

## Z OBSAHU

### ■ KONTRAINDIKÁCIE OČKOVANIA PROTI DIFTÉRII, TETANU A PERTUSSIS - RETROSPEKTÍVNA ANALÝZA

Nesprávne stanovené kontraindikácie očkovania môžu mať negatívny dopad na celkovú zaočkovanosť populácie ale aj na individuálnu ochranu jednotlivca. Autori retrospektívne analyzovali súbor 442 detí vyšetrených v špecializovanej ambulancii pre očkovanie rizikových detí v Košiciach, v rokoch 2005–2009.

### ■ POUŽITÍ KONJUGOVANÉ PNEUMOKOKOVÉ VAKCÍNY V DOSPÉLOSTI – NOVÁ INDIKACE

*Streptococcus pneumoniae* i přes pokroky v prevenci a léčbě zůstává významnou příčinou morbidity a mortality v dospělé populaci, zejména pak u osob starších 65 let a u rizikových skupin dospělých. Rozšířením možnosti prevence je nová věková indikace konjugované 13valentní pneumokokové vakcíny (PCV13) u osob 50 a víceletých.

### ■ OČKOVÁNÍ PROTI HPV INFEKCI – POHLED GYNEKOLOGA

Česká republika se zařadila mezi země, kde je vakcinace proti lidským papilomavirům 16 a 18 podílejícími se na vzniku karcinomu děložního hrdla hrazena pro dospívající dívky ze zdravotního pojištění. Na trhu jsou dostupné dvě vakcíny, Cervarix a Silgard.

### ■ VIROVÁ HEPATITIDA A

Virová hepatitida A je celosvětově rozšířené virové onemocnění přenášené fekálně-orální cestou. Prevencí onemocnění je v posledních dvaceti letech očkování. Vakcíny proti VHA jsou vysoce antigenní, velmi dobře snášené s dlouhou dobou ochrany po očkování.

#### INDEXED IN:

Embase  
Scopus

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

# Pediatři důvěřují Synflorixu...\*

\* V ČR již aplikovali více  
než 424 000 dávek svým  
nejmenším pacientům<sup>1</sup>



**Synflorix**<sup>TM</sup>

Pneumokoková polysacharidová  
konjugovaná vakcína (adsorbovaná)

- Pokrývá většinu invazivních serotypů *S. pneumoniae* ohrožujících děti do 5 let<sup>2</sup>
- Ochrání před 51,5 % případů pneumokokových AOM<sup>3</sup>
- Obsahuje protein D – nosič odvozený z NTHi<sup>3</sup>
- Plně hrazená vakcína<sup>4</sup>

## Zkrácená informace o léčivém přípravku

**Název přípravku:** Synflorix injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (adsorbovaná). **Složení:** 1 dávka (0,5 ml) obsahuje pneumococcale polysacharidum serotypus 1 (1 µg), 4 (3 µg), 5 (1 µg), 6B (1 µg), 7F (1 µg), 9V (1 µg), 14 (1 µg) a 23 (1 µg) konjugované na protein D (odvozený z kmenů netypovatelného *Haemophilus influenzae*) jako proteinový nosič (9–16 µg), 18C (3 µg) konjugovaný na tetanický toxoid jako proteinový nosič (5–10 µg) a 19F (3 µg) konjugovaný na difterický toxoid jako proteinový nosič (3–6 µg) – adsorbováno na fosforečnan hlinitý (0,5 mg Al<sup>3+</sup>). **Terapeutické indikace:** Aktivní imunizace proti invazivním onemocněním a akutní otitis media způsobeným *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů až do 5 let. **Dávkování a způsob podání:** Vakcína se podává intramuskulární injekcí, a to přednostně do anteroletrální části stehna u kojenců nebo do deltového svalu ramene u malých dětí. Očkovací schéma musí být v souladu s oficiálními doporučeními. Doporučuje se, aby jedinci, kterým je podána první dávka Synflorixu, dokončili celé očkovací schéma Synflorixem. Synflorix nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně, údaje o subkutánním podání nejsou k dispozici. **Kojenci od 6 týdnů do 6 měsíců věku:** Doporučené schéma k zajištění optimální ochrany tvoří 4 dávky – 3 dávky s intervalem min. 1 měsíc mezi dávkami, posilovací dávka s min. 6 měsíčním odstupem od 3. dávky. Je-li vakcína podávána jako část rutinního očkovacího kalendáře, může být podána ve schématu tvořeném třemi dávkami - 1. dávka může být podána od věku 2 měsíců, 2. dávka o 2 měsíce později, posilovací dávka s odstupem min. 6 měsíců od 2. dávky. **Drive neočkovaní starší kojenci a děti ve věku 7–11 měsíců:** 2 dávky s intervalem min. 1 měsíc mezi dávkami, 3. dávku se doporučuje podat v 2. roce života s min. 2 měsíčním odstupem mezi dávkami. **Drive neočkované děti ve věku 12–23 měsíců:** dvě 0,5 ml dávky s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami. Potřeba posilovací dávky po tomto očkovacím schématu nebyla stanovena. Děti ve věku 2–5 let: očkovací schéma spočívá v podání dvou 0,5 ml dávek s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami. **Děti narozené mezi 27.–36. týdnem těhotenství:** U nedonošených dětí narozených alespoň ve 27. týdnu těhotenství doporučené očkovací schéma čtyři dávky, každá po 0,5 ml. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na účinné látky nebo na kteroukoli pomocnou látku a nebo na kterýkoli proteinový nosič tohoto přípravku. Aplikace vakcíny musí být odložena u osob trpících závažným akutním horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce, např. nachlazení, by ale neměla být příčinou oddálení očkování. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Pro případ vzácně se vyskytující anafylaktické reakce po aplikaci musí být k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled. Možné riziko apnoe a nutnost

monitorování dýchání po dobu 48–72 hodin by se měly zvážit při podávání vakcíny těžce nedonošeným dětem (narozené v ≤ 28. týdnu těhotenství). Vakcína se musí podávat opatrně osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace. Je třeba se též řídit oficiálními doporučeními k očkování proti difterii, tetanu a *Haemophilus influenzae* typu b. Ochrana proti pneumokokovým serotypům, které nejsou ve vakcíně obsaženy, nebo proti netypovatelnému *Haemophilus influenzae* nebyla dostatečně prokázána. Synflorix neposkytuje ochranu proti jiným mikroorganismům. Synflorix nemusí chránit všechny očkované jedince proti invazivnímu pneumokokovému onemocnění nebo otitis media způsobenými serotypy obsaženými v této vakcíně. Ochrana proti otitis media způsobené pneumokokovými serotypy obsaženými v této vakcíně může být podstatně nižší než ochrana proti invazivním onemocněním. Celková ochrana proti otitis media může být omezena. Děti by měly dostat vakcínu Synflorix podle očkovacího schématu odpovídajícímu věku dítěte v době zahájení očkování. Data o bezpečnosti a imunogenicitě nejsou u dětí nad 2 roky věku zatím k dispozici. Imunitní odpověď vyvolaná podáním dvou dávek Synflorixu u dětí ve věku 12–23 měsíců je srovnatelná s odpovědí vyvolanou podáním tří dávek u kojenců. U dětí se zvýšeným rizikem pneumokokových infekcí a u dětí s nedostatečnou imunitní odpovědí může být odpověď na očkování snižena a očkování nemusí poskytnout optimální ochranu. Údaje o bezpečnosti, imunogenicitě u těchto skupin najdete v Souhrnu údajů o přípravku. Profylaktické podání antipyretik před nebo bezprostředně po aplikaci vakcíny může snížit incidenci a intenzitu horečnatých reakcí po očkování, ale také imunitní odpověď na vakcínu. Klinický význam tohoto pozorování, stejně jako vliv jiných antipyretik na imunitní odpověď na Synflorix, není znám. Profylaktické podání antipyretik se doporučuje u všech dětí, kterým je Synflorix podán současně s vakcínami s celobuněčnou pertusovou složkou a u dětí s křečemi nebo s anamnézou febrilních křečí. Antipyretická léčba by měla být zahájena v souladu s místními terapeutickými doporučeními. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Synflorix může být podán současně s některou z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín: vakcínu proti difterii-tetanu-pertusi s acelulární či celobuněčnou pertusovou složkou, hepatitidě B, dětské obrně, *Haemophilus influenzae* typu b, spalničkám, příušnicím a zarédkám, planým neštovicím, proti meningokokovému serotypu C (CRM<sub>197</sub> a TT konjugáty) a rotavirům. Injekce jednotlivých vakcín musí být aplikovány do různých míst. U pacientů podstupujících imunosupresivní terapii nemusí být po očkování dosaženo odpovídající imunitní odpovědi. **Těhotenství a kojení:** Synflorix není určen k očkování dospělých. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky byly zarudnutí v místě vpichu a podrážděnost.

Většina těchto reakcí netrvala dlouho a byla mírného až středního stupně. Po podání posilovací dávky Synflorixu byla pozorována vyšší reaktogenita než po dávkách základního očkování. Reaktogenita byla vyšší u dětí, kterým byla současně podána vakcína s celobuněčnou pertusovou složkou. Incidence místních a celkových nežádoucích účinků hlášených do čtyř dnů byla po každé podané dávce ve stejném rozmezí jako po očkování 7-valentním Prevenarem. Dále se vyskytovaly: ospalost, křeče (febrilní nebo nefebrilní), apnoe u těžce nedonošených dětí (narozených v ≤ 28. týdnu těhotenství), neobvyklý pláč, podrážděnost, průjem, zvracení, vyrážka, kopřivka, nechutenství bolest, zarudnutí, otok, indurace, podlitina nebo krvácení v místě vpichu, alergické reakce (jako alergická dermatitida, atopická dermatitida, ekzém). **Inkompatibility:** Synflorix nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C), chraňte před mrazem a světlem. Přítomnost jemné bílého sedimentu a čirého bezbarvého supernatantu v předplněné injekční stříkačce není známkou znehodnocení vakcíny. Obsah stříkačky musí být před aplikací dobře protřepán a vizuálně zkontrolován na přítomnost cizorodých částic a/nebo na změnu vzhledu. Jestliže svým vzhledem nevyhovuje, je třeba ji vyřadit. Vakcínu aplikujte po dosažení pokojové teploty. **Druh obalu a velikost balení:** 0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) s pistovou zátkou (butylprýž) s jehlami nebo bez jehel. Balení obsahuje 1 nebo 10 předplněných injekčních stříkaček. **Držitel rozhodnutí o registraci:** GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **Registrační čísla:** EU/1/09/508/001-010 **Datum první registrace:** 30.03.2009 **Datum revize textu:** 05.08.2011.

**Reference:** 1. IMS, prosinec 2011. 2. Motlová J, et al., Zprávy epidemiologie a mikrobiologie. 2010 19, 3: 68-77. 3. Synflorix SPC, 2011. 4. Zákon č. 48/1997 Sb. ve znění pozdějších předpisů. Tento registrovaný léčivý přípravek je vázán na lékařský předpis a je plně hrazen z veřejného zdravotního pojištění, je-li očkování zahájeno mezi 3. a 5. měsícem věku a pokud jsou 3 dávky očkovací látky aplikovány do 7. měsíce věku.

Úplnou informaci o přípravku 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.gsk.cz. Verze SPC platná ke dni vydání materiálu (14.3.2012).



## Vakcinologie

### Vaccinology

Ročník (Volume) 6, 2012, číslo (Number) 2

#### Šéfredaktor (Editor-in-Chief)

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

#### Redakční rada (Editorial Board)

MUDr. Hana Cabrnachová

OSPDL, Praha

MUDr. Jitka Částková, CSc.

SZÚ, Praha

Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.

Klinika infekčních, tropických a parazitárních  
nemocí 2. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

Doc. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.

Ústav epidemiologie LF UK, Plzeň

MUDr. Jitka Škovránková

2. LF UK a FN Motol, Praha

Prof. MUDr. Miroslav Šplího, DrSc.

FVZ ÚO, 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., Veleslavinská 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 20. 4. 2012.

Časopis je indexován v Embase a Scopus.

Časopis je excerptován v Bibliographia Medica

Čechoslovaca.

Časopis je zařazen Radou pro výzkum, vývoj a inovace vlády ČR na Seznam recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v České republice.

Vydavatel nenes odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků.

Současně si redakce vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy článků.

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

Vážený čtenáři, kolegové a kolegyně,

v uplynulém období jsme si nepochybně nemohli stěžovat na nedostatek práce. Nový systém úhrady vakcín v rámci očkovacího kalendáře prostřednictvím pojišťoven přinesl různé problémy, které se postupem času více či méně úspěšně podařilo řešit. Poněkud delší dobu jsme se potýkali se skutečností, že očkování zdravotnických pracovníků zůstalo v gesci státu, avšak ten je nebyl efektivně schopen proplatit jednotlivým poskytovatelům. Tato situace vedla k poměrně dlouhé prodlevě v očkování zdravotnických pracovníků a jednotlivá zdravotnická zařízení musela řešit problém, zdali oželet alespoň dočasně dotyčného pracovníka, nebo prostředky na jeho očkování.

Od 1. 4. dochází ke změně našeho očkovacího kalendáře, neboť přistupuje očkování u dívek mezi 13. a 14. rokem proti lidským papilomavirům infekcím. Toto očkování je v podobném režimu jako očkování pneumokokovou konjugovanou vakcínou, tedy v plošném režimu s plnou úhradou levnějšího preparátu. V poslední době je paradoxně toto očkování některými pseudoexperty zpochybňováno z hlediska délky protekce či případné rizikovosti, zejména s odstupem 15 a více let. I poměrně seriózní zdroje, jako jsou Zdravotnické noviny, se nevyhnuly publikování názorů, které jsou odborně zcela scestné. Diskuze kolem očkování proti karcinomu děložního čípku a reklamní kampaně byly označeny za farmaceutický lobbying, přehnané strašení s poukazováním na nejasnou kauzalitu mezi vyvolávajícím virem a vlastním karcinomem s ohledem na spolupůsobení dalších faktorů. Souhlasit se dá pouze s tím, že by reklama u vakcín neměla být povolena a informování veřejnosti by mělo přejít na bedra státu organizujícího různé vzdělávací programy. Není sporu o tom, že riziko pro konkrétní ženu je poměrně nízké, avšak počet 400 zemřelých ročně v souvislosti s karcinomem děložního čípku je z populačního hlediska více než alarmující. I kdybychom zachránili „pouhých“ 300 z nich, myslím si, že není sporu o tom, že opatření je více než účinné a nákladově efektivní. Je třeba však současně zdůraznit, že se dopad očkování projeví s odstupem patnácti i více let a zároveň musí i nadále pokračovat screening. Zpochybňovat kauzalitu HPV a karcinomu děložního čípku je přinejmenším troufalé a pan prof. Vonka z tohoto počínání musí být zcela šokován. Není sporu o tom, že kromě přítomnosti HPV viru se na vlastní etiopatogenezi onemocnění podílí i celá řada dalších faktorů. Avšak pokud se oprostíme od teoretických úvah na úrovni několika desetin procenta, je přítomnost HPV viru skutečně podmínkou nutnou.

Přístup České republiky očkovat dívky v období, kdy drtivá většina ještě nezahájila sexuální život, je cesta nepochybně správná. Naopak se musíme vážně zamýšlet všude tam, kde žena již dosáhla vyššího věku a existuje předpoklad promořenosti jedním či oběma onkogenními viry obsaženými ve vakcíně. Zde je testování před očkováním na místě a pozitivita u obou virů by měla očkování vyloučit.

Jarní období přináší řadu kongresů, kde je možno načerpat nové informace. Ukazuje se, že některé očekávané události budou mít určité zpoždění. Minimálně několikaměsíční můžeme očekávat u registrace vakcíny proti meningokoku typu B, ještě později bude registrována patnáctivalentní pneumokoková konjugovaná vakcína a u proteinových vakcín je zatím dokonce odborná veřejnost ve sporu, zdali je možné účelným způsobem zjistit jejich praktickou účinnost. Můžeme jen věřit, že se časem zablýská na lepší časy.

Za redakční radu

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

# NOVÝ PŘÍSTUP V PREVENCI INVAZIVNÍCH PNEUMOKOKOVÝCH ONEMOCNĚNÍ U DOSPĚLÝCH



## Prevenar 13\*

Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13valentní, adsorbovaná)

### OCENĚN PRESTIŽNÍ Prix Galien USA\*

Medaille vyřídil mistrem Albertem Jaegerem, Grand Prix de Rome.

2011



- první a jediná pneumokoková konjugovaná vakcína pro dospělé nad 50 let věku
- pokrývá více než 80 % sérotypů rezistentních na antibiotika<sup>1</sup>
- je součástí národních očkovacích programů pro děti ve více než 50 zemích světa<sup>2</sup>
- díky konjugáčnické technologii dokáže navodit imunitní paměť<sup>3</sup>
- může být podán jak dosud neočkovaným dospělým osobám, tak i očkovaným polysacharidovou vakcínou<sup>4</sup>
- byl hodnocen ve studiích s více než 6000 dospělými; tyto klinické studie potvrdily, že vakcína je obecně dobře tolerována<sup>4</sup>

## NOVÁ INDIKACE :

**Prevenar 13 je indikován pro aktivní imunizaci k prevenci invazivních pneumokokových onemocnění způsobených *Streptococcus pneumoniae* u dospělých ve věku 50 let a starších.**

**Zkrácená informace o přípravku Prevenar 13 injekční suspenze.** Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13valentní, adsorbovaná). **Léčivá látka:** Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje: Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 1\* (2,2 µg), 3\* (2,2 µg), 4\* (2,2 µg), 5\* (2,2 µg), 6A\* (2,2 µg), 6B\* (4,4 µg), 7F\* (2,2 µg), 9V\* (2,2 µg), 14\* (2,2 µg), 18C\* (2,2 µg), 19A\* (2,2 µg), 19F\* (2,2 µg), 23F\* (2,2 µg). \*Konjugován s nosným proteinem CRM197 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 2 měsíce mezi dávkami. Děti ve věku 12-23 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami. 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 13 (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. **Děti ve věku 12-23 měsíců:** Děti, které dosud nedostaly dvě dávky přípravku Prevenar 13 v rámci očkovací série u kojenců, mají dostat dvě dávky vakcíny (s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami) k dokončení imunizační série pro šest dodatečných sérotypů. Alternativně je možné dokončit imunizační sérii podle oficiálních doporučení. **Děti ve věku 2-5 let:** Jedna samostatná dávka. **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 použito 23 valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny považované za vhodné. **Prevenar 13** by měl být podán jako první. **Způsob podání:** Vakcína se má podávat formou intramuskulární injekce. Přednostním místem podání je anterolaterální část stehna (musculus vastus lateralis) u kojenců nebo deltový sval horní části paže u malých dětí. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na diiterický toxoid. Podobně jako u jiných vakcín i aplikace přípravku Prevenar 13 má být odložena u jedinců trpících akutním závažným horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce jako je nachlazení, by ale neměla být příčinou oddálení očkování. **Zvláštní upozornění:** Prevenar 13 nesmí být aplikován intravaskulárně. Tato vakcína nemá 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 vpichu. **Těhotenství a kojení:** Neexistují údaje o použití pneumokokového 13valentního konjugátu u těhotných žen. Není známo, zda je pneumokokový 13valentní konjugát vylučován do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u dětí patřily reakce v místě vpichu, horečka, podrážděnost, nechutenství, zvýšená spavost a/nebo nespavost. U dospělých osob artralgie, myalgie, bolesti hlavy, průjem, vyrážka, zimnice, nevolnost, zarudnutí v místě aplikace, indurace/otok v místě aplikace, bolest/přecitlivělost místa aplikace, omezená pohyblivost paže, snížení chuti k jídlu. **Předávkování:** Předávkování přípravkem Prevenar 13 není pravděpodobné vzhledem ke způsobu balení v předplněné injekční stříkačce. **Uchovávání:** 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., Rue de Bosquet, 15, B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgie. **Registrační čísla:** EU/1/09/590/001-6. **Datum poslední revize textu:** 24.10.2011. 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, seznáme s úplnou informací o přípravku.

**Reference:** 1. Lynch JP 3rd, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Curr Opin Pulm Med*. 2010 May;16(3):217-25. 2. Data on file. 3. Frenck RW, Yeh S. The Development of 13 pneumococcal conjugate vaccine and its possible use in adults. *Expert Opin Biol Ther*. 2011 Nov 10; doi:10.1517/14712598.2012.636348. 4. SPC Prevenar 13.

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](http://www.prevenar13.cz)



Pracujeme společně pro zdravější svět™

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

<b>EDITORIAL</b> .....	51
■	
<b>PŮVODNÍ PRÁCE (ORIGINAL PAPERS)</b>	
Kontraindikácie očkovania proti diftérii, tetanu a pertussis - retrospektívna analýza Contraindications to vaccination against diphtheria, tetanus and pertussis – a retrospective analysis <i>MUDr. Ingrid Urbančíková, MPH, MUDr. Dana Hudáčková</i> .....	54
■	
<b>PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEW)</b>	
Použití konjugované pneumokokové vakcíny v dospělosti – nová indikace Pneumococcal vaccine adult application - a new indication <i>prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D., MUDr. Jan Smetana, Ph.D., RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D., RNDr. Irena Hanovcová, CSc., MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc.</i> .....	60
Očkování proti HPV infekci – pohled gynekologa The vaccination against HPV infection – gynecologist´s point of view <i>MUDr. Borek Sehnal</i> .....	66
Virová hepatitida A Viral hepatitis A <i>MUDr. Zdenka Mandáková</i> .....	76
■	
<b>AKTUALITY (CURRENT NEWS)</b>	
Objev Ebola-like filoviru u netopýrů ve Španělsku Discovery of an Ebolavirus-like filovirus in bat – Spain <i>prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc., RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.</i> .....	80
■	
<b>ZE ZAHRANIČNÍ LITERATURY (FROM FOREIGN LITERATURE)</b>	
Novinky ve vakcinologii News in vaccinology <i>RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.</i> .....	82
■	
<b>ZPRÁVY, RECENZE, INFORMACE (NEWS, RECENSIONS, INFORMATION)</b>	
Zápis z jednání Národní imunizační komise konaného dne 16. 2. 2012 na MZ Meeting report of the National Commission on Immunization (NIKO) held on 16 February 2012 at the Ministry of Health .....	86
Metodika k zajištění financování pravidelného očkování fyzických osob, které nejsou pojištěnci podle zákona upravujícího veřejné zdravotní pojištění A methodology to safeguard the funding of regular immunisation of private individuals who are not insured pursuant to the Public Health Insurance Act .....	87
Doporučení k aplikaci očkovací látky proti rotavirovým infekcím Recommendations on the application of vaccines against rotaviral infections .....	88
■	
<b>EVROPSKÁ IMUNIZAČNÍ SCHÉMATA (EUROPEAN IMMUNIZATION SCHEDULES)</b>	
Maltské imunizační schéma Malta Immunization Schedule.....	89
■	
<b>PORADNA (IMMUNIZATION COUNSELLING)</b>	
<i>MUDr. Pavel Kosina</i> .....	90

## Kontraindikácie očkovania proti diftérii, tetanu a pertussis - retrospektívna analýza

### Contraindications to vaccination against diphtheria, tetanus and pertussis – a retrospective analysis

MUDr. Ingrid Urbančíková, MPH, MUDr. Dana Hudáčková

Ambulancia pre očkovanie rizikových detí, Detská fakultná nemocnica, Košice

#### Súhrn:

Nesprávne stanovené kontraindikácie očkovania môžu mať negatívny dopad na celkovú zaočkovanosť populácie ale aj na individuálnu ochranu jednotlivca.

Autori retrospektívne analyzovali súbor 442 detí vyšetrených v špecializovanej ambulancii pre očkovanie rizikových detí v Košiciach, v rokoch 2005–2009. Hodnotili správnosť určenej kontraindikácie všeobecnými pediatrami v Košickom a Prešovskom kraji. Kontraindikácie boli analyzované podľa jednotlivých chorôb a podľa typu očkovania. Najčastejšie sa vyskytovali kontraindikácie očkovania proti tetanu, diftérii a pertussis, u 299 detí (67,6 %) DTP vakcínou a u 31 (7,0 %) detí dT vakcínou. V uvedenej skupine bola potvrdená správnosť kontraindikácie očkovania iba u 12 pacientov. Táto retrospektívna analýza ukázala, že z dôvodu zabezpečenia ochrany zdravia u každého dieťaťa je dôležité, aby deti s kontraindikáciami očkovania boli vyšetované v špecializovaných centrách.

**Kľúčové slová:** očkovanie, správne a nesprávne kontraindikácie, vakcína proti tetanu, diftérii a pertussis

#### Summary:

Incorrectly assessed contraindications of immunization can have a negative impact on the entire vaccination of the population as well as the protection of individuals.

In this study the authors retrospectively analysed a group of 442 children examined in a specialized outpatient department in Košice in the period of 2005–2009. They evaluated whether the contraindications identified by paediatricians in the Košice and Prešov region were stated correctly. The contraindications were analysed by particular diseases and by the type of the vaccination. The most common contraindications were found for tetanus, diphtheria and pertussis vaccinations, in 299 children (67.6 %) for the DTP vaccine and in 31 children (7.0 %) for the dT vaccine. In that group, only 12 patients were identified correctly with a true contraindication to immunization against tetanus, diphtheria and pertussis. This retrospective study suggests that with a view to the maintenance of health protection of every child it is important to examine the children with contraindications to vaccination in specialized centres.

**Key words:** vaccination, true and untrue contraindications, tetanus-diphtheria-pertussis vaccine

*Vakcinologie 2012;6:54-9.*

#### Úvod

Pojem „*kontraindikácia*“ znamená, že navrhovaný medicínsky postup nie je u príslušného jedinca vhodný, teda je oficiálne zakázaný, pretože by mohol zhoršiť zdravotný stav pacienta alebo mu spôsobí vážnu ujmu na zdraví.

Kontraindikácia očkovania a opatrnosť pri očkovaní určujú podmienky, kedy nemôžu byť aplikované očkovacie látky, pretože u očkovaného jedinca hrozí riziko vážnych vedľajších reakcií a komplikácií. Väčšina opatrení je dočasných a očkovať sa môže

neskôr. Pokiaľ je stanovená kontraindikácia, vakcína sa nesmie aplikovať.

Kontraindikácie očkovania môžu byť *trvalé alebo dočasné, všeobecné alebo špecifické*. **Trvalé (absolútne) kontraindikácie** sú také, ktoré zakazujú v presne určených prípadoch podať konkrétnu očkovaciu látku. Osobám s trvalou kontraindikáciou sa tieto očkovacie látky nesmú aplikovať.

**Dočasné (relatívne) kontraindikácie** sú také, kedy jedinec nemôže byť očkovaný práve v tom čase, keď je očkovanie indikované (z vekových, zdravotných alebo

iných dôvodov). Ak po určitom čase pominú dôvody kontraindikácie, očkovaciu látku je možné jedincovi aplikovať.

**Opatrnosť pri očkovaní** znamená, že očkovanie sa má realizovať až po individuálnom zvážení benefitu podania očkovacej látky vo vzťahu k riziku vzniku novej reakcie alebo komplikácie po jej podaní.

**Všeobecné kontraindikácie** sú záväzné pre podanie ktorejkoľvek vakcíny. Sú to:

1. závažná reakcia s poškodením celkového stavu po predchádzajúcej aplikácii očkovacej látky,

Tab. 1 Súbor pacientov s určenou trvalou kontraindikáciou očkovania proti jednotlivým chorobám podľa skupín diagnóz, Ambulancia pre očkovanie rizikových detí KE, 2005–2009

ochorenia	očkovanie										
	DTP	Pertussis	dT	MMR	Pneumo	VHA	VHB	Polio	TBC	všetky	SPOLU
neurologické	159	20	8	10	2	1	0	1	0	3	204
imuno-alergologické	13	1	2	41	0	0	1	0	0	2	60
infekčné	20	0	3	4	0	0	1	0	0	0	28
gastroenterologické	7	0	4	4	0	0	1	0	0	0	16
kožné	0	2	1	6	0	0	2	0	0	1	12
onko-hematologické	4	0	1	1	0	0	1	0	0	2	9
iné	71	2	12	15	5	0	6	1	0	1	113
SPOLU	274	25	31	81	7	1	12	2	0	9	442

2. anafylaktická reakcia na účinnú zložku vakcíny alebo na komponenty vakcíny,
3. akútne ochorenie so stredne ťažkým alebo ťažkým priebehom.

Prvé dve kontraindikácie sú trvalé pre danú očkovaciu látku, ktorá reakciu spôsobila. Tretia všeobecná kontraindikácia je dočasná, keďže po odznení akútneho ochorenia a úprave klinického stavu je možné individuálne vakcínu podať.

**Špecifické kontraindikácie** sú individuálne pre každú očkovaciu látku. Tieto kontraindikácie sú popísané v súhrnnej charakteristike prípravku (SPC), alebo v príbalovom informačnom letáku (PIL), ktorý je voľne dostupný pre užívateľa.

O kontraindikáciách rozhoduje očkujúci lekár, ktorý musí zhodnotiť zdravotný stav očkovaného, musí dodržiavať odporúčané dávky vakcíny a intervaly medzi jednotlivými dávkami ale aj typmi vakcín. U zdravých osôb nie je ťažké zhodnotiť klinický stav a rozhodnúť o indikácii očkovania. U osôb s chronickými ochoreniami sa rozhodnutie opiera o lekárske nálezy príslušných špecialistov, ktorí pacienta liečia a o všeobecné odporúčania na očkovanie proti určeným chorobám v špeciálnych prípadoch.

#### **Špecifické trvalé kontraindikácie očkovania proti diftérii, tetanu a pertussis (DTP):**

- a) ťažká alergická reakcia (anafylaxia) po predchádzajúcej dávke alebo po zložke vo vakcína
- b) encefalopatia (kóma, poruchy vedomia, pretrvávajúce kŕče) bez organickej príčiny alebo bez súvislosti s iným ochorením, vzniknutá do 7 dní po vakcína proti diftérii, tetanu a pertussis (celulárnej aj acelulárnej pertusickej zložke)

#### **Opaknosť pri očkovaní proti diftérii, tetanu a pertussis (DTP):**

- a) progresívne neurologické ochorenie (infantilné spazmy, nekompenzovaná

epilepsia, progresívna encefalopatia)  
- očkovanie je možné realizovať až po určení neurologickej diagnózy a stabilizácii stavu,

- b) teplota  $\geq 40,5$  °C do 48 hodín po predchádzajúcej dávke DTP alebo DTaP,
- c) kolaps alebo šoku podobný stav (hypotonicko-hyporesponzívna epizóda) do 48 hodín po predchádzajúcej dávke DTP/DTaP,
- d) kŕče vzniknuté do 3 dní po predchádzajúcej dávke DTP/DTaP,
- e) perzistujúci, neutíchajúci plač, trvajúci  $\geq 3$  hodiny do 48 hodín po predchádzajúcej dávke DTP/DTaP,
- f) Guillain-Barré syndróm (GBS) < 6 týždňov po predchádzajúcej dávke očkovacej látky obsahujúcej tetanický anatoxín,
- g) anamnéza hypersenzitívnej reakcie (Arthusov fenomén) po predchádzajúcej dávke vakcíny, obsahujúcej tetanický anatoxín,
- h) stredne závažné a závažné akútne ochorenie s teplotou alebo bez teploty (1, 2).

