dospělé populace je žádoucí.

**Klíčová slova:** pneumokok, meningitida, dospělý, očkování

#### Summary:

Pneumococcal meningitides are the most serious kind of invasive pneumococcal diseases and they are associated with high mortality and frequent development of permanent health consequences. Between the years 2004–2012, 57 patients suffering from pneumococcal meningitis were hospitalised at the Clinic of Infectious Diseases of the University Hospital Ostrava. Their average age was 52 years (aged between 6 months and 82 years). In 28 cases (49 %) the disease was caused by a primary pneumococcal infection. The most common source of secondary infections was the middle ear area and the sinuses in 23 patients (40%), followed by head injury, bronchopneumonia and spondylodiscitis in 6 cases (10 %). The most common comorbidity was ischemic heart disease in 15 cases (26 %), followed by immunosuppressive conditions in 11 cases (19 %) and diabetes mellitus in 6 cases (10 %). Surgical treatment was necessary in 9 cases (16 %). 15 patients (26 %) died, all of them were adults. 10 patients (18 %) suffered long-term neurological consequences. None of our patients had been vaccinated prior to contracting the disease. Pneumococcal strains were identified in 19 patients, 13 of them are contained in the 13valent conjugate vaccine and 17 of them in the 23valent polysaccharide vaccine. Two of the identified strains are not contained in any available vaccines. More extensive vaccination of the adult population is desirable.

**Keywords:** pneumococcus, meningitis, adult, vaccination

*Vakcinologie 2013;7:58–61.*

#### Úvod

*Streptococcus pneumoniae* je významným patogenem člověka. Nejčastějším klinickým projevem jsou lokální infekce dýchacích cest zahrnující sinusitidy, otitidy a pneumonie, které mohou být zdrojem invazivního onemocnění (1). Invazivní pneumokokové onemocnění (IPO) je definováno průkazem

pneumokoka z primárně sterilního materiálu, zejména hemokultury nebo likvoru. Mezi invazivní onemocnění patří meningitida a další závažné formy onemocnění provázené bakteriemi, včetně pneumonie (2). Jedná se vždy o závažné, život ohrožující onemocnění.

V předantibiotické léčbě byla letalita pneumokokové meningitidy prakticky

stoprocentní (3). I v současnosti při antibiotické terapii a rozsáhlé intenzivní péči zůstává letalita pneumokokové meningitidy vysoká, pohybuje se v rozmezí 18–40 % (4, 5, 6, 7, 8, 9). Ve sdělení jsou prezentovány zkušenosti s léčbou pacientů s pneumokokovou meningitidou na Klinice infekčního lékařství

Fakultní nemocnice v Ostravě v letech 2004–2012.

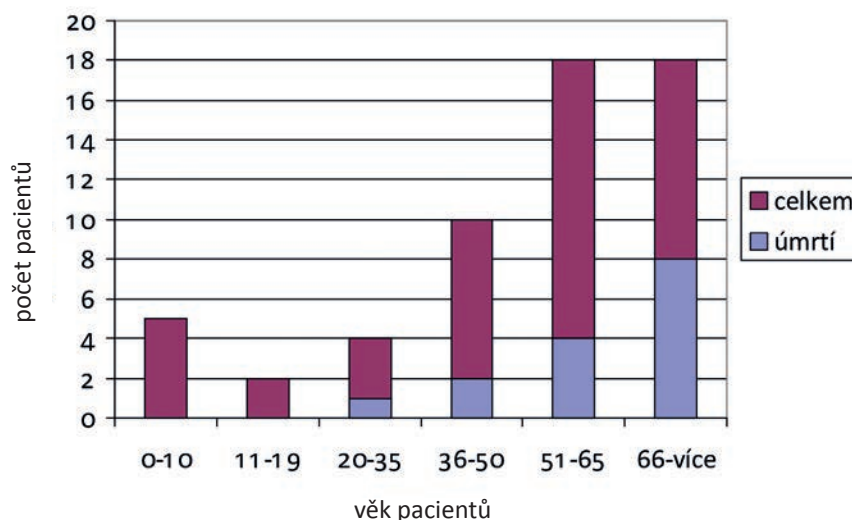
### Materiál a metody

V souboru bylo retrospektivně hodnoceno 57 pacientů s pneumokokovou meningitidou, kteří byli hospitalizováni na Klinice infekčního lékařství v Ostravě v letech 2004–2012. Průkaz pneumokoka byl pomocí kultivace a polymerázové řetězové reakce (PCR) z likvoru, krve nebo jiného sterilního materiálu. Do našeho souboru byli zařazeni i pacienti, u kterých byl pneumokok potvrzen pouze latexovou aglutinací v likvoru, což neodpovídá definici surveillance IPO. Uvedení 3 pacienti měli negativní kultivační vyšetření v likvoru, PCR vyšetření u nich nebylo provedeno. U pacientů byl hodnocen klinický průběh onemocnění, komplikace a úmrtí během hospitalizace na Klinice infekčního lékařství v Ostravě.

### Výsledky

V letech 2004–2012 bylo na Klinice infekčního lékařství hospitalizováno celkem 249 pacientů s purulentní meningitidou, etiologii onemocnění se podařilo určit u 168 pacientů (67 %). Pneumokok způsobil onemocnění u 57 pacientů, což představuje 34 % všech etiologicky objasněných meningitid, jednalo se o nejčastějšího původce meningitidy (tab. 1).

Soubor pacientů s pneumokokovou meningitidou zahrnoval 34 žen (60 %) a 23 mužů (40 %). Věkové rozmezí bylo od



Graf 1 Pacienti s pneumokokovou meningitidou dle věku

7 měsíců do 84 let s věkovým průměrem 52 let. Věkové spektrum pacientů je uvedeno v grafu 1.

U 37 pacientů (65 %) bylo onemocnění potvrzeno kultivací, z toho se podařilo určit sérotyp pneumokoka u 19 pacientů. Pouze kultivační záchyt byl u 21 pacientů, tyto pacienti neměli likvor vyšetřen metodou PCR. U 17 pacientů (30 %) byla etiologie onemocnění určena pouze metodou PCR, 16 z nich mělo pozitivní PCR z likvoru, 1 pacient z kloubního punktátu při současné purulentní artritidě. U těchto pacientů nebyl určen sérotyp pneumokoka. U pacientů byla etiologie určena pouze latexovým aglutinačním

vyšetřením v likvoru, kultivace byla negativní, PCR vyšetření u nich nebylo provedeno. Využití diagnostických metod ke stanovení původce je uvedeno v tabulce 2 a 3.

Primární pneumokoková meningitida byla zjištěna u 28 pacientů (49 %). Sekundární pneumokoková meningitida byla zjištěna u 29 pacientů (51 %). U 23 pacientů (79 %) byly zdrojem onemocnění otitidy, mastoiditidy nebo sinusitidy. U 3 pacientů se zánětlivá komplikace rozvinula po kraniotraumatu, u 2 pacientů předcházela rozvoji meningitidy pneumokoková pneumonie, poslední pacient měl jako zdroj onemocnění spondylodiscitidu. Zastoupení jednotlivých forem onemocnění je uvedeno v grafu 2.

Průměrná hodnota C-reaktivního proteinu (CRP) byla 191 mg/l s rozmezím 11–478 mg/l. U většiny pacientů úvodní nález v likvoru svědčil o typické purulentní meningitidě, průměrný počet elementů v likvoru byl  $20\,000 \times 10^6/l$  elementů, ale 14 pacientů mělo ve vstupním likvorovém nálezu relativně nízký počet elementů, pod  $2000 \times 10^6/l$ , s nejnižším nálezem  $40 \times 10^6/l$  elementů.

Všichni pacienti byli v úvodu onemocnění hospitalizováni na jednotce intenzivní péče (JIP). Závažný průběh onemocnění u 18 pacientů (32 %) vyžadoval umělou plicní ventilaci. U 9 pacientů (16 %) byla provedena neurochirurgická nebo otorinolaryngologická operace.

Průměrná doba hospitalizace na Klinice infekčního lékařství byla 22 dnů (1–60 dnů).

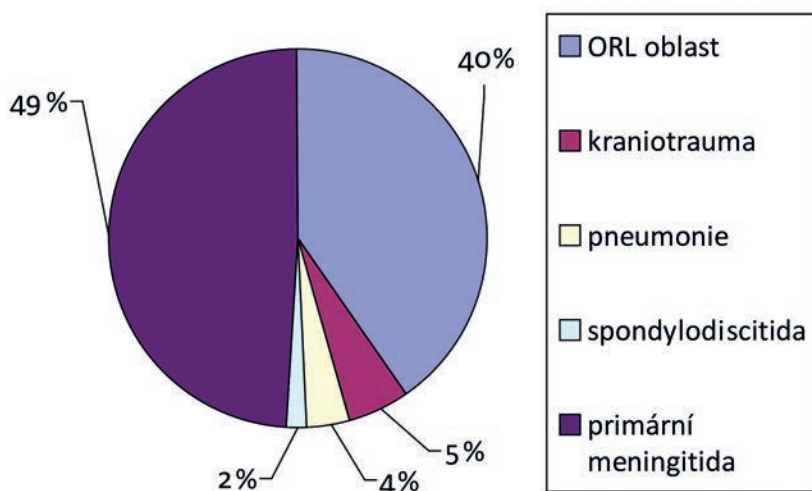
Přidružená onemocnění a predispozice u 57 pacientů jsou uvedeny v tabulce 4.

Etiologie meningitidy	Pacienti počet	(%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	57	34
<i>Neisseria meningitidis</i>	40	24
<i>Haemophilus influenzae</i>	12	7
<i>Listeria monocytogenes</i>	8	5
<i>Streptococcus sp.</i>	18	11
<i>Staphylococcus aureus</i>	17	10
<i>Enterococcus faecium</i>	2	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	2
<i>Salmonella enteritidis</i>	1	0,6
<i>Escherichia coli</i>	3	2
<i>Actinomyces sp.</i>	1	0,6
<i>Cryptococcus neoformans</i>	3	2

Tab. 1 Etiologie purulentní meningitidy u 168 pacientů

	Počet vyšetřených	Pozitivní výsledek
Kultivace z likvoru	57	37 (65 %)
Hemokultura	51	5 (10 %)
PCR	33	33 (100 %)

Tab. 2 Diagnostické metody u 57 pacientů s pneumokokovou meningitidou



Graf 2 Lokalizace primární pneumokokové infekce u 57 pacientů

V našem souboru zemřelo 15 pacientů (26 %), průměrný věk byl 64 let. Pacienti, kteří zemřeli, měli vyšší vstupní hodnotu CRP (214 mg/l), průměrná doba hospitalizace byla 15 dnů (1–40 dnů). Perakutní průběh pneumokokového onemocnění s rozvojem septického šoku do 5 hodin od přijetí do nemocnice byl příčinou úmrtí jednoho pacienta. Závažné intrakraniální zánětlivé komplikace byly příčinou úmrtí u 4 pacientů s průměrným věkem 54 let, jednalo se o mozkový empyém nebo mnohočetné mozkové abscesy. V důsledku akutního kardiálního selhání zemřel jeden

pacient, na plicní embolii při řádné profylaxi zemřel další pacient. Systémové komplikace s následnou terminální bronchopneumonií se rozvinuly u 9 pacientů, věkový průměr uvedených pacientů byl vyšší, dosahoval 73 let. Z 15 pacientů, kteří zemřeli, mělo 6 pacientů primární meningitidu, 1 pacient byl po kraniotraumatu, 1 pacient měl primární pneumokokovou pneumonii a 7 pacientů mělo zdroj onemocnění v ORL oblasti. Výskyt přidružených onemocnění u pacientů, kteří zemřeli, je uveden v tabulce 4. Žádný pacient nebyl v kritickém stavu přeložen na jiné pracoviště.

Následky onemocnění byly prokázány u 10 ze 42 pacientů (24 %), kteří přežili. Postižení sluchu bylo u 5 pacientů, vždy u jednoho pacienta se vyskytlo postižení okohybného nervu, epilepsie a cévní mozková příhoda, polyneuropatie kriticky nemocných se rozvinula u 2 pacientů.

#### Diskuze

V našem souboru pacientů byl pneumokok původcem 34 % purulentních meningitid s prokázanou etiologií, což odpovídá literárním údajům. Například v souboru pražských autorů vyvolal pneumokok 28 % purulentních meningitid a byl rovněž nejčastějším původcem onemocnění (4, 11). V souborech pacientů v Holandsku a USA zastoupení pneumokoků dokonce dosahovalo 58 % a 51 % ze všech původců meningitid (4, 7).

V České republice meningitida představuje čtvrtinu všech invazivních pneumokokových onemocnění, např. v roce 2011 z 385 případů IPO bylo 93 meningitid (2). V uvedeném roce bylo na našem pracovišti hospitalizováno 9 pacientů s tímto onemocněním.

IPO má typickou věkovou distribuci, vyšší výskyt onemocnění je u dětí do 5 let věku, stoupá u osob starších 50 let a nejvyšší je u osob starších 65 let (9). V České republice v roce 2011 byla nejvyšší incidence všech IPO ve věkové skupině nad 65 let, dosahovala 8,1/100 000 obyvatel. Před zahájením vakcinace proti pneumokokům nejrizikovější

Diagnostika	Počet pacientů	Určení sérotypů	Sérotypy
Kultivace i PCR	16 (26 %)	19 (33 %)	3*, 6A, 7F, 9V*, 9N*, 10A, 14*,
Kultivace (PCR neprovedeno)	21 (38 %)		15B, 18C*, 19F*, 23F, 35F, 37
Pozitivní jen PCR	17 (30 %)		
Pozitivní jen latexová aglutinace (PCR neprovedeno)	3 (5 %)		
Poznámka: * sérotyp zjištěn u 2 pacientů			

Tab. 3 Diagnostika pneumokokové meningitidy a určení sérotypů *Streptococcus pneumoniae*

Přidružená nemoc	Celkem pacientů*	Celkem úmrtí
ICHS, hypertenze	15	5
Diabetes mellitus	6	4
Hematologické onemocnění	4	1
Cirhóza jaterní	3	1
Kraniotrauma	3	1
Splenektomie	1	
Revmatoidní artritida	1	1
Sklerodermie	1	
Solidní tumor	1	
Alkoholismus	3	1
Bez přidružených chorob	21	3
Poznámka: * někteří pacienti měli současně několik přidružených chorob		

Tab. 4 Komorbidity u 57 pacientů s pneumokokovou meningitidou



skupinu pro rozvoj meningitidy představovaly děti do 1 roku, vlivem vakcinace došlo k výraznému poklesu IPO i meningitid v této věkové skupině, na rozdíl od dospělé populace, kde zatím není pozorována změna v incidenci onemocnění (2). Přitom v USA došlo v důsledku vakcinace k poklesu incidence onemocnění u dětí o 75 %, v souvislosti s navozením kolektivní imunity se snížila i incidence u dospělých o 31 % (4). V našem souboru bylo jen 5 dětí (9 %) do 10 let věku, což je možno vysvětlit tím, že některé děti z našeho regionu jsou hospitalizovány na dětské klinice na oddělení dětské intenzivní péče.

Primární i sekundární pneumokoková meningitida se vyskytovala v našem souboru přibližně u poloviny pacientů, což rovněž odpovídá literárním údajům (6). U našich pacientů byly nejčastějším zdrojem sekundární meningitidy zánětlivé procesy v oblasti středouší nebo vedlejších dutin nosních, jen 2 pacienti (4 %) měli pneumokokovou pneumonii. V souboru pacientů v Německu byla u 30 % pacientů zdrojem onemocnění otitida, u 8 % sinusitida, ale u 18 % pneumonie (6). Vyšší mortalita je spojena se zdrojem onemocnění ve vzdálenější oblasti, rovněž naši 2 pacienti s pneumonií zemřeli (5, 6).

Další predisponující faktor pro vznik pneumokokové infekce jsou přidružená chronická onemocnění, která zvyšují riziko IPO minimálně šestkrát (9). Ohroženou skupinu představují osoby s chronickým onemocněním plic, srdce, ledvin, s diabetem, hematologickým onemocněním, defekty imunity, imunosupresivní léčbou a osoby po splenektomii. Významným rizikovým faktorem pro rozvoj pneumokokové meningitidy je likvorea a přítomnost kochleárních implantátů (9). Ve velkém souboru pacientů z USA, který zahrnoval 1813 pacientů, mělo 25 % pacientů imunosupresi, 35 % pacientů chronické onemocnění, u 24 % pacientů nebyla zjištěna žádná predispozice (4). V našem souboru bylo 21 pacientů (37 %) bez závažnějších přidružených onemocnění.

Celková letalita pneumokokové meningitidy se pohybuje mezi 18–40 % (4, 5, 6, 7, 8, 9). V České republice v období 2007–2011 letalita pneumokokové meningitidy dosahovala 13–31 %, nejvyšší smrtnost (24–46 %) byla u osob starších než 65 let (2). V našem souboru pacientů s pneumokokovou meningitidou dosahovala letalita 28 % s nejvyšší smrtností ve věkové skupině nad 65 let. V Německu byla průměrná letalita 23 %, ve věkové skupině nad 60 let převyšovala 36 %, přitom od roku 1983 nedošlo k výraznému

ovlivnění závažnosti onemocnění ani letality (8). Obdobně v souboru pacientů z Holandska a Dánska letalita pneumokokové meningitidy byla 30 % (6, 10). Pneumokoky mají nadále nejvyšší letalitu z běžných původců komunitních purulentních meningitid. Průměrná letalita purulentních meningitid se pohybuje v rozmezí 15–20 %, u meningokokové a hemofilové meningitidy nepřekračuje 10 % (4, 5, 7).

Ve shodě s literárními údaji byly v našem souboru nejčastější příčinou úmrtí u mladších pacientů intrakraniální komplikace, u starších pacientů respirační selhání, multiorgánová selhání a dekompenzace chronických onemocnění (6, 8, 10).

Následky po pneumokokové meningitidě jsou častější než u pacientů s jinou purulentní meningitidou, v jednotlivých souborech se vyskytovaly u 30–41 % pacientů (5, 6, 12). V našem souboru byly trvalé následky zjištěny u 24 % pacientů, většinou se jednalo o neurologická postižení.

Pro posouzení významu vakcinace je nezbytná surveillance IPO se stanovením sérotypů pneumokoka. U našich pacientů byl sérotyp určen u 19 z 57 pacientů. Nižší počet byl ovlivněn hlavně tím, že náš soubor byl sledován od roku 2004, ale surveillance IPO v ČR byla zahájena až v roce 2008. Navíc u 17 pacientů (30 %) v našem souboru bylo onemocnění diagnostikováno pouze metodou PCR, což v běžné praxi dosud neumožňovalo určit sérotyp pneumokoka. V našem souboru by teoreticky konjugovaná 13valentní vakcína mohla zabránit rozvoji 13 z 19 sérotypově určených onemocnění (68 %), polysacharidová 23valentní vakcína by mohla pokrýt až 17 z 19 onemocnění (89 %). U 2 pacientů (10 %) v našem souboru způsobily onemocnění sérotypy, které nejsou obsaženy v žádné vakcíně. Přestože jsou údaje v našem souboru malé, jsou obdobné jako v ČR v roce 2011, kdy 13valentní vakcína teoreticky pokrývala 66 % všech IPO, 23valentní vakcína 84 % onemocnění a pouze 14 % onemocnění bylo vyvoláno nevakcinačními sérotypy (2).

Žádný z našich pacientů nebyl naočkován proti pneumokokům, dokonce ani pacient po splenektomii, ani 5letá dívka s primární biliární cirhózou, která onemocněla v roce 2011. I naše údaje vypovídají o tom, že v naší republice je nízká proočkovanosť proti pneumokokům nejen ve starší dětské populaci, která unikla pravidelnému očkování, ale zejména u dospělých. Vzhledem k tomu,

že riziko onemocnění stoupá s věkem a s přidruženými chorobami, považujeme za žádoucí rychle rozšířit vakcinaci proti pneumokokům zejména u dospělých.

### Závěr

Pneumokokové meningitidy představují závažnou formu invazivního pneumokokového onemocnění. Vakcinace nabízí účinnou možnost prevence a její rozšíření do dospělé populace je žádoucí.

### Literatura

1. Galský J. Pneumokokové infekce. In: Beneš J. Infekční lékařství. 1. vyd. Praha: Galén; 2009. s. 201–3.
2. Motlová J, Beneš Č, Kozáková J, Křížová P. Invazivní pneumokokové onemocnění v České republice v roce 2011. Zprávy CEM (SZÚ, Praha). 2012;21(2):51–8.
3. Swartz MN. Bacterial meningitis: a view of the past 90 years. N Engl J Med. 2004;351(18):1826–8.
4. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007. N Engl J Med. 2011;364(21):2016–25.
5. Džupova O, Rozsypal H, Procházka B, Beneš J. Acute bacterial meningitis in adults: predictors of outcome. Scand J Infect Dis. 2009;41(5):348–54.
6. Stergaard C, Konradsen HB, Samuelsson S. Clinical presentation and prognostic factors of *Streptococcus pneumoniae meningitis* according to the focus of infection. BMC Infect Dis. 2005;(5):93.
7. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med. 2004;351(18):1849–59.
8. Kastanbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. Brain. 2003;126(Pt 5):1015–25.
9. Chlíbek R, Smetana J, Bošáková V, Hanovcová I, Šplího M. Použití konjugované pneumokokové vakcíny v dospělosti – nová indikace. Vakcinologie. 2012;6(2):60–6.
10. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de Gans J. Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: a prospective case series. Lancet Neurol. 2006;5(2):123–9.
11. Džupová O, Polívková S, Smíšková D, Beneš J. Epidemiologické, klinické a laboratorní charakteristiky purulentní meningitidy u dospělých pacientů. Klin Mikrobiol Inf Lék. 2010;16(2):58–63.
12. Marešová V. Klinické projevy pneumokokových onemocnění. Pediatrie pro praxi. 2009;10(Suppl.B):A9–16.

MUDr. Lenka Petroušová  
Klinika infekčního lékařství FN Ostrava  
17. listopadu 1790  
708 52 Ostrava-Poruba  
e-mail: lenka.petrousova@gmail.com

## Zkušenosti s očkováním proti tuberkulóze v Praze v roce 2011

### Experiences with BCG vaccination in Prague in 2011

MUDr. Zdeňka Jágrová<sup>1</sup>, MUDr. Jiří Wallenfels<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hygienická stanice hl. m. Prahy

<sup>2</sup>Národní jednotka dohledu nad tuberkulózu, Nemocnice Na Bulovce, Praha

#### Souhrn:

Hygienická stanice hlavního města Prahy zjišťovala při kontrole proočkovanosti v jarním období roku 2012 v ordinacích praktických lékařů pro děti a dorost též počty kalmetizovaných dětí, indikace ke kalmetizaci a důvody neprovedení kalmetizace u dětí narozených v období 1. 1. 2011 až 31. 12. 2011. Kontrola proočkovanosti byla též provedena ve všech pražských kalmetizačních centrech. Indikaci ke kalmetizaci mělo 7,6 % dětí, do 6. týdne věku však byly očkovány jen asi 2/3 indikovaných dětí. Častým důvodem neočkování byl výpadek očkovací látky, který nastal v ČR. Na žádost rodičů bylo očkováno 0,6 % dětí narozených v roce 2011. Neefektivní revakcinace byla v Praze i v roce 2011 běžně prováděna.

**Klíčová slova:** BCG vakcinace, Praha, proočkovanost, tuberkulóza, 2011

#### Summary:

When checking the BCG vaccination coverage in GPP surgeries in spring 2012, the Public Health Authority of the City of Prague was also looking into the numbers of BCG vaccinated children, indications for BCG and the reasons for non-vaccination in children born in the time range of 1st January 2011 – 31st December 2011. BCG vaccination coverage was also being evaluated in all of Prague's BCG vaccination centres. 7.6 % of the examined children were indicated for BCG vaccination but only about 2/3 of the indicated children were vaccinated before the end of their 6th week. A common reason for non-vaccination was shortage of the vaccine, which occurred in Czech Republic at the time. 0.6 % of the children born in 2011 were vaccinated at the request of their parents. Inefficient revaccinations were still routinely conducted in Prague in 2011.

**Keywords:** BCG vaccination, Prague, vaccination coverage, tuberculosis, 2011

*Vakcinologie 2013;7:62–63.*

#### Úvod

Velmi nízká incidence tuberkulózy v ČR vedla ke zrušení plošné vakcinace proti tuberkulóze v roce 2010. Plošná vakcinace byla zrušena vyhláškou č. 299/2010 Sb. dne 1. 11. 2010. Od této doby jsou očkovány pouze děti, které žijí v domácnosti, kde někdo z členů rodiny nebo domácnosti měl/má aktivní TBC, nebo děti, které byly v kontaktu s nemocným tuberkulózou. Dále děti, kde se někdo z rodiny nebo členů domácnosti narodil nebo souvisle déle než 3 měsíce pobýval ve státě s výskytem tuberkulózy vyšším než 40 případů onemocnění na 100 000 obyvatel (seznam těchto států je umístěn na webových stránkách MZ) (1). Zrušení plošné vakcinace, která v ČR probíhala od roku 1953, bylo podstatnou změnou, která ne všemi účastníky byla vítána a akceptována. Očkování nyní zajišťují kalmetizační centra. Novorozenecká oddělení, kde očkování dříve probíhalo, nyní pouze vyplňují s matkou dotazník o možné expozici tuberkulóze. Vyplněný dotazník je zasílán

registrujícímu praktickému lékaři pro děti a dorost (PLDD) a kalmetizačnímu pracovišti. Dítě s indikací očkování odesílá registrující PLDD zpravidla do 1 měsíce po převzetí do své péče na pracoviště kalmetizace. PLDD odesílá prospívající dítě, které je bez zjevných známek jakéhokoliv onemocnění. Těmto dětem nejsou před odesláním k vakcinaci indikována žádná laboratorní vyšetření. Kalmetizační pracoviště zhodnotí míru rizika možné nákazy a dítě očkuje (do 6 týdnů věku dítěte zpravidla bez nutnosti provedení Mantoux testu před vakcinací). Cílem této práce bylo zjistit, jaká je situace v očkování proti tuberkulóze na území hlavního města Prahy.

#### Metodika

Pracovníci Hygienické stanice hlavního města Prahy při kontrole proočkovanosti pravidelného očkování dětí v jarních měsících 2012 osobně v ordinacích PLDD zjišťovali počty kalmetizovaných dětí, indikace ke kalmetizaci a důvody neprovedení

kalmetizace u dětí narozených v období 1. 1. 2011 až 31. 12. 2011. Kontrola proočkovanosti byla též provedena ve všech pražských kalmetizačních centrech.

#### Výsledky

V evidenci pražských PLDD bylo zaznamenáno 15 741 dětí narozených v období od 1. 1. 2011 do 31. 12. 2011. Indikaci k očkování mělo 1204 dětí, tj. 7,6 % uvedeného ročníku (tab. 1). Převážná většina dětí, celkem 1159 (96,3 %), s indikací k očkování byla ve skupině dětí, kde někdo z rodiny žil ve státech s výskytem TBC vyšším než 40/100 000 obyvatel. Celkem 24 dětí mělo více indikací k očkování, většinou se jednalo o kombinaci výskytu onemocnění v rodině a pobytu rodiny v zahraničí. Kontakt s tuberkulózou byl udáván u 33 dětí, přibližně stejný počet dětí (36 dětí) žilo v rodinách, kde některý z rodinných příslušníků měl nebo má onemocnění tuberkulózou (tab. 2). Ne všechny děti s indikací k očkování však byly

očkováni. Do 6. týdne věku byly očkovány jen 2/3 dětí, které být očkovány měly (780 dětí, tj. 64,8 %). Důvody neočkování jsou uvedeny v tabulce 3. Přibližně polovina dětí nebyla očkována z důvodů na straně poskytovatele. Častým důvodem byl výpadek očkovací látky, který nastal v ČR. Pouze rodiče 13 dětí očkování odmítli a dalších 55 dětí se k očkování nedostavilo bez udání důvodů.

Dle dokumentace kalmetizačních center bylo primovakcinováno v rámci pravidelného očkování 1284 dětí. Celkem 768 dětí (60 %) bylo očkováno ve věku do 6 týdnů, u 40 % dětí byla tato primovakcinace odložena do pozdějšího věku. K pravidelné primovakcinaci se nedostavilo 374 dětí. Na žádost rodičů bylo primovakcinováno 101 dětí. Revakcinováno bylo 445 dětí ve věku 11 let.

