

Počet IPO a úmrtí, ČR, 2008–2019,
Surveillance data

CELKOVÁ NEMOCNOST IPO
V ROCE 2019 DOSÁHLA
HODNOTY 4,5/100 000
OBYVATEL

Z OBSAHU

INVAZIVNÍ PNEUMOKOKOVÁ ONEMOCNĚNÍ – AKTUÁLNÍ EPIDEMIOLOGICKÁ SITUACE V ČESKÉ REPUBLICĚ

V roce 2019 bylo do surveillance databáze v České republice zařazeno celkem 483 případů invazivního pneumokokového onemocnění (IPO).

KAZUISTICKÁ SDĚLENÍ MENINGOKOKOVÝCH SEPSÍ

Nejohroženější skupinou IMO jsou děti do tří let a adolescenti a mladí dospělí. Včasné rozpoznání možné počínající IMO je zásadní pro adekvátní terapii, a tím i další prognózu nemocného.

CHŘÍPKA, JEJÍ ZÁVAŽNOST A VÝZNAM OČKOVÁNÍ

Ukazuje se, že reálné důsledky chřipkového onemocnění podle odhadů z 90. let 20. století byly významně podhodnoceny.

OTÁZKY A ODPOVĚDI Z PORADNY ČESKÉ VAKCINOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

Všeobecně vakcíny obsahující adjuvancia se aplikují intramuskulárně kvůli nižšímu riziku lokálních nežádoucích účinků při aplikaci touto cestou.



Vakcinologie

Vaccinology

Ročník (Volume) 14, 2020, číslo (Number) 3–4

Šéfredaktor (Editor-in-Chief)

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

Redakční rada (Editorial Board)

MUDr. Hana Cabrnchová, MBA
OSPDL, Praha
MUDr. Jitka Částková, CSc.
SZÚ, Praha
prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.
FVZ UO Hradec Králové
doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.
Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí
2. LF UK a FN Na Bulovce, Praha
prof. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.
Ústav epidemiologie LF UK, Plzeň
doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D.
FVZ UO Hradec Králové
prof. MUDr. Miroslav Šplího, DrSc.
FVZ UO Hradec Králové

Mezinárodní redakční rada (International Editorial Board)

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

Vědecký sekretář

prof. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.

Odpovědný redaktor

Mgr. Lukáš Malý

Vydavatel (Publisher)

EEZY Publishing, s.r.o.
www.eezy.cz

Grafika a technické zpracování (DTP)

Radek Koňářik

Korektury (Copy Editor)

Mgr. Lukáš Malý

Obchod

e-mail: obchod@eezy.cz

DISTRIBUCE (Distributed by)

SEND Předplatné, spol. s r.o., Ve Žlíbku 1800/77,
hala A3, 193 00 Praha 9
tel. 225 985 225, Mobil: 777 330 370
e-mail: mf@send.cz, www.send.cz

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

Tisk (Printed by)

GRAFOTECHNA PLUS, s. r. o.

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

Číslo bylo předáno do tisku 22. 3. 2021.

Časopis je indexován v Embase a Scopus.

Časopis je excerpován v Bibliographia Medica
Čechoslovaca.

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

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory
autorů jednotlivých článků.

Vydavatel a redakční rada nenesou odpovědnost
za obsah inzerátů ani jiných materiálů komerčního povahy.

Současně si redakce vyhrazuje právo na drobné
stylistické úpravy článků. Reprodukce obsahu je
povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

© EEZY Publishing, s.r.o., 2021

Evidenční číslo MK ČR: E 17165
ISSN 1802-3150

Vážení čtenáři, kolegyně a kolegové,

celý svět se potýká s novou a devastující pandemií onemocnění covid-19. Od druhé světové války jsme nezažili tolik úmrtí a drtivých dopadů spojených s přetížením zdravotnických systémů prakticky všech zemí, kolik jich způsobilo toto nové onemocnění. Opět se potvrdilo, jak silná je příroda, co dokáže jeden virus. Pokud se poslední dobou objeví nějaké nové infekční onemocnění, většinou se jedná o virového původce se zvířecím zdrojem nákazy, který se následně adaptuje na lidský organismus. Tak tomu také bylo v případě SARS-CoV-2.

Od začátku pandemie uplynulo něco málo přes jeden rok a svět už má k dispozici očkovací látku. Je to ukázka toho, jaké jsou možnosti současné moderní vakcinologie a že výzkum a vývoj prevence v podobě očkování je daleko efektivnější a rychlejší než léčba nemocných. Z více než 250 kandidátních vakcín byly v Evropě zaregistrovány za méně než rok od propuknutí pandemie již čtyři očkovací látky a další se v brzké době objeví. Díky pandemii se historicky vůbec poprvé podařilo zaregistrovat a začít v běžné praxi používat genové vakcíny třetí generace. Unikátní konstrukce vakcín s využitím mRNA a nanočásticových obalů nebo využití inzerce genů a rekombinantní technologie v podobě vektorových vakcín s sebou přinesly začátek nové éry očkování. Potvrdilo se, že bez očkování nelze získat nad pandemií kontrolu, ani ji zastavit.

V této nelehké době nesmíme ovšem zapomínat i na jiná onemocnění a na jiná očkování. Přestože praktičtí lékaři v maximální možné míře využívají distanční přístup k pacientovi s prvky telemedicíny, očkování distančně provádět nelze. Již byl zaznamenán pokles v počtu aplikovaných dávek vakcín proti tetanu, což může signalizovat zanedbávání ostatních očkování v době covidové. Jsem rád, že náš časopis přispívá odbornými a vědeckými výsledky, které jsou využitelné v každodenní očkovací praxi, a pomáhá je prezentovat.

Pandemie zasáhla i náš časopis. Nejprve přišly problémy se zpožděním ve vydávání jednotlivých čísel, pak problémy s insolvenční vydavatele a nutnost převedení titulu na novou společnost EEZY Publishing, s.r.o., která získala veškerá práva po zaniklé společnosti Mladá fronta, a.s., a bude pokračovat v tradici vydávání našeho odborného čtvrtletníku.

Přeji Vám za celou redakční radu časopisu příjemné a přínosné čtení tohoto dvojčísla.

Za redakční radu prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.

EDITORIAL 82**PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEWS)**

Invasivní pneumokoková onemocnění – Aktuální epidemiologická situace v České republice
 Invasive pneumococcal disease – Epidemiological situation update in the Czech Republic
Jana Kozáková, Zuzana Okonji 86

Nová doporučení pro očkování seniorů proti pneumokokovým infekcím
 Updated recommendations for pneumococcal vaccination in older adults
Igor Kohl 91

Očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním v České republice
 Vaccination against invasive meningococcal diseases in the Czech Republic
Pavla Křížová 95

**KAZUISTIKA (CASE REPORT)**

Kazuistická sdělení meningokokových sepsí
 Case reports of meningococcal sepsis
Josef Chmelař, Lucie Siráková, Petr Šmahel, Roman Chlábek 99

**NOVINKY VE VAKCINOLOGII (NEWS IN VACCINOLOGY)**

Projekt vývoje vakcíny a dalších terapeutických přístupů proti onemocnění covid-19
 na Emory University v Atlantě
 Project of vaccine development and other therapeutic approaches against
 covid-19 at Emory University in Atlanta
Vanda Boštíková 103

**KOMENTÁŘ (COMMENTARY)**

Chřipka, její závažnost a význam očkování
Jan Kynčl 105

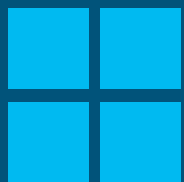
**DOPORUČENÍ (GUIDELINES)**

Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP k očkování proti chřipce
Česká vakcinologická společnost ČLS JEP 107

Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP k očkování proti covidu-19
Česká vakcinologická společnost ČLS JEP 109

**PORADNA (IMMUNIZATION COUNSELLING)**

Otázky a odpovědi z poradny České vakcinologické společnosti
Daniel Dražan 112



ZDRAVOTNICTVÍ 2022

odborná konference
pod záštitou předsedy vlády
a ministra zdravotnictví

16.–17. 9. 2021

Hotel Grandior Praha,
Na Poříčí 1052/42, Praha 1

Generální partner



Pořadatelé



Registrace od 15. 4. 2021
na www.uzs.cz

Invazivní pneumokoková onemocnění – Aktuální epidemiologická situace v České republice

Invasive pneumococcal disease – Epidemiological situation update in the Czech Republic

Jana Kozáková, Zuzana Okonji

Národní referenční laboratoř pro streptokokové nákazy, Státní zdravotní ústav

Souhrn:

V roce 2019 bylo do surveillance databáze v České republice zařazeno celkem 483 případů invazivního pneumokokového onemocnění (IPO). Celková nemocnost v roce 2019 dosáhla hodnoty 4,5/100 000 obyvatel. Zvýšila se hodnota věkově specifické nemocnosti u dětí pod jeden rok věku na 9,7/100 000 obyvatel i ve věkové skupině 1–4 roky na 4,4/100 000 obyvatel. Nejvíce případů IPO opět zůstává ve věkové skupině 65 let a starší s absolutním počtem 267 IPO a s nemocností 12,8/100 000 obyvatel.

Počet pacientů s IPO očkovaných pneumokokovými vakcínami byl 43. Evidujeme však pouze jeden případ onemocnění IPO u tříletého dítěte, které přestože bylo naočkované pneumokokovou vakcínou, onemocnělo sérotypem, který se v dané vakcíně vyskytuje.

Celková smrtnost na IPO se v roce 2019 udržela na hodnotě 18,0 %. Bylo hlášeno 87 úmrtí v souvislosti s průkazem *S. pneumoniae* v primárně sterilním prostředí. Nejvíce ve věkové skupině 65 let a starší – 57 úmrtí. V roce 2019 dochází k prudkému nárůstu úmrtí dětí mladších pěti let – tři úmrtí ve věkové skupině dětí mladších jednoho roku a dvě úmrtí u čtyřletých dětí. Nejčastěji nalezenými sérotypy *S. pneumoniae* v roce 2019 byly 3, 19A, 8 a 22F. Poprvé za dobu sledování v ČR byl určen sérotyp 5.

Klíčová slova: surveillance, invazivní pneumokokové onemocnění, nemocnost, smrtnost, sérotypy, pneumokokové vakcíny

Summary:

In 2019, 483 cases of invasive pneumococcal disease (IPD) were included in the surveillance database of the Czech Republic. The overall incidence of IPD in 2019 was 4.5/100 000 population. The age-specific incidence of IPD increased to 9.7/100 000 for children under one year of age and to 4.4/100 000 for children aged one to four years. The highest number of cases (267) was reported again in the age category 65 and over, with the incidence reaching 12.8/100 000.

43 cases occurred in persons pre-vaccinated with a pneumococcal vaccine. Interestingly, a case caused by a serotype included in a vaccine was recorded in a three-year-old child pre-vaccinated with a pneumococcal vaccine.

The overall case fatality rate of IPD remained unchanged, i.e. 18.0%. 87 deaths were associated with the detection of *S. pneumoniae* in normally sterile body sites. Most fatal cases (57) were reported in the age category 65 years and over. In 2019, a sharp rise in fatalities from IPD was observed in children under five years of age, i.e. three deaths in the category under one year of age and two deaths in four-year-olds.

The most commonly detected serotypes of *S. pneumoniae* in 2019 were 3, 19A, 8, and 22F. Serotype 5 was identified for the first time since the surveillance has been conducted in the Czech Republic.

Keywords: surveillance, invasive pneumococcal disease, incidence, fatality rate, serotype, pneumococcal vaccine

Vakcinologie 2020;14(3–4):86–90

Úvod

Od roku 2008 probíhá v České republice národní program surveillance invazivního pneumokokového onemocnění (IPO) – po celé období v souladu s Metodickým návodem surveillance IPO z roku 2008

a Vyhláškou č. 275/2010, příloha 21. Všechny případy zařazené do surveillance IPO splňují platnou evropskou i českou definici případu IPO: závažné onemocnění s laboratorním průkazem pneumokoka z klinického materiálu, který je za nor-

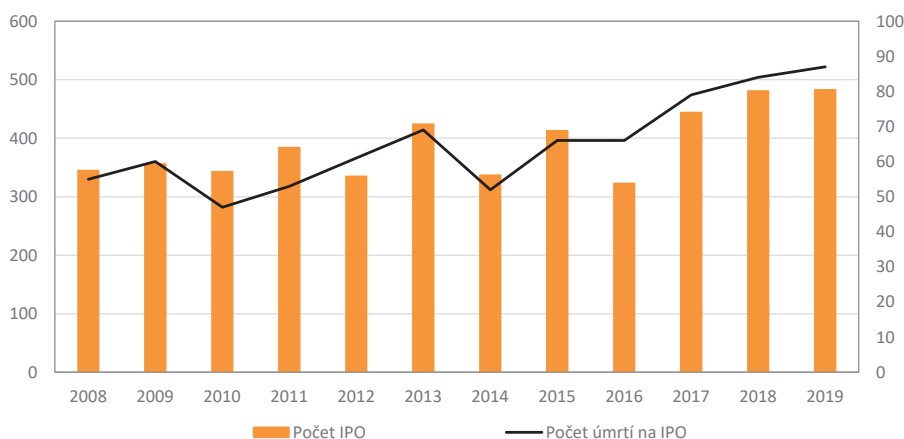
málních podmínek sterilní. Základní výstupy z této databáze jsou pravidelně zveřejňovány v časopise Zprávy Centra epidemiologie a mikrobiologie SZÚ Praha a informace jsou pravidelně aktualizovány na webových stránkách Národní referenční

laboratoře pro streptokokové nákazy (NRL). Připravovaná databáze surveillance IPO vzniká spojením dat laboratorních a dat Informačního systému infekční nemoci (ISIN).

