

## Z OBSAHU

### ■ **STUDIE PŘIJATELNOSTI INTRADERMÁLNÍHO OČKOVÁNÍ PROTI CHŘIPCE VAKCÍNOU IDflu® V SEZÓNĚ 2010/2011 V ČESKÉ REPUBLICCE**

Očkování je neúčinnější medicínská intervence proti sezónní chřipce. I když existuje široká škála různých vakcín proti chřipce, proočkovanost zůstává dokonce i v horních věkových kohortách nízká. Negativním příkladem je právě Česká republika.

### ■ **NÁKLADOVÁ EFEKTIVITA OČKOVÁNÍ VAKCÍNOU ROTARIX V ČESKÉ REPUBLICCE**

Úvod: Tak jako v jiných zemích i v ČR se uvažuje o úhradě vakcinace proti rotavirové gastroenteritidě (RV-G) z veřejných zdrojů. Proto je nezbytné provést farmakoekonomickou studii, která by poskytla Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv podklady pro zhodnocení, zda je účelné hradit takový vakcinační program.

### ■ **SPALNIČKY – EPIDEMIOLOGIE A OČKOVÁNÍ**

Spalničky jsou vysoce nakažlivé exantémové infekční onemocnění. I přes existenci vakcinačních programů představují stále významný celosvětový zdravotnický problém. V Evropě jsou v posledních letech v různých zemích hlášeny epidemie tohoto onemocnění, které jsou spjaty s nahromaděním vnímavých osob z důvodu nízké proočkovanosti.

### ■ **IMPORTOVANÉ PŘÍPADY BŘIŠNÍHO TYFU - MOŽNOSTI LÉČBY A PREVENCE**

Břišní tyfus je systémové horečnaté onemocnění vyvolané bakterií *Salmonella Typhi*. Ve vyspělých zemích se vyskytují téměř výhradně importované případy infekce. Endemicky se nákaza vyskytuje zejména na indickém subkontinentu, v jihovýchodní Asii, Africe, Střední a Jižní Americe.

#### **INDEXED IN:**

Embase  
Scopus

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

# Nimenrix™

Konjugovaná vakcína proti meningokokům skupin A, C, W<sub>135</sub> a Y



## Nabídněte širší ochranu dětí již od 12 měsíců věku proti invazivním meningokokovým onemocněním<sup>1</sup>

**Nimenrix™ je první a jediná konjugovaná vakcína proti séro skupinám A, C, W<sub>135</sub> a Y schválená v Evropě pro použití již od 12 měsíců věku<sup>1</sup>**

### Zkrácená informace o léčivém přípravku Nimenrix™

**Nimenrix™** prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem v předplněné injekční stříkačce. Konjugovaná vakcína proti meningokokům skupin A, C, W-135 a Y. **Složení:** Po rekonstituci 1 dávka (0,5 ml) obsahuje: *Neisseria meningitidis* A polysacharidum 5 µg, *Neisseria meningitidis* C polysacharidum 5 µg, *Neisseria meningitidis* W-135 polysacharidum 5 µg, *Neisseria meningitidis* Y polysacharidum 5 µg. Antigeny konjugovány na proteinový nosič tetanický toxoid 44 µg. **Terapeutické indikace:** Nimenrix™ je indikován k aktivní imunizaci osob od 12 měsíců věku a starších proti invazivnímu meningokokovému onemocnění způsobenému *Neisseria meningitidis* skupiny A, C, W-135 a Y. **Dávkování a způsob podání:** Nimenrix se má podávat v souladu s dostupnými oficiálními doporučeními. Základní očkování: K imunizaci se používá jedna dávka 0,5 ml rekonstituované vakcíny. Přeočkování: Nimenrix™ lze podat jako druhou (booster) dávku subjektům, které byly dříve očkovány obyčejnou polysacharidovou meningokokovou vakcínou. Nutnost podání druhé dávky u osob primárně očkovaných vakcínou Nimenrix™ nebyla dosud stanovena. Bezpečnost a účinnost vakcíny Nimenrix™ u dětí mladších 12 měsíců nebyla dosud stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje týkající se osob ve věku > 55 let. Imunizace se provádí pouze intramuskulární injekcí, nejlépe do deltového svalu. U dětí ve věku 12 až 23 měsíců lze vakcínu rovněž aplikovat do anterolaterální strany stehna. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Nimenrix™ se nesmí za žádných okolností podávat intravaskulárně, intradermálně ani subkutánně. Podle zásad správné klinické praxe předchází očkování zhodnocení anamnézy (zejména s ohledem na předchozí očkování a možný výskyt nežádoucích účinků) a klinické vyšetření. Pro případ vzácné anafylaktické reakce po podání vakcíny musí být vždy k dispozici příslušná lékařská péče a dohled. Očkování vakcínou Nimenrix™ je třeba odložit u osob trpících závažným akutním horečnatým onemocněním. Lehká infekce, jako je např. nachlazení, by neměla být důvodem k odložení očkování. Během jakéhokoli očkování, nebo dokonce před ním, může dojít zejména u dospívajících v důsledku psychogenní reakce na injekční jehlu k synkopě (mdlobě). Je důležité přijmout příslušná opatření, aby při mdlobách nedošlo k poranění. Nimenrix™ je třeba podávat s opatrností osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou krevní srážlivosti, protože po intramuskulární aplikaci může dojít u těchto osob ke krvácení. Nimenrix™ poskytuje ochranu pouze proti *Neisseria meningitidis* skupiny A, C, W-135 a Y. Tato vakcína nechrání proti žádným jiným skupinám *Neisseria meningitidis*. K vyvolání protektivní imunitní odpovědi nemusí dojít u všech očkovaných osob. Lze očekávat, že u pacientů léčených imunosupresivou nebo u pacientů s imunodeficiencí nemusí dojít k vyvolání odpovídající imunitní odpovědi. Ačkoli po očkování vakcínou Nimenrix™ bylo pozorováno zvýšení koncentrace protilátek proti tetanickému toxoidu (TT), přípravek Nimenrix™ nenahrazuje očkování proti tetanu. Podávání vakcíny Nimenrix™ společně s vakcínou obsahující TT, nebo jeden měsíc před jejím podáním během druhého roku života nemělo vliv na odpověď na TT ani významně neovlivnilo bezpečnost. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Nimenrix™ lze podávat společně s jakoukoli z následujících očkovacích látek: vakcíny proti hepatitidě A (HAV) a hepatitidě B (HBV), vakcína proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (MMR), vakcína proti spalničkám, příušnicím a planým neštovicím (MMRV), desetivalentní pneumokoková konjugovaná vakcína nebo neadjuvovaná vakcína proti sezónní chřipce. Nimenrix™ lze rovněž podávat společně s kombinovanými vakcínami proti záškrtu, tetanu a černému kašli (acelulární pertuse) během druhého roku života, včetně kombinace vakcín DTaP s vakcínou proti hepatitidě B, dětské obrně (inaktivovaná vakcína) nebo *Haemophilus influenzae* typu b, jako je vakcína DTaP-HBV-IPV/Hib. Kdykoli je to možné, mají se vakcína Nimenrix™ a vakcína obsahující TT, jako je např. vakcína DTaP-HBV-IPV/Hib, podávat společně, nebo je třeba přípravek Nimenrix™ podat alespoň jeden měsíc před podáním vakcíny obsahující TT. Pokud se vakcína Nimenrix™ podává spolu s jinou injekční vakcínou, je třeba vakcíny aplikovat do různých míst. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nimenrix™ by se měl v těhotenství a při kojení použít pouze pokud možná výhody převáží možná rizika. Studie se zvířaty nenaznačují na přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na fertilitu. **Nežádoucí účinky:** Ve všech věkových skupinách byly nejčastěji hlášenými lokálními nežádoucími účinky po očkování bolest, zarudnutí a otok. Ve věkových skupinách 12–23 měsíců a 2–5 let byly nejčastěji hlášené celkové nežádoucí účinky po očkování bolest hlavy, únava, gastrointestinální příznaky a horečka. Dalšími hlášenými nežádoucími účinky byly nespavost, pláč, svědění, vyrážka, myalgie, bolest končetin, malátnost, hematoma v místě vpichu injekce, reakce v místě vpichu injekce (včetně indurace, svědění, zteplání a necitlivosti). **Doba použitelnosti:** 3 roky. Po rekonstituci musí být vakcína použita okamžitě. Chemická a fyzikální stabilita byla nicméně po rekonstituci prokázána po dobu 24 hodin při teplotě do 30 °C. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Druh obalu a velikost balení:** Prášek v injekční lahvičce (sklo typu I) se zátkou (butylová pryž) a rozpouštědlo v předplněné injekční stříkačce se zátkou (butylová pryž). Velikost balení 1 a 10, s jehlami nebo bez jehel. Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie **Registrační číslo(a):** EU/1/12/767/001-004. **Datum první registrace:** 20. 4. 2012. **Datum revize textu:** 20. 4. 2012. Verze SPC platná ke dni 22. 6. 2012. Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci pro předepisování najdete v Souhrnu údajů o přípravku nebo se obraťte na adresu společnosti: GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444, www.vakciny.cz, www.gsk.cz. Případné nežádoucí účinky nám prosím nahlaste na cz.safety@gsk.com.



## Vakcinologie

### Vaccinology

Ročník (Volume) 6, 2012, číslo (Number) 3

#### 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

#### International Editorial Board Members

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

#### Vydavatel (Publisher)

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

#### Periodicita (Periodical)

Čtvrtletník (Quarterly)

#### Korektury (Copy Editor)

Pavína Špačková  
www.korektury.org

#### Grafická úprava (DTP)

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

#### Adresa redakce a obchodního oddělení

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

#### Tisk (Printed by)

Durabo

#### Distribuce (Distributed by)

Česká pošta, s.p.  
Praktickým lékařům, pediatrům a dalším  
odborníkům zabývajícím se očkováním zdarma  
Roční předplatné je 320 Kč + 14 % DPH

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

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

Rukopis byl předán do tisku 16. 7. 2012.

Časopis je indexován v Embase a Scopus.

Časopis je excerbován 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 nenese odpovědnost za údaje a názory  
autorů jednotlivých článků.

Současně si redakce vyhrazuje právo na drobné  
stylistické úpravy článků.

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým  
souhlasem redakce.

Vážení čtenáři, kolegové a kolegyně,

očkování se opět dostalo do záběru masmédií, tentokrát v negativním slova smyslu. Liga lidských práv se totiž rozhodla, že s očkováním zúčtuje jednou provždy a poukáže na zkorumpovanost osob, které se o očkování v českých podmínkách zajímají a organizují ho. Konkrétní osoby byly nepochybně pouze klamnými terči, cílem je zdiskreditovat očkování jako takové a nejlépe ho zcela zrušit. Nemá smysl detailně analyzovat publikovanou práci výše uvedené organizace, poněkud překvapuje pouze vysoká chybovost textu zpracovaného za nadační prostředky. Díky tomuto veledílu se dostala ne vlastní zásluhou do středu pozornosti i Národní imunizační komise (NIKO).

Kromě objevných výkřiků o různých konfliktech zájmů, které jsou zcela veřejně dostupné u každé zahraniční publikace a řady jiných nesmyslů, vedl mne přesto tento útok k určitému zamýšlení, jestli vše děláme dobře nebo nikoliv. Podíváme-li se do zahraničí a budeme-li hledat paralelu ve zde existujících orgánech, zjistíme, že v naprosté většině případů je imunizační komise na ministerstvu zdravotnictví zcela nezávislá a vytváří doporučení, která ministerstvo zdravotnictví bere zcela vážně. V našich podmínkách existuje celá řada různých orgánů a komisí, které připravují doporučení, avšak nikdo je nebere příliš v potaz. Aby komise měla dostatečnou váhu, byl zvolen model přímé účasti zástupců ministerstva. To má řadu výhod, zejména v mnohem vyšší schopnosti závěry realizovat, ovšem na druhé straně jsou některá doporučení ne výhradně odborná, ale někdy i poněkud politická.

Aktuálním problémem je neřešení situace kolem hlavního hygienika. Buď je vinen, a v tomto případě by měl být nalezen promptně nástupce, anebo vinen není, a pak by se měl vrátit. Pikantní je i otázka konfliktu zájmů jednotlivých členů. Pokud bychom přistoupili na rétoriku Ligy, pak je v konfliktu každý, kdo byl v jakémkoliv kontaktu s farmaceutickým průmyslem. Je však třeba říci, že buď budeme mít komisi složenou z odborníků, kdy konflikt bude jasně deklarován a specifikován, nebo budeme mít komisi sice nezávislou, ale pololaickou. Neexistence jakékoliv vazby na farmaceutický průmysl je totiž z logiky oborové specifiky prakticky nemožná.

Nedávno jsem obdržel pozvání státí se expertem pro vakcíny Evropské lékové agentury a světa, div se, dopředu byl popsán případný konflikt zájmů. Ten je překvapivě definován poměrně jednoduše. Expert nemůže vlastnit akcie farmaceutického průmyslu a nesmí mít přímý finanční profit z jakéhokoliv finančního vztahu s ním. Pro mnohé možná překvapivě může jet na kongres, který mu hradí farmaceutická firma, může provádět i klinické studie. Ne však jako jednotlivec, ale jako právnická osoba. Je věcí kultury, že každý by měl svůj případný konflikt veřejně deklarovat, a tam, kde je tento konflikt ve vazbě na konkrétní body programu, o těchto bodech nehlasovat. Věřme, že i zde zvítězí nakonec zdravý rozum a výsledný systém bude funkční.

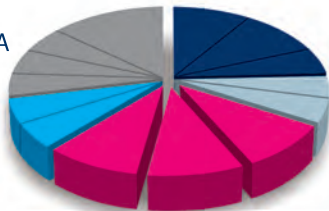
Za redakční radu

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

# INVAZIVNÍ PNEUMOKOKOVÁ ONEMOCNĚNÍ (IPO) *v roce 2011<sup>4</sup>*

Distribuce sérotypů *S. pneumoniae*, které způsobily IPO u dětí do 5 let věku v ČR v roce 2011<sup>4</sup>

- 15A, 15C, 24F, 25A
- 15B, 17F
- 14, 18C, 23F
- 1, 7F
- 3, 6A, 19A



Graf adaptován dle publikovaných dat SZÚ, 2012.<sup>4</sup>

- **Sérotypy 3, 6A a 19A** způsobily v roce 2011 v České republice **28,6 % IPO** u dětí ve věku do 5 let.<sup>4</sup>
- Sérotypy 3, 6A a 19A pokrývá z konjugovaných vakcín **pouze Prevenar 13.**<sup>1,2,3</sup>
- **Sérotyp 3** je v současné době **nejčastější příčinou IPO v celé populaci ČR** (44 případů v roce 2011).<sup>4</sup>

## Prevenar 13

nejširší pokrytí sérotypů ze všech pneumokokových konjugovaných vakcín<sup>1,2,3</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 sérotypů 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). **Indikace:** Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění, pneumonie a akutní otitis media, vyvolaných *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 5 let. Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění způsobených *Streptococcus pneumoniae* u dospělých ve věku 50 let a starších. **Dávkování:** Imunizační schémata přípravku Prevenar 13 by měla být založena na oficiálních doporučeních. **Kojenci ve věku 6 týdnů – 6 měsíců:** Tři dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. První dávka se obvykle podává ve věku 2 měsíců. Čtvrtou dávku se doporučuje podat ve věku 11 až 15 měsíců. **Dříve neočkovaní kojenci a děti ve věku ≥ 7 měsíců:** Kojenci ve věku 7 – 11 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 1 měsíc mezi nimi. Třetí 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 – 5 let: Jedna samostatná dávka 0,5 ml. **Očkovací schéma pro Prevenar 13 u kojenců a dětí dříve očkovaných přípravkem Prevenar (7valentní) (Streptococcus pneumoniae sérotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F):** Kojenci a děti, u nichž bylo očkování zahájeno přípravkem Prevenar, mohou být převedeni na Prevenar 13 v kterémkoli stadiu očkování. Malé děti (ve věku 12–59 měsíců) očkované přípravkem Prevenar (7 valentní) v kompletním schématu. Malé děti, které byly kompletně imunizované přípravkem Prevenar (7 valentní), 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 (7 valentní). **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 použití 23valentní pneumokokové 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 (*m. musculus vastus lateralis*) u kojenců nebo deltový sval horní části paže u malých dětí. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na jiných vakcín i aplikace přípravku Prevenar 13 má být odložena u jedinců trpících akutním závažným alergickým 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:** Prevenar 13 může být podáván současně s jinými dětskými vakcínami podle doporučených očkovacích schémat. 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 13 valentního konjugátu u těhotných žen. Není známo, zda je pneumokokový 13valentní konjugát vyřizován do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u dětí patřily reakce v místě očkování, horečka, podrážděnost, nechuť k jídlu, 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 pravděpodobně vzhledem ke způsobu balení v předplněné injekční stříkačce. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Chraňte před mrazem. **Balení:** 0,5 ml injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce s pistovou zátkou a ochranným krytem hrotu. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Wyeth Lederle Vaccines S.A. Pleinlaan 17 Boulevard de la Plaine 1050 Brussel – Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/09/590/001-6. **Datum poslední revize textu:** 19.3.2012. 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. Před předepsáním se, prosím, seznámte s úplnou informací o přípravku.

# Prevenar 13

Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13valentní, adsorbovaná)

Reference: 1. SPC Prevenar 13. 2. SPC Synflorix. 3. SPC Prevenar. 4. Motilová J, Beneš Č, Kozáková J, Křížová P. Invazivní pneumokoková onemocnění v České republice v roce 2011. Zprávy ČEM (SZÚ, Praha) 2012; 21(2): 51–58.

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™



PRV-2012.01.104

**EDITORIAL** ..... 95**PŮVODNÍ PRÁCE (ORIGINAL PAPERS)**

Studie přijatelnosti intradermálního očkování proti chřipce vakcínou IDflu® v sezóně 2010/2011 v České republice  
 Acceptability study of IDflu® intradermal vaccination against flu in the 2010/2011 season in the Czech Republic  
*prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.* ..... 98

Nákladová efektivita očkování vakcínou Rotarix v České republice  
 Cost-effectiveness of Rotarix vaccination in the Czech Republic  
*MUDr. Michal Prokeš, doc. MUDr. Petr Pazdiora, PharmDr. Josef Suchopár* ..... 103

**PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEW)**

Spalničky – epidemiologie a očkování  
 Measles – epidemiology and vaccination  
*MUDr. Jan Smetana, Ph.D., doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D., MUDr. Pavel Kosina, Ph.D.,  
 prof. MUDr. Miroslav Špliňo, DrSc., prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.* ..... 109

**KAZUISTIKA (CASE REPORT)**

Importované případy břišního tyfu – možnosti léčby a prevence  
 Imported cases of typhoid fever – therapy and prevention  
*MUDr. František Stejskal, Ph.D., MUDr. Milan Trojánek* ..... 118

**AKTUALITY (CURRENT NEWS)**

Lidský virus imunodeficiency N typu (Francie – import z Kamerunu)  
 Human immunodeficiency virus – N type (France ex Cameroon)  
*prof. MUDr. Miroslav Špliňo, DrSc., RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.* ..... 125

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

Novinky ve vakcinologii  
 News in vaccinology  
*RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.* ..... 126

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

Zápis z jednání Národní imunizační komise (NIKO) konaného dne 11. 4. 2012 na Ministerstvu zdravotnictví ČR  
 Meeting report of the National Commission on Immunization (NIKO) held on 11 April 2012 at the Ministry of Health  
 ..... 129

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

Holandské imunizační schéma  
 The Netherlands immunization schedule ..... 131

**POKYNY PRO AUTORY (INSTRUCTIONS FOR AUTHORS)**

..... 132

**PORADNA (IMMUNIZATION COUNSELLING)**

*MUDr. Pavel Kosina* ..... 134

## Studie přijatelnosti intradermálního očkování proti chřipce vakcínou IDflu® v sezóně 2010/2011 v České republice

### Acceptability study of IDflu® intradermal vaccination against flu in the 2010/2011 season in the Czech Republic

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

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové,  
Fakultní nemocnice, Hradec Králové

#### Souhrn:

Očkování je nejúčinnější medicínská intervence proti sezónní chřipce. I když existuje široká škála různých vakcín proti chřipce, proočkovanost zůstává dokonce i v horních věkových kohortách nízká. Negativním příkladem je právě Česká republika. Intradermální očkování přináší určitou přidanou hodnotu díky využívaným odlišným imunologickým cestám a také psychologickým vlivem na osoby, které jsou stresovány používáním klasických jehel. IDflu® je dobře přijímána dospělými očkovanými i očkovacími. Poskytnutím další, dobře akceptované metody IDflu® může napomoci zvýšení proočkovanosti u dospělých proti sezónní chřipce.

**Klíčová slova:** přijatelnost, chřipka, IDflu® / Intanza®, intradermální, sezónní, trivalentní inaktivovaná, vakcína

#### Summary:

Vaccination is the most cost-effective medical intervention against seasonal influenza. A wide variety of different flu vaccines is available, nevertheless, the uptake of flu vaccines remains low even in upper age cohorts. The Czech Republic serves just as a negative example. Intradermal immunization provides some added value due to other immunological pathways used and also psychological impact for people being stressed with regular needles. IDflu® is well accepted by adult vaccinees and vaccine prescribers. By providing an additional, well-accepted method, IDflu® might help increase seasonal influenza vaccination rates in adults.

**Key words:** acceptability, influenza, IDflu® / Intanza®, intradermal, seasonal, trivalent inactivated, vaccine

*Vakcinologie 2012;6:98-102.*

Sezónní chřipka představuje značnou hrozbu pro veřejné zdraví s velkým socioekonomickým dopadem (1, 2). Celosvětově je chřipka zodpovědná za 3–5 milionů případů závažného onemocnění a kolem 250–500 tisíc úmrtí každý rok (3). Většina z nich je u vysoce rizikových skupin, včetně osob starších 65 let, dětí do 5 let věku, těhotných žen a osob s různými chronickými onemocněními a komplikacemi (3–7). Očkování je nákladově nejúčinnějším medicínským opatřením proti sezónní chřipce (8–11). Světová zdravotnická organizace v současné době doporučuje, aby do roku 2014/15 dosáhlo pokrytí očkováním 75 % starších dospělých a všech osob se specifikovanými komorbitami (12). Tento cíl byl oficiálně přijat v roce 2009 Evropskou unií. V poslední době se však zdá, že není zcela realistický. Světová zdravotnická organizace plánuje snížení tohoto obtížně realizovatelného

cíle, což však může být vzhledem k dosavadnímu intenzivnímu úsilí demotivující (13). Poněkud odlišná situace je ve Spojených státech, kde bylo očkování proti chřipce doporučeno pro všechny děti ve věku nad 6 měsíců od roku 2010 (14). Obecně se dá říci, že pokrytí očkováním proti chřipce však zůstává daleko pod těmito cíli. V evropských zemích v sezóně 2006/7 kolísala proočkovanost mezi 2 % a 82 % u dospělých nad 65 let věku a mezi 28 % a 75 % u rizikových skupin (15). Ve Spojených státech je pokrytí výrazně vyšší, a i u osob, které nejsou v riziku mezi 18–49 lety, dosahuje 28 % a u stejné věkové kategorie ale v riziku dosahuje 36 %. Ve vyšší kategorii 50–64 let stoupá na 45 % a nad 65 let věku dosahuje dokonce 68 % (16).

Nejčastěji je chřipka aplikována intramuskulární cestou, nedávnou novinkou je aplikace intradermální. Nejedná se o zcela

novou cestu, ale byl vyvinut nový intradermální aplikační systém. Tato mikroinjekční cesta aplikace využívá mikrojehlu o délce 1,5 mm, která umožňuje aplikovat 0,5 ml očkovací látky standardním způsobem do dermis. Stříkačka obsahuje zároveň kryt, který umožňuje po stlačení zakrytí vlastní jehly a zabrání tak případnému náhodnému poranění (17). Vlastní preparát byl uveden v Evropě v roce 2009 pod názvem IDflu® nebo Intanza® ve dvou formulacích v závislosti na věkové indikaci (18, 19). V České republice se používá výhradně název IDflu®. Pro kategorii 18–59 let se používá obsah 9 µg hemaglutininu a pro starší dospělé nad 60 let věku 15 µg hemaglutininu na každý vakcinační kmen. Ukázalo se, že 9 µg formulace není horší než standardní očkovací látka Vaxigrip, která se používá již více než 45 let a 15 µg formulace měla dokonce imunogenitu vyšší. Systémové

reakce u obou vakcín byly srovnatelné, místní reakce byly častější po intradermální aplikaci. Tato skutečnost se však předpokládala díky zvolené aplikační cestě (20-26). IDflu® (výrobce Sanofi Pasteur SA, Lyon, France) je trivalentní chřipková vakcína na bázi štěpeného virionu (19).

### Materiál a metodika

Jedná se o nekontrolovanou neintervenční observační multicentrickou studii, která se zabývala přijatelností vakcíny IDflu® v rutinní klinické praxi dospělými subjekty a zdravotníky poskytujícími tuto péči. Obdobná studie probíhala současně v Turecku. Vlastní survey v ČR byla provedena mezi 6. 10. a 10. 11. 2010. Studie byla uskutečněna v souladu s místními zákony a vyhláškami včetně Helsinské deklarace evropské direktivy pro ochranu dat 95/46/EC, svazek 9a a Národním farmakovigilančním systémem. Zúčastněná pracoviště (privátní lékaři) nabírala dobrovolníky v běžné populaci, ale i profesně specifické skupiny vojáků a příslušníků Ministerstva vnitra. Nebyla stanovena žádná omezení, která by se týkala urbanizace, poměru mezi pohlavími, socioekonomickým statusem, přítomností chronického onemocnění nebo jiných demografických faktorů. Každý očkovaný musel poskytnout písemný informovaný souhlas, aby mohl být očkován a zahrnut do studie. Kritéria pro vyloučení zahrnovala přecitlivělost k aktivním složkám či ostatním komponentám vakcíny. Očkování bylo oddáleno u očkovaných s vyšší teplotou či akutní infekcí. Subjekty ve věku 18–59 let byly očkovány IDflu® 9 µg a subjekty ≥ 60 let IDflu® 15 µg. Bezprostředně po očkování vyplnili všichni očkovaní dotazník, který sbíral demografická data a údaje o vnímání rizik onemocnění chřipkou, očkovací anamnézu ve vztahu k chřipce, spokojenost s intradermálním očkováním a preference očkování v příštím roce. Osm dnů poté byli očkovaní kontaktováni telefonem a byli opět požádáni o vyjádření preference na příští rok. Důvodem byl předpoklad, že by možné častější lokální reakce mohly vést k přehodnocení původního hodnocení a preference. Na konci studie byli podobně jako zahrnutí dobrovolníci požádáni o vyplnění obdobného dotazníku i očkující. Studie byla post-registrační, vakcína nebyla subjektům poskytnuta zdarma. Zahrnutí jedinci si sami hradili vakcínu či doplatek, aby tento faktor neovlivnil osobní preferenci.

Statistická analýza byla provedena s využitím software SAS verze 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Proměnné v jednotlivých kategoriích byly popsány procentem volby každé možné odpovědi. Chybějící data z procentuálních kalkulací byla vyloučena (27).

### Výsledky

Celkem bylo zahrnuto 1 012 subjektů, většinou mužů. Tento údaj může být částečně ovlivněn selekčním bias v podobě účasti dvou silových rezortů (Ministerstvo vnitra a obrany). Všechny subjekty byly očkovány v souladu s protokolem. Základní demografická data ukazuje tabulka 1.