## Diskuze

Získaná data této práce mají svou hodnotu ve své komplexnosti. Data byla sbírána od všech pražských PLDD při rutinní kontrole proočkovatelnosti dle vyhl. č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem. Dodatečně ještě byla provedena kontrola na 6 kalmetizačních pracovištích. Data však nejsou typická pro ostatní kraje ČR. Podíl cizinců žijících v Praze je uváděn jako jeden z nejvyšších v rámci ČR, data Českého statistického úřadu uvádí, že 11,8 % Pražanů jsou cizinci (nejnižší zastoupení má okres Bruntál, a to 0,8 %) (2). Výsledek, kdy k očkování bylo indikováno 7,6 % dětí populačního ročníku, je nepatrně vyšší než data získaná z pilotní studie z loňského roku (3).

Data o počtech dětí, které byly k očkování indikovány z důvodu kontaktu s nemocným v rodině nebo z důvodu dřívějšího či současného výskytu onemocnění v rodině, jsou velmi nízká a odpovídají epidemiologické situaci ve výskytu tuberkulózy v ČR.

Údaje PLDD o celkových počtech dětí indikovaných ke kalmetizaci byly ověřeny i v 6 pražských kalmetizačních centrech. Celkové počty dětí indikovaných ke kalmetizaci přibližně souhlasí. Cílem sběru dat nebylo mít počty totožné, vzhledem ke způsobu evidence to ani není možné.

Počet 101 primovakcinovaných dětí, které byly očkovány na žádost rodičů bez indikace k očkování, tvoří 0,6 % dětí narozených v ročníku 2011. Je to běžná situace, která se vyskytuje i v jiných oblastech. Naprosto non lege artis je však zjištěný počet 445 dětí revakcinovaných v 11 letech. Revakcinace byla v ČR zrušena již v roce 2009 novelou vyhlášky č. 537/2006 Sb. (vyhláškou č. 65/2009 Sb.),

Primovakcinace BCG	Počet dětí
Počet dětí v ročníku celkem	15741
Počet indikovaných k očkování	1204
	7,6%

Tab. 1 Evidenční stav dětí narozených v roce 2011 v Praze

Indikace	Očkováno	Neočkováno
Tuberkulóza v domácnosti	27	9
Pobyt ve státě s výskytem TBC nad 40/100 000 obyv.	955	204
Dítě bylo v kontaktu s nemocným s tuberkulózou	27	6
<b>Skutečně očkováni</b>		
Z nich BCG očkováno do 6. týdne	780	64,8%
Neočkováno do 6 týdnů	424	35,2%

Tab. 2 Indikace k očkování

Důvod neočkování	Počet
Trvalá kontraindikace očkování	0
Dočasná kontraindikace očkování	60
Rodiče odmítají očkování	13
Rodiče neodmítají očkování, ale nedostavili se	55
Očkování neprovedeno z důvodu na straně poskytovatele	224
Jiný důvod	72
Celkem	424

Tab. 3 Zjištěné důvody, pro které nebyly očkovány děti indikované k očkování

přesto je stále na území Prahy prováděna. I v souhrnu údajů o přípravku u nás používaném BCG vakcíny (BCG Vaccine SSI) je uvedeno, že WHO (Světová zdravotnická organizace) revakcinaci nedoporučuje provádět.

Významně rozdílné výsledky zjištěné v kalmetizačních centrech jsou pouze ve skupině dětí, které byly k očkování indikovány a nedostavily se (374 vs. 200 dětí). Jedním z důvodů zjištěného rozdílu je nedostatečná spolupráce kalmetizačních center a PLDD. Spolupráce není na takové úrovni, aby se pediatři tuto informaci dozvěděli. Otázkou, na kterou však není známa odpověď, je, zda v této skupině nemají kalmetizační pracoviště evidovány i jiné děti než ty, které mají být primovakcinovány.

## Závěr

Více než jedna třetina dětí indikovaných k očkování z různých důvodů do 6. týdne věku očkována nebyla. I když se početně jedná o relativně malý soubor, jsou tyto děti ve významně vyšším riziku onemocnění. Bylo by třeba zvýšit zainteresovanost rodičů a dosáhnout co nejvyšší možné proočkovatelnosti právě skupiny těchto dětí. Bohužel do této skupiny spadají i sociálně slabé rodiny, které se mnohdy velmi obtížně daří pro očkování získat. Rodiče sociálně slabých dětí přímo očkování neodmítají, ale mnohdy mají velmi laxní přístup k prevenci. Z epidemiologických důvodů je však nezbytné očkování zbytečně neodsouvat. Zde je třeba zvýšené pozornosti pediatrii a vstřícného přístupu

kalmetizačních pracovníků. Namísto je též spolupráce s pracovníky hygienických stanic, kteří jsou mnohdy úspěšní při návštěvě rodiny v místě bydliště. Je třeba změnit zcela tržní přístup některých kalmetizačních pracovišť, která v rozporu s legislativou provádí přeočkování 11letých dětí. Jen v Praze bylo takových dětí očkováno 445. Některá kalmetizační pracoviště neodůvodněně posouvají očkování dětí indikovaných k vakcinaci do vyššího věku, aktivně nevyhledávají děti indikované k očkování, které se k očkování nedostavily.

## Poděkování

Autoři děkují lékařkám a asistentkám všech poboček HS hl. m. Prahy, PLDD a pracovištím kalmetizace v Praze za spolupráci. Bez jejich pomoci by šetření nebylo možné uskutečnit.

## Literatura

1. Seznam států TBC. Available from: [http://www.mzcr.cz/Verejne/obsah/seznam-statu-s-vyssim-vyskytem-tbc\\_2465\\_5.html](http://www.mzcr.cz/Verejne/obsah/seznam-statu-s-vyssim-vyskytem-tbc_2465_5.html), cit. 19. 11. 2012
2. Zdravotnická ročenka České republiky 2011. ÚZIS ČR, 2012 ISSN 1210-9991, ISBN 978-80-7472-024-6.
3. Wallenfels J, Szpaková K, Jágrová Z. První zkušenosti se selektivní BCG vakcinací v Praze. *Vakcinologie*. 2011;5:90-2.

MUDr. Zdeňka Jágrová  
Hygienická stanice hl. m. Prahy  
Oddělení epidemiologie  
Rytířská 12, 110 01 Praha 1  
e-mail: zdenka.jagrova@hygpraha.cz

## Význam adjuvantního systému AS04 ve vakcíně proti lidskému papilomaviru

### The importance of the AS04 adjuvant system in human papillomavirus vaccine

prof. MUDr. Jiří Beran, CSc.

Subkatedra tropické a cestovní medicíny, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví v Praze, Centrum očkování a cestovní medicíny, Poliklinika II, Hradec Králové

#### Souhrn:

Očkovací látky proti lidskému papilomaviru (HPV) byly vytvářeny na základě detailních znalostí imunologie, genetiky, virologie a patofyziologie papilomavirové infekce. Vakcína Cervarix proti onkogenním typům HPV 16 a HPV 18 obsahuje 20 µg antigenů L1 obou typů a je formulována s adjuvantním systémem AS04, který se skládá z 50 µg monofosforyl lipidu A adsorbovaného na 500 µg aluminium hydroxidu.

Antigen vakcíny je nejen deponován v místě vpichu díky soli aluminia a tak se pomalu a déle uvolňuje pro buňky prezentující antigen, ale zároveň vydává pro imunitní systém „signál nebezpečí“ pomocí monofosforyl lipidu A, který se naváže na toll-like receptor-4.

Vakcína s AS04 díky kombinovanému účinku antigenů a AS04 zvyšuje hladinu neutralizačních protilátek v séru i na cervikovaginální sliznici, podporuje tvorbu vyšších koncentrací specifických B lymfocytů, posiluje T lymfocytární, tedy dlouhodobou, paměť a zajišťuje zkříženou protekci i proti nevakcinálním HPV typům. Vakcína je tak schopná ochránit až 93,2 % HPV naivních dívek v porovnání s kontrolní skupinou, a to bez ohledu na nukleové kyseliny viru v lézi. Bezpečnostní profil vakcíny je výborný.

**Klíčová slova:** očkování, imunizace, karcinom děložního čípku, papilomavirus, AS04, MPL, adjuvantní prostředek

#### Summary:

Vaccines against human papillomavirus (HPV) have been developed on the basis of detailed knowledge of immunology, genetics, virology and pathophysiology of the papillomavirus infection. The vaccine Cervarix, developed against HPV types 16 and 18, contains 20 µg of antigen L1 of both types and it is formulated with the AS04 adjuvant system, which consists of 50 µg of monophosphoryl lipid A adsorbed into 500 µg of aluminum hydroxide.

Thanks to aluminium salts, the antigen is not deposited only at the site and thus releases the antigen more slowly for the presenting cells, but also gives the immune system a pathogen-associated molecular pattern signal using monophosphoryl lipid A, which binds to toll-like receptor-4.

Due to the combined effect of the vaccine antigens and AS04, there are increased levels of neutralizing antibodies in blood serum and in cervicovaginal mucosa, as well as higher production of specific B cells and T lymphocytes, which assures long-term memory and cross-protection against non-vaccine HPV strains. The vaccine is able to protect up to 93,2 % HPV-naive girls as compared with the control group, regardless of the nucleic acid of the virus type in the mucosa lesion. The safety profile of the vaccine is excellent.

**Keywords:** vaccination, immunization, cervical carcinoma, papillomavirus, AS04, MPL, adjuvant

*Vakcinologie 2013;7:64–71.*

#### Úvod

Očkování proti infekčním nemocem bylo po celá staletí založeno na empirii a pozorování. E. Jenner i L. Pasteur vytvořili „empirické“ vakcíny, jimiž očkovali dobrovolníky bez znalosti imunologických mechanismů, které je měly chránit. Bez ohledu na své imunologické působení pomáhaly vakcíny po celá desetiletí velmi efektivně snižovat počty infekčně nemocných. Teprve objevy základního výzkumu v imunologii v posledních 30 letech ukázaly, jak očkovací

látky přesně konstruovat a vytvářet je na racionálním základě (1).

Jedním z velmi důležitých poznatků, které ovlivnily vývoj očkovacích látek a později i adjuvantních prostředků, bylo potvrzení mnohaletého předpokladu, že některá nádorová onemocnění mohou být způsobována infekčními původci. V letech 1983 a 1984 popsal německý virolog Harald zur Hausen s kolegy v buňkách karcinomu děložního hrdla objev dvou nových lidských papilomavirů označených jako HPV 16 a 18

(HPV – human papillomavirus) (2). Teprve v roce 1995 byly tyto viry definovány jako kancerogenní.

Vývoj očkovacích látek proti HPV byl odstartován v 90. letech poté, co se podařilo připravit v rekombinantních systémech tzv. viru podobné částice (VLP – virus like particles) a na zvířatech se potvrdily jejich imunogenní a protektivní vlastnosti (3).

Cílem tohoto sdělení je ukázat, jak adjuvantní systém AS04 dokáže pozitivně ovlivňovat mnohé důležité vlastnosti

antigenů bivalentní vakcíny proti karcinomu děložního čípku – především rychlost vzniku imunitní odpovědi, délku jejího trvání, zkříženou protekci proti dalším onkogenním papilomavirům a klinickou účinnost proti závažným formám prekanceróz (CIN3+ – cervical intraepithelial neoplasia grade 3+, dysplazie na sliznici děložního čípku vysokého stupně – těžká).

### Adjuvantní prostředek – historie a současnost

V posledních třiceti letech bylo úsilí ve vývoji vakcín směřováno k vytváření málo reaktogenních rekombinantních a subjednotkových antigenů, které měly nahradit živé oslabené nebo inaktivované celobuněčné vakcíny (1). Avšak živé vakcíny byly schopny na rozdíl od rekombinantních a subjednotkových antigenů vytvářet pro imunitní systém v imunologické synapsi všechny důležité signály (4, 5). Moderní technologií připravené očkovací látky s rekombinantními antigeny si lze pro názornost představit jako prezidentskou delegaci na zahraniční cestě. Prezident – v tomto případě antigen – je důležitý, všude se o něm mluví a určuje směr. Možná ještě důležitější je ale řada jeho spolupracovníků, nenápadně organizujících vše potřebné. Tyto spolupracovníky zastupuje ve vakcíně adjuvans – právě ono může zajistit delší, trvalejší a silnější imunologickou odpověď.

Proto se paralelně s vývojem nových vakcín začaly vyvíjet i adjuvantní prostředky (AP), které byly schopné chybějící signály v imunologické synapsi cíleně nahradit.

Slovo adjuvant vzniklo z latinského „adjuvare“, které znamená pomoc, a obecně to může být jakýkoli produkt nebo substance, která zvyšuje nebo upravuje humorální nebo buněčnou imunitní odpověď vůči antigenu (6).

Adjuvantní prostředky (AP) můžeme dělit do několika tříd:

První třídou tvoří AP, které na sebe váží antigen a po aplikaci vakcíny posilují depotní účinek. Mezi ně patří např. různé sloučeniny hliníku. Adjuvantní efekt sloučenin hliníku byl poprvé popsán v roce 1926 Glennem, který zkoumal imunogenitu různých difterických toxoidů (7). Precipitáty hliníkových solí vedly totiž k výraznému zvýšení imunitní odpovědi proti difterickému toxoidu (8). Aluminium fosfát byl poprvé zaveden v roce 1946 (9). Aluminium hydroxid a aluminium fosfát jsou v současnosti nejvíce užívané adjuvantní prostředky první generace.

Prodlužují odstraňování antigenu z místa aplikace, což vede k prodloužené expozici antigenu v imunitním systému (8), a mohou posilovat sběr antigenu buňkami prezentujícími antigen (9).

Druhá generace AP ovlivňuje proces zpracování a prezentace antigenu v buňkách prezentujících antigen a je založena především na konzervativních antigenech mikroorganismů. Jsou tzv. nebezpečnými vzory a jsou schopny např. prostřednictvím stimulace toll-like receptoru (např. TLR-4) zajistit dostatečnou a mohutnou specifickou imunitní odpověď (4, 5). Do dnešního dne jsou některé z nich součástí významných a již registrovaných vakcín např. proti chřipce, karcinomu děložního čípku a virové hepatitidě B. Druhá generace AP může působit jako jedna komponenta nebo více složek (adjuvantní systém) či je v kombinaci s adjuvantním prostředkem první generace, jako je tomu u adjuvantního systému AS04. Významným rysem AP druhé generace je i prezentace většího množství epitopů patřícího antigenu, které jsou např. společné pro více původců jednoho druhu. Navozují tak i zkříženou imunitu a protekci, což je známo z klinických studií s chřipkovými vakcínami a vakcínami proti karcinomu děložního čípku (10–14). Imunitní odpověď na vakcínu s AP druhé generace je většinou rychlá, mohutná, dlouhodobá, komplexní a bezpečná, jak víme z posledních výsledků klinických studií s vakcínou Cervarix (15–18).

Třetí generace AP velmi výrazně ovlivňuje přímo efektorové buňky (např. NK buňky) a je základem pro terapeutické vakcíny. Tyto AP jsou prozatím jen v preklinickém vývoji.

### Adjuvantní systém AS04 ve vakcíně Cervarix

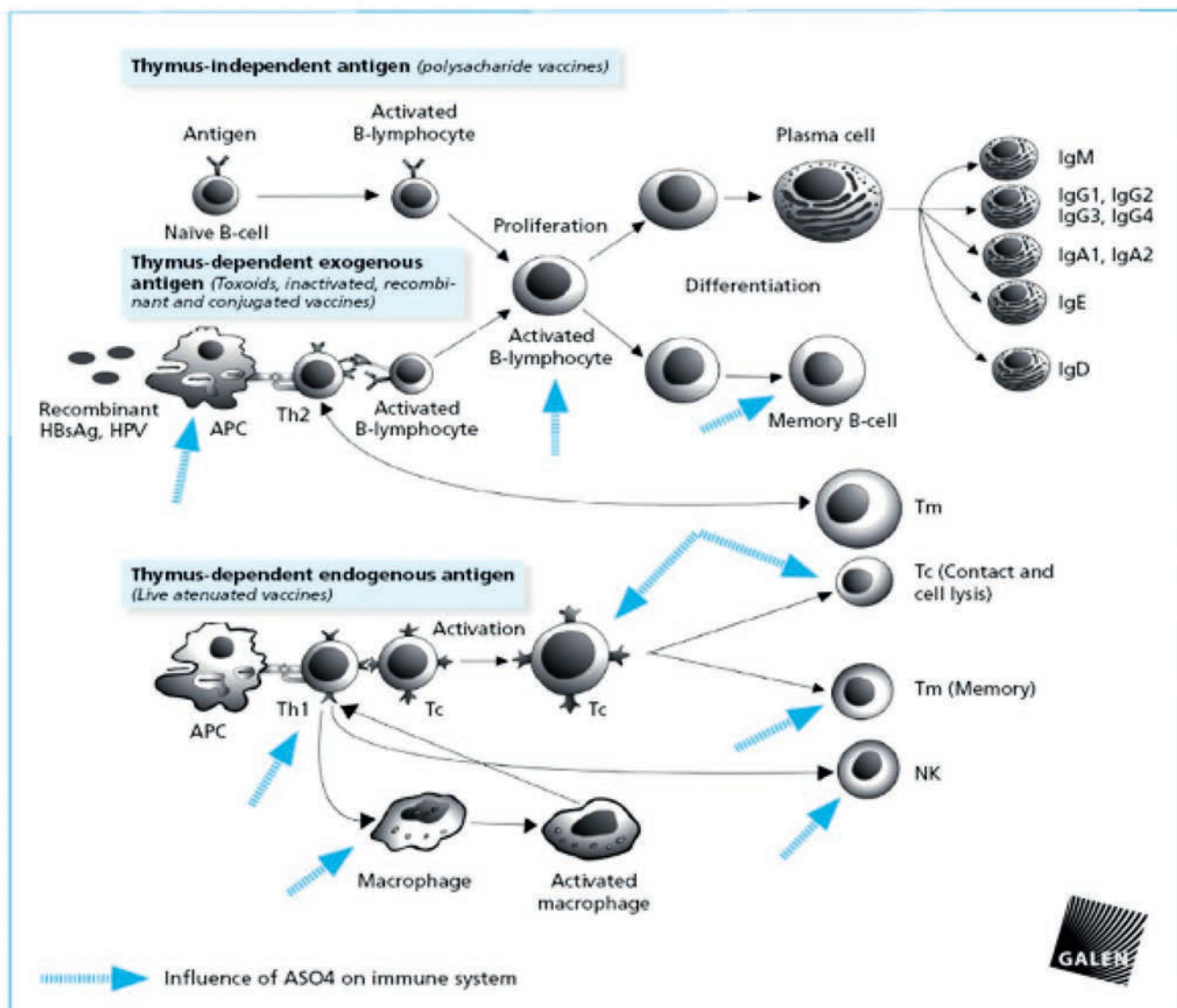
Vývoj vakcíny proti lidskému papilomaviru (HPV) byl zpočátku zaměřen na syntézu antigenu – virového strukturálního proteinu L1, který se podařilo vytvořit pomocí genetického inženýrství (19–21). Pokud se protein L1 syntetizuje v rekombinantním systému ve vysoké koncentraci, jednotlivé molekuly jsou schopné vytvářet nejen kapsomery, ale i prázdné virové kapsidy morfologicky nerozeznatelné od infekčních virových partikulí. Prázdna virová kapsida se nazývá viru podobná částice (VLP – virus-like particle). Studie, ve kterých byly použity k imunizaci VLP L1, prokázaly, že vakcína navozovala protekci vůči homolognímu HPV typu (byl obsažen

jako antigen ve vakcíně). Tyto studie byly prováděny na zvířatech. Vlastní antigen se připravuje v expresním systému, jenž používá rekombinantní bakulovirus s vloženým genem pro L1 antigen příslušného typu HPV a buněčné linie hmyzích buněk, ve kterých pak VLP L1 vznikají. VLP HPV 16 a HPV 18 jsou produkovány samostatně a po důkladné purifikaci pak použity do finální formulace vakcíny (14).

Vakcína Cervarix proti onkogennímu typu HPV 16 a HPV 18 obsahuje po 20 µg VLP L1 obou typů HPV a je formulována s adjuvantním systémem AS04, který se skládá z monofosforyl lipidu A (MPL) 50 µg adsorbovaného na 500 µg aluminium hydroxidu (21, 23, 24). VLP L1 jako antigen vakcíny vytváří v organismu imunizované osoby vysoké titry protilátek především proti epitopům V5, který je součástí HPV16 a J4 (HPV18), jež mají neutralizační charakter a jsou typově specifické proti VLP HPV16 a VLP HPV18 (22).

Lipid A byl objeven v *Salmonella minnesota* jako součást lipopolysacharidu, jenž je součástí buněčné stěny. Jeho první izoláty měly sice vysoce adjuvantní, ale zároveň i toxický efekt. Monofosforylace lipidu A zachovala adjuvantní funkce a minimalizovala toxicitu. Vznikl tak monofosforyl lipidu A (21, 23). Adjuvantní účinek AS04 byl detailně klinicky studován u vakcíny proti hepatitidě B Fendrix, která indukovala daleko vyšší a déletrvající titry protilátek ve srovnání se standardní vakcínou (13). To byl také hlavní důvod, proč se stejný adjuvantní systém použil i ve vakcíně proti karcinomu děložního čípku. Antigen vakcíny je nejen deponován v místě vpichu díky soli alumina, a tak se pomalu a déle uvolňuje pro buňky prezentující antigen, ale zároveň vydává pro imunitní systém „signál nebezpečí“ pomocí MPL, který se naváže na TLR-4 (25, 26). Antigenní složka vakcíny je díky AS04 nejen prezentována většímu počtu buněk imunitního systému, ale imunitní systém reaguje efektivněji a s vyšší produkcí specifických protilátek (obr. 1, 2) (14).

Zpočátku nebylo prokázáno, že kromě uvedených vlastností může AS04 díky prezentaci většího počtu epitopů imunitnímu systému zajistit zkříženou protekci proti nevakcinálním HPV typům, které jsou fylogeneticky příbuzné typům vakcinálním, a také velmi vysokou protekci HPV naivních dívek vůči cervikálním intraepiteliálním neoplaziím vysokého stupně (CIN3+), a to



Obr. 1 Působení adjuvantního systému ASO4 na imunitní systém v průběhu imunizace. MPL se váže na TLR-4 (13)

bez ohledu na typ HPV DNA, který onemocnění vyvolal (15–18).

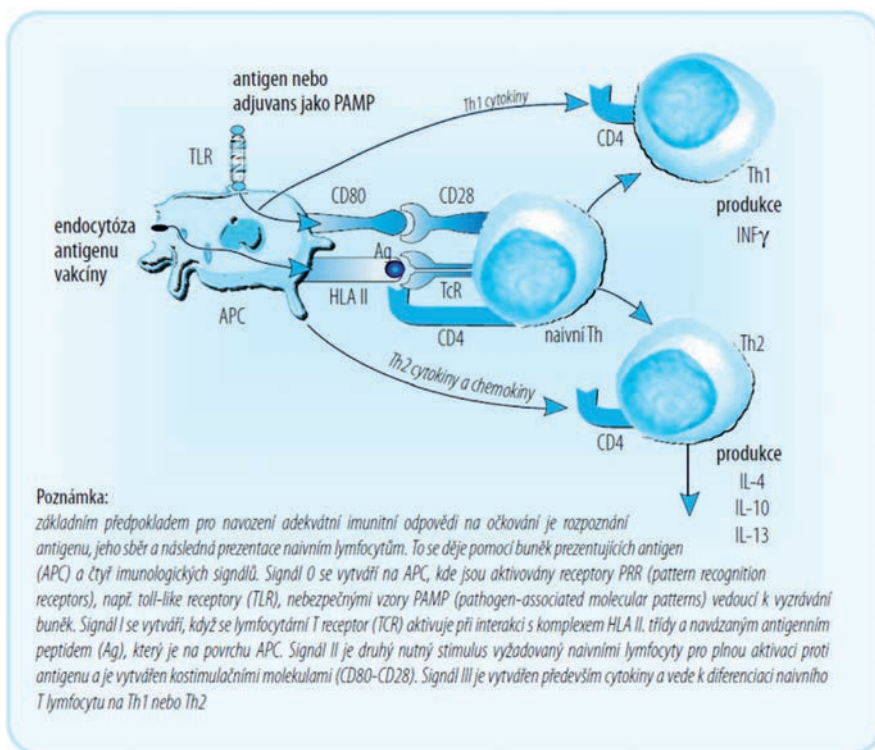
#### Teoretické předpoklady i klinické potvrzení zvýšené tvorby protilátek po aplikaci vakcín s obsahem ASO4

Přirozená HPV infekce je u dospělých sexuálně aktivních osob běžná, ale je potlačena nejen účinkem buněčné imunity zprostředkované T buňkami proti časným (early, E) virově specifickým proteinům, ale i tvorbou neutralizačních protilátek proti L1 kapsidovému proteinu. Hladina neutralizačních anti-HPV protilátek je však nízká, protože virové partikule jsou uvolňovány z terminálně diferencovaných keratinocytů na povrchu epitelálních tkání, a tak jsou pro imunitní systém obtížně dostupné.

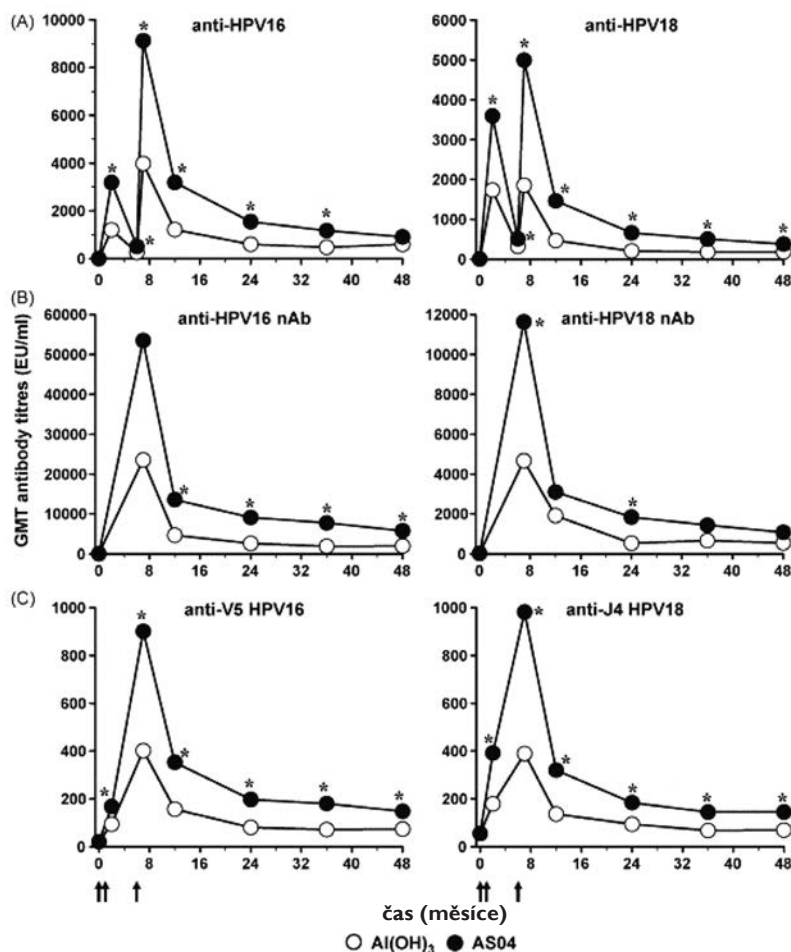
Na zvířecím modelu bylo prokázáno, že pasivní přenos antipapilomavirových protilátek od hyperimunních donorů může příjemce ochránit před infekcí stejným typem papilomavirů (27). Na rozdíl od přirozené infekce indukují vakcíny proti HPV po intramuskulární aplikaci tvorbu vysokých hladin cirkulujících protilátek, které přestupují do cervikovaginálního hlenu, neutralizují virus a neumožní jeho vstup do vnímavé buňky. Vysoká hladina protilátek proti HPV v séru je základním předpokladem vysoké koncentrace protilátek na povrchu sliznice. Bylo prokázáno, že po aplikaci bivalentní vakcíny korelují protilátky v séru a poševním sekretu (28).

Po očkování na thymu nezávislými exogenními antigeny, mezi něž patří i antigeny

vakcíny Cervarix (obr. 1), se vytvářejí tři linie ochrany, které na sebe navazují a jsou stupňovitě nad sebou. Nejprve je to linie neutralizačních protilátek, poté periferní imunologické paměti, která cirkuluje v krvi ve formě buněk. Ty se mohou vcelku dobře transformovat na plasmatické buňky a vytvářet zase protilátky. Poslední linií je centrální imunologická paměť, která je uložena ve slezině a kde mobilizace buněk a nakonec tvorba neutralizačních protilátek nějakou dobu trvá. Paměťové buňky mají význam pro přeočkování a jsou základem pro booster efekt (1). Naproti tomu přirozená infekce, která probíhá v cervikovaginální sliznici, nemůže mít charakter booster efektu. Pro efekt tzv. přirozeného přeočkování by musel HPV



**Obr. 2** Působení adjuvantního systému AS04 na TLR-4 a následná kaskáda reakcí  
Převzato z: Beran J, Havlík J a kol.: Lexikon očkování. Maxdorf 2008, 352 s.



virus způsobit viremii. Papilomaviry však viremii nevyvolávají, vstupují přes poranění do nediferencovaných buněk bazální vrstvy epitelu a jejich životní cyklus je úzce spjat s diferenciačním programem infikované buňky.