#### **Súbor a metodika**

Retrospektívne bol analyzovaný súbor 442 detí, ktoré boli vyšetrené v špecializovanej ambulancii pre očkovanie rizikových detí v rokoch 2005 - 2009 z Košického a Prešovského kraja Slovenskej republiky z dôvodu stanovenia kontraindikácie očkovania konkrétnym typom očkovacej látky u príslušného všeobecného pediatra (Tab. 1).

Na hodnotenie údajov boli použité deskriptívne metódy štatistickej analýzy.

Súbor bol analyzovaný:

- a) podľa typu očkovania,
- b) podľa veku pacientov a jednotlivých očkovaní,
- c) podľa diagnóz, ktoré boli dôvodom kontraindikácie očkovania,
- d) podľa správnych a nesprávnych kontraindikácií očkovania konkrétnou vakcínou.

Najčastejšie kontraindikovaným očkovaním u pacientov v celom súbore bolo očkovanie proti diftérii, tetanu a pertussis (DTP), celkovo u 274 (62,0 %) detí, 25 (5,7 %) detí malo stanovenú kontraindikáciu konkrétne iba proti pertussis a 31 (7,0 %) pacientov malo stanovenú kontraindikáciu očkovania dT vakcínou. Najväčšiu skupinu kontraindikácií očkovania DTP vakcínou tvorilo 159 (36,0 %) detí s neurologickou diagnózou alebo s neurologickou rizikovou anamnézou (napríklad deti predčasne narodené alebo s nízkou pôrodnou hmotnosťou). V tejto skupine pacientov sa jednalo predovšetkým o kontraindikáciu na očkovanie pertusicou zložkou v uvedenej vakcína (Graf 1).

Z celkového počtu pacientov malo 71 (16,0 %) detí rôzne diagnózy, ktoré boli uvádzané ako dôvod kontraindikácie očkovania vakcínou DTP. Z toho najväčšiu skupinu tvorilo 50 detí s reakciami po predchádzajúcom očkovaní. Diagnózy a klinické stavy, ktoré boli dôvodom stanovenia kontraindikácie očkovania proti DTP a počty prípadov sú uvedené v grafe 2.

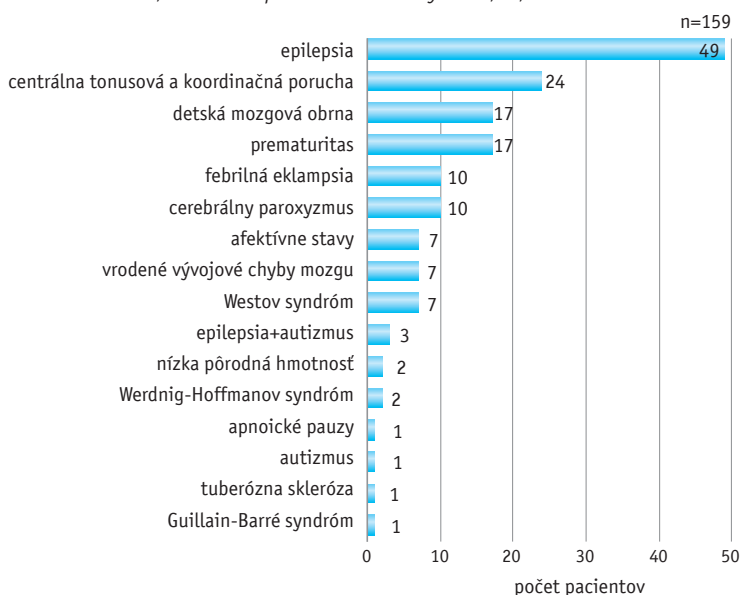
So stanovenou kontraindikáciou očkovania konkrétne iba proti pertussis bolo vyšetrených 25 detí, ktoré boli očkované rôznym počtom dávok kombinovanou vakcínou proti diftérii a tetanu (DT), bez pertusickej zložky. Jednotlivé diagnózy a dôvody kontraindikácie očkovania sú uvedené v grafe 3.

#### **Vyhodnotenie**

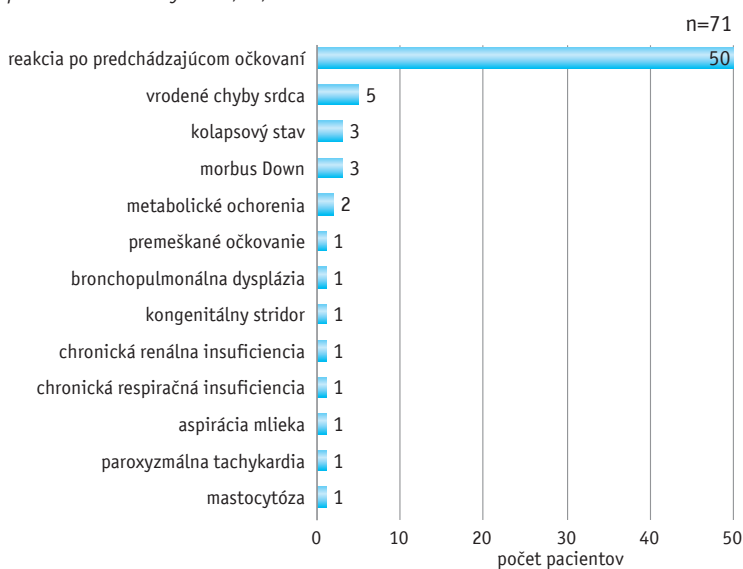
Kontraindikácie očkovania proti diftérii, tetanu, pertussis a samostatne proti pertussis boli správne stanovené iba u 12 detí. U jedenástich detí bola prítomná dočasná kontraindikácia a u jedného dieťaťa trvalá kontraindikácia.

**Dočasná kontraindikácia očkovania proti diftérii, tetanu a pertussis** bola

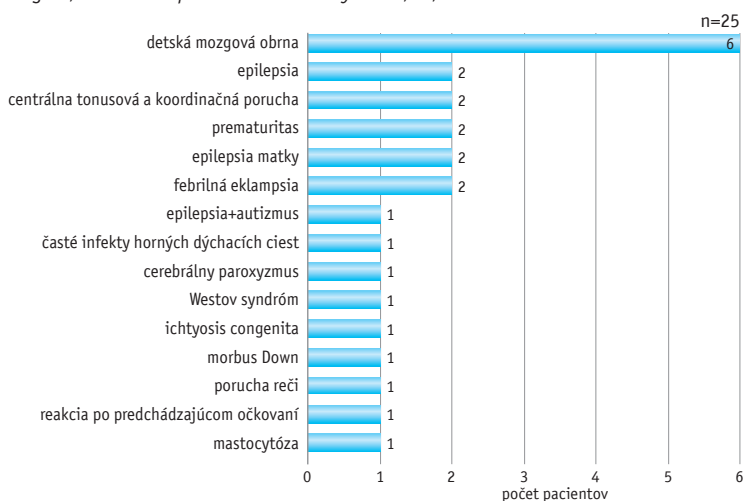
**Graf 1** Súbor pacientov s kontraindikáciou očkovania proti DTP pre neurologickú diagnózu, riziková anamnéza, Ambulancia pre očkovanie rizikových detí, KE, 2005–2009



**Graf 2** Súbor pacientov s kontraindikáciou očkovania proti DTP pre iné diagnózy, Ambulancia pre očkovanie rizikových detí, KE, 2005–2009



**Graf 3** Súbor pacientov s kontraindikáciami očkovania proti čiernemu kašľu podľa jednotlivých diagnóz, Ambulancia pre očkovanie rizikových detí, KE, 2005–2009



stanovená u 11 detí kvôli základnému ochoreniu. Dve deti mali akútnu exacerbáciu reumatoidnej artritídy. V súčinnosti s príslušným reumatológom bola odporúčaná kontrola na našej ambulancii po odznení akútnych ťažkostí s následným odporúčaním pokračovania očkovania proti DTP v čase remisie. Osem detí malo diagnózu Westovho syndrómu. Keďže ide o prognosticky nepriaznivé neurologické ochorenie bolo odporúčané dočasne pozastaviť očkovanie do stanovenia definitívnej diagnózy, farmakologickej kompenzácie ochorenia a klinickej stabilizácie dieťaťa. Následne bolo odporúčané individuálne zvážiť možnosť očkovania s opatrnosťou, prípadne v rámci hospitalizácie na základe konzultácie s detským neurológom. Jedno dieťa malo v anamnéze reakciu po predchádzajúcom očkovaní DTWP vakcínou vo veku troch rokov. Reakcia bola v zmysle Guillain-Barrého syndrómu, ktorý vznikol do 6 týždňov po očkovaní. U dieťaťa bola stanovená dočasná kontraindikácia očkovania proti tetanu. Následné očkovanie bolo plánované až v 6. roku veku, kedy sme odporúčali prehodnotiť kontraindikáciu na základe aktuálneho klinického stavu a etiologickej diferenciácie uvedeného syndrómu, vzhľadom na časovú koincidenciu vzniku neurologického ochorenia a prebiehajúcej vírusovej infekcie v čase očkovania.

**Trvalá kontraindikácia očkovania proti diftérii, tetanu a pertussis** bola stanovená u jedného dieťaťa s tuberóznou sklerózou. V rámci základnej diagnózy u dieťaťa išlo o nekompensovaný, farmakorezistentný kŕčový stav s rýchlou progresiou a nepriaznivou prognózou ochorenia.

## Diskusia

Vysoký počet detí s určenou kontraindikáciou očkovania proti DTP všeobecnými lekármi pre deti a dorast alebo špecialistami súvisí s pretrvávajúcim negatívnym postojom ku očkovaní proti čiernemu kašľu u detí s neurologickými ochoreniami celobunkovou vakcínou z minulosti. Celoplošné očkovanie proti pertussis sa začalo na území bývalého Československa v roku 1959 celobunkovou vakcínou. Prvé informácie o výskyte prípadov neurologického poškodenia v zmysle encefalopatie, ktorá vznikla v súvislosti s očkovaním sa objavili veľmi krátko po zavedení očkovania touto vakcínou. Asociácia medzi očkovaním proti pertussis a neurologickými ochoreniami (encefalopatia a permanentné poškodenie nervus brachialis) bola prezentovaná vo Švédsku v roku 1960 (3). V roku 1976 bola realizovaná v Anglicku, Škótsku a Walese štúdia (National Childhood Encephalopathy Study) u detí vo veku od 2 do 36 mesiacov na zistenie súvislosti medzi aplikáciou vakcíny a vznikom závažných neurologických ochorení. Jej výsledkom bolo zistenie, že permanentné poškodenie mozgu u predtým zdravých detí bolo po podaní pertusickej celobunkovej vakcíny 1 na 310 000 dávok (95 % CI: 1:54,000 - 1:5,310 000) (4). Do štúdie boli zaradené všetky prípady (s príznakmi do 7 dní po vakcinácii), bez vylúčenia iných možných etiologických vysvetlení uvedených ťažkostí. Odborníci na pracovnom stretnutí v roku 1989 neodporúčali použitie týchto výsledkov na hodnotenie rizika trvalého neurologického poškodenia po očkovaní DTP vakcínou (5). Následne viaceré štúdie nepotvrdili



zvýšené riziko vzniku encefalopatie po aplikácii celobunkovej pertusickej vakcíny u dojčiat a táto príčinná súvislosť zostáva naďalej kontroverzná, keďže dodnes nebol identifikovaný diagnostický podklad tohto klinického syndrómu (3, 6). V posledných rokoch sa u niektorých detí, ktoré mali popísanú sprievodnú reakciu po očkovaní v zmysle postvákcináčnej encefalopatie, diagnostikovala ťažká myoklonická epilepsia dojčiat (SMEI), Dravetovej syndróm, ktorý je príkladom epilepsie so známou etiológiou a nepriaznivou prognózou. Syndróm je asociovaný s viac než 100 rôznymi mutáciami alfa 1 podjednotky génu SCN1A. U väčšiny detí je prítomná mutácia de novo. Austrálski autori v retrospektívnej štúdii zistili, že 11 zo 14 subjektov s tzv. „encefalopatiou po očkovaní“ v skutočnosti malo mutáciu génu SCN1A, ktorý ovplyvňuje funkciu sodíkových membránových kanálov buniek CNS (7). V retrospektívnej štúdii v 8 centrách v Nemecku a Rakúsku vyhodnotili výskyt kŕčov po očkovaní u 70 pacientov s Dravetovej syndrómom a SCN1A mutáciou. Zo súboru malo 27 % detí hlásené kŕče počas očkovania, z toho u 58 % pacientov boli kŕče po očkovaní prvou klinickou manifestáciou uvedeného syndrómu. Väčšina kŕčov sa vyskytovala do 72 hodín po očkovaní a 2/3 prípadov sa vyskytli v spojení so zvýšenou teplotou (8). U detí bola prítomná genetická predispozícia na vznik reakcie a očkovanie pravdepodobne spôsobilo včasnejšie vyvolanie prvých prejavov. Mutácie sodíkových kanálov sa považujú za významný faktor vzniku neurologických ochorení a rovnako môžu prispievať k rozvoju psychiatrických porúch. Vysoké percento de novo mutácií SCN1A u detí s SMEI poukazuje na význam týchto mutácií v etiológii neurologických chorôb, aj v prípade chýbania pozitívnej rodinnej anamnézy (9).

Rodinná anamnéza výskytu kŕčov nie je kontraindikáciou očkovania proti DTP (2). V našom súbore boli dvaja súrodenci, ktorých matka mala epilepsiu a z nasledovného dôvodu boli deti očkované niekoľkými dávkami vakcíny bez pertusickej zložky. Deti nemali žiadnu neurologickú symptomatológiu. U oboch detí sme pokračovali v očkovaní acelulárnou pertusickou vakcínou v kombinácii s tetanickým a difterickým anatoxínom. Ani u jedného dieťaťa sme nezaznamenali žiadne neurologické ťažkosti bezprostredne po očkovaní ani s odstupom dlhšieho intervalu.

Stabilizované neurologické ochorenia,

vrátane kompenzovanej epilepsie nie sú dôvodom kontraindikácie očkovania proti pertussis (1, 2). Neurologické ochorenie má byť farmakologicky kompenzované a deti nemajú mať žiadne klinické ťažkosti dlhší čas. V našom súbore bolo s uvedenou diagnózou 51 detí, ktoré sme očkovali na ambulancii s benzodiazepínovou medikáciou, upravovanou podľa užívanej antiepileptickej liečby po konzultácii s príslušným neurológom. V rámci hospitalizácie bolo očkovaných 5 detí. U žiadneho dieťaťa očkovanie neprovokovalo epileptický záchvat.

Počas sledovaného obdobia sme mali jedno dieťa s reakciou v zmysle hypotonicko-hyporesponzívnej epizódy (HHE) po tretej dávke hexavalentnej vakcíny, obsahujúcej acelulárnu pertusickú zložku. HHE je charakterizovaná náhlym vznikom poklesu svalového tonusu, hyporesponzívitou a zmenami farby kože (bledosť alebo cyanóza), ktoré sa vyskytnú do 48 hodín po očkovaní, u detí do 2 rokov veku. U starších detí sa súbor týchto symptómov označuje ako vazovagálna synkopa (10). Prvé príznaky začínajú najčastejšie v rozmedzí troch až štyroch hodín po podaní vakcíny (interval: od 1 minúty do 48 hodín). Celá epizóda trvá priemerne od 6 do 30 minút. V ojedinelých prípadoch rodičia udávajú pretrvávanie niektorých klinických ťažkostí aj dlhšie, až do 10 dní. Uvedená reakcia sa popisuje najčastejšie (u 93 % detí) po aplikácii vakcín proti pertussis, najmä po celobunkových vakcínach. Zriedkavo sa HHE môže vyskytnúť aj po aplikácii iných vakcín, ktoré neobsahujú pertusické zložky (11, 12). Reakcia je považovaná za vazomotorickú epizódu a konkrétne faktory zodpovedné za vznik tejto reakcie nie sú známe. Táto komplikácia po očkovaní nezanecháva žiadne trvalé neurologické následky (2, 10, 13, 14). Väčšina epizód (> 70 %) vzniká po prvých dávkach vakcín. Výskyt opakovaných reakcií po ďalších dávkach je veľmi zriedkavý a pokračovanie očkovania nie je spojené s rizikom vzniku závažného poškodenia zdravia (11, 12, 15). Aj napriek tomu, že sa dlhé roky považovala táto reakcia po očkovaní za kontraindikáciu aplikácie ďalších dávok, v súčasnosti je odporúčané pokračovať v očkovaní s opatrnosťou. Je potrebné individuálne zvážiť benefit podania vakcíny a riziká vzniku komplikácií (1, 2). Vplyv preventívneho podávania paracetamolu na zníženie rizika výskytu tejto reakcie je vzhľadom na patogenézu HHE nepravdepodobný (13, 15). Podávanie antihistaminík,

antiflogistík alebo perorálnej glukózy pred ďalším očkovaním je indikované po individuálnom zvážení, keďže HHE je reakciou po očkovaní, ktorá zaťažuje dieťa a zároveň traumatizuje rodičov pri podávaní ďalších dávok. Niektorí autori, vzhľadom na vlastné skúsenosti s opakovaním uvedeného stavu po ďalšej dávke, pokračujú v očkovaní bez pertusickej zložky (16). U nášho pacienta vzhľadom na potrebu preočkovania proti pertussis až v 6. roku veku, podľa slovenského očkovacieho kalendára, sme zvolili postup neurologického sledovania dieťaťa do uvedeného veku, s následným vyjadrením sa k očkovaní podľa aktuálneho klinického stavu.

Štyri deti s autizmom (z toho 3 deti mali aj kompenzovanú epilepsiu) boli odoslané s trvalou kontraindikáciou na podanie očkovacej látky DTP, pravdepodobne na podklade informácií, že thiomersal (ethylortuťový komplex), ktorý bol súčasťou celobunkovej pertusickej očkovacej látky v kombinácii s tetanickým a difterickým anatoxínom sa pokladá za príčinu vzniku autizmu, kvôli svojej toxicite na centrálny nervový systém. Thiomersal sa používa vyše 50 rokov ako konzervačná antibakteriálna látka, najmä vo viacdávkových vakcínach. Celonárodné odporúčania na odstránenie thiomersalu z očkovacích látok v USA a Európe poskytli obrovskú možnosť porovnania očkovania vakcínami s thiomersalom a bez neho. Tvrdenia o príčinnej súvislosti medzi expozíciou thiomersalom a vznikom autizmu boli postupom času vo viacerých štúdiách zamietnuté (17). Napriek tomu, že ľudia sú exponovaní rôznymi formami ortute (elementárnej, anorganickej a organickej), výskumy sa sústredili predovšetkým na metylortuť a mechanizmy jej neurotoxicity. Mnohé všeobecné závery sú výsledkami *in vitro* štúdií, ktoré nie sú adekvátne pre *in vivo* situácie a preceňujú toxicitu thiomersalu (18, 19). Je nepochybné, že včasný neurologický vývoj u dojčiat je citlivý na intrauterinnú expozíciu ortuťou. Existuje pomerne málo validných štúdií, ktoré sa zaoberajú expozíciou thiomersalu počas tehotenstva. V troch štúdiách sa vyhodnocovala asociácia medzi expozíciou thiomersalom v anti-Rho (D) imunoglobulínoch a vznikom autizmu alebo iných neurologických porúch (20, 21, 22). V Brazílii sledovali výskyt porúch neurologického vývoja u dojčiat vo veku 6 mesiacov, ktoré sa narodili matkám, ktoré boli exponované počas tehotenstva malými dávkami thiomersalu v dT vakcíne.

Autori nezaznamenali signifikantne vyšší výskyt neurologických porúch u detí exponovaných matiek oproti deťom neexponovaných matiek. Na druhej strane autori vo svojej štúdií diskutovali aj iný aspekt prenátalnej expozície ortuťou v dôsledku konzumácie kontaminovaných rýb počas tehotenstva, pričom zároveň vyjadrili potrebu dlhodobého sledovania týchto detí (23). Napriek chýbajúcim relevantným údajom o navodení poškodenia vakcínami, obsahujúcimi určité množstvo ethylortute, v roku 1999 Americká pediatričná akadémia (AAP) odporúčala okamžité odstránenie thiomersalu zo všetkých vakcín, aplikovaných malým deťom (24). V súčasnosti sa u nás nepoužívajú žiadne očkovacie látky proti DTP alebo aj v kombinácii s inými zložkami na povinné očkovanie detí, ktoré by obsahovali thiomersal ako konzervačnú látku.

Náhrada celobunkovej pertusickej vakcíny v kombinácii s tetanickým a difterickým anatoxínom za acelulárnu pertusickú vakcínu (DTaP) bola rozhodujúca pre zníženie počtu ťažkých celkových a lokálnych reakcií. Napriek tomu, epizódy extenzívneho opuchu končatiny na strane podania injekcie, siahajúceho k najbližšiemu kĺbu sa vyskytujú podľa niektorých autorov u 2 % detí, najmä po nasledujúcej štvrtnej a piatej dávke DTaP (25). Opuch všeobecne ustúpi v priebehu niekoľkých dní a nezanecháva žiadne reziduálne poškodenie. Extenzívny opuch končatiny bol popísaný v súvislosti s podávaním všetkých licencovaných DTaP vakcín, aj kombinovaných. Jedna hypotéza jeho vzniku je, že za extenzívny opuch zodpovedá lokálna hypersenzitívna reakcia (Arthusov fenomén) na prítomnosť vysokých hladín protilátok pred očkovaním u niektorých jedincov (3).

V našom súbore bolo celkovo 50 detí s reakciami po predchádzajúcom očkovaní proti DTP. Väčšina reakcií nebola klinicky závažná, aby predstavovala kontraindikáciu pokračovania očkovania. Prevládali lokálne reakcie v zmysle erytému, edému v mieste vpichu do veľkosti 5 cm, trvajúce do 48 hodín po podaní vakcíny. Tri deti mali extenzívny opuch končatiny, do ktorej sa aplikovala očkovacia látka. Ani jedno dieťa nevyžadovalo špeciálnu liečbu alebo chirurgickú intervenciu. K úprave lokálneho nálezu došlo spontánne, spravidla do 5 -7 dní. Na preočkovanie sme odporúčali jednoznačne vakcínu s acelulárnou pertusickou zložkou kvôli nižšej reaktogeničite.

U dvoch dievčat vo veku 13 rokov sa

vyskytla závažná reakcia po podaní booster dávky proti diftérii a tetanu v zmysle komplexného regionálneho bolestivého syndrómu I. typu. Uvedený syndróm bol popísaný v literatúre aj v súvislosti s podávaním iných vakcín, pričom ako rozhodujúci spúšťač faktor vzniku klinických ťažkostí sa uvádza tzv. injekčná trauma, nie konkrétna vakcína alebo jej komponenty (26, 27, 28).

U 12 detí z nášho súboru bola kontraindikáciou očkovania febrilná eklampsia v anamnéze. Dve deti mali febrilné krčce po očkovaní kombinovanou celobunkovou vakcínou proti pertussis (DTwP). Obe deti nemali žiadnu inú neurologickú symptomatológiu, boli opakovane vyšetrené na neurologickej ambulancii vrátane elektroencefalografického vyšetrenia (EEG), ktoré nevykazovalo patologické záznamy. Ostatné deti prekonalí febrilnú eklampsiu počas infektu, nie v časovej súvislosti s očkovaním. Deti sme očkovali na ambulancii acelulárnou pertusickou vakcínou s benzodiazepínovou premedikáciou v období pred, počas a po očkovaní. Ani jedno dieťa s febrilnou eklampsiou v anamnéze nemalo po ďalšom očkovaní žiadnu závažnú reakciu. Aplikácia celobunkovej pertusickej vakcíny je spojená s vyšším rizikom vzniku febrilných krčcov v deň očkovania, avšak s počtom dní po aplikácii vakcíny toto riziko klesá (29). Po zavedení očkovania acelulárnou pertusickou vakcínou bol zaznamenaný v niektorých krajinách pokles výskytu febrilných krčcov po očkovaní až o 79 % (30).

Predpoklad vzniku febrilných krčcov v dôsledku pôsobenia pertusického toxínu pri samotnom infekčnom ochorení – pertussis predstavuje na druhej strane vyššie riziko ohrozenia dieťaťa, najmä v súčasnosti, pri vzostupnej incidencii pertussis nielen v Slovenskej a Českej republike, ale aj v iných krajinách.

Americká pediatričná akadémia odporúča v prípade prítomnosti kontraindikácie očkovania proti pertussis u detí do 1 roka veku nepodávať kombinovanú vakcínu proti tetanu a diftérii (dT), t. j. bez pertusickej zložky, keďže riziko akvirácie diftériie a tetanu u dojčiat v USA je minimálne. Očkovanie sa môže posunúť do obdobia diferenciácie a stabilizácie klinického stavu, kedy bude možné podať aj pertusickú zložku. V čase prvých narodenín stúpa riziko poranení a prípadného ohrozenia vznikom tetanu. Ak naďalej pretrvávajú kontraindikácia očkovania proti pertussis, je potrebné bezodkladne začať s očkovaním proti diftérii

a tetanu, aj bez pertusickej zložky (2). Uvedené odporúčanie by sa dalo aplikovať aj v našich podmienkach. V takom prípade ale ostáva otázne očkovanie proti hemofilovým invazívnym infekciám, hepatitíde B a poliomyelitíde, či očkovať v určenom veku samostatne alebo posunúť spolu s DTP na neskôr.

## Záver

Jedným z faktorov, ktoré môžu negatívne zasiahnuť do systému ochrany verejného zdravia, je zníženie percenta zaočkovanosti populácie. K uvedenej situácii môže dôjsť v dôsledku odmietania očkovania detí zo strany ich rodičov, na základe pôsobenia antivakcinačných skupín alebo z dôvodu nesprávneho stanovenia kontraindikácií očkovania v ambulanciách všeobecných alebo odborných lekárov. Každá očkovacia látka má svoje všeobecné a zároveň špecifické kontraindikácie, ktoré je potrebné dodržiavať. V praxi sa mnohokrát stanovia kontraindikácie očkovania u detí alebo dospelých, ktoré nemajú medicínske zdôvodnenie, keďže aj zdravotnícki pracovníci a rodičia majú tendenciu kontraindikovať podanie očkovacej látky z rôznych dôvodov. Najčastejšie ide o zdravotné dôvody (chronické ochorenie, reakcie po očkovaní u dieťaťa alebo u rodinných príslušníkov), ale aj negatívne mediálne informácie nepriaznivo ovplyvňujú rozhodovanie o podaní očkovacej látky alebo o odklade očkovania do vyššieho veku.

Na druhej strane sa v súčasnosti dostáva do popredia výrazná potreba správneho prístupu k imunizácii rizikových detí s rôznymi ochoreniami alebo klinickými stavmi, ako aj potreba definície medicínskych postupov pri očkovaní v špeciálnych situáciách.

V každom prípade sa majú očkovať rizikové deti so zvýšenou opatrnosťou a so zvážením benefitu z očkovania v porovnaní s rizikom vzniku komplikácií po podaní vakcíny, ale aj so zvážením rizika neočkovania a možnej akvirácie infekcie.