Tab. 1 Demografická data

| Česká republika | IDflu® 9 µg |      | IDflu® 15 µg |      |
|-----------------|-------------|------|--------------|------|
|                 | n           | %    | n            | %    |
| Věk (roky)      | n = 845     |      | n = 167      |      |
| 18–49           | 693         | 82,0 | 0            | 0,0  |
| 50–59           | 152         | 18,0 | 0            | 0,0  |
| 60–74           | 0           | 0,0  | 120          | 71,9 |
| ≥75             | 0           | 0,0  | 47           | 28,1 |
| Pohlaví         | n = 845     |      | n = 165      |      |
| Mužské          | 677         | 80,1 | 88           | 53,3 |
| Ženské          | 168         | 19,9 | 77           | 46,7 |

Tab. 2 Odpovědi respondentů

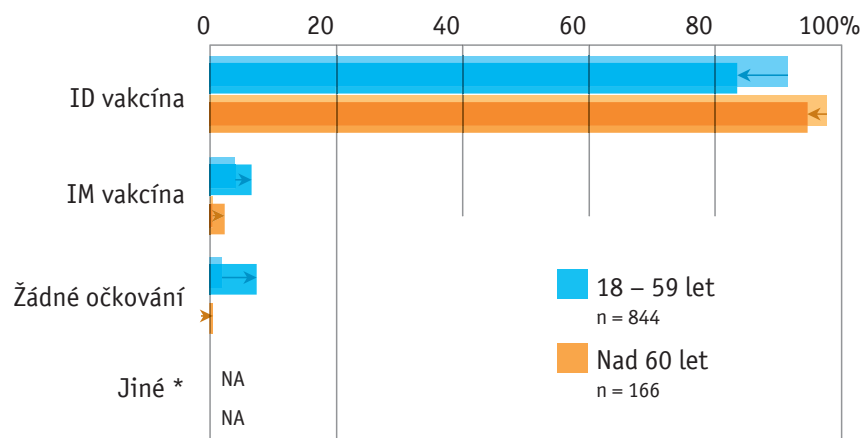
| Česká republika                                  | IDflu® 9 µg |      | IDflu® 15 µg |      |
|--|-------------|------|--------------|------|
|  | n           | %    | n            | %    |
| Cítíte se v riziku chřipky                       | n = 845     |      | n = 167      |      |
| Ano  | 564         | 66,7 | 149          | 89,2 |
| Ne   | 281         | 33,3 | 18           | 10,8 |
| Důvod pro vnímání tohoto rizika                  | n = 563     |      | n = 148      |      |
| Mám chronické onemocnění                         | 49          | 8,7  | 70           | 47,3 |
| Jsem v riziku díky vyššímu věku                  | 8           | 1,4  | 45           | 30,4 |
| Přicházím do kontaktu s mnoha lidmi              | 443         | 78,7 | 27           | 18,2 |
| V minulosti jsem měl chřipku                     | 63          | 11,2 | 6            | 4,1  |
| Důvod, proč se necítíte v riziku                 | n = 281     |      | n = 17       |      |
| Nemám chronické onemocnění                       | 88          | 31,3 | 8            | 47,1 |
| Jsem příliš mladý, abych byl v riziku            | 15          | 5,3  | 0            | 0,0  |
| Snažím se vyhnout přeplněným místům              | 10          | 3,6  | 4            | 23,5 |
| Spoléhám na svou přirozenou obranyschopnost      | 119         | 42,3 | 3            | 17,6 |
| Žiju zdravým způsobem                            | 49          | 17,4 | 2            | 11,8 |
| Kdo/co vás dnes motivovalo k očkování?           | n = 845     |      | n = 167      |      |
| Rada lékaře                                      | 425         | 50,3 | 96           | 57,5 |
| Rada zdravotní sestry                            | 11          | 1,3  | 7            | 4,2  |
| Rada lékárníka                                   | 6           | 0,7  | 0            | 0,0  |
| Rada rodinného příslušníka, přítele, kolegy      | 48          | 5,7  | 10           | 6,0  |
| Vlastní víra v důležitost očkování proti chřipce | 352         | 41,7 | 52           | 31,1 |
| Leták či prezentace v čekárně nebo v lékárně     | 3           | 0,4  | 2            | 1,2  |
| Jak často jste proti chřipce očkovaní (a)        | n = 844     |      | n = 167      |      |
| Každý rok  | 552         | 65,4 | 133          | 79,6 |
| Každé 2 roky                                     | 47          | 5,6  | 4            | 2,4  |
| Méně než každé 2 roky                            | 82          | 9,7  | 9            | 5,4  |
| V minulosti ne, toto je poprvé                   | 163         | 19,3 | 21           | 12,6 |

Většina očkovaných (viz tabulka 2) se cítila v riziku možného onemocnění chřipkou, celkem se jednalo o 66,7 % dospělých ve věku 18–59 let a 89,2 % bylo starších dospělých. Hlavním rizikovým důvodem byla přítomnost chronického onemocnění nebo riziko v souvislosti s vyšším věkem, na rozdíl od srovnatelné populace v Turecku, kde se jednalo dominantně o kontakt s mnoha dalšími lidmi. Pouhých 10,8 % starších dospělých a 33,3 % dospělých ve věku 18–59 let se necítilo v žádném riziku chřipky. Nejčastějším důvodem, proč se naopak dotázaní necítí v riziku, je spoléhání se na přirozené obranné mechanismy. Četnost každoroční vakcinace ve výši 65,4 %, respektive 79,6 % u obou těchto věkových skupin je dána skutečností, že lidé, kteří se očkují, se zpravidla očkují opakovaně. Hlavním důvodem pro očkování bylo doporučení lékaře u více než poloviny respondentů a druhým nejčastějším důvodem byla vlastní víra v důležitost očkování proti chřipce. Hlavním důvodem neočkování v uplynulém roce byl pocit neexistence osobního rizika onemocnění chřipkou. Nejúčinnějším připomenutím, kdy se dát očkovat, byla ve více než dvou třetinách případů informace od lékaře.

| Kdy jste naposled byl(a) očkován(a) proti chřipce   | n = 681 |      | n = 145 |      |
|---|---------|------|---------|------|
| Loni  | 566     | 83,1 | 135     | 93,1 |
| Předloni  | 55      | 8,1  | 5       | 3,4  |
| Před několika lety  | 50      | 7,3  | 3       | 2,1  |
| Nepamatuji si   | 10      | 1,5  | 2       | 1,4  |
| Hlavní důvod, proč jste nebyl(a) očkován(a) v minulém roce  | n = 289 |      | n = 30  |      |
| Neměl(a) jsem odvahu nechat se očkovat  | 11      | 3,8  | 7       | 23,3 |
| Mám strach z injekcí či jehel   | 9       | 3,1  | 5       | 16,7 |
| Bojím se nežádoucích účinků či možnosti onemocnět chřipkou po očkování  | 58      | 20,1 | 4       | 13,3 |
| Necítil jsem se v riziku chřipky  | 211     | 73,0 | 14      | 46,7 |
| Která z následujících možností se Vám jeví jako nejúčinnější cesta připomenutí budoucího očkování proti chřipce | n = 845 |      | n = 167 |      |
| Rada lékaře   | 546     | 64,6 | 114     | 68,3 |
| Korespondenční lístek, e-mail, SMS  | 117     | 13,8 | 23      | 13,8 |
| Upozornění od lékárníka   | 7       | 0,8  | 1       | 0,6  |
| Upozornění či rada přítelem či rodinou  | 42      | 5,0  | 7       | 4,2  |
| Články v médiích  | 37      | 4,4  | 15      | 9,0  |
| Žádná   | 96      | 11,4 | 7       | 4,2  |
| Jak jste byl(a) spokojen(a) s dnešním očkováním   | n = 845 |      | n = 167 |      |
| Velmi spokojen(a)   | 404     | 47,8 | 121     | 72,5 |
| Spokojen(a)   | 404     | 47,8 | 44      | 26,3 |
| Částečně spokojen(a)  | 22      | 2,6  | 2       | 1,2  |
| Nespokojen(a)   | 15      | 1,8  | 0       | 0,0  |
| Co je hlavním důvodem pro Vaši spokojenost?   | n = 825 |      | n = 166 |      |
| Injekce byla minimálně bolestivá  | 468     | 56,7 | 118     | 71,1 |
| Byl jsem přesvědčen krátkou a tenkou jehlou   | 37      | 4,5  | 10      | 6,0  |
| Očkovací proces byl rychlý  | 320     | 38,8 | 38      | 22,9 |
| Jiný důvod  | 2       | 0,2  | 0       | 0,0  |
| Příští rok budete zvažovat (v den očkování)   | n = 844 |      | n = 167 |      |
| Očkování tou samou vakcínou jako dnes   | 774     | 91,7 | 164     | 98,2 |
| Očkování nitrosvalovou vakcínou   | 23      | 2,7  | 3       | 1,8  |
| Žádné očkování  | 47      | 5,6  | 0       | 0,0  |
| Příští rok budete zvažovat (8 dnů po očkování)  | n = 844 |      | n = 166 |      |
| Očkování tou samou vakcínou jako před osmi dny  | 723     | 85,7 | 161     | 97,0 |
| Očkování nitrosvalovou vakcínou   | 57      | 6,8  | 4       | 2,4  |
| Žádné očkování  | 64      | 7,6  | 1       | 0,6  |

Výsledky byly získány z distribuovaných dotazníků. Procenta byla kalkulována jako  $100 \times (\text{počet v každé kategorii} [n] \div \text{počet dostupných odpovědí pro každou otázku} [n])$ .

**Graf 1** Preference pro příští chřipkovou sezónu (Česká republika)



Horní sloupec zobrazuje preferenci v den očkování, spodní 8 dní poté.

\* V některých zemích je možná i intranasální vakcinace. V ČR nikoliv, nikdo ji tedy nepreferoval.

Graf 1: Ukazuje preference vakcíny pro příští chřipkovou sezónu a tedy určitým způsobem spokojenost s vlastním očkováním bezprostředně a 8 dnů po vlastním očkování. Po 8 dnech je spokojenost mírně nižší, pravděpodobně ve vazbě na lokální reakce.

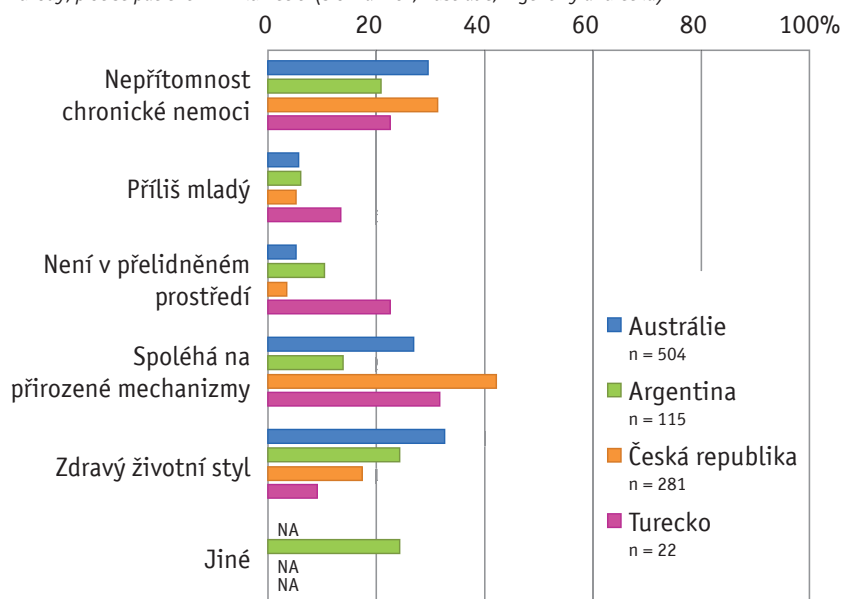
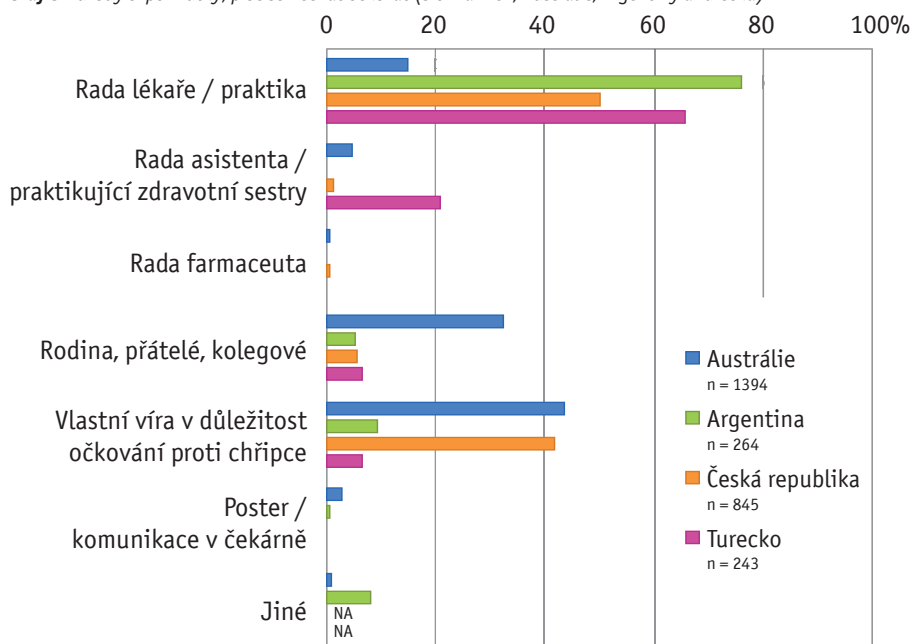
## Diskuze

Tato survey hodnotí přijatelnost prvního aplikačního systému s intradermální mikro-jehlou v běžné klinické praxi během chřipkové sezóny 2010/2011. Jak očkování, tak i očkující s velkou převahou upřednostnili intradermální aplikaci. Pokles spokojenosti mezi dnem očkování a 8. dnem po očkování není nijak dramatický a spokojenost zůstává nadále velmi vysoká. Důvodem představení nové intradermální formy aplikace vakcíny je snaha docílit minimálně stejné, ale i vyšší imunitní odpovědi a díky používané mikro-jehle snížit obavu očkovaného z aplikace klasické vakcíny do svalu a optické hrozby velké jehly. V České republice je obecně velmi nízká proočkovanost proti chřipce.

Porovnáním výsledků identických studií v různých zemích světa můžeme vystopovat řadu významných odlišností mezi jednotlivými zeměmi. Vysvětlení nízké proočkovanosti však zůstává nadále spekulativní a může se v něm uplatnit řada dalších ovlivňujících faktorů, jako jsou úhradové systémy, předsezónní kampaň ve veřejnoprávních prostředcích, obecně negativní vztah k očkování proti chřipce, vztah k pandemii a časový odstup od ní a mnohé další (23, 28, 29, 30). V grafu 2 uvádějí dobrovolníci, proč se vlastně v riziku necítí. Vztah k chronickým onemocněním je obdobný v Austrálii, Argentíně v Turecku i v České republice. Protektivní faktor mladého věku a pobyt v nepřelidněném prostředí je vnímán významně v Turecku ve srovnání s ostatními výše jmenovanými zeměmi. Průměrný Čech spoléhá na své přirozené obranné mechanismy a Australan na zdravý životní styl, a to 3,5násobně více než dobrovolník z Turecka (27, 28).

V grafu 3 vidíme pohnutky, které osoby ve studiích stimulovaly k očkování. Dominantní úlohu hraje praktický lékař v 50–76 % podle jednotlivých zemí. Výrazně se liší role praktika v Austrálii, kde jeho roli přebírá rodina, přátelé a známí, ale i vlastní víra v důležitost očkování proti chřipce (27). Ta hraje překvapivě podstatnou roli i v České republice.



**Graf 2** Důvody, proč se pacienti v riziku necítí (srovnání ČR, Austrálie, Argentiny a Turecka)

**Graf 3** Důvody či pohnutky, proč se nechat očkovat (srovnání ČR, Austrálie, Argentiny a Turecka)

**Tab. 3** Hodnocení předepisujícími / očkujícími

|                            | Austrálie<br>Očkující<br>N = 30 | Argentina<br>Očkující<br>N = 79 | ČR<br>Očkující<br>N = 28 | Turecko<br>Očkující<br>N = 18 | Belgie<br>Očkující<br>N = 105 |
|----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Spokojenost s ID očkovaním | 77 %                            | 90 %                            | 93 %                     | 94 %                          | 97 %                          |
| Preference ID vs. IM       | 70 %                            | 62 %                            | 71 %                     | 100 %                         | 88 %                          |

Tabulka 3 pak ukazuje rozdílné hodnocení intradermální vakcinace očkujícími. Preference intradermální aplikace kolísá až od nekritických 100 % v Turecku přes vysokých 88 % v Belgii po relativně nízkých 62 % v Argentině. Spokojenost je obecně mezi očkujícími velmi vysoká. S výjimkou Austrálie byla minimálně na úrovni 90 % (28-30).

### Závěr

IDflu® je intradermální vakcína, která navozuje dobrou imunogenitu srovnatelnou s běžnými chřipkovými vakcínami. U kategorie osob nad 60 let věku je imunogenita dokonce vyšší než u klasického podání intramuskulárně při šetrnější aplikaci.

Přijatelnost vakcíny IDflu® jak očkujícími

lékaři, tak očkovanými dospělými byla hodnocena nejen v několika studiích prováděných během klinického vývoje, ale i následně v klinické praxi. Během klinického vývoje této vakcíny byly především ve fázi III vyvinuty specifické dotazníky, které zjišťovaly případné výhody komfortní intradermální aplikace.

Již výsledky klinických studií ukazovaly na vysokou spokojenost očkovaných osob s intradermální aplikací. Poté, co se Intanza® či IDflu® 9 µg a 15 µg staly v různých zemích dostupné na trhu, bylo provedeno několik studií, které byly zaměřeny na zhodnocení přijatelnosti intradermální aplikace i v běžné klinické praxi. Tyto studie probíhaly v Argentině, Austrálii, Belgii, České republice či v Turecku a ukázaly vysokou preferenci pro intradermální podání a spokojenost s průběhem intradermálního očkování. Procento spokojených očkovaných u hodnotitelů subjektů s Intanza® / IDflu® 9 µg se pohybovalo mezi 96–98 % (96 % ČR) a u Intanza® / IDflu® 15 µg 98–99 % (99 % ČR).

Hlavním důvodem pro spokojenost byla minimálně bolestivá vakcinace s touto vakcínou. Očkovaní tuto preferenci vyjadřovali i v zájmu být očkovaní intradermálně i příští rok. I když je výskyt lokálních reakcí mírně vyšší než u klasické nitrosvalové aplikace, což je logické vzhledem k vpravení antigenů do povrchové vrstvy kůže, jsou tyto naprosto nezávažné a během 3–7 dnů vymizí.

U hodnocení očkujících lékařů byla hlavním pozitivním důvodem vysoká imunogenita a právě přijatelnost této formy pro pacienta. Očkující lékaři také vyjádřili názor, že intradermální forma by mohla zvýšit proočkovanost proti chřipce, která zejména v ČR zůstává žalostně nízká. Jestli se to podaří, ukáže až praxe.

Všechny tyto studie vykazaly vysokou přijatelnost intradermální aplikace vakcíny Intanza® / IDflu® a potvrdily hlášené zkušenosti očkovaných osob ve fázi III klinických studií.

**Poděkování patří sponzorovi studie – firmě Sanofi Pasteur, lékařům a zdravotním sestřím zúčastněných rezortů MZ, MO a MV a dobrovolníkům ochotným bezúplatně vyplnit předložený dotazník.**

## Literatura

1. van Essen GA, Palache AM, Forleo E, Fedson DS. Influenza vaccination in 2000: recommendations and vaccine use in 50 developed and rapidly developing countries. *Vaccine*. 2003;21(16):1780-5.
2. Monto AS. Seasonal influenza and vaccination coverage. *Vaccine*. 2010;28(suppl. 4):D33-44.
3. World Health Organization. Influenza (seasonal). Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/index.html>. Accessed October 6, 2011.
4. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003;289:179-86.
5. Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, et al. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA*. 2000;283:499-505.
6. Barker WH. Excess pneumonia and influenza associated hospitalization during influenza epidemics in the United States, 1970-78. *Am J Public Health*. 1986;76:761-5.
7. Barker WH, Mullooly JP. Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population. *Am J Epidemiol*. 1980;112:798-811.
8. Molinari NA, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML, et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine*. 2007;25:5086-96.
9. Xue Y, Kristiansen IS, de Blasio BF. Modeling the cost of influenza: the impact of missing costs of unreported complications and sick leave. *BMC Public Health*. 2010;10:724.
10. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med*. 1995;333:889-93.
11. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;284:1655-63.
12. World Health Organization. Resolution of the World Health Assembly WHA 56.19. Prevention and control of influenza pandemics and annual epidemics. 56th World Health Assembly, Geneva 2003.
13. The Council of the European Union. Council recommendation of 22 December 2009 on seasonal influenza vaccination. *Official Journal of the European Union*. 2009;L348:71-2.
14. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59:1-62.
15. Centers for Disease Control. Healthy People 2020 Summary of Objectives. Available from: <http://healthypeople.gov/2020/topicsobjectives2020/pdfs/Immunitization.pdf>. Accessed March 7, 2011.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Interim results: state-specific seasonal influenza vaccination coverage – United States, August 2009-January 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59:477-84.
17. Prausnitz MR, Mikszta JA, Cormier M, et al. Microneedle-based vaccines. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2009;333:369-93.
18. Laurent PE, Bonnet S, Alchas P, et al. Evaluation of the clinical performance of a new intradermal vaccine administration technique and associated delivery system. *Vaccine*. 2007;25:8833-42.
19. European Medicines Agency. Assessment report for IntanzaR. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000957/human\\_med\\_000842.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000957/human_med_000842.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&jsenabled=true). Accessed December 2, 2011.
20. Arnou R, Eavis P, Pardo JR, et al. Immunogenicity, large scale safety and lot consistency of an intradermal influenza vaccine in adults aged 18-60 years: Randomized, controlled, phase III trial. *Hum Vaccin*. 2010;6:346-54.
21. Arnou R, Icardi G, De Decker M, et al. Intradermal influenza vaccine for older adults: a randomized controlled multicenter phase III study. *Vaccine*. 2009;27:7304-12.
22. Beran J, Ambrozaitis A, Laiskonis A, et al. Intradermal influenza vaccination of healthy adults using a new microinjection system: a 3-year randomised controlled safety and immunogenicity trial. *BMC Med*. 2009;7:13.
23. Holland D, Booy R, De Looze F, et al. Intradermal influenza vaccine administered using a new microinjection system produces superior immunogenicity in elderly adults: a randomized controlled trial. *J Infect Dis*. 2008;198:650-8.
24. Leroux-Roels I, Vets E, Freese R, et al. Seasonal influenza vaccine delivered by intradermal microinjection: a randomised controlled safety and immunogenicity trial in adults. *Vaccine*. 2008;26:6614-9.
25. Guvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Talimatı. Directive for Practice of Health. Available from: <http://www.sgk.gov.tr/wps/portal/ESGK/GSS>. Accessed December 2, 2011.
26. Blank PR, Szucs TD. Increasing influenza vaccination coverage in recommended population groups in Europe. *Expert Rev Vaccines*. 2009;8:425-33.
27. Prymula R, Usluer G., Altinel S, Sichova R, Weber F. Acceptance and Opinions of Intanza/IDflu Intradermal Influenza Vaccine in the Czech Republic and Turkey. *Adv Ther*. 2012;1,1-12.
28. Eizenberg P, Booy R, Naser N, et al. Acceptance of Intanza® 9 µg intradermal influenza vaccine in routine clinical practice in Australia and Argentina. *Adv Ther*. 2011;28:640-9.
29. Reygrobellet C, Viala-Danten M, Meunier J, et al. Perception and acceptance of intradermal influenza vaccination: patient reported outcomes from phase 3 clinical trials. *Hum Vaccin*. 2010;6:336-45.
30. Arnou R, Frank M, Hagel T, et al. Willingness to vaccinate or get vaccinated with an intradermal seasonal influenza vaccine: a survey of general practitioners and the general public in France and Germany. *Adv Ther*. 2011;28:555-65.

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

## Nákladová efektivita očkování vakcínou Rotarix v České republice

## Cost-effectiveness of Rotarix vaccination in the Czech Republic

MUDr. Michal Prokeš<sup>1</sup>, doc. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.<sup>2</sup>, PharmDr. Josef Suchopár<sup>1</sup><sup>1</sup>Infopharm a.s., Praha, <sup>2</sup>Ústav epidemiologie Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni

## Souhrn:

**Úvod:** Tak jako v jiných zemích i v ČR se uvažuje o úhradě vakcinace proti rotavirové gastroenteritidě (RV-G) z veřejných zdrojů. Proto je nezbytné provést farmakoekonomickou studii, která by poskytla Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv podklady pro zhodnocení, zda je účelné hradit takový vakcinační program.

**Metodika:** Tato studie je provedena z perspektivy veřejného zdravotního pojištění. Předpoklady pro základní výpočet jsou následující: očkovány budou všechny nově narozené děti, vakcinace bude provedena Rotarixem, cena jedné dávky vakcíny bude 1 248,82 Kč, diskontace nákladů 3 %, vakcinace neušetří žádné náklady na zdravotní péči, s kolektivní imunitou nebude kalkulováno, snížená kvalita života bude počítána pouze u nemocného dítěte. Postup výpočtu: ztráta utilit způsobených RV-G byla odvozena ze zahraničních studií, poté byly utility převedeny na roky kvalitního života (QALY). Po zohlednění účinnosti Rotarixu jsme zjistili, kolik QALY bude pravděpodobně v ČR získáno plošnou vakcinací. Dále jsme provedli kalkulaci celkových nákladů na očkování a vypočetli, kolik nákladů bude třeba na získání 1 QALY.

**Výsledky:** Za těchto předpokladů činí cena jednoho QALY 1,091 milionu Kč, což je těsně pod horní hranicí hypotetické ochoty platit definované trojnásobkem hrubého domácího produktu (HDP) na obyvatele. Analýza senzitivity prokázala, že výsledek výpočtu je nejvíce závislý na ceně vakcíny, na způsobu hodnocení kvality života a na odhadu počtu RV-G v ČR v současnosti.

**Diskuze:** Vzhledem k tomu, že jsme při kalkulaci náklady na jedno QALY spíše přecenili (viz výčet předpokladů a analýza senzitivity), můžeme předpokládat, že vakcinace Rotarixem v ČR bude pravděpodobně nákladově efektivní.

**Klíčová slova:** Rotarix, rotavirové infekce, vakcinace, analýza nákladové užitečnosti

## Summary:

**Introduction:** Like in other countries, the reimbursement of vaccination against rotavirus gastroenteritis (RV-G) from public resources is being considered also in the Czech Republic. For this reason, it is necessary to conduct a pharmacoeconomic study to provide the State Institute for Drug Control with data needed for the evaluation of efficiency of the RV-G vaccination program.

**Methods:** This study has been performed from the perspective of public health funds. Base-case assumptions have been: All newborn children will be vaccinated, vaccination will be performed with Rotarix, the reimbursement of costs of one dose of vaccine will be 1 248.82 CZK, at a 3% discount rate, no health care costs will be saved by the vaccination, no herd immunity will be calculated and quality of life will be calculated only for sick children. Process of calculation: The loss of utilities caused by RV-G was derived from studies accomplished in other countries, thereafter, utilities were transformed into QALYs. After that, Rotarix efficacy was taken into consideration and the number of QALYs acquired by vaccination with Rotarix was calculated. Finally, the overall costs of vaccination and the costs per 1 QALY gained were calculated.

**Results:** Under these assumptions the costs of 1 Quality Adjusted Life Year (QALY) is 1.091 million CZK, which is just under the willingness to pay the threshold defined as triple per capita GDP in the Czech Republic. The sensitivity analysis demonstrated that the result was most sensitive to the cost of the vaccine, to the method by which the quality of life was established, and to the estimate of the number of RV-G in the Czech Republic at present.

**Discussion:** Considering that the cost of QALY in this study is probably overestimated (see assumptions and sensitivity analysis), it is possible to assume that the Rotarix vaccination in the Czech Republic is probably cost effective.

**Keywords:** Rotarix, rotavirus infection, vaccination, cost utility analysis

*Vakcinologie 2012;6:103-8.*

## Úvod

Rotavirová infekce je nejčastější příčinou závažné akutní gastroenteritidy u malých dětí po celém světě (1). Rotaviry jsou invazivní patogeny a působí více mechanizmy (2): Nedostatkem disacharidáz

působí malabsorpci laktózy, což vede k osmotickému průjmu. Na vzniku průjmu se zřejmě též podílí i produkce enterotoxinu, který indukuje sekreci tekutin a elektrolytů stěnou střeva. Rotaviry jsou vysoce kontagiózní, k nákaze stačí pouhých 10 virových

částic, zatímco počet rotavirů v 1 g stolice se udává až  $10^{12}$ . Rotavirová gastroenteritida (RV-G) má častěji závažnější průběh než jiné gastroenteritidy, častěji vede k závažné dehydrataci a k hospitalizaci (3-4), počty zemřelých dětí se odhadují na 600 tisíc

ročně (39 % všech úmrtí na průjmy u dětí do 5 let), a to zejména v rozvojových zemích. V rozvinutých zemích je počet úmrtí nižší, v Evropě se pohybuje kolem 230 ročně, v ČR k úmrtím dochází ojediněle v kojeneckém věku nebo u seniorů. RV-G prodělá alespoň jednou prakticky každé dítě do 5 let, nejpostiženějšími věkovými skupinami jsou děti mezi 6–23 měsíci (2). RV-G působí 28–52 % všech gastroenteritid u dětí do 5 let, dvě třetiny hospitalizací nebo vyšetření v nemocnici a jednu třetinu vyšetření praktickým lékařem pro gastroenteritidu (4).

Jediným účinným prostředkem k zamezení infekcí je vakcinace. V ČR jsou k dispozici dvě vakcíny proti RV-G, a to Rotarix a RotaTeq. Podrobné charakteristiky těchto vakcín se věnují ve svých sděleních Ambrožová (2) a Pazdiora (6). Protektivní účinnost zmíněných vakcín je velmi podobná, u očkovaných dětí během prvních dvou let od vakcinace Rotarix snížil četnost hospitalizací pro RV-G (7) v evropských zemích o 96 % (95% CI: 83,8–99,5 %) a RotaTeq (8) o 95,6 % (95% CI: 90,3–98,45 %). Na základě průkazů účinnosti obou vakcín se i v ČR začíná uvažovat o zavedení plošné vakcinace proti RV-G, která by byla hrazena z veřejných zdrojů. K 31. 12. 2009 bylo takové opatření zavedeno již ve 23 zemích světa, včetně Rakouska, Belgie, Lucemburska, Finska a Litvy (9). Protože pro stanovení úhrady léků ze zdravotního pojištění v ČR je třeba nejen průkazu účinnosti, ale také průkazu nákladové efektivity a dopadu na rozpočet zdravotních pojišťoven (10), sestavili jsme farmakoekonomickou studii pro vakcínu Rotarix. Tato studie přináší podklady pro odpověď na otázku, zda očekávané náklady zdravotních pojišťoven v ČR na očkování Rotarixem budou vyváženy dostatečnými přínosy na zdraví pojištěnců (nákladová efektivity). Hlediskem analýzy je tedy veřejné zdravotní pojištění. Nákladovou efektivity jsme zkalkulovali za předpokladu, že očkování v ČR bude prováděno po dobu 10 let s tím, že v každém roce bude proočkována populace nově narozených dětí. Přínosy tohoto očkování jsou kalkulovány v plné výši, přínos ve smyslu zachráněného života dítěte očkovaného během zmíněných 10 let je tedy oceněn 76 lety předpokládaného dožití. Vzhledem k tomu, že máme údaje o výskytu RV-G pouze pro děti do 5 let věku, kalkulujeme přínosy pouze pro tuto věkovou kohortu.