Jako protektivní hladina anti-HPV protilátek v séru, která zabrání vstupu viru do vnímavých buněk. Vakcína navázaná na adjuvantní systém AS04 vyvolává tvorbu vysokých hladin protilátek, a tak je AS04 s největší pravděpodobností garancí silnější protekce (14, 19–23).

Sandra Gianini ve své práci (22) prokázala, že tyto teoretické předpoklady se mohou stát skutečností. V klinické studii byly porovnávány dvě skupiny osob, kterým byla v klasickém schématu aplikována vakcína proti HPV – jedné skupině navázaná na AS04 a druhé na klasickou sloučeninu aluminia. Výsledky jednoznačně ukázaly, že vakcína s AS04 indukuje ve srovnání s klasickým adjuvans vyšší celkové titry protilátek i neutralizačních protilátek proti VLP 16 L1 i VLP 18 L1 a rovněž i vyšší protilátky proti epitopům V5 a J4 (obr. 2). Výrazným výsledkem byl i průkaz signifikantně vyšší koncentrace paměťových B lymfocytů po aplikaci vakcíny s AS04 (obr. 4) (22).

Časně klinické studie s HPV 16/18 L1 VLP ukázaly, že imunitní odpověď po vakcinaci byla velmi silná ještě 3,5 roku (19, 20) v porovnání se stejnou vakcínou, kde místo AS04 byl použit jen aluminium hydroxid.

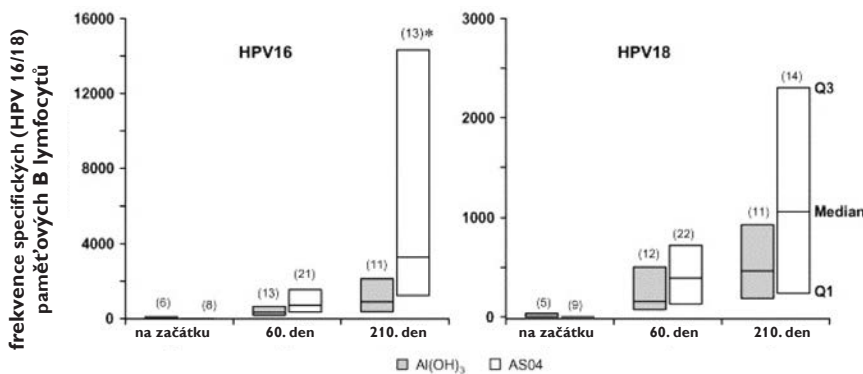
Imunologická data z dalších studií přitom ukazují, že po 7, 8, ale ani po 10 letech se imunologická odpověď u žen a dívek očkováných vakcínou Cervarix nemění (29, 30).

Například po deseti letech od základního očkování je koncentrace neutralizačních anti-HPV 16 protilátek čtrnáctkrát vyšší, než by odpovídalo přirozené infekci,

**Obr. 3** AS04 navozuje vyšší protilátkovou imunitní odpověď proti L1 VLP HPV 16/18 u lidí (22)

**Poznámka:** Osoby byly očkovány ve dvou klinických studiích L1 VLP antigeny HPV 16 a 18 navázanými na AS04 nebo na sůl aluminia. Byly aplikovány tři i.m. dávky v den 0, M-1 a M-6. Sérum bylo vyšetřováno v M-0, 2, 6, 7, 12, 24, 36 a 48. A: Uvádí protilátkovou odpověď, B: Neutralizační protilátky, C: Specifické protilátky proti V5/J4. Výsledky jsou uváděny v ELISA jednotkách/ml.

Podle: Giannini SL, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. Vaccine. 2006; 24(33–34): 5937–49.



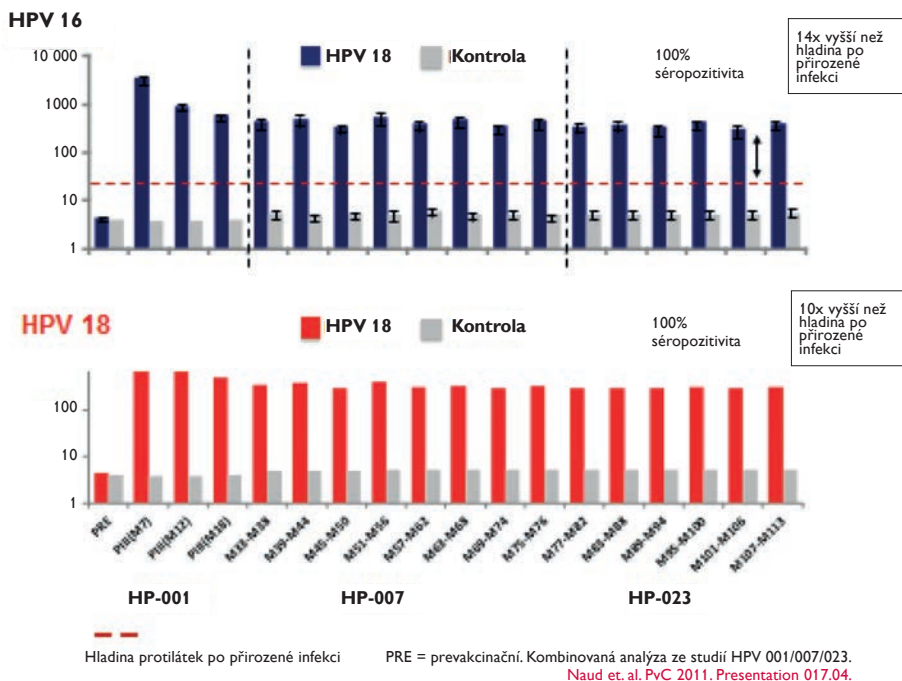
Obr. 4 Frekvence specifických (HPV 16 + 18) paměťových B lymfocytů u lidí (22)

Poznámka: Osoby byly očkovány L1 VLP antigeny HPV 16 a 18 navázanými na AS04 nebo na sůl alumina.

Byly aplikovány tři i. m. dávky v den 0, M-1 a M-6. Sérum bylo testováno v M-0, M-2 a M-7 a byly zjišťovány specifické paměťové B lymfocyty, tzv. ELISPOT. Výsledky jsou vyjádřeny jako frekvence specifických paměťových buněk na 106 PBMC. Mezi solemi alumina a AS04 je statisticky významný rozdíl.

Podle: Giannini SL, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only.

Vaccine. 2006; 24(33-34): 5937-49.



Obr. 5 Vysoká a trvalá hladina IgG anti-HPV celkových ELISA protilátek až za 9,4 roku od zahájení studie (31)

v případě anti-HPV 18 desetkrát (24, 31) (obr. 5).

U kvadrivalentní vakcíny tomu tak není. U HPV 16 se ještě částečně protilátky pohybují nad úrovní způsobenou přirozenou infekcí, u HPV 18 se už ale křivky dotýkají a třetina očkovaných žen je po pěti letech séronegativní (32-34).

Při přímém srovnání dvou dostupných HPV vakcín v klinické studii bylo zjištěno, že po aplikaci bivalentní vakcíny vznikají od měsíce 7 (měsíc po poslední, 3. dávce) až po měsíc 24 vyšší titry protilátek a daleko vyšší

počet pomocných T (CD4+) lymfocytů. Při porovnání imunitní odpovědi na nevakcinální onkogenní HPV subtypy 31/45 byla imunitní odpověď srovnatelná, ale u bivalentní vakcíny byla vyšší hladina T buněčné imunitní odpovědi, která tak asi ukazuje na možný mechanismus protekce (24, 32-34).

#### Zkřížená ochrana po aplikaci vakcíny Cervarix

Odhaduje se, že HPV 16 a HPV 18 jsou zodpovědné za přibližně 70 % cervikálních karcinomů. Zbývajících přibližně 30 %

případů je způsobeno dalšími onkogenními typy HPV, z nichž HPV 45, 31 a 33 jsou tři nejčastější nevakcinální typy HPV, které jsou nacházeny u dlaždicobuněčného cervikálního karcinomu (12,1 %) a adenokarcinomu (8,5 %) (24).

Po vakcinaci bivalentní vakcínou s AS04 se vytvářejí i zkříženě reagující neutralizační protilátky proti nevakcinálním onkogenním typům, které tyto nádory způsobují a které jsou příbuzné HPV 16 (31, 33, 52 a 58) a HPV 18 (45) (tab. 1). Ačkoli mechanismy zkřížené protekce nebyly doposud plně vysvětleny, předpokládá se, že souvisí s fylogenetickou příbuzností HPV. Příbuzné typy virů mají ve vysokém procentu shodnou sekvenci aminokyselin v důležitých antigenech a epitopech (17, 18, 34).

AS04 tedy hraje významnou roli i ve zkřížené ochraně proti nevakcinálním typům HPV. A tak kromě zrychlení a zvýšení imunitní odpovědi mění i její kvalitu a zobrazuje při prezentaci antigenu více epitopů homologních částí antigenů fylogeneticky příbuzných typů HPV.

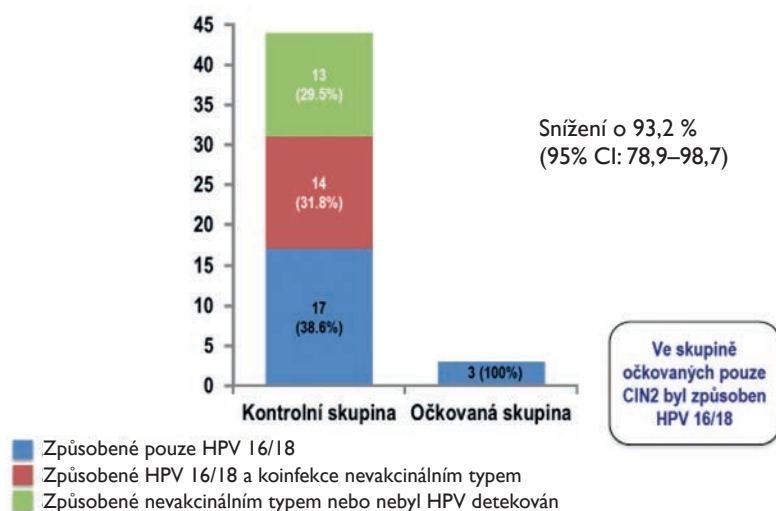
Protilátky proti nevakcinálním příbuzným typům HPV po aplikaci tří dávek Cervarixu mohou přetrvávat nejméně 5 let po imunizaci. Klinické studie také ukázaly daleko vyšší koncentraci specifických paměťových B lymfocytů u osob očkovaných s adjuvantním systémem AS04 (obr. 4) (17, 18, 22, 32-34).

#### Klinická účinnost vakcíny Cervarix – data ze studie PATRICIA

Zásadní informace o účinnosti přinesla publikovaná studie PATRICIA (PApilloma TRIal against Cancer In young Adults) v časopise Lancet a Lancet Oncology (15-18). Do studie PATRICIA bylo zařazeno přes 18 500 žen, výstupem pak byla zejména data o účinnosti. Proti cervikálním lézím způsobeným HPV 16 a 18 byla doložená ochrana absolutní, tím se ale Cervarix neliší od kvadrivalentní vakcíny. Nové bylo potvrzení zkřížené ochrany proti třem dalším nejvýznamnějším onkogenním genotypům HPV, u genotypu 45 pak šlo o ochranu stoprocentní (16, 18), ačkoli v SPC vakcíny je tato ochrana popsána ještě jako 81,9% (24).

Genotyp 45 má přitom spolu s genotypem 18 některé velmi negativní vlastnosti. Karcinom vzniká po kratší době perzistence viru, navíc se často podílí na vzniku adenokarcinomů, které se velmi těžko diagnostikují a screening v jejich detekci selhává. Podle dat účinnosti získaných





Obr. 6 Efektivita vakcíny Cervarix v prevenci CIN3+ u HPV naivních dívek (17)

v klinických studiích je vakcína Cervarix schopná chránit proti HPV typům 16, 18 a 45, a tak předcházet významnému procentu adenokarcinomů (17). V závislosti na výsledcích studie PATRICIA bylo změněno i SPC, podle něhož je nyní Cervarix vakcína určená k „prevenci premaligních lézí a cervikálního karcinomu, které jsou způsobeny určitými onkogenními typy lidských papilomavirů (24)“. Nejdůležitějším

praktickým výsledkem je prevence výskytu CIN3+ až u 93,2 % (tab. 2 a obr. 6) prvotně HPV naivních dívek a žen bez ohledu na HPV typ – tedy pokročilých přednárodových změn, které mají potenciál vývoje v invazivní karcinom a na jejichž vzniku se podílí podobné spektrum HPV typů, jako nacházíme u karcinomu. Významná je ale také účinnost vakcíny u populace, jež zahrnuje dívky a ženy z obecné populace

(včetně těch, které jsou sexuálně aktivní) a dosahuje hodnot 45,6 % (tab. 2).

Nedávno byly publikovány informace o tom, že klinická účinnost vakcíny Cervarix může být stejná i po aplikaci menšího počtu dávek vakcíny. To potvrzují např. data ze sledování v Kostarice, jež ukazují efektivitu očkování ve 4letém období sledování následovně: 80,9% efektivitu u 3 dávek vakcíny, 84,1% u dvou dávek a 100% u jedné dávky. Ukazuje se tak, že k protekci mohou postačovat dvě, nebo dokonce jedna dávka vakcíny (35).

### Bezpečnost vakcíny

V klinických studiích, do nichž byly zahrnuty dívky a ženy ve věku 10 až 72 let (v době zařazení bylo 79,2 % z nich ve věku 10 až 25 let), byl Cervarix aplikován 16 142 subjektům, zatímco v kontrolní skupině bylo 13 811 subjektů. U těchto subjektů byly po celou dobu studie sledovány závažné nežádoucí účinky. Ve studii PATRICIA byly také sledovány velmi detailně všechny parametry bezpečnosti vakcíny Cervarix a její vztah ke vzniklým, resp. probíhajícím otěhotněním. Z tabulky 3 je patrné, že není žádný signifikantní rozdíl ve sledovaných parametrech mezi sledovanou – očkovanou (9319 osob) a kontrolní skupinou (9325 osob) (17).

HPV typ	ATP <sup>(1)</sup>					
	6měsíční přetrvávající infekce			CIN2+		
	Cervarix n	Kontrola n	% účinnosti (95% CI)	Cervarix n	Kontrola n	% účinnosti (95% CI)
Typy příbuzné s HPV 16 (A9 druhy)						
HPV 31	58	247	76,8 % (69,0; 82,9)	5	40	87,5 % (63,3; 96,1)
HPV 33	65	117	44,8 % (24,6; 59,9)	13	41	76,8 % (39,7; 84,4)
HPV 35	67	56	-19,8 % (<0; 17,2)	3	8	62,5 % (<0; 93,6)
HPV 52	346	374	8,3 % (<0; 21,0)	24	33	27,6 % (<0; 59,1)
HPV 58	144	122	-18,3 % (<0; 7,7)	15	21	28,5 % (<0; 65,7)
Typy příbuzné s HPV 18 (A7 druhy)						
HPV 39	175	184	4,8 % (<0; 23,1)	4	16	74,9 % (22,3; 93,9)
HPV 45	24	90	73,6 % (58,1; 83,9)	2	11	81,9 % (17,0; 98,1)
HPV 59	73	68	-7,5 % (<0; 23,8)	1	5	80,0 % (<0; 99,6)
HPV 68	165	169	2,6 % (<0; 21,9)	11	15	26,8 % (<0; 69,6)
Další typy						
HPV 51	349	416	16,6 % (3,6; 27,9)	21	46	54,4 % (22,0; 74,2)
HPV 56	226	215	-5,3 % (<0; 13,1)	7	13	46,1 % (<0; 81,8)
HPV 66	211	215	2,3 % (<0; 19,6)	7	16	56,4 % (<0; 84,8)

n = počet případů

(1) ATP: zahrnuje ženy, které dostaly 3 dávky vakcíny, byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 pro příslušný HPV typ. Byly spočítány limity intervalu spolehlivosti týkající se účinnosti vakcíny. Pokud se objevuje hodnota 0, tj. dolní hranice CI < 0, účinnost není považována za statisticky významnou.

Účinnost proti CIN3 byla prokázána pro HPV 31, ochrana proti AIS nebyla doložena pro žádný z HPV typů.

Tab. 1 Účinnost vakcíny Cervarix u nevakcinních onkogenních HPV typů (24)

Analýza na konci studie(3)					
	Cervarix		Kontrola		% účinnosti (95% CI)
	n	případy	n	případy	
CIN2+					
TVC-naivní (1)	5466	61	5452	172	64,9 % (52,7; 74,2)
TVC (2)	8694	287	8708	428	33,1 % (22,2; 42,6)
CIN3+					
TVC-naivní (1)	5466	3	5452	44	93,2 % (78,9; 98,7)
TVC (2)	8694	86	8708	158	45,6 % (28,8; 58,7)

n = počet subjektů zahrnutých v každé skupině

(1) TVC-naivní: zahrnuje všechny očkované subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny), které měly normální cytologii a které byly při vstupu HPV DNA negativní na 14 onkogenních typů HPV a séro negativní na HPV 16 a HPV 18

(2) TVC: zahrnuje všechny očkované subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny) bez ohledu na HPV DNA status, cytologii a sérologický status při vstupu

(3) průměrná doba sledování byla 44 měsíců po 1. dávce

Tab. 2 Účinnost vakcíny Cervarix proti cervikálním lézím vysokého stupně bez ohledu na HPV DNA typ v lézi (24)

Sledované parametry bezpečnosti	Očkované n (%) n = 9319	Kontrola, n (%) n = 9325
Závažná nežádoucí příhoda	835 (9,0)	829 (8,9)
Závažná nežádoucí příhoda v souvislosti s vakcínou	10 (0,1)	5 (0,1)
Lékařsky významná událost*	3,298 (35,4)	3,378 (36,2)
Vznik nového chronického onemocnění	285 (3,1)	307 (3,3)
Vznik nového autoimunitního onemocnění	99 (1,1)	95 (1,0)
Úmrtí†	10 (0,1)	13 (0,1)
Sledované parametry těhotenství	n = 2,257	n = 2,257
· Zdravé dítě	1,642 (72,8)	1,671 (74,0)
· Dítě se změnou zdravotního stavu	26 (1,2)	22 (1,0)
· Spontánní potrat	205 (9,1)	195 (8,6)

\* Lékařsky významná událost je definována jako návštěva oddělení akutního příjmu či neplánovaná návštěva lékaře

† Žádné úmrtí nebylo dávano do souvislosti s aplikovanou vakcínou

Tab. 3 Výsledky sledovaných parametrů bezpečnosti a těhotenství u všech očkovaných osob ve studii PATRICIA (17)

V předem definované podskupině subjektů (Cervarix = 8130 oproti kontrolní skupině = 5786) byly nežádoucí účinky sledovány po dobu 30 dní po podání injekce. Nejčastějším nežádoucím účinkem pozorovaným po podání vakcíny byla bolest v místě vpichu, která se vyskytla v 78 % všech dávek. Většina těchto reakcí, které netrvaly dlouho, měla mírný až středně závažný průběh (24).

### Závěr

Vakcína Cervarix, díky kombinovanému účinku rekombinantně připravených kapsid a adjuvantního prostředku AS04, vytváří mohutnou, trvalou a komplexní imunitní odpověď nejen proti HPV 16 a 18, ale i proti příbuzným onkogenním typům HPV. Ještě za 9,4 roku má 100 % osob očkovaných vakcínou Cervarix protilátky proti HPV 16 a 18 a jejich hladiny jsou 14x, resp. 10x vyšší než

po přirozené infekci. Vakcína zajišťuje vysoký stupeň ochrany proti závažným formám onemocnění – CIN3+ u HPV naivních dívek. Vakcína je tak schopná ochránit až 93,2 % HPV naivních dívek v porovnání s kontrolní skupinou, a to bez ohledu na HPV DNA typ v lézi. Účinnost vakcíny je významná nejen u HPV naivních dívek, ale také u dívek a žen z obecné populace, a dosahuje hodnot 45,6 %.

Výsledky všech dosud zásadních klinických studií s vakcínou Cervarix podporují uznávaný mechanismus ochrany. Vakcína s AS04 zvyšuje hladinu neutralizačních protilátek v séru i na cervikovaginální sliznici, podporuje tvorbu vyšších koncentrací specifických B lymfocytů, posiluje T lymfocytární, tedy dlouhodobou, paměť a zajišťuje zkříženou protekci též proti nevakcinálním HPV kmenům. I po aplikaci

několika milionů dávek zůstává vakcína stále bezpečná.

### Literatura

- Beran J, Havlík J, Vonka V. Očkování: minulost, přítomnost, budoucnost. Praha: Galén 2005. s. 348.
- Zur Hausen H. Human genital cancer: synergism between two virus infections or synergism between a virus infection and initiating events? Lancet. 1982;2(8312):1370–2.
- Harper DM. Currently approved prophylactic HPV vaccines. Expert Rev Vaccines. 2009;8(12):1663–9.
- Agrawal S, Agrawal A, Doughty B, Gerwitz A, Blenis J, Van Dyke T. Different toll-like receptor agonists instruct dendritic cells to induce distinct Th responses via differential modulation of extracellular signal-regulated kinase-mitogen-activated protein kinase and c-Fos. J Immunol. 2003;171(10):4984–9.
- Hořejší V, Bartůňková J. Základy imunologie. 3. vydání. Praha: Triton; 2005. p. 280.
- Lindblad EB. Aluminium adjuvants in retrospect and prospect. Vaccine. 2004;9;22(27–28):3658–8.
- Glenny AT, Pope CG, Waddington H, Wallace U. Immunological notes XVII to XXIV. J Pathol. 1926;29:31–40.
- Glenny AT, Buttle GAH, Stevens MF. Rate of disappearance of diphtheria toxoid injected into rabbits and guinea-pigs: toxoid precipitated with alum. J Pathol. 1931;34:267–5.
- Ericsson H. Purification and adsorption of diphtheria toxoid. Nature. 1946;158:350–1.
- Boland G, Beran J, Lievens M. Safety and immunogenicity profile of an experimental hepatitis B vaccine adjuvanted with AS04. Vaccine. 2004;23(3):316–20.
- Tong NK, Beran J, Kee SA. Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients. Kidney Int. 2005;68(5):2298–303.
- PC vakcíny Fendrix. Available from: [http://www.emea.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000550/WC500021704.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000550/WC500021704.pdf) Přístup dne 14/01/2013
- Beran J. Safety and immunogenicity of a new hepatitis B vaccine for the protection of patients

- with renal insufficiency including pre-haemodialysis and haemodialysis patients. *Expert Opin Biol Ther.* 2008;8(2):235–47.
14. Beran J. Význam adjuvantních prostředků druhé generace v „nových“ vakcínách. *Klin Mikrobiol Infekc Lek.* 2008;14(1):5–12.
15. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al, for the HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369:2161–70.
16. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al, for the HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet.* 2009;374:301–14.
17. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):89–99.
18. Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):100–10. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2012;13(1):e1.
19. Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(24):12180–4.
20. Kirnbauer R, Chandrachud LM, O’Neil BW, Wagner ER, Grindlay GJ, Armstrong A, et al. Virus-like particles of bovine papillomavirus type 4 in prophylactic and therapeutic immunization. *Virology.* 1996;219(1):37–44.
21. Sasagawa T, Pushko P, Steers G, Gschmeissner SE, Hajibagheri MA, Finch J, et al. Synthesis and assembly of virus-like particles of human papillomaviruses type 6 and type 16 in fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *Virology.* 1995;206(1):126–35.
22. Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine.* 2006;14;24(33–34):5937–49.
23. De Becker G, Moulin V, Pajak B, Bruck C, Francotte M, Thiriart C. The adjuvant monophosphoryl lipid A increases the function of antigen-presenting cells. *Int Immunol.* 2000;12(6):807–15.
24. SPC Cervarix. Available from: [http://www.emea.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000721/WC500024632.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf)
25. Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol.* 2001;2(8):675–80.
26. Schnare M, Barton GM, Holt AC, Takeda K, Akira S, Medzhitov R. Toll-like receptors control activation of adaptive immune responses. *Nat Immunol.* 2001;2(10):947–50.
27. Breitburd F, Kirnbauer R, Hubbert NL, Nonnenmacher B, Trin-Dinh-Desmarquet C, Orth G, et al. Immunization with viruslike particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol.* 1995;69(6):3959–63.
28. Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, Wysocki J, Galaj A, Perona P, et al. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15–55 years. *Vaccine.* 2009; 22;27(4):581–7.
29. Roteli-Martins CM, Naud P, De Borja P, et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up. *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8(3):390–7.
30. De Carvalho N, et al. 25th International Papillomavirus Conference (Abstract P-29.15), 2009.
31. Naud P, et al. IPVC. Berlin, 2011. Presentation 0-18.04
32. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18–45 years. *Hum Vaccin.* 2009;5:705–19.
33. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Fox B, Scholar S, et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: follow-up from months 12–24 in a Phase III randomized study of healthy women aged 18–45 years. *Hum Vaccin.* 2011;7(12):1343–58.
34. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Fox B, Scholar S, et al. Comparison of the immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and the HPV-6/11/16/18 vaccine for oncogenic non-vaccine types HPV-31 and HPV-45 in healthy women aged 18–45 years. *Hum Vaccin.* 2011;7(12):1359–73.
35. Kreimer AR, Rodríguez AC, Hildesheim A, Herrero R, Porras C, Schiffman M, et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(19):1444–51.

prof. MUDr. Jiří Beran, CSc.  
Subkatedra tropické a cestovní medicíny,  
Institut postgraduálního vzdělávání ve  
zdravotnictví v Praze,  
Centrum očkování a cestovní medicíny,  
Poliklinika II  
Bratří Štefanů 895  
500 03 Hradec Králové  
e-mail: jiri.beran@vakcinace.cz

## Adjuvancia a autoimunita. Máme hledat souvislosti?

### Adjuvant substances and autoimmunity. Should we look for links?

MUDr. Eva Daňková, CSc.  
Immunia spol. s r. o., Praha

#### Souhrn:

Aniž si to uvědomujeme, látky s adjuvantním efektem ovlivňují náš imunitní systém trvale. Jedná se jednak o látky přírodního původu včetně všudypřítomných mikrobiálních antigenů s adjuvantním efektem a jednak o chemicky syntetizované látky. Přesný mechanismus účinku adjuvancií a ovlivnění funkce imunitního systému není zcela objasněn. Existuje potenciální riziko, že by některé látky s adjuvantním efektem mohly být jedním z faktorů znepokojujícího nárůstu závažných a autoimunitních chorob. Proto je diskuze o jejich dlouhodobé bezpečnosti ve veřejném zájmu.

**Klíčová slova:** adjuvancia, autoimunita, syndrom ASIA

#### Summary:

Without us even realising it, substances with adjuvant effects act on our immune systems all the time. These are firstly natural substances, including ubiquitous microbial antigens with adjuvant effects and secondly chemically synthesised substances. The exact mechanism of action of adjuvant substances and their effects on the function of the immune system is not fully understood. There is a potential risk that some substances with adjuvant effects could be one of the factors behind the disturbing increase in inflammatory and autoimmune diseases. So discussion about their long-term safety is definitely in public interest.

**Keywords:** adjuvant substances, autoimmunity, „ASIA“ syndrome

*Vakcinologie 2013;7:72–76.*

#### Úvod

Látky s adjuvantním efektem ovlivňují náš imunitní systém trvale. Jedná se jednak o látky přírodního původu včetně všudypřítomných mikrobiálních antigenů s adjuvantním efektem a jednak o chemicky syntetizované látky. V medicíně se imunologická adjuvancia používají účelově. Tvoří jak nezbytné složky některých vakcín, tak jsou potřeba pro zvýšení produkce protilátek imunizovaných zvířat. V experimentu se využívají k navození autoimunitních chorob u pokusných živočichů.

Imunologické adjuvans je látka, která zvyšuje specifickou odpověď na antigen, aniž vyvolává imunitní odpověď proti sobě samé (1). Navrhovaná aktualizace této definice rozděluje tyto látky na základě jejich dominantního mechanismu účinku do dvou tříd: systémy sloužící pro dopravování antigenů (delivery systems) a systémy potencující imunitní systém (immunopotentiators) (2).