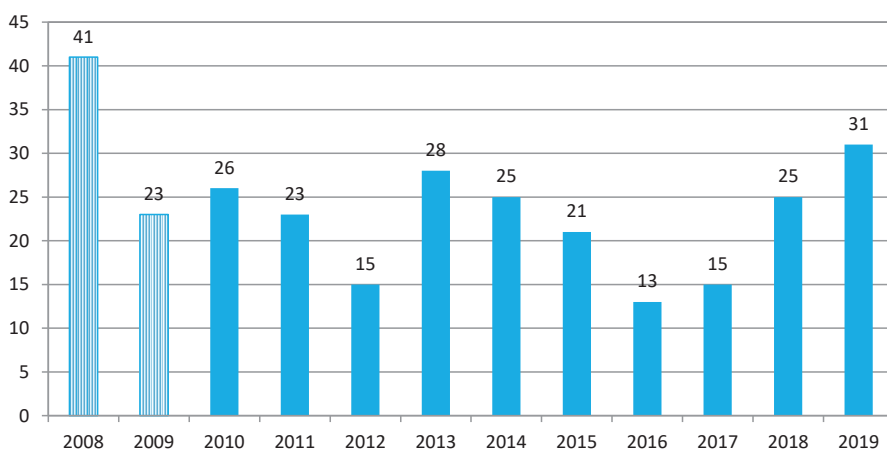
Zhodnocení problematiky

Jedinou účinnou prevencí závažného pneumokokového onemocnění je vakcinace. Od roku 2010 je v ČR zavedeno doporučené a hrazené očkování dětí pneumokokovými konjugovanými vakcínami (PCV10 + PCV13). Od roku 2018 došlo ke změně očkovacího schématu dávek na 2 + 1. Přesto dochází k poklesu proočkování dětí mladších pěti let. Ta byla v roce 2011 na hodnotě 81 % a postupně klesla až na hodnotu 63,4 % v roce 2018 (údaje z VZP). Od 1. ledna 2018 je očkování vakcínou PCV13 rozšířeno pro pacienty se zdravotní indikací a pro věkovou skupinu seniorů 65+ bez poplatku. V září 2020 se do ČR opět vrací PCV23 určená pro seniory 65+. A právě v této věkové skupině můžeme sledovat lehký vzestup počtu naočkovaných. V roce 2015 bylo naočkováno vakcínou PPV23 30 533 seniorů, v roce 2018 bylo vakcínou PCV13 naočkováno 123 048 seniorů (dle Národního registru hrazených zdravotních služeb) – obě vakcíny byly určeny pro seniory 65+ bez poplatku. Očkování proti pneumokokům je možné v průběhu celého roku. V případě seniorů 65+ lze toto očkování spojit s očkováním proti chřipce v podzimním období. Očkováním pneumokokovými vakcínami by se jistě v ČR přispělo ke snížení IPO ale i všech ostatních pneumokokových onemocnění.

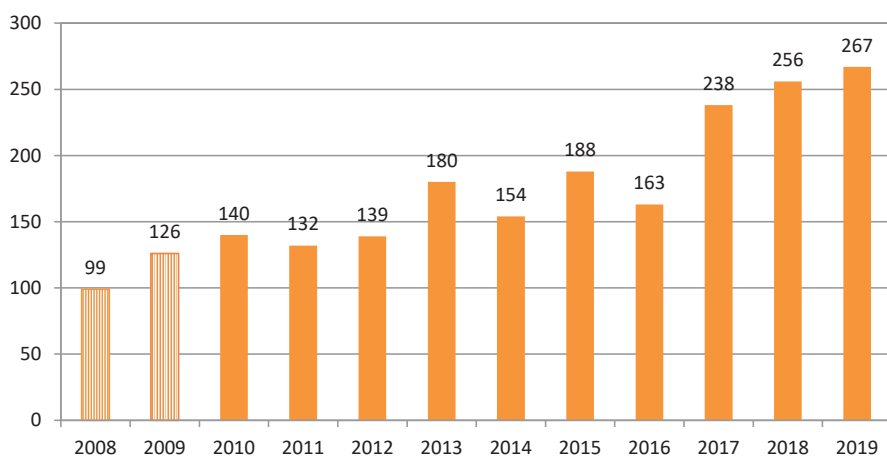
Rok 2019 byl třináctým rokem celorepublikového programu surveillance IPO a desátým rokem od zavedení hrazeného a doporučeného očkování dětí PCV. NRL prováděla kontrolu hlášení dat do ISIN. Byly dodatečně hlášeny údaje o vakcinaci – počtu dávek, termínu podání a šarži vakcíny. Zjištěné selhání vakcíny nahlásila NRL ve spolupráci s oddělením farmakovigilance na SÚKL. Sledování stavu očkování pneumokokovými vakcínami v roce 2019 ukázalo velmi malé množství naočkovaných pacientů s IPO ve všech věkových kategoriích. Z celkového počtu 483 IPO bylo naočkováno 43 pacientů. Z 31 IPO mladších pěti let bylo 12 očkováno. Zaznamenali jsme čtyři případy IPO naočkované ve věkové kategorii 5–9 let,



Graf 1 Počet IPO a úmrtí, ČR, 2008–2019, Surveillance data



Graf 2 Počet IPO u dětí mladších pěti let, ČR, 2008–2019, Surveillance data



Graf 3 Počet IPO u osob 65+, ČR, 2008–2019, Surveillance data

dva případy IPO ve věkové skupině 20–39 roků a čtyři případy IPO ve věkové kategorii 40–64. Zvýšil se počet naočkovaných pacientů s IPO 65+ (tab. 1).

V roce 2019 bylo do surveillance databáze zařazeno celkem 483 případů IPO. Ze

483 případů IPO bylo zasláno do NRL k typizaci 465 izolátů *S. pneumoniae* (96,3 %). Počet IPO od roku 2008 do roku 2019 zaznamenal nárůst ve všech věkových skupinách (z hodnoty 345 na hodnotu 483). Stejný trend je i ve věkové skupině

dětí mladších pěti let (z hodnoty 26 v roce 2010 na hodnotu 31 případů IPO v roce 2019) a u seniorů 65+ (z hodnoty 99 v roce 2008 na hodnotu 267 IPO v roce 2019). V roce 2019 jsme zařadili do databáze nejvyšší počet úmrtí na IPO – 87 případů (graf 1).

Celková nemocnost IPO v roce 2019 dosáhla hodnoty 4,5/100 000 obyvatel. Přestože byla na stejné hodnotě jako v roce 2018, hodnota věkově specifické nemocnosti u dětí mladších jednoho roku se zvýšila na hodnotu 9,7/100 000 obyvatel – tj. 11 případů IPO (v roce 2018 8,8/100 000 obyvatel, tj. 10 případů IPO) a ve věkové skupině 1–4 roky se dostala na hodnotu 4,4/100 000 obyvatel – tj.

20 případů IPO (v roce 2018 3,4/100 000 obyvatel, tj. 15 případů IPO). Nejvíce případů IPO opět zůstává ve věkové skupině 65+ s absolutním počtem 267 IPO a s nemocností 12,8/100 000 obyvatel. Nejnižší hodnoty nemocnosti byly v souladu s předchozími lety zjištěny u pacientů 10–39 let (tab. 1, graf 4).

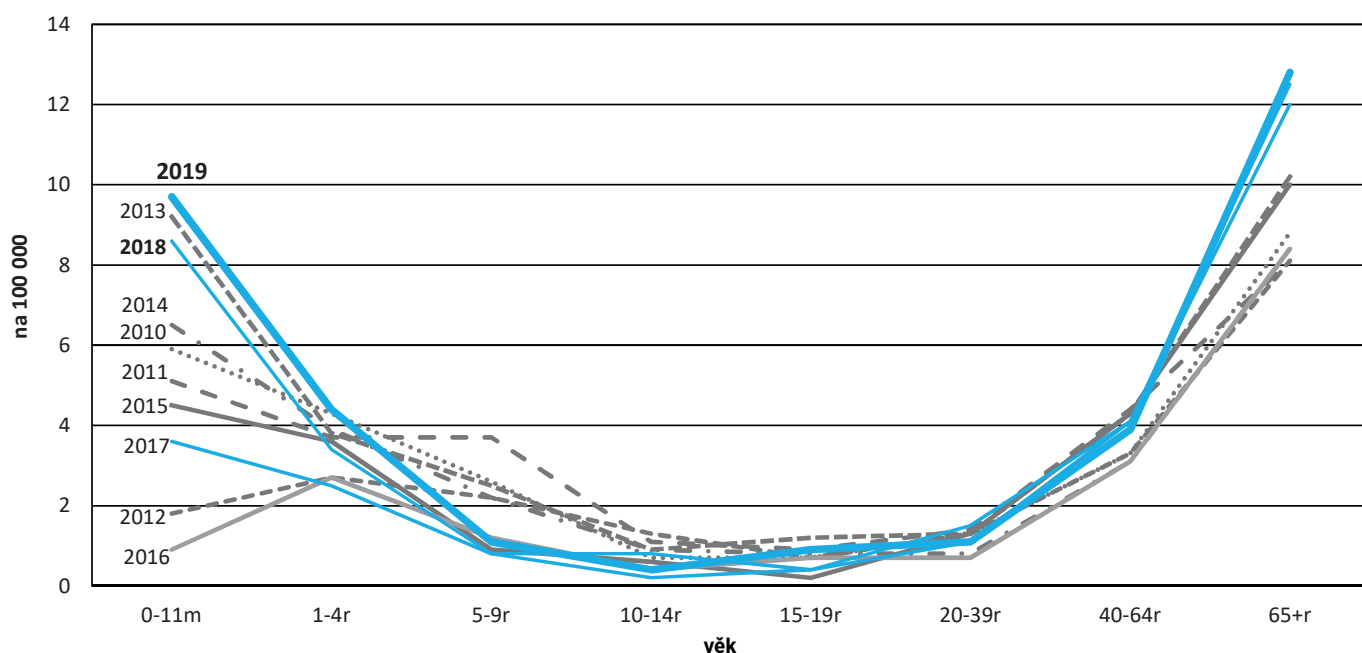
Graf 5 uvádí nejčastější zastoupení sérotypů způsobujících IPO v roce 2019. Sérotypy 3, 19A, 8 a 22F byly v roce 2019 zastoupeny nejčastěji. Poprvé za dobu sledování v ČR byl určen sérotyp 5, a to ve třech případech. Sérotyp 2 nebyl opětovně nalezen. Sérotyp 19A byl nejčastějším sérotypem u dětí mladších pěti let a sérotyp 3 u seniorů 65+.

Z 31 případů IPO (dětí mladší pěti let) bylo 18 způsobeno vakcinačními sérotypy, 10 nevakcinačními sérotypy a ve třech případech se nepodařilo sérotyp určit (tab. 2). Ve věkové skupině dětí 0–11 měsíců evidujeme sedm případů onemocnění sérotypem, který je zastoupen v pneumokokové konjugované vakcíně, ve věkové skupině 1–4 roky bylo 11 případů IPO se sérotypem obsaženým v pneumokokové konjugované vakcíně. Je nahlášeno jedno onemocnění IPO u tříletého dítěte, které přestože bylo naočkované pneumokokovou konjugovanou vakcínou ve schématu 3 + 1, onemocnělo sérotypem 19A, který se v dané vakcíně vyskytuje. V ostatních případech měly děti za sebou jen částečné očkování do začátku onemocnění (3 případy IPO). 21 seniorů 65+ bylo naočkováno. Sedm případů IPO vakcínou PPV23 a pět pacientů onemocnělo sérotypem, který je v této vakcíně přítomen (6C, 3-2x, 11A, 19A, 11A, 34). 14 pacientů 65+ bylo naočkováno vakcínou PCV13, u čtyř se určit sérotyp obsažený ve vakcíně (6B, 3, 19A-2x).