Tab. 1 Odhad počtu rotavirových infekcí za rok v ČR u jednotlivých typů onemocnění u dětí do 5 let

| Typ onemocnění RV-G            | Lehké případy | Středně těžké případy | Těžké případy |
|--------------------------------|---------------|-----------------------|---------------|
| Kategorie dle poskytnuté léčby | doma léčené   | návštěva lékaře       | hospitalizace |
| Počet onemocnění               | 118 816       | 29 704                | 3 713         |

Tab. 2 Utility u dětí s RV-G a výpočet ztráty QALY u jednoho dítěte a u všech dětí s RV-G v ČR

| Typ onemocnění RV-G                                       | Lehké případy<br>(doma léčené bez lékaře) | Středně těžké případy<br>(s návštěvou lékaře) | Těžké případy<br>(hospitalizované) |
|---|---|---|------------------------------------|
| Hodnoty utilit zdravotního stavu dítěte                   | 0,891                                     | 0,781   | 0,425                              |
| Ztráta utilit (1 minus hodnota utilit v předchozím řádku) | 0,109                                     | 0,219   | 0,575                              |
| Doba onemocnění (dny)*                                    | 4   | 8   | 11                                 |
| Doba onemocnění (roky)                                    | 0,0110                                    | 0,0219  | 0,0301                             |
| Ztráta QALY u 1 pacienta                                  | 0,0012                                    | 0,0048  | 0,0173                             |
| Ztráta QALY u všech pacientů (viz Tab. 1)                 | 141,93                                    | 142,58  | 64,34                              |

\* podle Goosens et al., 2008 (13)

### Metodika

Studii jsme vypracovali následujícím postupem:

**Krok 1 - kalkulace přínosů očkování proti RV-G:** Jako jednotku přínosu očkování jsme použili univerzální ukazatel kvality života jeden rok kvalitního života (QALY, neboli Quality Adjusted Life Year). Přínos 1 QALY znamená 1 rok získaného kvalitního života bez fyzického nebo psychického handicapu (utrpení). Nejprve jsme vypočetli, kolik QALY v naší zemi ročně ztrácíme z důvodů onemocnění RV-G. Základem pro výpočet je odhadnutý počet RV-G onemocnění a ztráta QALY způsobená jednou epizodou RV-G. Následně jsme vypočetli, kolik QALY můžeme získat provedením plošné vakcinace Rotarixem při známé účinnosti vakcíny.

**Krok 2 - kalkulace nákladů na očkování:** Zdaleka nejdůležitějším nákladem je cena vakcíny, méně významné jsou náklady na lékařské výkony spojené s očkováním. Kalkulace je provedena z hlediska zdravotních pojišťoven, proto nebudou započteny náklady vzniklé jiným osobám, např. rodičům nemocného dítěte.

**Krok 3 - provedení výpočtu:** Zjistíme, kolik peněz bude třeba věnovat, abychom získali jedno QALY. Jako komparátor jsme zvolili situaci, kdy očkování poskytnuto nebude, tedy kdy pojišťovny nevyvalí peníze na očkování a kdy každoroční výše ztrát QALY potrvá v neztencené míře.

**Krok 4 - provedení analýzy senzitivity:** Vede k provedení alternativních výpočtů nákladové efektivity, kdy budeme měnit vždy jeden z parametrů (účinnost vakcíny, počet získaných QALY, cenu vakcíny apod.). Takto zjistíme, jak robustní výsledky tato analýza

poskytuje a jaký je význam jednotlivých parametrů pro konečný výsledek kalkulace.

### Kalkulace ztrát QALY způsobených rotavirovou gastroenteritidou

**Zatížení populace ČR rotavirovou gastroenteritidou:**

Odhad počtu různých závažných onemocnění provedl v roce 2011 Pazdiora (11) na základě celostátních laboratorních dat v letech 2008–2009 v ČR podle metody autorů Soriano-Gabarró, 2006 (12). Soriano-Gabarró et al. (12) odhadli, že na 1 dítě hospitalizované s RV-G připadá 8 dětí, které po vyšetření lékařem zůstaly v domácím ošetřování, a na 1 dítě vyšetřené lékařem a léčeným doma připadá 4 děti, které jsou léčeny doma bez vyšetření lékařem. Na základě výsledků laboratorních testů bylo v roce 2009 v ČR zjištěno 3 713 rotavirových infekcí u hospitalizovaných dětí do 5 let (tedy 649 na 100 000 dětí). Výsledky odhadu počtů jednotlivých typů onemocnění RV-G jsou uvedeny v tabulce 1.

Pod pojmem RV-G léčené doma jsou míněna onemocnění, která odezní bez konzultace s lékařem, tato onemocnění považujeme za lehká. Pod pojmem RV-G návštěva lékaře se rozumí onemocnění, která jsou léčena doma po konzultaci s lékařem, tato onemocnění považujeme za středně těžká. Pod pojmem RV-G hospitalizace se rozumí onemocnění, která si vynutila hospitalizaci dítěte, tato onemocnění považujeme za těžká.

Údaje v tabulce 1 spolu s údaji o hlášení úmrtí dětí do 5 let (průměrně 0,3636 úmrtí za rok, neboť jsme zaznamenali 4 nahlášená úmrtí za posledních 11 let) jsme pak

Tab. 3 Kumulativní četnost RV-G v jednotlivých letech věku dětí

| Věková kategorie  | do 1 roku | 1–2 roky | 2–3 roky | 3–4 roky | 4–5 let |
|-------------------|-----------|----------|----------|----------|---------|
| Kumulativní počet | 53,1 %    | 83,7 %   | 95,9 %   | 99,0 %   | 100,0 % |

použili k vyčíslení ztráty QALY způsobené RV-G v ČR. Toto se provádí vyčíslením utilit zjištěných u jednotlivých typů onemocnění RV-G. Utilita je ohodnocení kvality života dotyčného pacienta v daném okamžiku. Absolutně zdravý člověk má 1,0 utilit, mrtvý člověk 0,0 utilit, hodnota utilit nemocného člověka s různým stupněm postižení se nachází mezi oběma krajními stavy. Čím závažnější je postižení, tím jsou hodnoty utilit bližší nule. Tabulka 2 v prvním řádku ukazuje hodnoty utilit užitých ve farmakoekonomické studii Goosens et al., 2008 (13), které byly získány z UK Health State Utility Valuation Study 2005 (14) ve Velké Británii u dětí s RV-G do 18 měsíců věku. Z těchto údajů lze vypočítat ztrátu QALY v ČR následujícím způsobem:

1. Vypočteme ztrátu utilit způsobenou onemocněním tak, že hodnoty utilit odečteme od 1,0.
2. Převědeme délku onemocnění ze dnů na roky a vynásobíme hodnotou utilit dobou trvání onemocnění, čímž získáme ztrátu QALY u jednoho dítěte.
3. Vynásobíme ztrátu QALY u jednoho dítěte počtem dětí s jednotlivými typy onemocnění RV-G (viz tabulka 1).

K těmto ztrátám musíme ještě připočíst ztráty QALY u dětí zemřelých na RV-G. Zde předpokládáme, že by se tyto děti jinak dožily průměrného věku a že by (pravděpodobně) byly zdravé s utilitami = 1,0, kdy 1 rok života = 1 QALY. Při průměrném předpokládaném dožití 76 let a počtu úmrtí dítěte 0,3636 / rok činí ztráty QALY 27,63 ročně. **Celková ztráta QALY v ČR** v jednom roce tedy činí 141,93 + 142,58 + 64,34 + 27,63 = **376,48 QALY**.

#### Kalkulace přínosů očkování proti RV-G

Teoreticky by mohl být přínos vakcinace vypočtených 376,48 QALY ročně, ovšem za předpokladu, že účinnost vakcinace je sto procentní a při proočkování celé populace dětí do 5 let. Ve skutečnosti plánujeme proočkovat každý rok vždy jen jednu pětinu populace dětí do 5 let, a to děti v tomto roce narozené. Na konci 1. roku tedy bude proočkováno 20 % populace dětí do 5 let, na konci 2. roku 40 % dětí do 5 let atd.

Výskyt onemocnění RV-G není rovnoměrně rozložen do jednotlivých věkových skupin, nýbrž nejvíce epizod RV-G se

vyskytuje u dětí 1 rok starých. Toto je třeba pro výpočet zohlednit. Na základě studie Van Damme et al., 2007 (4) jsme vypočetli kumulativní rozložení RV-G ve věkových kategoriích 1 až 5 let. V této studii byla sledována četnost případů RV-G v Belgii, Francii, Německu, Itálii, Španělsku, Švédsku a Velké Británii. Odhad kumulativní četnosti výskytu RV-G v jednotlivých věkových kategoriích dětí do 5 let pro ČR jsme z publikovaných údajů vypočetli jako prostý průměr zmíněných zemí (tabulka 3). Z tabulky je zřejmé, že polovina epizod RV-G nastane do jednoho roku věku dítěte.

Na základě těchto údajů a údajů o účinnosti vakcinace na ochranu před jednotlivými typy RV-G jsme pro každý rok od počátku vakcinace až do desátého roku zkalkulovali počet získaných QALY. Tabulka 4 znázorňuje výpočet pro první rok vakcinace, ve kterém proběhne 53,1 % všech případů, nebude-li vakcinace prováděna.

Odhad počtu případů RV-G je identický s odhadem Pazdiora et al., 2010 (11), viz tabulka 1. Jedná se o odhad pro populaci dětí do 5 let věku.

Účinnost vakcíny je čerpána z práce Vesikari et al., 2007 (5).

Pro úmrtí na gastroenteritidu jsme uplatnili účinnost vakcíny zjištěnou u počtu

hospitalizací, tedy 96,0 % jako u hospitalizovaných případů, neboť předpokládáme, že dítě s takovým onemocněním by vždy bylo hospitalizováno.

Kalkulaci uvedenou v tabulce 4 jsme obdobně provedli pro rok 2, rok 3, rok 4 a rok 5, který je již považován za ustálený stav a jehož hodnoty byly užity i pro roky 6 až 10.

Z uvedeného je zřejmé, že zisky QALY rostou až do roku 4 po zahájení očkování a od roku 5 již zůstávají stabilní na hodnotě 307,84 QALY za rok.

Součtem výsledků na jednotlivé roky 1 až 10 jsme zjistili, že **odhad celkového zisku pro občany v ČR za 10 let činí 2 863,99 QALY**.

#### Modelace nákladů na očkováním Rotarixem

##### Náklady na vakcínu

Orientační cena jedné dávky vakcíny Rotarix® je uváděna ve výši 2 388,07 Kč (AISLP 1/2012). Držitel registračního rozhodnutí, firma GlaxoSK, však předpokládá dohodu o určité slevě a úsporu v oblasti obchodních přírůžek a odhaduje tak cenu pro konečného spotřebitele **ve výši 1 248,82 Kč (včetně započtení 14 % DPH)**, která by byla plně hrazena. Suma 1 248,82 Kč za jednu dávku vakcíny Rotarix® je použita v dalších výpočtech při modelaci nákladů.

Tab. 4 Výpočet zisku QALY pro první rok vakcinace v ČR

|   | Lehké případy* | Středně těžké případy** | Těžké případy*** | Úmrtí        | Celkem počet QALY |
|---|----------------|-------------------------|------------------|--------------|-------------------|
| Odhad počtu případů RV-G                | 118 816        | 29 704                  | 3 713            | 0,36         |                   |
| Účinnost vakcíny                        | 70,5 %         | 83,8 %                  | 96,0 %           | 96,0 %       |                   |
| Podíl RV-G v 1. roce                    | 53,1 %         | 53,1 %                  | 53,1 %           | 53,1 %       |                   |
| Kolika RV infekcím zabráníme            | 44 514         | 13 228                  | 1 894            |              |                   |
| Hodnoty utilit zdravotního stavu dítěte | 0,891          | 0,781                   | 0,425            |              |                   |
| Ztráta utilit                           | 0,109          | 0,219                   | 0,575            |              |                   |
| Doba onemocnění (dny)                   | 4              | 8                       | 11               |              |                   |
| Doba onemocnění (roky)                  | 0,0110         | 0,0219                  | 0,0301           |              |                   |
| Přínos QALY/1 dítě                      | 0,0012         | 0,0048                  | 0,0173           |              |                   |
| <b>Kolik QALY získáme celkem</b>        | <b>53,17</b>   | <b>63,49</b>            | <b>32,82</b>     | <b>14,10</b> | <b>163,59</b>     |

Vysvětlivky k jednotlivým řádkům tabulky 4

\* Lehké případy: případy léčené doma bez konzultace s lékařem

\*\* Středně těžké případy: byla provedena návštěva lékařem s tím, že dítě je nadále ponecháno v domácím ošetřování

\*\*\* Těžké případy: dítě bylo hospitalizováno

Tab. 4a Zisk počtu QALY v ČR v jednotlivých letech od počátku vakcinace je následující:

| rok 1  | rok 2  | rok 3  | rok 4  | roky 5 až 10, každý rok: |
|--------|--------|--------|--------|--------------------------|
| 163,59 | 253,81 | 294,94 | 304,61 | 307,84                   |

**Náklady na očkování 1 dítěte:**

Očkovací schéma se skládá ze dvou dávek.  
Náklady na 2 dávky Rotarix: 2 497,64 Kč.  
Náklady na 2 výkony očkování dítěte: 188,64 Kč.  
Celkové náklady na 1 očkovací schéma 1 dítěte činí: 2 686,28 Kč.

**Celkové náklady na očkování celé populace nově narozených dětí v ČR:**

Průměrný počet živě narozených dětí v letech 2004 až 2009 činí 113 000 ročně (ÚZIS), předpokládáme, že tyto počty nebudou v příštích letech zásadně odlišné.

Při proočkování celé populace by náklady na 1 rok očkování činily:  
2 686,28 Kč × 113 000 dětí = 303 549 640 Kč.

**Diskontace nákladů:**

Farmakoekonomická studie de facto poskytuje informace o návratnosti finančních investic. Pokud mezi vynaložením nákladů a dosažením zisku (např. ve formě QALY) uplyne delší doba než 1 rok, je třeba zohlednit fakt, že hodnota investic časem roste (podobně jako přibývají úroky, vložíme-li peníze do banky). Proto ekonomové trvají na tom, že náklady, které vynaložíme na terapii, se musí „diskontovat“ po dobu, než bude dosaženo zisku, a doporučují provést 3% diskontaci ve smyslu postupného nárůstu

financí. Z tabulky 3 je zřejmé, že většina epizod RV-G se projeví zhruba za rok po provedení vakcinace, proto jsme třemi procenty diskontovali sumu 303 549 640 Kč po dobu jednoho roku, výsledek činí 312 656 129 Kč nákladů za rok, za 10 let tedy náklady na vakcinaci činí 3 126 561 292 Kč.

**Diskontace přínosů nebyla provedena z následujících důvodů:**

K dočasnému snížení kvality života způsobené RV-G dochází většinou do 1 roku po (neuskutečněném) očkování dítěte (viz tabulka 3), v těchto případech se diskontace neprovádí. Diskontace let zachráněného života (do předpokládaného dožití 76 let) nebyla provedena z důvodů, že hodnoty utilit (respektive QALY) byly získávány metodou time-trade-off, kdy zkoumaná osoba již počítá s tím, že k úbytku let života dojde až za dlouhou časovou periodu. V analýze senzitivity jsme provedli alternativní kalkulaci s tím, že QALY byly diskontovány 3% ročně, přičemž jsme diskontovali i případy dočasného snížení kvality života po dobu 1 roku.

**Výpočet nákladové efektivity pro základní případ**

Při tomto výpočtu vždy vycházíme z předpokladů a údajů vypočtených výše.

Nákladová efektivita je vypočtena pomocí přírůstkové analýzy nákladové efektivity (ICER). Při tomto výpočtu se ptáme: O kolik peněz navíc musíme vynaložit, abychom získali 1 QALY navíc oproti původní léčebné strategii? V našem případě je původní léčebná strategie „nedělat nic“, o které (pro zjednodušení) budeme tvrdit, že nic nestojí a také, že nic nepřinese.

$$ICER = \frac{(\text{přírůstek nákladů})}{(\text{přírůstek QALY})} = \frac{(3\,126\,561\,292 \text{ Kč})}{(2\,863,99 \text{ QALY})}$$

$$ICER = 1\,091\,680 \text{ Kč za } 1 \text{ QALY}$$

Výsledek: Jedno QALY získáme při vakcinaci Rotarixem za 1,09 milionu Kč.

**Analýza senzitivity**

Při sestavování farmakoekonomické studie vycházíme z údajů tuzemských i zahraničních a předpokládáme, že tyto údaje budou platit i v budoucnosti (účinnost vakcíny, cena, počet onemocnění RV-G v naší zemi apod.). Na těchto základech je vypočtena nákladová efektivita pro základní případ (viz výše). Ve skutečnosti se mohou hodnoty těchto jednotlivých údajů lišit. Abychom zjistili, nakolik změna jednotlivých údajů (parametrů) změní výsledek výpočtu nákladové efektivity, provedli jsme analýzu senzitivity, kdy jsme provedli řadu dalších kalkulací ICER, při kterých jsme změnili vždy jeden z parametrů vstupujících do výpočtu.

Tab. 5 Analýza senzitivity

|   | Náklady (Kč)  | Počet QALY | ICER      |
|---|---------------|------------|-----------|
| Základní případ (viz výše)  | 3 126 561 292 | 2 863,99   | 1 091 680 |
| Nižší účinnost vakcíny o 10 %   | 3 126 561 292 | 2 584,28   | 1 209 838 |
| Vyšší účinnost vakcíny o 5 %  | 3 126 561 292 | 2 972,90   | 1 051 687 |
| Počet případů RV-G bude v populaci nižší o 30 %, než činí předpoklad Pazdiory                                   | 3 126 561 292 | 2 004,79   | 1 508 064 |
| Počet případů RV-G bude v populaci vyšší o 30 %, než činí předpoklad Pazdiory                                   | 3 126 561 292 | 3 723,19   | 812 357   |
| Snížení ceny vakcíny o 20 %   | 2 501 249 034 | 2 863,99   | 873 344   |
| Úhrada pojišťovnou pouze 25 % s tím, že zájem rodin o toto očkování bude díky doplatku pouze 50 %               | 390 820 162   | 1 432,00   | 272 920   |
| Výše DPH nikoliv 14 %, ale 17,5 %   | 3 230 776 898 | 2 863,99   | 1 128 068 |
| Nezapočteny QALY získané záchranou života (předpoklad, že bez vakcinace děti na RV-G v ČR nebudou umírat)       | 3 126 561 292 | 2 617,00   | 1 194 712 |
| Zachráněné roky života započteny pouze do doby 10 let od počátku vakcinace (bez diskontace let)                 | 3 126 561 292 | 2 633,52   | 1 187 216 |
| Uplatnění 3 % diskontace QALY (jak přeživších, tak i u úmrtí na RV-G)   | 3 126 561 292 | 2 567,04   | 1 217 963 |
| Předpoklad, že bez vakcinace by na RV-G v ČR zemřelo 8 dětí za 11 let (místo zjištěných 4 dětí za 11 let)       | 3 126 561 292 | 3 023,00   | 1 034 197 |
| Výpočet bez uplatnění diskontace na náklady   | 3 035 496 400 | 2 843,42   | 1 067 551 |
| S 5% diskontací po dobu 1 roku  | 3 187 271 220 | 2 843,42   | 1 120 929 |
| S 3% diskontací po dobu 3 let   | 3 316 968 875 | 2 863,99   | 1 158 163 |
| Počty QALY zjištěných u epizod RV-G v kanadské studii (15) včetně rodičů a event. pečovateli                    | 3 126 561 292 | 4 443,21   | 703 672   |
| Odpočet nákladů na léčbu všech RV-G epizod v ČR, ke kterým nedojde díky plošné vakcinaci (odhad 30 mil. Kč/rok) | 2 826 561 292 | 2 863,99   | 986 931   |
| Počet narozených dětí 103 000 za rok (dle prognózy Českého statistického úřadu)                                 | 2 849 874 452 | 2 610,54   | 1 091 680 |

Komentář k jednotlivým položkám je uveden níže v diskuzi. Tak jako při základním výpočtu i v analýze senzitivity přistupujeme k problému z hlediska zdravotních pojišťoven, náklady pacientů nebo jiných osob (rodičů, pečovatелů) tedy nejsou kalkulovány.

Z uvedeného je patrné, že výsledek je nejvíce ovlivněn počtem případů RV-G v ČR, cenou vakcíny a oceněním závažnosti jednotlivých typů RV-G počtem QALY.

## Diskuze

V této studii je provedena analýza nákladové efektivity očkování proti rotavirové infekci vakcínou Rotarix. Řada dat vstupujících do výpočtu je odhadnuta na základě zahraničních údajů, jejich skutečné hodnoty v ČR mohou být v budoucnu poněkud odlišné. Proto jsme v analýze senzitivity provedli alternativní výpočty, kdy jsme poznamenali vždy jeden ze vstupních parametrů.

**Účinnost vakcíny:** Nejprve jsme provedli výpočty za předpokladu, že účinnost vakcíny by byla nižší o 10 % nebo vyšší o 5 %, větší rozdíly v účinnosti nepředpokládáme. Je zřejmé, že by náklady na získání jednoho QALY nebyly zásadním způsobem změněny.

**Počet případů RV-G v ČR v současné době:** I když způsob odhadu počtu RV-G provedený doc. Pazdiorou je mezinárodně uznáván, může být zatížen určitou chybou. Protože neexistuje alternativní metoda odhadu, v souladu s guidelines pro provádění farmakoekonomických studií jsme provedli alternativní výpočet za předpokladu, že odhad je o 30 % nižší nebo o 30 % vyšší než skutečný výskyt RV-G. Z tabulky 5 je zřejmé, že tyto změny by významně ovlivnily výsledek nákladové efektivity, při nižším počtu RV-G by náklady na 1 získání QALY byly vyšší než u základního výpočtu a naopak.

**Cena vakcíny** by v reálné praxi plošné vakcinace v ČR byla spíše nižší než vyšší, lze předpokládat, že nižší cenu než o 20 % by nebylo možno sjednat. Z tabulky 5 je zřejmé, že zlevnění vakcíny by významně zvýšilo nákladovou efektivitou očkování.

V analýze senzitivity jsme dále namodelovali situaci, kdy **úhrada pojišťovnou** by činila pouze 25 % z uvedené částky, a tedy 1 248,82 Kč; předpokládáme, že v takovém případě by byla očkována pouze polovina dětí. Je zřejmé, že částečná úhrada by výrazně snížila náklady na 1 QALY z veřejného zdravotního pojištění a že náklady na 1 QALY v případě menšího zájmu rodin o očkování ovlivněny nejsou (klesne sice

počet získaných QALY, ale zároveň klesnou i náklady na očkování).

**Vliv DPH:** V základním výpočtu byla cena vakcíny kalkulována za předpokladu 14% výše DPH. Alternativně jsme provedli výpočet nákladů a následně i nákladové efektivity pro DPH 17,5 %, tato změna by přinesla pouze nevýznamné snížení nákladové efektivity.

**Počet úmrtí na RV-G** jsme čerpali z historických dat v letech 2002-2011, do základního výpočtu jsme tedy uvedli 4 případy úmrtí za 11 let. Prediktivní hodnota tohoto zjištění je však omezená, neboť se jedná pouze o jednotlivé případy. Proto jsme provedli alternativní výpočet za předpokladu, že by v budoucnu i bez vakcinace k úmrtím vůbec nedocházelo, a další výpočet za předpokladu, že by docházelo k dvojnásobnému množství úmrtí (za situace, kdyby nebyla populace v ČR proočkována). K zásadním změnám nákladové efektivity ani v jednom případě nedošlo.

**„Diskontace“** zohledňuje fakt, že hodnota peněz vynaložených v jednom roce je odlišná od hodnoty týchž peněz po několika letech. Doba diskontace je stanovena rozdílem mezi okamžikem vynaložení peněz na prevenci a mezi dobou, kdy očekáváme výsledky (ve smyslu, že příslušná epizoda RV-G nenastane). Protože ve vyspělých zemích dochází k většině RV-G epizod do 2 let věku dítěte, v rámci základního výpočtu jsme provedli diskontaci pro 1 rok (neboť pro první rok se diskontace neprovádí), a to hodnotou 3 %. V analýze senzitivity jsme pak provedli 5% diskontaci a dále diskontaci 3% po dobu 3 let, výsledek nákladové efektivity nebyl těmito změnami významně ovlivněn.

Diskontaci let života, kterou některé guidelines pro tvorbu farmakoekonomických studií požadují, jsme do výpočtu základního případu nezařadili, neboť předpokládáme, že QALY byly zjišťovány formou time-trade-off. Při této metodě již dotazovaná osoba předpokládá, že k úbytku let života dojde až za dlouhou časovou periodou, a tak je časové hledisko ztráty let života již v hodnotě QALY zohledněno. Výpočet s 3% diskontací QALY jsme však provedli v analýze senzitivity, kdy jsme u epizod RV-G, které nekončily smrtí, kalkulovali, že k epizodě RVG dojde průměrně za 1 rok po (neprovedené) vakcinaci. U smrtelných epizod RVG jsme 3 % diskontovali celý úsek života, který by jinak dítě vedlo až do předpokládaného průměrného dožití.

**Kalkulace zachráněných let života:** V naší studii jsme kalkulovali náklady na očkování po dobu 10 let, avšak přínosy jsme časovou hranicí 10 let neomezili (předpokládáme totiž, že děti, jimž byl zachráněn život, v čase 10 let po započetí studie náhle nezemřou). V analýze senzitivity jsme provedli alternativní kalkulaci s tím, že roky zachráněného života budou počítány pouze do horizontu 10 let od počátku studie (takže zachráníme-li život dítěti v 9. roce od zahájení očkování v ČR, získáme tak pouze 1 rok života apod.). Z tabulky 5 je zřejmé, že k zásadnímu ovlivnění nákladové efektivity nedošlo, neboť vedoucím přínosem očkování je zamezení utrpení dětí, které RV-G přežijí, přičemž k tomuto utrpení by v případě neočkování došlo zpravidla za necelý 1 rok poté, kdy by dítě bylo jinak vakcinováno.

**Zisk roků kvalitního života (QALY)** může být ovlivněn rozdílnou závažností RV-G i rozdílným způsobem měření QALY. V základním výpočtu jsme kalkulovali s hodnotami zjištěnými ve Velké Británii (13, respektive 14) pro děti do 18 měsíců věku. V dalším výpočtu jsme dosadili hodnoty zjištěné u dětí starších než 18 měsíců, cena 1 QALY by v tomto případě byla pouze 793 tis. Kč. V jiné studii Sénécal et al., 2006 (15) zjišťovali ztrátu kvality života u RV infekcí v Kanadě, přičemž tyto údaje jsme získali z práce Jit et al., 2009 (16). V Kanadě bylo zjištěno, že jedna epizoda rotavirové gastroenteritidy znamenala průměrnou ztrátu 0,0022 QALY u dětí a navíc 0,001839 QALY u jejich rodičů nebo pečovatелů, při započtení těchto hodnot je cena 1 QALY pouze 704 tis. Kč. Doklad o tom, že dopad epizody RV-G na kvalitu života rodičů (pečovatелů) existuje a že není zanedbatelný, přináší též studie Mast TC et al., 2009 provedená v Severní Karolíně v USA (17). Oba prameny napovídají, že jsme v základním výpočtu zisk QALY spíše podcenili a cenu za 1 QALY nadhodnotili.