Přesný mechanismus účinku adjuvancií a ovlivnění funkce imunitního systému není

zcela objasněn. To je i důvodem diskuzí o jejich bezpečnosti. Řada adjuvancií byla původně považována za inertní materiál. Na skutečnost, že některá z nich jsou schopna vyvolat autoimunitní fenomény, upozornil v druhé půli devadesátých let Shoab a shrnul je pod pojem adjuvantní nemoc (3). Část odborníků se domnívá, že jejich stále rozšířenější užívání těchto adjuvancií by mohlo být jedním z důvodů i pro zvyšující se prevalenci některých chronických závažných stavů a autoimunitních onemocnění (4, 5, 6, 7).

#### Adjuvancia v životním prostředí

Během ontogeneze je náš imunitní systém vystaven tlaku antigenů s adjuvantními vlastnostmi trvale. Jedná se o přirozené působení mikrobiálních antigenů s adjuvantním efektem, který je u některých antigenů tak významný, že se užívají i jako adjuvancia při přípravě očkovacích látek (například usmrcené bakterie *Bordetella pertussis*, MDP – muramylpeptid izolovaný z buněčných

stěn mykobakterií, virosomy aj.). Klíčovou složkou obrany organismu proti antigenům z vnějšího i vnitřního prostředí je stimulace humorálních a buněčných mechanismů vrozené (nespecifické) imunity a následně i imunity adaptivní (specifické). Stimulace složek nespecifické imunity – makrofágů, polymorfonukleárních leukocytů, žírných buněk apod., vede k indukci antigen prezentujících buněk (APC), zejména dendritických buněk. Jejich stimulace pak vede k sekreci cytokinů, expresi membránových kostimulačních molekul a vystavení peptidů z rozštěpeného antigenu na jejich povrchu. Jak sekrece cytokinů, tak indukce membránových receptorů jsou důležité pro interakci se specifickými složkami imunity. A právě hlavním principem účinku adjuvans je indukce dostatečného množství kostimulačních signálů a zajištění adekvátní stimulace T lymfocytů (8).

Pro rozpoznání patogenních molekulárních vzorů (PAMPs – pathogen-associated molecular patterns) jsou na buňkách umístěny receptory, které se označují jako

PRRs (pathogen recognition receptors). Jako PAMPs jsou například rozpoznávány lipopolysacharid společný gramnegativním bakteriím, peptidoglykan a kyseliny teichoové charakteristické pro grampozitivní bakterie, glukany a manany a jiné cukry typické pro plísňe a některé viry. Z několika druhů PRRs jsou pak pro nasměrování imunitní odpovědi jedny z nejdůležitějších receptorů – toll-like receptory. To je i důvod, proč se vývoj nových adjuvancií zaměřuje mimo jiné i na agonisty těchto receptorů (9, 10). Adjuvantní efekt mikroorganismů nevede k rozvoji specifické imunity proti danému antigenu, ale může předurčovat, zda autoimunitní odpověď zůstane limitovaná a neškodná, nebo zda se vyvine v manifestní onemocnění. Je známo, že viry, bakterie či parazité mají schopnost autoimunitní onemocnění indukovat.

Adjuvantní efekt mají i hojně využívané minerální oleje. Používají se v mnoha odvětvích jako rozpouštědla, maziva, pro ochranu povrchů, jako součást tiskařských barev aj. Nejčastěji se s nimi setkáváme v automobilovém průmyslu. Toxicita minerálních olejů a jejich akumulace v těle je rozdílná především podle toho, jaký podíl tvoří aromatické uhlovodíky. Některé minerální oleje v organizmech mohou způsobovat poškození jater, lymfatických uzlin, imunitního systému, mohou působit jako mutageny a karcinogeny. Jedním z nejstudovanějších minerálních olejů v experimentu je adjuvans tetramethylpentadekan (TMPD), známý jako pristan. Může indukovat obdobu systémového lupus erythematoses na myším modelu (11, 12). Ale i ten se používá jako mazivo a ochrana proti korozi.

Diskuse vyvolává možný adjuvantní efekt silikonů. Rozsáhlé epidemiologické studie neprokázaly roli silikonu při rozvoji klinicky manifestních autoimunitních onemocnění. Opakovaně však byl potvrzen vyšší podíl žen s pozitivitou antinukleárních protilátek ve skupinách s prsními implantáty při srovnání s ženami bez implantátů (13). Silikon je v tkáni schopen vyvolat zánětlivou fibroproliferativní odpověď (14, 15).

Silikony se hojně užívají ve stavebnictví, lékařství či kosmetických výrobcích. Na existující vztah mezi porušenými silikonovými implantáty a příznaky, které nesplňují diagnostická kritéria pro určitý typ autoimunitního onemocnění, upozornilo několik skupin autorů. Analýza

těchto projevů vedla k vymezení nového pojmu, který byl nazván silikonóza (siliconosis) (16). Do silikonózy jsou zahrnovány symptomy jako bolest těla, bolesti kloubů, myalgie, únava, poruchy poznávání, parestezie, suchost v ústech, axilární lymfadenopatie a další.

#### Adjuvancia v očkovacích látkách

Jedná se o řadu přirozených i chemicky syntetizovaných látek používaných pro zvýšení imunogenicity slabých antigenů tím, že aktivují vrozenou a adaptivní imunitní odpověď. Pomáhají indukovat imunologickou paměť na antigeny obsažené ve vakcíně. To znamená, že aktivně imunizovaný jedinec bude reagovat na další kontakt s antigenem, který u něj vyvolal tvorbu paměťových lymfocytů, rychlejší a intenzivnější imunitní odpovědi.

Největší zkušenosti jsou s aluminiovými solemi, jež se začaly užívat již od roku 1926 (17).

Aluminiové soli jsou široce používány v preventivních vakcínách proti infekčním nemocem a ve vakcínách pro alergenovou imunoterapii. Mechanismus, kterým zvyšují imunitní odpověď, zůstává nejasný. Tato adjuvancia selektivně stimuluje Th2 imunitní odpověď u myši a smíšenou imunitní odpověď u lidí. Podporují aktivaci CD8 T buněk, ale tyto buňky se nediferencují na cytotoxické T lymfocyty. Adsorpce antigenů na hliníkové soli posiluje imunitní reakci usnadněním fagocytózy a zpomalením difuze antigenů z místa vpichu, což dává buňkám čas, aby se akumulovaly v místě zánětu. Adsorpce může mít vliv i na fyzikální a chemickou stabilitu antigenů. Hliníková adjuvancia aktivují dendritické buňky přímo či pomocí nepřímých mechanismů. Teprve nedávno bylo zjištěno, že se po injekci aluminiových solí uvolní nebezpečné vzory DAMP (danger-associated molecular patterns), např. kyselina močová. Následuje vytvoření Nalp3 inflammasomu a spuštění zánětové reakce. Stimulace těchto vrozených imunitních mechanismů hraje zásadní roli pro iniciaci a řízení adaptivní imunitní odpovědi. Při indukci adaptivní odpovědi lymfocytů Th2 typu dochází ke zvýšené produkci protilátek IgG1a IgE. Použití hliníkových solí je však limitováno slabou stimulací buněčné imunity. Ta může být zvýšena přidávkou dalších imunomodulačních molekul (18, 19). Kromě adjuvantních

vlastností hliníku se diskutují i možné vlastnosti toxické. Někteří autoři se domnívají, že aluminium ve formě adjuvancia má větší potenciál způsobit neurologické poškození než aluminium v potravě (20).

Z novějších adjuvancií, která prošla přísným procesem registrace a schvalování Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA), se jedná o AS04, MF59 a AS03.

AS04 je adjuvantní systém, který je obsažen například ve vakcínách Cervarix (vakcína proti lidskému papilomaviru) a Fendrix (adjuvovaná vakcína proti hepatitidě B). Obsahuje monofosforyl lipid A (detoxikovaný lipopolysacharid ze *Salmonella minnesota*, MPL A) adsorbovaný na fosforečnan nebo hydroxid hlinitý. MPL A je agonista toll-like receptoru 4 (TLR-4) a přispívá k polarizaci imunitní odpovědi směrem k převaze funkce Th1 lymfocytů.

MF59 je emulze oleje ve vodě, kde malé a stabilní mikrovezikuly skvalenu jsou obklopeny neiontovými surfaktanty sorbitantrioléátu (Span 85) a polysorbátu 80 (Tween 80). Skvalen je obsažen i v adjuvantním systému AS03, kde opět emulze oleje ve vodě navíc obsahuje i DL-alfa-tokoferol (vitamin E) a polysorbát 80. Vlastnosti mají velmi podobné. Skvalen aktivuje dendritické buňky a vede k silné odpovědi CD4 T lymfocytů (Th1 i Th2) s preferencí Th1 profilu (21, 22). MF 59 obsahuje vakcína proti chřipce (Fluad).

Další v Evropě registrované prostředky pro použití v humánní medicíně, které pomáhají zvyšovat imunitní odpověď, jsou VLP a IRIV.

VLP – virus-like particles, tedy částice podobající se viru – jsou tvořeny z rekombinantních strukturálních virových proteinů obalu či kapsidy, které se samy poskládají ve viru podobnou částici. Neobsahují genetický materiál, tedy nukleové kyseliny. Z našich vakcín tento systém obsahují vakcína proti hepatitidě B (Engerix) a vakcíny proti lidskému papilomaviru (Silgard, Cervarix). VLP pomáhají adjuvanciím – aluminiové soli, resp. AS04, indukovat hlavně Th2 buňkami zprostředkovanou odpověď. Adjuvantní systém AS04 ve spojení s rekombinantními proteiny lidského papilomaviru uspořádanými do podoby VLP ve vakcíně Cervarix vyvolává kromě efektu na humorální odpověď také imunitní odpověď zprostředkovanou Th1 buňkami (22).

IRIV – immunopotentiating reconstituted influenza virosomes – jsou účinné transportní systémy pro malé částice, jako je virus hepatitidy A (HAV) či virus chřipky. Jedná se o proteolipozomy tvořené směsí fosfolipidů a hemaglutininu viru chřipky s vlastním vakcinačním antigenem. Zatímco jejich adjuvantní kapacita v indukci humorální odpovědi je jasně zdokumentována, existuje jen málo údajů o jejich účincích na imunitní reakce zprostředkované T lymfocyty. Pokud jsou spojeny s jejich povrchem, vyvolávají protilátkovou odpověď a odpověď CD4 T lymfocytů (23).

### Autoimunitní/zánětlivý syndrom indukovaný adjuvancii (syndrom ASIA)

Autoimunitní/zánětlivý syndrom indukovaný adjuvancii – syndrom ASIA – poprvé pojmenoval v roce 2011 ve své publikaci profesor Shoenfeld (24). Od té doby jsou, hlavně v tomto časopise, publikovány články, poukazující na možný vliv látek s adjuvantním efektem, které se vyskytují v životním prostředí a adjuvancii ve vakcínách na indukci tvorby autoprotilátek, či dokonce rozvoj autoimunitních chorob u lidí. Publikace, které nacházejí podobnosti různých dříve nejasných symptomů se syndromem ASIA, byly uveřejněny i v jiných časopisech (25, 26, 27). Spoluautorem je většinou profesor Shoenfeld nebo další autoři z Izraele. Syndrom ASIA (Shoenfeldův syndrom) se však již dostává i na program odborných setkání, jako byl například 8. mezinárodní kongres o autoimunitě (8th International Congress On Autoimmunity, Vaccines And Disease, Granada, 2012).

Syndrom ASIA tvoří 4 typy klinických potíží, které mají podobné symptomy i patogenezi. Jsou spojeny s hyperreaktivitou imunitního systému a nebyly dosud objasněny. Jedná se o silikonózu, syndrom války v zálivu (Gulf war syndrome), makrofágovou myofasciitidu (MMF) a postvakcinační fenomény (24). Různé klinické stavy lze zařadit pod syndrom ASIA, pokud splňují 2 velká kritéria nebo 1 velké a 2 malá kritéria. Mezi velká kritéria patří expozice zevním stimulům, typická klinická manifestace, zlepšení klinických potíží po odstranění spouštěcího faktoru a typický bioptický nálezní postižených orgánů. Mezi malá kritéria se počítá objevení autoprotilátek nebo protilátek namířených proti podezřelému adjuvanci, různé gastrointestinální potíže, zejména dráždivý tračník, rozvoj autoimunitní choroby a přítomnost

specifických HLA antigenů. Za rizikové HLA antigeny se považují například alely HLA DRB1 a HLA DQB1.

### Diskuze

Během posledních tří desetiletí pozorujeme jasný trend zvyšování prevalence alergických a autoimunitních chorob, zvláště v rozvinutých zemích. Z autoimunitních chorob byl potvrzen nárůst výskytu roztroušené sklerózy (7), lupus erythematodes (5) nebo diabetu mellitu 1. typu (6). Je pochopitelné, že odborníci hledají vysvětlení tohoto jevu. Nadměrná stimulace imunitního systému adjuvancii se nabízí jako možný spouštěcí faktor. Jako ukázka z publikovaných kazuistik může sloužit následující kazuistika španělských autorů. Ti popsali recidivu Stillovy choroby u pětadvacetileté ženy po ruptuře silikonového implantátu a opětovný ústup choroby po jeho odstranění. První ataka Stillovy choroby proběhla u dívky v 11 letech (28).

Známa „hygienická hypotéza“ naznačuje, že důvodem nárůstu alergických onemocnění může být nedostatek stimulů imunitního systému mikrobiálními a parazitárními antigeny již od narození. První navržený mechanismus působení hygienické hypotézy tvrdil, že nedostatečná stimulace Th1 lymfocytů vede k nadměrné aktivitě Th2 lymfocytů. Tento předpoklad je dostačující k vysvětlení rozvoje alergických onemocnění, ke kterým vede převaha funkce Th2 odpovědi, ale je nedostatečný k vysvětlení nárůstu autoimunitních onemocnění zprostředkovaných Th1 nebo Th17 lymfocyty (29).

Alternativním vysvětlením revidované „hygienické hypotézy“ je, že vyvíjející se imunitní systém musí přijímat podněty (od infekčních činitelů, symbiotických bakterií a parazitů), aby se náležitě vyvinuly regulační T buňky, jinak bude náchylný k autoimunitním a alergickým onemocněním, vzhledem k nedostatečné regulaci Th1 i Th2 lymfocytů (30).

Očkování, stejně jako další lékařské zákroky nebo léčivé přípravky, má svá rizika a zatím neumíme předvídat, jak bude který jedinec reagovat na určitou očkovací látku. Imunitní odpověď na konkrétní patogen je individuální a je ovlivněna řadou faktorů, z nichž zásadní význam má genetická výbava jedince. V současné době jsou k dispozici výsledky řady velkých epidemiologických studií, kde bylo prokázáno, že očkování při dodržování kontraindikací

převážně nevede ke zhoršení aktivity systémových a některých orgánových autoimunitních onemocnění (roztroušená skleróza, systémový lupus erythematodes, revmatoidní artritida, diabetes mellitus 1. typu, vaskulitidy, myasthenia gravis) (31, 32, 33). Ve vzácných případech ale mohou vakcíny, zřejmě obdobně jako infekční činitelé, indukovat tvorbu autoprotilátek, nejasný zánětlivý stav či zjevné autoimunitní onemocnění. Zda jsou spouštěcím faktorem adjuvancia ve vakcínách, není známo. Nejčastěji je popisován rozvoj nespecifických manifestací, jako je artritida, neuronální poškození, únava, encefalitida a vaskulitida (34, 35). Tyto vzácné nežádoucí reakce byly publikovány týdny, měsíce i roky po očkování (36, 37). V roce 1976 muselo být například zastaveno očkování vakcínou proti viru prasečí chřipky pro rozvoj nebyvale velkého množství případů Guillainova-Barréova syndromu v souvislosti s její aplikací (24, 25, 37, 38). Zvýšené riziko výše zmíněných nežádoucích reakcí je u pacientů s již probíhajícím autoimunitním onemocněním a patologickou reaktivitou imunitního systému. Jako příklad lze uvést publikaci, ve které se uvádí indukce antikardiolipinových protilátek po očkování proti chřipce u pacientů se SLE (systémový lupus erythematodes) (39) nebo tendence k tvorbě protilátek proti extrahovatelným nukleárním antigenům (ENA) po očkování proti chřipce u pacientů s revmatoidní artritidou se současnou pozitivitou antinukleárních protilátek (40). Většinou je však obtížné či nemožné najít kauzální vztah mezi očkováním a vznikem autoimunitních fenoménů či autoimunitního onemocnění.

Bezpečnost vakcín a v nich obsažených adjuvancii je samozřejmě neustále hodnocena v pre- i postlicenčních studiích. Rozšířené používání hliníkových solí ve vakcínách může být zčásti vysvětleno sedmdesátiletou zkušeností s jejich velmi dobrým bezpečnostním profilem a výborným adjuvantním efektem. Způsobují lokální zánět v místě vpichu, což zvyšuje jejich adjuvantní schopnosti, ale také snižuje závažnost systémových reakcí vazbou biologicky aktivních molekul ve vakcínách (18). Neurotoxicitu aluminiových solí popírá stanovisko americké lékové agentury FDA. Z jejich analýz vyplývá, že zatížení organismu alumiem z vakcín (ani u dětí s nízkou porodní váhou) nikdy nepřekročí bezpečnou hranici, vycházející z množství

vstřebaného alumina po jeho požití v potravě. Světová poradní komise pro otázky bezpečnosti vakcín (GACVS) pak uzavírá, že toto posouzení komplexního rizika podporuje epidemiologické důkazy o bezpečnosti hliníku ve vakcínách. Výzkum farmakokinetiky hliníku ještě probíhá (41).

Skvalen je součástí adjuvantního systému MF59 a ASO3. Jedná se o přirozeně se vyskytující dipenten a je jedním z prekurzorů cholesterolu. Najdeme jej jak v rostlinách, tak v řadě živočišných druhů, včetně člověka. O jeho bezpečnosti u lidí informují v poslední době publikace zkoumající nežádoucí účinky hlavně po aplikaci vakcín proti sezonní a pandemické chřipce (42, 44, 45). MF59 je silný stimulátor jak Th1 i Th2 imunitní odpovědi. Nicméně přesný mechanismus působení emulze je stále nejasný. Bylo publikováno, že je schopen indukovat artritidu u krys a produkci autoprotilátek asociovaných se SLE u myší (46, 47).

Bakteriální lipopolysacharidy (LPS) jsou ligandy pro toll-like receptor 4 (TLR-4) a jsou již dlouho považovány za silná adjuvans. Jejich pyrogenní účinky však brání jejich klinickému využití. Méně toxický je monofosforyl lipid A (detoxikovaný lipopolysacharid ze *Salmonella minnesota*, MPL A). MPL A adsorbovaný na fosforečnan nebo hydroxid hlinitý tvoří již výše zmíněný adjuvantní systém ASO4. ASO4 byl za posledních 15 roků použit u milionů aplikovaných vakcín, je dobře tolerován, i když lokální reakce jsou mírně čtenější než při použití pouhých solí hliníku (22, 48).

## Závěr

Zvyšování prevalence alergických a autoimunitních chorob v rozvinutých zemích během posledních tří desetiletí je znepokojující. Je nezbytné objasnit vliv rizikových faktorů, jakými jsou charakteristická expozice životního prostředí a/nebo genetická predispozice. Existuje potenciální riziko, že by některé látky s adjuvantním efektem mohly být jedním z faktorů nárůstu zánětlivých a autoimunitních chorob. Proto je diskuze o jejich dlouhodobé bezpečnosti ve veřejném zájmu.

## Literatura

1. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity. *Lupus*. 2009;18(13):1217e25.

2. O'Hagan DT, Rappuoli R. Novel approaches to vaccine delivery. *Pharm Res*. 2004;21(9):1519–30.

3. Shoaib BO, Patten BM. Human adjuvant disease: presentation as a multiple sclerosis-like syndrome. *South Med J*. 1996;89:179–88.

4. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. 2013 Feb 7. (Epub ahead of print)

5. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(3):481–97.

6. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16(5):847.

7. World Health Organization. Neurological disorders: public health challenges. Geneva: World Health Organization; 2006. p. 27–37.

8. Bartůňková J. Imunologie očkování. *Remedia*. 2002;12(3):193–7.

9. Buffa V, Klein K, Fischetti L, Shattock RJ. Evaluation of TLR agonists as potential mucosal adjuvants for HIV gp140 and tetanus toxoid in mice. *PLoS One*. 2012;7(12):e50529.

10. Nahum A, Dadi H, Bates A, Roifman CM. The biological significance of TLR3 variant, L412F, in conferring susceptibility to cutaneous candidiasis, CMV and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2012;11(5):341–7.

11. Satoh M, Reeves WH. Induction of lupus-associated autoantibodies in BALB/c mice by intraperitoneal injection of pristane. *J Exp Med*. 1994;180:2341e6.

12. Reeves WH, Lee PY, Weinstein JS, Satoh M, Lu L. Induction of autoimmunity by pristane and other naturally occurring hydrocarbons. *Trends Immunol*. 2009;30(9):455e64.

13. World Health Organization. Principles and methods for assessing autoimmunity associated with exposure to chemicals, environmental health criteria series No.236. WHO. 2006.

14. Vasey FB, Zarabadi SA, Seleznick M, Ricca L. Where there's smoke there's fire: the silicone breast implant controversy continues to flicker: a new disease that needs to be defined. *J Rheumatol*. 2003;30(10):2092–4.

15. Hajdu SD, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Silicone and autoimmunity. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(2):203–11.

16. Borenstein D. Siliconosis: a spectrum of illness. *Semin Arthritis Rheum*. 1994;24(1 Suppl 1):1–7.

17. Glenny AT, Pope CG, Waddington H, Wallace U. Immunological notes. XVI1–XXIV. *J Pathol Bacteriol*. 1926;29:31–40.

18. Hogenesch H. Mechanism of immunopotentiality and safety of aluminum adjuvants. *Front Immunol*. 2012;3:406.

19. Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, Samstad EO, Kono H, Rock KL, et al. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nat Immunol*. 2008;9:847–56.

20. Tomljenovic L, Shaw C. Mechanisms of aluminum adjuvant toxicity and autoimmunity in pediatric populations. *Lupus*. 2012;21(2):223–30.

21. Banzhoff A, Stoddard JJ. Effective influenza vaccines for children: a critical unmet medical need and a public health priority. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8(3):398–402.

22. Fusek M, Vítek L, Blahoš J, Hajduch M, Ruml T. Biologická léčiva. Teoretické základy a klinická praxe. Praha: Grada. 2012. p. 177.

23. Tamborini M, Stoffel SA, Westerfeld N, Amacker M, Theisen M, Zurbriggen R, et al. Immunogenicity of a virosomally-formulated *Plasmodium falciparum* GLURP-MSP3 chimeric protein-based malaria vaccine candidate in comparison to adjuvanted formulations. *Malar J*. 2011;10:359.

24. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' – autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun*. 2011;36(1):4–8.

25. Cruz-Tapias P, Blank M, Anaya JM, Shoenfeld Y. Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(4):389–93.

26. Caldeira M, Ferreira AC. Siliconosis: autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Isr Med Assoc J*. 2012;14(2):137–8.

27. Perricon CA, Alessandri C, Vasellini G. "ASIA" Autoimmune /inflammatory syndrome induced by adjuvants: even and odd. *Reumatismo*. 2011;63(2):63–6.

28. Jara LJ, Medina G, Gómez-Baueles E, Saavedra MA, Vera-Lastra O. Still's disease, lupus-like syndrome, and silicone breast implants. A case of "ASIA" (Shoenfeld's syndrome). *Lupus*. 2012;21:140–5.

29. Folkerts G, Walzl G, Openshaw PJ. Do common childhood infections 'teach' the immune system not to be allergic? *Immunol Today*. 2000;21(3):118–20.

30. Bufford JD, Gern JE. The hygiene hypothesis revisited. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2005;25(2):247–62.

31. Conti F, Rezaei S, Valesini G. Vaccination and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2008;8(2):124–8.

32. Duderstadt SK, Rose CE Jr, Real TM, Sabatier JF, Stewart B, Ma G, et al. Vaccination and risk of type 1 diabetes mellitus in active component U.S. Military, 2002–2008. *Vaccine*. 2012;30(4):813–9.

33. Loebermann M, Winkelmann A, Hartung HP, Hengel H, Reisinger EC, Zettl UK. Vaccination against infection in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(3):143–51.

34. Agmon-Levin N, Paz Z, Israeli E, Shoenfeld Y. Vaccines and autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(11):648e52.

35. Mikaeloff Y, Caridade G, Suissa S, Tardieu M. Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. *Neurology*. 2009;72(10):873e80.

36. Vaccines adverse events reporting system (CDC). Available from: <http://vaers.hhs.gov/index>

37. Evans D, Cauchemez S, Hayden FG. "Prepandemic" immunization for novel influenza viruses, "swine u" vaccine, Guillain-Barré syndrome, and the detection of rare severe adverse events. *J Infect Dis*. 2009;200(3):321e8.

38. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, Koski CL, Ballesteros M, Nash D, et al. The Guillain-Barré syndrome and the 1992–1993 and 1993–1994 influenza vaccines. *N Engl J Med*. 1998;339:1797e802.

39. Vista EV, Crowe SR, Thompson LF, et al. Influenza vaccination can induce new onset anticardiolipins but not b2-glycoprotein antibodies among patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012;21:168.

40. Perdan-Pirkmajer K, Thallinger GG, Snoj N, et al. Autoimmune response following influenza vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic disease. *Lupus*. 2012;21:175–8.

41. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, June 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87(30):281–7.

42. Langley JM, Frenette L, Chu L, McNeil S, Halperin S, Li P, et al. A randomized, controlled non-inferiority trial comparing A(H1N1)pmd09 vaccine antigen, with and without AS03 adjuvant system, co-administered or sequentially administered with an inactivated trivalent seasonal influenza vaccine. *Infect Dis*. 2012;12:279.

43. Heikkinen T, Young J, van Beek E, Franke H, Verstraeten T, Weil JG, et al. Safety of MF59-adjuvanted A/H1N1 influenza vaccine in pregnancy:

a comparative cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(3):177.

44. Vesikari T, Pepin S, Kusters I, Hoffenbach A, Denis M. Assessment of squalene adjuvanted and non-adjuvanted vaccines against pandemic H1N1 influenza in children 6 months to 17 years of age. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8(9):1283–92.

45. Santoro D, Stella M, Montalto G, Castelli S. Lupus nephritis after hepatitis B vaccination: an uncommon complication. *Clin Nephrol*. 2007;67:61–3.

46. Kuroda Y, Ono N, Akaogi J, Nacionales DC, Yamasaki Y, Barker TT, et al. Induction of lupus-related specific autoantibodies by non-specific inflammation caused by an intraperitoneal injection of n-hexadecane in BALB/c mice. *Toxicology*. 2006;218(2-3):186–96.

47. Holmdahl R, Lorentzen JC, Lu S, Olofsson P, Wester L, Holmberg J, et al. Arthritis induced in rats with nonimmunogenic adjuvants as models for rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*. 2001;184:184–202.

48. Casella CR, Mitchell TC. Putting endotoxin to work for us: monophosphoryl lipid A as a safe and effective vaccine adjuvant. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65(20):3231–40.

MUDr. Eva Daňková, CSc.

Immunia spol. s. r. o.

Křížkova 147/77

186 00 Praha 8

e-mail: dankova@immunia.org

Inzerce A131006091

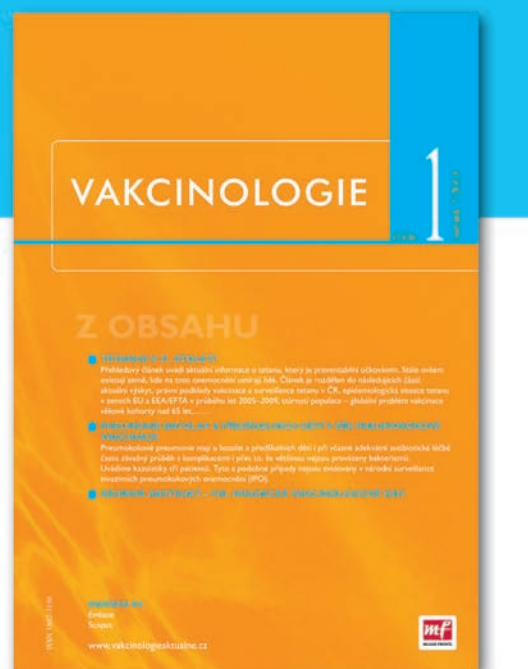
# Předplatte si VAKCINOLOGII

## a získejte dárek



### Akutní a chronický kašel - Teorie a praxe

Kniha usiluje o komplexní a všestranný pohled na téma kašle, které je rozebíráno v nejrůznějších souvislostech etiologických, diagnostických i terapeutických. Publikace vznikla díky společnému úsilí významných českých a slovenských specialistů. Probrána je problematika kašle u řady plicních a alergických onemocnění, jsou nabídnuty zkušenosti, ale vedle toho také zmíněny časté omyly, kterých se lékaři při diagnostice či terapii tohoto problému dopouštějí.