Podle variant polysacharidového obalu lze nyní určit 100 sérotypů této bakterie. Aktuálně používaná metodika určování izolátů v NRL rozlišuje 22 sérotypů a 20 séroscupin, které zahrnují 55 sérotypů, což znamená celkem 77 sérotypů. Od roku 2013 je sérotypizace kmenů *S. pneumoniae* prováděna v NRL i molekulární PCR metodou. Od roku 2014 je v NRL

Tab. 1 Invazivní pneumokokové onemocnění, ČR, 2019, Surveillance data

	Počet onemocnění	Počet očkovaných IPO	Nemocnost/100 000	Počet úmrtí	Smrtnost %
0-11 m	11	4	9,7	3	27,3
1-4 r	20	8	4,4	2	10,0
5-9 r	6	4	1,1	0	0
10-14 r	2	0	0,4	0	0
15-19 r	4	0	0,9	0	0
20-39 r	28	2	1,1	4	14,3
40-64 r	145	4	3,9	21	14,5
65+ r	267	21	12,8	57	21,3
Celkem	483	43	4,5	87	18,0



Graf 4 Věkově specifická nemocnost IPO, ČR, 2010–2019, Surveillance data

Tab. 2 Absolutní počty IPO, děti mladší pěti let, dle sérotypu a očkování, ČR, 2019, Surveillance data

sérotyp	0-11m	1r	2r	3r	4r	Celkem
3	4 - 2 Ne, 1 PCV10, 1 PCV13	1 Nd		2 PCV10		7
19A	3 - 2 Ne, 1 PCV10	2 Ne	1 Ne	1 PCV13	1 Ne	8
6B		1 Ne	1 Ne			2
14			1 Ne			1
10A					1 PCV13, 1 PCV10	2
22F				1 PCV10		1
15B	1 PCV13					1
21					1 PCV10	1
22A/F	1 Ne					1
23A		1 Ne				1
28F	1 Ne					1
23B			1 Nd			1
13				1 Ne		1
ND	1 Ne	1 Ne		1 PCV13		3
Celkem	11	6	4	6	4	31

sérotypy v PCV

úmrtí

Ne neočkováno

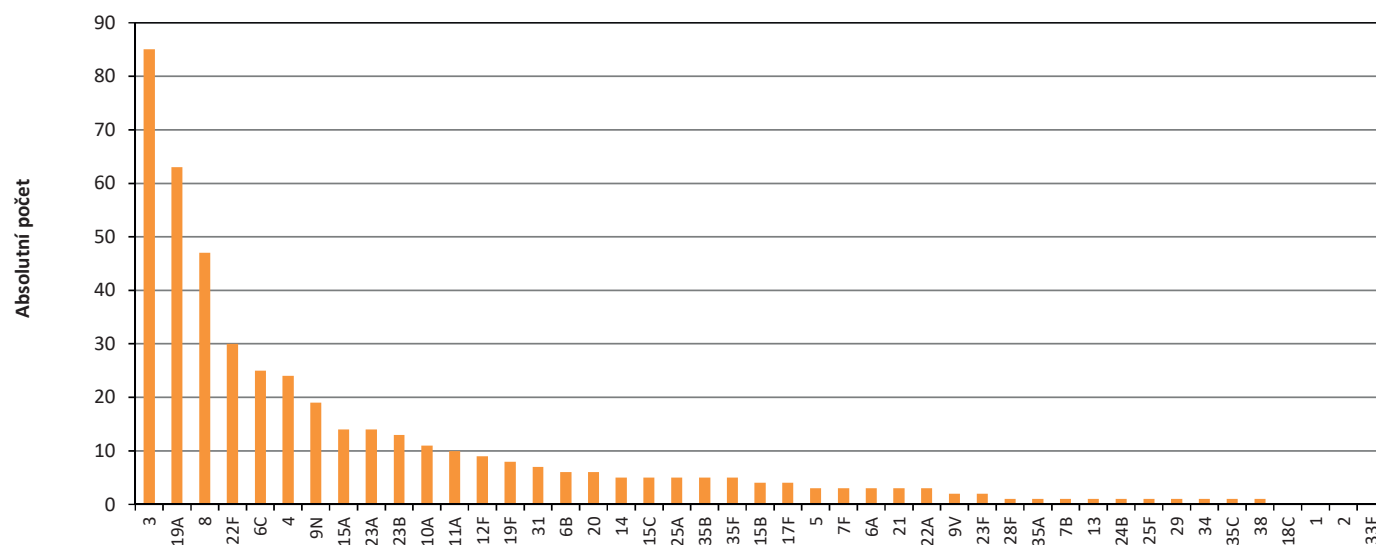
Nd nezjištěno

používána molekulární metoda real-time-PCR pro identifikaci a typizaci *S. pneumoniae* také z bezkultivačního klinického materiálu. Materiál lze doručit sedm dní v týdnu. Během několika hodin nahlásí NRL výsledek a následně určíme i sérotyp

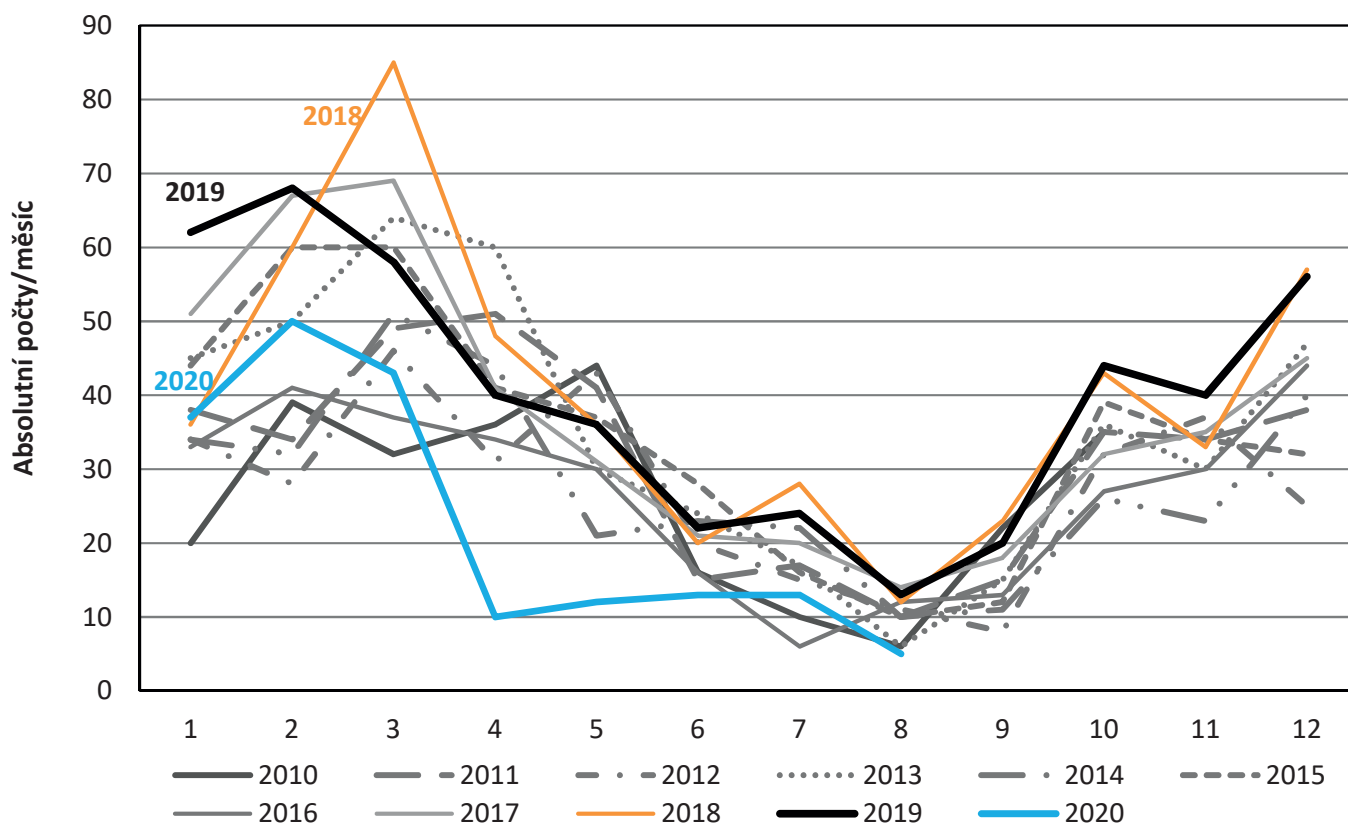
(bezplatně). Vyšetření z klinického materiálu pomáhá při verifikaci *S. pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* či *Haemophilus influenzae* především při negativní kultivaci. Navíc získáme i důležité údaje o sérotypu.

Podkladem účinné vakcinační strategie je provádění kvalitní surveillance IPO. Kvalita surveillance IPO je výrazně zlepšována zaváděním molekulární charakterizace izolátů *S. pneumoniae*. Od roku 2017 začala NRL pro streptokokové nákazy využívat metodu MLST pro vybrané izoláty *S. pneumoniae*. MLST neboli multilokusová sekvenční typizace poskytuje data o alelických variantách genů *S. pneumoniae* *aroE*, *gdh*, *gki*, *recP*, *spi*, *xpt*, *ddl*, na jejichž podkladu se určují ST, sekvenční typy. Díky sekvenčním datům lze charakterizovat izoláty detailněji, například z pohledu příbuznosti či virulence. Pro tyto účely byla vyzkoušena i metoda MLVA, která však nebude dále pro pneumokoky využívána. Nově zavedla NRL v roce 2018 u vybraných izolátů metodu sekvenace celého genomu (WGS). První výsledky z implementace této metody do molekulární surveillance IPO byly předloženy k publikování do časopisu *Epidemiologie, Mikrobiologie, Imunologie*.

Celková smrtnost IPO v roce 2019 je na stejné úrovni jako v roce 2018, tj. 18 %, celkově 87 případů úmrtí na IPO. Zůstává však na vysokých hodnotách po celou dobu provádění surveillance. Nejvíce ve věkové skupině 65+ (57 úmrtí, smrtnost 21,3 %). V roce 2019 dochází k prudkému nárůstu úmrtí dětí mladších pěti let na IPO – tři úmrtí ve věkové skupině dětí mladších jednoho roku a dvě úmrtí u čtyřletých dětí – čtyři děti nebyly očkovány PCV, jedno dítě bylo očkováno PCV10 – byl u něho zjištěn sérotyp, který se nevyskytuje



Graf 5 Zastoupení sérotypů IPO dle výskytu v roce 2019, ČR, Surveillance data



Graf 6 Sezónnost IPO, ČR, 2010–2020 (srpen), Surveillance data

v PCV10 (tab. 2). Je to o čtyři úmrtí více u dětí mladších pěti let než v roce 2018. Současně je tento počet úmrtí nejvyšší za celou dobu sledování od roku 2008 do roku 2019. Nejčastější sérotyp způsobující úmrtí byl sérotyp 3 (15 úmrtí, z toho 9 u pacientů 65+).

Sezónní distribuce ukazuje ve všech letech, kdy je IPO sledováno, nejvyšší počty případů v předjaří (březen) s následným postupným poklesem a dosažením minima v letních měsících, po nichž se počet IPO od podzimu postupně zvyšuje (graf 6). Sezónní výskyt IPO v roce 2019 koresponduje s celým obdobím sledování.

V roce 2020 se NRL zapojila do evropského projektu IRIS (Invasive Respiratory Infections Surveillance), který má monitorovat výskyt IPO v roce 2020 a jeho souvislost s koronavirovou pandemií. V souvislosti s výskytem nemoci covid-19 rapidně ubylo hlášených onemocnění IPO v České republice v roce 2020. Tato situace může mít mnoho příčin – domácí karanténa dětí i dospělých, absence

návštěv u lékařů, nadbytečné užívání ATB nebo nevyšetřování pneumokoků u pacientů. Tato pro všechny nová situace ovlivnila surveillance IPO v roce 2020 v ČR a pravděpodobně ovlivní monitorování pneumokokového invazivního onemocnění, které začalo od roku 2008. Na konci srpna 2020 bylo do databáze IPO v ČR zařazeno 183 případů na rozdíl od roku 2019 s počtem 323. Pokles IPO začal již v dubnu 2020.

Databáze IPO ČR je každoročně zasílána do ECDC TESSy – The European Surveillance System. NRL se zúčastňuje ECDC projektu IBD-Labnet a prochází mezinárodní kontrolou kvality (laboratorní diagnostika IPO a charakteristika pneumokoků, včetně molekulární detekce a typizace). Od roku 2012 je Česká republika zapojena do ECDC projektu SpIDnet: Assessing the impact of vaccination with conjugate vaccines on the epidemiology of IPD in Europe. V NRL probíhá výzkumný projekt Molekulární surveillance invazivního pneumokokového onemocnění v České republice, hodnocení

vakcinační strategie a doporučení k aktualizaci – AZV ČR, reg. č. 17-29256A, 2017–2020.

Závěr

Na základě výše uvedených skutečností byla získána validní a mezinárodně srovnatelná data, která umožňují mimo jiné i hodnocení vakcinační strategie v České republice.

Literatura:

1. Kozáková J, Okonji Z, Klímová M, Křížová P. Invazivní pneumokokové onemocnění v České republice v roce 2019. Zprávy CEM. SZÚ. 2020;29(6):246-252.

Korespondující autorka:

MUDr. Jana Kozáková

Státní zdravotní ústav

Šrobárova 49/48

100 00, Praha 10

Tel.: 267 082 260

E-mail: jana.kozakova@szu.cz

Nová doporučení pro očkování seniorů proti pneumokokovým infekcím

Updated recommendations for pneumococcal vaccination in older adults

Igor Kohl
Biovomed s.r.o.

Souhrn:

Incidence invazivních pneumokokových onemocnění je nejvyšší ve věkové kategorii 65 let a starších (v roce 2019 dosáhla v České republice četnosti 12,8/100 000 obyvatel). Vzhledem k nárůstu počtu pneumokokových infekcí a komplikací s nimi spojených s věkem je seniorům doporučováno rutinní očkování. U dospělých je k dispozici 23valentní polysacharidová pneumokoková vakcína a 13valentní konjugovaná vakcína. Dostupná data ukazují, že účinnost vakcín je v prevenci invazivních pneumokokových onemocnění u starších osob srovnatelná, ale 23valentní vakcína pokrývá výrazně větší podíl z hlášených identifikovaných sérotypů a zároveň vychází ekonomicky výhodněji než 13valentní vakcína. Stále více odborných společností jednotlivých zemí, včetně americké a německé odborné společnosti, proto nyní doporučuje očkovat osoby nad 65 let 23valentní vakcínou s výjimkou rizikových skupin.

Klíčová slova: doporučení, invazivní pneumokoková onemocnění, očkování, pneumokokové infekce, pneumokokové vakcíny, seniori

Summary:

Incidence of invasive pneumococcal diseases is highest among the group of people aged 65 years and older (the incidence reached 12.8/100,000 in 2019 in the Czech Republic). Considering the increase of the number of pneumococcal infections and related complications with the age, routine pneumococcal vaccination is recommended for the elderly. There are two pneumococcal vaccines available for adults – 23-valent polysaccharide vaccine and 13-valent conjugated vaccine. Available data show that the efficacy of both vaccines in prevention of invasive pneumococcal diseases in the elderly is similar, but the 23-valent vaccine covers distinctly greater proportion of the reported identified causative serotypes and has the economic advantage when compared with the 13-valent vaccine. Therefore, more national professional societies, including American and German professional societies, now recommend routine pneumococcal vaccination with the 23-valent vaccine in people older than 65 years, except for risk groups.