## Literatúra

1. CDC. General Recommendation on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Contraindications and Precautions. MMWR. 2011;60(2):40-3.
2. American Academy of Pediatrics. Vaccine Contraindications and Precautions. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editors. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 28-th

- ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009. p. 46-7.
3. Galiza EP, Heath PT. Adverse events following immunisation—fact and fiction. *Paediatrics and Child Health*. 2008;18(11):508-12.
4. Miller DL, Ross EM, Alderslade R, Bellman MH, Rawson NSB. Pertussis immunization and serious acute neurological illness in children. *BMJ*. 1981;282:1595-9.
5. Marcuse EK, Wentz KR. The NICES reconsidered: summary of a 1989 workshop. *National Childhood Encephalopathy Study*. *Vaccine*. 1990;8:531-5.
6. Gale JL, Thapa PB, Wassilak SGF, Bobo JK, Mendelman PM, Foy HM. Risk of Serious Acute Neurological Illness After Immunization With Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine. A population-Based Case-Control Study. *JAMA*. 1994;271(1):37-41.
7. Berkovic SF, Harkin L, Mc Mahon JM, Pelekanos JT, Zuberi SM, Wirrell EC, et al. De-novo mutations of the sodium channel gene SCN1A in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2006;5:488-92.
8. Tro-Baumann B, von Spitzak S, Lotte J, Bast T, Haberlandt E, Sassen R, et al. A retrospective study of the relation between vaccination and occurrence of seizures in Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2011;52(1):175-8.
9. Meisler MH, Kearney JA. Sodium channel mutations in epilepsy and other neurological disorders. *J Clin Invest*. 2005;1156:2010-7.
10. Buettcher M, Heining U, Braun M, Bonhoeffer J, Halperin S, Heijbel H, et al. Hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) as an adverse event following immunization in early childhood: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine*. 2007;25:5875-81.
11. DuVernoy TS, Braun MM. Hypotonic-hyporesponsive episodes reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1996-1998. *Pediatrics*. 2000;106(4):E52.
12. Goodwin H, Nash M, Gold M, Heath TC, Burgess MA. Vaccination of children following a previous hypotonic-hyporesponsive episode. *J Paediatr Child Health*. 1999;35:549-52.
13. Vermeer-de Bondt PE, van der Maas NAT. The effect of age and dose number on the risk of collapse (hypotonic-hyporesponsive episode) after pertussis vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(4):355-7.
14. Blumberg DA, Mink CM, Lewis K, Chatfield P, Leach C, Smith LP, et al. Pathophysiology of reactions associated with pertussis vaccine. *Dev Biol Stand*. 1991;73:289-95.
15. Vermeer-de Bondt PE, Labadie J, Rümke HC. Rate of recurrent collapse after vaccination with whole cell pertussis vaccine: follow up study. *BMJ*. 1998;316:902-3.
16. Škovránková J, Komárek V. Neurologické post-vakcinační reakce. *Vakcinologie*. 2008;2(4):140-4.
17. Gerber JS, Offit PA. Vaccines and autism: A Tale of Shifting Hypotheses. *Clin Infect Dis*. 2009;48:456-61.
18. Zieminska E, Toczyłowska B, Stafiej A, Lazarewicz JW. Low molecular weight thiols reduce thimerosal neurotoxicity *in vitro*: Modulation by proteins. *Toxicology*. 2010;276:154-63.
19. Gardner RM, Nyland JF, Silbergeld EK. Differential immunotoxic effects of inorganic or organic mercury species *in vitro*. *Toxicology Letters*. 2010;198:182-90.
20. Miles JH, Takahashi TN. Lack association between Rh status, Rh immune globulin in pregnancy and autism. *Am J Med Genet A*. 2007;143A:1397-1407.
21. Geier DA, Geier MR. A retrospective study of thimerosal-containing Rho(D)-immune globulin administration as a risk factor for autistic disorders. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2007;20:385-90.
22. Croen LA, Matevia M, Yoshida CK, Grether JK. Maternal Rhd status, anti-D immune globulin exposure during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:234:e1-6.
23. Marques RC, Dórea JG, Bernardi JVE. Thimerosal exposure (from tetanus-diphtheria vaccine) during pregnancy and neurodevelopment of breastfed infants at 6 months. *Acta Paediatrica*. 2010;99:934-9.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Thimerosal in vaccine: a joint statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service. *MMWR*. 1999;48:563-5.
25. Rennels MB. Extensive swelling reactions occurring after booster doses of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2003;14(3):196-8.
26. Baron R, Jänig W. Complex regional pain syndromes -how do we escape the diagnostic trap? *Lancet*. 2004;364:1739-41.
27. Jastaniah WA, Dobson S, Lugsdin JG, Petty RE. Complex regional pain syndrome after hepatitis B vaccine. *J Pediatr*. 2003;143:802-4.
28. Genc H, Karagoz A, Saracoglu M, Sert E, Erdem HR. Complex regional pain syndrome type -I after rubella vaccine. *Eur J Pain*. 2005;9:517-20.
29. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mullooly JP, et al. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps and rubella vaccine. *N Engl J Med*. 2001;345:656-61.
30. Le Saux N, Barrowman NJ, Moore DL, Whiting S, Scheifele D, Halperin S. Decrease in Hospital Admissions for Febrile Seizures and Reports of Hypotonic – Hyporesponsive Episodes presenting to Hospital Emergency Departments since Switching to Acellular Pertussis Vaccine in Canada: A report from IMPACT, *Pediatrics*. 2003;112(5):e348.

MUDr. Ingrid Urbančíková, MPH  
Detská fakultná nemocnica  
Ambulancia pre očkovanie rizikových detí  
Trieda SNP 1  
040 11 Košice  
tel.: + 421 556 402 478  
e-mail: urbancikova@dfnkosice.sk

## Použití konjugované pneumokokové vakcíny v dospělosti – nová indikace

### Pneumococcal vaccine adult application - a new indication

prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D., MUDr. Jan Smetana, Ph.D., RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.,  
RNDr. Irena Hanovcová, CSc., prof. MUDr. Miroslav Šplího, DrSc.  
Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové

#### Souhrn:

*Streptococcus pneumoniae* i přes pokroky v prevenci a léčbě zůstává významnou příčinou morbidity a mortality v dospělé populaci, zejména pak u osob starších 65 let a u rizikových skupin dospělých. Rozšířením možnosti prevence je nová věková indikace konjugované 13valentní pneumokokové vakcíny (PCV13) u osob 50 a víceletých. Nová indikace byla schválena na základě srovnání imunogenicity PCV13 s 23valentní polysacharidovou vakcínou (PPV23), kdy konjugovaná vakcína dosáhla srovnatelné a v některých výsledcích lepší imunologické odpovědi u očkováných osob. Pro většinu společných sérotypů pneumokoka byly titry funkčních protilátek po aplikaci PCV13 signifikantně vyšší. Použití konjugované vakcíny v prevenci pneumokokových onemocnění u dospělých je novou indikací tohoto typu vakcíny, poskytující očkováným imunologické výhody. Nicméně dosud chybí účinnostní data, která by umožňovala přijmout nová národní doporučení pro dospělé a rizikové skupiny osob. V řadě zemí stále platí doporučení používat vakcínu PPV23 u osob starších 65 let, která má nejširší pokrytí pneumokokových sérotypů. Přesto schválení konjugované vakcíny pro dospělé rozšíří možnosti prevence pneumokokových onemocnění. V dohledné době lze očekávat doplnění dalších potřebných údajů o klinické účinnosti vakcíny u dospělých.

**Klíčová slova:** pneumokoky, konjugovaná vakcína, dospělý, pneumonie, imunogenicita, očkování

#### Summary:

Despite progress in treatment and prevention, *Streptococcus pneumoniae* remains a major cause of morbidity and mortality in the adult population, especially in individuals aged 65 years or more and for adult risk groups. The indication of the 13valent conjugate pneumococcal vaccine (PCV13) for persons over 50 years of age is a new one. The new indication was approved on the basis of comparison between the immunogenicity of PCV13 and the immunogenicity of the 23valent polysaccharide vaccine (PPV23). The conjugate vaccine has achieved a comparable and in some results even better immunological response in vaccinated people. For the most common pneumococcal serotypes, the titers of functional antibodies after the application of PCV13 were significantly higher. The use of conjugate vaccines in the prevention of pneumococcal diseases in adults is a new indication for this type of vaccine. It provides immunological benefits to vaccinated people. Efficacy data, however, are still missing. Therefore it is still impossible to accept the new national recommendations for adults and high-risk groups. Many countries are still using the recommendation to apply PPV23, which has the widest coverage of pneumococcal serotypes, in the 65+ population group. Nevertheless, the approval of the conjugate vaccine for adults extends the possibilities of pneumococcal disease prevention, which will be shortly supplemented by additional data on clinical efficacy.

**Key words:** pneumococcus, conjugate vaccine, adult, pneumonia, immunogenicity, vaccination

*Vakcinologie* 2012;6:60-5.

#### Úvod

Původcem pneumokokových onemocnění je *Streptococcus pneumoniae*, gram pozitivní diplokok s polysacharidovým pouzdrém. Antigenní složení pouzdra určuje jednotlivé sérotypy pneumokoků, je esenciálním faktorem virulence a také cílovým místem účinku očkovacích látek. Pneumokok jako etiologické agens vyvolává invazivní a neinvazivní pneumokoková onemocnění jak v dětské, tak v dospělé populaci. V současné době je známo více než 90

sérotypů, přičemž méně než 30 sérotypů je nejčastějších a tvoří 90 % všech zachycených původců onemocnění (1). Jednotlivé sérotypy nejsou stejně patogenní a jejich zastoupení v populaci se regionálně liší. Rozdílný výskyt pneumokokových sérotypů je ovlivněn řadou faktorů, mezi které patří zejména časový faktor (fluktuace prevalence v čase), vakcinační programy, používání antibiotik a změny v antibiotické léčbě, socioekonomické podmínky, úspěšnost záhytu danou frekvencí a postupy

prováděných hemokultur a kultivací. Svůj podíl na měnící se prevalenci může mít také postupné stárnutí populace, kdy přibývá pacientů s chronickým onemocněním nebo imunokompromitovaných (2-7).

Navzdory pokrokům v prevenci a léčbě zůstává *S. pneumoniae* významnou příčinou morbidity a mortality v dospělé populaci starší 50 let, zejména pak u osob starších 65 let a u rizikových skupin. Každoroční incidence invazivních pneumokokových onemocnění (IPO) u osob starších 65 let se

v rozvojových zemích pohybuje mezi 24 až 85 případy na 100 tisíc obyvatel, v České republice v roce 2010 byla incidence 8,8/100 tisíc obyvatel (8). Více než polovina všech případů úmrtí na IPO ve Spojených státech amerických (USA) je zaznamenána u starších dospělých a imunokompromitovaných dospělých. V České republice (ČR) je věkově specifická smrtelnost nejvyšší v kategorii  $\geq 65$  let, kde došlo proti roku 2010 k mírnému nárůstu (18,6 % a 21,2 % v roce 2010 a 2011) a dále pak v kategorii 40–64 let (12,8 % v roce 2010 a 2011) (8, 9). U dětí do 5 let věku bylo v roce 2010 zaznamenáno pouze jedno úmrtí. V porovnání s dětmi do 5 let věku, kde je zaznamenáván za poslední 2 roky výrazný pokles incidence IPO, dochází u starších osob ( $\geq 65$  let) naopak od roku 2007 k pozvolnému nárůstu incidence (6,4/100 tisíc obyvatel v roce 2007 vs. 8,8/100 tisíc obyvatel v roce 2010). Tento nárůst může také souviset se zlepšením surveillance IPO. V současnosti jsou v ČR starší osoby nejrizikovější z pohledu nemoci a smrtelnosti IPO. Na jedno nemocné dítě ve věku 1–4 let připadají dva nemocní dospělí ve věku 65 a více let. Tato data potvrzují význam očkování proti pneumokokovému onemocnění v dospělosti, zejména pak u rizikových skupin. Důvodem pro očkování je také stoupající rezistence pneumokoků na běžně používaná antibiotika, která představuje vážný problém na celém světě. Rezistence komplikuje léčbu a je dalším důvodem podtrhujícím potřebu účinného očkování proti pneumokokovému onemocnění (10). Zavedení konjugovaných vakcín do očkování dětí vedlo k poklesu IPO u novorozenců a kojenců a zároveň byl v některých zemích pozorován pokles IPO u dospělých, pravděpodobně jako výsledek redukce nazofaryngeálního nosičství pneumokoků u očkovaných dětí a snížení přenosu pneumokoků z dětí na dospělé. Tento efekt je označován jako nepřímý (herd) efekt očkování a je hlášen např. z USA. Nepřímý efekt po zavedení pneumokokových vakcinačních programů u dětí nebyl pozorován plošně ve všech zemích. V některých zemích, jako je Dánsko, Německo a Velká Británie, neovlivnilo očkování dětí v posledních 5 letech incidenci IPO u dospělých a v některých zemích dochází k vzestupu mortality u dospělých 50–64letých a  $\geq 65$ letých v porovnání s dětmi do jednoho roku. Ani v ČR nebyl dosud nepřímý účinek očkování u dospělých pozorován. Dosud byly konjugované pneumokokové vakcíny registrovány

pro použití pouze v dětských věkových kategoriích, od 6 týdnů do 5 let věku. Polysacharidová vakcína je registrována pro děti od 2 let věku a pro dospělé. V očkování dospělých se nyní objevily nové možnosti použití konjugované pneumokokové vakcíny u osob ve věku 50 let a starších.

### Význam očkování proti pneumokokům v dospělosti

Výskyt a možné komplikace pneumokokových onemocnění v dospělosti jsou ovlivněny řadou rizikových faktorů, které současně vymezují skupiny nejohroženějších osob s doporučením k očkování (10, 11). Je to faktor věku, kdy v nejvyšším riziku vzniku onemocnění jsou osoby starší 50 let, zejména pak osoby  $\geq 65$  let. Rizikovým faktorem je životní styl, kdy vyšší výskyt onemocnění je zaznamenáván u alkoholiků a u kuřáků. Také osoby pobývajících v léčebnách dlouhodobě nemocných patří mezi rizikové skupiny osob. Dalším významným rizikovým faktorem je současné chronické onemocnění nebo poruchy funkce některých orgánů, které zvyšují riziko onemocnění IPO minimálně 6 $\times$ . Některá chronická onemocnění výrazně více zvyšují riziko vzniku IPO u dospělých (Tab. 1) (12). Ve vysokém riziku vzniku onemocnění jsou zejména osoby s funkční nebo anatomicou asplenií, osoby s chronickým onemocněním srdce, plic, jater nebo ledvin, pacienti s kochleárními implantáty. Pacienti s chronickým srdečním onemocněním jsou v 10 $\times$  vyšším riziku a pacienti s chronickým plicním onemocněním v 7 $\times$  vyšším riziku IPO než stejně staré zdravé dospělé osoby (12). Podobně jsou v riziku IPO pacienti s ltkvoreou a osoby s orgánovými transplantacemi. Rizikovým faktorem jsou imunoprese, stavy vrozené nebo získané imunodeficiencie, včetně onemocnění virem HIV, hematologické malignity, transplantace hematopoetických buněk, imunosupresivní léčba, včetně léčby

systémovými kortikoidy (11). Pacienti s diabetes mellitus jsou v 6 $\times$  vyšším riziku IPO (12).

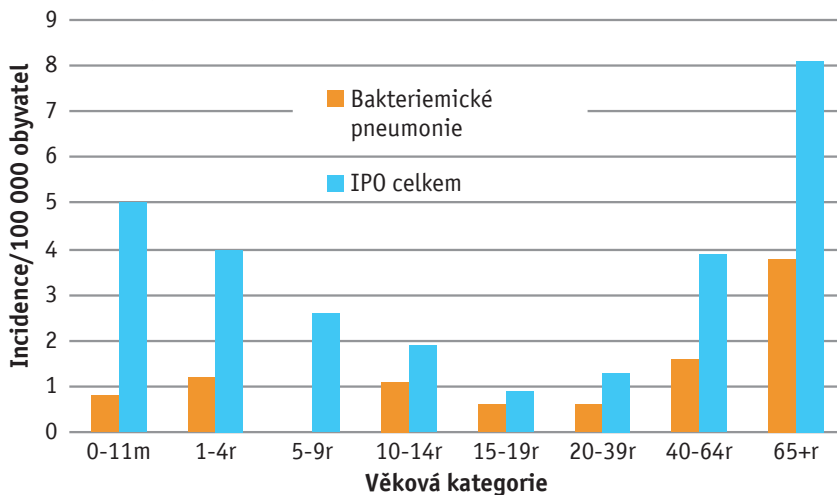
Klinické projevy pneumokokových onemocnění zahrnují různé formy od nejzávažnějších invazivních (IPO), jako jsou sepse, meningitidy a bakteriemické pneumonie až po méně závažné, ale čtenější neinvazivní (slizniční) pneumokokové nákazy v podobě akutních otitid a sinusitid. Některé neinvazivní formy onemocnění se mohou stát invazivními, např. když se původně lobární pneumonie komplikuje bakteriemií (13). Tyto bakteriemické pneumonie jsou u dospělých nejčastější formou IPO (v USA až 70 %, v ČR 42 % všech IPO) (23). Jejich incidence a podíl na IPO stoupá s věkem (Obr. 1), u osob nad 40 let věku je jejich podíl na IPO 41 %, u osob starších 65 let je to 47% podíl (14). V porovnání s předchozími roky dochází k pozvolnému nárůstu hlášených bakteriemických pneumonií nejenom u nás, ale také v ostatních zemích. Podíl pneumonií na IPO u osob starších 50 let tvořil v Polsku 34 % v roce 2007, 41 % v roce 2008 a 47 % v roce 2009. Tento stoupající podíl může být zároveň výsledkem zlepšení surveillance IPO (15). Závažnost onemocnění a mortalita může být také ovlivněna vyvolávajícím sérotypem. Některé sérotypy jsou spojeny s vyšší závažností a mortalitou (16). Celková letalita u bakteriémie je 20 %, u osob starších stoupá až na 60 %, celková letalita u meningitidy je 30 %, u starších dospělých až 80 % (17). V nejvyšším riziku úmrtí jsou osoby starší 50 let. V ČR je nejvyšší letalita u  $\geq 65$ letých, následovaná věkovou kategorií 40–64 let (8). Letalita pneumokokové pneumonie u starších dospělých může být 10–20%, u imunokompromitovaných až 50%.

I přes pokroky v prevenci a léčbě pneumokokových onemocnění zůstává *S. pneumoniae* významnou příčinou morbidit a mortality v dospělé populaci starší 50 let, zejména pak u osob nad 65 let věku.

Tab. 1 Vliv chronických onemocnění na incidenci IPO u dospělých (12)

Chronické onemocnění	Incidence/ 100 000 ob.	Zvýšení rizika IPO
Zdravé osoby	9	0
Diabetes mellitus	51	5,8
Chronická respirační onemocnění	63	7,1
Kardiovaskulární onemocnění	94	10
Alkoholismus	100	11,3
Solidní tumory	300	34
HIV/AIDS	423	48,1
Hemato-onkologická onemocnění	503	57,1

Obr. 1 Incidence IPO a bakteriemičkových pneumonií v jednotlivých věkových kohortách na 100 tisíc obyvatel, ČR, 2009 (14)



### Použití konjugované vakcíny proti pneumokokům u dospělých

Historie vývoje pneumokokových vakcín sahá až do roku 1911, kdy proběhla první rozsáhlá studie s celobuněčnou pneumokokovou vakcínou. V roce 1946 se objevila hexavalentní vakcína, následovaná 14valentní vakcínou v roce 1977. V roce 1983 ji nahradila 23valentní polysacharidová vakcína (PPV23), která se používá k očkování dospělých dodnes. Vzhledem k neúčinnosti polysacharidových vakcín u dětí do dvou let věku danou nedostatečnou zralostí B buněk imunitního systému a vysoký výskyt IPO u dětí byl v 80. letech minulého století zahájen vývoj konjugovaných pneumokokových vakcín pro děti. V roce 2000 byla uvedena na trh první konjugovaná 7valentní vakcína pro dětskou populaci (PCV7) Prevenar, následovaná 10valentní vakcínou (PCV10) Synflorix v roce 2009 a 13valentní vakcínou (PCV13) Prevenar13 v roce 2010. Vzhledem k vysoké imunologické odpovědi na očkování konjugovanou vakcínou u dětí byla hodnocena imunogeničita konjugované vakcíny také u dospělé populace. Jsou obecně známé výsledky řady studií, které potvrdily význam a možnost použití polysacharidových vakcín různého sérotypového složení v prevenci pneumokokových onemocnění v dospělosti. Nicméně některé studie nepotvrdily statisticky významnou dlouhodobou účinnost v prevenci IPO u starších osob. Po 3–5 letech dochází k poklesu hladiny protilátek a k poklesu ochrany proti IPO. Účinnost polysacharidových vakcín může být limitována u dospělých osob přidruženými chronickými onemocněními v porovnání se zdravými osobami. Přes v některých zemích prokázanou existenci

nepřímého efektu očkování dětské populace proti pneumokokovým onemocněním se objevují rozdíly v dosažené ochraně dětí a dospělých. V USA, i přes skvělé výsledky kampaně očkování 7valentní konjugovanou vakcínou v redukci IPO ve všech věkových skupinách, je každoročně ze 44 tisíc nových případů IPO a 4 500 úmrtí více než polovina (24–26 tisíc IPO a 3 600 úmrtí) hlášeno u dospělých starších 50 let věku. Podobně ve Velké Británii, kde se podařilo postupně zvýšit proočkovanosť dospělé populace 23valentní polysacharidovou vakcínou od roku 2003 na více než dvojnásobek (od 70,1 do 77,3 % proočkovanosť v kategorii  $\geq 65$  let v roce 2007), nezaznamenali do roku 2009 u osob  $\geq 65$  let pokles incidence IPO (18). V ČR se v letech 2000–2009 pohybovalo pokrytí cirkulujících sérotypů vakcínou PCV13 mezi 65–78 % bez ohledu na věk. V roce 2010 to bylo 76 % a 78 % u dospělých ve věku 40–64 let, respektive  $\geq 65$  let, přičemž podíl unikátních sérotypů zastoupených pouze ve vakcíně PPV23 byl 17% a 16,8% u kategorie 40–64letých, respektive  $\geq 65$  let. Sérotypy kmenů způsobující úmrtí na IPO v letech 2007–2010 byly pokryty vakcínou PCV13 v 61 % a 58 %, v případě vakcíny PPV23 v 70 % a 67 % u 40–64letých, resp.  $\geq 65$  let (8). Většina sérotypů způsobujících závažná pneumokoková onemocnění nebo úmrtí je v současnosti pokryta vakcínou PCV13. Tyto sérotypy jsou také součástí polysacharidové PPV23 vakcíny. V tomto směru konjugovaná vakcína neposkytuje dospělým osobám výhodu.

Imunitní odpověď a délka ochrany je ovlivněna složením vakcín. Konjugované vakcíny svojí konjugací bakteriálních

Tab. 2 Porovnání OPA GMT po PCV13 vs. PPV23 u dříve neočkovaných osob ve věku 60–64 let, (1 měsíc po dávce) (18)

Sérotyp	PCV13 GMT	PPV23 GMT	GMT poměr	(95% CI)
1	146 <sup>#</sup>	104	1,4	(1,10 ; 1,78)
3	93	85	1,1	(0,90 ; 1,32)
4	2062 <sup>#</sup>	1295	1,6	(1,19 ; 2,13)
5	199	162	1,2	(0,93 ; 1,62)
6B	1984 <sup>#</sup>	788	2,5	(1,82 ; 3,48)
7F	1120 <sup>#</sup>	405	2,8	(1,98 ; 3,87)
9V	1164 <sup>#</sup>	407	2,9	(2,00 ; 4,08)
14	612	692	0,9	(0,64 ; 1,21)
18C	1726 <sup>#</sup>	925	1,9	(1,39 ; 2,51)
19A	682 <sup>#</sup>	352	1,9	(1,56 ; 2,41)
19F	517	539	1,0	(0,72 ; 1,28)
23F	375 <sup>#</sup>	72	5,2	(3,67 ; 7,33)
6A*	2593 <sup>#</sup>	213	12,1	(8,63 ; 17,8)

\*Sérotyp 6A není součástí PPV23 vakcíny

<sup>#</sup> Statisticky signifikantně vyšší GMT

GMT = geometrický průměr títů protilátek

PCV13 = pneumokoková konjugovaná 13valentní vakcína

PPV23 = pneumokoková polysacharidová 23valentní vakcína

polysacharidů na proteinový nosič umožňují na rozdíl od polysacharidových vakcín aktivaci T-lymfocytů (T-dependentní reakce) a vyvolávají tak tvorbu protilátek s vysokou afinitou a navozují dlouhodobou imunitní paměť (19). Proto byla hodnocena imunogeničita konjugované vakcíny také u dospělých s cílem porovnání imunitní odpovědi na PCV13 a na PPV23 u osob ve věku 50 let a více s cílem rozšíření věkové indikace pneumokokové konjugované vakcíny pro dospělé.

### Imunogeničita konjugované pneumokokové vakcíny u dospělých

Schválení nové indikace vakcíny je založeno na zhodnocení její imunogeničity a bezpečnosti. Imunogeničita byla hodnocena jako funkční imunitní odpověď na vakcínou PCV13 v porovnání s PPV23 u dosud neočkovaných a také u dříve očkových osob starších 50 let věku. Pro hodnocení imunogeničity byla použita opsonofagocytární assay (OPA), která umožní stanovit funkční (opsonizační) aktivitu postvakcinačních protilátek, na rozdíl od běžně užívané metody ELISA, která stanoví pouze absolutní koncentrace specifických sérových protilátek. Celkem bylo provedeno 6 klinických studií s téměř 6 tisíci dobrovolníky (5 667 osob) ve věku od 50 do více než 80 let věku (18). Primárním cílem studií bylo zhodnocení kritéria „non-inferiority“, tedy že imunogeničita hodnocené vakcíny bude minimálně stejná nikoli horší než

Tab. 3 Porovnání OPA GMT po PCV13 u dříve neočkovaných osob ve věku 50–59 vs. 60–64 let (1 měsíc po dávce) (18)

Sérotyp	PCV13 (50–59 let) GMT	PCV13 (60–64 let) GMT	GMT poměr	(95% CI)
1	200 <sup>#</sup>	146	1,4	(1,08 ; 1,73)
3	91	93	1,0	(0,81 ; 1,19)
4	2833 <sup>#</sup>	2062	1,4	(1,07 ; 1,77)
5	269 <sup>#</sup>	199	1,4	(1,01 ; 1,80)
6A	4328 <sup>#</sup>	2593	1,7	(1,30 ; 2,15)
6B	3212 <sup>#</sup>	1984	1,6	(1,24 ; 2,12)
7F	1520 <sup>#</sup>	1120	1,4	(1,03 ; 1,79)
9V	1726 <sup>#</sup>	1164	1,5	(1,11 ; 1,98)
14	957 <sup>#</sup>	612	1,6	(1,16 ; 2,12)
18C	1939	1726	1,1	(0,86 ; 1,47)
19A	956 <sup>#</sup>	682	1,4	(1,16 ; 1,69)
19F	599	517	1,2	(0,87 ; 1,54)
23F	494	375	1,3	(0,94 ; 1,84)

<sup>#</sup> Statisticky signifikantně vyšší GMT

GMT = geometrický průměr titrů protilátek

PCV13 = pneumokoková konjugovaná 13valentní vakcína

vakcíny PPV23, sekundárním cílem studií bylo posouzení „superiority“ konjugované vakcíny, tedy zda dosahuje lepších výsledků imunogenicity či nikoli. Kritérium non-inferiority bylo dosaženo pro všechny sérotypy obsažené ve vakcíně PCV13. Ve studii osob ve věku 60–64 let před tím nikdy neočkovaných proti pneumokokům dosáhly osoby očkové jednou dávkou konjugované vakcíny statisticky signifikantně vyšších titrů funkčních protilátek (OPA GMT) v porovnání s osobami očkovanými jednou dávkou PPV23 u 8 z 12 společných sérotypů (sérotyp 6A není zahrnut ve vakcíně PPV23) (Tab. 2). Když se porovnávala imunitní odpověď na očkování po jedné dávce PCV13 u dosud neočkovaných osob ve věku 50–59 let vs. 60–64 let, bylo kritérium non-inferiority u osob 50–59 let splněno pro všechny sérotypy a tato věková kohorta dosáhla signifikantně vyšších titrů funkčních protilátek u 9 z 13 sérotypů obsažených ve vakcíně v porovnání s 60–64letými osobami (Tab. 3).

Imunogenicitu konjugované vakcíny byla hodnocena také u dospělých, kteří byli již v minulosti očkováni proti pneumokokům. Do studie byly zařazeny osoby starší 70 let, které byly před více než 5 lety očkovány polysacharidovou vakcínou. Polovině osob byla aplikována konjugovaná vakcína a druhé polovině polysacharidová vakcína. Titr funkčních protilátek 1 měsíc po aplikaci konjugované vakcíny nebyl nižší než u očkovaných polysacharidovou vakcínou pro všechny vakcinální sérotypy (non-inferiorita se neprokázala). Naopak imunitní odpověď na 10 ze 12 společných sérotypů byla signifikantně vyšší (superiorní) po konjugované

vakcíně ve srovnání s polysacharidovou vakcínou (Tab. 4). Na základě všech výsledků srovnatelné a vyšší imunogenicity PCV13 v porovnání s PPV23 bylo Evropskou lékovou agenturou (EMA) schváleno dne 27. 10. 2011 rozšíření věkové indikace pro konjugovanou vakcínu na osoby ve věku 50 let a starší.

### Bezpečnost konjugované vakcíny u dospělých

Bezpečnost vakcíny byla hodnocena u více než 6 tisíc osob  $\geq$  50 let věku v minulosti neočkovaných proti pneumokokům i v minulosti očkovaných. Byla hodnocena bezpečnost také při simultánní vakcinaci

trivalentní vakcínou proti chřipce. Výskyt celkových i místních nežádoucích reakcí po očkování je srovnatelný u obou vakcín (PCV13 a PPV23), ve všech studiích bylo dosaženo podobných výsledků. Nejnížší výskyt reakcí byl zaznamenán u osob  $\geq$  70 let. Horečka ( $\geq$  38 °C) se po očkování konjugovanou vakcínou vyskytovala u 1–4 % osob, po polysacharidové vakcíně u 1–2 % osob. Nejčastější celkovou reakcí byla únava (34–63 % a 43–49 % u PCV13 resp. PPV23), bolest hlavy (24–54 % a 26–54 % u PCV13 resp. PPV23) a bolest svalů (21–47 % a 28–37 % u PCV13 resp. PPV23). Reaktogenita PCV13 vakcíny byla srovnatelná s PPV23 a PCV13 prokázala dostatečnou bezpečnost.

### Diskuze

Invazivní pneumokoková onemocnění a komunitní pneumonie jsou závažným zdravotním problémem u dospělých osob ve věku 50 let a více. Hlavním rizikovým faktorem je vysoký věk, kouření a výskyt chronických onemocnění. Narůstající počet starších a chronicky nemocných osob v populaci zvýrazňuje význam očkování proti pneumokokům v dospělosti. Doposud byla k dispozici pouze polysacharidová pneumokoková vakcína. Nyní se možnosti prevence rozšířily o konjugovanou vakcínu pro dospělé. Očkování proti pneumokokům v dospělosti bylo doposud možné pouze jedním typem schválené vakcíny – polysacharidovou 23valentní očkovací látkou. Výsledky imunitní odpovědi na původně „dětskou“

Tab. 4 Porovnání OPA GMT po PCV13 a PPV23 u osob &gt; 70 let věku dříve očkovaných (1 měsíc po dávce) (18)

Sérotyp	PCV13 GMT	PPV23 GMT	GMT poměr	(95% CI)
1	81 <sup>#</sup>	55	1,5	(1,17 ; 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91 ; 1,35)
4	545 <sup>#</sup>	203	2,7	(1,93 ; 3,74)
5	72 <sup>#</sup>	36	2,0	(1,55 ; 2,63)
6B	1261 <sup>#</sup>	417	3,0	(2,21 ; 4,13)
7F	245 <sup>#</sup>	160	1,5	(1,07 ; 2,18)
9V	181 <sup>#</sup>	90	2,0	(1,36 ; 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73 ; 1,33)
18C	907 <sup>#</sup>	481	1,9	(1,42 ; 2,50)
19A	354 <sup>#</sup>	200	1,8	(1,43 ; 2,20)
19F	333 <sup>#</sup>	214	1,6	(1,17 ; 2,06)
23F	158 <sup>#</sup>	43	3,7	(2,69 ; 5,09)
6A*	903 <sup>#</sup>	94	9,6	(7,00 ; 13,26)

\*Sérotyp 6A není součástí PPV23 vakcíny

<sup>#</sup> Statisticky signifikantně vyšší GMT

GMT = geometrický průměr titrů protilátek

PCV13 = pneumokoková konjugovaná 13valentní vakcína

PPV23 = pneumokoková polysacharidová 23valentní vakcína

vakcínu aplikovanou v dospělosti umožnily registraci použití této konjugované vakcíny také v dospělém věku.