**Neváhejte! Tato nabídka platí jen do 15. 7. 2013.**

**Předplatné na rok pouze za 368 Kč**



#### Předplatte si bezpečně e-mailem

na e-mailovou schránku [předplatne.mf@cpost.cz](mailto:předplatne.mf@cpost.cz), uveďte své **jméno** a **doručovací adresu**. Do předmětu napište kód **MF VAKO213**. Předplatit si můžete také **on-line** na našich stránkách [www.mf.cz](http://www.mf.cz)



#### Volejte zdarma 800 248 248

Jednoduše zavolejte své osobní údaje a informaci o požadovaném předplatném a periodiku. Uveďte kód **MF VAKO213**.



#### Pošlete SMS na číslo 900 09 06

ve tvaru **MF VAK jméno, příjmení, adresa, lekářská specializace** předplatitele. Cena SMS je 6 Kč včetně DPH. Službu provozuje goNET s. r. o. Technicky zajišťuje MobilBonus s. r. o. Help line 777 717 535 po-pá 9.00–17.00.

Tato akce je určena pouze pro nové předplatitele a platí do vyčerpání zásob. 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 nalezne 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. nesdělí, 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 jim vyplněných osobních údajů (dále jen údaje) do databáze společnosti Mladá fronta a.s., se 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 dle zákona č. 480/2004 Sb., o některých službách informační společnosti, a to na dobu neurčitou, tj. do odvolání souhlasu. Předplatitel rovněž uděluje souhlas k tomu, aby poskytnuté osobní 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 poskytnuté údaje je dobrovolně, že svůj souhlas může bezplatně kdykoliv na adresu 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 pochybnosti 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)



## Očkování polysacharidovými a konjugovanými vakcínami (aneb kdy a proč je výhodná imunologická paměť a kdy cirkulující protilátky)

### Vaccination with polysaccharide and conjugate vaccines (or when and why is immunological memory advantageous and when circulating antibodies are more beneficial)

prof. MUDr. Jiří Beran, CSc.

Subkatedra tropické a cestovní medicíny, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví v Praze,  
Centrum očkování a cestovní medicíny, Poliklinika II, Hradec Králové

#### Souhrn:

Polysacharidové vakcíny působí na imunitní systém přímou stimulací již existujících periferních paměťových B lymfocytů a nevytvářejí žádnou imunologickou paměť. Opakované podání polysacharidových pneumokokových vakcín vede ke snížené imunitní odpovědi – hyporesponzivitě.

Konjugované polysacharidové vakcíny působí na imunitní systém jako na thymu závislý exogenní antigen, který je lokalizován na povrchu buňky prezentující antigen společně s molekulami HLA. Tato imunitní odpověď je dostupná již krátce po narození. Konjugované vakcíny vytváří B lymfocytární imunologickou paměť a tzv. booster efekt. Tvorba protilátek nejde na úkor již existujících cirkulujících B lymfocytů, ale protilátky jsou tvořeny novými populacemi B lymfocytů.

Polysacharidové vakcíny je tak dobré používat pro jejich širší spektrum u zdravých adolescentů a dospělých. Do dvou let věku a po padesátém roce věku by měla být vakcinace proti pneumokokům zahajována konjugovanými vakcínami a teprve poté polysacharidovými.

**Klíčová slova:** očkování, imunizace, polysacharidové vakcíny, konjugované vakcíny, B lymfocyty

#### Summary:

Polysaccharide vaccines act on the immune system by direct stimulation of pre-existing peripheral memory B-cells and do not produce any immunological memory. Repeated administration of pneumococcal polysaccharide vaccines leads to a decreased immune response or "hypo-responsiveness".

Conjugated polysaccharide vaccines act on the immune system as a thymus-dependent antigen, which is presented on the surface of antigen presenting cells together with the HLA molecules. This immune response is available shortly after birth. Conjugate vaccines produce B-cell immunological memory and the so-called booster effect. The antibody production is not at the expense of existing circulating B-lymphocytes, the antibodies are formed by new populations of B-cells.

Because of their broad spectrum, polysaccharide vaccines are suitable for use in healthy adolescents and adults. Within the first two years of age and past the age of fifty, pneumococcal vaccination should be initiated by pneumococcal conjugate vaccines and polysaccharide vaccines should only be used as follow-up.

**Keywords:** vaccination, immunization, polysaccharide vaccines, conjugated vaccines, B-lymphocytes

*Vakcinologie 2013;7:77–82.*

#### Úvod

Očkovací látky jsou používány v lidské populaci především preventivně k ochraně před vznikem infekčního onemocnění a k přerušení jeho šíření. Na individuální úrovni se tak indukuje tvorba specifické imunitní odpovědi a na úrovni populace pak kolektivní imunita. V některých případech se toto preexpoziciční očkování ale velmi těžko

realizuje, protože buď proti infekční nemoci neexistuje účinná vakcína, nebo očkovací látka chrání jen částečně anebo imunitní systém není dostatečně vyvinut (1, 2).

Vakcínami indukovaná imunita se vytváří postupně v závislosti na věku očkovaného a počtu aplikovaných dávek a má obvykle dlouhodobé trvání. Vakcíny se v plné dávce a v klasických schématech aplikují

jedincům bez zjevného deficitu imunitního systému, tak aby byla zajištěna ochrana před infekcí a nebyla případně poškozena nežádoucím účinkem vakcíny očkovaná imunosuprimovaná osoba. Provádí se jednak základní povinné očkování určitých věkových skupin populace (tzv. pravidelné očkování), jednak se očkují vybranými druhy vakcín další skupiny populace, včetně osob,

Vakcína	Polysacharidová	Konjugovaná
Proti břišnímu tyfu	Typhim Vi, Typherix	Prozatím neexistuje
Proti pneumokokovým infekcím	Pneumo 23	Prevenar13, Synflorix
Proti meningokokovým infekcím	Meningococcal polysaccharide vaccine A+C	Menveo, Bexsero
Proti hemofilovým infekcím	Není dostupná	Součást hexavakcíny Infanrix-Hexa

Tab. 1 Příklady dostupných komerčních polysacharidových a konjugovaných vakcín proti břišnímu tyfu, pneumokokovým, meningokokovým a hemofilovým infekcím

Polysacharidové vakcíny	Polysacharidové vakcíny konjugované na nosič
Přímá stimulace B lymfocytů	Nutná prezentace antigenu
Tvorba protilátek od dvou let věku	Tvorba ihned po narození
Rychlá tvorba ochranné hladiny cca 14 dní	Tvorba ochrany za cca 4 týdny (nebo po 2. dávce)
Délka ochrany max. 3–5 let	Délka ochrany 5–10 a více let
Nevytváří imunologickou paměť	Tvorba imunologické paměti
Opakování dávky – stejná indukce a produkce	Opakování dávky – indukce a produkce
Opakované setkání s antigenem – stejná vazba antigenu s protilátkou	Opakované setkání s antigenem – zpřesnění vazby antigen–protilátka
V žádném věku neindukuje paměť	Ve vyšším věku indukce paměti
Nevytváří booster efekt	Je schopná vyvolat booster efekt
Negativně ovlivňuje pool paměťových B lymfocytů	Pozitivně ovlivňuje pool paměťových B lymfocytů

Tab. 2 Deset zásadních rozdílů mezi polysacharidovými a polysacharidovými konjugovanými vakcínami

kteří si další očkování u nás registrovanými a schválenými látkami vyžádají a uhradí (tzv. očkování na vyžádání) (1).

Termín „vakcinace“ je v našich podmínkách synonymem pro „očkování“ a historicky souvisí se skutečností, že při jednom z prvních očkování proti variole v roce 1797 byl v očkovací látce použit virus vakcinie. Tak vznikl v anglicky psané literatuře termín „vaccination“, který může být překládán do češtiny jako očkování neboli vakcinace (1).

Pojmy očkování (vakcinace) a imunizace se velmi často v laické i odborné veřejnosti zaměňují, přičemž každý z nich znamená něco jiného. „Očkování“ je procesem vpravení vakcinálního antigenu a ostatních složek očkovací látky do lidského organismu. Aplikace vakcíny se provádí do svalů, pod kůži, do kůže anebo se vakcíny aplikují perorálně. Naproti tomu pojem „imunizace“ je ve své podstatě vytváření nespecifické i specifické imunitní odpovědi v lidském organismu na vakcinální antigen nebo ostatní složky vakcíny (1, 2).

Moderní imunizační koncepty očkovacích látek proti infekcím jsou založeny na detailních znalostech patofyziologie infekčního procesu, vzniklé imunitní reakci, ale i na informacích o konstrukci specifických antigenů pro vakcíny. Polysacharidové vakcíny se svými strukturálně jednoduchými antigeny jsou známy již desítky let a např. první pneumokoková čtyřvalentní polysacharidová

vakcína byla připravena již v roce 1945 (3), 23valentní vakcína byla připravena v roce 1983 (4). Postupně tak byly vytvořeny polysacharidové vakcíny proti pneumokokům, hemofilům, meningokokům a břišnímu tyfu (tab. 1). Při použití polysacharidových vakcín se ale zjistilo, že jejich účinek v časných fázích lidského života je velmi omezený. Proto se antigeny začaly konjugovat na bílkovinné nosiče a tak vznikaly již komplexní antigeny, které byly schopné imunizovat již krátce po narození (1).

Ve svém sdělení bych se chtěl zabývat jednoduchými polysacharidovými vakcínami a vakcínami polysacharidovými, které jsou konjugovány na bílkovinný nosič, a jejich vlivem na imunitní systém očkování jedině v průběhu života. Tak je možné ukázat, kdy je vhodné aplikovat první skupinou a kdy druhou skupinou očkovacích látek a zda je dosaženo kýženého imunizačního efektu a následné ochrany před infekcí, včetně imunologické paměti.

#### Imunologické dělení očkovacích látek

Očkovací látky se dělí podle mnoha kritérií. Jedním z nejvíce dříve používaných dělení bylo podle kritéria přípravy antigenu či původce onemocnění. V posledních letech se pro dělení očkovacích látek používá jako kritérium prvotní působení vakcinálního antigenu na imunitní systém a následná kaskáda imunologických reakcí. Toto dělení očkovacích látek je z praktického hlediska

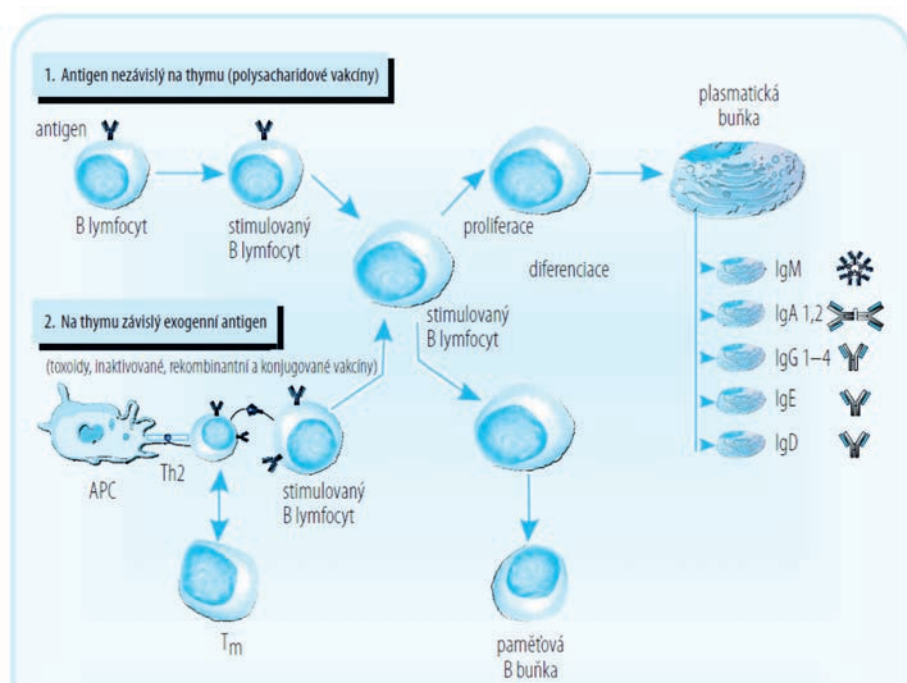
výhodnější, protože ukazuje přímo na způsob imunizace (1, 2).

Vakcíny se tak podle antigenu dělí na: na thymu nezávislé, jako jsou polysacharidy bakterií, které navozují tvorbu specifických protilátek přímou stimulací B lymfocytů.

Druhou skupinu tvoří na thymu závislé exogenní antigeny (obsahuje je většina vakcín), jako jsou proteiny virů, bakterií a toxinů, které navozují tvorbu protilátek stimulací B lymfocytů po prezentaci antigenu společně s HLA systémem pomocí antigen prezentujících buněk a pomocných T lymfocytů.

Poslední skupinu tvoří na thymu závislé endogenní antigeny (živé oslabené vakcíny), jako jsou proteiny živých intracelulárně aktivních bakterií a virů navozující specifickou buněčnou imunitu (obr. 1). Touto cestou je například realizována imunitní odpověď na vakcinaci proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím (1, 2).

V kvalitě a kvantitě specifické imunitní odpovědi na vakcinaci hrají důležitou roli 3 skupiny buněčných elementů, a to B lymfocyty, T lymfocyty a antigen prezentující buňky (APC), které jsou schopny exprimovat HLA II. třídy (dendritické buňky, makrofágy a B lymfocyty). Kromě nich se všech reakcí zúčastňují sekreční faktory nazývané cytokiny. Maturace dendritických buněk v účinné antigen prezentující buňky probíhá pak pod vlivem prozánětlivých cytokinů



Obr. 1 Jak stimuluji polysacharidové a konjugované vakcíny imunitní systém očkované osoby

(TNF, IL-2) v místě aplikace vakcinálního antigenu (2).

### Změny imunitního systému ve stáří

V imunitním systému starších osob dochází k tzv. dysregulaci, kdy u protilátkové imunity pozorujeme při sníženém počtu periferních B lymfocytů zvýšenou tvorbu autoprotilátek. Celkový imunoglobulin je zvýšený, ale vzhledem k polyklonalitě a nízké afinitě protilátek je jeho obranná funkce oslabena. Počet T lymfocytů je jen relativně vyšší a u starých lidí je zabezpečován především proliferací už existujících paměťových klonů (5).

T lymfocyty mohou úspěšně plnit svoje funkce, ať už pomocné, regulační, nebo cytotoxické, po aktivaci a diferenciaci v lymfatických strukturách. To je zajišťováno tzv. prvním a druhým kostimulačním signálem. První signál je tvořen interakcí receptoru T lymfocytu TcR, který rozpoznává antigen zpracovaný antigen prezentující buňkou, s HLA-komplexem molekul a antigenních fragmentů na povrchu antigen prezentující buňky. Jde o informaci pro imunitní systém, kterou můžeme formulovat jako otázku: „Co rozeznávám?“ Tento signál je z membrány přenášen až do jádra, přičemž T lymfocyt získává druhou informaci, tedy „pokyn, jak má reagovat“. Přítomnost obou signálů, tedy informace „Co rozeznávám?“ a pokynu „Jak mám reagovat“, je nevyhnutelná pro aktivaci T lymfocytů.

Ve stáří dochází k významné redukci intenzity prvního a částečné redukci druhého kostimulačního signálu (1, 2, 5).

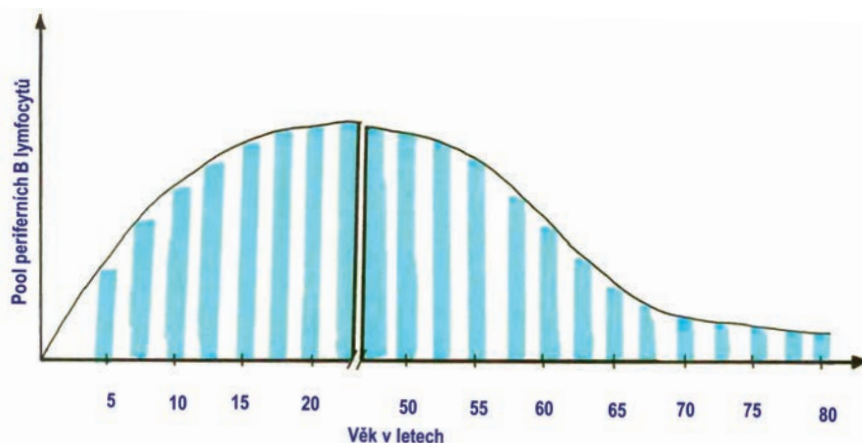
### Polysacharidové vakcíny

Vakcíny polysacharidové působí na imunitní systém přímou stimulací B lymfocytu přes receptor (BCR), kdy dochází ke stimulaci a proliferaci v aktivovaný B lymfocyt a později v plazmatickou buňku, která je schopna produkovat protilátky, a to především ve třídě IgM (obr. 1). Příkladem může být polysacharidový antigen vakcín proti břišnímu tyfu, pneumokokovému, meningokokovému a hemofilovému invazivnímu onemocnění. Antigen vpravený do organismu je nejprve dopravován do regionální mízní uzliny, kde se vytváří prvoliniová odpověď. Přibližně za týden komunikuje uzlina se slezinou, kdy je vytvářena druholiniová (daleko specifitější a s pevnější vazbou) imunitní odpověď (1, 2). Polysacharidové antigeny se snaží predominantně komunikovat a stimulovat B lymfocyty v marginální zóně uzliny bílé dřene sleziny (6). Bohužel tyto B lymfocyty dozrávají až okolo 24 měsíců věku dítěte, a tak imunitní odpověď na polysacharidové vakcíny je nízká až nulová (6, 7, 8). Antigen se naváže na receptor, ale nedojde ke stimulaci a proliferaci. Tento jev je v literatuře přirovnáván k chybějícímu zvonku u dveří, na který je nutné nejprve zazvonit, aby nám někdo otevřel a případně nás pozval na návštěvu (2). Světlou výjimkou

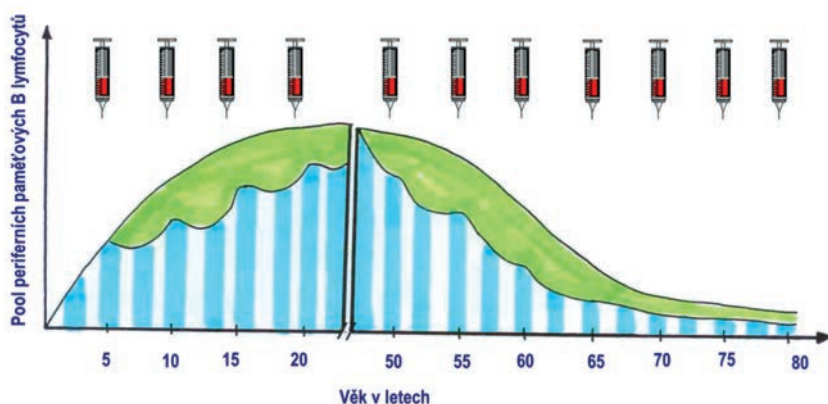
z tohoto pravidla jsou polysacharidový meningokokový A antigen (9) a sérotyp 1 pneumokokových polysacharidů (10), které jsou schopny stimulovat imunitní systém již od narození.

Během života běžné imunokompetentní osoby (2 roky a více) využívají polysacharidové pneumokokové vakcíny především již existující periferní, v krvi cirkulující, paměťové B lymfocyty a nevytvářejí žádnou imunologickou paměť (11). Při měření počtu periferních paměťových B lymfocytů, například po aplikaci pneumokokových polysacharidových vakcín s větším obsahem antigenu, dojde po imunizaci k výraznému snížení počtu periferních B lymfocytů (12). Velmi zjednodušeně se situace dá přirovnat k tomu, že pro tvorbu protilátek polysacharidová pneumokoková vakcína nevytváří žádné periferní paměťové B lymfocyty a používá jen existující = nevytváří nové B lymfocyty a tak „žije na dluh nebo ze zásob“. Počet periferních paměťových B lymfocytů navíc během života kolísá, je nejvyšší v časně dospělosti a přetrvává přibližně do věku asi 50 let a poté jich zase ubývá, jak je schematicky uvedeno na obrázku 2. Proto v době nefunkčních B lymfocytů do dvou let věku (7, 13) nebo v době sníženého počtu B lymfocytů (od 50 let do smrti) je imunitní odpověď na polysacharidové vakcíny těmito faktory velmi ovlivněna (7, 14). Opakované podání polysacharidových pneumokokových vakcín především u seniorů vede ke stejné, nebo dokonce nižší imunitní odpovědi v porovnání s imunitní odpovědí po aplikaci první dávky vakcíny (15, 16). Opakovaná aplikace polysacharidové vakcíny tak vede ke snížené imunitní odpovědi a tento jev je v literatuře označován jako hyporesponzivita. Byl pozorován též po aplikaci polysacharidových meningokokových vakcín (13, 17). V procesu imunizace jsou angažovány již existující periferní paměťové B lymfocyty, které jsou měněny v plazmatické buňky s produkcí protilátek především ve třídě IgM. Nové B lymfocyty nejsou imunizací vytvářeny a opakovanou vakcinací se v imunizaci snižuje počet periferních paměťových B lymfocytů (7).

Polysacharidové vakcíny díky přímé stimulaci B lymfocytů jsou schopny indukovat (indukční fáze imunizace) imunitní odpověď velmi rychle, a tak protektivní hladina protilátek (produkční fáze imunizace) je dosažena často již za 14 dní po provedeném očkování (1, 2). Právě rychlost nástupu protektivní imunitní odpovědi je

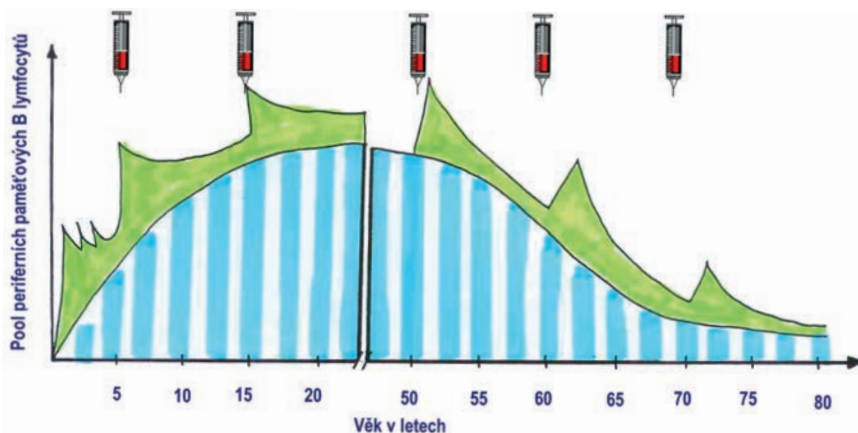


Obr. 2 Teoretický příklad změn v poolu periferních paměťových B lymfocytů v závislosti na věku



Obr. 3 Teoretický příklad změn v poolu periferních paměťových B lymfocytů v závislosti na věku a na opakované aplikaci polysacharidové vakcíny („sýr vykoušán od myši“)

Poznámka: Vakcína je aplikována po 5 letech; modrá barva = pool periferních paměťových lymfocytů; zelená barva = periferní paměťové B lymfocyty vytvořené polysacharidovou vakcínou navíc k existujícímu poolu paměťových B lymfocytů



Obr. 4 Teoretický příklad změn v poolu periferních paměťových B lymfocytů v závislosti na věku a na opakované aplikaci polysacharidové konjugované vakcíny („hřbet varana“)

Poznámka: Vakcína je aplikována po 10 letech; modrá barva = pool periferních paměťových lymfocytů; zelená barva = periferní paměťové B lymfocyty vytvořené polysacharidovou konjugovanou vakcínou navíc k existujícímu poolu paměťových B lymfocytů

jednou z výhod aplikace polysacharidových vakcín, především v adolescenci a dospělosti. Nevýhodou je přetrvávání imunitní odpovědi, jež nebývá, podle charakteru polysacharidové vakcíny, delší než 3–5 let a poté se musí očkování i imunizační proces opakovat (1). Když bychom si představili teoretický model aplikace polysacharidových vakcín od narození do smrti s aplikací jedné dávky vždy po 5 letech (obr. 3) a jeho vliv na celkový pool periferních paměťových B lymfocytů, pak vidíme, že v dětství (s výjimkou prvních dvou let věku), přes adolescenci do dospělosti nemá aplikace polysacharidové vakcíny vliv na imunizační proces, protože existuje na periférii dostatečný počet paměťových B lymfocytů. Problémy pak nastávají po 65. roce věku, kdy pool periferních paměťových B lymfocytů je velmi snížen a aplikace polysacharidové vakcíny jej ještě významně sníží (7). Proto opakovaná aplikace polysacharidové vakcíny vede k jevu hyporesponzivity – nedostatečné imunitní odpovědi (13, 15, 16, 17). Někdy je tento obrázek přirovnáván k sýru, jenž je vykoušán od myši. Hlavní klady a zápory imunitní odpovědi po aplikaci polysacharidových vakcín uvádí tabulka 1.

### Konjugované polysacharidové vakcíny

Bohužel řada invazivních bakteriálních onemocnění (např. pneumokoková, meningokoková, hemofilová) vyvolává závažné formy onemocnění v prvních 3 až 5 letech života. Proto bylo nutné hendikep polysacharidových vakcín překonat a zajistit protekci proti invazivním bakteriálním onemocněním i v době, kdy jsou polysacharidové vakcíny nefunkční, tedy do 24 měsíců věku (tab. 1), (13, 14, 18). Výrobci se snažili polysacharidový antigen navázat (konjugovat) na bílkovinný nosič, jako je např. tetanický toxoid, difterický toxoid, CRM-197 (cross-reactive material, což je upravený difterický toxoid) a OMP (outer membrane protein, bílkovina buněčné stěny), (4, 19). Imunogenita polysacharidových konjugovaných vakcín závisí na chemickém složení polysacharidového antigenu, tj. délce sacharidového řetězce (20), množství nekonjugovaného polysacharidu a na složení bílkovinného nosiče (21). Ukazuje se, že např. polysacharidová vakcína proti *Haemophilus influenzae* typ b konjugovaná na OMP je daleko imunogennější než CRM-197 (19).

Jak již bylo uvedeno, polysacharidové vakcíny konjugované na proteinový nosič

působí na imunitní systém jako na thymu závislý exogenní antigen. Protein je nejprve zpracován buňkou prezentující antigen a poté prezentován na povrchu společně s HLA molekulami, tak aby bylo jasné, zda prezentovaný antigen je lidskému – očkovanému tělu vlastní, či cizí (1, 2).

Pro dobrou stimulaci imunitního systému je potřebná přítomnost specializovaných antigen prezentujících buněk exprimujících na svém povrchu dostatečné množství komplexů obsahujících molekuly HLA a antigenu vakcíny (1. signál neboli „Co rozeznávám?“) a molekul CD80/86 (2. signál neboli „Jak mám reagovat?“) (5). Jedinými antigen prezentujícími buňkami schopnými po exprimaci molekul aktivovat naivní T buňky jsou dendritické buňky (1, 2).

Strukturálně komplikovaný antigen konjugované polysacharidové vakcíny musí být totiž nejprve zpracován APC (hydrolyza proteinu v endozomu na lineární peptidy, které se asociují s molekulami HLA II. třídy) a teprve pak za přítomnosti pomocných T lymfocytů (Th2) dochází ke stimulaci B lymfocytů ze zárodečného centra uzlíku sleziny. Následuje další kaskáda imunitní odpovědi po ose B lymfocyt, ale ze zárodečného centra uzlíku sleziny, jeho aktivace, proliferace, přeměna v plazmatickou buňku a ve finále tvorba Ig především ve třídě IgM a IgG (1, 2).

B lymfocyty ze zárodečného centra uzlíku sleziny mohou být aktivovány a procházejí proliferací již krátce po narození (8, 22). Je tak překonán nedostatek B lymfocytů marginální zóny, kterou stimulují polysacharidové antigeny a které jsou schopny stimulace a proliferace až od dvou let věku (6). Kromě prezentace antigenu se oproti polysacharidovým vakcínám vytváří B lymfocytární imunologická paměť, která při dalším setkání s antigenem (vakcínálním či přirozeným) vytváří na rozdíl od polysacharidových vakcín tzv. booster efekt (8). Tvorba protilátek tak nejde na úkor již existujících cirkulujících B lymfocytů, ale protilátky jsou tvořeny novými populacemi B lymfocytů.

Antigen se tak dostává do centrálních oblastí B zón sekundárních lymfatických orgánů a vytváří základ zárodečných center, ve kterých se specifické B lymfocyty diferencují na plazmatické buňky produkující „druholiniové“ protilátky IgG s vysokou afinitou nebo na buňky paměťové. Uvedená cesta je možná jen za pomoci Th2 lymfocytů (pomocné T lymfocyty), které se aktivují v parakortikální oblasti, drénující lymfatické

uzliny po kontaktu s dendritickými buňkami poskytujícími antigeny (1, 2).