**Prevence nákladů na zdravotní péči:** Očkováním nepochybně zabráníme některým nákladům zdravotních pojišťoven, například platbám za hospitalizaci dětí s RV-G. Důvodem, proč jsme takové náklady do našich výpočtů nezapracovali, je jejich obtížná kvantifikace a dále fakt, že takové náklady jsou nesrovnatelně nižší, než činí předpokládaná cena vakcinace: Léčba RV-G totiž většinou probíhá ambulantně, praktičtí lékaři pro děti a dorost jsou odměňováni paušální částkou a nikoliv za vyšetření provedené v ordinaci, náklady pojišťoven

na výkony lékaře jsou tedy minimální. Hospitalizace jsou zpravidla krátkodobé, léčba zpravidla spočívá jen v parenterálním zavodnění pacienta a cenu za 1 den pobytu lze odhadnout na 1 000 Kč, není-li pacient v takovém stavu, že je nezbytný pobyt na JIP. Zvýšené náklady, které jsou spojeny se zvýšenou hygienou na příslušném oddělení nemocnice, nejsou pojišťovny přímo hrazeny, jedná se o součást režie příslušného pracoviště. Proto lze očekávat, že náklady zdravotních pojišťoven na léčbu RV-G nepřevyšují částku 30 milionů Kč za rok. V analýze senzitivity jsme tuto částku od nákladů na očkování odečetli, výsledná cena 1 QALY sice byla nižší, a to 987 tis. Kč, tedy pouze o 10,5 % nižší, než je výsledek základního výpočtu 1 091 Kč za 1 QALY. Náklady na ušlý výdělek rodičů a ušlý zisk zaměstnavatelů rodičů jsou spíše hypotetické a v žádném případě je nehradí zdravotní pojišťovny, proto jsme je (při provádění analýzy z hlediska zdravotních pojišťoven) do naší kalkulace nemohli započítat, i když výběr pojistného může být tímto způsobem nepatrně snížen.

Naše studie u hospitalizovaných pacientů nerozlišuje nozokomiální případy RV-G. Z dostupných pramenů lze odhadnout, že počet takových nálezů bude nižší tou měrou, o kterou bude snížen počet hospitalizací.

Predikce počtu narozených dětí: V případě, že jsme počty nadhodnotili, se bude dětí rodit méně, celkový objem vakcín bude menší a tím pádem bude menší i výše nákladů na vakcíny. Úměrně tomu bude méně i přínosů ve smyslu QALY. Proto chybná predikce počtu narozených dětí nákladovou efektivitu vakcíny neovlivní.

Uplatnění kolektivní imunity (herd-effect): Je nepochybné, že proočkáním nově narozených dětí bude zamezeno též řadě infekcí u lidí, kteří nebudou očkováni (starší děti a dospělí včetně seniorů). V první řadě se bude jednat o sourozence očkovaných dětí, o rodiče a prarodiče, se snížením počtu hospitalizací pro RV-G klesne i počet nozokomiálních nálezů. Pro populaci neočkovaných dětí do 5 let lze vliv kolektivní imunity odhadnout ze zahraničních studií (18-20), ale tento vliv se uplatní pouze v prvním roce vakcinace, pak jsou již nejmladší kohorty dětí, kde se RV-G vyskytuje nejvíce, při plošném očkování proočkované. Počet QALY navíc získaných tímto způsobem z 10letého hlediska činí pouze 1 % hodnoty vypočtené pro základní případ bez započtení kolektivní imunity.

Pro populaci rodičů a prarodičů nemocných dětí by bylo možno očekávat vyšší hodnoty, pro jejich kvantifikaci však chybí jakákoli validní data.

Z analýzy senzitivity lze odvodit, že výsledek výpočtu nákladové efektivity je nejvíce závislý na ceně vakcíny, na způsobu hodnocení kvality života dítěte a případně i celé rodiny a na počtu případů RV-G v současné době. Z analýzy senzitivity vyplývá, že skutečné náklady za QALY budou v ČR spíše nižší, než ukazuje výpočet základního případu naší analýzy, tedy než 1,09 milionu Kč.

### Závěr

V této studii jsme vypočetli, že cena za 1 QALY je 1 091 680 Kč. Je možno považovat takovou medicínskou intervenci za nákladově efektivní? Podle návrhu WHO by měla být horní hranice ochoty platit ve výši trojnásobku HDP na osobu v dotyčné zemi, což v ČR za rok 2011 činilo přesně 1,092 milionu Kč, vakcinace Rotarixem tedy leží přesně na hranici. Ve skutečnosti však lze předpokládat, že cena za 1 QALY bude nižší, a to z následujících důvodů: 1) V naší studii jsme nezapočítávali náklady na zdravotní péči, které ušetříme. 2) Přínos QALY jsme kalkulovali pouze u nemocného dítěte, nikoliv u rodičů či jiných osob, které o dítě pečují a/nebo se od nemocného dítěte nakazí (neboť počty těchto lidí nelze dosti dobře odhadnout). Proto lze uzavřít, že náklady na vakcinaci Rotarixem budou pravděpodobně v ČR nákladově efektivní.

**Zdroj podpory: GlaxoSmithKline s. r. o.**

### Literatura

1. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(5):565-72.
2. Ambrožová H. Prevence proti rotaviróvým infekcím. *Remedia.* 2008;18(3):242-6.
3. Giaquinto C, Van Damme P, Huet F, Gothefors L, Maxwell M, Todd P, et al. Clinical consequences of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004-2005: The REVEAL study. *J Infect Dis.* 2007;195(Suppl. 1):S26-S35.
4. Van Damme P, Giaquinto C, Huet F, Gothefors L, Maxwell M, Van der Wielen M. Multicenter prospective study of the burden of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004-2005: The REVEAL study. *J Infect Dis.* 2007;195(Suppl. 1):S4-S16.
5. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:304-6.
6. Pazdiora P. Vakcinace proti rotaviróvým infekcím –

aktualizace. *Vakcinologie.* 2010; 4:159-66.

7. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet.* 2007; 370(9601):1757-63.

8. Vesikari T, Itzler R, Karvonen A, Korhonen T, Van Damme P, Behre U, et al. Rotateq®, a pentavalent rotavirus vaccine: Efficacy and safety among infants in Europe. *Vaccine.* 2009;28(2):345-51.

9. Pazdiora P. Rotaviróvé infekce v současnosti, možnosti prevence očkováním. *Postgraduální medicína.* 2011;13(9):964-7.

10. Zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, v platném znění.

11. Pazdiora P. Nové pohledy na očkování proti rotaviróvým infekcím. *Vakcinologie.* 2011;5(1):s27.

12. Soriano-Gabarró M, Mrukowicz J, Vesikari T, Vestraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union Countries. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(1 Suppl):S7-S11.

13. Goosens LM, Standaert B, Hartwig N, Hövels AM, Al MJ. The cost-utility of rotavirus vaccination with Rotarix (RIX4414) in the Netherlands. *Vaccine.* 2008;26(8):1118-27.

14. Symptomatic rotavirus infection in children under 5 years of age: UK Health State Utility Valuation Study – Using the EQ5 questionnaire and VAS draft report; 2005, M-Tag: London.

15. Sénécal M, Brisson M, Lebed MH, et al. Quality of life lost associated with rotavirus gastroenteritis in Canadian families: a prospective community based study. In: 7th Canadian immunization conference. Ottawa, Canada: Public health Agency of Canada; 2006.

16. Jit M, Bilcke J, Mangen MJ, Salo H, Melliez H, Edmunds WJ, et al. The cost-effectiveness of rotavirus vaccination: Comparative analysis for five European countries and transferability in Europe. *Vaccine.* 2009;27(44):6121-8.

17. Mast TC, DeMuro-Mercon C, Kelly CM, Floyd LE, Walter EB. The impact of rotavirus gastroenteritis on the family. *BMC Pediatrics.* 2009;9:11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2649068/pdf/1471-2431-9-11.pdf>

18. Shim E, Galvani AP. Impact of transmission dynamics on the cost-effectiveness of rotavirus vaccination. *Vaccine.* 2009;27:4025-30. Epub 2009 May 3.

19. Bégué RE, Perrin K. Reduction in gastroenteritis with the use of pentavalent rotavirus vaccine in a primary practice. *Pediatrics.* 2010;126:e40. DOI: 10.1542/peds.2009-2069

20. Paulke-Korinek M, Kundi M, Rendi-Wagner P, de Martin A, Eder G, et al. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. *Vaccine.* 2011;29:2791-6. Epub 2011 Feb 12

MUDr. Michal Prokeš

Infopharm a.s.

Hvoždanská 2053/3

148 01 Praha 4

tel.: 226 211 792

fax: 226 211 794

e-mail: [prokes@drugagency.cz](mailto:prokes@drugagency.cz)



## Spalničky – epidemiologie a očkování

### Measles – epidemiology and vaccination

MUDr. Jan Smetana, Ph.D.<sup>1</sup>, doc. RNDr. Vanda Boštková, Ph.D.<sup>1</sup>, MUDr. Pavel Kosina, Ph.D.<sup>2</sup>,  
prof. MUDr. Miroslav Šplího, DrSc.<sup>1</sup>, prof. MUDr. Roman Chlíbač, Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

<sup>2</sup> Klinika infekčních nemocí, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

#### Souhrn:

Spalničky jsou vysoce nakažlivé exantémové infekční onemocnění. I přes existenci vakcinačních programů představují stále významný celosvětový zdravotnický problém. V Evropě jsou v posledních letech v různých zemích hlášeny epidemie tohoto onemocnění, které jsou spjaty s nahromaděním vnímavých osob z důvodu nízké proočkovanosti. V České republice je situace dosud stabilní, hlášeny bývají každoročně pouze jednotlivé případy onemocnění, z nichž část je označena jako importované nákazy. Dobrá epidemiologická situace u nás je dána vysokou > 98% proočkovaností dvěma dávkami vakcíny.

**Klíčová slova:** spalničky, epidemiologie, vakcinace, proočkovanost

#### Summary:

Measles is highly contagious exanthemic infectious disease. Although vaccine exists the disease remains a major worldwide health problem. There are outbreaks of measles repeatedly reported in different European countries in recent years. That problem is associated with the accumulation of susceptible individuals due to low vaccination coverage. The situation is quite stable in our country. Only individual cases are reported annually. The part of that is made by imported cases. 98% level of immunization coverage with two doses of vaccine in Czech Republic works well.

**Keywords:** measles, epidemiology, vaccination, immunization coverage

*Vakcinologie 2012;6:109-12.*

Spalničky jsou vysoce nakažlivé virové infekční onemocnění. Virus spalniček (*Morbillivirus*) je řazen do skupiny paramyxovirů a přenáší se z člověka na člověka vzdušnou cestou. Vstupní branou infekce je sliznice nosohltanu. Virus je citlivý na vnější podmínky (světlo, teplo i pH prostředí). Ve vzduchu a na povrchích zůstává infekční jen krátce, asi po dobu 2 hodin. Vnímavost k nákaze je všeobecná. Mateřské protilátky, které novorozenec získá transplacentárně, pokud matka prodělala spalničky nebo byla očkována, poskytují novorozenci ochranu na dobu několika měsíců po narození. Doba protekce se udává řádově několik měsíců (až do 12 měsíců věku). Po prodělání onemocnění se vytváří celoživotní imunita.

Svým charakterem představují spalničky onemocnění, které je možné celosvětově eradikovat. Jedná se pouze o humánní onemocnění, neexistuje zvířecí rezervoár, jsou dostupné diagnostické metody a hlavně existuje vysoce účinná bezpečná vakcína.

#### Klinická manifestace

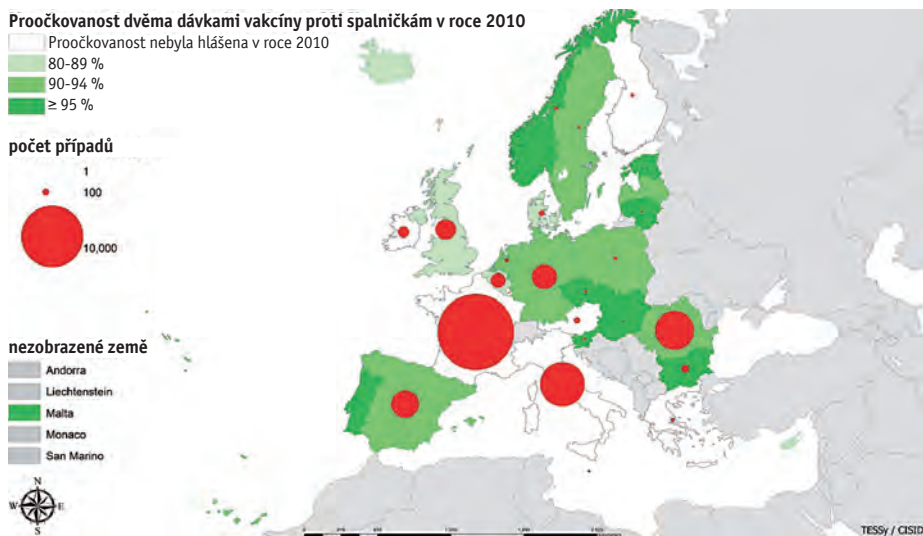
Inkubační doba onemocnění se udává 10–12 dnů do nástupu prvních klinických projevů onemocnění, asi 14 dnů do zahájení výsevu exantému. Na počátku klinické manifestace (katarální stadium) bývá horečka, rýma, kašel, konjunktivitida („uplakané dítě“, facies morbillosa). Na bukalní sliznici lze zaznamenat drobné bělavé tečky, tzv. Koplikovy skvrny. Asi 4 dny po nástupu horečky dochází postupně k výsevu makulopapulózního exantému v oblasti uší, týlu a na obličejí. Vyrážka se poté postupně šíří na krk, tělo a končetiny (exantémové stadium). Kožní projevy přetrvávají několik dnů a poté ve stejném pořadí, jak došlo k výsevu, opět ustupují. Horečka mizí po výsevu exantému. Přetrvávání horečky může být projevem komplikací, kam se řadí například spalničková laryngitida, pneumonie, encefalitida, apendicitida nebo bakteriální otitida a pneumonie. Velmi vzácnou komplikací může být subakutní sklerotizující panencefalitida, která se projeví až řadu let po vlastním

onemocnění. V průběhu nákazy je nemocný infekční a může být zdrojem infekce pro své okolí v období 2–4 dní před výsevem vyrážky a 4 dny po zahájení výsevu (1).

#### Epidemiologie

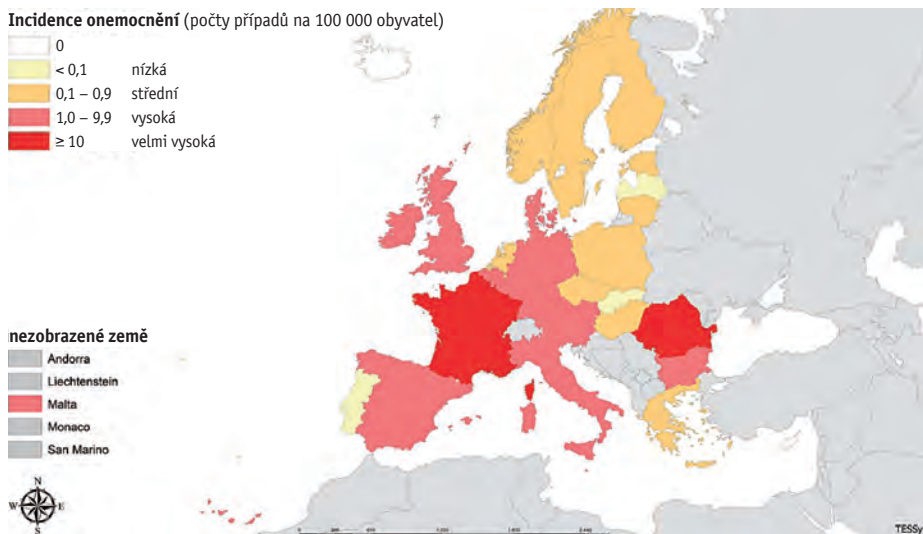
Spalničky i přes existenci specifické prevence vakcinací stále představují významný celosvětový zdravotnický problém. Onemocnění je velice časté v mnoha zemích, zvláště v rozvojovém světě v Africe a Asii. Odhaduje se, že ročně onemocní více než 20 milionů osob. Spalničky patří globálně mezi hlavní příčiny úmrtí malých dětí. Největší dopad má nemoc v rozvojovém světě, na který připadá > 95 % počtu úmrtí. Jedním z důvodů je nízká úroveň poskytované zdravotní péče a nedostatečná zdravotnická infrastruktura. Omezení dopadu na dětskou populaci a eliminace nemoci patří dlouhodobě k prioritám Světové zdravotnické organizace (WHO). Odhaduje se, že před rokem 1980, než

**Obr. 1** Distribuce hlášených případů spalniček v Evropě v roce 2011 a proočkovanost dvěma dávkami vakcíny v roce 2010



Zdroj: European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance report. European monthly measles monitoring (EMMO), 8, 21 February 2012

**Obr. 2** Incidence onemocnění v Evropě (počty případů na 100 000 obyvatel) v roce 2011



Zdroj: European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance report. European monthly measles monitoring (EMMO), 8, 21 February 2012

došlo k většímu rozšíření vakcinačních programů, vedly spalničky každoročně celosvětově až ke 2,6 milionům úmrtí. Díky implementaci vakcinace proti spalničkám do imunizačních programů v jednotlivých zemích došlo k poklesu počtů úmrtí. Mezi lety 2000 a 2010 byl zaznamenán pokles počtu úmrtí o 74 %, z 535 300 v roce 2000 na 139 300 v roce 2010. Statistická data udávají, že celosvětově v roce 2010 obdrželo jednu dávku vakcíny v rámci pravidelných vakcinačních programů jednotlivých zemí asi 85 % dětí. Jedná se o 13% nárůst proočkovanosti ze 72 % v roce 2000 (2). V rámci programů omezení výskytu spalniček stanovila WHO cíl snížit počet úmrtí na spalničky do roku 2015 alespoň o 95 % ve srovnání s rokem 2000 a do konce

roku 2020 dosáhnout eliminace spalniček alespoň v pěti WHO regionech.

Spalničky nejsou ovšem problémem pouze v rozvojovém světě. V evropském regionu WHO (WHO-EURO) byl původně stanoven cíl eliminace onemocnění do roku 2010, ten však nebyl splněn. V řadě zemí skutečně došlo díky vhodné vakcinační strategii k výraznému omezení výskytu spalniček, ale v posledních letech (od 2009) lze pozorovat, že díky nedostatečné proočkovanosti některých skupin společnosti (odmítání očkování z různých důvodů) dochází k nahromadění vnímavých osob, opětovnému šíření viru a návratu spalniček do Evropy (3). Z řady států jsou hlášeny větší či menší epidemie tohoto onemocnění. V regionu WHO-EURO je v současnosti

stanoven cíl eliminace spalniček do roku 2015. Vzhledem k epidemiologické situaci v Evropě lze však s velkou pravděpodobností očekávat, že bude jen obtížně splnitelný.

V našem regionu přispívají země Evropské unie (EU) a Evropského sdružení volného obchodu (EFTA) do systému monitoringu spalniček v rámci Evropského surveillance systému (TESSy). V roce 2011 bylo v rámci tohoto systému hlášeno 30 567 případů spalniček (6 případů / 100 000 obyvatel). Jedná se o podobné počty jako v předchozím roce 2010 (30 264 případů). Avšak ve srovnání s rokem 2009 (7 175 případů) se jedná o několikanásobný vzestup. Nejvyšší incidence byla zaznamenána ve Francii, Itálii, Rumunsku, Španělsku a Německu (Obr. 1, 2). V těchto zemích dohromady bylo hlášeno > 90 % všech zachycených případů. V Bulharsku, kde byla incidence nejvyšší v roce 2010, bylo v roce 2011 zaznamenáno již pouze 157 onemocnění. Celkem 24 zemí z 29, které do systému surveillance přispívají, hlásilo v roce 2011 nárůst počtu případů ve srovnání s předchozím rokem 2010. Pouze na Islandu a Kypru nebyly spalničky v roce 2011 hlášeny. Z pohledu věkových skupin byla nejvyšší incidence zaznamenána u dětí do 1 roku věku (44 případů / 100 000 obyvatel) a dětí ve věku 1–4 let (24,3 případů / 100 000 obyvatel). Údaje o očkování byly známy u 83 % nemocných. Z nich 82 % osob bylo neočkovaných a 18 % očkovaných. Mezi očkovanými 74 % osob dostalo jednu dávku vakcíny proti spalničkám, 20 % dvě dávky vakcíny a u 6 % nebyl počet aplikovaných dávek specifikován. V rámci surveillance bylo zaznamenáno 8 úmrtí. Z vybraných komplikací byla hlášena 27× encefalitida (0,1 %), pneumonie 1 482× (4,9 %), průjem 149× (0,5 %), otitis media 234× (0,8 %) a jiné komplikace 3 921× (12,7 %) z celkového počtu 30 567 případů. Přitom ovšem u 22 913 případů (75 %) nebyla informace o výskytu komplikací dostupná (4). V období od ledna do března 2012 bylo hlášeno 2 283 případů onemocnění. Jedná se o počet nemocných, který je významně nižší než ve stejném období v předchozím roce 2011 (11 386 případů). Pouze Rumunsko přesahuje v tomto období incidenci 1 případ / 100 000 obyvatel (1 268 hlášených případů onemocnění). Toto číslo představuje 56 % všech hlášených případů v systému surveillance (5).

Možným závažným epidemiologickým problémem může být situace na Ukrajině, kde v současnosti spalničková epidemie

probíhá. Od počátku letošního roku tam bylo k 10. 5. 2012 hlášeno 9 173 případů onemocnění. Ohnisko epidemie je situováno zejména v západní části státu v oblastech hraničících s Polskem, Slovenskem a Maďarskem. Vzhledem k evropskému fotbalovému šampionátu, který se v roce 2012 v Polsku a právě na Ukrajině koná, doporučuje řada zemí účastníkům kontrolu jejich očkování proti spalničkám.

V České republice bylo plošné očkování proti spalničkám zahájeno v roce 1969, nejprve v jednodávkovém schématu, které bylo po několika letech změněno na dvoudávkové (1976). Do té doby byly u nás hlášeny každoročně desítky tisíc případů onemocnění. Vysoká úroveň proočkovanosti populace vedla v 80. letech minulého století v podstatě k eliminaci spalniček u nás. V současné době jsou v České republice hlášeny každoročně pouze jednotlivé případy onemocnění (6). Z celkem 87 případů onemocnění hlášených v letech 2000–2010 bylo 36 importovaných (7). V roce 2010 nebyl v České republice hlášen případ onemocnění spalničkami, avšak v roce 2011 bylo zaznamenáno 17 onemocnění (6). Je otázkou, jestli se jedná o náhodný vzestup incidence, nebo o trend zvýšeného výskytu spalniček u nás vlivem zavlečení infekce z okolních států.

## Vakcinace

Hlavním cílem vakcinace proti spalničkám je prevence tohoto závažného onemocnění a omezení jeho výskytu v populaci snížením počtu vnímavých osob. Jednou z klíčových otázek je doba, kdy provádět vakcinaci. Načasování musí být vyvážené z pohledu přetrvávání mateřských protilátek, které brání úspěšné vakcinaci, a rizika infekce v daném věku. Můžeme se tedy setkat s tím, že v jednotlivých zemích se doporučení liší. WHO doporučuje v rozvojových zemích zahájení vakcinace již od 9. měsíce života dětí z důvodu vysokého rizika onemocnění v prvním roce života. Naproti tomu v rozvinutých zemích je očkování zpravidla doporučováno na počátku 2. roku života. Jedna dávka vakcíny navodí protekci u 95 % očkovaných (8). Vakcinace proti spalničkám se však doporučuje dvoudávková, přičemž druhá dávka je označována jako tzv. „catch-up“ (vyčítávací). Primárním cílem druhé dávky je vytvořit protekci u těch osob, které z nějakého důvodu nereagovaly na podání první dávky vakcíny. Asi 95 %

těch, u kterých první dávka selhala, vytvoří protektivní imunitu po druhé dávce. Tím dojde k tomu, že celková účinnost vakcinace je nad 98 % (9, 10). O významu druhé dávky jako boosteru je diskutováno.

Česká republika patří k zemím s vysokou proočkovaností. V roce 2009 bylo při celostátní kontrole proočkovanosti zjištěno, že > 98 % dětí narozených v roce 2006 bylo očkováno dvěma dávkami vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám a jen půl procenta neobdrželo ani jednu dávku vakcíny. U dětí narozených v roce 2007 bylo 95,5 % očkovaných dvěma dávkami vakcíny a asi 1 % nebylo očkováno vůbec. Přes celkově dobrou situaci se však vyskytla místa, kde nebylo dosaženo 95% proočkovanosti (7). Přičemž právě 95% proočkovanost dvěma dávkami je hranicí pro zajištění dostatečné kolektivní imunity.

Vakcinace proti spalničkám je v České republice součástí pravidelného očkování. Očkuje se kombinovanou vakcínou (spalničky, zarděnky, příušnice – tzv. MMR) ve dvoudávkovém schématu. První dávka se aplikuje dětem od 15. měsíce života a druhá za 6–10 měsíců po první dávce, v odůvodněných případech i později.

Vakcíny proti spalničkám jsou živé oslabené očkovací látky. U nás dostupné jsou pouze kombinované vakcíny proti příušnicím, spalničkám a zarděnkám (MMR) – Priorix, a proti příušnicím, spalničkám, zarděnkám a planým neštovicím (MMRV) – Priorix Tetra. Monovakcína proti spalničkám u nás není k dispozici. Priorix je určen k aktivní imunizaci dětí proti příušnicím, spalničkám a zarděnkám od 15. měsíce života. Za určitých okolností lékař může rozhodnout o očkování dítěte od věku 9 až 10 měsíců. Horní věková hranice použití není v Souhrnu o přípravku (SPC) stanovena. Priorix Tetra je určen k aktivní imunizaci dětí od 11. měsíce života do 12 let včetně proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím. Za zvláštních okolností lze zvážit možnost očkování dětí ve věku 9 až 10 měsíců. Očkovací schéma vakcín je však často modifikováno oficiálními národními doporučeními, jak je tomu například i v České republice. Vakcinaci proti spalničkám lze využít i postexpoziciálně, kdy lze určitou ochranu předpokládat při podání vakcíny do 72 hodin po expozici spalničkám (11, 12).

Očkování dětí v průběhu prvního roku života je možné, jestliže to epidemiologická situace vyžaduje. V tomto případě je však

nezbytné uvážit, že při vakcinaci v prvním roce života nemusí dojít k adekvátní imunitní reakci a selhání vakcinace. Důvodem jsou transplacentárně získané mateřské protilátky proti spalničkám. V případě, že dítě bylo očkováno v průběhu prvního roku života, doporučuje se podat druhou dávku vakcíny v intervalu 3 měsíců po první dávce. Rozhodně však nesmí být interval mezi dávkami kratší než 4 týdny. Některá doporučení hovoří i o tom, že je-li dítě očkováno před dosažením jednoho roku věku, měly by se podat ještě dvě další dávky vakcíny v období po 1. roce života (13).

Vakcíny mají podobu prášku pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem. Při rekonstituci vakcíny je nutné provést ihned aplikaci. Jestliže to není možné, musí se vakcína uchovat při teplotě 2–8 °C a použít nejdéle do 8 hodin v případě Priorixu. SPC Priorixu Tetra udává až 24 hodin. Vakcíny se aplikují subkutánně metodou suché jehly nejčastěji do oblasti deltového svalu. Před aplikací vakcíny je nutno počkat do zaschnutí dezinfekce v místě vpichu, aby nedošlo k inaktivaci oslabených virů obsažených ve vakcíně. Obecně platí, že pokud vakcíny proti spalničkám a ostatní živé atenuované vakcíny nelze podat současně, aplikují se v intervalu alespoň 1 měsíce mezi dávkami jednotlivých vakcín. V případě neživých vakcín stanovuje Vyhláška č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem, ve znění pozdějších předpisů, že pokud není provedeno současné očkování, dodržuje se po podání živých očkovacích látek interval 1 měsíce a po podání neživých očkovacích látek interval 14 dní. Nejnovější doporučení (například americké Centrum pro kontrolu nemocí) však udávají, že v případě živé a neživé vakcíny je možná simultánní aplikace nebo aplikace v jakémkoli časovém intervalu (14, 15).

Kontraindikacemi očkování proti spalničkám jsou akutní horečnatá onemocnění, přecitlivělost na některou složku vakcíny a imunosupresivní stavy různé etiologie (nemoc, imunosupresivní léčba apod.). Mezi kontraindikace se řadí i gravidita. V případě vakcinace se nedoporučuje otěhotnění po dobu 3 měsíců po aplikaci očkovací látky. Vakcína se má s opatrností podávat při onemocnění centrálního nervového systému nebo náchylnosti k febrilním křečím.

Před očkováním je rovněž nutné zvážit možné podání transfuze krve, plazmy nebo humánního globulinu. V případě jejich aplikace se vakcinace neprovádí tři měsíce po

jejich podání. Důvodem je riziko pasivního příjmu protilátek proti spalničkám (stejně jako při vakcinaci v prvním roce života), které pak po vakcinaci blokují replikaci viru, která je potřeba k rozvinutí adekvátní imunitní reakce, s následným rizikem selhání vakcinace. Jestliže je u očkování plánováno provedení tuberkulinového testu, měl by být proveden před vakcinací, protože spalničková složka vakcín přechodně potlačuje kožní reakci na tuberkulin. Dočasné snížení citlivosti trvá asi 4–6 týdnů. V případě provedení tuberkulinového testu hrozí riziko falešně negativního výsledku.

Mezi nežádoucí účinky vakcinace se řadí zejména zvýšená teplota až horečka (5–15 % očkovaných), exantém, zánět spojivky, známky zánětu horních cest dýchacích, únava, nechutenství, regionální lymfadenopatie, artralgie, výjimečně trombocytopenie. Většina nežádoucích účinků se zpravidla vyskytuje v období 6–12 dní po očkování, kdy dochází k vrcholu replikace oslabeného viru a trvá asi 1–3 dny. Postvakcinační meningitida nebo meningoencefalitida jsou extrémně vzácné (frekvence menší než 1 na 5 milionů dávek vakcíny).