Použití konjugované vakcíny v dospělém věku je velice slibné, nicméně stále zde zůstává řada nezodpovězených otázek. Jaká je klinická účinnost konjugované vakcíny u dospělých? Nová věková indikace byla schválena pouze na základě dat o imunogenicitě vakcíny a srovnání hladin funkčních postvakcinačních protilátek s polysacharidovou PPV23 vakcínou. Dosud chybí dostatečná účinnostní data a data o nepřímém účinku (herd immunity) používání PCV13 u dětí na imunitu dospělé populace. Proto se pozorně očekávají výsledky placebem kontrolované, randomizované studie CAPITA (Community Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults) probíhající s 85 tisíci dospělých osob v Holandsku. Tato studie hodnotí účinnost očkování PCV13 na výskyt komunitních pneumonií u osob ve věku 65 let a starších. Výsledky lze očekávat v první polovině roku 2013. Další dosud nezodpovězenou otázkou zůstává, zda osoby v minulosti očkované PPV23 mohou mít nějaký benefit z přeočkování vakcínou PCV13, která má lepší imunogenicitu, lepší efekt přeočkování a na rozdíl od PPV23 lze očekávat vyšší efekt na eliminaci nosičství pneumokoků. Z důvodu těchto nedostatečných údajů dva významné poradní sbory v očkování, americký ACIP a německé STIKO, dosud nevydaly národní doporučení k používání PCV13 u dospělých a platí jejich doporučení používání PPV23 u osob starších 65 let věku (20, 21). Vznikl zde tak rozdíl mezi schválením registrujícími autoritami (FDA, EMA), které schválily užití pro osoby 50 let a starší a doporučením poradních orgánů. Jako první lze očekávat stanovisko ACIP k užití PCV13 u rizikových skupin a imunosuprimovaných osob, ke kterému by mohlo dojít v druhé polovině roku 2012, následované v roce 2013 doporučením pro osoby ve věku  $\geq 50$  let. Další dosud nezodpovězenou otázkou je možná simultánní aplikace PCV13 a PPV23. Pokud nebude simultánní aplikace možná, vyvstává otázka, s jakým časovým odstupem lze obě vakcíny aplikovat a která vakcína by měla být aplikována jako první. Nicméně i přesto máme k dispozici vakcínu se schválenou věkovou indikací pro osoby ve věku 50 let a více a bude nezbytné řešit individuální klinická rozhodnutí, která se mohou od veřejně zdravotnických rozhodnutí lišit. Jakou vakcínu doporučit např. 66letému

kuřákovi s obezitou a diabetem? Z pohledu získání maximální ochrany by bylo možné tomuto pacientovi doporučit očkování vakcínou PCV13 pro její vysokou imunitní odpověď a zároveň očkování vakcínou PPV23 pro její nejširší sérotypové pokrytí. V tomto případě se jeví jako nejvhodnější aplikovat PCV13 jako první, následované aplikací vakcíny PPV23 s 6–8týdenním odstupem. Jen obtížně lze odhadovat, jaký bude přístup zdravotních pojišťoven k tomuto doporučení.

### Závěr

Použití konjugované vakcíny v prevenci invazivních pneumokokových onemocnění u dospělých je novou indikací tohoto typu vakcíny. Celkovou výhodou vakcíny je vyšší imunogenicitu konjugované vakcíny, která se, podobně jako u dětí, prokázala také u dospělých. Další výhody konjugované vakcíny jsou vysoká funkční aktivita a avidita protilátek, vliv na pokles nazofaryngálního nosičství a indukce imunologické paměti s dlouhodobým ochranným účinkem. Výhodou vakcíny je také možnost použití k přeočkování u osob dříve očkovaných proti pneumokokům polysacharidovou vakcínou. Po aplikaci konjugované vakcíny jako přeočkování po polysacharidové vakcíně nebyla pozorována hyporesponzivita. Jedna dávka PCV13 může být doporučena pro všechny osoby  $\geq 50$  let bez ohledu na předchozí vakcinaci proti pneumokokům, zejména pak rizikovým skupinám a starším dospělým. Nevýhodou vakcíny je její vysoká cena (PCV13 cca 1300,- Kč, PPV23 cca 500,- Kč u distributora) a nižší počet vakcinačních sérotypů než v PPV23. Národní doporučení jsou v řadě zemí zatím ve stadiu příprav. Není dosud zcela ujasněno, zda preferovat plošnou aplikaci PCV13 jako vakcíny první volby všem osobám ve věku  $\geq 50$  let nebo pouze rizikovým skupinám. Národní či lokální doporučení k použití vakcíny PCV13 má zatím pouze 7 států Evropské unie. Kontroverzní je indikace vakcíny k prevenci komunitních pneumonií. V některých zemích má PCV13 registrovanou indikaci k prevenci jak IPO, tak pneumonií (USA, Austrálie), v některých zemích má zatím registraci pouze k prevenci IPO (Evropská unie, včetně ČR, Kanada). Očkovat je možné dosud neočkovévané dospělé, dospělé dříve očkovévané PPV23 a dospělé s neznámou předchozí vakcinací proti pneumokokovým onemocněním. Výhodou polysacharidové

PPV23 vakcíny je nejširší pokrytí vzhledem k počtu sérotypů zastoupených ve vakcíně. Podle zachycených sérotypů v souboru bakteriemičkových pneumokokových pneumonií dospělých pacientů v letech 2000–2007 v ČR (N = 135) a zastoupení jednotlivých sérotypů ve vakcínách dosahuje PPV23 vakcína nejvyšší, 91,6% pokrytí. Vakcína PCV13 dosahuje pokrytí 71,7 % (22). K zajištění co nejširší ochrany je proto vhodná aplikace obou vakcín. V tomto případě se jeví jako výhodné zahájit očkování konjugovanou vakcínou jako první v pořadí, následované aplikací PPV23 jako vakcíny v druhém pořadí.

Schválení nové indikace konjugované vakcíny proti pneumokokům rozšiřuje možnosti prevence pneumokokových onemocnění v dospělosti. Plné využití očkování konjugovanou vakcínou proti pneumokokům v dospělosti pro celou populaci lze očekávat po vzniku národních doporučení, ke kterým je nezbytné získat potřebná účinnostní data z výsledků dalších klinických studií.

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

### Literatura

1. World Health Organization. Acute respiratory infections (update September 2009). Available from: [http://www.who.int/vaccine\\_research/diseases/ari/en/index3.html](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/index3.html).
2. Feikin DR, Klugman KP. Historical changes in pneumococcal serogroup distribution: implications for the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis*. 2002;35(5):547-55.
3. Feikin DR, Klugman KP, Facklam RR, Zell ER, Schuchat A, Whitney CG. Increased prevalence of pediatric pneumococcal serotypes in elderly adults. *Clin Infect Dis*. 2005;41(4):481-7.
4. Guevara M, Barricarte A, Gil-Setas A, García-Irure JJ, Beristain X, Torroba L, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease following increased coverage with the heptavalent conjugate vaccine in Navarre, Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(11):1013-9.
5. Kellner JD, Vanderkooi OG, MacDonald J, Church DL, Tyrrell GJ, Scheifele DW. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease in Canada, 1998-2007: update from the Calgary-area *Streptococcus pneumoniae* research (CASPER) study. *Clin Infect Dis*. 2009;49(2):205-12.
6. Albrich WC, Baughman W, Schmotzer B, Farley MM. Changing characteristics of invasive pneumococcal disease in Metropolitan Atlanta, Georgia, after introduction of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2007;44(12):1569-76.
7. Jansen AG, Rodenburg GD, van der Ende A, van Alphen L, Veenhoven RH, Spanjaard L, et al. Invasive pneumococcal disease among adults: associations



- among serotypes, disease characteristics, and outcome. *Clin Infect Dis*. 2009;49(2):e23-9.
8. Motlová J, Kozáková J, Křížová P. Invazivní pneumokoková onemocnění v České republice v roce 2010. *Zprávy EM (SZÚ Praha)*. 2011;20(2):64-9.
9. Křížová P. Invazivní pneumokoková onemocnění v ČR – výsledky surveillace 2011. Přednáška na sympóziu Prevence pneumokokových onemocnění dostupnými konjugovanými vakcínami, Praha, 2012.
10. World Health Organization. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2008;83(42):373-84.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(34):1102-6.
12. Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis*. 2005;192(3):377-86.
13. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. 11th edition. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2009.
14. Motlová J, Beneš Č, Křížová P. Invazivní pneumokoková onemocnění v České republice v roce 2009. *Zprávy EM (SZÚ Praha)*. 2010;19(3):68-77.
15. Skoczylska A, Sadowy E, Bojarska K, Strzelecki J, Kuch A, Gołębiewska A, et al. The current status of invasive pneumococcal disease in Poland. *Vaccine*. 2011;29(11):2199-205.
16. Jansen AG, Rodenburg GD, van der Ende A, van Alphen L, Veenhoven RH, Spanjaard L, et al. Invasive pneumococcal disease among adults: associations among serotypes, disease characteristics, and outcome. *Clin Infect Dis*. 2009;49(2):e23-9.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pneumococcal Disease. In: *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*, „Pink Book“. 10th edition 2007;12:257-70.
18. EMA. CHMP Variation Assessment Report. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/001104/WC500119784.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001104/WC500119784.pdf). (Access 23.2.2012).
19. Frenck RW Jr, Yeh S. The development of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and its possible use in adults. *Expert Opin Biol Ther*. 2011;12(1):63-77.
20. Standigen Impfkommision (STIKO) Robert Koch Institut. Stellungnahme zur Impfung Erwachsener gegen Pneumokokken. *Epidemiologisches Bulletin*. 2012;7:55-6.
21. Tucker ME. Vaccine Advisory Panel Holds Off on Adult PCV13 Recommendation. *Family Practice News*. 2012; 27 February. Available from: <http://www.familypracticenews.com>.
22. Marešová V. Riziko pneumokokové pneumonie u dospělých a jeho možná prevence. In: Sborník abstrakt. VII Hradecké vakcinologické dny. Praha: ČVS ČLS JEP; 2011. p. 31.
23. Center for Disease Control and Prevention. 2010. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging INfections Program Network, *Streptococcus pneumoniae*, 2009. Available from: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/surveys/spneu09.pdf>

prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.  
Katedra epidemiologie  
Fakulta vojenského zdravotnictví UO  
Třebešská 1575  
500 01 Hradec Králové  
tel.: 973 253 001  
fax: 973 253 100  
e-mail: chlibek@pmfhk.cz

## Očkování proti HPV infekci – pohled gynekologa

### The vaccination against HPV infection – gynecologist´s point of view

as. MUDr. Borek Sehnal<sup>1</sup>, as. MUDr. Daniel Driák, Ph.D.<sup>1</sup>, as. MUDr. Helena Neumannová<sup>1</sup>,  
MUDr. Kateřina Maxová<sup>1</sup>, MUDr. Petra Filová<sup>1</sup>, as. MUDr. Jiří Sláma, Ph.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gynekologicko-porodnická klinika, Nemocnice Na Bulovce a 1. LF UK, Praha

<sup>2</sup>Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika Všeobecné fakultní nemocnice a 1. LF UK, Praha

#### Souhrn:

**Cíl studie:** Praktický přehled současných znalostí a srovnání účinnosti vakcín proti HPV (human papillomavirus) infekci.

**Typ studie:** souhrnný přehled

**Metodika a výsledky:** Česká republika se zařadila mezi země, kde je vakcinace proti lidským papilomavirům 16 a 18 podílejícími se na vzniku karcinomu děložního hrdla hrazena pro dospívající dívky ze zdravotního pojištění. Na trhu jsou dostupné dvě vakcíny, Cervarix a Silgard. Obě vakcíny jsou vysoce účinné proti prekancerózám a malignitám asociovaným s HPV infekcí genotypy 16 a 18. Kvadrivalentní vakcína Silgard vyvolává tvorbu protilátek i proti neonkogenním typům 6 a 11 a tím ve významném procentu snižuje výskyt benigních genitálních bradavic. Bivalentní vakcína Cervarix má statisticky významnou zkříženou ochranu proti typům HPV 31, 33 a 45, čímž zabraňuje vzniku prekanceróz a karcinomů asociovaných s těmito genotypy.

**Závěr:** Incidence karcinomu děložního hrdla je v porovnání s vyspělými státy Evropy v ČR neúměrně vysoká. Vakcinace proti nejčastějším vysoce rizikovým typům HPV infekce by měla u HPV naivní populace výrazně snížit incidenci karcinomu děložního hrdla.

**Klíčová slova:** lidský papilomavirus, HPV infekce, karcinom děložního hrdla, konizace, Cervarix, Silgard

#### Summary:

**Objective:** To review current knowledge of vaccination against HPV, including comparison of two approved vaccines.

**Design:** Review article

**Methods:** Czech Republic belongs to countries that cover vaccination of adolescent women against HPV-16 and -18, which are associated with the development of cervical cancer, from general health insurance. There are two vaccines on the market, Cervarix and Silgard. Both of them are highly effective against precancerosis and cancers related to HPV-16 and -18 infection. The quadrivalent vaccine Silgard further reduces the occurrence of genital warts because it elicits production of antibodies that are also effective against the non-oncogenic HPV-6 and -11. The bivalent vaccine Cervarix has statistically significant cross protection against HPV-31, -33 and -45 and so it protects development of precancerosis and cancers associated with these viral genotypes.

**Conclusion:** The incidence of cervical cancer in the Czech Republic is higher by comparison with the developed states of Europe. HPV vaccination against the most risky HPV oncotypes may cause a significant reduction of cervical cancer in the HPV naive population.

**Key words:** human papillomavirus, HPV infection, cervical carcinoma, conization, Cervarix, Silgard

*Vakcinologie 2012;6:66-75.*

#### Úvod

Od 1. 4. 2012 je v České republice ze zdravotního pojištění hrazeno očkování vakcínami proti lidským papilomavirům pro dívky ve věku 13 až 14 let. Vakcinaci známou jako očkování proti rakovině děložního čípku, která by měla v ČR radikálním způsobem snížit výskyt celosvětově druhého nejčastějšího karcinomu u žen, americké a evropské úřady schválily k použití pro klinickou praxi v roce 2006. V ČR je dostupná od roku 2007.

#### Vztah HPV infekce a lidských malignit

Infekce vysoce rizikovými genotypy lidských papilomavirů (high-risk human papillomavirus, HR HPV) je spojena s rizikem rozvoje několika maligních nádorů. Asociaci HR HPV infekce u některých dlaždicobuněčných karcinomů zobrazuje Tabulka 1 (1, 2, 3). Do skupiny HR HPV patří v současnosti 14–18 genotypů, nejdůležitější pro etiopatogenezi lidských karcinomů jsou HPV 16, 18, 31, 33 a 45.

Předpokládá se, že HPV infekce postihne

alespoň jednou za život 80–90 % žen v naší populaci. Riziko onkogenní cervikální HPV infekce je vysoké dokonce i při prvním pohlavním styku a přetrvává po celou dobu, kdy je žena sexuálně aktivní. Kumulativní riziko získání cervikální HPV infekce je u žen s jedním sexuálním partnerem 3 roky po prvním sexuálním styku 46 % (4, 5, 6). Ženy s prodělanou cervikální HPV infekcí nejsou ve většině případů chráněny přirozenými protilátkami. Protože životní cyklus viru probíhá v epitelu infikovaného

Tab. 1 Asociace HR HPV infekce u některých dlaždícobuněčných karcinomů (1, 2, 3)

Lokalizace karcinomu	Asociace HPV infekce
Děložní hrdlo	99,7 %
Vulva	40 %
Vagina	70 %
Penis	40 %
Anus	90 %
Orofarynx, jícen	> 12 %
Dutina ústní	> 3 %

orgánu, nedochází k virémii a asi polovina infikovaných žen nevyvine měřitelnou protilátkovou odpověď. U žen, u kterých je hladina protilátek po přirozené HPV infekci detekovatelná, jsou prokazované titry nízké a nechrání proti reinfekci (7, 8).

Ročně je na světě diagnostikováno kolem 500 000 nových případů karcinomu cervixu a 280 000 žen zemře. Incidence karcinomu děložního hrdla se v ČR dlouhodobě pohybuje kolem 20 na 100 000 žen, v roce 2009 byla incidence 19,16 případů na 100 000 žen (9). Nejvyšší incidenci na světě udává Finsko a Lucembursko (4 na 100 000), nejvyšší některé státy subsaharské Afriky (více než 50 na 100 000). V rozvojových zemích je tento druh rakoviny u žen zřejmě nejčastějším. Příčiny relativně vysoké incidence v ČR jsou opakovaně diskutovány a jejich rozbor přesahuje náplň tohoto článku (10).

Histologicky je rozlišován dlaždícobuněčný (spinocelulární) karcinom děložního hrdla vycházející z exocervixu a adenokarcinom ze žlázového epitelu endocervixu. Nejvyšší prevalence HR HPV je prokazována u dlaždícobuněčných karcinomů děložního hrdla, kde dosahuje 99,7 % (3). Také u dalších orgánů dolního genitálního traktu krytých dlaždícobuněčným epitelem (vulva a pochva) je část případů invazivních karcinomů asociována s infekcí HR HPV. Navíc se v takových případech uplatňují stejné podpůrné faktory, mezi kterými vedle rizikového sexuálního chování hraje významnou roli ještě kouření tabáku, imunosuprese a imunodeficience. Podobně je i část dlaždícobuněčných prekanceróz a karcinomů dolní části gastrointestinálního traktu asociována s infekcí HR HPV. Při jejich rozvoji se také uplatňují stejné rizikové faktory (1, 11, 12, 13, 14). V metaanalýze 93 prací ze 4 světadílů byla HPV infekce diagnostikována u 85,3 % těžkých prekanceróz vulvy (VIN 2/3), u 40,4 % vulvárních karcinomů, u 90,1 % těžkých prekanceróz pochvy (VAIN 2/3), u 69,9 % vaginálních karcinomů,

u 93,9 % těžkých prekanceróz anu (AIN 2/3) a u 84,3 % análních karcinomů (1).

Podle výsledků evropských multicentrických studií SCALE a HERACLES se u těžké cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN 3/CIS) vyskytuje nejčastěji genotyp HPV 16 (64,5 %), následovaný genotypem HPV 33 (10,9 %) a genotypem HPV 31 (8,4 %). U invazivního dlaždícobuněčného karcinomu děložního hrdla je také nejčastěji zastoupen genotyp HPV 16 (66,2 %), následovaný genotypem HPV 18 (10,8 %) a HPV 33 (5,3 %) (3). Distribuci jednotlivých genotypů u pacientů s onemocněními asociovanými s HPV infekcí v české populaci publikovala Tachezy et al. (15). V kohortě 200 pacientek s CIN 3 byl nejčastěji detekován genotyp HPV 16 (67,5 %), dále genotyp HPV 31 (14,5 %) a genotyp HPV 33 (14,0 %). Ve zkoumaném souboru 86 pacientek s invazivním dlaždícobuněčným karcinomem děložního hrdla se nejčastěji zjistil genotyp HPV 16 (73,3 %), poté genotyp HPV 33 (10,5 %) a genotyp HPV 45 (9,3 %) (15).

#### Prevence karcinomu děložního hrdla

Primární prevence, která je nejúčinnější, spočívá v zabránění kontaktu s vyvolávajícím činitelem. Absolutní a dlouhodobá abstinence pohlavního styku je v běžném životě nemyšlitelná, snad s výjimkou jeptišek. Vakcinace proti HPV infekci je proto jedinou reálnou možností primární prevence. Sekundární prevence zahrnující aktivní vyhledávání prekanceróz a jejich chirurgické řešení spadá do rukou gynekologa a není ve svém důsledku bez následků. Terciální prevence je určena pro vysoce rizikovou skupinu pacientek dispenzarizovaných po léčení maligních onemocnění s cílem včasného zachytu relapsu.

#### Vakcíny proti HPV

Identifikace lidských papilomavirů jako primární příčiny cervikálního karcinomu byla podmínkou pro vývoj protinádorové vakcíny. Ve smyslu zabránění rozvoje malignity HPV vakcína snese srovnání snad jen s vakcínou proti virové hepatitidě B (VHB), protože virová hepatitida B u části chronicky infikovaných pacientů vyvolává hepatocelulární karcinom. Živé, atenuované či inaktivované vakcíny běžně užívané např. proti poliomyelitidě nebo spalničkám jsou vysoce účinné, ale nemohly být použity pro vývoj očkovací látky proti HPV z důvodu

vysokého onkogenního potenciálu papilomavirů. Vývoj vakcíny navíc narážel i na potíže související s biologii viru. Viry HPV se nemnoží na běžných tkáňových kulturách, příprava antigenů musí probíhat pomocí technologií genového inženýrství. Příprava vakcíny proti všem onkogenním typům by byla velmi složitá, první vakcíny navozující tvorbu neutralizačních protilátek jsou logicky cíleny proti infekci nejčastějšími typy HPV 16 a HPV 18.

Prvním krokem v úspěšném vývoji profylaktické vakcíny byla práce Jiana Zhoua et al. z roku 1991 (16, 17). Vznikly nové tzv. VLPs vakcíny (VLPs, virus-like particles, viru podobné částice). Bylo objeveno, že je-li v rekombinantních systémech dostatečné množství molekul hlavního kapsidového proteinu L1, tak jejich samovolným shlukováním vznikají viru podobné partikule, které jsou od virionů v elektronovém mikroskopu morfologicky nerozeznatelné. Neobsahují však DNA, jsou tedy neinfekční, ale jsou zároveň vysoce imunogenní a výborně snášené. Papilomavirové VLPs mohou být produkovány celou škálou buněk. Ve výzkumech užívané a do klinické praxe zaváděné jsou očkovací látky připravované na geneticky zmanipulovaných kvasinkách (*Saccharomyces cerevisiae*), dále pomocí rekombinantních baculovirů v kulturách buněk hmyzího původu. Experimentálně byla potvrzena indukce vysoké koncentrace neutralizačních protilátek, blokáda virionů protilátkami *in vitro*, byla ověřena pasivní imunizace přenosem specifických IgG a ochrana pokusných zvířat po parenterální aplikaci VLPs (18). V ochraně žen před papilomavirovou infekcí jsou pravděpodobně zásadní protilátky přítomné v cervikálním sekretu, jejich hladina v určitém poměru odpovídá hladině v séru.

Jako alternativu k VLPs tvořených L1 se některé výzkumy zaměřují na kapsidový protein L2. Jeho nevýhodou je slabší imunogenita a nižší dosahované titry protilátek. Výhodou je naopak zkřížená neutralizační aktivita protilátek. Pokud by se podařilo překonat slabou imunogenitu, je L2 velmi perspektivní k profylaktické vakcinaci proti širokému spektru HPV (18, 19). Úspěch pilotní studie s monovalentní vakcínou proti HPV 16 vedl k výrobě bivalentní a kvadrivalentní vakcíny (Tab. 2).

Kvadrivalentní (rekombinantní, adsorbovaná) vakcína Silgard® (Gardasil®) firmy Merck Sharp & Dohme je zaměřena proti dvěma nejběžnějším vysokorizikovým typům

HPV 16 a 18 a dvěma nejčastějším nízkorizikovým typům HPV 6 a 11. Jde o aktivní imunizaci, po aplikaci očkovací látky dojde k tvorbě typově specifických ochranných protilátek.

Dne 8. června 2006 americký FDA (Food and Drug Administration, Úřad pro potraviny a léčiva) schválil kvadrivalentní vakcínu Gardasil proti HPV typům 6, 11, 16 a 18 jako „vakcínu proti rakovině děložního čípku, cervikálnímu (CIN 2/3, AIS), vulvárnímu (VIN 2/3) a vaginálnímu (VaIN 2/3) prekancerózámu způsobeným typy 16, 18 a jako prevenci proti bradavicím genitálií a nízkému stupni cervikálních lézí (CIN 1), způsobených typy 6, 11, 16 a 18, pro dívky a ženy ve věku 9–26 let“. Dne 20. září 2006 evropská komise EMEA (European Medical Evaluation Agency) schválila Silgard k použití u dívek ve věku 9–15 let a u žen ve věku 16–26 let ve stejných indikacích jako FDA schválila Gardasil. Po rozhodnutí evropské komise proběhla kategorizace Silgardu i v ČR, od 5. prosince 2006 je dostupný na našem trhu.

Silgard se aplikuje ve 3 dávkách intramuskulárně do deltového, případně horní části anterolaterální oblasti stehenního svalu v optimálním časovém schématu 0, 2 a 6 měsíců. Minimální odstup mezi první a druhou dávkou činí 1 měsíc a mezi druhou a třetí dávkou 3 měsíce. Celý cyklus tak lze absolvovat v minimu 4 měsíců, všechny 3 dávky musí být podány během období jednoho roku (20). Intramuskulární aplikace do gluteální oblasti není obecně doporučovaná především pro různou vrstvu tuku a menší lymfatickou drenáž v této oblasti. Do spádové uzliny může dojít nestandardní množství očkovací látky a antigenní podnět pro tvorbu protilátek tak nemusí být dostatečný. Maximálního titru protilátek je dosaženo měsíc po třetí dávce, poté koncentrace mírně klesá a mezi 30–36 měsíci po zahájení očkování se hladina protilátek stabilizuje.

Z nežádoucích účinků po aplikaci vakcíny Silgard byly nejběžnější nezávažné lokální reakce jako otok, bolest, svědění, erytém, krvácení v místě injekce, z celkových reakcí se nejčastěji projevila horečka. Vzácně, s frekvencí pod 1 % se objevila kopřivka, ještě vzácněji bronchospasmus, bolesti hlavy a kloubů. Anafylaktický šok byl zaznamenán u jednoho případu z 20 000 očkovaných. Kontraindikací podání vakcíny je přecitlivělost na kteroukoliv komponentu přípravku, alergická reakce na předchozí podanou dávku Silgardu. Za kontraindikaci platí také těhotenství, i když nebyl pozorován vyšší

Tab. 2 Základní charakteristiky obou registrovaných vakcín

Injekce 0,5 ml i.m.	Silgard® (MSD)	Cervarix™ (GSK)
Registrace	červen 2006, USA	květen 2007, Austrálie
L1 HPV	16, 18, 6, 11 40, 20, 20, 40 µg	16, 18 à 20 µg
Adjuvantní systém	amorfní hydroxyfosfát-sulfát hlinitý (AAHS)	AS04 (MPL na hydroxidu hlinitém)
Obsah hliníku	225 µg	500 µg
Technologie	expresní systém kvasinek <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	expresní systém bakulovirů, hmyzí buňky <i>Trichoplusia ni</i>
Aplikace	deltový sval nebo horní anterolaterální oblast stehna	deltový sval
Věk	9 až 26 let	10 až 25 let
Schéma	0, 2, 6 měsíců s variacemi	0, 1, 6 měsíců s variacemi
Booster	nestanoven	nestanoven

výskyt vrozených anomálií oproti skupině s placebem ani teratogenní účinky v pokusech na zvířatech (20). Pokud se žena začne očkovat v době, kdy ještě o svém těhotenství neví, doporučuje se vakcinaci přerušit. Kontraindikací je středně závažná a závažná horečnaté onemocnění jakékoli etiologie. Naopak lehké nachlazení, lehká respirační infekce nebo teplota nízkého stupně není důvodem k odkladu očkování. Rovněž lze očkovat ženy kojící (20). Vakcína se nesmí aplikovat intravaskulárně a je nutná opatrnost v případě hemokoagulačních poruch a u imunosuprimovaných jedinců. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním Silgardu subkutánně či intradermálně, proto jej výrobce nedoporučuje provádět.

Bivalentní (rekombinantní, adjuvovaná, adsorbovaná) vakcína Cervarix™ firmy GlaxoSmithKline se proti dvěma nejčastějším onkogenním typům HPV 16 a 18 získává rekombinantně pomocí expresního systému bakulovirů v kultuře buněk hmyzího původu. Pomocným prostředkem je unikátní adjuvantní systém II. generace, AS04, obsahující 3-O-deacyl-4'-monofosforyl-lipid A, což je detoxifikovaný lipopolysacharid *Salmonella minnesota* adsorbovaný na amorfní hydroxid hlinitý (21).

Adjuvantní prostředky I. generace založené na solích alumina nejsou schopné stimulovat cytotoxickou T-lymfocytární buněčnou aktivitu. Lipopolysacharid je součástí membrány gram-negativních bakterií a jeho lipofilní část (lipid A) jako mohutný stimulator prozánětlivých cytokinů může způsobit až rozvoj septického šoku. Monofosforylací lipidu A (monofosforyl-lipid A, MPL-A) se podstatně snížila jeho toxicita, ale adjuvantní schopnosti zůstaly zachovány. Lipopolysacharid patří k tzv. nebezpečným vzorům (pathogen-associated

molecular patterns), které jsou rozpoznávané specifickými receptory na povrchu buněk prezentujících antigen (antigen presenting cells, APC). Mezi receptory patří i tzv. toll-like receptory. Dendritické buňky, které jsou profesionálními APC, po aktivaci receptorů nebezpečnými vzory vyžívají a aktivují lymfocytární T-receptor. T-lymfocyty se za účasti cytokinů diferencují v  $T_{H1}$  nebo  $T_{H2}$ .  $T_{H1}$  aktivují makrofágy, přirozené zabíječe a další efektorové buňky realizující buněčnou imunitu.  $T_{H2}$  aktivují B-lymfocyty k produkci protilátek. Významný pool B-paměťových lymfocytů zajišťuje rychlou produkci protilátek po vystavení stejnému antigenu. Právě s monofosforyl-lipidem A bylo v poslední době vytvořeno několik adjuvantních systémů a AS04 byl zařazen kromě Cervarixu do vakcín proti hepatitidě B (Fendrix), ve stadiu klinického zkoušení jsou zatím vakcíny proti malárii a herpetickým infekcím (22).

Jednotlivá dávka vakcíny Cervarix 0,5 ml se aplikuje do stejného místa nitrosvalově do oblasti deltového svalu celkem třikrát, a to v časovém schématu 0, 1 a 6 měsíců. Pokud je třeba očkovací schéma upravit, druhá dávka může být podána mezi 1. a 2,5. měsícem po první dávce a třetí dávka může být podána mezi 5. a 12. měsícem po první dávce (21).