Opakované podání konjugovaných polysacharidových pneumokokových vakcín především u seniorů vede k lepší imunitní odpovědi díky existující imunologické paměti a booster efektu (4, 12). V procesu imunizace se vytvářejí nejen protilátky, ale i nové paměťové B lymfocyty navíc k již existujícím. Imunizací se nesnižuje počet periferních paměťových B lymfocytů, ale spíše se zvyšuje (4, 12).

Polysacharidové konjugované vakcíny díky prezentaci antigenu na povrchu APC indukují (indukční fáze imunizace) imunitní odpověď pomaleji než běžné polysacharidové vakcíny. Protektivní hladina protilátek (produkční fáze imunizace) je dosažena často až za jeden měsíc po provedeném očkování nebo po aplikaci druhé dávky vakcíny, pokud se aplikuje v určitém věku v třídávkovém schématu (1, 2). Přetrvávání protektivní imunitní odpovědi po dobu pěti, deseti či více let je dosaženo v závislosti na aplikovaném vakcínálním antigenu a typu bílkovinného nosiče (19). Když bychom si představili teoretický model aplikace konjugovaných polysacharidových vakcín od narození do smrti s aplikací jedné dávky vždy po 10 letech (obr. 4) a jeho vliv na celkový pool periferních paměťových B lymfocytů, pak vidíme, že od dětství, přes adolescence, dospělost až k seniorskému období zvyšuje vakcína na periférii počet paměťových B lymfocytů. Proto opakovaná aplikace konjugované polysacharidové vakcíny nevede k jevu hyporesponzivity – nedostatečné imunitní odpovědi (4, 12). Někdy je tento obrázek s nárůstem periferních paměťových B lymfocytů po aplikaci konjugované polysacharidové vakcíny přirovnáván k hřbetu varana. Hlavní klady a záporů imunitní odpovědi po aplikaci konjugovaných polysacharidových vakcín uvádí tabulka 2.

### Závěr

Polysacharidové vakcíny je možné vcelku dobře používat pro jejich vlastnosti u zdravých starších dětí, adolescentů a dospělých. V tomto věku existuje dostatečný pool periferních paměťových B lymfocytů, který nebude ani opakovanou aplikací polysacharidovou vakcínou nijak výrazně postižen. U uvedených skupin očkovaných osob bude i během imunizace zajištěna dostatečná tvorba protilátek. Opakovaná tvorba IgM protilátek po dalších dávkách polysacharidové

vakcíny je identická a nedochází ke zpevnění vazby mezi antigenem a protilátkou. Po opakované aplikaci polysacharidovou vakcínou se nevytváří booster efekt, protože nedochází ke tvorbě imunologické paměti. Neschopnost vytvářet imunologickou paměť na polysacharidové antigeny u zdravých starších dětí, adolescentů a dospělých není nijak důležitá. Efekt hyporesponzivity není tak častý jako u seniorů (4, 12).

Od narození do dvou let věku by měla být vakcinace proti invazivním bakteriálním infekcím, jako např. proti pneumokokům, meningokokům a hemofilům, prováděna konjugovanými vakcínami. Ty stimulují B lymfocyty zárodečného centra uzlíku lymfatické tkáně sleziny (23). Imunitní odpověď na vakcinaci polysacharidovými konjugovanými vakcínami je i v tomto období závislá na věku. Zatímco v prvním roce věku jsou třeba k imunizaci většinou tři dávky vakcíny, po dovršení jednoho nebo dvou let věku stačí k imunizaci jedna dávka vakcíny, která zanechá relativně dlouhodobou imunitu (4). Opakovaná aplikace konjugované vakcíny využívá existující imunologickou paměť, a tak se vytváří booster efekt a nedochází k hyporesponzivitě (4). U pneumokokových vakcín dochází ke snížení nazofaryngeálního nosičství, a takto se vytváří předpoklady pro kolektivní imunitu (4, 24). Aplikací meningokokových vakcín v adolescentním věku se snižuje počet nosičů, a tak také dochází k efektu kolektivní imunity. Přibližně do dvou let věku jsou B lymfocyty marginální zóny nezralé, není tedy možné imunizovat do tohoto věku polysacharidovými vakcínami. Po padesátém roce věku by měla být vakcinace proti invazivním pneumokokovým infekcím zahajována konjugovanými vakcínami a teprve poté by se mělo pokračovat v imunizaci polysacharidovými vakcínami (4, 12). Konjugované vakcíny vytvoří dostatečnou imunitní odpověď (protilátky i paměťové B lymfocyty) a následná aplikace polysacharidovou vakcínou rozšíří spektrum odpovědi díky většímu počtu antigenů obsažených ve vakcíně. Bohužel při této imunizaci dojde k využití pouze existujících paměťových B lymfocytů. Z důvodu vzniku hyporesponzivity by se od středního seniorského věku mělo zabránit častému a opakovanému očkování polysacharidovou vakcínou (4, 12). V seniorském věku je často postižen první signál v imunologické synapsi („Co rozeznávám?“), a tak by se mělo využívat vytvořené imunologické paměti pro zajištění žádaného efektu imunizace (5).

Přirovnáme-li např. obě pneumokokové vakcíny (polysacharidová a konjugovaná) k vyplácenému důchodu, pak polysacharidové vakcíny jsou průběžným státním systémem, u kterého záleží na kondici státu, jeho finančních možnostech a tím na výši důchodu. Jsou tedy určitou formou jistoty a zároveň nejistoty. Konjugované vakcíny jsou něčím navíc – privátním spořením, které je přidanou hodnotou k existujícímu důchodovému systému.

Správná aplikace správné vakcíny ve vhodný okamžik je důležitým nástrojem spolehlivé imunizace. Doufám, že lékaři v tomto sdělení našli alespoň základní informace pro své rozhodování o tom, kdy a jakou vakcínu použít při ochraně před invazivními bakteriálními infekcemi.

#### Literatura

- Beran J, Havlík J, Vonka V. Očkování: minulost, přítomnost, budoucnost. Praha: Galén; 2005. p. 348.
- Hořejší V, Bartůňková J. Základy imunologie. 3. vydání. Praha: Triton; 2005. p. 280.
- MacLeod C, Hodges R, Heidelberger M, Bernhard W. Prevention of pneumococcal pneumonia by immunisation with specific capsular polysaccharides. *J Exp Med.* 1945;82:445–65.
- Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(3):213–20.
- Košuriak R. Vakcinácia proti chrípke – imunologické aspekty. *Klin Mikrobiol Inf Lek.* 2001;7(4):102–5.
- Timens W, Boes A, Rozeboom-Uiterwijk T, Poppema S. Immaturity of the human splenic marginal zone in infancy: possible contribution to the deficient infant immune response. *J Immunol.* 1989;143:3200–6.
- Granoff DM, Pollard AJ. Reconsideration of the use of meningococcal polysaccharide vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:716–22.
- Black S, Shinefield H, Baxter R, et al. Impact of the use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on disease epidemiology in children and adults. *Vaccine.* 2006;24(Suppl 2):79–80.
- Jokhdar H, et al. Immunologic hyporesponsiveness to serogroup C but not serogroup A following repeated meningococcal A/C polysaccharide vaccination in Saudi Arabia. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2004;11:83–8.
- Paus D, Giang Phan T, Chan TD, Gardam S, Basten A, Brink R. Antigen recognition strength regulates the choice between extrafollicular plasma cell and germinal centre B cell differentiation. *J Exp Med.* 2006;203:1081–91.
- Kelly DF, et al. CRM197-conjugated serogroup C meningococcal capsular polysaccharide, but not the native polysaccharide, induces persistent antigen-specific memory B cells. *Blood.* 2006;108:2642–7.
- Clutterbuck EA, Lazarus R, Yu LM, Bowman J, Bateman EA, Diggle L, et al. Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have divergent effects on antigen-specific B cells. *J Infect Dis.* 2012;205(9):1408–16.
- MacLennan J, et al. Immunologic memory 5 years after meningococcal A/C conjugate vaccination in infancy. *J Infect Dis.* 2001;183:97–104.
- Haas A, Scott P, Stuck A, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ.* 2009;180:48–58.
- Shapiro ED, Berg AT, Austrian R. The protective efficacy of the polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med.* 1991;325:1453–60.
- Musher DM, Manoff SB, Liss C, et al. Safety and antibody response, including antibody persistence for 5 years after primary vaccination or revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and older adults. *J Infect Dis.* 2010;201:516–24.
- O'Brien KL, Hochman M, Goldblatt D. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue? *Lancet Infect Dis.* 2007;7:597–606.
- Smith DH, Peter G, Ingram DL, Harding AL, Anderson P. Responses of children immunized with the capsular polysaccharide of *Hemophilus influenzae*, type b. *Pediatrics.* 1973;52:637–44.
- Bulkow LR, Wainwright RB, Letson GW, Chang SJ, Ward JI. Comparative immunogenicity of four *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines in Alaska Native infants. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12:484–92.
- Pichichero ME, Porcelli S, Treanor J, Anderson P. Serum antibody responses of weanling mice and two-year-old children to pneumococcal-type 6A-protein conjugate vaccines of differing saccharide chain lengths. *Vaccine.* 1998;16:83–91.
- Decker MD, Edwards KM, Bradley R, Palmer P. Comparative trial in infants of four conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *J Pediatr.* 1992;120:184–9.
- Weller S, Reynaud CA, Weill JC. Vaccination against encapsulated bacteria in humans: paradoxes. *Trends Immunol.* 2005;26:85–9.
- Blanchard-Rohner G, Pollard AJ. Long-term protection after immunization with protein-polysaccharide conjugate vaccines in infancy. *Expert Rev Vaccines.* 2011;10(5):673–84.
- Mäkelä PH, Käyhty H. Evolution of conjugate vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2002;1(3):399–410.

prof. MUDr. Jiří Beran, CSc.  
Subkatedra tropické a cestovní medicíny,  
Institut postgraduálního vzdělávání ve  
zdravotnictví v Praze,  
Centrum očkování a cestovní medicíny,  
Poliklinika II, Bratří Štefanů 895  
500 03 Hradec Králové  
e-mail: jiri.beran@vakcinace.cz

## Přenos Ebola viru aerosolem z prasat na primáty

### Ebola virus aerosol transmission from pig to primate

prof. MUDr. Miroslav Šplíno, DrSc., doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

*Vakcinologie 2013;7:83–84.*

Ebola viry se řadí do čeledi *Filoviridae*, rod *Ebolavirus*. Vyskytují se endemicky v Africe a vyvolávají těžké smrtelné hemoragické horečky u člověka i u nehumánních primátů. Za přirozený rezervoár Ebola viru (EBOV) v Africe jsou považováni netopýři fruit-bats (1).

V roce 2009 byl prokázán výskyt Ebola Reston viru (REBOV) mimo Afriku. Byl izolován od prasat při epidemickém výskytu na Filipínách. U ošetřovatelů prasat byly prokázány pozitivní protilátky proti tomuto viru (4, 5). Již dříve bylo v experimentech prokázáno, že Ebola Zaire virus (ZEBOV) vyvolává infekce u prasat a přenáší se přímým kontaktem. Kontaktní přenos je významnou cestou přenosu Ebola viru i u primátů (7, 8).

Infekce u primátů se rozvíjí jako systémové onemocnění s výraznou supresí imunity a následným rozvojem těžké hemoragické horečky. Ebola u prasat vyvolává změny v respiračním traktu, dochází k mohutnému pomnožování viru, což umožňuje potenciální vzdušný přenos (2, 6).

Cílem experimentu bylo prokázat možný přenos Ebola viru z prasat na nehumánní primáty bez přímého kontaktu (2). V pokusu byla použita prasata stará 4 týdny (*Sus scrofa*). Byla infikována oronazálně virem Eboly v dávce  $10^6$  TCID<sub>50</sub> ZEBOV (Kikwit95). Infekční dávka byla stanovena tak, aby prasata přežívala dostatečný čas potřebný pro rozvoj symptomů. Po aplikaci viru byla prasata umístěna do společného kotce, ve kterém byly ve výši 75 až 140 cm od země zavěšeny drátěné klece s makaky. Opičky byly samostatně umístěny v klecích a prasata se volně pohybovala v kotci (vyloučení přímého kontaktu mezi oběma druhy). Klece s opičkami byly umístěny na straně odsávání vzduchu přes hepafiltry. Výměna vzduchu byla prováděna 10x za hodinu.

Uklid kotce byl prováděn denně mokrou cestou. Odběr vzorků byl realizován po čištění klecí a po krmení.

Třetí den experimentu byla u prasat zaznamenána dušnost (80 dechů/minuta). Pátý až sedmý den se objevila vysoká rektální teplota v rozsahu 40,2–40,5 °C. Prasata byla utrácena v intervalech třetí, pátý a čtrnáctý den. V plicích byl prokázán rozvoj bronchoalveolární pneumonie. Přítomnost viru byla potvrzena průkazem RNA RT-PCR L genu a izolací viru na tkáňových kulturách Vero E6 buněčné linie. Virová RNA byla pozitivní ve výtěrech z nosu, dutiny ústní a rektálních výtěrech první až sedmý den po expozici. Pozitivní izolace viru byly prokázány též ve slezině, játrech a submandibulárních lymfatických uzlinách všech prasat.

U opiček (*Macaca fascicularis*) se první příznaky objevily sedmý den a rozvinuly osmý den po expozici. Osmý den při rozvinutí klinických příznaků byly utráceny. Makroskopicky byly pozorovány petechie na hrudníku a horních a dolních končetinách zvířat. Třináctý den byla utrácena další zvířata a prokázány histopatologické léze v plicích. Z tkáně plic byl izolován virus a proveden průkaz Ebola viru RT-PCR L genu. Hemokultivace byla pozitivní šestý den a průkaz ve stěrech z dutiny ústní a rektálních výtěrech prokázán osmý den experimentu.

#### Diskuze

Z vyhodnocení pokusu vyplývá, že prasata byla zdrojem Ebola viru pro opice. Prasata vylučovala virus stolicí třetí až šestý den expozice. Utrácené opice se infikovaly infekčním aerosolem z prostředí kotce. Prasata mohou krátkodobě vytvářet infekční aerosol – daleko efektivněji než jiná species (2). Pracovní tým v průběhu experimentu nikdy nezaznamenal přímý přenos Ebola

Zaire viru z infikovaných opiček makaků na naivní opičky umístěné ve stejné kleci (9).

Z experimentu vyplývá, že se Ebola virus může přenést na jiný zvířecí druh i bez přímého kontaktu: inhalací infekčního aerosolu, inokulací do spojivkového vaku nebo sekundárním aerosolem. První příznaky infekce u opiček se objevily v klecích, které byly umístěny v hlavním proudu odsávání aerosolu. Stanovování velikosti částic infekčního aerosolu nebylo předmětem této studie (2, 8).

Výsledky potvrdily pracovní hypotézu vzdušného přenosu Ebola viru infekčním aerosolem z prasat na makaky. Potvrdily i hypotézu možného přenosu Ebola viru aerosolem ze zvířat na lidi. Tuto možnost potvrdil pozitivní sérologický průkaz protilátek Ebola Reston viru u chovatelů a ošetřovatelů prasat na farmách na Filipínách, u kterých se neprokázal přímý kontakt s prasaty. U ošetřovatelů byly zaznamenány pouze flu-like projevy bez výraznějších symptomů (4, 6). K šíření Eboly u lidí dochází především při těsném kontaktu s infikovaným jedincem, kontaminovanou krví, orgány nebo jinými tělními tekutinami různých druhů zvířat: šimpanzi, gori, lesní antilopy (1, 2).

Prasata v tomto experimentu představovala hostitelský amplifikační systém viru. Pracovní tým soudí, že velké částice aerosolu z dýchacích cest přetrvávají určitou dobu v okolním prostředí. Po vdechnutí se deponují v horních cestách dýchacích, na povrchu mukózních sliznic a epitelu dýchacích cest u opiček.

#### Závěr

Při laboratorním experimentu bylo prokázáno, že Ebola virus může být přenesen z prasat na opice bez přímého kontaktu. Výzkumný tým je přesvědčen, že limitovaný vzdušný přenos Ebola viru může přispívat

k šíření infekce v některých oblastech Afriky. Soudí se, že prasata mohou být přirozeným hostitelem letální infekce. Detailní studie byla publikována v časopise *Scientific Reports* 2, No 811, doi:10.1038/srep00811 (<http://www.nature.com/srep/2012>).

Provedené experimenty potvrzují hypotézu, že divoká i domácí prasata mohou představovat skrytý zdroj Ebola Zaire viru. Nadále však zůstává k objasnění mnoho otázek týkajících se přírodního rezervoáru Ebola viru.

#### Literatura

1. ProMED mail post. Ebolavirus aerosol transmission, pig to primate. ProMED-Mail 2012. Accessed 16 November, 2012.
2. Weingartl HM, et al. Transmission of Ebola virus from pigs to non-human primates. *Scientific Reports* 2, Article number 811, doi: 10.1038/srep00811. Available from: <http://www.nature.com/srep/2012/121115/srep00811/full/srep00811.html>
3. Leroy EM, et al. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. *Nature*. 2005;438:575–6.
4. Barette RW, et al. Discovery of swine as a host for the Reston ebolavirus. *Science*. 2009;325:204–6.
5. World health organization. Ebola Reston in pigs and humus – Philippines. *Weekly Epidemiological Record*. 2009;7:47–50.
6. Marsh GA, et al. Ebola Reston virus infection in pigs: clinical significance and transmission potential. *J Infect Dis*. 2011;204(Suppl. 3):S804–S809.

7. Kobinger GP, et al. Replication, pathogenicity, shedding and transmission of Zaire ebolavirus in pigs. *J Infect Dis*. 2011;204:200–8.
8. Jaax NK, et al. Lethal experimental infection of rhesus monkeys with Ebola-Zaire (Mayinga) virus by the oral and conjunctival route of exposure. *Arch Pathol Lab Med*. 1996;120:140–55.
9. Donaldson AI, Alexandersen S. Predicting the spread of foot and mouth disease by airborne virus. *Rev Sci Tech*. 2002;21:569–75.

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



## Novinky ve vakcinologii

## News in vaccinology

doc. RNDr. Vanda Boštková, Ph.D.<sup>1</sup>, Mgr. Radek Sleha<sup>1,2</sup>, Mgr. Lenka Kaislerová<sup>3</sup><sup>1</sup>Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové<sup>2</sup>Katedra biologických a biochemických věd, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, Pardubice<sup>3</sup>CPS, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Vakcinologie 2013;7:85–88.

## Chřipková sezóna

V minulém století byly zaznamenány tři velké pandemie chřipky: španělská (1918), asijská (1957) a hongkongská (1968) (1). Pandemie chřipky, která postihla svět v letech 1918 až 1920, byla způsobena virem chřipky A (H1N1) (obr. 1).



Onemocnění začínalo velmi rychle a vyústilo selháním dýchacího systému, které způsobilo smrt postiženého. Odhadovaný počet úmrtí se pohybuje mezi 20 až 40 miliony. První případy byly zaznamenány v březnu 1918 v Evropě a prostřednictvím lodní dopravy došlo k přenosu infekce do USA, Asie i Afriky. První vlna pandemie, která proběhla na jaře a v létě 1918, byla charakterizována vysokou nakažlivostí onemocnění, ale relativně nízkou úmrtností. V srpnu téhož roku začala druhá vlna, simultánně ve Francii, Siera Leone a USA, a byla charakteristická desetinasobně vyšší úmrtností než první vlna. Takovýto průběh přenosného onemocnění nebyl doposud zaznamenán. Onemocnění primárně postihovalo zdravé lidi v produktivním věku 15–35 let a 99 % všech úmrtí bylo ve věkové skupině do 65 let. Předpokládá se, že mnoho z úmrtí bylo způsobeno sekundární infekcí, která způsobila pneumonii, pacient umíral do 48 hodin. Velkým problémem doby bylo zabezpečení prosazení všeobecných preventivních zásad, které se příliš nedařilo (1).

Virus chřipky A (H2N2) je zodpovědný za pandemii v letech 1957–1958 (obr. 2).

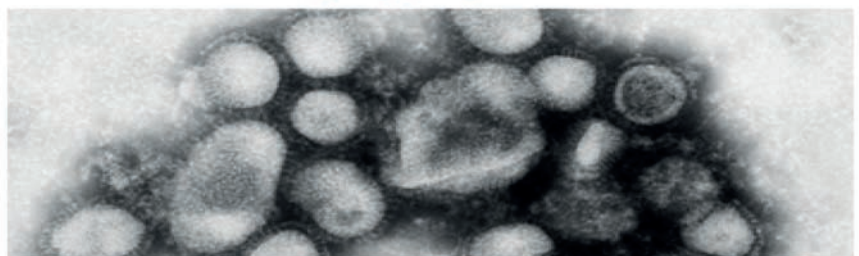
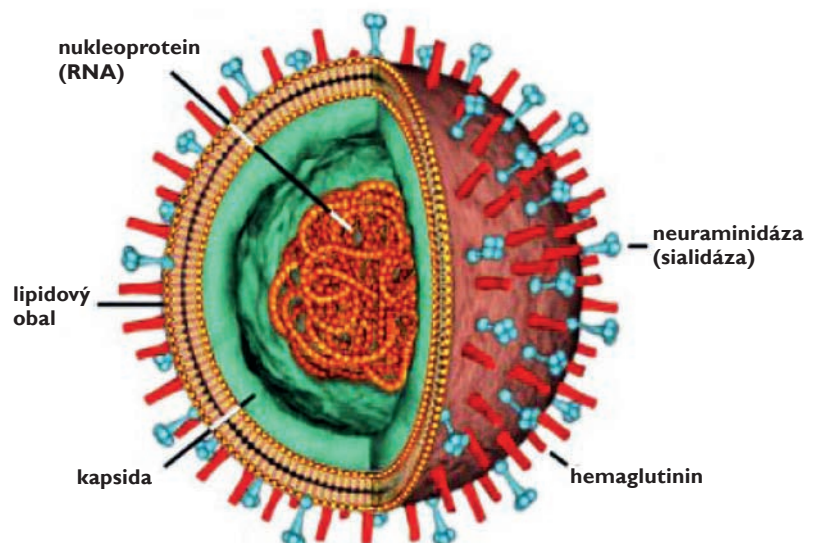
Virus byl poprvé zachycen v Singapuru. V době této pandemie už existovala Globální

síť pro surveillance chřipky. V květnu obdržela Světová zdravotnická organizace (WHO) zprávu o rozsáhlé epidemii chřipky v Hongkongu a Singapuru. Virus byl postupně detekován i v dalších laboratořích a WHO vyhlásila pandemii. Nemocnost vykazovala některé charakteristické znaky shodné se sezonní chřipkou. Největší počet úmrtí byl zaznamenán u dětí a starších lidí. V průběhu první vlny pandemie se většina případů koncentrovala na děti školního věku. Druhá vlna pandemie se ve většině

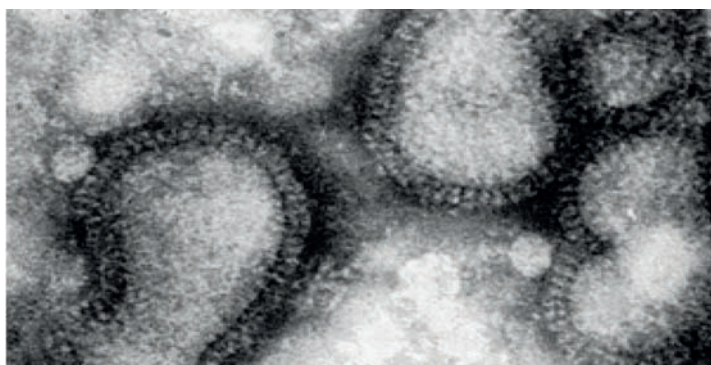
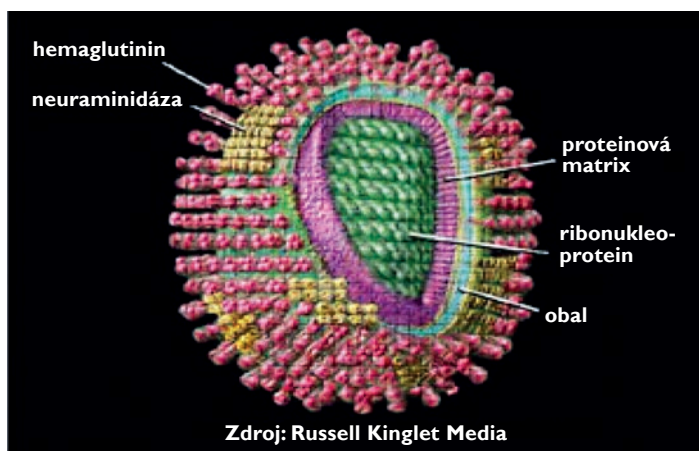
zemí vyskytla jeden až tři měsíce po první vlně a způsobila vysoký počet onemocnění a vzestup úmrtnosti mezi starší populací. Celková úmrtnost se globálně odhaduje na 20 milionů (1).

Pandemie hongkongské chřipky v letech 1968 až 1969 byla způsobena virem chřipky A (H3N2) (obr. 3).

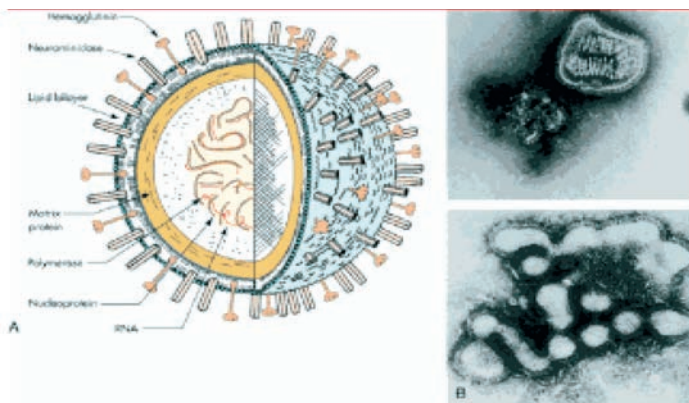
V mnoha zemích bylo onemocnění méně vážné s nižší hladinou úmrtnosti a pomalejším šířením. Nižší patogenicitu viru byla dána genetickou příbuzností s virem asijské



Obr. 1 H1N1 (www.cdc.gov)



Obr. 2 H2N2 (www.cdc.gov)



Obr. 3 H3N2 (www.cdc.gov)

chřipky. Část populace měla tak získanou imunitu vůči viru, který způsobil asijskou chřipku. Počet úmrtí se odhaduje na 1 milion (1, 2).

Začátkem roku 2013 americké FDA povolilo podávání neuroaminidázového inhibitoru Tamiflu (oseltamivir) dětem ve věku mezi jedním rokem a dvěma týdny života. Jde o jedinou medikaci, která je v současnosti povolena pro děti mladší jednoho roku, nemocné chřipkou (3).

Antivirotická rezistence se pro sezónu 2012–2013 nijak dramaticky

nezměnila: H1N1(2009) vykazuje 98,6% citlivost k oseltamiviru a 100% k zanamiviru (Relenza), influenza A H3N2 a influenza B jsou 100% citlivé jak na oseltamivir, tak na zanamivir, a H1N1 (2009), stejně jako H3N2 jsou vysoce rezistentní k amantadinu a rimantadinu (4).

Průlomové z hlediska vakcíny proti chřipce by mohly být výsledky týmu vedeného prof. Sang-Moo Kang z Georgia State University v Atlantě, Georgii, USA. Na více než desetiletém výzkumu univerzální vakcíny dále spolupracuje Emory University

v Atlantě, Georgii, USA spolu s jihokorejskou univerzitou. Skupina oznámila nově designovanou univerzální vakcínu proti chřipce, kdy nebyl použit celý živý virus, ale jen fragment. Imunogennost vakcíny je potencovaná přidáním molekulárního adjuvancia. Výsledkem je podle testů lepší imunitní reakce i lepší bezpečnost, obzvláště pro malé děti a starší lidi (5).



#### Aktuální výskyt poliovirů

Poliomyelitida je akutní virové onemocnění vyvolané neurotropními RNA viry ze skupiny poliovirů, které napadají nervové buňky a mohou vyvolat parézy (neúplná ztráta hybnosti), jednak plegie (úplná ztráta hybnosti). Až 95 % lidí onemocní inaparentně. Takový jedinec nemá klinické příznaky, dochází u něj k pomnožení viru v orofaryngu a ve střevě. Virus začne být vylučován stolicí a u daného jedince vznikne přirozená imunita. U zhruba 4 až 8 % infikovaných se rozvíjí mírné onemocnění charakteru gastroenteritidy či febrilního onemocnění horních cest dýchacích. Zhruba 2 % infikovaných osob onemocní aseptickou meningitidou bez obrny, s dvoufázovým průběhem. Paretická forma onemocnění vzniká u méně než jednoho procenta infikovaných. Ve 2 až 10 % je tato forma nemoci smrtelná, u zhruba 30 % přeživších zůstávají trvalé následky (6).