#### Závěr

Nárůst incidence spalniček v Evropě, jak ho můžeme v posledních letech pozorovat, je přičítán zejména snížení proočkovanosti

v určitých skupinách populace. To vede k nedostatečné kolektivní imunitě a umožňuje zanesení nákazy do daných komunit. Díky nestabilní epidemiologické situaci v Evropě a vysokému cestovnímu ruchu je riziko dalšího šíření spalniček vysoké. Rovněž hrozí, že může dojít k zavlečení onemocnění i do naší země. Zde je nezbytné zdůraznit, že jen dostatečná úroveň proočkovanosti populace může rozšíření onemocnění u nás zabránit.

#### Práce byla podpořena Dlouhodobým záměrem rozvoje organizace 1011.

#### Literatura

- Beran J, Havlík J, Vonka V. Očkování – minulost, přítomnost, budoucnost. Praha: Galén; 2005.
- World Health Organization. Measles Fact sheet, N°286, April 2012. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/en/>
- World Health Organization. Increased transmission and outbreaks of measles, European Region, 2011, Weekly epidemiological record. 2011; 86(49):557-64.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance report. European monthly measles monitoring (EMMO). 8: 21 February 2012.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance report. European monthly measles monitoring (EMMO). 11:23 May 2012.
- Státní zdravotní ústav. EPIDAT. Available from: <http://www.szu.cz/publikace/data/vybrane-infekcni-nemoci-v-cr-v-letech-1998-2007-absolutne>
- Lexová P. Spalničky – význam onemocnění

a jeho výskyt v Evropě. Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2011;20(3):103-6.

- Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 2:CD004407.
- Centers for Disease Control and Prevention. Use of Combination Measles, Mumps, Rubella, and Varicella Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR. 2010;59(RR-3):11-3.
- Wiese-Posselt M, Tertilt C, Zepp F. Vaccination recommendations for Germany. Dtsch Arztebl Int. 2011;108(45):771-80.
- Beneš J. Infekční lékařství. Praha: Galén; 2009.
- Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Vaccines. (5th ed.). Philadelphia: Saunders; 2008.
- Centers for Disease Control and Prevention. Measles, Mumps, and Rubella - Vaccine Use and Strategies for Elimination of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome and Control of Mumps: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 1998;47(RR-8):1-57.
- Chlíbek R, Smetana J, Kosina P. Lexikon očkovacích látek dostupných v ČR. Olomouc: Solen; 2010.
- Centers for Disease Control and Prevention. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2011;60(RR-2):1-64.

#### Korespondující autor:

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

# NOVÝ PŘÍSTUP K OČKOVÁNÍ PROTI CHŘIPCE



## IDflu®

Intradermální štěpená vakcína proti chřipce

## PRVNÍ INTRADERMÁLNÍ vakcína proti chřipce

**IDflu 9 µg – při nižším obsahu antigenů zabezpečena  
vysoká ochrana (pro osoby 18–59 let)<sup>1</sup>**

**IDflu 15 µg – předpoklad lepší ochrany než u klasické  
intramuskulární vakcíny (pro osoby 60 a více let)<sup>2</sup>**



ilustrační foto

### Štěpené vakcíny

- obsahují vnější i vnitřní antigeny
- zaručují vyšší počet osob s ochranným titrem protilátek
- ke každoročnímu očkování především u starších osob a pacientů s chronickým onemocněním jsou vhodnější než vakcíny subjednotkové<sup>3</sup>

**CHŘIPKA NENÍ JEN POUHÉ NACHLAZENÍ.  
NEJÚČINNĚJŠÍ PREVENCÍ JE OČKOVÁNÍ.<sup>4</sup>**

### ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU:

**Název přípravku:** IDflu 9 mikrogramů/kmen, injekční suspenze (IDflu 9); IDflu 15 mikrogramů/kmen, injekční suspenze (IDflu 15). Vakcína proti chřipce (štěpený virion, inaktivovaný). **Léčivá látka:** Virus chřipky (inaktivovaný, štěpený) následujících kmenů\*: A/California/7/2009 (H1N1) – odvozený kmen NYMC X-179A \*\*; A/Perth/16/2009 (H3N2) – varianta kmene NYMC X-187 odvozená z A/Victoria/210/2009 \*\*; B/Brisbane/60/2008\*\*; v dávce 0,1 ml. \* připravený v oplodněných slepičích vejcích ze zdravých drůbežích chovů. Tato vakcína vyhovuje doporučení WHO (pro severní polokouli) a rozhodnutí EU pro sezónu 2011/2012. \*\* IDflu 9 obsahuje 9 µg hemagglutininu každého ze tří doporučených kmenů/dávka/0,1 ml \*\* IDflu 15 obsahuje 15 µg hemagglutininu každého ze tří doporučených kmenů/dávka/0,1 ml. **Terapeutické indikace:** Prevence chřipky u dospělých osob ve věku 18–59 let (IDflu 9) a osob ve věku 60 let a více (IDflu 15), zvláště pokud jsou ve zvýšeném riziku přidružených komplikací. **Dávkování a způsob podání:** IDflu 9: Osoby ve věku 18–59 let: 0,1 ml. IDflu 15: Osoby ve věku 60 let a více: 0,1 ml. Imunizace má být provedena intradermálně. Doporučeným místem vpichu je oblast deltového svaly. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivě látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku, na rezidua vajec jako je například ovalbumin, kuřecí bílkoviny, neomycin, formaldehyd a oktoxinol 9. Očkování má být odloženo u pacientů s horečnatým onemocněním nebo akutní infekcí. **Upozornění:** Pro případ anafylaktické reakce po podání vakcíny musí být okamžitě k dispozici odpovídající léčba a zajištěn lékařský dohled. Neaplikovat intravaskulárně. Protilátková odpověď může být nedostatečná u pacientů s endogenní nebo iatrogení imunosupresí. Jestliže po podání vakcíny zůstane v místě vpichu kapalina, není nutné očkování opakovat. **Interakce s jinými léčivými přípravky nebo jiné formy interakce:** Lze aplikovat současně s jinými vakcínami do odlišných končetin. Nežádoucí účinky mohou být intenzivnější. Imunitní odpověď může být snížena u pacientů s probíhající imunosupresivní terapií. Po očkování proti chřipce byly pozorovány falešně pozitivní výsledky sérologických testů používajících metodu ELISA k detekci protilátek proti HIV1, hepatitidě C a HTLV1. Je možno je vyloučit technikou Western Blot. **Těhotenství a kojení:** IDflu 9: Očkovat lze od druhého trimestru těhotenství. Pro těhotné ženy se zvýšeným rizikem vzniku komplikací chřipky, je podání vakcíny doporučováno, bez ohledu na stádium jejich těhotenství. IDflu 9 může být použito v průběhu kojení. **IDflu 15:** Vakcína je určena pro osoby ve věku 60 let a více, proto není tato informace relevantní. **Nežádoucí účinky:** Během klinických studií byly zjištěny následující nežádoucí účinky: Velmi časté: bolesti hlavy, myalgie, nevolnost, lokální reakce (zarudnutí, otok, zatvrdnutí, bolest, svědění). Časté: svalový třes, horečka a ekchymóza jako lokální reakce. Méně časté až vzácné: lymfadenopatie, parestezie, svědění, vyrážka, artralgie, astenie, pocení, únava, neuritida. Většina reakcí spontánně odezněla do 1 až 3 dnů od nástupu, jen v některých případech místní zarudnutí přetrvávalo až 7 dnů. **Z post-marketingového sledování** nejsou k dispozici žádné bezpečnostní údaje. Nicméně, na základě zkušeností s trivalentními inaktivovanými vakcínami proti chřipce podávanými intramuskulárně nebo hlubokou subkutánní injekcí mohou být hlášeny systémové reakce neuvedené výše: přechodná trombocytopenie, přechodná lymfadenopatie, alergické reakce, vedoucí ve vzácných případech k šoku, angioedém, neuralgie, febrilní křeče, neurologické poruchy, jako je encefalomyelitida, neuritida a syndrom Guillain-Barrého, vedoucí ve velmi vzácných případech k přechodnému postižení ledvin, generalizované kožní reakce, zahrnující kopřivku. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem a světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** SANOFI PASTEUR SA, 2, Avenue Pont Pasteur, 69007 Lyon, Francie. **Registrační číslo:** IDflu 9: EU/1/08/507/001-3; IDflu 15: EU/1/08/507/004-6. **Datum revize textu:** 6/2011. **Doporučení WHO pro složení chřipkových vakcín pro sezónu 2012/2013 na severní polokouli:** A/California/7/2009 (H1N1); A/Victoria/361/2011 (H3N2); B/Wisconsin/1/2010.

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Před použitím si, prosím, pečlivě přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravek je u indikovaných pacientů hrazen do výše schválené úhrady.

1. Amou R, et al. Safety, immunogenicity and lot consistency of a novel intradermal influenza vaccine in young adults (ages < 60 years): randomised controlled phase 3 trial results Poster presented at: 3rd European Influenza Conference, Vilamoura, Portugal, 14-17 September 2008.
2. Amou R, et al. Immunogenicity of the Investigational Inactivated, Split-Virion Influenza Vaccine Administered by the Intradermal Route in Comparison with the Intramuscular Reference Vaccine Vaxigrip® in the Elderly. Poster presented at: 3rd European Influenza Conference, Vilamoura, Portugal, 14-17 September 2008.
3. Havlik J., Beran J., Chřipka klinický obraz, prevence a léčba, Maxdorf 2002, 7.4.112. 4. WHO. Fact sheet N°211. Influenza (Seasonal), April 2009. Dostupné na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/print.html> Vstup 03/2010.

# Povinný očkovací kalendář a další možnosti očkování v praxi dětského lékaře

## Povinná očkování

## Nepovinná očkování

| KOJENEC       |                         |
|---------------|-------------------------|
| 9. týden      | Hexavakcína<br>1. dávka |
| 3. měsíc      | Hexavakcína<br>2. dávka |
| 4. měsíc      | Hexavakcína<br>3. dávka |
| 5. měsíc      |                         |
| 11.-15. měsíc |                         |

|  |  |                 |
|--|--|-----------------|
|  | <b>Rotaviry</b> 2 dávky vakcíny podávané ústy, od 6 týdnů do 24. týdne | <b>Rotarix™</b> |
|  | <b>Pneumokok</b> plně hrazen ZP*<br>1. dávka                           | Synflorix™      |
|  | <b>Pneumokok</b> plně hrazen ZP*<br>2. dávka                           | Synflorix™      |
|  | <b>Pneumokok</b> plně hrazen ZP*<br>3. dávka                           | Synflorix™      |
|  | <b>Pneumokok</b> plně hrazen ZP*<br>4. dávka                           | Synflorix™      |

| BATOLE        |  |
|---------------|--|
| 15. měsíc     | Spalničky, zarděnky, příušnice<br>1. dávka |
| do 18. měsíce | Hexavakcína<br>4. dávka                    |
| 21.-25. měsíc | Spalničky, zarděnky, příušnice<br>2. dávka |

|  |  |                       |
|--|--|-----------------------|
|  | <b>Spalničky, zarděnky, příušnice, plané neštovice</b><br>2 dávky s minimálním odstupem 4 týdny<br><b>Priorix-Tetra™ lze použít jako alternativu k povinné vakcinaci proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím.</b> | <b>Priorix-Tetra™</b> |
|--|--|-----------------------|

## PŘEDŠKOLÁK a MLADŠÍ ŠKOLÁK

3.–5.  
rok

5.–6.  
rok

10.–11.  
rok

**Záškrt, tetanus, dáivivý kašel**  
přeočkování

**Záškrt, tetanus, dáivivý kašel,  
dětská přenosná obrna**  
přeočkování

**Žloutenka typu A** 2 dávky

**Havrix™**

**Klíšťová encefalitida** 3 dávky

**Varilrix™**

**Plané neštovice** 2 dávky

**Meningokok C** 1 dávka

**Chřipka** 1 dávka každý rok\*\*

**FluaRIX™**

v péči pediatra  
až do **19 let**

**12 let**

## ADOLESCENT

**Žloutenka typu B** dříve neočkovaní,  
ročník narození 1999

**14 let**

**Tetanus** dříve neočkovaní,  
ročník narození 1997

**nebo**

**Tetanus, záškrt  
a dáivivý kašel** 1 dávka

**Rakovina děložního čípku**

3 dávky

**Cervarix™**

**Plané neštovice** 2 dávky

**Varilrix™**

**Žloutenka typu A** 2 dávky

**Havrix™**

**Klíšťová encefalitida** 3 dávky

**Meningokok C nebo A, C, W, Y135** 1 dávka

**Chřipka** 1 dávka každý rok\*\*

**FluaRIX™**

**boostrix™**

**Hexavakcína – očkování proti záškrtu, tetanu, dáivivému kašli, dětské přenosné obrně, žloutence typu B, onemocněním způsobeným bakterií *Haemophilus influenzae* typu b.**

Všechny výše uvedené vakcíny jsou registrované léčivé přípravky a jsou vázány na lékařský předpis. Před použitím si pečlivě prostudujte příbalovou informaci. Vakcíny Rotarix™, Havrix™, Priorix-Tetra™, Cervarix™, Boostrix™, Varilrix™, Fluarix™ nejsou hrazeny z veřejného zdravotního pojištění.

\* Synflorix™ je plně hrazen z veřejného zdravotního pojištění pro děti, které splňují podmínky dané zákonem 362/2009 Sb.

\*\* Dětem do 9 let věku, které dosud nebyly očkovány, by měla být podána druhá dávka. Interval mezi dávkami musí být nejméně 4 týdny.

**Zeptejte se na možnosti očkování svého praktického dětského lékaře.**

# Váš partner v očkování



GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 171/685, 140 21 Praha 4, tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444, www.gsk.cz

CZMAC/0007a/11



ČESKÁ VAKCINOLOGICKÁ  
SPOLEČNOST ČLS JEP

# VIII. HRADECKÉ VAKCINOLOGICKÉ DNY

4.–6. 10. 2012

Kongresové centrum Aldis  
Hradec Králové

## POŘADAJÍ

Česká vakcinologická společnost ČLS JEP  
Fakulta vojenského zdravotnictví UO  
Vakcinační centrum, sdružení pro klinické  
hodnocení očkovacích látek

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

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







## AKTIVNÍ ÚČAST

|   |                 |
|---|-----------------|
| Termín pro přihlášení a zaslání souhrnu | 30. června 2012 |
|---|-----------------|

## REGISTRACE

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| Termín uzávěrky včasné registrace | 31. srpna 2012 |
|-----------------------------------|----------------|

## REGISTRAČNÍ POPLATKY

| Poplatek    | včasný<br>do 31. srpna 2012 | pozdní<br>od 1. září 2012 | na místě<br>od 4. října 2012 |
|-------------|-----------------------------|---------------------------|------------------------------|
| člen ČVS*   | 1 100 Kč                    | 1 300 Kč                  | 1 700 Kč                     |
| nečlen ČVS* | 1 400 Kč                    | 1 600 Kč                  | 1 700 Kč                     |

\*ČVS = Česká vakcinologická společnost

## TÉMATA

- Novinky v očkování
- Očkování proti VHB v dětském a dospělém věku
- Očkování zdravotnických pracovníků
- Očkování proti HPV
- Nestandardní situace v očkování – řešení
- Očkování rizikových skupin (nedonošenci, nízká porodní váha, těhotné, kojící, chronicky nemocní)
- Očkování proti pneumokokům v dětském a dospělém věku
- Očkování proti chřipce
- Vybrané kazuistiky v očkování
- Marketing v očkování
- Varia

## KREDITY

Vzdělávací akce je ohodnocena **16 kredity**.

## SPOLEČENSKÉ AKCE

Součástí konference jsou dva **společenské večery** v Adalbertinu a v Kongresovém centru Aldis.

## SEKRETARIÁT KONFERENCE

**GUARANT International / Vakcidny 2012**, Opletalova 22, 110 00 Praha  
Tel.: +420 284 001 444, fax: +420 284 001 448, e-mail: vakcidny2012@guarant.cz

## Importované případy břišního tyfu – možnosti léčby a prevence

### Imported cases of typhoid fever – therapy and prevention

MUDr. RNDr. František Stejskal, Ph.D.<sup>1, 2, 3</sup>, MUC. Milan Trojánek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I. infekční klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze a Nemocnice Na Bulovce, Praha

<sup>2</sup>Infekční oddělení, Krajská nemocnice Liberec

<sup>3</sup>Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

#### Souhrn:

Břišní tyfus je systémové horečnaté onemocnění vyvolané bakterií *Salmonella Typhi*. Ve vyspělých zemích se vyskytují téměř výhradně importované případy infekce. Endemicky se nákaza vyskytuje zejména na indickém subkontinentu, v jihovýchodní Asii, Africe, Střední a Jižní Americe. Předkládané kazuistiky popisují případy onemocnění importované z Indie u 59leté cestovatelky a 16letého indického chlapce, který navštívil své příbuzné. Kazuistiky demonstrují úskalí diagnostiky a léčby nákazy břišním tyfem. Diagnostika je založena především na přímém kultivačním průkazu bakterie z hemokultury, stolice, popř. moči. Widalova reakce není pro nízkou senzitivitu i specifitu vhodnou metodou pro průkaz onemocnění. Léčba je v současné době komplikována zejména výskytem multirezistentních (MDR) kmenů a kmenů se sníženou citlivostí k fluorochinolonům (NARST). Článek dále uvádí možnosti preventivních opatření, zejména očkování proti břišnímu tyfu. Relativně velmi účinné celobuněčné vakcíny nejsou pro vysokou reaktogenitu již používány. Dostupné živé atenuované a neživé polysacharidové vakcíny mají málo nežádoucích účinků, ale jejich účinnost je nižší než výše uvedené celobuněčné vakcíny. Ve fázi klinických studií jsou nadějně polysacharidové konjugované vakcíny, které budou zřejmě účinné i u dětí mladších než 2 roky.

**Klíčová slova:** břišní tyfus a paratyfus, cestovní medicína, očkování

#### Summary:

Typhoid fever is a systemic febrile illness caused by *Salmonella Typhi*. In developed countries, the diagnosed cases are almost solely imported ones. Typhoid fever is endemic especially on the Indian subcontinent, in South-Eastern Asia, Africa, South and Central America. The authors are presenting two case reports of typhoid fever imported from India: a 59-year old female tourist and a 16-year old male who has visited his relatives. The presented case reports emphasise the pitfalls in the diagnostics and treatment of the enteric fever. For the confirmation of the typhoid fever it is necessary to isolate bacteria from blood, stool or urine. Due to its low sensitivity and specificity the Widal test is insufficient for diagnostic purposes. The treatment is complicated by the emergence of multi-drug resistant strains and strains with reduced susceptibility to fluoroquinolones. The article presents the potential preventive measures, with the emphasis on vaccination. The efficacious whole-cell vaccines are no longer routinely used due to their substantial reactivity. Live-attenuated and polysaccharide vaccines represent well-tolerated vaccines despite their slightly lower effectiveness when compared to the above mentioned whole-cell vaccines. Vi-conjugated vaccines have been recently developed, with high probability to provide protection also in children under 2 years of age.

**Keywords:** typhoid and paratyphoid fever, enteric fever, travel medicine, vaccination

*Vakcinologie* 2012;6:118-24.

#### Úvod

Břišní tyfus je systémové horečnaté infekční onemocnění vyvolané gram-negativními bakteriemi *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Typhi (dále jen *Salmonella Typhi*) z čeledi Enterobacteriaceae. Podobné, avšak méně závažné onemocnění, paratyfus, vyvolávají sérovary Paratyphi A, B, případně i C (1). Pomocí molekulárně-biologických metod

bylo prokázáno, že původce břišního tyfu je poměrně recentním klonem společného předka z rodu *Salmonella*, který existoval před 15–150 tisíci lety, tedy před rozvojem chovu zvířat a zemědělství, v době, kdy se předchůdci dnešních lidí živili ještě jako lovci a sběrači (2). *Salmonella Typhi* a Paratyphi jsou vysoce adaptovány na člověka a v přírodě se nevyskytuje zvířecí rezervoár nákazy. K infekci dochází typicky

fekálně-orálním přenosem, nejčastěji požitím kontaminované vody nebo potravy. Zdrojem nákazy jsou často asymptomaticí nosiči nebo jedinci, kteří právě prodělali onemocnění a vylučují salmonely (3). Incidence břišního tyfu v Evropě a v USA významně poklesla na počátku 20. století v souvislosti se zvýšením životní úrovně a hygienických podmínek, zejména zajištěním zdrojů a dodávek nezávadné pitné

vody, budováním sítě kanalizací a čištěním odpadních vod (4).

Před zavedením chloramfenikolu a dalších antibiotik k léčbě představoval břišní tyfus závažné, často smrtelné onemocnění (5). Tato infekce dosud zůstává významnou příčinou nemoci a úmrtnosti v rozvojových zemích. Odhaduje se, že břišním tyfem či paratyfem ročně onemocní 27 milionů osob, z čehož více než 200 tisíc nemocí podlehe (4). Mezi neohroženější skupiny patří batolata a děti předškolního a mladšího školního věku (6, 7). Infekce se vyskytuje endemicky zejména v oblastech indického subkontinentu a jihovýchodní Asie (více než 100 případů na 100 tisíc obyvatel za rok), nižší incidence (10–100 případů na 100 tisíc obyvatel za rok) je hlášena z některých zemí Asie, Afriky, Jižní, Střední Ameriky a Oceánie kromě Austrálie a Nového Zélandu (7). Ve vyspělých zemích se onemocnění vyskytuje sporadicky, nejčastěji jako importovaná nákaza. Uvádí se, že břišním tyfem nebo paratyfem onemocní přibližně 3 až 30 turistů ze 100 tisíc a importované případy představují riziko pro další šíření nákazy (4, 8).

Inkubační doba břišního tyfu bývá obvykle 7–14 dnů (rozmezí 3–60 dnů). Nemocný si nejprve stěžuje na výraznou únavu, malátnost, bolesti hlavy, svalů a kloubů, pociťuje nechutenství a nevolnost, může mít i zácpu. Na počátku onemocnění může být přítomen i suchý kašel, popř. bolesti v krku (3). Průběh klasické teplotní křivky (Wunderlichova křivka) je možné rozdělit do tří fází. Během prvního týdne tělesná teplota schodovitě vzrůstá (stadium vzestupu), v druhém týdnu bývá horečka setrvalá, může být hyperpyrexie, zimnice a třesavky (febris continua). Po třech až čtyřech týdnech dochází k poklesu teploty (stadium defervescence). Nezářka může být stav komplikován zastřeným až obluzeným vědomím (z řeckého typhos – zahalit, obestřít mlhou) (9, 10). Výše popsaný klasický obraz může být modifikován antibiotickou terapií nebo celkovým stavem organismu (1). Bývá popisována relativní bradykardie, bělavě nebo hnědě povleklý jazyk s volným okrajem a špičkou (obraz W), zarudlé tonzily bez povlaku a mírná hepato-splenomegalie. Přibližně u 20–30 % nakažených dochází na kůži břicha a dolní části hrudníku k výsevu drobného makulopapulózního exantému velikosti menší čocky (tyfová roseola) (1, 3).

Pacienti s břišním tyfem mají obvykle normální nebo mírně snížený počet

Tab. 1 Charakteristika pacientů uvedených v kazuistikách

|                     | Kazuistika 1            | Kazuistika 2              |
|---------------------|-------------------------|---------------------------|
| Pohlaví             | Žena                    | Muž                       |
| Věk                 | 59 let                  | 16 let                    |
| Měsíc a rok příjmu  | Březen 2004             | Srpen 2009                |
| Délka hospitalizace | 18 dní                  | 23 dní                    |
| Pobyt               | Indie (Bihár)           | Indie (Radžastán, Bombaj) |
| Délka a typ pobytu  | 4 měsíce, turista       | 2 měsíce, VFR             |
| Očkování proti TA   | Ano, 2 roky před cestou | Ne                        |

Tab. 2 Výsledky laboratorních vyšetření u prezentovaných pacientů

| Datum                             | Kazuistika 1 |        | Kazuistika 2 |        |
|-----------------------------------|--------------|--------|--------------|--------|
|                                   | 2. 3.        | 11. 3. | 19. 8.       | 25. 8. |
| Erytrocyty ( $\times 10^{12}/l$ ) | 3,98         | 4,26   | 4,34         | 4,19   |
| Hematokrit                        | 0,354        | 0,368  | 0,377        | 0,367  |
| Hemoglobin (g/l)                  | 120,0        | 125,0  | 124,0        | 122,0  |
| Leukocyty ( $\times 10^9/l$ )     | 6,7          | 6,6    | 5,5          | 7,2    |
| Neutrofilní segmenty (%)          | 63           | 53     | 78           | -      |
| Lymfocyty (%)                     | 25           | 34     | 19           | -      |
| Monocyty (%)                      | 11           | 5      | 2            | -      |
| Trombocyty ( $\times 10^9/l$ )    | 286          | 570    | 193          | 370    |
| CRP (mg/l)                        | 74           | 73     | 80,5         | 17,6   |
| Na (mmol/l)                       | 136,9        | 135,9  | 129,0        | 133,9  |
| K (mmol/l)                        | 4,1          | 4,5    | 4,0          | 4,4    |
| Cl (mmol/l)                       | 100          | 102    | 98           | 103    |
| Urea (mmol/l)                     | 3,43         | 2,29   | 3,08         | 2,5    |
| Kreatinin ( $\mu\text{mol}/l$ )   | 68           | 70     | 96           | 78     |
| Amyláza ( $\mu\text{kat}/l$ )     | 1,36         | 1,47   | 1,38         | -      |
| Lipáza ( $\mu\text{kat}/l$ )      | 3,93         | 4,35   | 0,7          | -      |
| AST ( $\mu\text{kat}/l$ )         | 0,79         | 0,34   | 1,98         | 2,61   |
| ALT ( $\mu\text{kat}/l$ )         | 1,05         | 0,53   | 1,16         | 3,19   |
| GMT ( $\mu\text{kat}/l$ )         | 0,67         | 0,59   | 0,46         | 1,26   |
| ALP ( $\mu\text{kat}/l$ )         | 1,07         | 0,98   | -            | 1,41   |

leukocytů a trombocytů, středně zvýšené hodnoty CRP a mírně zvýšené jaterní aminotransferázy. V diagnostice se uplatňují zejména kultivační metody přímého průkazu. Senzitivita hemokultivace je relativně vysoká a dosahuje 60–80 %, ještě vyšší bývá u kultivace vzorku kostní dřeně. Záchyt salmonel ve stolici je přibližně u 60 % dětí a 25 % dospělých v akutním stadiu. Spíše výjimečně bývá původce zachycen v moči. Přínos Widalova testu v diagnostice akutního onemocnění je poměrně nízký (3, 11, 12).

Mezi tradiční antibiotika dříve užívaná k léčbě břišního tyfu patřil chloramfenikol, ampicilin a ko-trimoxazol, avšak z důvodu rozvoje rezistence nejsou tato léčiva již doporučována. Kmeny rezistentní na všechna výše uvedená antibiotika jsou označovány za multirezistentní (MDR). Alternativně byly v posledních letech používány zejména fluorochinolony, avšak i u této skupiny antibiotik se objevila snížená citlivost (tzv.

NARST kmeny – nalidixic acid resistant *Salmonella* Typhi), proto je v současné době u komplikovaných případů břišního tyfu doporučováno podání cefalosporinů 3. generace (ceftriaxon, cefotaxim), popř. u nekomplikovaných případů azitromycinu nebo gatifloxacinu (i u NARST kmenů). V rozvojových zemích WHO doporučuje perorální léčbu cefiximem (13).