Keywords: recommendations, invasive pneumococcal disease, vaccination, pneumococcal infection, pneumococcal vaccines, older adults

Vakcinologie 2020;14(3-4):91-94

Úvod

V České republice je celková nemocnost invazivních pneumokokových onemocnění (IPO) nejvyšší ve skupině osob starších 65 let a za poslední roky dále narůstá (1). Očkování proti pneumokokům se stalo standardem ve většině vyspělých zemí světa. V současnosti jsou k dispozici dvě vakcíny schválené pro prevenci pneumokokových infekcí u dospělých: 23valentní pneumokoková polysacharidová vakcína (PPSV23) a 13valentní pneumokoková konjugovaná vakcína (PCV13) (2). PPSV23 obsahuje 12 sérotypů společných s PCV13 (1). Sérotyp 6A, který je obsažen v PCV13, ale není zahrnut v PPSV23, se dlouhodobě v ČR

vyskytuje pouze v menších jednotkách případů za rok (1). Dodatečných 11 sérotypů PPSV23 způsobuje v ČR dalších téměř 30 % IPO u dospělých ve věku ≥ 65 let (1).

Původní pneumokokové konjugované vakcíny byly indikovány pouze do pěti let věku. V roce 2011 byla indikace Prevenaru 13 (PCV13) rozšířena i na dospělé starší 50 let. Nyní je schváleno podávání od šesti týdnů věku bez dalších věkových omezení (3). U dospělých se v současnosti ve světě využívá častěji PPSV23 (4), která má ve srovnání s novější konjugovanou vakcínou širší pokrytí, ale o její účinnosti u imuno-kompromitovaných jedinců a osob nad 65 let se v poslední době často diskutovalo.

Americká poradní komise pro imunitní postupy (ACIP), německý Stálý výbor pro vakcinaci (STIKO), spolupracující odborníci z Ústavů veřejného zdravotnictví Norska, Švédska a Dánska (NIPH) a belgická Nejvyšší zdravotní rada (CSS) přistoupili k přezkoumání relevantních vědeckých důkazů o přínosu a rizicích podávání PCV13 a PPSV23 dospělým ve věku ≥ 65 let a k přehodnocení svých odborných doporučení (2, 5–7). Níže uvádím poslední data o incidenci IPO a proočkovanosti seniorů v ČR a souhrn nově aktualizovaných mezinárodních doporučených postupů očkování seniorů proti pneumokokům.

Epidemiologie v ČR

Dle posledních dat z roku 2019 byla celková nemocnost IPO v ČR 4,5/100 000 obyvatel, stejná jako v roce 2018. Nejvyšší incidence IPO byla zaznamenána ve věkové kategorii starších 65 let – 267 nahlášených případů s odpovídající četností 12,8/100 000 obyvatel. Nejvyšší smrtnost (21,3 %) byla rovněž pozorována u osob starších 65 let (1).

V ČR mezi sérotypy významně převažuje sérotyp 3. U seniorů jsou kromě sérotypu 3, který tvořil 20,0 % sérotypově určených případů v roce 2019, dalšími nejčastějšími sérotypy jsou 19A (14,9 %), 8 (7,8 %) a 22F (7,1 %), které všechny pokrývá PPSV23. Konjugovaná vakcína PCV13 pokrývá první dva nejčastější sérotypy 3 a 19A. Z hlediska absolutních čísel dle zjištěných sérotypů by v roce 2019 u osob starších 65 let PCV13 pokryla 110 hlášených případů IPO (43,1 % sérotypově určených IPO) a PPSV23 by pokryla 182 hlášených IPO (71,4 %). S ohledem pouze na sérotypy, které je možné pokrýt některou z dostupných vakcín, by v roce 2019 PPSV23 pokryla navíc 40,2 % IPO, které PCV13 nepokrývá. Tento podíl případů, které by pokryla PPSV23 oproti PCV13, zůstává posledních několik let stabilní (1).

Proočkovanost v ČR

Riziko onemocnění IPO a s ním spojených komplikací narůstá s věkem, proto se osobám nad 65 let věku doporučuje očkování proti pneumokokovým infekcím. Jestliže v minulosti byla nejvyšší nemocnost IPO opakovaně ve věkové skupině dětí do jednoho roku věku, v posledních letech se zásluhou zavedení plošného, doporučeného a plně hrazeného očkování proti IPO u malých dětí od dvou měsíců věku PCV13 v roce 2010 nejvyšší incidence i smrtnost IPO přesunula do věkové skupiny seniorů ve věku 65 let a více. Proto bylo rozhodnuto také o očkování osob této věkové skupiny. Od 1. září 2015 je v platnosti plná úhrada očkování proti pneumokokovým infekcím u všech osob nad 65 let věku pouze PCV13. Aplikuje se jen jedna dávka vakcíny – potřeba revakcinace nebyla dosud stanovena. K rozhodnutí o plné úhradě pouze PCV13 osobám ve věku 65 let a více v ČR došlo částečně i z důvodu, že na našem trhu již nebyla dostupná PPSV23 (12). Od září letošního roku je už na českém trhu opět dostupná PPSV23. S ohledem na nová data z posledních let,

kteřá ukázala, že imunogenita PPSV23 a PCV13 je téměř shodná (73% vs. 75%) (13, 14) a výhoda pokrytí širšího spektra sérotypů pneumokoků u PPSV23 je neměnou skutečností, národní autority mnoha států přistoupili k přehodnocování svých doporučení v prevenci IPO u dospělých. Lze důvodně předpokládat, že tato nová data a také skutečnost, že na českém trhu je opět dostupná PPSV23, jejíž použití by přineslo i významnou finanční úsporu, povedou k široké diskuzi odborníků ohledně možného přehodnocení doporučení v prevenci IPO u dospělé populace v ČR. Proočkovanost seniorů je však v ČR (jako i řadě dalších států) nízká, ačkoli mezi rokem 2017 a 2018 vzrostla (v období od roku 2010 do roku 2017, resp. 2018 bylo dle analýzy ÚZIS kumulativně očkováno 8,6 %, resp. 13,7 % seniorů [3]). U pneumokokových onemocnění se předpokládá kolektivní efekt očkování, kdy dostatečně vysoká proočkovanost dětské populace, která je nejčastějším zdrojem nákazy pro seniory, může vést k poklesu výskytu IPO (způsobených sérotypy pokrytých danou pneumokokovou vakcínou) u neočkovaných seniorů. V ČR tento efekt dosud nebyl popsán (8), nicméně proočkovanost dětské populace v roce 2017 činila pouze 66,9 % (3).

Podklady pro přezkoumání doporučených postupů očkování seniorů proti IPO

Na základě rozšíření registrace PCV13 na všechny věkové skupiny a nových dat o účinnosti PCV13 a PPSV23 z randomizovaných, kontrolovaných studií se odborníci zahraniční společnosti ACIP, STIKO a NIPH rozhodly přezkoumat vydaná doporučení pro očkování seniorů proti pneumokokovým infekcím. Od doporučení všeobecného očkování kojenců došlo také k snížení podílu sérotypů obsažených v konjugovaných vakcínách mezi všemi případy IPO nezávisle na věku (2, 5, 7). Naopak zavedení očkování PCV13 u osob starších 65 let mělo minimální dopad na výskyt IPO způsobených sérotypy PCV13 v této věkové skupině (2, 5). Snahou zahraničních odborných institucí bylo zhodnotit, u které z vakcín (nebo kombinace vakcín) bude dosaženo nejvyššího účinku proti sérotypům vyskytujícím se v daném věku i s ohledem na imunogenicitu vakcín ve vyšším věku a výskyt nežádoucích účinků.

Vakcínou s neširším spektrem účinnosti proti pneumokokovým sérotypům, které

v současné době způsobují problémy u seniorů, je 23valentní polysacharidová vakcína (PPSV23) (2, 6, 7). Ze závěrů zpráv odborných společností vyplývá, že PPSV23 a PCV13 jsou v prevenci IPO účinné na srovnatelné úrovni u všech dospělých, a to i u starších osob (2, 5). U obou vakcín byla pozorována obecně nižší účinnost s rostoucím věkem a u skupin s imunokompromitujícím onemocněním a komorbiditami (2, 5, 6). V otázce účinku při opakovaném očkování PPSV23 u dospělých byla novými studiemi vyvrácena hypotéza přetrvávající hyporeaktivity a byla prokázána imunogenita PPSV23 i u starších dospělých (5). Výskyt nežádoucích účinků byl vyšší při intervalu přeočkování kratším než pět let (5).

V rámci analýzy zdravotně ekonomických dopadů byly vakcíny srovnávány i podle předcházení hospitalizací a úmrtím. Z výsledků vyplývá, že PPSV23 může v porovnání s PCV13 celkově zabránit většímu počtu případů IPO a zároveň je třeba pro zabránění jedné hospitalizace nebo úmrtí očkovat výrazně nižší počet lidí (6). Postupné očkování PCV13 a PPSV23 zabránilo pouze malému počtu případů navíc za cenu vysoké ekonomické náročnosti (6). Protože se s věkem zvyšuje riziko onemocnění IPO, zvyšuje se s věkem také individuální a epidemiologický přínos očkování (5, 6). Ze závěrů zdravotně-ekonomických analýz vyplývá, že jak jednorázová aplikace PPSV23, tak revakcinace PPSV23 vychází ekonomicky výhodněji než PCV13 nebo kombinace PCV13 s PPSV23 při porovnání ceny za získaný rok života QALY (quality-adjusted life year) i dalších zdravotně-ekonomických ukazatelů (6).

Aktuální souhrn doporučení pro očkování seniorů proti IPO

Doporučení ACIP (5):

- Jedna dávka PPSV23 se rutinně doporučuje pro všechny dospělé ve věku ≥ 65 let.
- Vakcína PCV13 se již rutinně nedoporučuje pro všechny dospělé ≥ 65 let. Místo toho je třeba zavést sdílené klinické rozhodování pro dospělé ve věku ≥ 65 let, kteří nemají imunokompromitující onemocnění, únik mozkomíšního moku nebo kochleární implantát, kdy se za účasti pacienta posuzuje individuální riziko pacienta pro expozici sérotypům

PCV13 a riziko pneumokokového onemocnění podle přítomnosti dalších onemocnění. Pokud je rozhodnuto o podání PCV13, měla by být podána před PPSV23.

- Doporučené intervaly mezi pneumokokovými vakcínami zůstávají u dospělých bez imunokompromitujícího onemocnění, úniku mozkomíšního moku nebo kochleárního implantátu nezměněny (mezi pneumokokovými vakcínami uplyne ≥ 1 rok bez ohledu na pořadí, v jakém byly podány). PCV13 a PPSV23 se nesmí podávat současně.
- PCV13 v sérii s PPSV23 pro dospělé ve věku ≥ 19 let (včetně osob ve věku ≥ 65 let) s imunokompromitujícími onemocněními, úniky mozkomíšního moku nebo kochleárními implantáty.
- Dospělí ve věku ≥ 65 let, kterým byla podána dávka PPSV23 před dosažením věku 65 let, by měli dostat jednu dodatečnou dávku PPSV23 ve věku ≥ 65 let, nejméně pět let po předchozí dávce PPSV23.

Doporučení STIKO (6):

- PPSV23 se doporučuje pro všechny dospělé od 60 let. Opakovaná vakcinace PPSV23 v intervalu ≥ 6 let je indikována pouze u osob se zvýšeným rizikem závažného pneumokokového onemocnění.
- Specifická doporučení platí pro seniory, kteří patří do rizikových skupin buď z důvodu chronického onemocnění, nebo z důvodu zvýšené expozice v zaměstnání.
- Senioři, kteří již byli očkováni PCV13, by měli za 6–12 měsíců dostat vakcínu PPSV23, aby se rozšířilo pokrytí sérotypů.

Doporučení NIPH (2):

- PPSV23 i PCV13 jsou v prevenci IPO u starších pacientů srovnatelně účinné.
- PCV13 zřejmě poskytuje lepší ochranu než PPSV23 proti kmenům, které obsahují obě vakcíny.
- Jak PPSV23, tak PCV13 vykazovaly obecně nižší účinnost s rostoucím věkem, ve skupinách s komorbiditymi a u skupin s imunokompromitujícími onemocněními.
- Nízký podíl pacientů, kteří onemocní sérotypy obsaženými v PCV13, ukazuje na omezený potenciál prevence očkováním dospělých PCV13.

Aktualizovaná doporučení CSS (7):

- PCV13 následovaná PPV23 je rutinně doporučena pro dospělé ve věku 65 až 85 let bez komorbidit a vyjma rizikových skupin. Doporučený interval mezi vakcínami je alespoň jeden rok.
- Alternativním očkovacím schématem je aplikace pouze PPV23 u zdravých a nerizikových seniorů ve věku 65 až 85 let – je doporučeno vždy zvolit PPV23 pro dosažení vyšší míry protekce vzhledem k poklesu podílu případů způsobených sérotypy v PCV13.
- Pro dospělé ve věku 50 až 85 let je doporučena primovakcinace PCV13 následovaná PPV23 s doporučeným intervalem mezi vakcínami alespoň osm týdnů. Pro tyto osoby je doporučena revakcinace PPV23 po pěti letech, s opakovanou revakcinací každých pět let u osob s těžkou komorbiditou.
- V případě očkování PCV13 je doporučeno vždy následně očkovat i PPV23, aby se rozšířila účinnost očkování i na sérotypy zahrnuté v PCV23, ale ne v PCV13.