V současnosti rozeznáváme podle antigenního složení povrchových proteinů virové kapsidy tři divoké kmeny – poliovirus 1, 2 a 3 (WPV 1, 2 a 3), které nemají zkříženou imunitu. Nejvíce virulentní je první z nich. Tyto viry jsou zdrojem nákazy v endemických oblastech a zároveň slouží jako podklad pro přípravu živých atenuovaných vakcín (7).

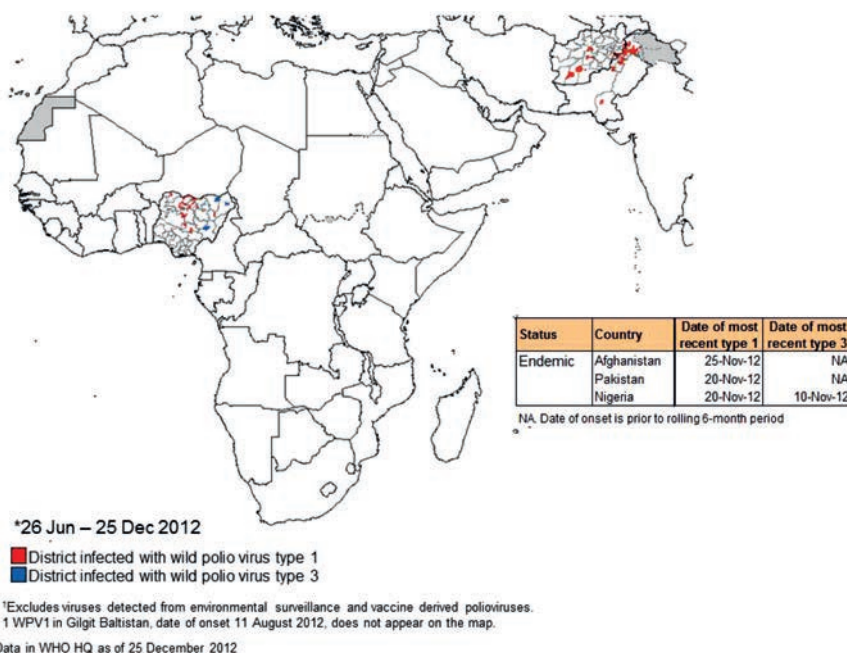
Přestože WHO vyhlásila již před 23 lety Program celosvětové eradikace poliomyelitidy, nebylo jí dosaženo. USA ohlásily poslední případ nezavlečené poliomyelitidy v roce 1979. Ve druhé polovině roku 1991 byl zaznamenán poslední případ tohoto onemocnění v Peru. Od té doby je Severní a Jižní Amerika považována za kontinent s eradikovaným onemocněním poliomyelitidy. O devět let později následovalo 37 zemí Asie, včetně Číny. Evropa byla vyhlášena kontinentem bez výskytu poliomyelitidy až v roce 2002.

Aktuální mapka na obrázku 5 ukazuje situaci za posledních šest měsíců roku 2012, kdy byl divoký poliovirus detekován v Afghánistánu, Pákistánu a Nigérii (8).

Do září 2012 hlásil Afghánistán 17 případů polia oproti 27 zachycených onemocnění za stejné období o rok dříve. Bohužel neklidná situace v zemi, fyzické útoky na členy vakcinačních týmů, to vše vede k tomu, že úspěch očkovacích akcí a eradikace viru nejsou momentálně aktuální. Nejprve je jednoznačně nutné zajistit bezpečnost zdravotníků, prověřit národní plán a stanovit priority (8).

Pákistán, jako země s endemickým výskytem polia hlásila v roce 2010 celkem 144 případů infekce (více než v roce 2009). V roce 2011 už to bylo 198 potvrzených onemocnění. Rok 2012 znamenal obdobně jako v Afghánistánu pokles. Bohužel vakcinační aktivity jsou v Pákistánu, stejně jako v sousedním Afghánistánu obtížné v důsledku politické situace (9).

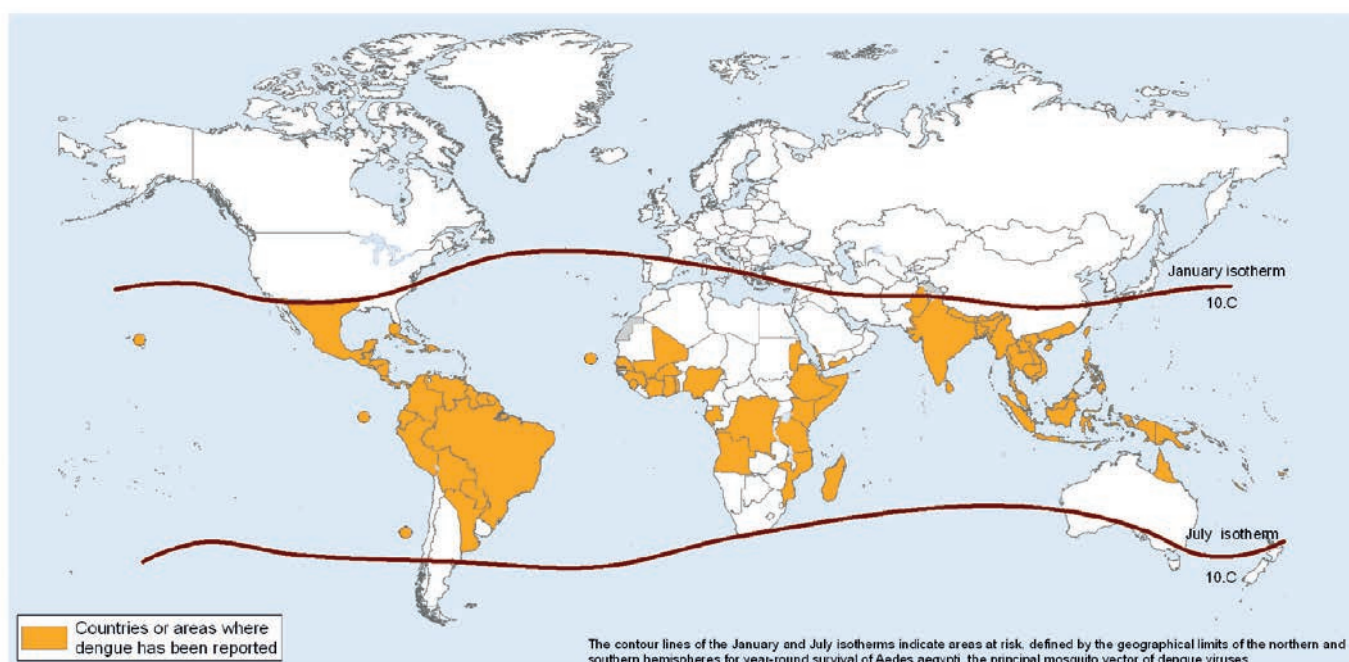
V Nigérii byla a stále je situace problematická. The Global Polio Eradication Initiative (GPEI) vyhlásila ve spolupráci s lokálními vládami nový strategický program na léta 2010–2012 k zastavení veškerých přenosů polia, s důrazem na Nigérii. Tato země je jedním z nejsilnějších rezervoárů divokých virů polia na světě. Zasažen je obzvláště sever země, odkud se infekce často šíří i do okolních států. Právě v Nigérii probíhají transmise všech tří sérotypů divokého polioviru a cirkuluje zde i vakcinační sérotyp. Přes veškerou eradikační snahu byl celkový počet nových



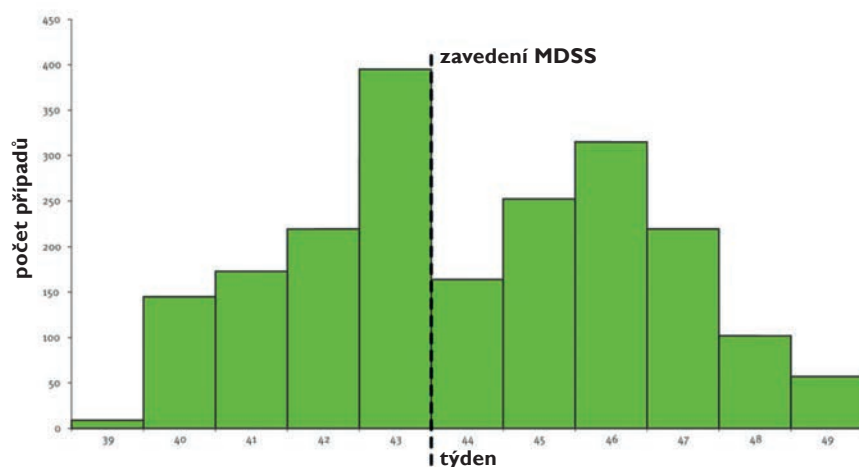
Obr. 4 Země, ve kterých byl detekován divoký poliovirus za období od června do prosince 2012 ([www.who.int](http://www.who.int))

onemocnění za rok 2012 opět vysoký – 118 případů. Bohužel ani zde očkovací kampaně neprobíhají ideálně. Obrovským problémem je například neustálé „driftování“ obyvatelstva žijícího na hranicích okolních států. Poměrně často se ve zprávách očkovacích týmů objevují zmínky o odmítnutí vakcíny v důsledku šířících se nepodložených informací, například

o ztrátě plodnosti v důsledku očkování. Zdravotníci se potýkají i s technickými problémy okolo zajištění tzv. cold chain vakcín. A tak ve zprávách čteme, že například v regionu Zamfara našly nefunkční solární chladničky, mnoho z nich bylo bez baterií, často byly využívány pro výrobu velkého množství ledu namísto skladování vakcín apod. (10).



Obr. 5 Oblasti výskytu dengue v roce 2011 ([www.who.com](http://www.who.com))



Obr. 6 Incidence infekcí dengue v týdenních intervalech, Madeira 2012

Jediným možným způsobem eradikace poliomyelitidy je systematická celoplošná očkovací kampaň, kterou je třeba v jednotlivých zemích zaměřovat opakovaně na dětskou populaci do pěti let.

### Dengue v Evropě

Epidemie dengue na Filipínách a v Thajsku v padesátých letech minulého století přitáhla pozornost k RNA lineárnímu viru o délce 10 200 nt, který se vyskytuje ve čtyřech sérotypech. Zdárné překonání infekce jedním sérotypem neznamena celoživotní ochranu proti všem čtyřem sérotypům. Dengue lze prodělat opakovaně, pokud dojde v každém případě k infekci novým sérotypem tohoto viru. Navíc charakter průběhu infekce je předurčen tím, v jakém pořadí k infekci příslušnými sérotypy dochází po sobě. Postihuje jak starší děti, tak dospělé. Může se projevovat jen mírným horečnatým onemocněním nebo klasickou horečkou, ale i životu nebezpečnou horečkou hemoragickou. Člověk je infikován komárem, po 4–7 dnech se začnou projevovat horečky okolo 38 až 41 st.C, bolesti hlavy, svalů, kloubů, nastupuje zvracení, fotofobie. Na zhruba 24 hodin dojde k poklesu teploty, poté zarudne kůže, objeví se makulopapulární vyrážka, petechie a je možný návrat horeček. Laboratorně potvrdí dengue jednak PCR, jednak sérologické vyšetření ELISOU. Dengue se vyznačuje dvěma cykly, jednak sylvatickou formou (spojen s opicemi a komáry), jednak urbánní formou (člověk, komáři). Byly popsány přenosy viru

transovariálně, pohlavní cestou i krevními transfuzemi. Hlavním rezervoárem je člověk a primáti. Dengue se vyskytuje v tropech a subtropích, zjednodušeně řečeno všude tam, kde se vyskytují i komáři (obr. 5). Zdá se, že k celosvětovému rozšíření viru v těchto oblastech přispěla lodní doprava 18. a 19. století, podobně jako obchodní aktivity v jihovýchodní Asii po 2. světové válce.

Léčba je dosud dána převážně podpůrnými opatřeními, podáváním antipyretik, plazmy, krevní transfuzí a protišokovými opatřeními. Důležitá je prevence – používání insekticidů, moskytiér, vysoušení kaluží, likvidace stojatých vod a mokřin, ideálních pro život komárů. Udává se, že až 40 % světové populace žije v oblastech s nebezpečím nákazy virem dengue (11–13).

Nejnávětší epidemie dengue na území Evropy vypukla na konci minulého roku na portugalské Madeiře (obr. 6). Je srovnávána s epidemií dengue, která proběhla ve dvacátých letech minulého století v Řecku. Co je pro tuto epidemii velmi důležité, je fakt, že se jedná o autochtonní infekci. Příslušné rody invazivních komárů se v Evropě pomalu, ale jistě usazují a většinou se bohužel dobře přizpůsobují místním podnebním podmínkám. Do jisté míry předzvěstí této epidemie jako by byly dvě autochtonní infekce v Nice na jihu Francie a patnáct onemocnění v Chorvatsku.

Portugalské ministerstvo zdravotnictví informovalo o 2050 případech onemocnění na Madeiře, z nichž celkem 121 bylo hospitalizováno. Všichni pacienti v rámci

této skupiny spadají mezi rezidenty na ostrově. Nicméně mnozí se početné zprávy o turistech, kteří onemocní po návratu z dovolené na Madeiře a jsou diagnostikovani ve svých domovských zemích. V první polovině prosince 2012 bylo takových nemocných hlášeno 58, jednalo se o 20 Britů, 14 Němců, 3 Francouze, 4 Finy, Chorvatsko, Dánsko, Norsko, Slovinsko, Španělsko, Švédsko a Švýcarsko informovaly vždy o jednom případě. Celkem deset osob nakažených na ostrově bylo diagnostikováno po návratu do kontinentálního Portugalska. V tuto chvíli (leden 2013) se očekává pokračování epidemie a přibývání onemocnění jak mezi obyvatelstvem, tak mezi turisty (14).

Vektor nemoci komár rodu *Aedes aegypti* se vyskytuje na ostrově od roku 2005. Vzhledem k nasazení dezinfekčních opatření, sprejování z letadel nad přístavy a na letištích se očekává pokles množství komárů. Rezidentům a turistům je doporučeno chránit se před komáry, používat repelenty, vyvarovat se poštípání. Lidé, kteří do 21 dnů po návštěvě ostrova začnou vykazovat febrilní symptomy, bolest hlavy, myalgie, bolesti, zpozorují vyrážku, mají vyhledat lékaře. Všichni, kdo darují krev, musí čekat 28 dnů po návratu z ostrova.

### Nové opatření při cestě z Malajsie do UK

Velká Británie oznámila podmínění vydání vstupních víz na své území negativním testem TB pro všechny návštěvníky z Malajsie, kteří přijíždějí do země na dobu delší šesti měsíců. Pro testování jsou určeny tři kliniky, testům se musí podrobit i děti nad 11 let, u mladších rozhoduje lékař po prohlídce dítěte. Incidence případů TB v Malajsii se pohybuje mezi 85–82 případy na 100 000 obyvatel v období posledních pěti let. Nicméně absolutní počet nových onemocnění byl okolo 15 000 v roce 2002, zatímco v roce 2011 je to podle údajů ministerstva zdravotnictví už 20 000 (15).

doc. RNDr. Vanda Boštková, Ph.D.  
Katedra epidemiologie  
Fakulta vojenského zdravotnictví  
Třebešská 1575  
500 01 Hradec Králové  
Tel.: 605 576 278  
e-mail: vbostik@pmfhk.cz



ČESKÁ VAKCINOLOGICKÁ  
SPOLEČNOST ČLS JEP

# IX. HRADECKÉ VAKCINOLOGICKÉ DNY

**3.–5. 10. 2013**

**Kongresové centrum Aldis, Hradec Králové**

**[www.vakcidny.cz](http://www.vakcidny.cz)**

## **Pořádají**

Česká vakcinologická společnost ČLS JEP

Fakulta vojenského zdravotnictví UO

Vakcinační centrum, sdružení pro klinické hodnocení očkovacích látek

## **Témata**

- Novinky v očkování - rok 2013
- Očkovací kalendář ČR versus EU
- Spalničky – nárůst v Evropě a očkování
- Meningokoková onemocnění
- Pneumokoková onemocnění
- Současnost tetanu a očkování
- Účinnost očkování dětí proti chřipce
- Klíšťová encefalitida
- Kontroverze v očkování
- Varia

Vzdělávací akce je pořádána dle Stavovského předpisu č.16 ČLK a je zařazena do systému celoživotního vzdělávání lékařů / sester.



## Informácia o konaní IV. Slovenského vakcinologického kongresu

### Report on IV. Slovak Congress of Vaccinology

doc. MUDr. Zuzana Krištúfková, PhD.

Katedra epidemiologie, Fakulta verejného zdravotníctva SZU, Bratislava

*Vakcinologie 2013;7:90-91.*

V dňoch 17. až 19. januára 2013 sa v hoteli PATRIA na Štrbskom plese uskutočnil Štvrtý slovenský vakcinologický kongres. Jeho organizátorom bola Slovenská epidemiologická a vakcinologická spoločnosť Slovenskej lekárskej spoločnosti (SEVS SLS) v spolupráci s Úradom verejného zdravotníctva Slovenskej republiky v Bratislave, Slovenskou pediatrickou spoločnosťou, Slovenskou infektologickou spoločnosťou, Slovenskou spoločnosťou všeobecného praktického lekárstva, Fakultou verejného zdravotníctva Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave, Jesseniovou lekárskou fakultou Univerzity Komenského v Martine, Lekárskou fakultou Univerzity Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Úradom pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou a vydavateľstvom SAMEDI, s. r. o.

Podujatie otvorila a prítomných privítala prezidentka kongresu doc. MUDr. Zuzana Krištúfková, PhD., predsedníčka SEVS SLS. Na slávnostnom otvorení predniesli svoje príhovory aj ďalší členovia čestného predsedníctva: prof. MUDr. Ivan Rovný, PhD., MPH, hlavný hygienik SR, zástupca MZ ČR MUDr. Jozef Dlhý, PhD., prof. MUDr. Henrieta Hudečková, PhD., MPH, hlavná odborníčka MZ SR pre epidemiológiu, prof. MUDr. Peter Krištúfek, CSc., prezident SLS, a prof. MUDr. Roman Prymula, Ph.D., predseda Českej vakcinologickej spoločnosti. Docentka Krištúfková predstavila DVD s úvodnou prednáškou prof. MUDr. Fedora Čiampora, DrSc., významného slovenského virológa z Virologického ústavu Slovenskej akadémie vied, ktorú na tému Chřípka – prítomnosť a očkovanie predniesol na predchádzajúcom kongrese.

V odbornom programe, ktorý bol členený do 10 tematických blokov, odznelo 50 prednášok a diskutovalo sa pri 7 posteroch.

Slávnostnú úvodnú prednášku predniesol rektor Vysoké školy sv. Alžbety prof. MUDr.



Vladimír Krčméry, DrSc., dr. h. c. mult., na tému Očkovanie v krajinách tretieho sveta. Lekár–vizionár ako prvý zaviedol praegraduálny študijný program verejného zdravotníctva na Slovensku a rozšíril svoje aktivity aj do zahraničia, najmä do rozvojových krajín. V týchto krajinách je zdravotnícka aj pedagogická pomoc najpotrebnejšia a najviac oceňovaná nielen odborníkmi, ale aj širokou verejnosťou. V prednáške sa s účastníkmi podelil so skúsenosťami, problémami a zážitkami zo svojho pôsobenia.

V úvodnom bloku odzneli prednášky venované trendom vakcinačnej informovanosti obyvateľstva SR, úspechom Národného imunizačného programu SR za 20 rokov samostatnosti, novým pravidlami vo farmakovigilancii a hláseným odmietnutiam povinného očkovania detí v SR. Druhý blok bol zameraný na reakcie po očkovaní, ich hodnotenie, Th rovnováhu v kontexte očkovania, celkovú anestéziu, chirurgické výkony a možné nežiaduce reakcie po očkovaní. Predstavené boli dve kazuistiky, prvá, ktorú vyšetroval Úrad pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou, ako nežiaduca

reakcia – vznik autizmu u dieťaťa takmer 2 roky po očkovaní MMR a Pneumo, ktorá sa nepotvrdila, a závažná neurologická porucha – transverzálna myelitída u 12-ročného pacienta. Prejavila sa dva dni po očkovaní hexavakcínou, s úvahou o možnej kauzálnej súvislosti s očkovaním.

Na úvod tretieho bloku o prevencii pneumokokových nákaz si prítomní uctili pamiatku nedávno zosnulej prof. MUDr. Janky Jakubíkovej, CSc., prednáškou Pneumokokové otitídy v dobe povinného očkovania. V ďalších prednáškach sa prezentoval *Streptococcus pneumoniae* v etiológii akútneho zápalu stredného ucha po zavedení plošnej vakcinácie v SR, vplyv vakcinácie na výskyt pneumokokových infekcií v detskom veku a Medscape ako zdroj aktuálnych údajov o pneumokokoch zo Slovenska.

V poslednej prednáške prvého dňa kongresu prezentovala epidemiologička z Lotyšska z Oddelenia analýz rizika a prevencie prenosných chorôb Centra pre prevenciu a kontrolu chorôb v Rige epidémiu diftérie v Lotyšsku. V rokoch 1993–2001 zasiahla Lotyšsko epidémia, bolo

v nej hlásených 1288 ochorení a v rokoch 2002–2012 bolo hlásených ďalších 212 prípadov diftérie, z toho 19 prípadov bolo smrteľných.

Druhý deň kongresu začal posterovou sekciovou, v ktorej autori referovali pri posteroch a diskutovali s početnou skupinou záujemcov. Prvá diskusia bola na tému výsledkov surveillance invazívnych pneumokokových nákaz na Slovensku, ďalej bola diskutovaná kazuistika vzniku tuberkulózy u očkovaného dieťaťa, suspektná bazilárna meningitída, besnota a postexpozícia ochrana ľudí na Slovensku v rokoch 2007–2011, špecifická cestovania detí, očkovanie a choroby z výkonu služby a prehľad očkovania v Keni.

Prednáškový program druhého dňa začal štvrtým blokom Prevencia vzdušných nákaz – zmeny v epidemiologickej situácii. Úvodná prednáška bola venovaná ukazovateľom zaočkovanosti detí proti vzdušným nákazám na Slovensku. Ďalej odzneli prednášky na tému *Bordetella pertussis* cirkulujúcej v slovenskej populácii, dva prípady pertussis u detí do 1 roka na Liptove a ochrana novorodencov a dojčiat „Cocoon strategy“ a možnosti jej realizácie na Slovensku. V poslednej prednáške sa prítomní oboznámili s kazuistikou importovaných osýpok. Piaty blok bol o nových trendoch v očkovaní a zavádzaní nových vakcín na Slovensku v detskej i dospeljej populácii. Odznela aj prezentácia o vývoji vakcíny proti malárii. Očkovanie rizikových skupín bolo rozdelené do dvoch častí. Do prvej boli zaradené prednášky o očkovaní pacientov s vrodenými imuno-deficienciami, o možnostiach očkovania predčasne narodených detí, o pohľade klinického imunológa na problematiku očkovania a o možnosti ovplyvnenia šírenia VHA v SR očkovaním. Druhá časť bola zameraná na chronické respiračné choroby a vakcináciu, očkovanie rizikových skupín dospelých z pohľadu pneumológa, aktuálne odporúčania očkovania proti chrípke, mýty o vedľajších účinkoch a fakty o bezpečnosti očkovania proti chrípke v praxi všeobecného lekára pre dospelých. Siedma sekcia očkovania dospelých sa venovala vakcinácii dospelých pacientov po transplantácii krvotvorných buniek, skúsenostiam s očkovaním

v ambulanciách VLD, európskym trendom a ekonomickým aspektom očkovania.

Sobotný program začal Pozitívnu komunikáciu očkovania. V prvých dvoch prezentáciách sa prednášajúce epidemiologičky podelili s prítomnými o psychologické zručnosti, ktoré získali na špeciálnom tréningu s psychológom. Používajú ich v zložitých situáciách pri pohovoroch s rodičmi odmietajúcimi očkovanie detí. V nasledujúcej prezentácii sa nad komunikačnými zručnosťami v ambulancii zamýšľala pediatrička. Internet ako dôležitý nástroj komunikácie sa prezentoval v ďalšej prednáške a v závere boli prezentované aktivity odporcov očkovania v roku 2012. Predposledný, deviaty blok kongresu bol zameraný na vzdelávanie vo vakcinológii. Odzneli v ňom prezentácie venované účinkom ortuti a hliníka na ľudský organizmus z pohľadu toxikológa, tkanivovým kultúram v príprave očkovacích látok, aktuálnej situácii vo vzdelávaní v oblasti vakcinológie v ČR a provakcinačným aktivitám na Slovensku. V poslednom, desiatom bloku varii odzneli výsledky štúdie zacielenej na pretrvávajúce protilátok proti VHB 10–11 rokov po základnom očkovaní, názory na príčiny a výskyt detského autizmu, importované špecificky preventabilné infekčné ochorenia v ČR a argumenty o účinnosti prevencie rakoviny krčka maternice.

Na kongrese okrem iného odznelo, že podľa posledných prognóz sa v čase mieru vo

vyspelých štátoch predlžuje dĺžka života tak, že väčšina zdravých detí narodených okolo roku 2000 má prekvapujúco reálnu šancu dožiť sa sto rokov v dobrej duševnej a telesnej kondícii. Podľa prognostikov je samozrejmom podmienkou bezproblémového starnutia primeraná prevencia civilizačných a infekčných chorôb pri predpokladanom pokroku vakcinačnej stratégie. Organizátorov kongresu určite poteší, ak k tomuto trendu prispeli jeho odbornou náplňou. Záujem o podujatie dokumentovala každodenná vysoká účasť na prednáškach vrátane posterovej sekcie a bohatá diskusia k prezentovaným témam. Deň pred otvorením kongresu sa v Bratislave konala tlačová konferencia zameraná na prezentáciu kongresu, jeho odborného programu a najmä na situáciu v Lotyšsku pri zvládaní diftérie. Výsledkom boli početné ohlasy v médiách.

Organizátori požívajú odbornú verejnosť na V. slovenský vakcinologický kongres, ktorý sa bude konať v dňoch 16.–18. ledna 2014 rovnako ako predchádzajúce kongresy v hoteli Patria na Štrbskom plese.

doc. MUDr. Zuzana Kríšťúfková, PhD.  
Katedra epidemiologie  
Fakulta verejného zdravotníctva SZU  
Limbová 14  
833 03 Bratislava  
e-mail: zuzana.kristufkova@szu.sk



## Profesor Karel Raška – bojovník proti pravým neštovicím

### Prof. Karel Raska – a fighter against smallpox

*Vakcinologie 2013;7:92.*

V únoru a březnu letošního roku měli návštěvníci Akademické knihovny Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích možnost prohlédnout si výstavu *Smrt pravých neštovic. Výstava, mapující historii a vymýcení této infekční choroby, byla uspořádána ve spolupráci se Světovou zdravotnickou organizací a zaměřila se mimo jiné na významný podíl českých vědců na vývoji vakcín a procesu vymýcení neštovic.*

Výstavu zahájil rektor Jihočeské univerzity prof. Libor Grubhoffer, společně s prof. RNDr. Ivanem Raškou, synem Karla Rašky a přednostou Ústavu buněčné biologie a patologie 1. LF UK, a MUDr. Alenou Šteflou, ředitelkou kanceláře WHO v České republice. Mezi hosty byla i RNDr. Eva Aldová, CSc., jedna z významných postav světové mikrobiologie 2. poloviny 20. stol., žačka prof. Karla Rašky, s nímž se podílela také na likvidaci epidemie skvrnitého tyfu v Terezíně v dubnu a květnu 1945.

Pravé neštovice jsou zatím jediným závažným infekčním onemocněním lidí, které se podařilo zcela vymýtit z populace. Nemoc byla prohlášena za vymýcenou v květnu roku 1980 deklarací Světové zdravotnické organizace, při této příležitosti její tehdejší generální ředitel Dr. Halfdan Mahler řekl: „Dosed lékaři podepisovali úmrtní list lidem, dnes ale poprvé lékař podepisuje úmrtní list nemoci, a to té nejzákeřnější.“

Obrovskou zásluhu na vymýcení pravých neštovic nese rodák ze šumavského Strašína na Klatovsku Karel Raška, který se od počátku své lékařské kariéry věnoval infekčním nemocem. Svůj zápal, odvalu a osobní statečnost v boji s infekčními chorobami prokázal už na konci druhé světové války, kdy spolu s týmem lékařů, ve kterém byla i jeho tehdy těhotná manželka Helena, zlikvidoval epidemii skvrnitého tyfu mezi vězni v koncentračním táboře Terezín.