## Popis případů

### Kazuistika 1:

59letá pacientka byla poprvé vyšetřena na ambulanci Infekční kliniky Nemocnice Na Bulovce (NNB) 2. 3. 2004 pro horečky se zimnicí, únavu a kašel. Od 11. 11. 2003 do 10. 2. 2004 pobývala v Indii, především v provincii Bihár. Do Indie cestovala opakovaně, naposledy počátkem roku 2002. V prosinci 2001 byla očkována proti virovým hepatitidám A, B a proti břišnímu tyfu

polysacharidovou vakcínou. Antimalarickou profylaxi neuzívala. Ubytována byla v hotelích, stravovala se v místních restauracích. Pacientka se dlouhodobě léčila s asthma bronchiale, užívala Berodual, prodělala několik mírných žlučnickových záchvatů. Během pobytu trpěla na záchvaty kašle, prodělala i horečnaté onemocnění, na které si sama nasadila azitromycin. Po návratu se od 22. 2. objevily horečky kolem 39 °C, zimnice a zvýšené pocení, přetrvávala výrazná únava a kašel. Byla vyšetřena praktickým lékařem a 26. 2. byl pro tyto obtíže nasazen klaritromycin, 500 mg tbl. á 12 hod., ale ke zlepšení stavu nedošlo. Proto byla 2. 3. vyšetřena na ambulanci Infekční kliniky NNB. Udávala nauzeu, častější řídní zápachající stolice bez příměsí krve a hlenu, bolesti břicha neměla. Byla subfebrilní (37,3 °C), plně orientována, kůže byla bez exantému, anikterická, jazyk žlutě povleklý, mírně oschlý, dýchání alveolární s ojedinělými chrůpky, břicho měkké, volně prohmatné, s mírnou hepatomegalií (+ 1 cm), ale bez splenomegalie. V krevním obraze byl normální počet leukocytů (Tab. 2), v diferenciálním rozpočtu převažovaly neutrofilní segmenty. Pacientka měla mírnou normocytární normochromní anémii, normální počet trombocytů, mírnou elevaci jaterních aminotransferáz, středně zvýšenou sedimentaci (60/90 mm) a C-reaktivní protein (74 mg/l). V moči byla prokázána přítomnost bílkoviny (++) a krve (+++). Nátěry na malárii a Widalova reakce byly negativní. Pacientka odmítla navrhovanou hospitalizaci, byla zajištěna ko-amoxicilínem (625 mg tbl. á 8 hod.) a léčba pokračovala ambulantně. Při kontrole 9. 3. se však stav výrazně nezlepšil, přetrvávala výrazná únava, horečky byly do 39 °C se zimnicemi. V laboratoři byla sedimentace 80 mm/hod., CRP 92 mg/l, krevní obraz byl v normě, přetrvávalo mírné zvýšení jaterních aminotransferáz, byly zvýšeny sérové amy-lázy a lipázy. Na rentgenovém snímku srdce a plic bylo popsáno oboustranné zmnožení bronchovaskulární kresby a na ultrasonografickém vyšetření břicha pouze mírná hepatomegalie. Pacientce bylo navrženo další vyšetřování za hospitalizace, které opět odmítla.

Vzhledem k přetrvávání horeček a nelepšícímu se zdravotnímu stavu vysadila 10. 3., po telefonické konzultaci, ko-amoxicilín a 11. 3. se dostavila k hospitalizaci a odběru hemokultur. Z nich byla opakovaně zachycena *Salmonella* Typhi, a proto byla okamžitě zahájena cílená antibiotická

terapie ciprofloxacinem v dávce 500 mg tbl. á 12 hod., celkem na 14 dnů. Od 14. 3., tj. třetího dne léčby, byla již pacientka afebrilní a celkový klinický stav se výrazně zlepšil. V průběhu hospitalizace byly opakovaně vyšetřovány titry protilátek (Widalova reakce), které byly při ambulantních vyšetřeních 2. 3. a 9. 3. negativní. Teprve 18. 3. byla poprvé zaznamenána pozitivita anti-O-9,12 (1:20) a anti-Vi (1:5) protilátek (Tab. 3). *Salmonella* Typhi byla zachycena kultivačně i ze stolice, poprvé 16. 3., ale vy-lučování přetrvávalo celkově 3 měsíce.

#### Kazuistika 2:

V srpnu 2009 byl na naší klinice pro přetrvávající horečky, průjem a bolesti hlavy vyšetřen a hospitalizován 16letý student mezinárodní střední školy v Praze. Pacient pocházel z Indie, ale dlouhodobě žil s rodiči v ČR. V osobní anamnéze udával prodělaný břišní tyfus v 7 letech, byl alergický na ko-trimoxazol, ale jinak zdravý. Pacient pobýval od 22. 6. do 10. 8. 2009 na západě Indie v provincii Rádžastán a v Bombaji. Bydlel v rodině a u známých, kde se i stravoval. Očkován proti břišnímu tyfu nebyl. Od konce července se necítil dobře, měl průjem, 4–5 vodnatých stolic za den. Po návratu z Indie byl 14. 8. pro přetrvávající průjem, bolesti břicha, nauzeu, kašel a postupný rozvoj horečky se zimnicí a třesavkami vyšetřen praktickým lékařem v Praze. Kultivačně byla vyšetřena stolice (*E. coli* a *Morganella morganii*) i moč (sterilní). Parazitologické vyšetření stolice bylo negativní. Dne 15. 8. byl symptomaticky nasazen ciprofloxacín (250 mg tbl. á 12 hod.). Stav se však nezlepšoval, při vyšetření 17. 8. byl chlapec subfebrilní (37,1 °C), hydratovaný, hypotenzní

(TK 93/57 mm Hg). V odběrech byly zvýšené zánětlivé parametry (FW 54/76 mm, CRP 45,3 mg/l), mírně zvýšené aminotransferázy (ALT 0,82 μkat/l, AST 1,44 μkat/l), krevní obraz byl v normě, pouze v diferenciálním rozpočtu převažovaly neutrofilní segmenty (72 %). V moči byla zachycena bílkovina (++) a krev (++). Dávka ciprofloxacínu byla dětským lékařem od 18. 8. zvýšena na 500 mg á 12 hod. a pacient byl nadále sledován ambulantně. Klinický stav se nezlepšoval, chlapec měl febrilní špičky až k 40 °C, a proto byla doporučena hospitalizace na infekční klinice, kde byl přijat 19. 8. 2009.

Při vyšetření na naší klinice měl pacient hyperpyrexii (40,1 °C), relativní bradykardii (65/min), sklon k hypotenzii (TK 90/60 mm Hg), byl schvácený, měl snížený kožní turgor, mírně nastříklé spojivky, oschlé rty a jazyk, který byl však bez povlaku, dýchání bylo čisté alveolární, břicho bylo měkké volně prohmatné, játra a slezina nezměněny. V laboratorních výsledcích v den příjmu byl normální počet leukocytů s převahou neutrofilů, mírně prodloužené APTT (45,3 s, R 1,33), silně pozitivní D-dimery (více než 2000 ng/ml), CRP bylo 80,5 mg/l a prokalcitonin byl nízký (0,5 ng/ml). V iontogramu přetrvávala mírná hyponatrémie a vyšší aktivita sérových aminotransferáz (Tab. 2), v moči byla zachycena bílkovina (++) . Při příjmu byl vysazen ciprofloxacín, proveden imunochromatografický test i nátěry na malárii, které byly negativní. Rentgenový snímek plic i ultrazvukové vyšetření břicha byly bez patologického nálezu, bez hepatocí splenomegalie. Zároveň byla provedena kultivační vyšetření (krev, moč, stolice), při čemž hemokultura z 20. 8. byla pozitivní na *Salmonella* Typhi. Byla zahájena antibiotická terapie ceftriaxonem i. v. (2 g á 24 hod.),

Tab. 3 Výsledky Widalovy reakce u prezentovaných pacientů

| Datum         | Kazuistika 1 |       |        |        |        | Kazuistika 2 |        |
|---------------|--------------|-------|--------|--------|--------|--------------|--------|
|               | 2. 3.        | 9. 3. | 18. 3. | 14. 4. | 10. 6. | 19. 8.       | 31. 8. |
| Anti-H-d      | Neg.         | Neg.  | Neg.   | 1:320  | 1:640  | 1:160        | 1:80   |
| Anti-O-9,12   | Neg.         | Neg.  | 1:20   | 1:20   | 1:320  | Neg.         | Neg.   |
| Anti-O-4,5,12 | Neg.         | Neg.  | Neg.   | 1:80   | 1:20   | Neg.         | Neg.   |
| Anti-Vi       | Neg.         | Neg.  | 1:5    | 1:5    | 1:5    | 1:80         | 1:80   |

Tab. 4 Počty případů břišního tyfu a paratyfů A a B importovaných do ČR (zdroj: EPIDAT) a hospitalizovaných na Infekční klinice Nemocnice Na Bulovce v posledních letech

|                          | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 |
|--------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| <b>Břišní tyfus v ČR</b> | 4    | 3    | 9    | 2    | 4    | 3    | 4    | 3    |
| <b>Paratyfus A v ČR</b>  | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    | 2    |
| <b>Paratyfus B v ČR</b>  | 2    | 1    | 3    | 3    | 1    | 0    | 0    | 2    |
| <b>Břišní tyfus NNB</b>  | 2    | 0    | 6    | 0    | 2    | 2    | 1    | 1    |
| <b>Paratyfus A NNB</b>   | 1    | 0    | 0    | 1    | 0    | 1    | 1    | 0    |

neboť se mohlo jednat o nákazu kmenem se sníženou citlivostí k ciprofloxacinu, jejichž incidence na indickém subkontinentu výrazně narůstá (14). Ve Widalově reakci z 21. 8. byly prokázány anti-H-d (1:160) a anti-Vi protilátky (1:80), anti-O-9,12 protilátky přítomny nebyly. Postupně došlo k poklesu zánětlivých parametrů, šestý den vedlo podávání antibiotik k ústupu horečky a pacient zůstal afebrilní až do dimise. Ani při opakovaných kultivačních vyšetření stolice nebyla salmonela prokázána.

## Diskuze

Břišní tyfus je onemocnění, které může být do České republiky importováno ze zemí s endemickým výskytem, především z indického subkontinentu a jihovýchodní Asie. V Nemocnici Na Bulovce bylo v letech 2004–2011 hospitalizováno celkem 14 pacientů s břišním tyfem a 4 s paratyfem A (Tab. 4). Nejvíce případů bylo v NNB zachyceno v roce 2006, kdy zde bylo hospitalizováno šest uprchlíků s břišním tyfem z Číny. Ostatní případy byly importovány z Indie nebo Nepálu (5), Egypta (1), Mexika (1) a Angoly (1). Břišním tyfem onemocněli 2 z 8 cestovatelů, přestože byli očkovaní. Doba, která uplynula od očkování, však byla relativně dlouhá: v prvním případě 2 roky a 4 měsíce (Kazuistika 1), ve druhém 2 roky a 9 měsíců. Všechny případy paratyfu A byly importovány z Indie nebo Nepálu. Celkové počty případů břišního tyfu a paratyfů A, B hlášených v systému EPIDAT jsou uvedeny v Tabulce 4.

Studie z endemických oblastí uvádí, že *S. Typhi* je vyvolavatelem přibližně 80 % všech onemocnění a paratyfy, především paratyfus A, tvoří asi 20 % infekcí. Tento poměr však neplatí u cestovatelů, kde se podíl břišních tyfů a paratyfů v posledních desetiletích změnil. Ve Velké Británii došlo k poklesu importu břišních tyfů a nárůstu paratyfů, takže v současné době mírně převažují importované paratyfy (15). Vysvětlením může být absence ochrany proti paratyfu A a sporná ochrana proti paratyfu B u očkovaných cestovatelů (12). Ve studii z USA bylo u neočkovaných cestovatelů diagnostikováno 67 % břišních tyfů, ale u turistů, kteří byli očkovaní, se poměr obrátil, *S. Typhi* byla zachycena v 32 % a původci paratyfů v 68 %. Tento trend jsme v našem souboru pacientů z NNB nepozorovali.

Břišní tyfy a paratyfy jsou významné nejen pro riziko rozvoje závažných komplikací,

jako jsou těžké enteroragie, perforace střeva a rozvoj psychotického stavu, ale i z epidemiologického hlediska, kdy nemocný může nákazu dále šířit. Proto musí být tyto infekce zahrnuty do diferenciální diagnostiky horečnatého stavu po návratu z oblastí tropů a subtropů. Diagnostika akutní nákazy by měla být založena na metodách přímého průkazu. Zlatý standard představuje hemokultivace, bývá pozitivní již časně na začátku onemocnění, její senzitivita je 60–80 %, snižuje se s délkou trvání horečky nebo pokud již byla zahájena léčba antibiotiky. Vyšší senzitivitu má kultivace kostní dřevě, zejména u pacientů s delším průběhem onemocnění. Vylučování salmonel stolicí je intermitentní a podstatně častější u dětí (60 %) než u dospělých (25 %), objevuje se obvykle až v 2. týdnu onemocnění, tedy později, než je možné zachytit původce z hemokultur (1, 16).

Přestože Widalova reakce není ve vyspělých zemích k diagnostice akutní nákazy břišním tyfem doporučována, stále se tato metoda v řadě vyspělých i tropických zemí využívá. Antigenní struktura *S. Typhi* je síce relativně stabilní, avšak nespecifické reakce jsou způsobeny zejména zkříženou reaktivitou s povrchovými antigeny, které exprimují jiní zástupci čeledi Enterobacteriaceae. Obecně je považováno za nezbytné udávat výsledek jako vyšší titru protilátek a prokázat alespoň ve dvou odběrech jeho čtyřnásobný vzestup. Nízká je i senzitivita testu. Jak vyplývá z naší první kazuistiky, na počátku onemocnění může být Widalova reakce negativní a k sérokonverzi dochází často až po několika týdnech klinického průběhu nemoci, kdy je často pacient infekční pro své okolí. Widalův test proto není vhodný pro časný záchyt onemocnění (11, 12, 17). Diagnostika břišního tyfu u turistů v endemických oblastech založená pouze na pozitivitě Widalovy reakce (při níž se v těchto zemích často používají kity se směsí O a H antigenů) vykazuje vysoké procento nespecifických reakcí. Jestliže se u těchto cestovatelů neprokáže původce kultivačně (nebo po návratu do ČR jednoznačně pozitivní Widalovou reakcí), nemělo by se na ně pohlížet jako na infekční a epidemiologicky rizikové osoby.

V léčbě břišního tyfu představuje závažnou komplikaci zvyšující se incidence kmenů se sníženou citlivostí až rezistencí k užívaným antibiotikům. Již v roce 1972, tedy přibližně za 20 let po zavedení chloramfenikolu do léčby tohoto onemocnění, začaly

představovat kmeny rezistentní k tomuto antibiotiku významný problém. V roce 1989 byly poprvé prokázány kmeny rezistentní ke všem antibiotikům první volby, tj. chloramfenikolu, ampicilinu a ko-trimoxazolu (tzv. MDR kmeny) (3). Vzhledem k narůstající rezistenci salmonel k výše uvedeným antibiotikům se staly léky první volby fluorochinolony. To však vedlo k významnému rozšíření kmenů s rezistencí k nalidixové kyselině a se sníženou citlivostí k fluorochinolonom (NARST) (18). V nedávno publikované holandské studii zkoumající molekulárně-biologickou podstatu této rezistence bylo prokázáno, že jediným mechanismem, který se uplatňuje při jejím rozvoji, je záměna serinu za fenylalanin nebo tyrosin na pozici 83 v QRDR oblasti (quinolone resistance-determining region) genu *gyrA*. Snížená citlivost k ciprofloxacinu nebyla vyvolána expresí efluxních pump, rovněž tak nebyly detekovány kmeny s plazmidicky vázanou rezistencí (*qnr*-plazmidy) (19). V australské studii z roku 2009 bylo prokázáno, že nákaza NARST kmeny signifikantně prodlužuje dobu nezbytnou pro pokles teploty a dobu hospitalizace. Nejvíce kmenů s tímto typem rezistence bylo izolováno od cestovatelů, kteří pobývali v jižní Asii (14, 20). Z výše uvedených důvodů doporučují autoři u pacientů s břišním tyfem importovaným z oblasti indického subkontinentu používat parenterálně podávané cefalosporiny III. generace (ceftriaxon, cefotaxim), popř. u nekomplikovaných případů azalidy (14).

Naše druhá kazuistika demonstruje selhání léčby ciprofloxacinem, přestože mohlo být toto antibiotikum zpočátku poddávkováno. K poklesu horečky a klinické odpovědi došlo až po nasazení ceftriaxonu. Na této kazuistice je možné dokumentovat nutnost vyšetření citlivosti stanovením minimální inhibiční koncentrace a jako citlivé považovat kmeny s hodnotami MIC < 0,125 mg/l (dříve byla hranice citlivosti stanovena na 1,0 mg/l) (18, 21). V případě kmenu izolovaného u našeho druhého pacienta byla hodnota MIC 0,250 mg/l. Zároveň se popisuje, že nízké dávkování (nevhodných) antibiotik může způsobit selhání léčby a protražované vylučování salmonel ve stolici, jak jsme zaznamenali v první kazuistice. U komplikovaných případů břišního tyfu u dětí i dospělých se vhodným jeví podávání vysoko-dávkovaných kortikosteroidů, neboť významně snižují smrtnost onemocnění a nezvyšují riziko komplikací, rozvoje baciilonosičství nebo relapsu (22).

Tab. 5 Srovnání vlastností vakcín proti břišnímu tyfu

| Vakcína  | Celobuněčná inaktivovaná  | Polysacharidová  | Atenuovaná perorální  | Konjugovaná polysacharidová (Vi-rEPA)    |
|--|---|--|---|--|
| <b>Dostupnost</b>                              | Není dostupná   | Komerčně dostupné (včetně ČR)  | Komerčně dostupné   | Klinické studie                          |
| <b>Příklady vakcín</b>                         | -   | Typhim-Vi, Typherix, Zerotyph inj.#, Biovac Typhoid#, Typbar#, VacTyph#, Typho-Vi#, Tyvax-Vi Plus# | Vivotif Oral#, Typhoral Zerotyph cap.#  | -  |
| <b>Podání</b>                                  | Subkutánní, intradermální   | Intramuskulární, subkutánní  | Perorální   | Intramuskulární                          |
| <b>Kumulativní účinnost 2 roky po očkování</b> | -   | 60 % (95% CI: 31-76)   | 60 % (95% CI: 16-70)  | 94 % (95% CI: 75-99)                     |
| <b>Kumulativní účinnost 3 roky po očkování</b> | 73 % (95% CI: 65-80)  | 55 % (95% CI: 30-70)   | 51 % (95% CI: 36-62)  | 89 % (95% CI: 76-97)                     |
| <b>Počet dávek</b>                             | 2 dávky (dny 0-30)  | 1 dávka  | 3 (-4 <sup>a</sup> ) dávky (dny 0-2-4-6)  | 2 (4) dávky (měsíce 0-1 nebo 0-2-4 a 10) |
| <b>Ochrana</b>                                 | -   | 10 dní po očkování   | 10-14 dní po 3. dávce   | -  |
| <b>Přeočkování</b>                             | -   | Po 2-3 letech  | Cestovatelé každý rok, endemická populace po 3 letech   | -  |
| <b>Nežádoucí účinky</b>                        | Vysoká četnost lokálních i systémových nežádoucích účinků, horečka (15,7 %) a systémové reakce (9-34 %) | Dobře tolerovaná, bolesti hlavy (16-20 %), vzácně horečka (1,1 %)                                  | Dobře tolerovaná, ojediněle bolesti břicha (6,4 %), nauzea (5,8 %), bolest hlavy (4,8 %), horečka (3,3 %) | Dobře tolerovaná, vzácně horečka (1,3 %) |
| <b>Ochrana proti paratyfu A a B</b>            | Ano, v případě kombinovaných vakcín   | Ne   | Částečně proti paratyfu B   | Ne                                       |
| <b>Použití u dětí</b>                          | Od 6 let  | Od 2 let věku, avšak do 6 let nižší protekce   | Enterické kapsle od (5)-6 let, tekutá forma od 2 let  | Ano, i u dětí od 2 měsíců věku           |

<sup>a</sup> v USA a Kanadě, # vakcína není registrovaná v ČR (3, 13, 25, 27, 32, 35)

### Prevence onemocnění a vakcinace

Za rizikové skupiny byly v endemických oblastech původně považovány děti školního věku a adolescenti. Avšak v novějších studiích bylo prokázáno, že k rozvoji komplikací dochází zejména u batolat a dětí předškolního věku, které i častěji vyžadují hospitalizaci (6, 7).

U cestovatelů riziko představuje zejména pobyt v zemích s vysokým výskytem nákazy (indický subkontinent, severní a západní Afrika, Latinská Amerika), pobyt delší než 4 týdny a pobyt v oblastech po živelných katastrofách. Častěji než turisté onemocní osoby, které v endemické oblasti navštěvují své známé nebo příbuzné (VFR – „visiting friends and relatives“). Vyšší frekvence onemocnění byla prokázána u osob se sníženou aciditou žaludku (atrofická gastritida, užívání inhibitorů protonové pumpy apod.) a pacientů s imunodeficitem (HIV, chemoterapie apod.) (23).

Dostupné vakcíny jsou dobře snášeny, mají málo nežádoucích účinků, proto je očkování doporučováno všem, kteří cestují do zemí s vysokým a středně vysokým rizikem

nákazy, a to i osobám, které plánují pouze krátkodobý pobyt. Vakcinace v těhotenství je možná polysacharidovou vakcínou a její podání je nutné individuálně zvážit dle rizika nákazy. Nezbytné je cestovatele poučit, aby dbal na hygienickou nezávadnost konzumovaných nápojů a potravin, neboť vakcíny plně nechrání před nákazou břišním tyfem, ani neposkytují ochranu před paratyfy. Dodržování zásad bezpečného stravování je zároveň doporučováno jako ochrana před dalšími infekcemi přenosnými fekálně-orální cestou, jako jsou hepatitida A a E, bacilární a amébová dysenterie, giardióza, norovirové, rotavirové a další infekce. Proti většině těchto nákaz není v současné době dostupná vakcinace. Účinnost očkovacích látek byla testována na populaci žijící v endemických oblastech, udává se však, že účinnost u cestovatelů může být nižší (23). Existují i kombinované vakcíny, které chrání i proti virové hepatitidě A, ty však nejsou v ČR dostupné (24).

### Celobuněčné vakcíny

První inaktivovaná celobuněčná vakcína

byla připravena již v roce 1896. Při přípravě celobuněčných vakcín byly užity různé techniky inaktivace: alkoholem, acetonem a teplem s následnou stabilizací formolem. Tyto vakcíny se vyznačovaly poměrně vysokou účinností, byl však u nich častý výskyt lokálních i systémových reakcí, což neumožnilo jejich běžné užívání (25). Byly připraveny i kombinované vakcíny, které obsahovaly také antigeny paratyfů (26).

### Živá atenuovaná vakcína

V 70. letech minulého století byla vyvinuta živá atenuovaná vakcína, která byla odvozena od patogenního kmene Ty2, který neexprimuje Vi polysacharid a dále byl mimo jiné inaktivován i gen *galE*, který se uplatňuje v syntéze lipopolysacharidu. Tato vakcína je velmi dobře tolerována a má málo nežádoucích účinků. Dříve byla dodávána ve dvou formách: jako enterické potažené kapsle a lyofilizovaný prášek s pufrem pro přípravu perorálního roztoku, který byl použitelný i u dětí mladších 5 let (27); v současnosti je však dostupná pouze první forma. Vakcína se podává ve 3 dávkách ob

den (tj. den 0-2-4), avšak v USA a Kanadě je doporučeno doplnění o čtvrtou dávku 6. den (28). Tři dávky vakcíny zajistily 67% účinnost během 3letého a 62% účinnost během 7letého sledování (29). Vakcína poskytuje částečnou protekci i proti paratyfu B, což je vysvětlováno výskytem shodných epitopů 0 antigenu (30). Jelikož se jedná o živou vakcínu, kontraindikace zahrnují těhotenství a získaný nebo vrozený imunodeficit. Vakcína se užívá od 5 let věku (13). Protekce je zajištěna za 10–14 dnů po podání poslední dávky. Přeočkování u cestovatelů se doporučuje každý rok, u osob žijících v oblastech endemického výskytu pak jednou za 3 roky (25).

#### Vi polysacharidová vakcína

Nezbytným předpokladem pro vývoj vakcín obsahujících Vi kapsulární polysacharid byl rozvoj technologií umožňujících purifikaci antigenu, neboť příměs lipopolysacharidu významně zvyšovala reaktogenitu vakcín. Současné vysoce purifikované vakcíny jsou velmi dobře snášeny a febrilní reakce je udávána jen u 1–2 % očkovaných. Účinnost vakcíny ve studii z Nepálu za 17 měsíců po očkování dosáhla 72 %. Studie z jižní Afriky, do které byly zařazeny děti předškolního věku, prokázala účinnost po 21 měsících 64 % a po 3 letech pouze 55 %. Vakcína poskytuje po jedné dávce relativně rychle ochranu, které je dosaženo již po 7 dnech, maxima za 28 dní, účinnost vakcíny se však poměrně rychle snižuje. Uvádí se, že ochrana přetrvává pouze 2–3 roky. Jedná se o vakcínu nezávislou na T-lymfocytech („T-independentní“), a proto tyto vakcíny nelze použít u dětí mladších než 2 roky.

#### Konjugované vakcíny

Jelikož se břišní tyfus často vyskytuje u dětí předškolního věku a batolat, snaží se výrobci uvést na trh vakcíny, které by poskytly dostatečnou ochranu i této věkové skupině. Princip konjugovaných vakcín se osvědčil u vakcíny proti *Haemophilus influenzae* typu b, pneumokokům i meningokokům. V případě břišního tyfu je ve vývoji několik vakcín, které využívají principu konjugace polysacharidového Vi antigenu k nosičským proteinům. Jedním z příkladů je vakcína, která konjuguje Vi antigen k rekombinantnímu exotoxinu A *Pseudomonas aeruginosa* (rEPA). Ve studii provedené ve Vietnamu dvě dávky této vakcíny prokázaly vysokou účinnost – 91,5 % po 27 měsících a 82 % po následujících 19 měsících

sledování (31, 32). Tato vakcína je zároveň účinná i u dětí mladších 2 let (33). Dalším zástupcem konjugovaných vakcín, které jsou ve vývoji, je vakcína PedaTyph s konjugovaným Vi polysacharidem na tetanický toxoid, jež je licencována v Indii pro užití u dětí starších 12 týdnů (34). Vakcína Vi-CRM197 byla připravena pomocí exprese Vi antigenu kmenem WR7011 nepatogenní bakterie *Citrobacter freundii* (35, 36).

Kromě přípravy konjugovaných polysacharidových vakcín probíhá intenzivně i vývoj nových živých atenuovaných vakcín. Mezi kandidátní kmeny, které by mohly být v těchto vakcínách obsaženy, patří M01ZH09, CVD908-*htrA* a CVD 909, u nichž byla atenuace provedena molekulárně-biologickými metodami. Připravované vakcíny byly po perorálním podání jedné dávky dobře tolerovány a prokázaly vysokou imunogenicitu (13).

#### Závěr

Závěrem je třeba zdůraznit, že břišní tyfus a paratyfy stále představují závažná onemocnění, které mohou být do ČR importována po pobytu v endemických oblastech. U pacientů s horečkou po návratu z tropů a subtropů, která může trvat pouze několik dnů, ale i 2 až 3 týdny, je nutno tyto infekce zahrnout do diferenciální diagnózy. Při podezření na břišní tyfus a paratyfy je vhodné pacienty hospitalizovat a izolovat na infekčním oddělení. V případě, že hospitalizaci odmítnou, je třeba nemocné poučit o nezbytných karanténních opatřeních. Dále se doporučuje provést i v ambulantních podmínkách potřebná kultivační vyšetření (stolice, moč) včetně odběru hemokultur. Významnou ochranu před břišním tyfem poskytuje očkování, polysacharidovou vakcínu je třeba podat minimálně 10–14 dnů před cestou a je ji možno aplikovat současně s dalšími živými (žlutá zimnice) i neživými (hepatitida A, B, vzteklna, tetanus, meningokokové vakcíny apod.) vakcínami.

**Tato práce byla částečně podpořena granty MŠMT: SVV-2012-264506 (MT) a UK v Praze: Programy rozvoje vědních oblastí na Univerzitě Karlově (FS).**

#### Literatura

1. Bhan MK, Bahl R, Bhatnagar S. Typhoid and paratyphoid fever. *Lancet*. 2005; 366(9487):749-62.
2. Kidgell C, Reichard U, Wain J, Linz B, Torpdahl M,

Dougan G, et al. *Salmonella typhi*, the causative agent of typhoid fever, is approximately 50,000 years old. *Infect Genet Evol*. 2002;2(1):39-45.

3. Basnyat B, Maskey AP, Zimmerman MD, Murdoch DR. Enteric (typhoid) fever in travelers. *Clin Infect Dis*. 2005;41(10):1467-72.
4. Bovee LP, van Kessel RP, Peerbooms PG, van den Hoek JA. Typhoid fever in Amsterdam, 1991-2000, and the simplification of the national protocol for source and contact tracing. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2002;146(39):1833-7.
5. Woodward TE, Smadel JE, et al. Preliminary report on the beneficial effect of chloramphenicol in the treatment of typhoid fever. *Ann Intern Med*. 1948;29(1):131-4.
6. Saha SK, Baqui AH, Hanif M, Darmstadt GL, Ruhulamin M, Nagatake T, et al. Typhoid fever in Bangladesh: implications for vaccination policy. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(5):521-4.
7. Sinha A, Sazawal S, Kumar R, Sood S, Reddaiah VP, Singh B, et al. Typhoid fever in children aged less than 5 years. *Lancet*. 1999;354(9180):734-7.
8. Steffen R, Rickenbach M, Wilhelm U, Helming A, Schär M. Health problems after travel to developing countries. *J Infect Dis*. 1987;156(1):84-91.
9. Hloucal L. Břišní tyf. Praha: Spolek československých lékařů v Praze; 1947.
10. Ondráček J. Břišní tyf. In: Kredba V, editor. *Infekční nemoci*. Praha: Státní zdravotnické nakladatelství; 1958. p. 77-95.
11. Baker S, Favorov M, Dougan G. Searching for the elusive typhoid diagnostic. *BMC Infect Dis*. 2010;10:45.
12. Connor BA, Schwartz E. Typhoid and paratyphoid fever in travellers. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(10):623-8.
13. Levine M, Myron TMD, Zaidi AKM. Typhoid and Paratyphoid (Enteric) fever. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editors. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice*. 3rd ed. New York: Saunders Elsevier; 2011.
14. Hume S, Schulz T, Vinton P, Korman T, Torresi J. Increasing rates and clinical consequences of nalidixic acid-resistant isolates causing enteric fever in returned travellers: an 18-year experience. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(8):963-70.
15. Crump JA, Mintz ED. Global trends in typhoid and paratyphoid fever. *Clin Infect Dis*. 2010;50(2):241-6.
16. Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ. Typhoid fever. *N Engl J Med*. 2002;347(22):1770-82.
17. Olopoenia LA, King AL. Widal agglutination test - 100 years later: still plagued by controversy. *Postgrad Med J*. 2000;76(892):80-4.
18. Crump JA, Barrett TJ, Nelson JT, Angulo FJ. Reevaluating fluoroquinolone breakpoints for *Salmonella enterica* serotype Typhi and for non-Typhi salmonellae. *Clin Infect Dis*. 2003;37(1):75-81.
19. Hassing RJ, Menezes GA, van Pelt W, Petit PL, van Genderen PJ, Goessens WH. Analysis of mechanisms involved in reduced susceptibility to ciprofloxacin in *Salmonella enterica* serotypes Typhi and Paratyphi A isolates from travellers to Southeast Asia. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;37(3):240-3.
20. Lynch MF, Blanton EM, Bulens S, Polyak C, Vojdani J, Stevenson J, et al. Typhoid fever in the United States, 1999-2006. *JAMA*. 2009;302(8):859-65.
21. Nath G, Murya P. Drug resistance patterns in *Salmonella enterica* subspecies enterica serotype Typhi strains isolated over a period of two decades, with

special reference to ciprofloxacin and ceftriaxone. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(5):482-5.