Odborné doporučení očkovat osoby starší 65 let PPSV23 platí kromě výše zmíněného Německa a Spojených států také ve Velké Británii, Švédsku, Norsku, Španělsku, Holandsku, Irsku, Maďarsku a v dalších evropských zemích (4). Mimo Evropu platí toto odborné doporučení například také v Kanadě (9). Doporučení očkovat seniory pouze PCV13 platí na Slovensku a v Polsku. Ve Finsku se odborná doporučení nepřiklání pouze k jedné variantě a umožňují očkovat seniory buď PCV13, nebo PPSV23 (4).

V ČR je u osob nad 65 let věku dle stanoviska České vakcinologické společnosti ČLS JEP z roku 2012 doporučena aplikace jedné dávky PCV13 následována aplikací jedné dávky PPSV23 (10, 11). U osob v minulosti očkových PPSV23 se doporučuje přeočkování aplikací jedné dávky PCV13, a to po pěti letech od předchozí aplikace PPSV23 (10). Podobný model postupného očkování oběma vakcínami u osob nad 65 let věku nebo i dříve je doporučován kromě Belgie a ČR i v dalších zemích EU, jako je Itálie, Řecko, Lucembursko a Slovinsko (4).

Závěr

Vzhledem k vysoké nemocnosti a smrtnosti IPO u seniorů je třeba hledat

efektivní preventivní opatření v této věkové skupině i s ohledem na aktuální rozložení sérotypů v ČR. Účinnost dostupných vakcín PPSV23 a PCV13 s ohledem na prevenci IPO u starších osob je srovnatelná (2, 5, 6). Dostupná data však ukazují, že necelých 45 % osob starších 65 let s IPO onemocní sérotypy zahrnutými v PCV13 v porovnání s PPSV23, která pokrývá přes 70 % hlášených případů (1). Dá se tedy předpokládat omezený potenciál prevence plynoucího z očkování seniorů PCV13. Zároveň je z odborných závěrů patrné, že PPSV23 vychází při porovnání různých zdravotně-ekonomických ukazatelů jednoznačně ekonomicky výhodněji než PCV13, a to jak při jednorázové, tak opakované vakcinaci (6). Na základě nově získaných dat o účinnosti a bezpečnosti obou vakcín byly proto doporučené postupy pro očkování seniorů proti IPO aktualizovány, přičemž americké a německé odborné společnosti se nyní přiklání k rutinnímu očkování seniorů PPSV23 s výjimkou rizikových skupin (5, 6).

Literatura:

1. Kozáková J, Okonji Z, Klímová M, Křížová P. Invazivní pneumokokové onemocnění v České republice v roce 2019. Zprávy centra epidemiologie a mikrobiologie. Praha: SZÚ, 2020;29(6):246-252.
2. Winje BA, Berild J, Vestreheim DF, Denison E, Lepp T, Roth A, et al. Efficacy and effectiveness of pneumococcal vaccination in elderly – an update of the literature. Report 2019. Oslo: Norwegian Institute of Public Health, 2019.
3. Dušek L. Aktuální data Národního zdravotnického informačního systému. XV. Hradecké vakcinologické dny 3.–5. 10. 2019. Dostupné z: <https://www.vakcinace.eu/data/files/hradeckevakcinologickedny2019/9.pdf> [cit. 10. 8. 2020].
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine Scheduler Pneumococcal Disease: Recommended vaccinations [online]. 2020 [cit. 10. 8. 2020]. Dostupné z: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=25&SelectedCountryIdByDisease=-1>.
5. Matanock A, Lee G, Gierke R, Kobayashi M, Leidner A, Pilišvili T. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥ 65 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019;68:1069-1075.
6. Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Wichman O, Glodny S, Hummers-Pradier E, et al. Background paper to the updated pneumococcal vaccination recommendation for older adults in Germany. Bundesgesundheitsbl. 2016;59:1623-1657.
7. Securite de la Chaine Alimentaire et Environnement. Avis 9562 – Vaccination antipneumococcique adultes. Conseil Supérieur de la Santé. Sante Publique [online]. 2020 [cit. 10. 8. 2020]. Dostupné z: <https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/>

fields/fpshealth_theme_file/css_9562_fiche_vaccination_antipneumococciue_vweb.pdf.

8. Chlíbek R. Doporučená očkování seniorů. *Remedia*. 2019;29(1):43-51.

9. National Advisory Committee on Immunization. An Advisory Committee Statement: Update on the use of pneumococcal vaccines in adults 65 years of age and older – A Public Health Perspective. *Public Health Agency of Canada* [online]. 2018 [cit. 10. 8. 2020]. Dostupné z: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/update-on-the-use-of-pneumococcal-vaccines-in-adult.html>.

10. Česká vakcinologická společnost ČLS JEP. Doporučení České vakcinologické společnosti pro pneumokokovou vakcinaci v dospělosti. 2012. Dostupné z: https://www.vakcinace.eu/data/files/doporučeníproneumovakcinacivdospelosti_2012final.pdf [cit. 10. 8. 2020].

11. Chlíbek R. Pneumokoková vakcinace aneb od dětí k dospělým. XI. Hradecké vakcinologické dny 1.–3.10.2015. Dostupné z: https://www.vakcinace.eu/data/files/prezentace_hradecke_dny/2015/pro-ockujici-lekare-a-studenty/chlibek-r-pneumokokova-vakcinace-aneb-od-deti-k-dospelym.pdf [cit. 10. 8. 2020]

12. Prymula R. Očkování proti pneumokokovým onemocněním. In: Chlíbek R, et al. Očkování dospělých, druhé, přepracované a doplněné vydání. Praha: Mladá fronta, 2019.

13. Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, et al. Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against Pneumococcal Disease in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2017;12(1).

14. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide Conjugate Vaccine against

Pneumococcal Pneumonia in Adults. *NEJM*. 2015;372:1114-1125.

Korespondující autor:

doc. MUDr. Igor Kohl, CSc.

Biovomed s.r.o.

Konviktská 291/24,

110 00, Praha 1 – Staré Město

Tel.: 602 277 832

E-mail: igor.kohl@seznam.cz

Očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním v České republice

Vaccination against invasive meningococcal diseases in the Czech Republic

Pavla Křížová

Národní referenční laboratoř pro meningokoková onemocnění, Centrum epidemiologie a mikrobiologie,
Státní zdravotní ústav

Souhrn:

Invazivní meningokokové onemocnění patří mezi nejzávažnější infekční onemocnění s vysokou smrtností a vysokým procentem celoživotních následků u přeživších. Nejlepší prevencí tohoto onemocnění je očkování, k němuž musí být v každé zemi použity vhodné vakcíny, které pokrývají meningokoky působící zde invazivní onemocnění. Vakcinační strategie má být v každé zemi podložena epidemiologickými daty. V České republice jsou surveillance data invazivního meningokokového onemocnění k dispozici od roku 1993 a jsou mezinárodně srovnatelná. K nejohroženějším věkovým skupinám u nás patří nejmenší děti mladší jednoho roku, malé děti a adolescenti. V současné době jsou v České republice dostupné meningokokové vakcíny proti séro skupinám A, C, W, Y a proti séro skupině B. Česká vakcinologická společnost ČLS JEP ve spolupráci s Národní referenční laboratoř pro meningokokové nákazy připravuje od roku 2014 Doporučení pro očkování proti meningokokovému onemocnění, která jsou průběžně aktualizována (poslední aktualizace je k 1. 6. 2020) a již řadu let doporučují k očkování proti meningokokovému onemocnění kombinaci tetra vakcíny A,C,W,Y a vakcíny proti séro skupině B. Dále Česká vakcinologická společnost ČLS JEP ve spolupráci s Národní referenční laboratoř pro meningokokové nákazy předkládá podklady k úpravě legislativy o očkování. Od 1. 1. 2018 je hrazeno očkování proti invazivním meningokokovým infekcím u pojištěnců se zdravotními indikacemi. Od 1. 5. 2020 je očkování malých dětí proti invazivnímu meningokokovému onemocnění zařazeno mezi hrazená očkování.

Klíčová slova: invazivní meningokokové onemocnění, meningokokové vakcíny, doporučené očkování, hrazené očkování

Summary:

Invasive meningococcal disease is one of the most serious infectious diseases with a high case fatality rate and a high percentage of lifelong sequelae in survivors. The best prevention of this disease is vaccination, for which appropriate vaccines must be used in each country to cover meningococci causing the invasive disease. The vaccination strategy should be based on epidemiological data in each country. In the Czech Republic, surveillance data for invasive meningococcal disease have been available since 1993 and are internationally comparable. The youngest children under one year of age, young children and adolescents are among the most endangered age groups in our country. Meningococcal vaccines against serogroups A, C, W, Y and against serogroup B are currently available in the Czech Republic. The Czech Vaccinology Society of the Czech Medical Association JEP, in cooperation with the National Reference Laboratory for Meningococcal Diseases, has been preparing Recommendations for Meningococcal Disease Vaccination that are continuously updated (the last update was 1st June, 2020) and have been recommending a combination of tetravalent vaccines A, C, W, Y and serogroup B vaccine for vaccination against meningococcal disease for many years. Furthermore, the Czech Vaccinological Society of the Czech Medical Association JEP in cooperation with the National Reference laboratories for meningococcal diseases submits documents for the amendment of vaccination legislation. Since 1. 1. 2018 vaccination against invasive meningococcal infections in insured persons with medical indications is covered. Since 1st May 2020, vaccination of young children against invasive meningococcal disease is included among the covered vaccinations.

Keywords: invasive meningococcal disease, meningococcal vaccines, recommended vaccination, covered vaccination

Úvod

Invazivní meningokokové onemocnění (IMO) patří i v době pokroku medicíny mezi nejzávažnější infekční onemocnění s vysokou smrtností a vysokým procentem devastujících celoživotních následků u přeživších, které změni život nejen pacientů, ale i jejich rodin. Ve světě je zaznamenáno ročně více než milion případů onemocnění IMO s průměrnou smrtností 10–20 %, která však může dosáhnout až 40 % u IMO vyvolaném hypervirulentními klony meningokoka (1–4). Zákeřnost tohoto onemocnění spočívá kromě jiného i v rychlosti rozvoje závažného klinického stavu, kdy během několika hodin z plného zdraví může být pacient ohrožen na životě. Pacienti, kteří přežili IMO, jsou až ve 20 % postiženi celoživotními následky (4, 5). K nejohroženějším věkovým skupinám patří nejmenší děti mladší jednoho roku, malé děti a adolescenti.

Odborníci se shodují v tom, že vzhledem k vysoké smrtnosti IMO a vysokému procentu celoživotních následků u přeživších je nezbytné proti tomuto onemocnění očkovat. Přitom rozhodování o plošné vakcinaci proti IMO je někdy obtížné vzhledem k tomu, že nemocnost IMO není nejpalčivějším problémem tohoto onemocnění a v některých zemích se pohybuje na nízkých hodnotách. V řadě zemích však byly tyto nízké hodnoty dosaženy právě díky zavedení plošného očkování proti IMO a hodnocení vlivu této plošné vakcinace na snížení nemocnosti IMO je dostupné v řadě publikací. Strategie zavádění očkování proti IMO je v jednotlivých zemích různá (6, 7).

K očkování proti IMO musí být v každé zemi použity vhodné vakcíny, které pokrývají meningokoky působící zde IMO. Posuzování vhodnosti vyvinutých meningokokových vakcín v dané zemi je jednou z důležitých úloh národních referenčních meningokokových laboratoří, jejichž síť je mezinárodní a jež spojují své úsilí při hodnocení nových vakcín. Česká Národní referenční laboratoř pro meningokokové nákazy (NRL) se zúčastnila řady mezinárodních studií, které hodnotily nově vyvíjené vakcíny proti IMO (8–12).

Vývoj meningokokových vakcín

Na základě antigenní odlišnosti polysacharidového pouzdra *Neisseria meningitidis* jsou definovány sérologické skupiny, z nichž šest působí celosvětově většinu

případů IMO: A, B, C, W, X, Y. Vývoj meningokokových vakcín má dlouhou historii, a přesto stále není k dispozici univerzální vakcína, která by ochránila proti všem meningokokům. V současné době jsou celosvětově registrovány vakcíny proti séro skupinám A, C, W, Y a B. Vakcína proti séro skupině X je ve vývoji (13).

Nejdříve byly v šedesátých letech minulého století vyvinuty polysacharidové vakcíny z pouzdra *N. meningitidis* – počátku monovakcíny A a C, dále bivakcíny A + C a posléze tetra vakcíny A, C, W, Y. Nevýhodou polysacharidových vakcín však bylo, že vyvolávaly pouze krátkodobou imunitní odpověď, nebyl u nich pozorován booster efekt po přeočkování a nebyly účinné u malých dětí mladších dvou let. Tyto nevýhody byly překonány konjugovanými vakcínami, kde polysacharid pouzdra meningokoka je konjugován na proteinový nosič, čímž dochází ke zvýšení a prodloužení protilátkové odpovědi, funguje booster efekt po přeočkování a vakcíny vyvolávají protilátkovou odpověď i u dětí mladších dvou let. Nejdříve byly vyvinuty konjugované vakcíny proti séro skupině C, které byly poprvé použity ve Velké Británii v roce 1999 v rozsáhlé vakcinační kampani (14) a následně v řadě dalších zemí. Na počátku tohoto století byla vyvinuta konjugovaná trivakcína A, C, W (použitá k vakcinační kampani v Rwandě) a posléze konjugované tetra vakcíny A, C, W, Y. Evropskou lékovou agenturou jsou registrovány dvě konjugované tetravalentní vakcíny: MenACWY-TT a MenACWY-CRM.