Cervarix je v ČR dostupný od 20. října 2007. Je určen pro ženy a dívky ve věku 10–25 let. Z nežádoucích účinků je nejčastější bolest v místě vpichu, zarudnutí, otok, z celkových reakcí únava, cefalea, myalgie, dále horečka, artralgie, pruritus, kopřivka, nauzea, zvracení, průjem, bolesti břicha. Méně než u 1 % očkovaných se objevila závrať a infekce horních cest dýchacích. Kontraindikací je přecitlivělost na kteroukoliv z komponent přípravku a akutní vážné

# OČKOVÁNÍ JE JEDINÁ ÚČINNÁ PREVENCE PNEUMOKOKOVÝCH ONEMOCNĚNÍ<sup>1</sup>



## Pneumo 23 Vakuína proti 23 sérotypům pneumokoků

**JEDINÁ vakuína se schválenou indikací proti pneumoniím a IPO pro dospělé osoby.**

**Vakuína indikovaná pro NEJŠIRŠÍ věkové skupiny.**

- dospělí bez omezení věku, dospívající a děti od 2 let.
- jediná volba pro osoby 5–50 let.

**Vakuína s NEJŠIRŠÍM pokrytím sérotypů.**

- až 90 % sérotypů zodpovědných za IPO, vč. sérotypů rezistentních na antibiotika.<sup>2, 3, 4</sup>

**Vakuína doporučována mnoha národními zdravotními autoritami.  
Zahrnuta do Očkovacího kalendáře pro dospělé osoby v ČR.<sup>5</sup>**

## Pneumo 23 – cenově dostupná prevence.

### ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU:

**PNEUMO 23**, injekční roztok. **Léčivá látka:** 1 dávka – 0,5 ml obsahuje: Polysaccharidum Streptococci pneumoniae typus: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F, .....25 µg z každého sérotypu. **Terapeutické indikace:** Ochrana před pneumokokovými infekcemi, zejména před záněty plic, způsobenými sérotypy obsaženými ve vakuíně pro osoby od 2 let, ve vysokém riziku onemocnění pneumokokovou infekcí. **Cílovými skupinami jsou především:** – osoby ve věku 65 let a starší, zvláště starší osoby žijící v ústavech, – imunokompetentní, ale oslabené osoby nebo osoby, jejichž zdravotní stav vede k časté hospitalizaci (diabetes, chronická bronchitida, respirační selhání, srdeční selhání, závislost na alkoholu a kouření v anamnéze, atd.), – imunosuprimované osoby jako jsou pacienti po splenektomii, se srpkovitou anémií, nefrotickým syndromem – osoby s únikem cerebrospinálního moku. **Dávkování:** Primární imunizace: 1 dávka 0,5 ml. **Přeočkování:** 1 dávka 0,5 ml každých 3 až 5 let pro osoby ve vysokém riziku onemocnění pneumokokovou infekcí. **Způsob podání:** přednostně intramuskulárně, případně subkutánně. **Kontraindikace:** Alergie na jakoukoliv ze složek vakuíny. První 3 měsíce těhotenství. Očkování během předchozích 3 let. Potvrzená pneumokoková infekce nebo podezření na tuto infekci není kontraindikací. V případě horečky, akutní nemoci nebo relapsu chronického onemocnění se doporučuje vakcinaci odložit. **Upozornění:** Neaplikovat intravenózně. Vakuína by měla být aplikována nejméně 2 týdny před plánovanou splenektomií nebo zahájením imunosupresivní terapie. Pacientům s poruchami srážlivosti nebo s trombocytopenií se doporučuje aplikovat vakuínu subkutánně. **Interakce:** Vakuína PNEUMO 23 může být podána současně s vakuínou proti chřipce do dvou různých míst. **Těhotenství a kojení:** Použití vakuíny v prvních 3 měsících těhotenství se nedoporučuje. Může být o něm uvažováno až v posledních 3 měsících. Kojení nevylučuje možnost očkování touto vakuínou. **Nežádoucí účinky:** Lokální reakce: může se objevit bolest, zarudnutí, zatvrdnutí a otok v místě vpichu. Tyto reakce bývají mírné a přechodné. Vzácně byly hlášeny reakce podobné Arthusovu fenoménu. Tyto reakce se mohou objevit hlavně u osob s již přítomnými vysokými hladinami pneumokokových protilátek. **Systémové reakce:** u přibližně 2 % osob se může vyskytnout zvýšená a přechodná teplota. Vzácně může být pozorována i horečka vyšší než 39°C. Tato horečka se obvykle objeví krátce po očkování a do 24 hod odezní. **Jiné systémové reakce:** výjimečně byly hlášeny záněty lymfatických žláz, vyrážky, bolesti v kloubech a alergické reakce (kopřivka, Quinkeho edém, anafylaktoidní reakce), bolesti hlavy, bolesti ve svalech, nevolnost, tělesná slabost a únava. **Uchovávání:** Vakuína musí být uchovávána v chladničce (2°C–8°C). Vnitřní obal uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. V případě zmrazení, se vakuína nemůže použít. **Držitel rozhodnutí o registraci:** SANOFI PASTEUR SA, 2, avenue Pont Pasteur, 69007 Lyon, Francie **Registrační číslo:** 59/773/95-C. **Datum revize textu:** 4. 3. 2009.

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Před použitím si, prosím, pečlivě přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. O výši příspěvku se informujte u jednotlivých zdravotních pojišťoven.

### REFERENCE:

1. Fedson DS et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination for adults: new perspectives for Europe. 2011. Expert Rev Vaccines. 2011 Aug;10(8):1143-67., 2. World Health Organization 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. Weekly Epidemiol Rec, 2008;83(42):373-84., 3. Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. Vaccines. 4<sup>th</sup> Edition;2004:529-88., 4. Butler JC, Hofmann J, Cetron MS, Elliott JA, Facklam RR, Breiman RF. The continued emergence of drug-resistant Streptococcus pneumoniae in the United States: an update from the Centers for Disease Control and Prevention's pneumococcal sentinel surveillance system. J Infect Dis 1996;174:986-93., <http://www.svl.cz/Files/public/svl/Doporucene-postupy/Ockovaci-kalendar-pro-dospеле-podle-veku.pdf>, Vstup: 3/2012

# Cervarix™



OD 1. 4. 2012 PLNĚ HRAZENÉ OČKOVÁNÍ\*



**93%** účinnost

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

## Reference: I. Souhrn údajů o přípravku Cervarix

### ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

**NÁZEV PŘÍPRAVKU – CERVARIX™ INJEKČNÍ SUSPENZE.** Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 16, 18] (rekombinantní, adjuvovaná, adsorbovaná). **SLOŽENÍ:** 1 dávka (0,5 ml) obsahuje: Papillomaviri humani<sup>1</sup> typus 16 proteinum L1<sup>2,3</sup> 20 mikrogramů; Papillomaviri humani<sup>1</sup> typus 18 proteinum L1<sup>2,3</sup> 20 mikrogramů; lidský papilomavirus = HPV, <sup>2</sup>adjuvovaný na AS04 obsahující: 3-O-deacyl-4'-monofosforyl-lipid A (MPL)<sup>3</sup> 50 mikrogramů, <sup>3</sup>adsorbovaný na hydroxid hlinitý, hydratovaný (Al(OH)<sub>3</sub>) celkem 0,5 miligramu Al<sup>3+</sup>. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** Cervarix™ je vakcína určená k prevenci premaligních cervikálních lézí a cervikálního karcinomu, které jsou způsobeny určitými onkogenními typy lidských papilomavirů (HPV). Důležité informace podporující tuto indikaci viz body 4.4 a 5.1 Souhrnu údajů o přípravku. **Cervarix™ je vakcína určená k podání dívkám ve věku od 9 let. Dávkování a způsob podání:** Doporučené očkovací schéma je 0, 1, 6 měsíců. Pokud je zapotřebí očkovací schéma upravit, druhá dávka může být podána mezi 1. a 2,5. měsícem po první dávce a třetí dávka může být podána mezi 5. a 12. měsícem po první dávce. Potřeba podání posilovací dávky nebyla stanovena. Cervarix™ je určen k intramuskulární aplikaci do oblasti deltového svalu. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku. Aplikace vakcíny Cervarix™ musí být odložena u osob trpících akutním vážným horečnatým onemocněním. Přítomnost lehké infekce, jako je nachlazení, není kontraindikací pro imunizaci. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** O individuálním očkování ženy by se mělo rozhodnout na základě předchozího rizika expozice HPV a možného přínosu očkování pro ženu. Stejně jako u všech injekčních vakcín musí být i po aplikaci této vakcíny pro případ vzácně se vyskytující anafylaktické reakce okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled. Zvláště u dospívajících se může jako psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou objevit po nebo i před očkováním synkopa (mdloba). Ta je během zotavení spojena s různými neurologickými příznaky, jako jsou přechodné poruchy zraku, parestézie a tonicko-klonické křeče končetin. Proto je důležité, aby byla v případě mdloby učiněna opatření k zamezení zranění. Cervarix™ nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně. Údaje o subkutánním podání Cervarixu nejsou k dispozici. Stejně jako jiné vakcíny aplikované intramuskulárně musí být i Cervarix™ podáván opatrně osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoliv poruchou koagulace, protože po intramuskulárním podání může u takových osob dojít ke krvácení. Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u všech očkováných jedinců dosaženo ochranné imunitní odpovědi. Cervarix™ bude chránit proti nemoci způsobené HPV typy 16 a 18 a v určitém rozsahu proti nemocem způsobeným určitými dalšími příbuznými onkogenními HPV typy. Proto je nutné i nadále pokračovat ve vhodných opatřeních proti sexuálně přenosným nemocem. Cervarix™ je určen pouze k profylaktickému podání a nemá žádný efekt na již aktivní HPV infekci nebo klinicky přítomné onemocnění. Neprokázalo se, že by Cervarix™ měl terapeutický efekt. Očkování nenahrazuje pravidelný cervikální screening. Vzhledem k tomu, že žádná vakcína není 100% účinná a vakcína Cervarix™ neposkytuje ochranu proti všem typům HPV ani proti již existujícím infekcím HPV, zůstává pravidelný cervikální screening kriticky důležitý a má se provádět v souladu s místními doporučeními. Délka ochrany nebyla přesně stanovena. Čas podání a potřeba podání posilovací dávky (posilovacích dávek) nebyly stanoveny. O použití Cervarixu u osob se sníženou imunitní reakcí, jako jsou pacienti s HIV infekcí nebo pacienti podstupující imunosupresivní terapii, nejsou žádné údaje. Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u těchto jedinců dosaženo odpovídající imunitní odpovědi. Nejsou žádné údaje o bezpečnosti, imunogenicitě nebo účinnosti, na jejichž základě by bylo možné podpořit vzájemnou zaměnitelnost Cervarixu s jinými vakcínami proti HPV. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Jedinci, kteří dostali imunoglobulin nebo krevní deriváty během 3 měsíců před podáním první dávky vakcíny, byli ze všech klinických studií vyřazeni. **Použití s jinými vakcínami:** Cervarix™ může být současně podán s kombinovanou booster vakcínou obsahující difterii (d), tetanus (T) a pertusis [acelulární] (pa) s nebo bez inaktivované poliomyelitidy (IPV), (dTpa, dTpa-IPV vakcíny), bez klinicky relevantní interference s protilátkovou odpovědí na některou ze složek kterékoliv z vakcín. Cervarix™ může být současně podán s kombinovanou vakcínou proti hepatitidě A (inaktivovaná) a hepatitidě B (rDNA) (HAB vakcína). Pokud je Cervarix™ podán současně s jinou injekční vakcínou, musí být vakcíny aplikovány do různých míst. Není důkaz, že by použití hormonální antikoncepce mělo vliv na účinnost Cervarixu. Podobně jako u jiných vakcín lze očekávat, že u pacientů podstupujících imunosupresivní léčbu nemusí být po očkování dosaženo odpovídající imunitní odpovědi. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje nejsou dostatečné k tomu, aby bylo možné doporučit podávání Cervarixu v průběhu těhotenství. Proto je třeba očkování odložit až na dobu po ukončení těhotenství. Očkování vakcínou Cervarix™ během kojení by se mělo provádět jen tehdy, pokud možné výhody očkování převáží možná rizika. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: reakce v místě vpichu včetně bolesti, zarudnutí, otok, únava, bolest hlavy, myalgie. Časté: horečka (≥ 38 °C), gastrointestinální symptomy včetně nauzey, zvracení, průjmů a bolesti břicha, svědění/pruritus, vyrážka, kopřivka, arthralgie. Méně časté: závrať, infekce horních cest dýchacích, jiné reakce v místě vpichu. **Inkompatibility:** Protože chybějí studie kompatibility, nesmí být tento přípravek mísen s jinými léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 4 roky. Po vyjmutí z chladničky by měla být vakcína Cervarix™ podána co nejdříve. Nicméně získané stabilitní údaje značí, že vakcína Cervarix™ v jednodávkových baleních zůstává stabilní a může být podána i v případě, že byla vakcína uchována mimo chladničku po dobu až 3 dnů při teplotě 8 °C až 25 °C nebo až jeden den při teplotě 25 °C až 37 °C. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Při uchování ve stříkačce s vakcínou může vytvořit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý super natant. To však není známkou znehodnocení vakcíny. Před aplikací musí být obsah stříkačky před i po protřepání vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje jakékoliv cizí částice a/nebo jestli nemá změněný vzhled. Je-li patrná jakákoliv změna vzhledu, je třeba vakcínu vyřadit. Vakcína musí být před aplikací řádně protřepána. **Druh obalu a velikost balení:** 0,5 ml suspenze v jednodávkové lahvičce se zátkou, ve velikosti balení 1, 10 a 100. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A):** EU/1/07/419/001, EU/1/07/419/002, EU/1/07/419/003. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE:** 20. 9. 2007. **DATUM REVIZE TEXTU:** Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Tento registrovaný léčivý přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.\* Úplnou informaci o přípravku najdete v Souhrnu údajů o přípravku nebo se obraťte na adresu společnosti GlaxoSmithKline. Verze SPC platná ke dni vydání materiálu (27. 3. 2012).

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





ČESKÁ VAKCINOLOGICKÁ  
SPOLEČNOST ČLS JEP

# VIII. HRADECKÉ VAKCINOLOGICKÉ DNY

4.–6. 10. 2012

Kongresové centrum Aldis, Hradec Králové

## Pořádají

Česká vakcinologická společnost ČLS JEP

Fakulta vojenského zdravotnictví UO

Vakcinační centrum, sdružení pro klinické hodnocení očkovacích látek

## 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

## Sekretariát konference

**GUARANT International / Vakcidny 2012**

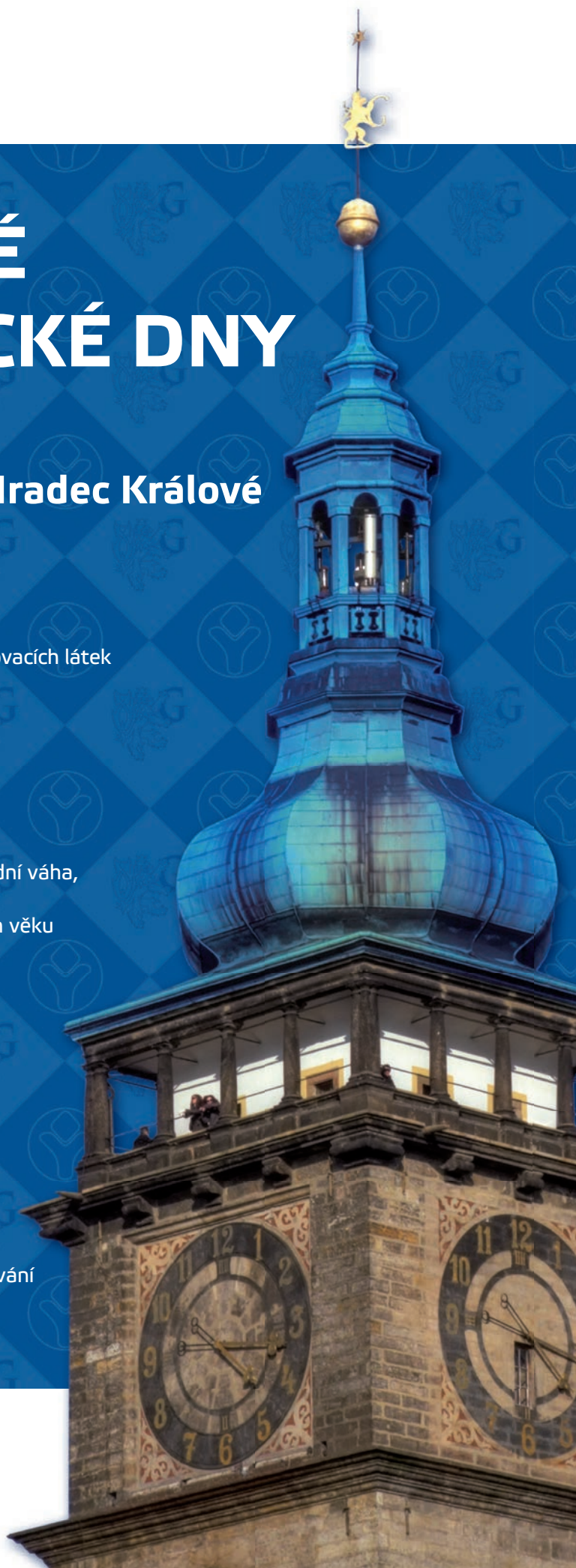
Opletalova 22, 110 00 Praha

Tel.: +420 284 001 444, fax: +420 284 001 448

e-mail: vakcidny2012@guarant.cz

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)





a středně závažné horečnaté onemocnění. Při lehké respirační infekci lze očkovat. Nejsou známky, že by Cervarix působil škodlivě na graviditu nebo vývoj plodu (21). Pro doporučení vakcinace v těhotenství nejsou dostatečné podklady, proto je očkování třeba odložit až po ukončení gravidity. Během laktace lze očkovat, pokud výhody převáží nad možnými riziky (21). Cervarix nesmí být podán intravaskulárně nebo intradermálně, o subkutánním podání nejsou údaje. U osob s koagulopatií může po intramuskulární aplikaci dojít ke krvácení.

### Ideální věk vakcinace

V souvislosti s přípravou národních očkovacích programů proběhla rozsáhlá odborná diskuze, jaká je nejvhodnější věková kohorta pro plošnou vakcinaci. Očkování je směřováno do panenského terénu imunologicky HPV naivních preadolescentních dívek. Aby bylo dosaženo maximální ochrany, je třeba započít vakcinaci alespoň 4, resp. 6 měsíců před koitarché. Koitarché je však událost zcela individuální. Podle provedených průzkumů v ČR má ve věku 15 let sexuální zkušenost 8,2 % dívek (23). V jiných anketách a studiích byla frekvence i vyšší. Vzhledem k možnému přenosu HPV i přímým kontaktem by bylo vhodné očkovat již před zahájením nekoitálních sexuálních aktivit.

Aby byly zachyceny i rizikové skupiny dívek s časným zahájením pohlavního života, komise ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) při CDC (Centers for Disease Control and Prevention) v USA doporučuje rutinní očkování dívek ve věku 11–12 let. ESGO (European Society of Gynaecological Oncology) je pro širší věkové rozmezí 9–13 let. V žádném případě se nedoporučuje očkovat osoby před dosažením 9. (resp. 10. roku) života. Imunogenita vakcín v tomto věku nebyla prokázána a není ani dostatek informací o jejich bezpečnosti.

Horní věk očkování není striktně omezen. Podle studií se dostatečně vysoké

hladiny protilátek vyvíjejí u všech osob až do věku 55 let, v Austrálii je Cervarix registrovaný pro ženy ve věku 10–45 let. Pro ženy nad 26 (resp. 25) let věku zatím nemají VLPs vakcíny v České republice registraci a rozhodnutí o očkování je plně na uvážení a zodpovědnosti lékaře. Výhodná je aplikace očkovací látky do stejné oblasti (deltový sval téže paže) pro lepší stimulaci imunologické odpovědi cestou stejných regionálních uzlin.

### Záměna vakcín

Kombinovat obě vakcíny v očkovacím schématu se považuje za neodůvodněný postup. Záměna vakcín se nedoporučuje, neboť spektrum typů VLPs není stejné a ani použité VLPs nejsou zcela identické. Adjuvantní systémy jsou rovněž odlišné. Jediná potenciální tolerovatelná situace pro změnu je nežádoucí reakce na první podanou vakcínu. V takovém případě lze snad očkování dokončit vakcínou druhou (19, 24).

### Srovnání účinnosti vakcín Silgard<sup>®</sup> a Cervarix<sup>™</sup>

Pro srovnání obou vakcín má smysl posouzení účinnosti pouze v populaci HPV naivních, která v ideálním případě ještě nebyla infikována. Vstupní kritéria pro zařazení do HPV naivní populace popisují SPC (Summary of Product Characteristics) obou přípravků podobně. Dle SPC Cervarixu je HPV naivní kohorta definována jako skupina žen s normální vstupní onkologickou cytologií děložního hrdla, vstupní HPV DNA negativitou pro 14 onkogenních HPV genotypů a séronegativitou pro HPV 16 a 18 (21). SPC Silgardu charakterizuje HPV naivní populaci jako skupinu žen s normální vstupní onkologickou cytologií děložního hrdla a HPV DNA negativitou pro 14 běžných HPV genotypů (20). Všechny statistické údaje uvedené v tomto článku platí pro

HPV naivní kohorty. Obě vakcíny vykazují vysokou účinnost blížící se 100 % proti HPV infekci typu 16 a 18 a s nimi asociovanými onemocněními u dívek očkovaných ve věku 15 let a sledovaných do 25. až 26. roku života (25, 26). V tomto ohledu jsou obě vakcíny zcela srovnatelné. Hladiny protilátek ve studii fáze II se po aplikaci Silgardu sledovaly po dobu 60 měsíců (20), po aplikaci Cervarixu jsou vysoké hladiny protilátek proti HPV 16 a 18 prokázány po 118 měsících (21). Rozdíly mezi preparáty jsou ale v účinnosti proti onemocněním asociovaných s neonkogenními typy a některými onkogenními nevakcinovanými typy. Silgard jako kvadrivalentní vakcína působí téměř ve 100 % proti benigním genitálním bradavicím způsobených genotypy 6 a 11. Celkové snížení výskytu genitálních bradavic bez ohledu na vyvolávající HPV typ udává SPC Silgardu o 82,8 % (95 % CI: 74,3–88,8) (20).

Studie sledující perzistující HPV infekci (infekce trvající minimálně 6 měsíců) a výskyt středně těžkých (CIN 2) a těžkých prekanceróz děložního hrdla (CIN 3) u HPV naivních očkovaných žen prokázaly u očkovaných žen zkříženou ochranu i proti jiným onkogenním HPV typům. Cervarix vykazoval ochranu proti infekci fylogeneticky podobným HPV genotypům 31, 33 a 45 (25), Silgard proti infekci typem 31 (27). Studie zabývající se touto zkříženou ochranou většinou sledují přítomnost či nepřítomnost perzistující HPV infekce, protože tato informace lépe vypovídá o genotypově specifickém působení protilátek než snížení výskytu CIN 2/3. Těžká cervikální prekanceróza CIN 2/3 je způsobena poměrně širokým spektrem HPV typů, často je přítomna infekce i více typy a do stadia invazivního karcinomu přechází častěji prekancerózy asociované jen s některými genotypy (28, 29, 30). Pro klinickou praxi má ale snížení

**Tab. 4** Redukce prekanceróz CIN 2+ asociovaných s konkrétním HPV genotypem po vakcinaci HPV naivních, data pro Silgard jsou platná pro typově specifickou HPV naivní populaci (20, 21).

genotyp	Cervarix	Silgard
HPV 31	87,5 %	55,6 %
HPV 33	68,3 %	19,1 %
HPV 35	62,5 %	13,0 %
HPV 39	74,9 %	37,5 %
HPV 45	73,6 %	0,0 %
HPV 52	27,6 %	14,7 %
HPV 58	28,5 %	31,5 %
HPV 59	80,0 %	39,9 %

**Tab. 3** Redukce výskytu benigních genitálních bradavic, prekanceróz děložního hrdla bez ohledu na vyvolávající HPV genotyp a snížení nutnosti provedení konizace po vakcinaci HPV naivních, definice kohort HPV naivních v textu (20, 21, 31)

	Cervarix (follow-up 44 měs.)	Silgard (follow-up 42 měs.)
snížení výskytu benigních genitál. bradavic (95 % CI)	není indikace (nesledováno)	82,8 % (74,3–88,8)
CIN 2+ (95 % CI)	64,9 % (52,7–74,2)	42,7 % (23,7–57,3)
CIN 3+ (95 % CI)	93,2 % (78,9–98,7)	43,0 % (13,0–63,2)
snížení nutnosti provedení konizace (95 % CI)	70,2 % (57,8–79,3)	41,9 % (27,7–53,5)

Tab. 5 Předpokládaná redukce karcinomů děložního hrdla v USA po očkování u HPV naivních žen (32)

genotyp HPV	% SCC asociovaných s typem HPV	% ADC asociovaných s typem HPV	Redukce SCC po očkování Cervarixem	Redukce ADC po očkování Cervarixem	Redukce SCC po očkování Silgardem	Redukce ADC po očkování Silgardem
16	61,6 %	47,8 %	61,6	47,8	61,6	47,8
18	8,2 %	29,0 %	8,2	29,0	8,2	29,0
31	4,5 %	1,2 %	3,6	0,9	2,1	0,6
33	4,3 %	1,1 %	2,0	0,5		
45	5,5 %	12,3 %	4,2	9,3		
Předpokládaná redukce karcinomů děložního hrdla po očkování			79,5 %	87,6 %	71,9 %	77,4 %

SCC – spinocelulární (dlaždicobuněčný, skvamózní) karcinom děložního hrdla  
 ADC – adenokarcinom děložního hrdla (ze žlázového epitelu)

výskytu prekanceróz CIN 2/3 mimořádný význam. Tyto prekancerózy je třeba chirurgicky řešit konizací, která má jako každá chirurgická metoda své komplikace – bolest po zákroku, krvácení, infekci, stenózu děložního hrdla spojenou s dysmenorheou. Konizace navíc zvyšuje 2–3× vyšší riziko předčasného porodu. Očkování kvadrivalentní vakcínou Silgard v populaci HPV naivních žen snižuje vznik středně těžké a těžké cervikální prekancerózy CIN 2/3 a adenokarcinomu in situ bez ohledu na vyvolávající HPV typ o 42,7 % (95 % CI: 23,7–57,3) (20). Podobně i Muñozová et al. zjistila ve své studii redukci CIN 3 a adenokarcinomu in situ o 43,0 % (95 % CI: 13,0–63,2) (31). Po očkování HPV naivních žen Cervarixem se výskyt CIN 2+ bez ohledu na přítomný typ HPV infekce snížil o 64,9 % (95 % CI: 52,7–74,2) a výskyt CIN 3+ o 93,2 % (95 % CI: 78,9–98,7) (21). Porovnání redukce prekanceróz děložního hrdla bez ohledu na asociovaný HPV typ u očkováných HPV naivních žen zobrazuje Tabulka 3. Výsledky snížení výskytu prekanceróz CIN 2+ asociovaných s konkrétním nevakcinačním genotypem u očkované HPV naivní populace srovnává Tabulka 4. Indikace k provedení konizace po očkování Silgardem byla na konci studie s mediánem follow-up 42 měsíců menší o 41,9 % (95 % CI: 27,7–53,5) oproti kontrolní skupině (20). Cervarix zredukoval nutnost provedení konizace na konci studie s mediánem follow-up 44 měsíců o 70,2 % (95 % CI: 57,8–79,3) (21). Odhadované snížení karcinomů v USA vypočítané ze studií a zahrnující prokázanou zkříženou ochranu převyšuje po očkování vakcínou Cervarix 81 % a po očkování vakcínou Silgard 73 % (32), ale v praxi bude pravděpodobně vyšší. Předpokládané snížení výskytu karcinomu děložního hrdla v USA při očkování u HPV naivních dívek udává Tabulka 5 (32).

### Závěr

Karcinom děložního hrdla je důsledkem perzistující infekce onkogenními typy HPV. Lze jej označit za sexuálně přenosné a ve vysoké míře i preventabilní onemocnění. Přítomnost neutralizačních protilátek, které jsou indukovány po vakcinaci, brání přenosu infekce nejčastějšími onkogenními genotypy.

Obě profylaktické VLPs vakcíny jsou vysoce účinné vůči infekci viry obsaženými ve vakcíně, tj. HPV 16 a 18, event. 6 a 11. Současně jsou velmi bezpečné, jejich vysoká imunogenita a nízká reaktogenita je činí jedněmi z nejdokonalejších přípravků pro očkování vůbec.

Kvadrivalentní vakcína Silgard snižuje ve významném procentu výskyt genitálních bradavic a má částečnou zkříženou ochranu proti infekci HPV 33. Bivalentní vakcína Cervarix vykazuje statisticky významnou zkříženou ochranu protilátek proti typům HPV 31, 33 a 45, čímž zabraňuje vzniku prekanceróz a karcinomů asociovaných i s těmito genotypy. Plošné očkování HPV naivních žen v České republice by mělo vést ke snížení incidence karcinomu děložního hrdla minimálně o 70–90 %.

### Literatura

1. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;124(7):1626–36.
2. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):11–25.
3. Tjalma W. Human papillomavirus type distribution in cervical neoplasia: result from two parallel epidemiological studies in women with high-grade intraepithelial cervical neoplasia and invasive cervical cancer in Europe. *IPV 2010*, Montreal, Canada, 2010 July 3–8, Poster 766.
4. Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, Blomfield P, Bailey A, Young SL, et al. High incidence of cervical

human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. *Br J Obstet Gynaecol*. 2002;109(1):96–8.

5. Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst*. 2003;31:14–9.

6. Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J, Mahony JB, Lytwyn A, Chong S, et al. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. *CMAJ*. 2003;168(4):421–5.

7. Viscidi RP, Schiffman M, Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, Bratti MC, et al. Seroreactivity to human papillomavirus (HPV) types 16, 18, or 31 and risk of subsequent HPV infection: results from a population-based study in Costa Rica. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(2):324–7.

8. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Inf Dis*. 2000;181(6):1911–9.

9. Systém pro vizualizaci onkologických dat. Institut biostatistiky a analýz Lékařské a Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity (IBA MU). Available from: [www.svod.cz](http://www.svod.cz)

10. Tachezy R, Rob L. Skríniink pro prevenci karcinomu děložního hrdla v České republice. *Časopis lékařů českých*. 2007;146(12):938–46.