22. Punjabi NH, Hoffman SL, Edman DC, Sukri N, Laughlin LW, Pulungsih SP, et al. Treatment of severe typhoid fever in children with high dose dexamethasone. *Pediatr Infect Dis J*. 1988;7(8):598-600.

23. Mayer CA, Neilson AA. Typhoid and paratyphoid fever - prevention in travellers. *Aust Fam Physician*. 2010;39(11):847-51.

24. Ambrožová H. Břišní tyfus a současné možnosti prevence. *Vakcinologie*. 2007;1(2):102-10.

25. Fraser A, Goldberg E, Acosta CJ, Paul M, Leibovici L. Vaccines for preventing typhoid fever (Review). *The Cochrane Library*. 2009;(1). Available from: <http://www.thecochranelibrary.com/userfiles/ccoch/file/Water%20safety/CD001261.pdf>

26. Edwards EA, Johnson DP, Pierce WE, Peckinpaugh RO. Reactions and serologic responses to monovalent acetone-inactivated typhoid vaccine and heat-killed TAB when given by jet injection. *Bull World Health Organ*. 1974;51(5):501-5.

27. Levine MM, Ferreccio C, Cryz S, Ortiz E. Comparison of enteric-coated capsules and liquid formulation of Ty21a typhoid vaccine in randomised controlled field

trial. *Lancet*. 1990;336(8720):891-4.

28. Ferreccio C, Levine MM, Rodriguez H, Contreras R. Comparative efficacy of two, three, or four doses of TY21a live oral typhoid vaccine in enteric-coated capsules: a field trial in an endemic area. *J Infect Dis*. 1989;159(4):766-9.

29. Levine MM, Ferreccio C, Abrego P, Martin OS, Ortiz E, Cryz S. Duration of efficacy of Ty21a, attenuated *Salmonella typhi* live oral vaccine. *Vaccine*. 1999;17 Suppl 2:S22-7.

30. Levine MM, Ferreccio C, Black RE, Lagos R, San Martin O, Blackwelder WC. Ty21a live oral typhoid vaccine and prevention of paratyphoid fever caused by *Salmonella enterica* Serovar Paratyphi B. *Clin Infect Dis*. 2007;45 Suppl 1:S24-8.

31. Kossaczka Z, Lin FY, Ho VA, Thuy NT, Van Bay P, Thanh TC, et al. Safety and immunogenicity of Vi conjugate vaccines for typhoid fever in adults, teenagers, and 2- to 4-year-old children in Vietnam. *Infect Immun*. 1999;67(11):5806-10.

32. Mai NL, Phan VB, Vo AH, Tran CT, Lin FY, Bryla DA, et al. Persistent efficacy of Vi conjugate vaccine against typhoid fever in young children. *N Engl J Med*. 2003;349(14):1390-1.

33. Thiem VD, Lin FY, Canh do G, Son NH, Anh DD,

Mao ND, et al. The Vi conjugate typhoid vaccine is safe, elicits protective levels of IgG anti-Vi, and is compatible with routine infant vaccines. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18(5):730-5.

34. Garg SP. Vi conjugate typhoid vaccine. *Indian Pediatr*. 2009;46(8):736-7.

35. Micoli F, Rondini S, Pisoni I, Proietti D, Berti F, Costantino P, et al. Vi-CRM 197 as a new conjugate vaccine against *Salmonella Typhi*. *Vaccine*. 2011;29(4):712-20.

36. Micoli F, Rondini S, Pisoni I, Giannelli C, Di Cioccio V, Costantino P, et al. Production of a conjugate vaccine for *Salmonella enterica* serovar Typhi from *Citrobacter Vi*. *Vaccine*. 2012;30(5):853-61.

MUDr. RNDr. František Stejskal, Ph.D.

I. infekční klinika 2. LF UK v Praze

Budínova 2

180 81 Praha 8

tel.: 266 082 620

e-mail: [fstej@lf1.cuni.cz](mailto:fstej@lf1.cuni.cz)



# Lidský virus imunodeficiency N typu (Francie – import z Kamerunu)

## Human immunodeficiency virus – N type (France ex Cameroon)

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

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

*Vakcinologie 2012;6:125.*

V současné době známe 2 typy HIV: HIV-1 a HIV-2. Oba typy se přenášejí sexuálním kontaktem, krevní cestou nebo z infikované matky na dítě, a následně vyvolávají AIDS. Epidemiologické souvislosti potvrzují, že HIV-2 se obtížněji přenáší a období mezi primární infekcí a rozvojem onemocnění AIDS je delší než u HIV-1. Celosvětově je dominantně rozšířen HIV-1. Diagnostikované případy hlášené bez sérologické specifikace typu viru jsou obvykle řazeny k HIV-1. Relativně sporadický výskyt HIV-2 je zaznamenáván v západní Africe. Kmeny HIV-1 se dělí do 4 skupin: velká skupina M, ostatní do skupin O a dvou nových skupin N a P. Podle odborníků tyto skupiny mohly být izolované introdukovány SIV (simian immunodeficiency virus) do lidské populace (1, 2, 3, 4).

Skupina O HIV-1 se vyskytuje v centrální a západní části Afriky. Kmeny skupiny N byly objeveny v roce 1998 v Kamerunu a byly popsány v Lancetu jako extrémně vzácné. V roce 2009 byl popsán HIV-1 s markery virionu, které byly prokázány u goril (gorila simian immunodeficiency virus). Virus byl izolován od kamerunské ženy. Kmen byl zařazen jako HIV-1 skupina P (5).

Více než 90 % případů HIV-1 infekcí je řazeno do skupiny HIV-1 M typu. Do skupiny M se řadí 9 subtypů: A, B, C, D, F, G, H, J a K. Ojedinele mohou dva subtypy při vzájemné interakci infikovat buňky a vytvořit nový hybridní virus. Při infekci více než 1 člověka jsou označovány jako cirkulující rekombinantní formy viru. Stále zůstává otázkou, zda HIV-1 N typu se rozšířil z Kamerunu do Toga a nyní byl prokázán u pacienta hospitalizovaného ve Francii – je izolovaným fenoménem? – Nebo je předzvěstí počínajícího epidemického šíření v dalších oblastech západní Afriky? (4).

Méně častý kmen HIV byl již dříve prokázán u několika osob v Kamerunu. V listopadu

2011 byl v Lancetu popsán případ (25. 11. 2011) HIV-1 skupiny N, který uvádí výskyt HIV-1 skupiny N mimo Kamerun (6).

První průkaz infekce HIV-1, tzv. skupiny N kmenů, byl identifikován v roce 1998 u kamerunské ženy. Případ progredoval do rozvinuté formy AIDS. Od té doby bylo diagnostikováno v Kamerunu celkem 12 000 případů HIV-1, ale jen 12 případů bylo přiřazeno do HIV-1 skupiny N (1).

Nový případ byl diagnostikován ve Francii v lednu 2011 u 57letého muže (Saint Louis Hospital, Paris, France). Byl přijat s následujícími symptomy: horečka, exantém, zduření lymfatických uzlin a ulcerace v oblasti genitálu. U nemocného byla prokázána vysoká virová nálož HIV-1. V únoru u pacienta došlo k rozvoji chabých paréz. Byly provedeny další konfirmační testy a průkaz protilátek proti N typu kmene HIV-1. K průkazu bylo použito testu ELISA 4. generace (Architect HIV Ag/Ab Combo, Abbott, Chicago, IL), který byl slabě pozitivní a také HIV-1 western blot (New Lav BLOT I, Biorad, Paris, France).

Při vyhodnocení anamnézy bylo konstatováno, že HIV-1 lze nejpravděpodobněji zařadit do skupiny N a že k infekci došlo při sexuálním kontaktu se ženou v Togu (Kamerun). Výskyt HIV-1 skupiny N potvrzuje, že nové případy, které se dříve vyskytovaly vzácně, cirkulují v současné době již i mimo Kamerun. Upozorňuje nejen na závažné symptomy HIV, ale i na rychlý průběh v důsledku imunoprese imunitního systému s rychlým poklesem CD4+ buněk v krevním obrazu. K léčbě bylo použito kombinace 5 antiretrovirotik s pozitivním efektem. K přenosu HIV-1 N kmene došlo nejpravděpodobněji mezidruhovým přenosem ze šimpanzů při manipulaci člověka s infikovanými zvířaty.

### Závěr

Typ N HIV-1 je jedním ze 4 subtypů HIV-1. Nejčastěji se vyskytovanou skupinou HIV-1 u lidí je skupina M. Dosahuje nejvyšší prevalence (cca 90 %). Subtypy skupiny P, O a N jsou velmi vzácné a dříve mohly být přeneseny z goril. Menší prevalence vykazují u lidí případy HIV-2, které byly přeneseny na lidi z primátů.

Diagnostikovaný případ HIV-1 subtypu N primární infekce dokumentuje, že virus v současné době již cirkuluje mimo oblast Kamerunu. Experti upozorňují na naléhavý požadavek epidemiologické surveillance.

### Literatura

1. ProMED mail post. HIV, Human, Gorilla – Cameroon: New lineage. ProMED-Mail 2009. Accessed 3 August, 2009.
2. ProMED mail post. Human Immunodeficiency virus – N type: France ex Cameroon. ProMED-Mail 2011. Accessed 25 November, 2011.
3. ProMED mail post. Bushmeat trade, disease transmission risk. ProMED-Mail 2012. Accessed 11 January, 2012.
4. Vergne L, Bourgeois A, Mpoudi-Ngole E, et al. Biological and genetic characteristics of HIV infections in Cameroon reveals dual group M and O infections and a correlation between SI-inducing phenotype of the predominant CRF02\_AG variant and disease stage. *Virology*. 2003;310:254-66.
5. Plantier JC, Leoz M, Diskerson JE, et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nature Medicine*. published online 02 August 2009. Available from: <http://www.nature.com/nm/journal/vaop/ncurrent/full/nm.2016.html>
6. Delaugerre C, De Oliveira F, Lascoux-Combe C, et al. HIV-1 group N: travelling beyond Cameroon. *The Lancet*. 2011;378:1894.

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

RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D., Petra Polcarová, prof. MUDr. Miroslav Šplího, DrSc.  
Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzita obrany, Hradec Králové

*Vakcinologie 2012;6:126-8.*

#### Nové poznatky o viru Dengue, důležité pro vývoj vakcíny

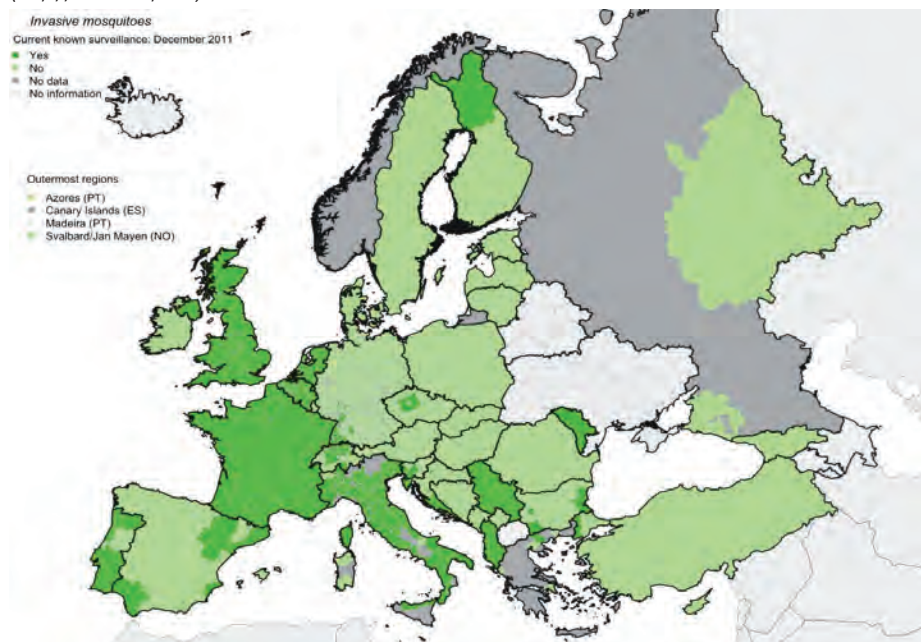
Virové hemoragické horečky, tj. onemocnění způsobující multisystémová selhání lidského organismu, byly donedávna považovány za odtažitý problém, víceméně se netýkající Evropy, potažmo České republiky. Situace se ale v posledních letech výrazně mění. V nedávné době byl v Evropě – konkrétně Španělsku nalezen první neimportovaný virus příbuzný Ebolě, z čeledi *Filoviridae*, pojmenovaný Llovíu virus (LLOV), a to podle místa nálezů – jeskyně Cueva del Llovíu. Virus byl detekován u netopýrů žijících v této jeskyni (1).

Od roku 2000, kdy byly zachyceny výskyty žluté zimnice, horečky Dengue či Rift Valley hemoragické horečky v Saudské Arábii, se začaly v souvislosti se změnami výskytu invazivních komárů objevovat první úvahy o posunu výskytu těchto onemocnění směrem k Evropě. Spolu s postupnými klimatickými změnami se mění mapy přítomnosti těchto vektorů mnohých infekčních onemocnění. Je viditelný pohyb směrem z jihovýchodních částí Euroasie do západní Evropy. Zasaženo je rumunské území v deltě Dunaje, Albánie, stejně jako ostrovy Sicílie, Sardínie či Korsika, dále pak Řecko, Monako, Vatikán; invazivní komáři byli dokonce nalezeni ve sklenících Holandska. V důsledku těchto faktů a očekávaných změn Francie a Itálie ustanovily komise a monitorovací systém, který má za úkol se touto problematikou zabývat (2, 3, 4). Mapa ECDC (Obr. 1) pak ukazuje přítomnost invazivních komárů v Evropě tak, jak situace vypadala v prosinci 2011.

V souvislosti s touto problematikou je nutné konstatovat, že velkým nebezpečím je globální incidence hemoragické virové horečky Dengue (Obr. 2).

De facto polovina světové populace je v nebezpečí. Roční nárůst nových infekcí se pohybuje mezi 50 až 100 miliony nových případů (5). Dosud meziročně zaznamenává Česká republika méně než dvě desítky

Obr. 1 Mapa monitorující výskyt invazivních druhů komárů v Evropě, situace k prosinci 2011 (<http://ecdc.europa.eu>)

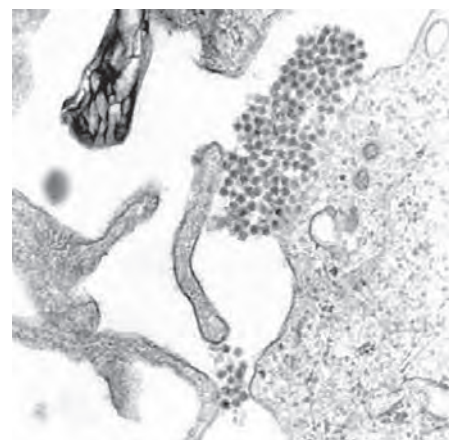


onemocnění Dengue virem, a to výhradně jako importovanou nákazu (Tab. 1).

Vakcína je proto více než nutnou záležitostí. Její vývoj je komplikován faktem, že virus Dengue má celkem čtyři sérotypy (DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4), které souvisí s jeho genetickými variantami/subtypy. Ve chvíli, kdy pacient prodělá a uzdraví se z infekce způsobené jedním sérotypem viru, získá celoživotní imunitu vůči této jedné formě. Jestliže ovšem posléze přijde do kontaktu s některým ze zbývajících tří sérotypů viru, podle toho v jakém pořadí a vůči kterému původnímu má protilátky, další infekce virem Dengue může mít daleko nebezpečnější, závažnější průběh než ta prvá (hemoragický průběh, multisystémové selhání organismu, šok, smrt) (5).

Mezi lety 2005–2009 byly odebrány vzorky krve 3 800 dětem, žijícím v Nicaragui (Obr. 3), pod hlavičkou místní Národní

Obr. 2 Hrozen černých bodů na fotografii znázorňuje Dengue virus ([www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)).



virologické laboratoře. Z pozitivních vzorků byl izolován virus, sekvenován a byly detekovány genetické změny, související s problematickou imunitní odpovědí vůči

Tab. 1 Výskyt virové hemoragické horečky Dengue v České republice ([www.szu.cz](http://www.szu.cz))

| kód | dg     | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 |
|-----|--------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| A90 | Dengue | 6    | 7    | 3    | 7    | 9    | 10   | 11   | 15   | 17   | 13   |

**Obr. 3** Typická krajina Nicaragui bohatá na výskyt invazivních komarů jak *Aedes albopictus*, tak *Aedes aegypti* (foto V. Boštíková)

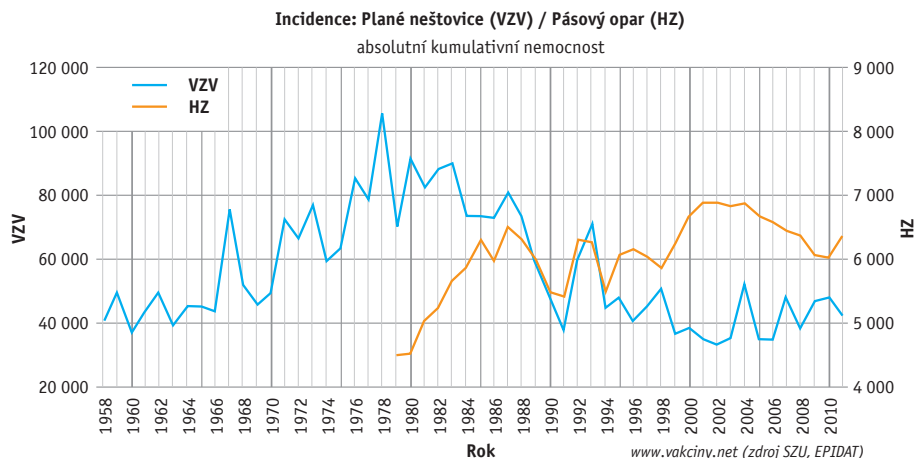


různým sérotypům Dengue viru. Děti, které měly protilátky proti DEN-3, který v oblasti cirkuloval v období mezi lety 1994–1998, byly ve větším riziku k rozvoji další infekce, pokud byly exponovány typu DEN-2. Děti, které měly protilátky proti DEN-1, který cirkuloval v letech 2002–2005, měly větší riziko infekce při expozici DEN-2 (6).

Je tedy nepopíratelným faktem, že člověk může během života prodělat infekci virem Dengui čtyřikrát. Jedna z hypotéz se domnívá, že za určitých podmínek imunitní odpověď člověka nakaženého Dengui enhances množení viru a rozvoj nemoci během infekcí následujících po prožití infekce první. Kandidátní vakcína musí být proto schopná navodit dobrou protektivitu vůči viru a zároveň musí v tu samou chvíli eliminovat špatnou odpověď lidského organismu povzbuzující vývoj nemoci.

Na vakcíně se pracuje již šedesát let. Sanofi Pasteur testuje kandidátní vakcínu ve fázi III. klinické studie. Jedná se o vakcínu citlivou na všechny čtyři sérotypy DEN-1 až DEN-4. Dosud proběhly úspěšné testy fáze I. a fáze II. klinické studie v USA, Latinské Americe a Asii. Vakcína je dobře tolerována, a to v případě obou dvou plánovaných dávek, protilátková odpověď proti všem čtyřem sérotypům se jeví balancovaná. V tuto chvíli probíhají testy v Mexiku, Kolumbii, Hondurasu, na Puerto Ricu, v Peru, ve Vietnamu, na Filipínách, v Singapuru, v Austrálii a v Thajsku (7).

**Obr. 4** Incidence planých neštovic a pásového oparu v České republice od roku 1958 do roku 2011 (převzato z [www.vakciny.cz](http://www.vakciny.cz), [www.szu.cz](http://www.szu.cz)).

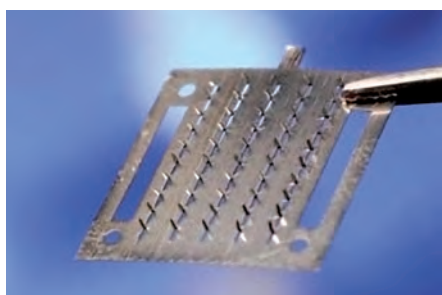


## Vakcína proti herpes zoster (pásovému oparu)

Pásový opar je infekční, mnohdy velmi bolestivé onemocnění, které se může projevit v důsledku reaktivace viru varicella zoster v pozdějším věku, po prodělané primoinfekci (plané neštovice). Jen v USA onemocní více než jeden milion lidí ročně pásovým oparem (8). Situaci v České republice zachycuje graf na obrázku 4.

Ve Spojených státech byla ukončena a vyhodnocena studie Vaccine Safety Datalink (VSD) – společný projekt CDC v Atlantě a zdravotní pojišťovny Kaiser Permanente. Projekt monitoroval bezpečnost očkování proti herpes zoster živou atenuovanou vakcínou. Bylo vyhodnoceno očkování u 193 083 dospělých osob starších 50 let, očkovaných v období mezi lednem 2007 až prosincem 2008. Vakcína byla shledána bezpečnou a dobře tolerovanou. Bylo konstatováno, že tato vakcína s sebou nese mírně zvýšené riziko lokální reakce v místě vpichu – zarudnutí a bolestivost. Studie nenalezla zvýšené riziko cerebrovaskulárních onemocnění, kardiovaskulárních onemocnění, meningitidy, encefalitidy, encefalopatie, Ramsey-Huntova syndromu (9).

**Obr. 5** Náplast s mikro Jehličkami, vyvinutá na Emory University v Atlantě, Georgii, USA ([www.gatech.edu](http://www.gatech.edu))



Vakcína obdržela licenci pro USA v roce 2006, ale dosud bylo očkováno jen málo lidí (na rozdíl od takřka sto procentní proočkovanosti proti varicelle v dětské populaci USA). ACIP doporučil vakcínu zdravým lidem nad 60 let a starším. V roce 2011 US Food and Drug Administration povolil užití této vakcíny pro lidi od 50 do 59 let.

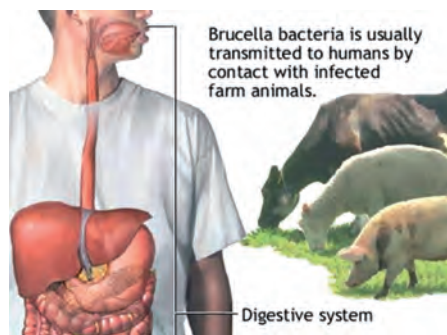
## Nový způsob očkování proti chřipce pomocí náplasti s mikro Jehličkami

V odborném tisku se objevují v poslední době informace o novém způsobu očkování pomocí očkovací náplasti s mikro Jehličkami (Microneedle Vaccine Patches) (Obr. 5). Tým odborníků na Emory University v Atlantě spolu s kolegy z další atlantské univerzity Georgia Tech vyvíjejí a testují tento způsob očkování. Experimentální pokusy na myších vypadají velmi slibně. Měsíc po očkování dvou skupin myší – jedné běžným injekčním způsobem, druhé pomocí náplasti, byly obě dvě pokusné skupiny a skupina neočkovaných kontrolních myší infikovány virem chřipky. U obou experimentálních skupin nedošlo k rozvoji onemocnění – na rozdíl od skupiny kontrolní. V nejbližších měsících bude systém odzkoušen na fretkách a poté na dobrovolnících z řad obyvatelstva. Skupina získala finanční podporu z nadace Billa a Melindy Gates a kromě chřipky bude vyvíjet a testovat obdobnou očkovací strategii pro polio (10, 11).

Vědci věří, že v důsledku eliminace bolestivosti vpichem klasické jehly dojde k pozitivnějšímu náhledu veřejnosti na očkování proti chřipce a zvýší se počty očkovaných lidí. Tento způsob očkování je finančně méně náročný, stejně jako je méně náročný na uskladnění či podmínky

transportu (12). Bylo prokázáno, že dochází k prolongovanému depozitování antigenu, zlepšuje se projektivní odpověď organismu. Kůže na rozdíl od svalů obsahuje bohatou síť antigen prezentujících buněk, které jsou základem iniciace imunitní odpovědi. Imunizace proti chřipce tímto způsobem pak podle výsledků pokusů lokálně zvyšuje produkci cytokinů, hrajících důležitou roli při rozvoji imunitní odpovědi.

### Brucelóza stále problémem



(převzato z [www.healthcentral.com](http://www.healthcentral.com))

Brucelóza je celosvětově vysoce nakažlivé bakteriální onemocnění zvířat a člověka. Původcem jsou gramnegativní bakterie rodu *Brucella*. Primárně jde o onemocnění přežvýkavců, prasat, psů a dalších zvířat. Člověk se může nakazit od infikovaných zvířat, nepasterizovaným mlékem nebo mléčnými výrobky, nemoc se však mezi lidmi nepřenáší.

U zvířat se brucelóza projevuje především potraty u gravidních samic a záněty varlat, nadvarlat a ztrátou plodnosti samců. U lidí se jedná o multisystémové onemocnění charakterizované horečkou, chronickým průběhem a postižením různých orgánů. Preventivní opatření spočívají v důsledném sérologickém vyšetřování domácích zvířat a zamezení konzumace nepasterizovaného mléka a výrobků z něj vyrobených v oblastech s endemickým výskytem brucelózy.

V nedávné době byl zaznamenán raritní případ v Rusku (A ProMED-mail.post). Na žádost svého zaměstnavatele bylo očkováno více než padesát zaměstnanců jatek ve městě Mykoljiv proti brucelóze. U všech očkovaných kromě jednoho se do 24 hodin po aplikaci očkovací látky objevily zdravotní potíže, nejprve šest, posléze dalších devět lidí muselo být hospitalizováno. Zbytek byl ošetřen ambulantně. Lidé si stěžovali na horečky, celkový stav pocitu nemoci, puchýře na rukou, bolest v oblasti jater, vysoký krevní tlak. První šetření ukazují na

nesprávné nařazení očkovací látky (druh vakcíny nebyl zmíněn).

Jak tedy vypadá situace v oblasti vakcín vyvinutých proti brucelóze. V Číně a bývalém Sovětském svazu se používala živá atenuovaná vakcína z kmene *B. abortus* 19-BA a 104M (13). Ve Francii byla upřednostňována peptidoglykanová vakcína, zatímco současné Rusko používá polysacharido-proteinovou očkovací látku. Všechny zmiňované látky mají limitovanou účinnost, živé pak byly často spojovány se závažnými problémy po očkování – speciálně v případě očkování lidí, kteří se již předtím s brucelózou setkali.

Vývoj nové vakcíny pokračuje, dosud je otestována na zvířecím modelu jako veterinární vakcína a její účinek je velmi dobrý u zvířat jak při orálním, tak parenterálním podání. Její potencionální aplikace jako lidská vakcína je zvažována, ale musí být teprve potvrzena v klinických studiích. Jedná se o vakcínu vytvořenou jako konjugát lipopolysacharido-proteinového konjugátu a antigenů – L7/L12 ribozomálních proteinů (14, 15, 16).

### Krátký kvíz na závěr (pouze jedna odpověď je správná):

#### 1. Které z následujících očkování je doporučeno pro cestovatele do země, jako je Řecko či Chorvatsko?

- Očkování proti žluté zimnici
- Očkování proti břišnímu tyfu
- Očkování proti hepatitidě A
- Očkování proti hepatitidě A + B

#### 2. V České republice se povinně očkuje proti kolika základním onemocněním?

- 5
- 7
- 9
- 11

### Správné odpovědi na minulé otázky ve Vakcinologii č. 2: 1d, 2b

#### Literatura

- Negredo A, Palacios G, Vázquez-Morón S, González F, Dopazo H, Molero F, et al. Discovery of an ebolavirus-like filovirus in Europe. *PLoS Pathog.* 2011 Oct;7(10):e1002304.
- Heikal OM, El-Bahnasawy MM, Morsy AT, Khalil HH. *Aedes aegypti* re-emerging in Egypt: a review and what should be done? *J Egypt Soc Parasitol.* 2011;41(3):801-14.