Proti séro skupině B se nepodařilo vyvinout polysacharidovou vakcínu, a tudíž ani konjugovanou polysacharidovou vakcínu. První vakcíny proti *N. meningitidis* B byly proteinové a vznikly extrakcí nekapsulárních antigenů (porinů) z buněčné stěny *N. meningitidis* B (15–17). Tyto „porin-based“ vakcíny však působily pouze proti odpovídajícímu epidemickému meningokoku B v dané zemi a byly použity například v Norsku, na Kubě a v Chile (18–21).

Nová metodologie vývoje vakcín proti meningokoku B (vakcín MenB) byla zahájena sekvenací celého genomu *N. meningitidis* B, díky níž byly identifikovány geny kódující antigeny potenciálně použitelné pro širokospektrou vakcínu, která by vyvolávala tvorbu bakteriálních protilátek vůči heterogenní populaci meningokoků séro skupiny B. Evropskou lékovou agenturou jsou registrovány dvě rekombinantní

vakcíny MenB: MenB-4C a MenB-FHbp. Vakcína MenB-4C obsahuje čtyři antigeny: FHbp (Factor H binding protein) – non-lipidovanou formu podčeledi B; NHBA (Neisseria Heparin Binding Antigen); NadA (Neisserial adhesin A); OMP (Outer Membrane Protein) – PorA P1.4. Vakcína MenB-FHbp obsahuje FHbp (Factor H binding protein) – lipidovanou formu podčeledi A i B (22, 23).

V současné době jsou tedy v České republice dostupné meningokokové vakcíny proti séro skupinám A, C, W, Y a proti séro skupině B.

Epidemiologická situace IMO v České republice

Strategie vakcinace musí být podložena daty ve vztahu k dostupným vakcínám a k epidemiologické situaci IMO. Přesná epidemiologická data IMO v České republice poskytuje program surveillance IMO, zahájený NRL v roce 1993, jehož výsledky jsou každoročně publikovány ve Zprávách Centra epidemiologie a mikrobiologie (24). Data surveillance IMO propojují NRL data s daty hlášení infekčních nemocí (EPIDAT/ISIN), s vyloučením duplicit. Surveillance data zahrnují i molekulární charakteristiku meningokoků: Multi Locus Sequence Typing (MLST) a Whole Genome Sequencing (WGS). Data molekulární surveillance IMO poskytují informace o šíření hypervirulentních klonálních komplexů v České republice a o pokrytí českých meningokoků novými vakcínami MenB (25–27). Data surveillance IMO v České republice jsou validní, konzistentní již 27 let a jsou mezinárodně srovnatelná.

Epidemiologická situace IMO v České republice je každoročně publikována ve Zprávách Centra epidemiologie a mikrobiologie a tyto články jsou spolu s dalšími našimi publikacemi dostupné na webu NRL <http://www.szu.cz/nrl-pro-meningokokove-nakazy-publikace>. V publikacích ve Zprávách Centra epidemiologie a mikrobiologie čtenáři naleznou detailní popis vývoje epidemiologické situace IMO v České republice a komentáře k aktuální vakcinační strategii. Publikace z roku 2020 (24) uvádí data k roku 2019: Věkově specifická nemocnost IMO dětí mladších jednoho roku se v České republice dlouhodobě drží na vysokých hodnotách, druhou a třetí rizikovou skupinou jsou adolescenti ve věku 15–19 roků a děti ve věku 1–4 roky. Specifická věková nemocnost IMO

způsobených séroskupinou B je nejvyšší ve věkové skupině 0–11 měsíců, následovaná věkovou skupinou 1–4 roky a věkovou skupinou 15–19 roků. Za období 2003–2020 se u dětí mladších dvou let vyskytovalo více než 70 % invazivních meningokokových onemocnění způsobených séroskupinou B u dětí do 11 měsíců věku. Specifická věková nemocnost IMO způsobených séroskupinami A, C, W, Y je rovněž nejvyšší ve věkové skupině 0–11 měsíců, následovaná věkovou skupinou 15–19 roků a věkovou skupinou 1–4 roky. Během celého období surveillance převažují IMO způsobené séroskupinou B, s výjimkou období 1994–1998, kdy prevalovala séroskupina C. Křivky séroskupiny B a C se za 27leté období surveillance IMO v České republice pětkrát překřížily a v recentním období nabývá tato výměna pozic B versus C na dynamice. NRL provádí klonální analýzu všech izolátů z IMO, které jsou do NRL zaslány v rámci referenční činnosti a metodou WGS u vybraných meningokoků v rámci řešení výzkumných projektů. Za období 1993–2020 byla ve většině roků zjištěna převaha hypervirulentního klonálního komplexu cc11 *N. meningitidis* C a od roku 2015 je zaznamenán jeho opětovný vzestup. Populace *N. meningitidis* B je velmi heterogenní, nejčastěji je zjišťováno pět hypervirulentních klonálních komplexů (cc18, cc32, cc41/44, cc269 a cc213), z nichž žádný není dominantní. Molekulární charakterizace izolátů z IMO ukazuje na dobré pokrytí vakcínami MenB u meningokoků B i u non-B (25–27). V posledních letech je v České republice také zaznamenán vzestup séroskupin W a Y, které způsobují zvýšenou smrtelnost IMO ve světě i v Evropě (28).

Strategie očkování proti IMO v České republice

Česká vakcinologická společnost ČLS JEP (ČVS) ve spolupráci s NRL připravuje od roku 2014 Doporučení pro očkování proti meningokokovému onemocnění, která jsou průběžně aktualizována a předkládá podklady k úpravě legislativy o očkování proti IMO.

Od 1. ledna 2018 je dle Zákona 48/1997 o veřejném zdravotním pojištění § 30 hrazeno očkování proti invazivnímu meningokokovému infekcím, pneumokokovým infekcím, invazivnímu onemocnění vyvolanému původcem *Haemophilus influenzae* typ b a proti chřipce, a to u pojištěnců

s porušenou nebo zaniklou funkcí sleziny (hyposplenismus nebo asplenie), pojištěnců po autologní nebo allogenní transplantaci kmenových hemopoetických buněk, pojištěnců se závažnými primárními nebo sekundárními imunodeficity, které vyžadují dispenzarizaci na specializovaném pracovišti, nebo u pojištěnců po prodělané invazivní meningokokové nebo invazivní pneumokokové infekci.

V roce 2019 byly předloženy podklady k zařazení meningokokových vakcín do očkovacího kalendáře – dle aktuálních i dlouhodobých dat surveillance IMO v České republice:

- v prvním roce života: vakcína MenB a konjugovaná tetrařivakcína A, C, W, Y;
- před dovršením 15 roků: konjugovaná tetrařivakcína A, C, W, Y a vakcína MenB.

Od 1. května 2020 je Zákonem 205/2020 o ochraně veřejného zdraví očkování malých dětí proti IMO zařazeno mezi hrazená očkování:

- skupina B, je-li očkování zahájeno do dovršení šestého měsíce věku;
- skupiny A, C, W, Y, je-li očkování provedeno jednou dávkou v druhém roce života.

Nebylo tedy realizováno doporučení k zařazení meningokokových vakcín (konjugovaná tetrařivakcína A, C, W, Y a vakcína MenB) do očkovacího kalendáře adolescentů, nejlépe před dosažením 15 let. Na očkovacích lékařích spočívá i nadále úkol, aby informovali rodiče o možnosti očkování jejich dospívajících dětí proti IMO. Vodítkem pro tyto informace je od 1. června 2020 platné aktualizované Doporučení pro očkování proti meningokokovému onemocnění dostupné na webových stránkách ČVS (<https://www.vakcinace.eu/doporučení-a-stanoviska> a NRL <http://www.szu.cz/ockovani-proti-meningokokovym-onemocnenim>) s detailními informacemi pro očkování kojenců a malých dětí; adolescentů a mladých dospělých; rizikových skupin.

V České republice není dostupný registr očkování a informace o proočkovanosti zdravé populace jsou získávány z údajů o prodeji vakcín nebo z údajů pojištěnců. V programu surveillance IMO v České republice je od roku 2006 sledován u pacientů s IMO stav očkování proti IMO. Za období 2006–2019 nebylo zjištěno žádné selhání meningokokových vakcín, data

však ukazují na nízkou proočkovanost pacientů s IMO (pouze 1,9 %). Dále data ukazují, že u očkovaných je zapomínáno na nutnost přeočkování a není využívána možnost dosažení co nejširšího spektra ochrany proti IMO, které poskytuje v posledních letech možnost kombinace konjugovaných tetrařivakcín A, C, W, Y a vakcín MenB. Tato kombinace obou vakcín je již řadu let doporučována ČVS. Je otázkou, zda se tato situace zlepšit s novou legislativou, kdy je hrazeno očkování malých dětí vakcínou MenB i konjugovanou tetrařivakcínou A, C, W, Y.

Literatura:

1. Jafri RZ, Ali A, Messonier NE, Tevi-Benissan C, et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Popul Health Metr.* 2013;11(1):17.
2. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, et al. Meningococcal disease. *N Engl J Med.* 2001;344(18):1378-88.
3. Chang Q, Zeng YL, Stephens DS. Meningococcal disease: changes in epidemiology and prevention. *Clin Epidemiol.* 2012;4:237-45.
4. Křížová P, Rožnovský L. Meningokokové onemocnění. Praha: Maxdorf, 2011.
5. Vyse A, Anonychuk A, Jäkel A, et al. The burden and impact of severe and long-term sequelae of meningococcal disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11(6):597-604.
6. Bai X, Borrow R, Bukovski S, et al. Prevention and control of meningococcal disease: updates from the Global Meningococcal Initiative in Eastern Europe. *Journal of Infection.* 2019;79(6):528-41.
7. Findlow NJ, Nuttens C, Kriz P. Introduction of a second MenB vaccine into Europe - needs and opportunities for public health. *Expert Review of Vaccines.* 2019;19(3), 225-39.
8. Murphy E, Andrew L, Lee KL, et al. Sequence diversity of the factor H binding protein vaccine candidate in epidemiologically relevant strains of serogroup B *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis.* 2009;200(3):379-89.
9. Hoiseh SK, Murphy E, Andrew L, et al. A multi-country evaluation of *Neisseria meningitidis* serogroup B factor H-binding proteins and implications for vaccine coverage in different age groups. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(10):1096-101.
10. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(5):416-25.
11. Brehony C, Trotter CL, Ramsay ME, et al. Implications of differential age distribution of disease-associated meningococcal lineages for vaccine development. *Clin Vaccine Immunol.* 2014;21(6):847-53.
12. Muzzi A, Brozzi A, Serino L, et al. Genetic Meningococcal Antigen Typing System (gMATS): A genotyping tool that predicts 4CMenB strain coverage worldwide. *Vaccine.* 2019;37(7):991-1000.

13. Chen WH, Neuzil KM, Boyce CR, et al. Safety and immunogenicity of a pentavalent meningococcal conjugate vaccine containing serogroups A, C, Y, W, and X in healthy adults: a phase 1, single-centre, double-blind, randomised, controlled study. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(10):1088-96.
14. Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. *J Med Microbiol.* 2002;51:717-22.
15. Holst J, Feirigin B, Naess LM, et al. The concept of „tailor-made“, protein-based, outer membrane vesicle vaccines against meningococcal disease. *Vaccine.* 2005;23(17-18):2202-05.
16. Poolman JT, van der Ley PA, Wiertz EJHJ, et al. Second generation meningococcal OMP-LPS vaccines. *NIPH Ann.* 1991;14:233-41.
17. van der Ley P, van der Biezen J, Poolman JT. Construction of *Neisseria meningitidis* strains carrying multiple chromosomal copies of the porA gene for use in the production of a multivalent outer membrane vesicle vaccine. *Vaccine.* 1995;13:401-7.
18. Bjune G, Hoiby EA, Gronnesby JK, et al. Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. *Lancet.* 1991;338:1093-6.
19. Boslego J, Garcia J, Cruz C, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of a meningococcal group B (15:P1.3) outer membrane protein vaccine in Iquique, Chile. Chilean national committee for meningococcal disease. *Vaccine.* 1995;13:821-9.
20. Rodriguez AP, Dickinson F, Baly A, et al. The epidemiological impact of antimeningococcal B vaccination in Cuba. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1999;94:433-40.
21. Sierra GV, Campa HC, Varcacel NM, et al. Vaccine against group B *Neisseria meningitidis*: Protection trial and mass vaccination results in Cuba. *NIPH Ann.* 1991;14:195-210.
22. EMA. Bexero [online]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bexsero>.
23. EMA. Trumenba [online]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trumenba>.
24. Křížová P, Musílek M, Okonji Z, et al. Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2019. *Zprávy Centra epidemiologie a mikrobiologie. SZÚ.* 2020;29(3):105-14.
25. Křížová P, Honskus M, Okonji Z, et al. Surveillance invazivního meningokokového onemocnění založená na sekvenaci celého genomu (WGS), Česká republika, 2015. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie.* 2018;67(2):64-73.
26. Honskus M, Okonji Z, Musilek M, et al. Whole genome sequencing of *Neisseria meningitidis* W isolates from the Czech Republic recovered in 1984-2017. *PLoS One.* 2018;13(9):e0199652.
27. Křížová P, Honskus M. Genomic surveillance of invasive meningococcal disease in the Czech Republic, 2015-2017. *PLoS One.* 2019;14(7):e0219477.
28. Krone M, Gray SJ, Abad R, et al. Increase of invasive meningococcal serogroup W disease in Europe, 2013 to 2017. *Euro Surveillance.* 2019;24(14):pii=1800245.