V 60. letech se Karel Raška postavil do čela boje proti pravým neštovicím v rámci Světové zdravotnické organizace. Po letech neúspěšných snah světových velmocí nemoc vymýtit přišel Karel Raška s revoluční metodou tzv. „ring containment“, tedy očkováním



všech osob v celém okruhu ohniska výskytu choroby. „Eradikace pravých neštovic se účastnily stovky a stovky odborníků z celého světa, jakož i tisíce a tisíce pomocníků v zemích, v nichž se eradikace prováděla, a za to jim přísluší obrovský dík nás všech. Ale pravdou je, že bez doslova buldočích úsilí mého otce by pravé neštovice zabíjely ještě dnes,“ uvedl Ivan Raška. „Byl to velikán jako vědec a jeho počín byl globální. Co bylo u něj podstatné, to byla především odvaha a osobní statečnost,“ doplnil Libor Grubhoffer.

Normalizační režim socialistického Československa se Karlu Raškovi „odvděčil“ zákazem práce a publikování v jeho oboru. Geniální vědec nebyl oceněn ani postkomunistickými vládami. „Je to velký dluh, je to opravdu smutné, že se nepodařilo rehabilitovat jeho počín a celoživotní práci ani po listopadu 1989,“ posteskl si Grubhoffer. Podle Ivana Rašky má celá záležitost dva aspekty: „Na jedné straně to byla nenávisť normalizačního režimu vůči otci. Ten druhý aspekt však byl pro mého otce daleko nejhorší. Obrátila se k němu zády značná část jeho spolupracovníků a žáků, často těch, kterým nejvíce pomohl v jejich kariéře. Raška pro ně přestal existovat. Ale zdůrazňuji, ne všichni se tak chovali. A těm, kteří tátu neopustili a k tátovi se vždy chovali slušně, patří můj obrovský dík,“ dodal Ivan Raška.

Na eradikaci pravých neštovic se podílela kromě Karla Rašky řada českých vědců včetně docenta MUDr. Dmitrije Slonima,

jehož vakcína proti variole byla hodnocena Světovou zdravotnickou organizací jako jedna z nejlepších. Pro katastrofický scénář návratu pravých neštovic má svět v zásobě i lék vyvinutý jedním z nejvýznamnějších českých vědců prof. Antonínem Holým ve spolupráci s Belgičanem Erikem De Clercqem, cidofir, s komerčním názvem Vistide, který působí i proti viru pravých neštovic.

Svět se zbavil i díky Čechovi Karlu Raškovi v minulém století jedné strašlivé infekční nemoci – pravých neštovic. Současné 21. století možná zažije vymýcení další pohromy lidstva – dětské obrny. Americký miliardář, zakladatel firmy Microsoft Bill Gates si dal za cíl pomoci s úsilím vymýtit dětskou obrnu z povrchu země během několika let.

Přestože jde o dvě naprosto odlišná onemocnění, způsobená naprosto rozdílnými viry, rektor Grubhoffer vidí v úsilích obou mužů, Rašky a Gatese, jisté paralely: „Není tam samozřejmě paralela profesní... co je tam společné, je entuziasmus a odvaha. Ze snahy Billa Gatese jsem obrovsky nadšený.“ Rektor Jihočeské univerzity dále zavzpomínal na svého vysokoškolského učitele a mentora docenta Slonima, jehož tým na konci 50. let vyvinul a vyrobil vakcíny proti poliomyelitidě. V roce 1961 se tak Československo stalo první zemí na světě, která neměla ani jeden případ tohoto onemocnění. Situace zůstává zachována dodnes díky pravidelnému očkování populace. Podle Libora Grubhoffera je očkování základem k zachování kolektivní imunity. „Dnes je problematika očkování napadaná. Úsilí, které věnují lidé s určitým pavědeckým přístupem k životu boji proti očkování, je velké, kupodivu i u dětské obrny. Oni si vůbec nedovedou domyslet, jak strašná nemoc to je,“ zdůraznil Libor Grubhoffer.

Ivan Raška nevidí situaci s vymýcením dětské obrny ze zbytku světa příliš optimisticky: „Paralela s poliomyelitidou je úplně jiná, protože charakter nemoci je jiný. A že to s polio není dnes tak jednoduché? Změnily se místní podmínky v mnoha zemích, především v některých zemích Afriky a Asie. A co já vím, možná také už WHO nemá k dispozici dalšího Rašku.“ (red)



## Portugalské imunizační schéma

### The Portugal immunization schedule

*Vakcinologie 2013;7:93.*

	DTaP	IPV	Hib	HepB	MMR	MenC	HPV	BCG	dT
Po narození				Ano				Ano	
2 měsíce	Ano <sup>1</sup>	Ano <sup>1</sup>	Ano <sup>1</sup>	Ano					
4 měsíce	Ano <sup>1</sup>	Ano <sup>1</sup>	Ano <sup>1</sup>						
6 měsíců	Ano <sup>1</sup>	Ano <sup>1</sup>	Ano <sup>1</sup>	Ano					
12 měsíců					Ano	Ano			
18 měsíců	Ano <sup>2</sup>		Ano <sup>2</sup>						
5–6 let	Ano <sup>3</sup>	Ano <sup>3</sup>			Ano				
10–13 let							Ano <sup>4</sup>		Ano <sup>5</sup>
Doživotně každých 10 let									Ano

*Portugalský dětský očkovací kalendář, jak je uveden v Národním očkovacím programu 2012, aktualizovaném 22. října 2012*

- 1 DTaP, IPV a Hib jsou podávány v jedné injekci
- 2 DTaP a Hib jsou podávány v jedné injekci.
- 3 DTaP a IPV jsou podávány v jedné injekci.
- 4 Tři dávky HPV vakcíny jsou podávány dívkám ve věku 13 let ve schématu 0-2-6 měsíců.
- 5 dT je podávána následně každých 10 let.

#### Hlavní historické změny

##### Spalničky, příušnice a zarděnky:

1973–77: Vakcinační kampaň s monovalentní vakcínou proti spalničkám u 1–4letých dětí.

1974: Monovalentní vakcína proti spalničkám zavedena do národního očkovacího kalendáře a doporučena pro věkovou skupinu 12 až 24 měsíců věku.

1987: Kombinovaná vakcína proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (MMR) zavedena do národního očkovacího kalendáře a doporučena pro věkovou skupinu od 15 měsíců.

1990: Přidána druhá dávka MMR a doporučena pro věkovou skupinu 11–13 let.

2000: Doporučený věk pro druhou dávku MMR snížen na 5–6 let.

2012: První dávka posunuta na 12 měsíců.

##### HPV:

2008: 27 října. HPV vakcína zavedena do národního očkovacího kalendáře pro 13leté dívky.

2009: Leden. Představena HPV catch-up vakcinační kampaň trvající do roku 2011, pro 17leté dívky.

2012: Rutinní vakcinace ve 13 letech.

##### Men C:

2012: Jedna dávka ve 12 měsících namísto 3dávkového schématu.

Tento sumární přehled je adaptován z národního očkovacího kalendáře Portugalska, doporučeného Direcção Geral de Saúde de Portugal – DGS (General Directorate of Health). Více informací o dětském očkovacím schématu Portugalska je možno získat z: <http://www.dgs.pt> nebo prostřednictvím (<http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i016935.pdf>)

**Uvedené otázky zazněly v rámci kulatého stolu  
na VIII. hradeckých vakcinologických dnech 4.–6. 10. 2012.  
Připravil MUDr. Pavel Kosina z Centra očkování a cestovní medicíny  
při Klinice infekčních nemocí FN Hradec Králové.**

*Vakcinologie 2013;7:94.*

**Otázka: Dochází i po prodělané parotitidě k poklesu protilátek jako po očkování? Lze očkovat proti tomuto onemocnění i v pokročilém věku?**

**Odpověď:** I po prodělaném onemocnění dochází v průběhu let k poklesu hladin protilátek. Přirozená infekce virem parotitidy ale silným a významným způsobem indukuje i buňkami zprostředkovanou imunitní odpověď, proto prodělané onemocnění vede k celoživotní ochraně před další atakou choroby. Pro vakcinaci imunokompetentních osob, které nemají kontraindikace k tomuto očkování, není horní věkové omezení pro podání vakcíny.

**Otázka: V kterém věku by měly být očkovány děti z rizikových skupin proti tuberkulóze (TBC)? Až po dokončení základního očkování?**

**Odpověď:** Pokud dítě spadá do indikační skupiny vakcinace proti TBC, je od očkování očekáván časný nástup ochrany pro zabránění rozvoje onemocnění TBC při možném kontaktu ve svém okolí. Proto by očkování mělo být zahájeno v 1. měsíci života, dříve než ostatní pravidelná očkování.

**Otázka: Doporučujete kombinaci neživých vakcín (když už je pacient v ordinaci), nebo je vhodnější je rozdělit?**

**Odpověď:** Současná převažující stanoviska odborných společností (ACIP – Americký poradní sbor pro očkování, STIKO – Německý poradní sbor pro očkování) zní takto: U kombinovaného podání neživých vakcín není třeba dodržovat žádné minimální intervaly, ale při koadministraci je třeba podávat vakcíny do různých aplikačních míst. Ve specifických situacích je vhodné postupovat obezřetněji – u polyvalentních alergiků, u pacientů s autoimunitními chorobami, stejně tak jako u pacientů s anamnestickými nežádoucími reakcemi po očkování atd.

**Otázka: Je možné očkovat během biologické léčby, a pokud ne, jaké odstupy jsou vhodné?**

**Odpověď:** Neživé očkovací látky lze podávat bez omezení s vědomím, že na část z nich lze očekávat nižší imunitní odpověď. Očkování ale z tohoto důvodu nekontraindikujeme, protože i částečně navozená ochrana je lepší než žádná. Některé, vakcíny, především chřipkové, pneumokokové a ev. pertusové naopak doporučujeme. Mezi očkování, která lze většinou posunout s předpokladem lepší imunitní odpovědi po ukončení léčby, patří klíšťová encefalitida nebo hepatitida B. Živé oslabené vakcíny v průběhu biologické léčby nepodáváme. Jejich aplikace je možná minimálně 4 týdny před zahájením nebo minimálně 3 měsíce po ukončení léčby. V případě využití anti TNF přípravků se doporučuje interval 6 měsíců.

**Otázka: Má smysl u lékaře, který nevytvořil dostatečnou hladinu anti-HBs protilátek, podat vakcínu Fendrix? A je běžně dostupná?**

**Odpověď:** Pokud byly vyčerpány alternativní možnosti navození imunitní odpovědi proti viru hepatitidy B (posilující dávka, dvojnásobná dávka eventuálně intradermální aplikace), lze po souhlasu vakcinované osoby tuto možnost zkusit, přestože se nejedná o indikaci zahrnutou v SPC. Vakcína Fendrix je v ČR již dostupná, ale bez úhrady ze zdravotního pojištění nebo jiných státních zdrojů.

**Otázka: Je nutné dále přeočkovat třináctiletého chlapce, který dostal Engerix B 11. 9. 2002, 16. 10. 2002 a 3. dávkou 5. 9. 2012?**

**Odpověď:** Při desetiletém intervalu mezi 2. a 3. dávkou je vhodné doplnit 1 posilující dávku vakcíny a za 1–2 měsíce udělat kontrolu anti-HBs protilátek, přestože s určitou mírou pravděpodobnosti by chlapec mohl mít protektivní hladinu protilátek i při takto rozloženém schématu. Jsou státy, které nadále podávají posilující dávky vakcíny proti VHB u vybraných profesních skupin v 5–10letých intervalech.

**Otázka: Chlapec, 19 let, dostal očkování proti klíšťové encefalitidě v řádném schématu, ale na 1. přeočkování se dostavil až po 6 letech. Je možné to uznat jako dostatečné?**

**Odpověď:** Pokud se jedná o jinak zdravého, mladého člověka, lze přeočkování brát jako dostatečné a pokračovat v pravidelném podávání booster dávek v pětiletých intervalech.

**Otázka: Za jak dlouho lze očkovat po celkové anestezii, např. po operaci kýly?**

**Odpověď:** V případě celkové anestezie či chirurgických výkonů je třeba vzít v úvahu možnou postvakcinační reakci a načasovat očkování tak, aby podání neživých vakcín předcházelo plánované výkony minimálně 48–72 hodin (1 týden), u živých vakcín je vhodné se držet intervalu 2–3 týdny. Chirurgický výkon, resp. celková anestezie, nejsou překážkou při akutní potřebě očkování (postexpoziciční profylaxe tetanu, lyssy, hepatitidy B). V případě plánované vakcinace se většina národních doporučení ustálila na intervalu 1 týdně po celkové anestezii a/nebo operaci tak, aby nevznikaly mylné interpretace klinických projevů po vakcinaci, resp. po proběhlém zákroku.

**Otázka: Začala jsem očkovat původně extrémně nezralé dítě s porodní hmotností 520 g. V době podání 1. dávky hexavakcíny už mělo chronologický věk 6 měsíců. Platí i pro něj, že je možné očkovat schéma 2 + 1, jak uvádí SPC?**

**Odpověď:** Zde není odpověď jednoznačná. Převažující platná doporučení stanoví, že předčasně narozené děti se očkují ve stejných schématech a intervalech jako děti donošené, nehledě na chronologický věk. V případě této extrémní nezralosti s předpokladem nižší imunitní odpovědi je jistě možné podat schéma 3+1 i přes dosažený věk 6 měsíců při 1. dávce. Striktní doporučení pro ale neexistuje a spíše se přihlíží k celkové „kondici“ dítěte.

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

Rotarix™  
Živá rotavirová vakcína

**AKCE**  
příspěvek pro pojištěnce  
VZP pro rok 2013  
**500 Kč**



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

**NÁZEV PŘÍPRAVKU:** Rotarix. **KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ:** Živá rotavirová vakcína. Perorální suspenze v předpřipraveném perorálním aplikátoru. 1 dávka (1,5 ml) obsahuje: Rotavirus RIX4414 humanum vivum attenuatum – ne méně než  $10^{6.0}$  CCID<sub>50</sub>. **KLINICKÉ ÚDAJE: Terapeutické indikace:** Rotarix je určen k aktivní imunizaci dětí ve věku 6 až 24 týdnů za účelem prevence gastroenteritidy způsobené rotavirovou infekcí (viz protektivní účinnost). **Dávkování a způsob podání:** Očkovací schéma se skládá ze dvou dávek. První dávku možno podat od 6 týdnů věku. Minimální interval mezi dávkami by měl být nejméně 4 týdny. Obě dávky očkování by se měly aplikovat pokud možno před dosažením věku 16 týdnů. očkovací schéma musí být dokončeno do 24. týdne věku. Doporučuje se, aby děti, které dostaly jako první dávku Rotarix, dokončily 2dávkové schéma vakcínou Rotarix. Rotarix je určen pouze k perorálnímu podání. **Rotarix se za žádných okolností nesmí podat injekčně.** **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli z pomocných látek. Hypersenzitivita po předchozím podání rotavirových vakcín, intususcepce v anamnéze, nekorigovaná vrozená malformace gastrointestinálního traktu s možnou predispozicí ke vzniku intususcepce. Subjekty s těžkou kombinovanou imunodeficiencí (SCID). Aplikace vakcíny Rotarix musí být odložena u osob trpících akutním vážným horečnatým onemocněním, průjmem a zvracením. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Nejsou k dispozici údaje o bezpečnosti a účinnosti Rotarixu u dětí trpících gastrointestinálními nemocemi nebo poruchou růstu. **V klinických studiích nebylo pozorováno zvýšené riziko intususcepce při podání vakcíny Rotarix v porovnání s placebem. Avšak, na základě postmarketingových bezpečnostních studií nelze vyloučit malé zvýšení rizika intususcepce během 31 dní, většinou během 7 dní po podání první dávky vakcíny Rotarix.** Proto, jako preventivní opatření by měli zdravotníci pracovníci sledovat jakékoli příznaky svědčící pro intususcepci (závažné bolesti břicha, úporné zvracení, krvavé stolice, nadmutí břicha a/nebo vysoká horečka). Při výskytu těchto příznaků by rodiče/opatrovníci měli být požádáni o okamžité hlášení takových příznaků. Byly pozorovány případy přenosu vyloučeného viru z vakcíny na séro negativní osoby v kontaktu s očkovánými jedinci bez vyvolání klinických symptomů. Osoby v kontaktu s čerstvě očkovánými jedinci by měly dodržovat osobní hygienu. V klinické studii s omezeným počtem kojenců s asymptomatickou nebo HIV infekcí s mírnými příznaky nebyly prokázány žádné zjevné problémy s bezpečností vakcíny. U předčasně narozených dětí od 27 do 36 týdnů věku (gestačních) byl prokázán stejný bezpečnostní profil jako u dětí, které obdržely placebo. Aplikace vakcíny Rotarix dětem se známým nebo suspektním deficitem imunity musí být založena na pečlivém zvážení potenciálních přínosů a rizik. Rozsah ochrany, kterou by Rotarix mohl poskytnout vůči ostatním rotavirovým kmenům, které necirkulovaly v klinických studiích, není v současnosti znám. **Klinické studie, z nichž byly získány údaje o účinnosti, byly prováděny v Evropě, ve Střední a v Jižní Americe, Africe a Asii. Interakce s jinými léčivými přípravky:** Rotarix lze podat současně s kteroukoli z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín [včetně hexavalentních vakcín (DTPa-HBVIPV/ Hib)]: vakcína proti difterii, tetanu, pertusii (celobuněčná) (DTPw), vakcína proti difterii, tetanu, pertusii (acelulární) (DTPa), vakcína proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), inaktivovaná vakcína proti poliomyelitidě (IPV), vakcína proti hepatitidě B (HBV), konjugovaná pneumokoková vakcína a konjugovaná meningokoková vakcína séro skupiny C. Současné podání Rotarixu a perorální vakcíny proti poliomyelitidě (OPV) neovlivňuje imunitní odpověď na polio antigeny. Současné podání OPV může lehce snížit imunitní odpověď na rotavirovou vakcínu. **Těhotenství a kojení:** Rotarix není určen k očkování dospělých. V době očkování je tedy možné pokračovat v kojení. **Nežádoucí účinky:** Celkem bylo ve dvaceti třech klinických studiích podáno přibližně 51000 kojencům zhruba 106000 dávek Rotarixu (lyofilizované nebo tekuté formy). Nežádoucí účinky seřazeny podle frekvence výskytu. Frekvence jsou hlášeny jako: Velmi časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Časté ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); Méně časté ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); vzácné ( $\geq 1/100000$ ,  $< 1/10000$ ). Riziko vzniku intususcepce bylo hodnoceno v bezpečnostní studii, do níž bylo zahrnuto 63225 subjektů. Ve skupině dostávající Rotarix nebylo oproti skupině dostávající placebo zvýšené riziko vzniku intususcepce. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI: Protektivní účinnost: V klinických zkouškách byla prokázána účinnost proti gastroenteritidě způsobené nejběžnějšími rotavirovými genotypy G1P8, G2P4, G3P8, G4P8 a G9P8. Navíc byla prokázána účinnost proti vzácným rotavirovým genotypům G8P4 (závažná gastroenteritida) a G12P6 (jakákoliv gastroenteritida). Tyto kmeny cirkulují po celém světě.** V klinické studii byl hodnocen Rotarix podávaný podle různých schémat (2, 3 měsíce; 2, 4 měsíce; 3, 4 měsíce; 3, 5 měsíců) na 4000 subjektech. Po dvou dávkách Rotarixu byla protektivní účinnost vakcíny proti jakékoli rotavirové gastroenteritidě 87,1 % (95 % IS: 79,6; 92,1), proti závažné rotavirové gastroenteritidě 95,8 % (95 % IS: 89,6; 98,7), proti rotavirové gastroenteritidě vyžadující lékařskou péči 91,8 % (95 % IS: 84; 96,3) a proti rotavirové gastroenteritidě vyžadující hospitalizaci 100 % (95 % IS: 81,8; 100). **FARMAKOLOGICKÉ ÚDAJE: Inkompatibility:** Rotarix nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 3 roky. Vakcína se má použít ihned po otevření. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Nepodávejte injekčně. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A):** EU/1/05/330/001; EU/1/05/330/002; EU/1/05/330/003; EU/1/05/330/004. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE:** 21. 2. 2006. **DATUM REVIZE TEXTU:** 16. 11. 2012. Přípravek je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku se prosím seznamte s úplnou informací o přípravku, kterou najdete v Souhrnu údajů o přípravku na: [www.gskcompendium.cz](http://www.gskcompendium.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 hláste také na [cz.safety@gsk.com](mailto:cz.safety@gsk.com). Verze SPC platná ke dni 12. 4. 2013.

# Myslete na ochranu proti HEPATITIDĚ A včas!



Nabídněte rodičům očkování dětí před nástupem do kolektivu.

**Havrix**<sup>TM</sup>  
**720 JUNIOR**  
Vakcína proti hepatitidě A

**AKCE** VÝRAZNÁ ÚSPORA NA OČKOVÁNÍ PROTI HEPATITIDĚ A od 1. 4. do 30. 6. 2013

**SLEVA 20 %**  
OD VÝROBCE NA VAKCINU  
HAVRIX JUNIOR\*



**MOŽNÝ PŘÍSPĚVEK**  
POJIŠŤOVEN AŽ DO VÝŠE  
**1 500 Kč\*\***

\* Sleva 20% je poskytnuta na vakcínu Havrix 720 Junior Monodose na úrovni výrobce a je platná v období od 1. 4. do 30. 6. 2013 nebo do vyprodání zásob.

\*\* Výše příspěvku se může u jednotlivých zdravotních pojišťoven lišit. O přesné výši se informujte přímo v konkrétní pojišťovně.

## ZKRÁCENÉ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

**NÁZEV PŘÍPRAVKU:** Havrix 1440 a Havrix 720 Junior monodose, injekční suspenze. Vakcína proti hepatitidě A inaktivovaná adsorbovaná. **SLOŽENÍ:** Jedna dávka vakcíny Havrix 1440 (1 ml) obsahuje virus hepatitidy A inaktivovaný 1440 ELISA jednotek, Havrix 720 Junior monodose obsahuje virus hepatitidy A inaktivovaný 720 ELISA jednotek formaldehydem inaktivovaný virus hepatitidy A je adsorbovaný na hydroxid hlinitý, celkem: 0,50 miligramů Al<sub>3+</sub>. **KLINICKÉ ÚDAJE:** **Indikace:** Vakcína Havrix je indikována k aktivní imunizaci proti infekci vyvolané virem hepatitidy A (HAV) u jedinců vystavených riziku nákazy HAV. V oblastech s nízkou až střední prevalencí hepatitidy A je vakcína Havrix doporučována především osobám, které jsou nebo budou ve zvýšeném riziku infekce virem hepatitidy A. Vakcína Havrix nevyvolává ochranu proti infekční hepatitidě způsobené virem hepatitidy B, hepatitidy C, hepatitidy E ani proti dalším patogenům vyvolávajícím jaterní infekce. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí a mladiství od 16 let výše – k základnímu očkování podává jedna dávka vakcíny Havrix 1440 (1,0 ml suspenze). Děti a mladiství od 1 roku do 15 let (včetně) – k základnímu očkování se podává jedna dávka vakcíny Havrix 720 Junior monodose (0,5 ml suspenze). Pro mladistvé až do 18 let (včetně) je přijatelné podání jedné dávky vakcíny Havrix 720 Junior monodose. **K zabezpečení dlouhodobé ochrany (nejméně na dobu 25 let) po základním očkování vakcínou Havrix 1440, nebo vakcínou Havrix 720 Junior monodose se doporučuje podat posilovací dávku kdykoli v době od 6 měsíců do 5 let, přednostně mezi 6. a 12. měsícem po první dávce.\*** **Způsob podání:** Vakcína je určena pro intramuskulární aplikaci. Dospělým a dětem se podává do deltoidní oblasti, malým dětem do anterolaterální strany stehna. Vakcína se nemá podávat do gluteální oblasti. Vakcína Havrix v žádném případě nesmí být podána intravenózně. Osobám s trombocytopenií nebo poruchami srážlivosti krve se musí vakcína Havrix podávat opatrně, neboť u nich po intramuskulární aplikaci může dojít ke krvácení. Na místo vpichu, má proto být na dobu nejméně 2 minut přiložen tlakový obvaz (bez mnutí). **Kontraindikace:** Vakcína Havrix nesmí být aplikována jedincům se známou přecitlivělostí na kteroukoliv složku nebo jedinecům, u nichž se po předchozím očkování vakcínou Havrix projevily známky přecitlivělosti. **Zvláštní upozornění:** Podobně jako u jiných vakcín i očkování vakcínou Havrix by mělo být odloženo u jedinců trpících závažným akutním horečnatým onemocněním. Mírná infekce není kontraindikací očkování. Vzhledem k délce inkubační doby hepatitidy A je možné, že očkováná osoba by mohla být v průběhu očkování již nositelem infekce. V takových případech není známé, zda očkování přípravkem Havrix ochrání proti rozvoji hepatitidy A. U hemodialyzovaných pacientů a osob s poškozeným imunitním systémem se po jedné dávce vakcíny Havrix nemusí docílit odpovídajícího titru anti-HAV. Může tak u nich být nutné podat další dávky vakcíny. Podobně jako u všech jiných injekčních vakcín musí být pro případ, že se po aplikaci vakcíny Havrix vzácně vyvine anafylaktická reakce, okamžitě

dostupná lékařská pomoc. Z tohoto důvodu je nutné, aby byla očkována osoba 30 minut po očkování pod dohledem lékaře. Vakcína může být podána HIV pozitivním osobám. Séropozitivita proti hepatitidě A není kontraindikací očkování. Podobně jako u jakékoliv injekční aplikace se může po podání vakcíny Havrix nebo i před ní vyskytnout vazovagální synkopa jako psychogenní reakce na injekční jehlu. Je důležité zajistit, aby při ev. mdlobě nedošlo k úrazu. **Interakce:** Vzhledem k tomu, že Havrix je inaktivovaná vakcína, je nepravděpodobné, že by současné podání s jinou inaktivovanou vakcínou vedlo k ovlivnění imunitní odpovědi. **Současné podání vakcíny proti břišnímu tyfu, žluté zimnici, choleře (injekční vakcína) nebo tetanu neovlivňuje imunitní odpověď na vakcínu Havrix\*.** Současné podání imunoglobulinů neovlivňuje ochranný účinek vakcíny. Pokud je nezbytné současné podání více vakcín nebo imunoglobulinů najednou, přípravky musí být podány rozdílnými injekčními stříkačkami a jehlami do odlišných míst. **Nežádoucí účinky:** Bezpečnostní profil u uvedených níže je podložen údaji získanými od více než 5300 subjektů. Mezi velmi časté nebo časté nežádoucí účinky patří: snížená chuť k jídlu, podrážděnost, bolest hlavy, ospalost, gastrointestinální symptomy (jako průjem, nevolnost, zvracení), bolest a zarudnutí v místě vpichu injekce, únava, otok v místě vpichu injekce, malátnost, horečka (37,5 °C), reakce v místě vpichu (jako je zatvrdnutí). **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI:** Obsahuje stopové množství neomycin-sulfátu (Havrix 720: méně než 10 ng a Havrix 1440: méně než 20 ng). **Inkompatibilita:** Vakcína Havrix nesmí být smíchána s jinými vakcínami ani s imunoglobuliny v těžce injekční stříkačce. **Doba použitelnosti:** 3 roky. Zvláštní opatření pro uchování: Vakcína musí být uchovávána při teplotě od +2 °C do +8 °C a chráněna před světlem. Pokud vakcína zmrzne, musí být znehodnocena. Havrix je bílá opalescentní suspenze. Během uchování se může vytvořit jemná bílá usazenina s bezbarvým supernatantem. Před aplikací vakcíny je nutné obsah lahviček nebo stříkaček protřepat. Před použitím musí být vakcína vizuálně zkontrolována na přítomnost cizorodých částic a na netypické změny vzhledu. Při jakémkoliv vizuálně zjištěném odchylce musí být vakcína vyřazena. **Druh obalu a velikost balení:** Havrix 720 Junior Monodose 1 × 0,5 ml v předplněné stříkačce, Havrix 1440 1 × 1 ml v předplněné stříkačce. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgique. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** Havrix 1440: 59/691/96-C, Havrix 720 Junior monodose: 59/690/96-C. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE:** 13. 11. 1996/4. 7. 2012. **DATUM REVIZE TEXTU:** 4. 7. 2012. Verze SPC platná ke dni 15. 3. 2013. Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci pro předepisování najdete v Souhrnu údajů o přípravku nebo se obraťte na zastoupení společnosti: GlaxoSmithKline s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4, www.gsk.cz. Případné nežádoucí účinky nám prosím nahláste na cz.safety@gsk.com. \* Prosim všimněte si změn v SPC.