3. Rezza G. *Aedes albopictus* and the reemergence of Dengue. *BMC Public Health.* 2012;12:72.

4. Medlock JM, Hansford KM, Schaffner F, Versteir V, Hendrickx G, Zeller H, et al. A Review of the Invasive Mosquitoes in Europe: Ecology, Public Health Risks, and Control Options. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2012 Apr 20.

5. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen vV, Wills B. Dengue. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1423-32.

6. Biswas HH, Ortega O, Gordon A, Standish K, Balmaseda A, Kuan G, et al. Early clinical features of dengue virus infection in nicaraguan children: a longitudinal analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012 Mar;6(3):e1562. doi: 10.1371/journal.pntd.0001562.

7. Barban V, Munoz-Jordan JL, Santiago GA, Mantel N, Girerd Y, Gulia S, et al. Broad neutralization of wild-type dengue virus isolates following immunization in monkeys with a tetravalent dengue vaccine based on chimeric Yellow Fever 17D/Dengue viruses. *Virology.* 2012 Apr.

8. Campos-Outcalt D. ACIP immunization update. *J Fam Pract.* 2012;61(3):150-2.

9. Tseng HF, Liu A, Sy L, Marcy SM, Fireman B, Weintraub E, for the Vaccine Safety Datalink (VSD) Team, et al. Safety of zoster vaccine in adults from a large managed-care cohort: a Vaccine Safety Datalink study. *J Intern Med.* 2012 May;271(5):510-20. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02474.

10. Kim YC, Jarrahan C, Zehrung D, Mitragotri S, Prausnitz MR. Delivery systems for intradermal vaccination. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2012;351:77-112.

11. van der Maaden K, Jiskoot W, Bouwstra J. Microneedle technologies for (trans)dermal drug and vaccine delivery. *J Control Release.* 2012 Feb 4.

12. Kim YC, Song JM, Lipatov AS, Choi SO, Lee JW, Donis RO, et al. Increased immunogenicity of avian influenza DNA vaccine delivered to the skin using a microneedle patch. *Eur J Pharm Biopharm.* 2012 Apr 3.

13. Ivanov AV, Salmakov KM, Olsen SC, Plumb GE. A live vaccine from *Brucella abortus* strain 82 for control of cattle brucellosis in the Russian Federation. *Anim Health Res Rev.* 2011 Jun;12(1):113-21. doi: 10.1017/S1466252311000028.

14. Denisov AA, Korobovtseva YS, Karpova OM, Tretyakova AV, Mikhina LV, Ivanov AV, et al. Immunopotential of live brucellosis vaccine by adjuvants. *Vaccine.* 2010 Oct 1;28 Suppl 5:F17-22. Epub 2010 Apr 1.

15. Salmakov KM, Fomin AM, Plotnikova EM, Safina GM, Galimova GM, Salmakova AV, et al. Comparative study of the immunobiological properties of live brucellosis vaccines. *Vaccine.* 2010 Oct 1;28 Suppl 5:F35-40. Epub 2010 Mar 31.

16. Gupta VK, Radhakrishnan G, Harms J, Splitter G. Invasive *Escherichia coli* vaccines expressing *Brucella melitensis* outer membrane proteins 31 or 16 or periplasmic protein BP26 confer protection in mice challenged with *B. melitensis*. *Vaccine.* 2012 Apr 27.

RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.

Katedra epidemiologie

Fakulta vojenského zdravotnictví

Třebešská 1575

500 01 Hradec Králové

tel.: 605 576 278

e-mail: vbostik@pmfhk.cz

## Zápis z jednání Národní imunizační komise (NIKO) konaného dne 11. 4. 2012 na Ministerstvu zdravotnictví ČR

### Meeting report of the National Commission on Immunization (NIKO) held on 11 April 2012 at the Ministry of Health

*Vakcinologie 2012;6:129-30.*

#### 1) Opatření k prevenci pertuse v rodinách s neočkovanými dětmi a v kolektivech

MUDr. Kateřina Fabiánová (Státní zdravotní ústav Praha) představila návrh doporučeného postupu k prevenci pertuse v rodinách s neočkovanými nejmenšími dětmi. Materiál, který byl vypracován v souladu se stanoviskem Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS J.E.P., doplňuje opatření uvedená v původním dokumentu NIKO „Národní strategie očkování proti pertusi“ z roku 2011 o část, která upravuje zásady postexpoziciční profylaxe antibiotiky a uvádí definice blízkých kontaktů. K dispozici je taktéž vyjádření Společnosti infekčního lékařství ČLS J.E.P., kterým se navrhuje strategie prevence, profylaxe a terapie pertuse u novorozenců a kojenců. MUDr. Fabiánová zašle do 14 dní na MZ definitivní podobu návrhu doporučeného postupu, který bude předložen členům NIKO k odsouhlasení a následně bude publikován na webu MZ.

NIKO navrhuje revizi protiepidemických opatření v ohnisku pertuse stanovených vyhláškou č. 275/2010 Sb., kterou se mění vyhláška č. 473/2008 Sb., o systému epidemiologické bdělosti pro vybrané infekce (Příloha 3, Systém epidemiologické bdělosti dávivého kašle). Důvodem je nereálnost praktické realizace některých ustanovení vyhlášky. Konkrétně se jedná o článek 7 odst. 4, kterým se pediatrům ukládá povinnost provádět druhý výtěr z krku za týden po skončení léčby. Negativní kultivační nález tohoto vyšetření je podmínkou k přijetí dítěte do kolektivního zařízení. Výtěr z krku pro účely laboratorní diagnostiky pertuse je technicky náročný a z těchto důvodů se v praxi provádí zcela výjimečně. Příliš přísné požadavky na opatření při výskytu pertuse dle výše uvedené vyhlášky jsou důvodem podhlášenosti nákazy. SZÚ vypracuje v termínu do 31. srpna 2012 návrh na úpravu Přílohy 3 k výše uvedené vyhlášce, který MZ využije při její nejbližší novelizaci.

#### 2) Opatření při výskytu parotitidy v kolektivech

Protiepidemická opatření v ohnisku onemocnění příušnicemi upravuje Příloha 14, článek 7 vyhlášky č. 275/2010 Sb. S přihlédnutím k avizovaným potížím praktických lékařů s výkladem požadavků na protiepidemická opatření v ohnisku nákazy a problémům s jejich praktickou realizací NIKO požaduje, aby opatření v dětských kolektivech byla v novele vyhlášky upravena podle návrhu, který zpracuje SZÚ v termínu do 30. června 2012.

Vzhledem ke zvýšené potřebě získat informace o vlastnostech viru aktuálně cirkulujícího v domácí populaci NIKO doporučuje, aby byla problematika odběrů, skladování a transportu klinického materiálu za účelem izolace viru příušnic podle metodiky SZÚ, která byla zaslána všem KHS dopisem hlavního hygienika ČR začátkem prosince 2011, znovu připomenuta na nejbližší poradě vedoucích protiepidemických oddělení KHS.

#### 3) Sběr dat o proočkovánosti u invazivních pneumokokových onemocnění

Dr. Křížová prezentovala situaci, kdy data o očkování proti invazivním pneumokokovým onemocněním (IPO) nejsou v současném systému EPIDAT rutinně a standardně hlášena. Přitom data o očkování jsou u IPO nesmírně důležitá k posouzení účinnosti implementované vakcinace. Navíc, hlášení dat o očkování proti IPO je požadováno od ECDC pro evropský systém surveillance TESSy. Bylo dohodnuto, že ve spolupráci NRL pro streptokoky s krajskými epidemiology budou data o očkování retrospektivně jednorázově dohlášena za rok 2011 u pacientů s IPO do 9 let věku a dále prospektivně, v rámci kvartálních kontrol hlášení IPO, budou data o očkování dohlášována za rok 2012 u pacientů s IPO všech věkových skupin. Dr. Křížová připraví v termínu do 7 dní dva podklady k zahájení hlášení dat o očkování proti

IPO přes úložiště dat. Uvedené podklady budou společně se žádostí o zajištění úkolu zaslány cestou vrchní ředitelky a zástupkyně hlavního hygienika ČR MUDr. Viery Šedivé ředitelům krajských hygienických stanic.

#### 4) Sérologické přehledy – zadávací dokumentace

Z výsledků posouzení návrhu zadávací dokumentace k sérologickým přehledům užší pracovní skupinou NIKO vyplynula potřeba následujících úprav návrhu:

- z podmínek pro kvalifikaci a akreditaci vyškrtnout požadavek na splnění kritérií podle WHO;
- požadavek na akreditaci musí být vázán na metodu, nikoliv na laboratoř;
- pokud jde o požadavek na zkušenosti s laboratorním vyšetřováním, měla by formulace zaručit, že uchazeč doloží vyšetření většího počtu vzorků;
- z návrhu dokumentace zjednodušit podmínku beztestnosti na prosté předložení výpisu z rejstříku trestů statutárního zástupce;
- v bodě 2.2.1 doplnit, že uchazeč doloží informace i pro dospělé osoby;
- informovaný souhlas požadovat od dětí až od 14. roku věku;
- doplnit o požadavek na protokol studie a statistických metod;
- doplnit podmínku, že zadavatel si vyhrazuje právo na případnou úpravu protokolu;
- doplnit rámcový rozpočet studie po jednotlivých procedurách;
- doplnit způsob úhrady výkonů praktických lékařů (optimálně fakturou);
- doplnit o podmínku schválení centrální etickou komisí;
- v bodě 2.2.5 místo „validace“ uvést kontrolu úplnosti dokumentace, finální podoba zadávací dokumentace bude předána k posouzení etické komisi a posléze MZ učiní potřebné kroky k oslovení uchazečů.

### 5) Doporučený postup při kontrole účinnosti očkování proti hepatitidě B u rizikových skupin obyvatelstva

Návrh doporučeného postupu kontroly anti-HBs protilátek po očkování a přeočkování proti VHB u osob na pracovištích s vyšším rizikem vzniku VHB a složek IZS, který vypracoval prof. Chlábek, byl posouzen užší pracovní skupinou NIKO. NIKO se ztotožňuje se závěry této skupiny, považuje dostupné nástroje ke kontrole účinnosti očkování proti VHB za adekvátní současné epidemiologické situaci, a proto nepovažuje vydání doporučení cestou NIKO za přínosné. Jednou z cest, jak podrobněji vysvětlit praktickým lékařům platné postupy při kontrole účinnosti očkování proti virové hepatitidě B, je publikace návrhu doporučení prof. Chlábkova v odborných časopisech praktických lékařů a na webu jejich odborných společností.

### 6) Návrh nadstandardů vakcín pro rok 2013

Návrh je zpracováván prof. Prymulou v souladu se zápisem ze zasedání NIKO dne 16. února 2012.



### 7) Různé

#### - Indikace pro aplikaci vakcíny *Infanrix Hib*

Návrh indikací pro vakcínu *Infanrix Hib* jako alternativu pro *Infanrix Hexa* vypracoval prof. Prymula. Navrhované klinicky zdůvodnitelné indikace umožňují použití nižší kombinace než hexavalentní vakcíny s možností dle zdravotního stavu, případně přechod zpět na hexavalentní vakcínu a doočkování chybějících dávek vakcíny proti hepatitidě B a IPV. V uvedených případech jsou tyto vakcíny hrazené ze zdravotního pojištění. Návrh materiálu bude zaslán k odsouhlasení všem členům NIKO,

a posléze bude vydán a zveřejněn na webových stránkách MZ jako oficiální doporučení s tím, že bude předán k zapracování do příští novely vyhlášky o očkování proti infekčním nemocem.

#### - Metodika kontroly proočkovanosti v období po přechodu financování vakcín zdravotními pojišťovnami

Návrh metodiky kontroly proočkovanosti vypracovaný SZÚ Praha bude předán k připomínkám členům NIKO a projednán na nejbližším zasedání NIKO.

Odsouhlasená verze návrhu bude východiskem k projednání dalšího postupu při kontrole proočkovanosti se zástupci zdravotních pojišťoven.

V Praze dne 20. dubna 2012

Zapsal: MUDr. Dlhý

Verifikovala: MUDr. Cabrnchová – místopředsdkyně NIKO

## Holandské imunizační schéma

## The Netherlands immunization schedule

*Vakcinologie 2012;6:131.*

|              | DTaP             | IPV              | Hib              | MMR | dT               | HepB             | PCV | MenC | HPV              |
|--------------|------------------|------------------|------------------|-----|------------------|------------------|-----|------|------------------|
| Při narození |                  |                  |                  |     |                  | Ano <sup>4</sup> |     |      |                  |
| 2 měsíce     | Ano <sup>1</sup> | Ano <sup>1</sup> | Ano <sup>1</sup> |     |                  | Ano <sup>1</sup> | Ano |      |                  |
| 3 měsíce     | Ano <sup>1</sup> | 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> |     |                  | Ano <sup>1</sup> | Ano |      |                  |
| 11 měsíců    | Ano <sup>1</sup> | Ano <sup>1</sup> | Ano <sup>1</sup> |     |                  | Ano <sup>1</sup> | Ano |      |                  |
| 14 měsíců    |                  |                  |                  | Ano |                  |                  |     | Ano  |                  |
| 4 roky       | Ano <sup>2</sup> | Ano <sup>2</sup> |                  |     |                  |                  |     |      |                  |
| 9 let        |                  | Ano <sup>3</sup> |                  | Ano | Ano <sup>3</sup> |                  |     |      |                  |
| 12-13 let    |                  |                  |                  |     |                  |                  |     |      | Ano <sup>5</sup> |

*Holandský dětský očkovací kalendář platný od října 2011*

1 DTaP, IPV, Hib a HepB podávány v kombinované vakcíně.

2 DTaP a IPV podávány v kombinované vakcíně.

3 IPV a dT podávány v kombinované vakcíně.

4 Pouze pro děti narozené HBsAg pozitivním matkám.

5 Pouze pro dívky (3 dávky v 0, 1 a 6 měsících).

### Historické změny

2002 (září): Bylo zavedeno MenC očkování s catch-up kampaní pro všechny ve věku 14 měsíců až 18 let.

2003 (březen): Hib byl přidán do DTwP a IPV v kombinované vakcíně ve 2, 3, 4 a 11 měsících.

2003 (březen): Bylo zavedeno očkování proti hepatitidě B pro děti rodičů z endemických oblastí pro hepatitidu B.

2005 (leden): Acelulární pertusová vakcína nahradila celobuněčnou ve 2, 3, 4 a 11 měsících.

2006 (leden): Poporodní dávka vakcíny proti hepatitidě B byla zavedena pro děti HBsAg pozitivních matek.

2006 (červen): Bylo zavedeno očkování proti pneumokokům ve 2, 3, 4 a 11 měsících.

2009 (září): Bylo zavedeno očkování dívek proti HPV 3 dávkami (0, +1 a +6 měsíců), počínaje ročníkem narození 1997 (další catch-up očkování pro ročníky narozené 1993-1996).

2011 (květen): Pneumokokové očkování se změnilo ze 7-valentní na 10-valentní vakcínu (pro děti narozené od 1. 3. 2011).

2011 (říjen): Přejít k plošnému očkování proti virové hepatitidě typu B (pro děti narozené po 1. 8. 2011), podané v kombinované očkovací látce s DTaP, IPV a Hib. Tento souhrnný kalendář byl adaptován

podle národního očkovacího kalendáře Holandska, doporučeného Holandským zdravotním výborem (Dutch Health Council). Více informací o dětském imunizačním kalendáři Holandska je možno nalézt na webových stránkách Ministerstva zdravotnictví a stránkách RIVM (oboje stránky jsou v holandštině).

Ministerstvo zdravotnictví <http://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/vaccinaties>  
RIVM <http://www.rivm.nl/Onderwerpen/Onderwerpen/R/Rijksvaccinatieprogramma>

## VAKCINOLOGIE

## POKYNY PRO AUTORY

## Instructions for authors

Časopis Vakcinologie si klade za cíl být důležitým zdrojem informací pro praktické lékaře a pediatry v oblasti vakcinologie. Časopis Vakcinologie od roku 2007 jako čtvrtletník. Všechny publikované články prochází dvojitou recenzí (peer review), přičemž se zachovává oboustranná anonymita. Redakce přijímá příspěvky v českém, slovenském nebo anglickém jazyce. Název, souhrn a klíčová slova původních vědeckých prací a přehledových článků musí být v anglickém jazyce!

*Vakcinologie 2012;6:132-3.*

**Časopis přijímá příspěvky do těchto rubrik:**

- editorial
- původní vědecké práce
- přehledové články
- kazuistiky
- aktuality
- krátká sdělení
- zprávy, recenze, informace (pozvánky na odborné akce, zprávy ze sjezdů, diskuzní příspěvky, recenze tuzemských i zahraničních publikací, biografie významných osobností, dopisy redakci atd.)
- imunizační schémata
- poradna

**Náležitosti rukopisu:**

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

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

**Titulní strana:**

- stručný a výstižný název článku v českém i v **anglickém jazyce**
- plná jména a příjmení všech autorů a jejich akademické hodnosti s jejich písemným souhlasem s uveřejněním
- název pracoviště odkud práce pochází
- adresa hlavního autora, telefon, fax a e-mailová adresa, kam má být zasílána korespondence týkající se rukopisu
- zdroje podpory (granty, přístrojové vybavení, léky)
- poděkování lze umístit před seznamem literatury

**Struktura PŮVODNÍ PRÁCE**

- **Souhrn** - zahrnuje shrnutí obsahu článku do stručné formy. Nutné jsou charakteristické údaje z článku. Vše v českém a anglickém jazyce. Struktura souhrnu původní práce kopíruje

strukturu celé práce, tedy obsahuje kapitoly „Úvod, Metoda a materiál, Výsledky a Diskuze“. Souhrn by měl mít rozsah maximálně jedné strany (maximálně 1800 znaků).

- **Klíčová slova** – v počtu 3–8 slov nebo krátkých obrátů umožňujících dokumentační podchycení práce z hlediska jejího obsahu; doporučuje se užít hesla uváděná v Index Medicus – v českém a anglickém jazyce
- **Úvod** – stručný důvod vzniku článku, nastínění problematiky
- **Metoda a materiál** – popis souboru, popis hypotézy a postup studie, včetně postupu hodnocení
- **Výsledky** – získaná data a jejich hodnocení, vlastní zpracování
- **Diskuze** – stručná konfrontace s obdobnými studiemi a pracemi v posledních dvou a více letech. Hodnocení efektu studie.
- **Závěr** – zobecnění výsledků
- **Literatura** – citovaná dle pokynů pro autory

**Struktura PŘEHLEDOVÉHO ČLÁNKU**

- **Souhrn** – stručné shrnutí obsahu příspěvku v rozsahu maximálně 1000 znaků v českém a anglickém jazyce
- **Klíčová slova** – v počtu 3–8 slov nebo krátkých obrátů umožňujících dokumentační podchycení práce z hlediska jejího obsahu; doporučuje se užít hesla uváděná v Index Medicus – v českém a anglickém jazyce
- **Úvod** – stručný důvod vzniku článku, nastínění problematiky
- **Zhodnocení problematiky** – stručné základní myšlenky sdělení, vlastní přístup autora, základní charakteristika
- **Závěr** – důvod sdělení
- **Literatura** – citovaná dle pokynů pro autory

**Struktura KAZUISTIKY**

- **Souhrn** – stručné shrnutí obsahu příspěvku v rozsahu maximálně 200 slov v českém a anglickém jazyce
- **Klíčová slova** – v počtu 3–8 slov nebo krátkých obrátů umožňujících dokumentační podchycení práce z hlediska jejího obsahu; doporučuje se užít hesla uváděná v Index Medicus – v českém a anglickém jazyce
- **Úvod**
- **Popis případu**
- **Diskuze**
- **Závěr**
- **Literatura** – citovaná dle pokynů pro autory



## Obrazová dokumentace:

Je možno zaslat e-mailem v elektronické podobě:

- **fotografie** – sken v rozlišení alespoň 300 dpi nebo neupravený snímek z fotoaparátu
  - **grafy** – originální soubor v programu, kde byl vytvořen; v případě méně běžných programů i jejich export do PDF
- Obrázky k článkům dodávat, jak ve vlastním článku, tak samostatně.

Obrázky ve formátu JPG, BMP, TIFF, PSD, AI, CDR, PDF, DOC(X), PPT(X), XLS(X), jiné po dohodě.

Všechny obrazové přílohy označte číslem, pod kterým jsou zařazeny do textu. Přetiskuje-li se obrazová dokumentace uveřejněná jinde, je nutno uvést původní pramen a doložit souhlas držitele výhradního práva.

## Etické aspekty:

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

## Statistika:

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

## Seznam literatury:

- smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace na něž se autor v textu odvolává nebo práce skutečně významné. Nesmějí se uvádět práce jen z důvodů formálních
- u odkazů na práce dosud nepublikované, avšak přijaté k uveřejnění, uveďte název časopisu s poznámkou „v tisku“
- řazení odkazů je konsekutivní (po sobě jdoucí)

## Příklady správných forem citací:

- *Článek v seriálových publikacích:*

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002;347(4):284-7.

(pokud je počet autorů vyšší než 6, uveďte prvních šest autorů a zkratku et al.)

- *Tištěná monografická publikace:*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology.* St. Louis: Mosby; 2002.

- *Kapitola v monografické publikaci:*

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer.* New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

- *Článek v elektronické seriálové publikaci:*

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs.* 2002;102(6). Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

## Zasílání rukopisů:

- průvodní dopis musí obsahovat prohlášení, že článek nebyl zaslán celý ani zčásti do jiného časopisu
- publikované články jsou vlastnictvím časopisu. Kopie článků nebo jejich částí mohou být publikovány pouze se souhlasem redakce s uvedením zdroje
- redakce si vyhrazuje právo navrhnout autorovi zkrácení rukopisu, provedení oprav (jazykové úpravy rukopisu)
- korektury vracejte obratem, na pozdě došlé není možné brát ohled

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

## Recenzní řízení:

- je oboustranně anonymní
- redakce provede anonymizaci textu, tj. odstranění údajů usnadňujících identifikaci autorů, předtím, než text postoupí do recenzního řízení

## Průběh recenzního řízení:

- každý text nabídnutý k publikaci v časopise *Vakcinologie* je (kromě krátkých sdělení, aktualit, recenzí, zpráv a některých dalších méně závažných rubrik) postoupen k posouzení dvěma recenzentům
- k posouzení příspěvku vybírá šéfredaktor odborníky na problematiku, jíž se text zabývá. Přihlíží také k tomu, aby recenzenti nebyli s autorem úzce pracovně, institucionálně nebo osobně spjati
- recenzenti vyplňují do standardizovaného formuláře, zda text doporučují k přijetí, přepracování nebo zamítnutí. Své rozhodnutí zdůvodňují v posudku, do nějž mohou také zahrnout doporučení k úpravám textu. Na základě vyjádření recenzentů šéfredaktor autorovi sdělí, zda text přijímá, požaduje přepracování, nebo zamítá. V případě, že autora žádá o přepracování nebo jeho text zamítá, uvede i nejzávažnější důvody. V případě autorova nesouhlasu se stanoviskem šéfredaktora může autor vyložit své důvody v dopise, který šéfredaktor předloží redakční radě.

## Potvrzení o přijetí k tisku:

- potvrzení o tom, že článek byl přijat k tisku v časopise *Vakcinologie*, redakce poskytuje teprve poté, co s přijetím článku vyjádřili souhlas oba recenzenti

## MUDr. Pavel Kosina

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

Vakcinologie 2012;6:134.

**Dotaz 1: Rodiče přišli s žádostí o vakcinaci proti HPV u svého syna – mohou u něj HPV vakcíny použít?**

**Odpověď:** V posledních letech stoupá množství poznatků a epidemiologických údajů o podílu HPV na nejrůznějších onemocněních (anální a orofaryngeální Ca, Ca penisu atd.). Na podkladě aktuálně dostupných údajů vydal Americký poradní sbor pro očkování (ACIP) doporučení pro USA k využití HPV4 i u chlapců ve věku 11–12 let s možností využití do věku 26 let. V evropských podmínkách toto doporučení zatím nenajdeme.

**Dotaz 2: Přijala jsem do své péče 2,5leté dítě z Anglie, které má z kojeneckého věku 3 dávky DiTeaPeIPV bez booster dávky po 12. měsíci věku, men C ve schématu 1+1, pneumokoka ve schématu 2+1, Hib ve schématu 2+1, a 1x MMR (ve 12. měsíci věku). Jak mám postupovat?**

**Odpověď:** V daném případě lze očkovací schémata proti Hib a pneumokoku považovat za dostatečná, ale je třeba doplnit 1 dávku vakcíny DiTeaPe (Infanrix) a 1 dávku vakcíny proti přenosné obrně (Imovax polio). Dále je indikováno doplnění 2. dávky MMR a zahájení vakcinace proti VHB v klasickém třídávkovém schématu.

**Dotaz 3: Rodiče mé pacientky mají zájem o přeočkování proti TBC ve 12 letech - je to vhodné a možné?**

**Odpověď:** Současné stanovisko hodnotící přínos revakcinace proti TBC je takové, že revakcinace nepřináší navýšení ochrany proti TBC u dětí očkovaných v kojeneckém věku a jako taková není doporučována a je považována za medicínsky neopodstatněnou. Možná je primovakcinace v kojeneckém věku po dokončení základního očkování (DiTeaPeIPVHib, VHB, ev. pneumokok) - za úhradu.

**Dotaz 4: Po podání 1. dávky vakcíny Priorix bylo dítě za dva měsíce v úzkém kontaktu s parotitidou a neonemocnělo. Mohu podat 2. dávku obsahující parotickou složku nebo je třeba nějaký jiný postup, případně odstup?**

**Odpověď:** Kontakt s parotitidou není překážkou v pokračování očkování MMR (spalničky, zarděnky a příušnice), protože se podáním 2. dávky zajišťuje dlouhodobá ochrana i proti spalničkám a zarděnkám, a není třeba mít žádné obavy z „hyperimunizace“ proti parotitidě.

**Dotaz 5: Rodiče se s dítětem nedostavili k aplikaci 2. dávky vakcíny proti virové hepatitidě A a nyní po více než 3 letech vyžadují pokračovat v očkování. Je možné pokračovat nebo podat celé dvoudávkové schéma znovu?**

**Odpověď:** I při takto dlouhém intervalu lze v případě očkování proti hepatitidě A pokračovat v zahájené vakcinaci s doplněním 2. dávky. Jedná se o vysoce imunogenní vakcíny, kde dokonce až pětiletý interval mezi dávkami dle dostupných údajů navozuje odpovídající protilátkovou odpověď.

**Dotaz 6: Je možné v jeden den očkovat dvěma vakcínami, z nichž jedna je proti virové chorobě (chřipka) a jedna proti bakteriální (pneumokok)?**

**Odpověď:** Inaktivované vakcíny je možné podat současně s předpokladem stejné účinnosti a bezpečnosti i tehdy, jedná-li se o virovou a bakteriální vakcínu. Očkování proti chřipce a pneumokoku současně se jeví ve světle některých odborných prací dokonce výhodné, neboť byla zaznamenána lepší protilátková odpověď u starších lidí než při jednotlivém podání, a to bez zvýšeného rizika postvakační reakce.

**Dotaz 7: Po očkování 1. dávky vakcíny Priorix došlo 7. den k febrilní reakci s rozvojem exantému trvajícím 48 hodin, jak v tomto případě postupovat dále?**

**Odpověď:** Uvedený typ reakce patří k tzv. očekávaným možným reakcím po očkování vakcínou MMR. Protože charakter imunitní odpovědi a tím i možné reakce po očkování vychází z působení živého atenuovaného viru, lze při podání 2. dávky očekávat reakci podstatně slabší nebo vůbec žádnou. Nejedná se tedy o kontraindikaci dalšího očkování. Výhodné je rodičům tuto problematiku vysvětlit a pokračovat v očkování dále především z důvodu nedostatečné ochrany proti parotitidě. Jiná by byla situace, kdyby došlo v rámci této postvakační reakce ke vzniku febrilních křečí – očkování je v tomto případě třeba odložit do předškolního nebo raného školního věku, kdy je již riziko febrilních křečí minimální.

**Dotaz 8: Do své péče jsem převzala novorozence HbsAg pozitivní matky. Dítě dostalo na porodnici 1 dávku vakcíny proti hepatitidě B a hyperimunní globulin – mám pokračovat podle běžného očkovacího kalendáře vakcínou Infanrix Hexa nebo je nutné očkování rozložit?**

**Odpověď:** Očkování HbsAg pozitivních matek je upraveno vyhláškou, kde je stanoveno, že vakcinace se provádí vakcínou Infanrix Hexa s tím rozdílem, že je třeba zahájit očkování již v 6. týdnu věku dítěte a pokračovat v 10. a 14. týdnu. Je to z důvodu zajištění dostatečné a časně protekce proti hepatitidě B. Rozklad očkování se neprovádí.



# MENVEO®

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

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

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

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

Více informací získáte na adrese:

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

Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4

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

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

Evidenční číslo: MIO-001/05/2011



## ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

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

NOVINKA

**MENVEO®**

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