Korespondující autorka:
MUDr. Pavla Křížová, CSc.
 Národní referenční laboratoř pro
 meningokoková onemocnění
 Centrum epidemiologie
 a mikrobiologie
 Státní zdravotní ústav
 Šrobárova 49/48
 100 00, Praha 10
 Tel.: 724 903 401
 E-mail: pavla.krizova@szu.cz

Kazuistická sdělení meningokokových sepsí

Case reports of meningococcal sepsis

Josef Chmelař^{1,2}, Lucie Siráková², Petr Šmahel^{1,2}, Roman Chlábek²

¹Klinika infekčních nemocí FN a LF UK Hradec Králové

²Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany

Souhrn:

Tento článek se zabývá třemi kazuistikami, které se týkají onemocnění způsobených gramnegativním aerobním diplokokem *Neisseria meningitidis*. První kazuistika pojednává o 28letém mladém muži a předkládá typický průběh meningokokové sepse s meningitidou u dospělého. Druhá kazuistika se věnuje případu meningokokového onemocnění u 13měsíční dívky. Poslední kazuistika pojednává o 26letém mladém muži, povoláním řidiči kamionů, který byl na kliniku infekčních nemocí přijat pro febrilní stav s krvácivými projevy na kůži. Nakonec se překvapivě ukázalo, že nešlo o *Neisseria meningitidis*, nýbrž o *Neisseria gonorrhoeae*.

Prezentované kazuistiky tedy popisují dva vcelku typické průběhy invazivního meningokokového onemocnění – jeden pro dětský věk a druhý u dospělého. Třetí kazuistika se věnuje netypickému průběhu invazivního průběhu onemocnění patogenem *Neisseria gonorrhoeae*, která svým klinickým průběhem imitovala meningokokovou sepsi.

Klíčová slova: *Neisseria meningitidis*, meningitida, meningokoková sepe, invazivní meningokokové onemocnění

Summary:

This article deals with three case reports related to diseases caused by the gram-negative aerobic diplococcus *Neisseria meningitidis*. The first case report deals with a 28-year-old young man and presents a typical course of meningococcal sepsis with meningitis in an adult. The second case report deals with a case of meningococcal disease in 13-month-old girl. The latest case report deals with a 26-year-old young man, a truck driver by profession, who was admitted to the Infectious Diseases Clinic for a febrile condition with bleeding symptoms on the skin. In the end, it was surprisingly found out that it was not *Neisseria meningitidis* but *Neisseria gonorrhoeae*.

The presented case studies therefore describe two typical invasive meningococcal disease courses – one for children and the other for adults. The third case report deals with an atypical course of the invasive course of the disease by the pathogen *Neisseria gonorrhoeae*, which with its clinical course imitated meningococcal sepsis.

Keywords: *Neisseria meningitidis*, meningitis, meningococcal sepsis, invasive meningococcal disease

Vakcinologie 2020;14(3–4):99–102

Úvod

Tento článek se zabývá třemi kazuistikami, které se týkají onemocnění způsobených gramnegativním aerobním diplokokem *Neisseria meningitidis*. Jedná se o poměrně běžného komensála sliznice nazofaryngu. Vyskytuje se přibližně u 10 % jinak zdravých jedinců (1). Tato bakterie však může vyvolávat též invazivní meningokoková onemocnění (IMO) často s fulminantním až fatálním průběhem. Jedná se o meningokokovou meningitidu, meningokokovou sepsi,

případně meningokokovou meningitidu se sepsí. Nejhorší prognózu má meningokoková sepe bez meningitidy. Její smrtnost je 25–30 % (2). Podle polysacharidů bakteriálního pouzdra rozlišujeme 13 séroskupin. 95 % všech onemocnění způsobují meningokoky séroskupin A, B, C, Y a W135 (2). Nejohroženější skupinou IMO jsou děti do tří let a adolescenti a mladí dospělí. Včasné rozpoznání možné počínající IMO je zásadní pro adekvátní terapii, a tím i další prognózu nemocného.

Kazuistika č. 1

První kazuistika pojednává o 28letém mladém muži a předkládá typický průběh meningokokové sepse s meningitidou u dospělého. Z hlediska osobní anamnézy se jednalo o zdravého muže. Za zmínku stojí nikotinismus a lehký abúzus alkoholu (pravidelné pití piva). Pacient netrpěl v předchorobí žádnou interní chorobou a neužíval žádnou chronickou medikaci. První symptomy se objevily odpoledne po návratu z práce a byly jimi bolesti svalů,

celková slabost a subfebrilie. Pacient večer užil jednu tabletu Paralenu 500mg a ulehl ke spánku. V noci k němu jeho matka volala RZP pro generalizované křeče doprovázené chrčením a pokousáním jazyka. Pro rozvoj psychomotorického neklidu podal lékař RZP Apaurin nejprve i.m., pro malý efekt ještě i.v. Pacient byl odvezen na spádovou neurologickou JIP.

Zde se pokračovalo v sedaci midazolamem i.v. Muž byl bez užitečného kontaktu, bez jasného neurologického topického nálezu při příjmu, vykazoval lehce pozitivní horní meningeální příznaky. Na kůži žádný patologický nález popsán nebyl. Vstupně byla přítomna sinusová tachykardie 140/min, TK 135/80, tachypnoe 40/min, subfebrilie 37,3 °C, přítomen suchý kašel. Laboratorně elevace CRP (79 mg/l), prokalcitoninu (6,09 µg/l), leukocytóza $20,45 \times 10^9/l$, elevace GMT (28,13 µkat/l – v.s. etylické etiologie). Po příjmu došlo k rozvoji febrilií 39,1 °C a byl podán paracetamol i.v. Ventilačně byl pacient stabilní, normosaturován. Provedeno CT mozku v režimu statim, kde byl nález maxilární sinusitidy, jinak bez patologických změn. Vzhledem k přítomnosti positivity meningeálních příznaků byla provedena lumbální punkce. Mozkomíšní mok byl makroskopicky zkalený, purulentní. Ještě ve spádu byl se znalostí vzhledu likvoru ihned podán ceftriaxon i.v. 4 g. Aglutinace základních bakteriálních antigenů v likvoru byla negativní. Pacient byl po domluvě téže noci přeložen urgentně na JIP Kliniky infekčních nemocí FN Hradec Králové. Při příjmu zde byl nemocný oběhově stabilní, afebrilní, normosaturovaný. Byla přítomna porucha vědomí Glasgow Coma Scale 9, trvající psychomotorický neklid, dehydratace. Laboratorně výrazný vzestup známek zánětu, CRP 245 mg/l, dalším nálezem byla poměrně masivní rhabdomyolýza (CK 469,6 µkat/l, myoglobin >3000 mg/l). Na klinice infekčních nemocí FN HK byl dovyšetřen likvor – mikroskopicky byly přítomny gramnegativní diplokoky intracelulárně, aglutinačně pozitivní *Neisseria meningitidis* C. Bylo pokračováno v terapii ceftriaxonem v dávce 4 g/den. Pacient byl parenterálně hydratován, suplementován byl fosfor. Bylo svoláno ORL konzilium k lůžku, které neshledalo zánětlivý fokus v ORL oblastí. Doplněna PCR vyšetření z krve, likvoru i moči a ze všech těchto kompartmentů byl pozitivní záchyt *Neisseria meningitidis* C.

Vzhledem k purulentnímu nálezu v likvoru byl k ATB terapii přidán dexametazon 8 mg i.v. čtyřikrát denně a byla zahájena profylaxe tromboembolické nemoci (TEN) nízkomolekulárním heparinem.

Při této terapii došlo třetí den léčby k obnovení plného vědomí pacienta a kompletní orientace. Laboratorní známky zánětu klesaly a rhabdomyolýza ustupovala. Přes pozitivní PCR z krve se kožní projevy meningokokové sepse po celou dobu hospitalizace u pacienta neobjevily. Po týdnu léčby byla provedena kontrolní lumbální punkce, kde po buněčné stránce byl likvor již prakticky sanovaný, ale byla ještě přítomna nižší glykorachie a nadhraniční laktát. ATB léčba trvala 18 dnů, před dimisí bylo rozhodnuto ještě o kontrolní lumbální punkci, kde byl již nález zcela fyziologický. Pacient byl domů propuštěn 20. den od začátku léčby v celkově velmi dobrém stavu, KP kompenzovaný. Následně ještě tři měsíce trvala pracovní neschopnost. Při následných kontrolách v poradně pro neuroinfekce nebyly pozorovány žádné následky proběhlého meningokokového onemocnění.

Kazuistika č. 2

Druhá kazuistika se věnuje případu meningokokového onemocnění u 13měsíční dívky. Den před přijetím rodiče popisovali u dítěte zvýšenou mrzutost, následně v noci došlo k rozvoji febrilií přes 39 °C, dívka dvakrát zvracela. Ráno vyhledali rodiče vyšetření u praktického lékaře pro děti a dorost (PLDD), jímž byla doporučena symptomatická léčba. Odpoledne poté matka zjistila u dívky na kůži krvácivé projevy, ihned volala PLDD, který navštívil dítě v rodině. Indikován převoz sanitou na spádové dětské oddělení, kde byla dívka při příjmu apatická, unavená, s hraniční hydratací, kůže pobledlá se sufuzem 2×2 cm na levém horním víčku, na levém podpaží, na levém koleni, četné drobnější sufuze a petechie na dolních končetinách.

Při příjmu již popisována chladnější akra. Hrdlo bylo prosáklé s mírně hypertrofovanými tonzilami, vlevo s čepem. Laboratorně výrazná elevace CRP (220 mg/l), leukocytóza $14 \times 10^9/l$. Vysloveno podezření na invazivní meningokokové onemocnění a ihned podáno 0,8 g ceftriaxonu i.v., dexametazon 2 g i.v. a krystaloidy 100 ml/hodina i.v., domluven překlad na JIP pro kojence a větší děti FN HK. Ještě před nasazením ATB odebrány

materiály na kultivaci včetně stěru z krku, tonzily, rekta a odběru hemokultury. Během transportu do FN Hradec Králové byla dívka apatická, febrilní, byla podávána antipyretika, tachykardie 150/min, hraniční TK 80/40. Při příjmu na JIP pro kojence a větší děti byla popisována progresse krvácivých projevů na dolních končetinách. Dítě bylo při vědomí, apatické, hraniční tlaky krve a chladnější akra, sporně vázla šije. Zavedena druhá periferní žilní linka a provedena lumbální punkce. Likvor byl makroskopicky zkalený, masivně zvýšené množství segmentů ($15\ 800/3$), glukóza v likvoru byla pod mezí detekce, proteínorachie 2,8 g/l, výrazná elevace laktátu – 11,1 mmol/l. Laboratorně kromě progresse známek zánětu došlo též k prodloužení koagulace (INR 2,14), trombocytopenii (98×10^9), anémii (hemoglobin 106 g/l). Bylo indikováno opakované podání plazem. Pro hyperglykémie bylo úvodem nutno podávání inzulínu. Bylo pokračováno v podávání ceftriaxonu i.v. a dexametazonu. Nadále podávány krystaloidy i.v.

Při této terapii došlo ke zlepšení celkového stavu dívky. Od druhého dne hospitalizace dívka přestala být apatická a začala přijímat per os tekutiny i stravu. Současně došlo k vyblednutí kožních eflorescencí, nové se již dále neobjevily. Dvakrát denně byla ještě dívka febrilní. Neurologicky nebyl pozorován žádný deficit, dívka během hospitalizace neměla záchvat křečí. V likvoru i v krvi byla metodou PCR prokázána přítomnost *Neisseria meningitidis*, genotypizací genotyp B. Z výtěru z krku vyšel tento patogen kultivací. Laboratorně došlo třetí den k úpravě koagulace, hodnoty trombocytů též srovnány, anémie zlepšena. V kontrolní lumbální punkci bylo patrné významné zlepšení nálezu. Čtvrtý den léčby byla dívka přeložena na JIP Kliniky infekčních nemocí FN Hradec Králové. Při překladu již byla dívka trvale oběhově stabilní, plně obnoven perorální příjem, již nebyla apatická. V prvních dnech hospitalizace na klinice byla ještě pacientka subfebrilní. V zahájené terapii ceftriaxonem bylo pokračováno do desátého dne. Přechodně dívka netolerovala vertikalizaci a vyhledávala polohu vleže. Postupně se však spontánně vertikalizovala do sedu i stoje a sama začala chodit. Před dimisí byla v plánu kontrolní lumbální punkce, která však musela být odložena z důvodu nálezu prominence papil na

vyšetření očního pozadí. Na magnetické rezonanci mozku však byl nález negativní. Kontrolní lumbální punkce dvanáctý den od zahájení léčby byla již s kompletně sanovaným likvorem. Provedeno ještě EEG vyšetření, které neukázalo žádnou patologii. Čtrnáctý den byla dívka propuštěna domů v kardiopulmonálně stabilizovaném stavu, zcela afebrilní, čilá. Pacientka byla ještě dále sledována v poradně pro neuroinfekce, kde nebyly pozorovány žádné patologické následky po prodělaném invazivním meningokokovém onemocnění.