11. Fait T. Otázky kolem vakcinace proti lidským papilomavírům. *Medical Tribune*. 2008;4:A15.

12. Freitag P. Papilomavírové infekce v gynekologii. Praha: Triton; 1998. p. 88.

13. Hamšíková E, Tachezy R. Infekce HPV – epidemiologické a klinické souvislosti. *Farmakoterapie review*. 2007;4–6.

14. Williams AB, Darragh TM, Vranizan K, Ochia C, Moss AR, Palefsky JM. Anal and cervical human papillomavirus infection and risk of anal and cervical epithelial abnormalities in human immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol*. 1994;83(2):205–11.

15. Zhou J, Doorbar J, Sun XY, Crawford LV, McLean CS, Frazer IH. Identification of the nuclear localization signal of human papillomavirus type 16 L1 protein. *Virology*. 1991;185(2):625–32.

16. Tachezy R, Smahelova J, Salakova M, Arbyn M, Rob L, Skapa P, et al. Human Papillomavirus Genotype Distribution in Czech Women and Men with Diseases Etiologically Linked to HPV. *PLoS One*. 2011;6:e21913. Available from: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0021913>

17. Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ, Frazer IH. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF

- proteins in epithelial cell is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology*. 1991;185(1):251-7.
18. Tomson TT, Roden RBS, Wu TC. Human papillomavirus vaccines for the prevention and treatment of cervical cancer. *Curr Op Invest Drugs*. 2004;5:1247-61.
19. Prymula R. HPV vakcinace – imunogenita a účinnost. Odborné sympozium, Praha, červen 2009, present.
20. Silgard, SPC (Summary of Product Characteristics, Souhn údajů o přípravku). Available from: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19016/SPC/gardasil/>
21. Cervarix, SPC (Summary of Product Characteristics, Souhn údajů o přípravku). Available from: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20204/SPC/cervarix/>
22. Beran J. Význam nové generace adjuvantního prostředku ve vakcině proti HPV. *Mod Gynek Porod*. 2007;16:786-94.
23. Weiss P, Zvěřina J. Sexuální chování obyvatel v ČR. Praha: Dema; 2003.
24. Driák D, Dyrhonová M, Tachezy R. Vakcinace proti lidským papilomavírům a její kontroverze - II. *Gynekolog*. 2009;18(5):176-81.
25. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*. 2009;374(9686):301-14.
26. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus typys 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer*. 2009;95(11):1459-66.
27. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler SM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl Med J*. 2007;356:1928-43.
28. Herrero R. Human papillomavirus (HPV) vaccines: limited cross-protection against additional HPV types. *J Infect Dis*. 2009;199(7):919-22.
29. Jenkins D. A cross-protection against oncogenic HPV by an HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: importance of virological and clinical endpoints implication for mass vaccination in cervical cancer prevention. *Gynecol Oncol*. 2008;110(3 Suppl.1):18-25.
30. Wentzensen N, Schiffman M, Dunn T, Zuna RE, Gold MA, Allen RA, et al. Multiple human papillomavirus genotype infection in cervical cancer progression in study to understand cervical cancer early endpoints and determinats. *Int J Cancer*. 2009;125:2151-8.
31. Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Impact of Human Papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 Vaccine on All HPV-Associated Genital Diseases in Young Women. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:1-15.
32. Harper MD. Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Expert Rev. Vaccines*. 2009;8(12):1663-79.

MUDr. Borek Sehnal  
Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK  
Nemocnice Na Bulovce  
Budínova 2  
180 81 Praha 8  
e-mail: boreksehnal@seznam.cz

## Virová hepatitida A

### Viral hepatitis A

MUDr. Zdenka Mandáková

Očkovací centrum a poradna pro cestovatele, Zdravotní ústav se sídlem v Praze

#### Souhrn:

Virová hepatitida A je celosvětově rozšířené virové onemocnění přenášené fekálně-orální cestou. Prevencí onemocnění je v posledních dvaceti letech očkování. Vakcíny proti VHA jsou vysoce antigenní, velmi dobře snášené s dlouhou dobou ochrany po očkování. V posledních patnácti letech dochází k epidemiologickému shiftu, což vede ke změně strategie prevence onemocnění VHA.

**Klíčová slova:** virová hepatitida A, etiologie VHA, klinický obraz VHA, diagnostika VHA, prevence VHA, epidemiologický shift, nové strategie imunizace

#### Summary:

Viral hepatitis A is a globally spread disease transmitted by the faecal-oral route. In the past twenty years, VHA has become preventable by vaccination. Vaccines against VHA are highly antigenic, well tolerated, and with long lasting protection after vaccination. An epidemiological shift in the past fifteen years has resulted in a change to the VHA prevention strategy.

**Key words:** viral hepatitis A, VHA etiology, VHA clinical picture, VHA diagnostics, VHA prevention, epidemiological shift, new immunisation strategies

*Vakcinologie 2012;6:76-9.*

První zprávy o tzv. epidemické žloutence jsou připisovány Hippokratovi. Až do poloviny dvacátého století nebyla podstata onemocnění známa. V r. 1947 navrhl Mac Callum označení hepatitida A pro lehčí, epidemickou formu nemoci, zatímco název hepatitida B měl být vyhrazen pro těžší formu, která se objevovala po krevních transfuzích. Toto rozdělení nebylo podloženo důkazy, proto nebylo přijato. Exaktní rozlišení obou typů hepatitidy provedl Krugmann v polovině padesátých let, od té doby byla rozlišována „alimentární hepatitida“ a „sérová hepatitida“. Původní označení hepatitidy A a B podle Mac Calluma se začalo používat až v r. 1965, kdy byl objeven virus hepatitidy B. V roce 1973 prokázal Feinston pomocí imunoelektronové mikroskopie virus hepatitidy A (HAV) a postupně byly zavedeny do praxe testy na průkaz protilátek proti tomuto viru. (3)

Virová hepatitida A je rozšířena celosvětově. Ročně je hlášeno kolem 1,5 milionu klinicky manifestních onemocnění, ale předpokládá se až 80% podhlášenost. Podle údajů WHO dochází v posledních 20 letech globálně k nárůstu incidence onemocnění

– z odhadovaných 117 milionů v r. 1990 na 121 milionů v r. 2005. Nejvyšší výskyt onemocnění je udáván v rozvojových zemích. Zvýšený výskyt byl pozorován ve skupině 2–14letých a starších 30 let. Počet případů úmrtí stoupl z 30 283 případů v r. 1990 na 35 245 v r. 2005.

V zemích s vysokou endemicitou je prevalence infekce více jak 50%, se střední endemicitou 15–50% a s nízkou endemicitou je pod 15% – prevalence je stanovena na podkladě vyšetření anti-HAV IgG ve vybrané populaci. Podle jiné klasifikace jsou vysoce endemické oblasti s incidencí nad 150 případů/100 000 obyvatel, se střední 15–150 případů/100 000 a nízkou 5–15 případů/100 000. Přes znalosti o cestách přenosu infekce a definování rizikových skupin zůstává až u 50% nemocných mimo epidemii zdroj onemocnění neznámý (1).

Celosvětově je pozorován epidemiologický posun (shift) z vysoké do střední endemicity, což vede paradoxně k tomu, že přestože se zlepšují hygienické a socioekonomické podmínky, je vyšší výskyt závažnějších průběhů onemocnění. Hlavní charakteristikou tohoto shiftu je nižší prevalence

onemocnění u dětí, kde onemocnění probíhá většinou asymptomaticky či jen s lehkým průběhem, s následným nárůstem onemocnění u starších osob se symptomatickým až závažným průběhem onemocnění. Narůstá také riziko epidemického výskytu u starších dětí, dospívajících a dospělých a dochází k vysoké variabilitě incidence HAV v regionu, zemi a dokonce i v městech / na venkově v místech s rozdílnými socioekonomickými podmínkami (1, 2).

Ve vyspělých západních zemích je virová hepatitida A především onemocněním cestovatelů. Riziko onemocnění je zde vyšší také pro zdravotníky ošetřující nemocné, pro zaměstnance sociálních zařízení, pracovníky v laboratořích pracujících s kontaminovanými vzorky či pracovníky s odpadními vodami. Vyšší riziko onemocnění mají také intravenózní uživatelé drog, protože většinou žijí ve špatných hygienických podmínkách, a homosexuální muži (2).

Poslední velká epidemie proběhla v České republice v r. 1979, kdy se více než 40 000 lidí nakazilo pravděpodobně ze zmrazených jahod dovezených z Polska. Od 90. let klesala incidence onemocnění VHA v ČR na

velmi nízké hodnoty – v r. 2004 bylo hlášeno 70 případů. V r. 2008 došlo k více než 10násobnému vzestupu počtu onemocnění ve srovnání s lety 2003–2007 až na 16/100 000 obyvatel. Nárůst počtu onemocnění začal v květnu 2008 s maximem v září 2008, kdy bylo hlášeno 500 případů. Nejvyšší počet nemocných byl v Praze (73,6/100 000) a Středočeském kraji (17,8/100 000). Vznik této epidemie může být obecně vysvětlován nízkou incidencí onemocnění v předchozích letech, která vedla ke zvýšené vnímavosti populace. V této epidemii byli postiženi především mladí a starší dospělí. Ve věkové skupině mezi 25–34 roky věku byli nemocní i. v. uživatelé drog, mezi staršími byli bezdomovci. U většiny nemocných nebyly zjištěny rizikové faktory pro získání nákazy, vyloučen byl přenos vodou a potravinami. V tomto období bylo na náklady státu v ČR očkováno jednou dávkou vakcíny proti hepatitidě A 10 353 osob, 104 očkovaných onemocnělo (2). V České republice klesá prevalence anamnestických protilátek anti-HAV (v r. 1984 byly tyto protilátky přítomny u 50 % občanů, v r. 2001 u 37 %) (3).

Virus hepatitidy A patří do rodu *Hepatovirů*, čeledi *Picornaviridae*, do které patří též echoviry, coxsackieviry a polioviry. HAV je velmi malý, o průměru přibližně 28 nm. Jeho genom je tvořen jednovláčkovou RNA, která obsahuje přibližně 7 500 bází. Je obalena kapsidou obsahující 3 strukturální proteiny (VP1, VP2 a VP3). Velmi malý protein VP4, který mají ostatní pikornaviry, u viru hepatitidy A pravděpodobně vymizel. HAV nemá obal. Je známo 7 genotypů viru, pro člověka jsou patogenní I, II, III a VII, genotyp IV, V a VI vyvolává onemocnění opic. Všechny genotypy patří k jednomu sérotypu. Stanovení genotypů a subgenotypů HAV má význam pro určení zdroje epidemie a cesty jejího šíření. Zatím nebyl potvrzen vztah mezi definovanými sekvencemi HAV a rizikem fulminantního průběhu onemocnění (1, 6, 7).

Virus hepatitidy A je velmi stabilní. Toleruje hodnoty pH až 3,0 po dobu několika hodin. Při teplotě 60 °C přežívá hodinu, při pokojové teplotě až několik týdnů. Životaschopnost viru je významně snížena (až 100x) při používání dezinfekce, tj. užití 70% etanolu na dobu 3 min při pokojové teplotě (dezinfekce rukou), ale virus není tímto způsobem zcela inaktivován. K úplné inaktivaci dochází po použití formalínu (3% na 5 minut při pokojové teplotě) nebo varem po dobu pěti minut (7).

K nákaze virem hepatitidy A dochází fekálně-orální cestou. Infikovaný jedinec vylučuje obrovské množství virových částic stolicí. K největšímu vylučování viru dochází během inkubační doby, především před začátkem klinických příznaků a epidemiologicky významné je po dobu asi 14 dnů od začátku onemocnění. Nejčastějším způsobem přenosu infekce je kontakt s infikovanou osobou („nemoc špinavých rukou“), pití fekálně znečištěné vody nebo požívání kontaminovaného jídla, což může vést ke vzniku epidemii. Důležitým zdrojem infekce bývají mušle, ústřice a jiní měkkýši, kteří žijí ve fekálně znečištěných vodách, obsahují vysoké množství viru hepatitidy A a jedí se syrové nebo nedostatečně tepelně upravené.

Parenterální přenos viru hepatitidy A je možný, ale vzácný. K virémii dochází na konci inkubační doby. Epidemiologický význam krevního přenosu HAV je omezený (7).

Podle současných poznatků není HAV přímo cytopatický. Jaterní postižení je způsobeno T-buňkami zprostředkovanou imunní odpovědí. Vysvětlení vzniku relapsů není dosud vyřešeno. Předpokládá se, že sekreční protilátky třídy IgA, produkované lymfatickou tkání sliznic gastrointestinálního traktu, mohou transportovat HAV ze střeva do jater a tím způsobit reinfekci hepatocytů. V průběhu relapsu se HAV opět objeví ve stolici a může se zvýšit virémie (3).

U onemocnění s asymptomatickým průběhem jsou zvýšeny pouze sérové transaminázy a pacient je bez klinických příznaků onemocnění. U symptomatických pacientů může být průběh anikterický s gastrointestinálními nebo chřipkovými obtížemi. Onemocnění s ikterickým průběhem může probíhat od lehkého přes závažný až po fulminantní průběh.

U dospělých bývá na začátku ikterického stadia prodromální období trvající 3–4 dny, ale i několik týdnů. Pacient má dyspeptické obtíže, udává únavu, celkovou nevěli, později může mít i zvýšenou teplotu bez třesavky. Subjektivně udává v pravém podžebří bolesti, které se zvyšují otěsy. U dětí se může objevit bolest hlavy se ztuhlou šíjí – stav připomíná meningitidu (6).

Po prodromálním stadiu tmavne moč a stolice se stává světlejší, příznaky ubývají na intenzitě, mizí dyspepsie, vrací se chuť k jídlu. U ikterických pacientů se může přechodně objevit svědění kůže. Po

ikterickým obdobím, které trvá 1–4 týdny, následuje u dospělých uzdravení. U dětí dochází ke zlepšení stavu rychleji, bývají častější anikterické průběhy. Po zdánlivém uzdravení může přetrvávat po mnoho týdnů malátnost a únava.

V některých případech, zejména u virové hepatitidy A, může přetrvávat i přes zlepšení celkového stavu pacienta ikterus, který trvá 8–29 týdnů, je doprovázen svěděním kůže. V jaterní biopsii je prokázána výrazná cholestáza. Tento průběh onemocnění musíme odlišit od obstrukčního ikteru a polékové cholestázy.

V 1,8–15 % onemocnění virovou hepatitidou může dojít k relapsu onemocnění, který se projeví opětovným zvýšením jaterních transamináz a někdy i bilirubinu. Uzdravení bývá u virové hepatitidy A kompletní bez přechodu do chronicity.

Fulminantní hepatitida se vyskytuje vzácně, ale může vést k úmrtí během 10 dnů od začátku onemocnění. Mezi nepříznivé příznaky patří opakované zvracení, foetor hepaticus, zmatenost a ospalost. Flapping tremor může být jen přechodný. Rychle se objevuje kóma, stoupá teplota, ikterus se prohlubuje, může dojít k rozsáhlému krvácení. Riziko úmrtí při fulminantním průběhu virové hepatitidy A roste s věkem – v západních zemích je u mladších 40 let 0,3–0,6 %, u starších 50 let narůstá až k 1,8–5,4 % (data WHO před zavedením transplantace jater pro jaterní selhání při VHA). Riziko fulminantního průběhu narůstá u osob s chronickým postižením jater a HBV nebo HCV koinfekcí a při užívání paracetamolu. Sporné je udávané zhoršení klinického průběhu onemocnění v těhotenství. V posledních letech je hlášeno více fulminantních průběhů onemocnění – např. v Jižní Koreji bylo v r. 2004 hlášeno 3,4 % fulminantních průběhů onemocnění, v r. 2008 13 % bez ohledu na věk nemocných, s vysokou četností přežití (85,7 %) díky možnostem léčby na JIP a transplantaci jater.

U dospělých pacientů někdy dochází k rozvoji posthepatitického syndromu. Týdny i měsíce po prodělané virové hepatitidě se cítí unavení, trpí nechutenstvím, intolerancí alkoholu, bolestmi v pravém podžebří. Objektivně může být hmatný a bolestivý pravý okraj žeber, transaminázy mohou být zvýšeny do trojnásobku normy. Jaterní histologie se neliší od pacientů, kteří se uzdravili a již nemají žádné obtíže. Léčba posthepatitického syndromu je symptomatická.

Léčba akutního onemocnění (vitamíny, aminokyseliny, lipotropní látky) má jen malý vliv na průběh onemocnění. Pacientům doporučujeme klidový režim na lůžku, dietu racionální s vyloučením alkoholu a přepalovaných tuků. V období nechutenství bývá tolerována dieta s nízkým obsahem tuků a vysokým obsahem cukrů. Když se navrátí chuť k jídlu, zvyšujeme příjem bílkovin. Jídelníček pacienta by měl obsahovat jídla, která mu chutnají a která dobře toleruje, jídlo má být podáváno častěji v menších dávkách. Pacienti s příznaky jaterního selhání vyžadují pobyt na jednotkách intenzivní péče.

Pacienti s virovou hepatitidou A jsou dle platné legislativy v ČR povinně hospitalizováni na infekčních pracovištích.

Po prodělané virové hepatitidě by měl být pacient sledován 6–12 měsíců. Po propuštění z nemocnice kontrolujeme bilirubin a jaterní transaminázy po 1–2 týdnech, po úpravě hodnot k normě po 1–2 měsících (3, 5, 6).

Onemocnění virovou hepatitidou A může být potvrzeno buď průkazem protilátek (anti-HAV) v séru nebo výjimečně průkazem viru ve stolici. V akutní fázi onemocnění prokazujeme pozitivitu anti-HAV IgM, tyto protilátky jsou přítomny od začátku klinických příznaků, jejich pozitivita přetrvává až 5 měsíců, v případě protražovaného průběhu onemocnění i déle. Protilátky anti-HAV IgG lze diagnostikovat od počátku onemocnění, během onemocnění i po uzdravě. Tyto protilátky jsou detekovatelné po celý život (marker prodělané infekce) a mají protektivní charakter (3, 6, 7).

V případě akutního onemocnění lze prokázat HAV ve stolici použitím imunoesejí (hepatitis A antigen test), ale negativní HAV Ag test nevylučuje probíhající infekci. Nejcitlivější metodou průkazu HAV je PCR ze stolice i krve, ale toto vyšetření se v rutinní diagnostice neprovádí (7).

Pre- i postexpoziční profylaxi virové hepatitidy A bylo v minulosti podání normálního lidského imunoglobulinu. Poprvé byl použit v r. 1945. Po podání 0,02–0,06 ml/kg váhy trvala ochrana proti onemocnění 12–20 týdnů. Podání imunoglobulinu je považováno za bezpečné, ale je kontraindikováno u pacientů s deficiencí IgA pro riziko rozvoje anafylaktické reakce. Současné podání imunoglobulinu s vakcínou nevede ke snížení dlouhodobé imunitní paměti. Přestože je podání imunoglobulinu v pre- i postexpoziční profylaxi účinné,

celosvětově klesá jeho použití z těchto důvodů: pokles množství anti-HAV protilátek v plazmě dárců, vysoká cena výroby, krátké trvání ochrany ve srovnání s podáním vakcíny proti VHA, vakcíny proti VHA vedou k rychlé tvorbě protilátek už po podání první dávky vakcíny (1, 4).

V současnosti je nejspolehlivější ochranou před onemocněním očkování. V 80. letech 20. století byla připravena inaktivovaná očkovací látka z kmene HM175, který byl kultivován na lidských diploidních buňkách. Klinické zkoušky proběhly v r. 1988 a na trh byly uvedeny vakcíny Havrix 1440 pro dospělé a Havrix 720 Junior pro děti. Z jiných kmenů byly připraveny inaktivované vakcíny Avaxim a Vaqta. Všechny vakcíny zajišťují po podání dvou dávek v intervalu 0 – 6 až 18 měsíců dlouhodobou, možná i celoživotní ochranu před HAV. Kromě těchto vakcín lze očkovat proti hepatitidě A i kombinovanou vakcínou Twinrix (současně proti virové hepatitidě A a B), v zahraničí jsou dostupné kombinované vakcíny proti virové hepatitidě A a břišnímu tyfu.

Účinnou komponentou očkovací látky je inaktivovaný HAV, který se připravuje kultivací na různých tkáňových kulturách podle výrobce, poté je inaktivován a adsorbován na adjuvantní prostředek, kterým může být hydroxid hlinitý nebo amorfní aluminium-hydroxysulfát. Ve vakcíně může být hydrogenfosforečnan sodný, polysorbát 20, stopy neomycinu a formaldehydu.

Očkování proti hepatitidě A je určeno pro osoby, které jsou ve zvýšeném riziku nákazy. K těmto osobám patří:

- cestovatelé do zemí se středním a vysokým výskytem virové hepatitidy A (Afrika, Asie, Střední a Jižní Amerika, Středozemí, Střední východ),
- personál ozbrojených sil a diplomatických sborů, hemofilici, uživatelé i. v. drog, homosexuální muži, zdravotnický personál pracující s HAV a pracovníci přicházející do styku s odpadními vodami,
- pacienti s chronickým onemocněním jater, po transplantacích orgánů, HIV pozitivní,
- osoby, které jsou nebo byly v blízkém kontaktu s nemocným.

Za určitých okolností mohou být vystaveni zvýšenému riziku nákazy nebo přenosu viru personál a chovanci sociálních zařízení, kde je zhoršeno dodržování hygieny, zaměstnanci mateřských školek a jeslí, lidé pracující v potravinářském průmyslu.

K primární imunizaci se podává

intramuskulárně 1 dávka vakcíny proti virové hepatitidě A. Za 2–4 týdny po podání první dávky dochází k tvorbě protilátek, které poskytují ochranu před onemocněním minimálně na dobu 1 roku. K zajištění dlouhodobé ochrany (minimálně 20 let) se doporučuje podat posilovací dávku za 6 až 18 měsíců po první dávce. Bylo zjištěno, že vakcína je velmi imunogenní a opožděné podání druhé dávky za 3 roky od první dávky vede ke stejné protilátkové odpovědi jako podání v doporučeném schématu. Podle studií, které proběhly v posledních 15 letech, byla protilátková odpověď dostatečná i po podání druhé dávky vakcíny po 5–8 letech. V tomto případě je nezbytné vyšetření protilátek, abychom měli jistotu, že podáváme posilovací dávku (8).

V r. 2007 byly publikovány výsledky sérologických studií provedených v Rakousku se zaměřením na non-respondery po očkování proti VHA (hladina protilátek nižší než 10 mIU/ml). Nedostatečná nebo žádná odpověď na očkování byla hodnocena podle množství protilátek. Mechanismus non-responsivity není znám, kromě poklesu protilátek může být souvislost s vyšším věkem a vyšším body mass indexem. Byla zjištěna korelace mezi vyšší titrů protilátek a buněčnou odpovědí po booster vakcinaci – nízká protilátková odpověď byla spojena s nízkou hladinou antigen specifických cytotoxinů. Přestože procento non-respondentů je velmi nízké, je potřeba věnovat pozornost cestovatelům a zdravotníkům, kteří jsou ve zvýšeném riziku kontaktu s infekcí VHA.

U hemodialyzovaných pacientů a osob s postižením imunity nemusí dojít k dostatečné protilátkové odpovědi, proto je vhodná aplikace další dávky vakcíny. Vakcína může být podána i HIV pozitivním osobám.

Očkování proti hepatitidě A je doporučeno až pro děti starší 1 roku. Bylo zjištěno, že protilátky přenesené od matky anti-HAV IgG pozitivní jsou vysoké prvních 6 měsíců po narození, do 12. měsíce věku rychle klesají. Sledováním dětí, které byly očkovány mezi 6.–12. měsícem věku bylo zjištěno, že očkování je bezpečné a účinné i v přítomnosti pasivně přenesených mateřských protilátek (2).

Očkování proti hepatitidě A je doporučováno také jako postexpoziční profylaxe – očkování musí být provedeno do 14 dnů od expozice onemocnění. Postexpoziční podání vakcíny má srovnatelný účinek s podáním imunoglobulinu. Výhody podání vakcíny:

dlouhodobá protekce proti HAV, snadné podání a srovnatelná cena za dávku jako při podání imunoglobulinu.

Současné podání vakcíny s imunoglobulinem neovlivňuje sérokonverzi, může ale dojít ke snížení titru protilátek. Při současném podání s rekombinantní vakcínou proti VHB nedochází k vzájemné interferenci v imunitní odpovědi, stejně tak je možno vakcínu aplikovat současně s inaktivní vakcínou proti tyfu či s jinými dalšími vakcínami dle doporučení. I když lze předpokládat, že riziko vakcinace je zanedbatelné pro plod, není očkování v těhotenství doporučováno. Podání imunoglobulinů v těhotenství kontraindikováno není (1).

Nežádoucí účinky po očkování jsou zpravidla mírné a vyskytují se v prvních dnech po očkování. Nejčastěji je to mírná a přechodná bolestivost, zarudnutí a zatvrdnutí v místě vpichu. Méně často se vyskytují celkové příznaky, které ale nemusí být v souvislosti s očkováním – bolesti hlavy, horečka, nevolnost, únava, nauzea, průjem, snížená chuť k jídlu a vyrážka. Velmi vzácně se vyskytují artralgie, myalgie, křečové stavy a alergické reakce včetně anafylaktoidních.

Vakcína je velmi dobře tolerována, kontraindikací očkování je přecitlivělost na kteroukoliv složku vakcíny a akutní horečnaté onemocnění (4).

Strategie imunizace v prevenci virové hepatitidy A se v posledních 15 letech významně změnila. Potvrzení vysoké imunogenity, účinnosti a bezpečnosti vakcín proti VHA vedlo k tomu, že očkování není doporučováno pouze jednotlivcům, ale vybraným specifickým skupinám, celoplošná vakcinace je zatím ekonomicky limitována.

V rozvinutých zemích je doporučeno individuální očkování cestovatelům do rizikových oblastí, homosexuálním mužům, uživatelům i. v. drog, ošetřovatelům opic, pacientům s poruchami krevní srážlivosti, kteří užívají krevní deriváty. Tato strategie očkování vybrané populace vede k individuální ochraně očkovaných, ale nemá významný vliv na snížení incidence onemocnění v regionu (1).

V některých zemích byla uskutečněna regionální plošná vakcinace dětské populace v riziku onemocnění VHA. V 17 státech USA s roční incidencí onemocnění nad 20/100 000 bylo od r. 1999 zařazeno očkování 2 dávkami vakcíny proti VHA do očkovacího kalendáře dětí starších 2 let s catch-up dávkou ve věku 10–12 let. Pokles incidence po zahájení vakcinace byl na 2,5 případů/100 000 obyvatel (pokles 88 %). Podobné projekty proběhly v některých částech Itálie, Katalánska a Austrálie – došlo k poklesu incidence onemocnění o 90–97 %.

K plošnému očkování batolat přistoupil Izrael, který patřil mezi země s vysokou až střední endemicitou VHA. V letech 1992–1998 byla incidence onemocnění u 5–9letých 120 případů/100 000. V r. 1999 byl zahájen program očkování první dávkou vakcíny u 18měsíčních dětí, druhá dávka byla aplikována ve 24 měsících věku. Očkování přibližně 3 % populace vedlo k významnému poklesu výskytu onemocnění ve všech věkových skupinách během tří let a Izrael se stal zemí s velmi nízkou endemicitou s roční incidencí 2,5 případů/100 000 obyvatel.

Na základě klinických zkoušek v USA a sledování epidemií v různých zemích

bylo zjištěno, že i očkování jednou dávkou vakcíny může sloužit k přerušení šíření epidemie v rizikové komunitě. K single dose vakcinaci se z ekonomických důvodů rozhodli v Argentině, kde byly plošně očkovány 12měsíční děti. V letech 1995–2004 byla incidence onemocnění 70,5–173,8 případů/100 000 obyvatel. V r. 2006 bylo očkováno 95 % ročních dětí, což vedlo v r. 2007 k poklesu incidence na 10 případů/100 000 obyvatel ve všech věkových skupinách (1).

## Literatura

1. World Health Organization. Immunization, vaccines and biologicals. The immunological basis for immunization series. Module 18: Hepatitis A; 2011.
2. Viral hepatitis. The viral hepatitis prevention board. 2009;18(1):2–11.
3. Beneš J. Infekční lékařství. Praha: Galén; 2009. p. 138–40.
4. Beran J, Havlík J. Lexikon očkování. Praha: Maxdorf Jessenius; 2008. p. 255–64.
5. Husa P. Virové hepatitidy. Praha: Galén; 2005. p. 23–6, 75–9.
6. Sherlocková S, Dooley J. Nemoci jater a žlučových cest, 11. vydání. Hradec Králové: Nakladatelství Olga Čermáková; 2004. p. 273–5.
7. Jilg W. Abbot diagnostics division. Viral hepatitis: A clinical guide. 1999. p. 6–10
8. Chlábek R, Smetana J. Očkování proti virovým hepatitidám. Vakcinologie. 2007;1:148.

MUDr. Zdenka Mandáková  
Očkovací centrum a poradna pro cestovatele  
ZÚ se sídlem v Praze  
Rumunská 28  
120 00 Praha 2  
tel.: 224 910 757  
e-mail: zdenka.mandakova@zu.cz

## Objev Ebola-like filoviru u netopýřů ve Španělsku

### Discovery of an Ebolavirus-like filovirus in bat – Spain

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

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

*Vakcinologie 2012;6:80-1.*

Filoviry vyvolávají letální hemoragickou horečku u lidí a nehumánních primátů a jsou opakovaně hlášeny v subsaharské Africe a na Filipínách. Čeleď filovirů zahrnuje dva rody: Marburg virus (zahrnující kmen Lake Victoria marburgvirus (MARV) a Ebola virus (EBOVs – zahrnující 4 druhy, včetně Sudan Ebola viru – SEBOV, Zaïre Ebola virus – ZEBOV, Ivory Coast Ebola virus (CIEBOV), Reston Ebola virus – REBOV a Bundibugyo Ebola viru (BEBOV) (1, 2, 3, 4, 5, 13).

Netopýři jsou podle současných znalostí pokládáni za rezervoár a vektor přenosu filovirů v Africe. Sekvence Zaïre Ebola viru byly nalezeny u fruit bats – *Hypsignathus monstrosus*, *Epomops franqueti* a *Myonycteris torquata*. Sekvence Marburg viru byly prokázány u netopýřů živících se ovocem – *Rousettus aegyptiacus* a netopýřů živících se hmyzem – *Rhinolophus eloquens* a *Miniopterus inflatus*. Netopýři nakažení přirozenou cestou nebo experimentálně infikovaní Ebola a Marburg virem překonávají infekci asymptomaticky – bez příznaků onemocnění, avšak vylučují virus trusem po dobu 3 týdnů (3, 6, 7, 8, 11).

V roce 2002 byl zaznamenán hromadný úhyn kolonií netopýřů *Miniopterus schreibersii* v jeskyních ve Francii, Španělsku a Portugalsku. Druh netopýřů *M. schreibersii* z čeledi *Vespertilionidae* se v přírodě vyskytuje ve 4 odlišných geografických oblastech: v jižní Africe, jihovýchodní Asii, Oceánii a jižní Evropě (10, 11, 14).

V říjnu 2011 španělští a američtí vědci objevili a popsali nový Ebola-like filovirus ve tkáních uhynulých netopýřů *Miniopterus schreibersii* z jeskyně Cueva del Lloviu ve Španělsku. Nový objev filoviru byl publikován v **PLOS Pathogens** (2).

Při mikroskopickém vyšetření tkání uhynulých netopýřů prokázali charakteristické změny v plicích pro virovou pneumonii. Metodou RT PCR byly vyšetřeny tkáně plic a sleziny na přítomnost širokého spektra virových agens, včetně: lyssa-, paramyxov-, henipa-, corona-, herpes- a filo- virů.

Ve tkáních jater, plic, sleziny a v rektálních výtěrech byly metodou RT PCR detekovány sekvence filovirů u 5 netopýřů (186 nt sekvence vykazující vysokou shodu se Zaïre Ebola virem – 73,7 %). Ve vzorcích jater byla prokázána vysoká virová nálož –  $4,0 \times 10^6$  kopií/gram.

Izolovaný filovirus, Lloviu virus (LLOV), byl pojmenován podle oblasti nálezů Cueva del Lloviu – **Cuevavirus**. Genom jednovláknové RNA obsahuje 7 ORF a zahrnuje 21 800 nt (GenBank Accession number JF828358). **Cuevavirus je geneticky odlišný od ostatních Marburg a Ebola virů a je prvním izolovaným filovirem v Evropě, který nebyl importován z endemické oblasti Afriky** (2, 3). V souvislosti s úhynem netopýřů *Miniopterus schreibersii* bylo provedeno komplexní vyšetření netopýřů z dalších jeskyní v oblasti Cantabria (Španělsko). Celkem bylo RT PCR vyšetřeno 1 295 zdravých netopýřů (29 různých druhů). V tkáních mozku, plic, jater a ve výtěrech nazofaryngu a rekta nebyly prokázány žádné shodné sekvence s filoviry.

Historické vývojové vztahy filovirů byly studovány s využitím srovnávací Bayesian metody fylogenetické rekonstrukce. Ke stanovení maximální pravděpodobnosti bylo využito počítačového programu PhyML v 3.0 (po komplexní analýze 48 genomů filovirů). Za společného předchůdce filovirů je pokládán kmen, který cirkuloval v populaci před 155 500 lety (95 % HPD, 87 375 – 249 630 let). K divergenci Ebola virů a Cuevaviru došlo přibližně před 68 400 lety (95 % HPD, 38 857 – 190 460 let). U Marburg a Ebola virů se předpokládá, že ke genové divergenci došlo přibližně před 7100 až 7900 lety. Cuevavirus vykazuje na hladině nukleotidů shodu 57,3 až 57,7 % ve srovnání s Marburg virem (12, 13).

#### Diskuze

Epidemiologie filovirových onemocnění u lidí, velkých opic a jiných primátů byla

již detailně popsána. Povaha přírodních rezervoárů a způsob přenosu u hominidů (u goril a šimpanzů) přesto není doposud bezesbýtku objasněna. Za potenciální rezervoáry a vektory filovirů se pokládají různé druhy živočichů (včetně netopýřů, hlodavců, hmyzu) a rostlin. Studie některých druhů netopýřů jednoznačně podporuje jejich úlohu v cirkulaci a replikaci virů u hmyzožravých netopýřů. Dokazují to asymptomatické infekce Ebola a Marburg viru u netopýřů živících se ovocem a hmyzem v centrální Africe a průkaz expozice lidí kontaminovaným trusem rezervoárových netopýřů živících se ovocem (14, 15, 16).

Objev Cuevaviru u netopýřů *M. schreibersii* je v souladu s jejich tropizmem k filovirům. Vysvětlením je dlouhodobá asymptomatická cirkulace spolu s dlouhodobou evolucí k avirulenci ve vztahu hostitel – parazit. Objev Cuevaviru přispívá k novým poznatkům o cirkulaci viru a potenciální možnosti vyvolání manifestních forem hemoragické horečky v západní Evropě. Ebola viry a jejich subtypy v určitých geografických oblastech představují fylogeneticky dlouhodobý stabilní vztah hostitel – parazit s cirkulací viru v endemických oblastech. Subtypy Ebola viru jsou spojeny s cirkulací v humidních oblastech Afriky, naproti tomu Marburg viry dominantně cirkulují v suchých oblastech východní a jižní Afriky. V této souvislosti Cuevavirus nesdílí shodnou ekologickou nebo geografickou niku s ostatními známými distinktními druhy filovirů (18, 19).

#### Souhrn

Objev nového filoviru v západní Evropě a široká geografická distribuce hmyzožravých netopýřů je velmi významná. Cirkulace virů byla prokázána v severním Španělsku simultánně s úhynem netopýřů v Portugalsku a Francii. Cuevavirus je geneticky odlišný od Marburg a Ebola virů a je prvním filovirem prokázaným v Evropě,



který nebyl importován z endemické oblasti v Africe. Prokázaná příbuznost nového druhu filovirů dovoluje soudit, že filoviry mají dlouhodobou koevoluci se savci, a to více než 1 milion let. Objev nového filoviru v distinktní geografické nise zdůrazňuje nutnost další epidemiologické surveillance v západní Evropě.



### Literatura

1. ProMED mail post. Ebolavirus-like filovirus - Spain: New ebolavirus-like filovirus found in Spain. ProMED-Mail 2011. Accessed 21 October, 2011.
2. Negredo A, Palacios G, Vázquez-Morón S, et al. Discovery of an Ebolavirus-Like Filovirus in Europe. PLoS Pathos. 2011;7(10): e1002304.
3. Towner JS, Sealy TK, Khristova ML, et al. Newly discovered ebola virus associated with hemorrhagic fever outbreak in Uganda. PLoS Pathog 2008;4:e1000212.
4. Barrette RW, Metwally SA, Rowland JM, et al. Discovery of swine as a host for the Reston ebolavirus. Science. 2009;325:204-6.
5. Leroy EM, Epelboin A, Mondonge V, et al. Human Ebola outbreak resulting from direct exposure to fruit bats in Luebo, Democratic Republic of Congo, 2007. Vector Borne Zoonotic Dis. 2009;9:723-8.
6. Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, et al. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. Nature. 2005;438:575-6.
7. Swanepoel R, Leman PA, Burt FJ, et al. Experimental inoculation of plants and animals with Ebola virus. Emerg Infect Dis. 1996;2:321-5.
8. Swanepoel R, Smit SB, Rollin PE, et al. Studies of reservoir hosts for Marburg virus. Emerg Infect Dis. 2007;13:1847-51.
9. Towner JS, Amman BR, Sealy TK, et al. Isolation of genetically diverse Marburg viruses from Egyptian fruit bats. PLoS Pathos. 2009;5:e1000536.
10. Quetglas J, Gonzalez F, Paz O. Estudio la extraña mortandad de miles de murciélago de cuevas. Quercus. 2003;203:50.
11. Appleton BR, McKenzie JA, Christidis L. Molecular systematics and biogeography of the bent-wing bat complex *Miniopterus schreibersii* (Kuhl, 1817) (Chiroptera: Vespertilionidae). Mol Phylogenet Evol. 2004;31:431-9.
12. Suzuki Y, Gojobori T. The origin and evolution of Ebola and Marburg viruses. Mol Biol Evol. 1997;14:800-6.
13. Kuhn JH, Becker S, Ebihara H, et al. Proposal for a revised taxonomy of the family Filoviridae: classification, names of taxa and viruses, and virus abbreviations. Arch Virol. 2010;155:2083-2103.
14. Formenty P, Boesch C, Wyers M, et al. Ebola virus outbreak among wild chimpanzees living in a rain forest of Cote d'Ivoire. J Infect Dis. 1999;179:Suppl 1S120-126.
15. Sanchez A, Ksiazek TG, Rollin PE, et al. Reemergence of Ebola virus in Africa. Emerg Infect Dis. 1995;1:96-7.
16. Pourrut X, Souris M, Towner JS, et al. Large serological survey showing cocirculation of Ebola and Marburg viruses in Gabonese bat population, and a high seroprevalence of both viruses in *Rousettus aegyptiacus*. BMC Infect Dis. 2009;9:159.
17. Frick WF, Pollock JF, Hicks AC, et al. An emerging disease causes regional population collapse of a common North American bat species. Science. 2010;329:679-82.
18. Peterson AT, Bauer JT, Mills JN. Ecologic and geographic distribution of filovirus disease. Emerg Infect Dis. 2004;10:40-7.
19. Belyi VA, LEvine AJ, Skalka AM. Unexpected inheritance: multiple integrations of ancient bornavirus and ebolavirus/marburgvirus sequences in vertebrate genomes. PLoS Pathos. 2010;6:e1001030.

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

## Novinky ve vakcinologii

### News in vaccinology

RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.

Katedra epidemiologie, fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

*Vakcinologie 2012;6:82-5.*



#### Nový případ výskytu polia v Keni a následná očkovací kampaň

Je dobře známo, že výsledkem mezinárodních očkovacích kampaní je zásadní eliminace výskytu poliomyelitidy v mnoha zemích světa. Nicméně globální eradikace polia se dosud nezdařila. Arita et al. (1) uvádějí čtyři základní důvody, proč tomu tak je: 1) velký počet subklinických případů, 2) onemocnění způsobovaná vakcinačními polio viry, 3) demografické a politické změny a 4) dlouhé trvání globální eradikace. To vše přispívá k názoru, že celosvětová eradikace polio virů je a bude obtížnější, než tomu bylo u varioly.

Dne 25. srpna 2011 oznámilo ministerstvo zdravotnictví Keni nový případ poliomyelitidy v provincii Nyanza v západní části země. Laboratorní data nairobské laboratoře KEMRI Polio Laboratory konfirmovala přítomnost divokého polio viru typu 1 u tříletého chlapce. Chlapce přivezla do lokální nemocnice jeho matka poté, co došlo k paralýze jeho pravé nohy. Jednalo se o třetí výskyt poliomyelitidy v Keni od roku 2006. První výskyt byl zachycen v oblasti

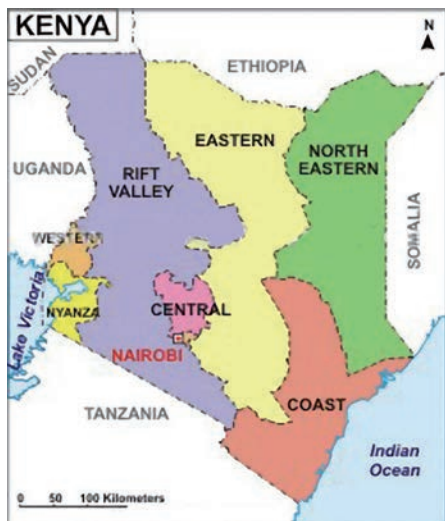
Garissa, posléze v roce 2009 došlo k druhému vzplanutí v oblasti Turkana. Všechny tři události byly způsobeny divokými polio viry a byly výsledkem importů ze sousední Ugandy a jižního Súdánu (2).

Dne 29. srpna 2011 přijeli na místo zdravotničtí pracovníci ze CDC Global Diseases Center v Keni a z Global Immunizations Division na CDC v Atlantě, USA, aby spolu s lokálními pracovníky provedli šetření v Nyanze. Ukázalo se, že nemocné dítě nebylo očkováno proti poliou, protože rodina patřila k náboženské sektě, která nepodporuje výsledky moderní medicíny, včetně očkování. Poznatky o existenci této sekty byly minimální a velmi rychle se objevily vážné obavy, jak velké množství lidí v této oblasti se hlásí k dané sektě a kolik neočkovaných zde žije. Obratem byla naplánována velká informační kampaň k nezbytnosti očkování jako reakce na zachycený případ. Kampaň a šetření se zaměřily na analýzu náboženských zvyklostí, přítomnost dalších sekt a rozhovory s jejich náboženskými

vůdci. V dané oblasti byly zjištěny tři hlavní sekty, jejichž vedoucí představitelé souhlasili s proškolením o onemocnění poliomyelitidou a jeho šíření, včetně informací o důležitosti očkování. Zúčastnili se pak i mediálních aktivit, vyzývajících k účasti na očkování a sami se nechali očkovat, aby šli příkladem ve své komunitě (3).

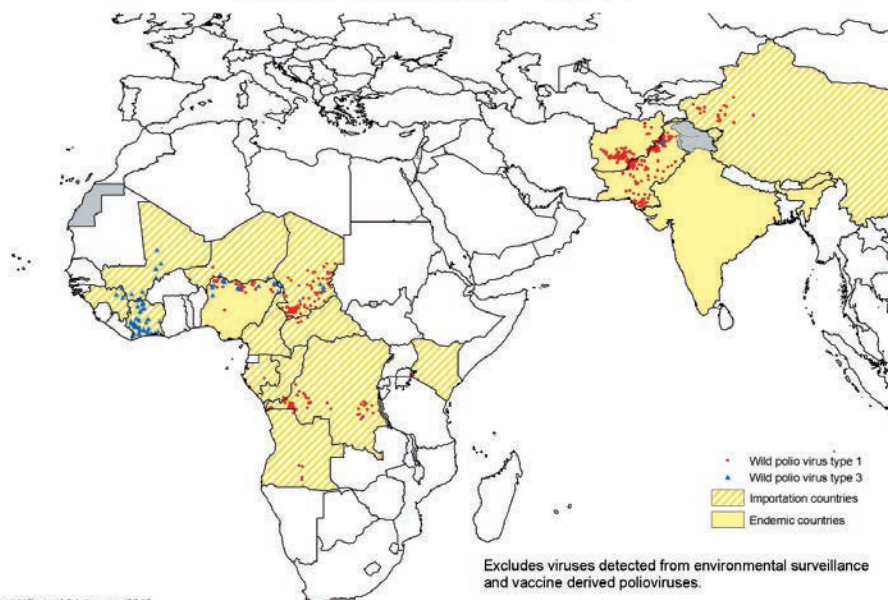
#### Spalničky – globální situace

Čína hlásila na počátku ledna 2012 úspěch v boji proti spalničkám. Je to rok poté, kdy skončila velmi agresivní imunizační kampaň. Data ukázala 73,6% pokles výskytu nemocných. Čínská populace představuje 1,3 bilionu lidí, ale po kampani v roce 2011 bylo zachyceno pouhých 10 000 případů onemocnění. To je velký úspěch, porovnáme-li situaci s rokem 2008, kdy bylo hlášeno 131 000 nových onemocnění. Většinu nemocných pak v současnosti představují velmi malé děti, které ještě nebyly očkovány. Za nízkými čísly stojí nepochybně



Obr. 1 Mapa Keni

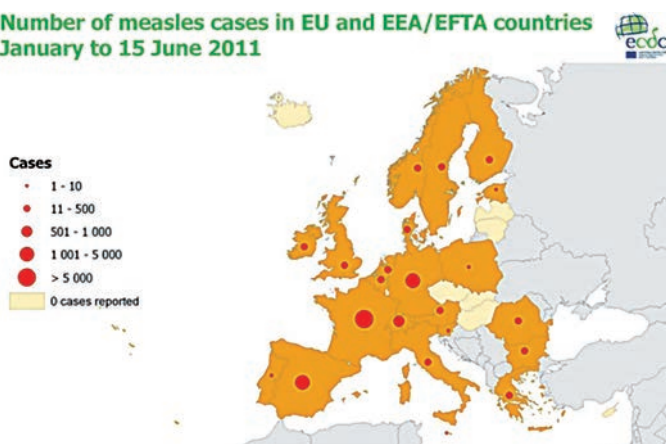
#### Wild Poliovirus - 2011



Data at HQ as of 24 January 2012

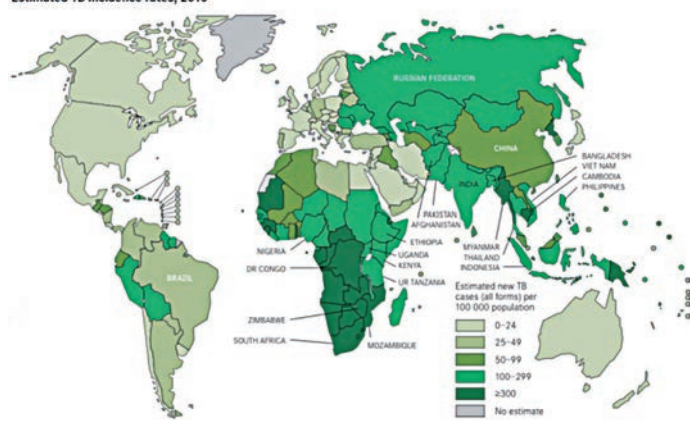
Obr. 2 Mapa ukazuje globální situaci ve výskytu divokých kmenů polia typu 1 a 3 v roce 2011. Zdroj: <http://www.polioeradication.org/>

Number of measles cases in EU and EEA/EFTA countries January to 15 June 2011



Obr. 3 Mapa ukazuje počty nemocných v jednotlivých zemích Evropské unie a sdružení EEA (European Economic Area) a EFTA (European Free Trade Association). Zdroj: <http://ecdc.europe.eu>

Estimated TB incidence rates, 2010



Obr. 4 Mapa ukazuje odhadovaný počet výskytu případů všech forem tuberkulózy na světě v roce 2010. Zdroj: <http://www.who.int/tb/publications/global-report/en/>

desetidenní celonárodní očkovací kampaň, která proběhla v září 2010 mezi dětmi ve věku 8 měsíců až 14 let. Do akce byly také zahrnuty starší děti, které nemohly být očkovány v předepsaném mladším věku. Ačkoliv očkování bylo zdarma, administrativa se potýkala s odmítavými stanovisky k očkování v některých oblastech, včetně šíření negativních informací, týkajících se převážně bezpečnosti očkovací látky. V důsledku toho vláda opakovaně veřejnost ujišťovala o bezpečnosti vakcíny a zaměstnanci zdravotnictví poskytovali opakovaně rozhovory v médiích (5, 6).

Naproti tomu Evropa nemá příliš důvodů k radosti, protože spalničky se šíří starým kontinentem. Například Francie hlásila 15 000 nových případů během roku 2011 a koncem léta 2011 bylo hlášeno 26 025 onemocnění v rámci Evropy. Letní měsíce jsou pro šíření nemoci ideální v důsledku cestování a hromadných akcí typu koncertů, festivalů nebo sportovních událostí. Marc Sprenger, ředitel evropského CDC prohlásil na výroční evrovakcinační konferenci, že

nás čeká velmi těžký boj se spalničkami v Evropě. Mnoho odborníků se domnívá, že rok 2015 vyhlášený jako rok eradikace, není možné dodržet (7, 8).

### Nový protituberkulózní plán WHO pro Evropu



### EUROPE

zastoupení případů rezistentních k běžné léčbě se neustále zvyšuje. Nová obranná strategie chce lepší a širší spolupráci mezi jednotlivými zeměmi Evropy, stejně jako potenciální výzkumu, podporujícího vývoj nových vakcín a léčebných postupů vůči lékově rezistentním formám onemocnění. Podle WHO je současná BCG vakcína jediná

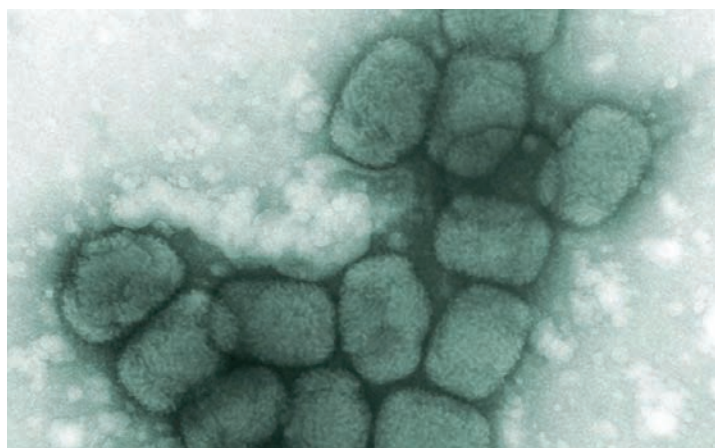
WHO publikovala nový akční plán pro boj s rezistentními kmeny tuberkulózy v Evropě. V současnosti je detekováno na 80 000 případů TB v evropském regionu každý rok. Poměrně

současná možnost, jak se chránit proti TB, která je používána od roku 1921, účinná jen limitně a nemůže být aplikována například velké skupině HIV pozitivních pacientů (9).

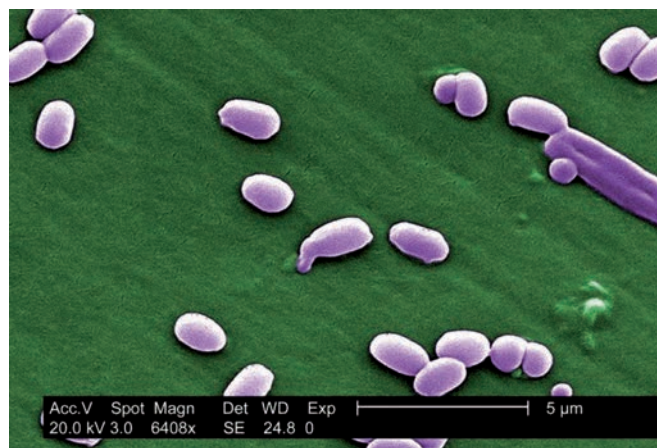
### Vývoj nové duální vakcíny proti variole a antraxu

Bioterrorismus změnil pohled na globální bezpečnost a veřejné zdravotnictví 21. století. *Variolla major* virus – etiologické agens černých neštovic (10), stejně jako *Bacillus anthracis* – bakteriální patogen odpovědný za antrax, jsou stále potenciálními patogeny zneužitelné v bioteroristickém útoku (11).

V tuto chvíli existují individuálně licencované vakcíny proti každému ze jmenovaných agens. Merkel et al. (12) publikovali informaci o vývoji duální vakcíny Wyeth/IL-15/PA a výsledcích na experimentálním modelu. Pro její konstrukci byl využit licencovaný Wyeth vakcinační kmen černých neštovic, protektivní antigen PA z *Bacillus anthracis* a imunitu posilující cytokin IL-15. Inhalační



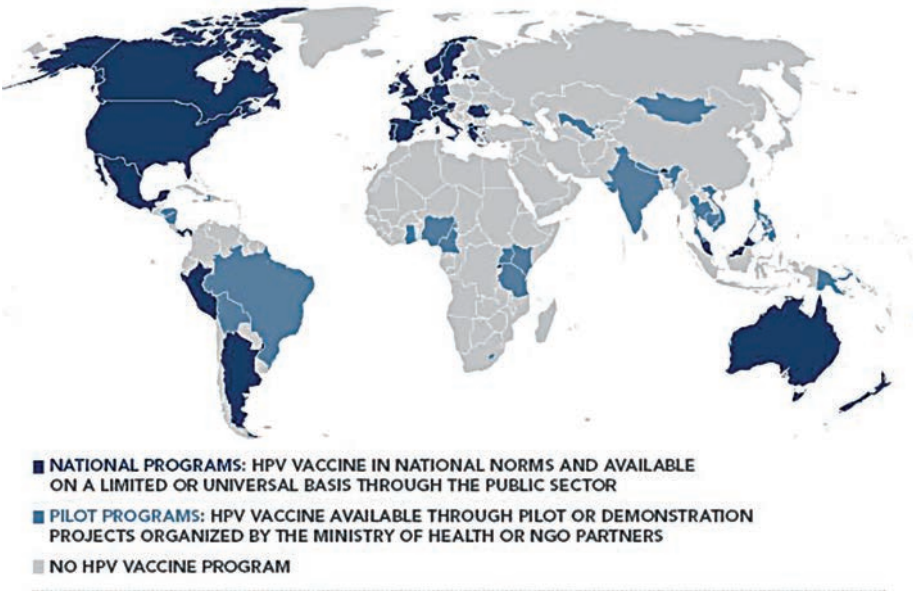
Obr. 5 Virus varioly



Obr. 6 Spóry antraxu v elektronovém mikroskopu. Zdroj: [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)



Obr. 7 Originální očkovací nástroje použité v průběhu eradikace černých neštovic – Global Health Odyssey Museum CDC, Atlanta, GA, USA. Foto: V. Boštíková



Obr. 8 Situace v očkování proti HPV.  
Zdroj: <http://www.cervicalcanceraction.org>

forma antraxu je v porovnání mortality s formami kožní a gastrointestinální tou nejnebezpečnější. Vykazuje smrtelnost mezi 60 a 70 %. Antibiotiková léčba ciprofloxacinem či doxycyklinem je velmi efektivní, nicméně nikoli proti spórám rezistentním na antibiotika. Experimentální pokusy na myším modelu prokázaly 33% ochranu po aplikaci jedné dávky experimentální vakcíny vůči letálním spórám antraxu, zatímco běžná vakcína vykazuje 10% protektivitu. Eradikace varioly v roce 1977 byla triumfem lékařské vědy. Očkování skončilo zhruba před 30 lety. V tuto chvíli se zvyšuje počet lidí neočkovaných a v populaci se snižuje

imunita dříve očkovaných v důsledku stárnutí populace očkované v dětství v minulosti. K dispozici je individuální vakcína ACAM 2000 (Acambis, Inc.), což je vakcína derivovaná z Dryvax vakcíny, která byla použita k eradikaci. ACAM 2000 je vysoce účinnou očkovací látkou, nicméně je kontraindikován pro lidi s atopickými kožními nemocemi, deficitem imunitního systému a během těhotenství. Byly zaznamenány komplikace typu encefalitid, progresivní vakcinie, myokarditid. Odhaduje se, že plných 25 % obyvatelstva spadá do rizikové skupiny pro aplikaci ACAM 2000 (13).

### Očkování proti HPV – sociálně demografická studie

Mapa ukazuje situaci v očkování proti HPV. Tmavě modrá barva značí země, ve kterých byl HPV očkovací program implementován do národních očkovacích kalendářů, světle modrá barva vyznačuje probíhající pilotní očkovací kampaně a šedá značí neočkující země.

V lednu letošního roku byla publikována studie (14) sledující potenciální vztah mezi aplikací HPV vakcíny a sexuálním chováním amerických adolescentů a dospívajících žen. Jednalo se o sčerná data z let 2007–2008 u 1243 dívek a žen ve věku 15–24 let. Respondentky odpovídaly na otázky v rámci kampaně NSFG (the National Survey of Family Growth). V průběhu roku 2010 byly dokončeny analýzy. Ve věkové skupině 15–19 let bylo očkováno 30,3 % dívek, ve skupině 20–24 let pak 15,9 %. Studie nevykázala vztah mezi očkováním HPV a riskantním sexuálním chováním.

### Literatura

1. Arita I, Francis DP. Safe landing for global polio eradication: a perspective. *Vaccine*. 2011;29(48):8827-34.
2. Progress toward interrupting wild poliovirus circulation in countries with reestablished transmission-Africa, 2009-2010. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(10):306-11.
3. Khetsuriani N, Helfand R, Pallansch M, Kew O, Fowlkes A, Oberste MS, et al. Limited duration of vaccine poliovirus and other enterovirus excretion among human immunodeficiency virus infected children in Kenya. *BMC Infect Dis*. 2009;9:136.
4. Polio Global Eradication Initiative. Available from: <http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring.aspx>
5. Li H, Spencer SD, Lian L, Zhang Z, Lu P. Phylogenetic analysis of the nucleoprotein gene of measles viruses prevalent in Nantong, Jiangsu Province, China, during 2010. *Epidemiol Infect*. 2011;1-5.
6. Peng ZQ, Chen WS, He Q, Peng GW, Wu CG, Xu N, et al. Evaluation of the mass measles vaccination campaign in Guangdong Province, China. *Int J Infect Dis*. 2012;16(2):e99-e103.
7. Increased transmission and outbreaks of measles-European Region, 2011. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60:1605-10.
8. Leloup P, Barbarot S, Biron A, Peuvrel L, Briand-Godet V, Corne F, et al. Measles resurgence: a retrospective analysis of 55 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Dec 20. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04390.x.
9. Migliori GB, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Lange C, Bothamley G, et al. TB and MDR/XDR-TB in the EU and EEA countries: managed or mismanaged? *Eur Respir J*. 2012 Feb 9.
10. Henderson DA. The eradication of smallpox - An

overview of the past, present, and future. *Vaccine*. 2011 Dec 19.

11. Imperiale MJ, Casadevall A. Bioterrorism: lessons learned since the anthrax mailings. *MBio*. 2011;2(6):e00232-11.

12. Merkel TJ, Perera PY, Kelly VK, Verma A, Llewellyn ZN, Waldmann TA, et al. Development of a highly efficacious vaccinia-based dual vaccine against smallpox and anthrax, two important bioterror entities. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(42):18091-6.

13. Berhanu A, King DS, Mosier S, Jordan R, Jones KF, Hruby DE, et al. Impact of ST-246® on ACAM2000™ smallpox vaccine reactogenicity, immunogenicity, and protective efficacy in immunodeficient mice. *Vaccine*. 2010;29(2):289-303.

14. Liddon NC, Leichter JS, Markowitz LE. Human papillomavirus vaccine and sexual behavior among adolescent and young women. *Am J Prev Med*. 2012;42(1):44-52.

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

1. Vakcínu proti chřipce můžete aplikovat:
  - a. v době kojení
  - b. v těhotenství
  - c. v případě, že pacient je alergický na mléko
  - d. ve všech třech předchozích případech
2. Po očkování proti které nemoci přetrvává imunita po dobu delší deseti let?
  - a. pertuse
  - b. hepatitida A
  - c. klíšřová encefalitida
  - d. u všech výše vyjmenovaných

**Správné odpovědi na minulé kvízové otázky: 1a, 2d**



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 konaného dne 16. 2. 2012 na MZ

### Meeting report of the National Commission on Immunization (NIKO) held on 16 February 2012 at the Ministry of Health

*Vakcinologie 2012;6:86-7.*

**Přítomní dle prezenční listiny.**

#### 1) Dostupnost jednotlivých dávek vakcín pro očkování cizinců (nepojištěných osob).

NIKO je informována o problému pediátrů i praktiků pro dospělé se zajištěním vakcín pro očkování těchto osob za situace, kdy by se musely dávky objednávat samostatně, protože vakcíny jsou v balení po více kusech než po 1 dávce (v praxi se to týká vakcíny Infanrix, Infanrix Hexa a Engerix B). NIKO navrhuje úpravu metodiky tak, aby pro tato očkování byly používány vakcíny ze zásob v ordinacích, pouze se musí každé takto provedené očkování hlásit na MZ (metodika a tabulka – viz příloha 1a a 1b), kopie těchto hlášení zasílá MZ distributorovi a clearingovému centru. Musí být také řešeno samostatnou smlouvou mezi MZ a distributorem. V řešení je výběrové řízení na zajištění vakcín pro zvláštní a mimořádná očkování, kde vakcíny hradí stát. K další diskuzi je, zda nepřesunout tato očkování na zdravotní pojišťovny, pak by byla nutná novela zákona č. 48/1997 Sb.

#### 2) Definování ekonomicky náročnějších vakcín v rámci nadstandardů pro rok 2013.

Některé kombinované očkovací látky obsahují složky pro povinná i nepovinná očkování. V ZULP se nedá vykazat výkon očkování té složky kombinované vakcíny, jejíž aplikace je povinná. Jedna z cest, jak tento problém vyřešit, je dát do úhradové vyhlášky povinnost zdravotním pojišťovnám uhradit všechny složky kombinovaných vakcín. NIKO navrhne řešení problému nadstandardů u vakcín s tím, že zde budou i kombinace složek vakcín, které budou hrazeny ze zdravotního pojištění (MMRV, VHA + VHB, dTIp).

#### 3) Metodika provádění kontroly proočkovanosti od roku 2012.

Proočkovanost k 31. 12. 2011 bude zkontrolována administrativním způsobem podle doposud fungujícího systému, ve kterém participují krajské hygienické

stanice a pediátri podle kritérií stanovených hlavním hygienikem ČR. Uvedená kontrola se bude týkat dětí s příjmením začínajícím písmenem „F“ v tomto rozsahu:

- MMR u dětí narozených v roce 2008, 2009 (počet kontrolovaných celkem, z nich očkováno 0, 1, 2 dávkami),

- DTPa-IPV u dětí narozených v roce 2000 (počet kontrolovaných celkem, z nich očkováno 1 dávkou) včetně kontroly počtu dětí, u kterých byla tímto očkováním podána 5. dávka vakcíny proti Polio,

- DTPa-IPV-HepB-Hib u dětí narozených v roce 2009 a v roce 2010 (počet kontrolovaných celkem, z nich očkováno 4 dávkami),

- VHB u dětí narozených v roce 1997 (počet kontrolovaných celkem, z nich očkováno 3 dávkami),

- u všech kontrolovaných očkovaných se budou sledovat počty neočkovaných a neúplně očkovaných s tímto rozdělením důvodů: kontraindikace (trvalé, dočasné), nepřišli k očkování (celkem, odmítli), jiné důvody, než jsou kontraindikace.

Kontrola proočkovanosti k 31. 12. 2012 bude v souvislosti s letošními změnami v systému financování vakcín pro pravidelné očkování provedena jednak dosavadním způsobem, jednak na základě dat pořizovaných zdravotními pojišťovnami. Praktické aspekty provedení této kontroly budou projednány mezi MZ, zástupci zdravotních pojišťoven, a to na základě návrhu NIKO. SZÚ vypracuje podkladový materiál pro jednání NIKO – struktura sledovaných dat.

#### 4) Návrh doporučení k provádění kontrol protekce, vyšetřování anti-HBs protilátek a proočkování proti VHB u zdravotnických pracovníků.

Návrh prof. Chlábka vychází z nejdůležitějšího přístupu zdravotnických zařízení k otázce vyšetřování anti HBs protilátek u zdravotníků. Kromě toho bylo upozorněno na význam posouzení míry rizika expozice při rozhodování o nutnosti aplikace specifického hyperimunního globulínu. Vzhledem k příznivé epidemiologické

situaci ve výskytu VHB u zdravotníků není nutno problém řešit urgentně, ale je třeba tuto problematiku zařadit do programu dalšího zasedání NIKO s tím, že příslušné doporučení NIKO bude po ukončení diskuzí vydáno. Je potřebné dát doporučení do souladu s vyhláškou upravující náplň preventivních prohlídek u zdravotníků. V praxi je doporučení velice potřebné z řady důvodů, mj. s ohledem na dopady v oblasti sociálně-právní a posudkové. Připomínky k návrhu doporučení nutno průběžně zasílat prof. Chlábkoví.

#### 5) Návrh doporučení ke sjednocení termínů očkování proti tetanu u dospělých osob podle věkových kohort.

Návrh doporučení je nutno prodiskutovat se zdravotními pojišťovnami a zvážit případnou formu publikace pro laickou veřejnost. Zástupci praktických lékařů ho ale zatím nemohou takto zařadit do očkování dospělých, protože většina registrovaných pacientů je očkována ve schématu a 10–15 let, někteří byli očkováni znovu 3dávkovým schématem.

#### 6) Návrh doporučení k používání vakcíny Infanrix HIB.

S ohledem na nejednotný přístup specialistů k využívání této očkovací látky jako varianty náhrady za Infanrix Hexa vypracoval prof. Prymula návrh indikací pro aplikaci této očkovací látky. MUDr. Cabrnchová navrhuje upravit tento materiál i s odkazem na očkování nedonošených dětí (bude připraven Českou vakcinologickou společností).

Konečný materiál bude znovu projednán a odsouhlasen členy NIKO.

#### 7) Návrh doporučení k očkování proti rotavirovým nákazám.

Doporučení ČVS ze dne 25. 1. 2008 o vhodnosti zahajovat aplikaci očkovací látky proti rotavirovým infekcím v podmínkách ČR od 9. týdne života se především upravuje a doplňuje na základě stanoviska NIKO. Změna se týká posunutí věkové hranice pro aplikaci první dávky vakcíny od 6. týdne života a stanovení nejzazšího

věku pro podání vakcíny ve 12. týdnu života dítěte. Materiál bude po doplnění zveřejněn na stránkách MZ mezi stanovisky a doporučeními NIKO.

### 8) Různé.

- K údajnému nedostatku vakcíny Hiberix v některých očkovacích centrech NIKO konstatuje, že k očkování zdravotně stigmatizovaných dětí jsou primárně předurčena pracoviště v Motole a FN Brno, jejichž saturace vakcínou je dostatečná.

- SZÚ zašle v horizontu 14 dnů MZ

komplexní materiál týkající se provedení sérologických přehledů 2012 a taktéž jejich finanční kalkulaci. Komplexní materiál posoudí do 14 dní užší pracovní podskupina NIKO, která své stanovisko následně odešle všem členům NIKO a na SZÚ.

- V současnosti není dostatek potřebných informací k učinění jednoznačného závěru, zda v ohnisku epidemického výskytu paratitidy očkovat nebo neočkovat vakcínou proti MMR. Z uvedených důvodů bude NIKO tuto problematiku nadále diskutovat s tím, že závěry budou projednány na nejbližším

zasedání NIKO a následně zveřejněny formou doporučení NIKO.

- Evropský imunizační týden bude letos probíhat ve dnech 20.–27. dubna 2002. Aktivity směřující k podpoře očkování během uvedeného týdne je třeba nahlásit dr. Kvášové.

V Praze dne 9. března 2012

Zapsal: Dr. Dlhý

Verifikovala: Dr. Cabrnchová – místopředsedkyně NIKO

## Metodika k zajištění financování pravidelného očkování fyzických osob, které nejsou pojištěnci podle zákona upravujícího veřejné zdravotní pojištění

### A methodology to safeguard the funding of regular immunisation of private individuals who are not insured pursuant to the Public Health Insurance Act

*Vakcinologie 2012;6:87.*

Metodika k zajištění financování pravidelného očkování u výše uvedených osob v roce 2012 a 2013 (dále jen Metodika) upravuje způsob a postup proplácení pravidelných očkování provedených u fyzických osob, které nejsou pojištěnci podle zákona upravujícího veřejné zdravotní pojištění (nepojištěné fyzické osoby).

Tato metodika je určena pro poskytovatele (PL a PLDD) (dále očkovací lékař), dodavatele očkovacích látek a Ministerstvo zdravotnictví.

#### 1) Úvod do problematiky

1.1 S účinností od 1. ledna 2012 je Ministerstvo zdravotnictví podle § 49 odst. 2 zákona č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů, povinno ze státního rozpočtu hradit očkovací látky pro pravidelné očkování fyzických osob, které nejsou pojištěnci podle zákona upravujícího veřejné zdravotní pojištění.

1.2 Tato metodika řeší postup při proplácení očkovacích látek pro pravidelná očkování ze státního rozpočtu, prováděná u nepojištěných fyzických osob podle vyhlášky

č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem, ve znění pozdějších předpisů, a to za dále stanovených podmínek.

#### 2) Vymezení procesu zajištění očkovacích látek pro pravidelné očkování u nepojištěných fyzických osob

2.1 Lékař provádějící očkování nepojištěných osob v souladu s touto metodikou použije pro toto očkování vakcíny používané i pro očkování osob pojištěných, není tedy nutné provádět samostatné jednotlivé objednávky, je pouze nutné provedené očkování nepojištěných osob oznámit (viz dále).

2.2 Očkovací lékař neprodleně informuje na adresu [ovz@mzcr.cz](mailto:ovz@mzcr.cz) nebo v listinné podobě na adresu Ministerstvo zdravotnictví, sekce hlavního hygienika ČR, Palackého náměstí 4, 128 01 Praha 2 o druhu očkovacích látek (název a kód SÚKL) s uvedením čísla šarže, počtu dávek a datu aplikované očkovací látky nepojištěným fyzickým osobám a dále identifikační údaje fyzické osoby, tj. jméno, příjmení a datum narození. Údaje vyplní do přiložené tabulky.

Vlastní aplikace očkovací látky není hrazena státem, tzn. že výkon je

hrazen na základě smluvního pojištění nebo v hotovosti.

2.3 Na základě obdržené informace dle bodu 2.2 Ministerstvo zdravotnictví zašle dodavateli očkovacích látek, společnosti Avenir a.s. a clearingovému centru (*provozovatelem clearingového centra je Národní referenční centrum, zájmové sdružení právnických osob ve smyslu ust. § 20f a násl. zákona č. 40/1964 Sb.*), údaje o počtu očkovacích nepojištěných osob (viz souhrn údajů získaných dle čl. 2.2), dvakrát za kalendářní rok vždy podle stavu ke dni 30. června a 1. prosince daného kalendářního roku, a to nejpozději do 20 dnů po skončení daného pololetí. Po provedení kontroly (zpracuje clearingové centrum) a odsouhlasení počtu očkovacích nepojištěných osob za příslušné období provede Ministerstvo zdravotnictví úhradu nákladů na očkovací látky přímo dodavateli, společnosti Avenir a.s.

2.4 Doklady uvedené v bodě 2.2 archivuje Ministerstvo zdravotnictví po dobu 5 let počínajících koncem účetního období, kterého se týkají.

V Praze dne 12. března 2012

## Doporučení k aplikaci očkovací látky proti rotavirovým infekcím

### Recommendations on the application of vaccines against rotaviral infections

*Vakcinologie 2012;6:88.*

Doporučení vydané Českou vakcinologickou společností ze dne 25. 1. 2008 o vhodnosti zahajovat aplikaci očkovací látky proti rotavirovým infekcím v podmínkách ČR od 9. týdne života se doplňuje o rozhodnutí Národní imunizační komise především z důvodu zrušení plošné BCG vakcinace. Následující doporučení informuje o používání této očkovací látky:

**1)** Rotavirové vakcíny jsou určeny pro prevenci RVGE u všech zdravých dětí v ČR.

**2)** Aplikaci první dávky je možné zahájit od 6 týdnů věku. Aplikace by měla být zahájena co nejdříve pro dosažení časné ochrany dítěte, nejpozději do 12 týdnů věku. Interval mezi jednotlivými dávkami by měl být minimálně 4 týdny, je možné simultánní podání s hexavakcínou, resp. vakcínami proti pneumokokům. Maximální intervaly mezi dávkami nejsou omezeny, ale schéma by mělo být aplikováno celé, a to

nejpozději do 24. (Rotarix), resp. 32. týdne (RotaTeq). Vakcíny od jednotlivých výrobců by se neměly zaměňovat.

**3)** Dojde-li k aplikaci mimo současné simultánní podání s uvedenými vakcínami, je vhodné do další aplikace jakékoliv očkovací látky dodržet interval 14 dnů.

**4)** Očkování je kontraindikováno u dětí s vrozenou vývojovou vadou trávicího traktu, která by mohla predisponovat k intususcepci, případně u dětí po prodělaných operacích trávicího traktu v novorozeneckém věku, dále u dětí s těžkou kombinovanou imunodeficiencí (SCID).

Před aplikací první rotavirové vakcíny není nutno provádět žádná vyšetření na diagnózu tohoto onemocnění (SCID), protože se jedná o onemocnění, které se vyskytuje ve velmi nízké frekvenci a kontraindikace se tak týká pouze dětí, u kterých by bylo na základě anamnestických dat vážné podezření nebo u kterých by bylo toto onemocnění

diagnostikováno. Při akutním průjmu, zvracení či akutním závažném horečnatém onemocnění je aplikaci RV vakcín nutné odložit.

**5)** U nedonošených dětí s gestačním stářím minimálně 25, resp. 27 týdnů (RotaTeq, Rotarix) je možné očkování zahájit podle chronologického věku, bez korekce. Toto doporučení se týká dětí v klinicky stabilizovaném stavu, jsou-li propuštěni z nemocniční péče.

**6)** Bylo-li dítě kalmetizováno, je možné podat první dávku za 9 týdnů od aplikace BCG vakcíny. Přetrvává-li v době aplikace nezhojená kalmetizační jizva, tedy indikuje-li očkující lékař oddálení aplikace hexavakcíny, ale současně nejsou přítomné závažné komplikace po BCG vakcinaci podléhající hlášení nežádoucích účinků po vakcinaci, je možné aplikaci rotavirové vakcíny zahájit. Důvodem je odlišný princip navození imunitní odpovědi.



## Maltské imunizační schéma

### Malta Immunization Schedule

*Vakcinologie 2012;6:89.*

	DTaP	IPV	Hib	MMR	HepB	BCG	dT
Od 6 týdnů	Ano <sup>1</sup>	Ano <sup>1</sup>	Ano <sup>1</sup>		Ano <sup>2</sup>		
3 měsíce	Ano <sup>1</sup>	Ano <sup>1</sup>	Ano <sup>1</sup>		Ano <sup>2</sup>		
4 měsíce	Ano <sup>1</sup>	Ano <sup>1</sup>	Ano <sup>1</sup>		Ano <sup>2</sup>		
12 měsíců					Ano <sup>3</sup>		
13 měsíců				Ano	Ano <sup>3</sup>		
18 měsíců	Ano <sup>1</sup>	Ano <sup>1</sup>	Ano <sup>1</sup>		Ano <sup>2+3</sup>		
3-4 roky				Ano			
12 let						Ano <sup>4</sup>	
16 let		Ano <sup>5</sup>					Ano <sup>5</sup>

*Maltský dětský očkovací kalendář platný od 27. září 2010*

- <sup>1</sup> Podaná jako kombinovaná DTaP-IPV-Hib vakcína.
- <sup>2</sup> Podaná jako kombinovaná DTaP-IPV-Hib-HepB (hexavalentní vakcína) pouze v soukromém sektoru.
- <sup>3</sup> Primární schéma očkování HepB je podáno ve 12, 13 a 18 měsících ve veřejném sektoru dříve neočkovaným dětem.
- <sup>4</sup> Pouze pro ty, u nichž byl tuberkulin negativní (používá se purifikovaný proteinový derivát).
- <sup>5</sup> Podána jako kombinovaná dT-IPV vakcína.

#### Další poznámky

Vakcinace proti diftérii, tetanu a poliu je na Maltě zákonem stanoveným požadavkem.

Vakcína proti zarděnkám je rovněž podle zákona vyžadována, ale pouze pro dříve neočkované dívky mezi 10. a 13. rokem věku.



#### Historické změny

##### **Spalničky, příušnice a zarděnký:**

1982: První očkování na Maltě proti spalničkám.

1990: Zavedení MMR vakcíny do Národního očkovacího kalendáře Malty v 15 měsících věku.

1991: MMR očkování nabídnuto dětem ve věku 11-12 let ve všech školách.

2005: Věk pro druhou dávku MMR redukován na 8-9 let.

2010: Věk pro druhou dávku MMR redukován na 3-4 roky.

##### **Další vakcíny:**

2008: Oddělené očkování pro DTwP a Hib podávané do dvou oddělených míst se ve

veřejném sektoru změnilo na kombinovanou DTwP-Hib vakcínu.

2010 (září): Kombinovaná DTaP-IPV-Hib vakcína byla zavedena do národního očkovacího kalendáře. Ta nahradila preparáty obsahující celobuněčnou pertusi a živou perorální polio vakcínu.

Tento sumární kalendář je adaptován z Národního očkovacího kalendáře Malty, doporučeného Ministerstvem zdravotnictví, seniorů a komunitní péče.

MUDr. Pavel Kosina

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

*Vakcinologie 2012;6:90.*

**Dotaz 1:** Hradí zdravotní pojišťovny (ZP) u dospělých splenektomovaných očkování proti meningokoku a pneumokoku?

**Odpověď:** ZP očkování proti pneumokoku u splenektomovaných plošně nehradí, u části pojištěven lze pouze využít programy s příspěvky na očkování v rámci vybraných diagnóz. V případě meningokokových infekcí je částečná úhrada u monovalentních konjugovaných vakcín proti séro skupině C (např. NeisVac C), ale tetraivalentní vakcína proti ACYW135 je bez úhrady.

**Dotaz 2:** Naočkovala jsem 3letého chlapce jednou dávkou proti varicelle. Po třech měsících onemocněl varicellou jeho starší bratr. Oba byli po celou dobu onemocnění doma v blízkém kontaktu a očkovaný chlapec onemocněl. Je nutné podávat druhou dávku?

**Odpověď:** V daném případě lze předpokládat, že podaná první dávka zabránila vzniku onemocnění a následná přítomnost aktivní infekce v okolí zafungovala jako „booster“ dávka s posílením postvakcinační imunity. Očkování druhou dávkou z tohoto pohledu není nutné, ale zároveň nutno dodat, že ani případná aplikace by dítě nijak nepoškodila.

**Dotaz 3:** Očkovala jsem dítě vakcínou Priorix v 15. měsíci věku podle platného očkovacího kalendáře, ale v mezidobí, tj. cca za 2 měsíce, jeho starší sourozenec prodělal parotitidu. Mohu pokračovat v očkování druhou dávkou a v jakém odstupu?

**Odpověď:** V očkování je třeba pokračovat nehlédě na proběhlý kontakt s parotitidou tak, aby byla zajištěna dlouhodobá ochrana proti spalničkám a zarděnkám. Očkováním vakcínou s parotickou složkou nevystavujete dítě žádnému riziku, přestože bylo v kontaktu s nakažou „divokým“ virem. Očkování lze aplikovat dle platného schématu.

**Dotaz 4:** Jak zařadit očkování proti rotavirům u předčasně narozeného dítěte, když je rozočkováno Synagisem a dostává každý měsíc 1 dávku po dobu 6 měsíců?

**Odpověď:** Synagis je monoklonální protilátka proti RS viru. Pokud dítě splňuje věková kritéria pro aplikaci vakcíny proti rotavirům, je možné ji podat v podstatě kdykoli – přípravky se navzájem neovlivňují. Pro případné odlišení event. nežádoucí reakce je z praktického hlediska výhodné, ale nikoliv nezbytně nutné, ponechat několikadenní odstup.

**Dotaz 5:** V ordinaci mám dívku, t. č. 10letou, s Aicardi syndromem, má trvale mírné epileptické záchvaty, léčena Orfirilem a Timonilem, v minulosti očkováni pouze proti tetanu a poliomyelitidě. Může nyní dostat Boostrix polio?

**Odpověď:** U takto závažné diagnózy s trvalými epileptickými projevy je podání vakcíny Boostrix polio kontraindikováno. Možné je přeočkování proti samotnému tetanu ve 14 letech.

**Dotaz 6:** Mám v péči 6měsíčního kojence, dosud neočkovaného, na dvoukombinaci antiépileptik při základní dg. tuberózní skleróza. Kdy zahájít vakcinaci alespoň proti pneumokokům, event. hexavakcínou?

**Odpověď:** Pokud je alespoň tříměsíční bezzáchvatovité období, očkování proti pneumokokům je možné zahájit, stačí vzhledem k věku ve schématu 2+1. Aplikace hexavakcíny je vzhledem k základní diagnóze a sekundární epilepsii kontraindikována.

**Dotaz 7:** 14letá pacientka je jeden rok po onkologické léčbě. Aktuálně by měla mít 2. přeočkování proti klíšťové meningoencefalitidě (tj. celkem 5. dávka). Je možné pokračovat nebo je nutné celé očkování opakovat?

**Odpověď:** Rozsah léčby není v dotazu přesně specifikován. Jedná se o opakovanou revakcinaci proti klíšťové meningoencefalitidě, proto se jeví nejlepším řešením podat jednu posilující dávku a udělat kontrolu protilátek s měsíčním odstupem po vakcinaci.

**Dotaz 8:** Je možné dospělou zdravou osobu v jeden den očkovat dvěma vakcínami - proti klíšťové meningoencefalitidě a proti tetanu?

**Odpověď:** Z obecných principů očkování vychází stanovisko, že inaktivované vakcíny je možné podat současně s předpokladem stejné účinnosti a bezpečnosti bez vzájemného ovlivnění při podání do odlišných míst. Je to běžné u mnoha vakcín, kde je snaha o časný nástup ochrany. U vakcíny proti tetanu a proti klíšťové meningoencefalitidě není očkování obou vakcín současně obvykle „urgentní“ a lze tedy s ohledem na předpokládanou menší postvakcinační reakci preferovat oddělené podání. Je-li podání „urgentní“ např. při potřebě rychlého nástupu ochrany proti klíšťové meningoencefalitidě před cestou do endemických oblastí a zároveň je třeba nutně doplnit přeočkování proti tetanu, obě vakcíny současně podáváme.



# 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 bílý až téměř bílá suspenze. 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. **Stáří 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. Pořeba 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 intravaskulárně, 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 toxoidu 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 veškerá 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 intravaskulárně. Přípravek Menveo neposkytuje ochranu proti infekcím způsobeným jinými séro skupinami *N. meningitidis*, neobsaženým ve vakcíně. Jako je to u jakékoli vakcíny, požadovaný ochranný účinek nemusí být vyvolán u všech očkovaných osob (viz bod 5.1). Údaje o použitelnosti vakcíny pro postexpozici profylaxi 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 sliznice 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. Uzávěr stříkačky obsahuje 10 % suchý přírodní kaučuk. Ažkeli nebezpečí vzniku alergické reakce na latex je velmi nízké, zdravotnickým pracovníkům se doporučuje, aby zvdžili před podáním této vakcíny pacientům se známou anamnézou hypersenzitivitu vůči latexu poměr rizika a prospěchu. **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 četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klasifikací 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: zvráté. **Gastrointestinální poruchy:** Velmi časté: nevolnost. **Poruchy kůže a podkožní tkáně:** Časté: vyrážka. **Celkové 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



# CHRAŇTE SVÉ PACIENTY PROTI HEPATITIDĚ A ještě před nástupem do mateřské školy

sleva **20%**  
na **OBĚ DÁVKY** vakcíny  
**HAVRIX JUNIOR\***  
**1. 4. – 30. 6. 2012**

**POZOR:  
AKCE LETOS AŽ  
DO ČERVNA**

\* Sleva je poskytnuta na cenu očkovací látky na úrovni výrobce a je platná v období od 1. 4. do 30. 6. 2012 nebo do vyprodání zásob.

Nejvyšší výskyt hepatitidy A byl v roce 2011 u dětí do 4 let.<sup>1</sup>

Vhodná doba k informování rodičů o očkování je v momentě, kdy si přijdou pro potvrzení **Evidenčního listu pro dítě v mateřské škole.**



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

## Zkrácený Souhrn údajů o přípravku

**NÁZEV PŘÍPRAVKU:** Havrix<sup>TM</sup> 720 Junior Monodose. **KLINICKÉ ÚDAJE: Složení:** Vakcína Havrix<sup>TM</sup> 720 Junior Monodose je standardizována tak, aby se zabezpečil minimální obsah virového antigenu 720 jednotek (EL.U.) virového antigenu v dávce 0,5 ml. Havrix je vakcína proti hepatitidě A obsahující purifikovanou sterilní suspenzi formaldehydem inaktivovaného viru hepatitidy A. **Indikace:** Vakcína Havrix<sup>TM</sup> 720 Junior Monodose je určena pro aktivní imunizaci proti infekci virem hepatitidy A (HAV) pro věk 1–15 let. Vakcína je určena zvláště těm, kteří jsou vystaveni zvýšenému riziku nákazy nebo přenosu viru. Vakcína je indikována k použití i v případech, kdy je nutné zvládnout epidemii hepatitidy A. **Dávkování a způsob podání:** K primární imunizaci se intramuskulárně podává jedna dávka vakcíny Havrix<sup>TM</sup> 720 Junior Monodose. Ta vyvolá tvorbu anti-HAV protilátek, které stačí na ochranu proti hepatitidě A na dobu nejméně jednoho roku. **Havrix<sup>TM</sup> 720 Junior Monodose vyvolá ochranu proti hepatitidě A po 2 až 3 týdnech po očkování. K zabezpečení dlouhodobé ochrany (nejméně na dobu 25 let) se doporučuje podat posilovací dávku, a to kdykoli v době od 6 do 12 měsíců po první dávce. Posilovací dávka podaná se zpožděním až 5 let po první dávce vyvolává podobnou hladinu protilátek jako posilovací dávka podaná podle doporučeného schématu. Očekává se, že i v tomto případě bude ochrana přetrvávat nejméně 25 let po podání posilovací dávky.** Vakcína Havrix<sup>TM</sup> 720 Junior Monodose je určena pro intramuskulární aplikaci. Měla by se podat do deltoidní oblasti. Vakcína se v žádném případě nesmí podávat intravenózně! Vakcína se nemá podávat do gluteální oblasti, subkutánně ani intradermálně, protože v tomto případě nemusí vzniknout optimální imunitní odpověď. **Kontraindikace:** Vakcína nesmí být aplikována osobám se známou přecitlivělostí na kteroukoliv složku vakcíny nebo jedincům, u nichž se po předchozím očkování touto vakcínou projeví známky přecitlivělosti. Podobně jako u jiných vakcín i aplikace této vakcíny musí být odložena u osob trpících vážným akutním horečnatým onemocněním. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Stejně jako u každého jiného očkování musí být i při aplikaci vakcíny Havrix pro případ rozvoje anafylaxe okamžitě k dispozici odpovídající medikace (například adrenalin) a lékařská péče. Vzhledem k délce inkubační doby hepatitidy A je možné, že očkováná osoba by mohla být v průběhu vakcinace již virem hepatitidy A infikována. V takových případech není známo, chrání-li vakcína proti infekci. U hemodialyzovaných pacientů a u osob s poškozeným imunitním systémem se po jedné dávce nemusí docílit odpovídajícího titru anti-HAV protilátek. U těchto pacientů může být vhodná aplikace další dávky vakcíny. Havrix<sup>TM</sup> 720 Junior Monodose nezajišťují ochranu proti infekcím, které jsou způsobeny virem hepatitidy B, C a E, ani proti ostatním patogenům způsobujícím infekce jater. Vakcína může být podána HIV pozitivním osobám. Pacientům s trombocytopenií nebo poruchami krevní srážlivosti se musí vakcína podávat opatrně, neboť u nich po intramuskulární aplikaci může dojít ke krvácení. V případě, že ke krvácení došlo, má být přiložen na dobu nejméně 2 minut tlakový obvaz. Vakcína obsahuje stopová množství formaldehydu a neomycinu. Tyto látky mohou u citlivých osob vyvolat alergickou reakci. **Interakce:** Současné podání vakcíny Havrix s imunoglobuliny neovlivňuje poměr sérokonverze vůči Havrixu. Může však dojít ke snížení titru protilátek. Předběžné údaje týkající se současného podávání vakcíny Havrix s rekombinantní vakcínou proti hepatitidě B naznačují, že nedochází k vzájemné interferenci v imunitní odpovědi. Pokud je nutná současná vakcinace s jinými vakcínami, musí se různé přípravky aplikovat do různých míst. **Nežádoucí účinky:** Bezpečnostní profil je podložen daty získanými od více než 5300 subjektů. Mezi velmi časté nebo časté nežádoucí účinky patří: snížená chuť k jídlu, podrážděnost, bolest hlavy, ospalost, závrať, gastrointestinální symptomy (jako průjem, nevolnost, zvracení), bolest a zarudnutí v místě vpichu injekce, únava, otok v místě vpichu injekce, malátnost, horečka (37,5 °C), reakce v místě vpichu (jako je zatvrdnutí). **FARMACEUTICKÉ ÚDAJE: Inkompatibility:** Vakcína Havrix nesmí být smíchána s jinými vakcínami ani s imunoglobuliny v těže injekční stříkačce. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Vakcína musí být uchována při teplotě od +2 °C do +8 °C. Pokud vakcína zmrzne, musí být znehodnocena. Havrix je bílá opalescentní suspenze. Během uchování se může vytvořit jemná bílá usazenina s bezbarvým supernatantem. Před aplikací vakcíny je nutné obsah lahviček nebo stříkaček protřepat. Před použitím musí být vakcína vizuálně zkontrolována na přítomnost cizorodých částic a na vzhled. Jestliže vakcína nevyhovuje, je nutné ji vyřadit. **Druh obalu a velikost balení:** Havrix<sup>TM</sup> 720 Junior Monodose 1 × 0,5 ml v předplněné stříkačce. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** 59/690/96-C. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE:** 13. 11. 1996/7. 11. 2001. **DATUM REVIZE TEXTU:** 26. 5. 2010. Přípravek je vydáván na lékařský předpis a není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci o přípravku najdete v Souhrnu údajů o přípravku nebo se obraťte na zastoupení společnosti GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444, www.gsk.cz. Verze SPC je platná ke dni vydání materiálu (27. 1. 2012).

Reference: 1. SZÚ, EPIDAT: 2011.