Kazuistika č. 3

Poslední kazuistika má poněkud kuriózní průběh. Pojednává o 26letém mladém muži, povoláním řidiči kamionů, který byl na kliniku infekčních nemocí přijat pro febrilní stav s krvácivými projevy na kůži. Pacient byl dlouhodobě zdrav, neužíval žádnou trvalou medikaci, bydlel s přítelkyní a recentně se vrátil ze služební cesty ze Španělska a Francie. Hned následující den po návratu se přestal cítit dobře, měl zimnici, teplotu však neměřil. Užíval střídavě Paralen a Coldrex, zvýšeně se potil, měl rýmu. V noci pak opakovaně zvracel, měl dvakrát kašovitou stolicí. Další den trvaly zimnice, bylo mu na zvracení, ale již nezvracel, udával bolesti hlavy. K večeru došlo k výsevu krvácivé vyrážky na horních končetinách. Třetí den příznaků se potom kožní eflorescence objevily i na dolních končetinách a částečně na trupu. Nově pacient udával bolesti pravého ramene vystřelující do celé paže a otok kloubu prostředníku levé ruky. Navštívil praktického lékaře, kde byl febrilní (axilární teplota 38 °C) a pro souběžné krvácivé projevy na kůži odeslán na Kliniku infekčních nemocí FN Hradec Králové.

Přivezen sanitou pro silné bolesti zad na sedačce, neschopný chůze. Bylo přítomno flekční držení pravé paže pro bolesti pravého ramene. Spojivky byly při příjmu hyperemické, hrdlo prosáklé, jazyk bíle povleklý. Proximální interfalangeální kloub třetího prstu levé horní končetiny byl zřetelně oteklý, kůže nad otokem byla zarudlá a proteplená. Na kůži horních i dolních končetin byl přítomen četný petechiální výsev, v některých lokalizacích splývající až do charakteru sufuzí. Některé morfy jevíly spíše pustulózní charakter. Při příjmu šije vážla na tři prsty, Lassegue byl možný do 30 stupňů, neurologicky orientačně pacient lateralizován nebyl. Laboratorně byla

přítomna výrazná elevace známek zánětu (CRP 164 mg/l, leukocytóza $14,2 \times 10^9$). Trombocytopenie přítomna nebyla, koagulační časy jen diskrétně prodloužené. Po předchozím vyšetření očního pozadí byla provedena lumbální punkce, kde v základním buněčném i biochemickém vyšetření nebyla nalezena žádná patologie ve smyslu zánětlivého nálezu. Byla vyslovena suspekce na možnou meningokokovou sepsi, a proto bylo zahájeno podávání ceftriaxonu i.v. 4 g. Následně z likvoru byla negativní aglutinace, kultivace i PCR vyšetření na *Neisseria meningitidis*. Před zahájením ATB léčby byla odebrána hemokultura, která byla s pozitivním záchytem *Neisseria meningitidis* (kmen byl odeslán do Národní referenční laboratoře pro meningokoky k typizaci). Z krve bylo navíc pozitivní PCR vyšetření na *Neisseria meningitidis*. Podle vyjádření laboratoře byl kmen sekvenčně netypizovatelný. Bylo pokračováno v podávání ceftriaxonu i.v. Třetí den hospitalizace došlo k bolestivému otoku pravého kolenního kloubu. Následně bylo přistoupeno k punkci, punktátu bylo asi 45 ml, byl zkalený s přítomností leukocytů, ale negativní aglutinace i PCR na *Neisseria meningitidis*. Stav byl hodnocen jako parainfekční artritida, byla rozepsána nesteroidní antiflogistika. Přestože zánětlivé parametry klesaly, febrilní špičky přetrvávaly ještě pátý den hospitalizace. Do terapie byl k ceftriaxonu přidán gentamicin. Vzhledem k trvajícím febrilním špičkám v průběhu hospitalizace

bylo doplněno RTG plic, UZ břicha, transezofageální echo srdce – vše s negativním nálezem ve smyslu infekčního fokusu. Od šestého dne hospitalizace byl již pacient bez teplot, došlo k regresí kožního petechiálního výsevu i regresí otoků a bolestí kloubů. Sedmý den hospitalizace byl ceftriaxon nahrazen v terapii krystalickým penicilínem i.v. dle kultivace *Neisseria meningitidis*. Gentamicin byl podáván šest dnů. Antibiotická léčba trvala celkem 11 dnů.

V dalším průběhu byl již pacient zcela afebrilní, kožní eflorescence zregredovaly, otoky kloubů zcela vymizely, známky zánětu rychle poklesly k fyziologickým hodnotám. Patnáctý den hospitalizace bylo ukončeno podávání nesteroidních antiflogistik a pacient byl zcela asymptomaticky propuštěn domů s naplánovanou ambulancí kontrolou. Mezitím byla obdržena překvapivá a zajímavá informace z Národní referenční laboratoře, a to že *Neisseria* vykultivovaná v hemokultuře po určení nebyla druhu *meningitidis* nýbrž *gonorrhoeae*. Na cílený dotaz při ambulancí kontrole pacient přiznával rizikový sexuální kontakt během služební cesty ve Francii. Doplněny ještě odběry na ostatní STD a sérologie HIV, vše s negativním nálezem.

Závěr a diskuze

V tomto článku prezentované kazuistiky popisují dva vcelku typické průběhy IMO. Jeden pro dětský věk a druhý u dospělého.



Obr. 1 Fotografie kožních eflorescencí pacienta se sepsí způsobenou *Neisseria gonorrhoeae*

Třetí kazuistika se věnuje netypickému průběhu invazivního průběhu onemocnění patogenem *Neisseria gonorrhoeae*, která svým klinickým průběhem imitovala meningokokovou sepsi. Vzhledem k velmi vysoké smrtnosti všech forem IMO a především septické formy je třeba myslet při febrilním stavu s petechiálním výsevem vždy na možnou meningokokovou sepsi. Lékem volby při podezření na IMO je cefalosporin třetí generace. V případě kultivačního potvrzení etiologie *Neisseria meningitidis* je možná změna na vysokodávkový

krystalický penicilin i.v. Pro domácí a jiné velmi blízké kontakty je doporučována ATB profylaxe k prevenci dalšího rozšíření infekce invazivním kmenem meningokoka (3). Jedná se o preventabilní onemocnění, k jehož prevenci jsou v současné době k dispozici konjugované vakcíny proti všem v České republice se vyskytujícími séro skupinám

Literatura:

1. Gammelgaard LK, Colding H, Hartzen SH, et al. Meningococcal disease and future drug targets. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2011;10:140-145.

2. Beneš J (ed). *Infekční lékařství*. Galén, 2009, s. 219-223, 514-519.

3. Cuevas LE, Hart CA. Chemoprophylaxis of bacterial meningitis. *J Antimicrob Chemother*. 1993;31 (Suppl B):79-91.

Korespondující autor:

MUDr. Josef Chmelař

Klinika infekčních nemocí

FN a LF UK Hradec Králové

E-mail: chmelar.jo@gmail.com

Projekt vývoje vakcíny a dalších terapeutických přístupů proti onemocnění covid-19 na Emory University v Atlantě

Project of vaccine development and other therapeutic approaches against covid-19 at Emory University in Atlanta

Vanda Boštíková

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

Souhrn:

V posledních letech byly vyvinuty některé vakcíny poměrně rychle. Konstrukce vakcíny proti SARS trvala 19 měsíců, proti ebolě sedm měsíců, proti viru zika půl roku. Design očkovací látky není v současnosti až takový problém, nicméně to, co spotřebovává čas, je následné testování kandidátní vakcíny. V běžné situaci trvá v průměru deset let (USA) a zhruba 90 % testovaných kandidátních vakcín končí neúspěchem. Severní Amerika vede výzkum a vývoj nejen na poli očkovacích látek, ale i dalších terapeutických přístupů v boji proti viru SARS-CoV-2, některé z nich jsou zmíněny v následujícím textu.

Klíčová slova: koronaviry, vakcína, mRNA, SARS-CoV-2, očkování, dospělí, děti, Moderna, Emory University

Summary:

In recent years, we have developed some vaccines quite quickly. The design of the vaccine against SARS took 19 months, seven months against Ebola, and only half a year in case of Zika virus. Vaccine design is not currently such a problem. Anyway, it is time consuming to test the candidate substance. Under normal circumstances, it lasts for ten years (USA), and 90% of the tested candidate samples end in failure. North America is one of the leaders in research of vaccines and other therapeutic methods against SARS-CoV-2 virus. Couple of them are mentioned in the following text.

Keywords: coronaviruses, vaccine, mRNA, SARS-CoV-2, vaccination, adults, children, Moderna, Emory University

Vakcinologie 2020;14(3-4):103-104

Charakteristika koronavirů

Koronaviry patří mezi celosvětově se vyskytující RNA viry. Většinou vyvolávají mírné až středně těžké infekce horních cest dýchacích. Zápaly plic nebo bronchitidy se nejčastěji objevují u pacientů s kardiopulmonálním onemocněním a u imunokompromitovaných osob, ať už v dětském věku, nebo naopak u starších dospělých. Infekce se šíří převážně kapénkami, přímým kontaktem s nemocným nebo nepřímo kontaktem s infikovanými předměty. Na druhou stranu mohou být koronaviry zodpovědné i za závažná onemocnění. Dosud známe sedm koronavirů schopných infikovat člověka. Do skupiny alfa koronavirů patří virus 229E a NL63, ve skupině beta koronavirů je to OC43, HKU1, SARS-CoV1, SARS-CoV2 a MERS-CoV. Víme, že lidský organismus si pama-tuje v průměru jeden až tři roky setkání

s HCoV-OC-43, HCoV-229E, HCoV-NL63, stejně jako HCoV-HKU1. Tyto údaje bohužel nemáme pro MERS-CoV, stejně jako pro SARS-CoV-1 a SARS-CoV-2 (1).

Současný vývoj vakcín proti SARS-CoV-2

V různých fázích testování je více než sto kandidátních vakcín. Děje se tak jak na půdě univerzitních laboratoří (Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA), tak ve farmaceutických firmách (Johnson & Johnson, Beers, Belgie).

Strategie designu jednotlivých vakcín vyvíjených proti SARS-CoV-2 se liší. Některé očkovací látky pracují s oslabenou verzí viru. Druhá generace vakcín nepracuje už s celým virem, ale pouze z jeho antigeny, tedy těmi virovými částmi, které aktivují imunitní systém. Na tomto principu je v současnosti vyvíjeno více než pět desítek

kandidátních vakcín proti SARS-CoV-2. Třetí generaci představují takové očkovací látky, které dodávají tělu prostřednictvím kusů genetického kódu instrukce k aktivaci imunitního systému proti příslušnému viru.

Pokud dosáhneme přibližně 60% světové proočkovanosti (v osmimiliardové populaci), tak bychom tím měli vytvořit dostatečnou ochranu i pro rizikové jedince, kteří se z nějakých důvodů k vakcíně nedostanou nebo nemohou být očkovaní (novorozenci, senioři, lidé s oslabenou imunitou) (1, 2, 4, 7, 8).

Kandidátní vakcína mRNA-1273

Boj se SARS-CoV-2 je obtížný mimo jiné proto, že v průměru uběhnou až dva týdny, než náš imunitní systém plně zareaguje. Díky tomu virus získává čas, aby postupně pronikl a osídlil lidský organismus.



Zdroj: <https://www.gpb.org/news/2020/03/12/emory-student-residents-told-leave-campus-due-coronavirus-concerns>

16. března 2020 byla v americkém Seattlu, jako první člověk na světě, očkovaná americká dobrovolnice Jennifer Haller, a to experimentální vakcínou třetí generace firmy Moderna (Moderna, Inc. of Cambridge, Massachusetts, USA) proti SARS-CoV-2, mRNA-1273. Tato žena patří do první skupiny 45 testovaných dobrovolníků. Jejich věk se pohybuje v intervalu 18 až 55 let. Celkem 17 těchto dobrovolníků bylo do studie rekrutováno z Hope Clinic nebo Emory Children's Clinic v Atlantě.

Tato kandidátní vakcína je konstruována na bázi LNP-enkapsulované mRNA, kódující S protein. mRNA vakcíny obecně nesou obvykle nukleotidovou sekvenci kódující proteiny, které daný patogen využívá pro vyvolání onemocnění. Vybrané proteiny fungují jako antigeny a jsou tak rozeznávány naším imunitním systémem. Emory University's Vaccine and Treatment Evaluation Unit (VTEU) je jednou ze dvou lokalit na území USA, kde je tato experimentální vakcína testována. Interní výsledky jsou velmi nadějně. Vakcína vykazuje jak bezpečnost, tak efektivitu a navozuje prokazatelnou, velmi vysokou robustní imunitní odpověď. Dvě dávky vakcíny se jeví jako dostačující. Testování fáze dvě probíhá od druhé poloviny května a fáze tři začala v červenci letošního roku.

Moderna má předchozí zkušenosti s vývojem čtyř vakcín na bázi mRNA. Jejich testování a studie potvrzují, že tento princip konstrukce vakcíny je bezpečný, což umožnilo firmě přeskočit úvodní fázi testování očkovací látky proti covidu-19 na zvířecím modelu. Vývoj těchto očkovacích látek třetí generace se navíc ukazuje být rychlejší a levnější a látky jsou často účinnější než tradiční očkovací látky. V neposlední řadě lze mRNA vakcíny aplikovat ve výrazně menších objemech a zároveň mají delší skladovací dobu (2, 6).

Výzkumné projekty probíhající na půdě Emory University

V současnosti lze rozdělit výzkum Emory University na poli boje proti viru SARS-CoV-2 do pěti kategorií. Je to oblast vývoje vakcín, oblast nových terapeutických přístupů, vývoj nových diagnostických metod (covid-19-specifický multiplex MENSA test), aplikací a nástrojů, kategorie nových přístupů v oblasti surveillance, modelování a dopadu ve zdravotnictví a řada nových iniciativ podílejících se na zlepšení řešení této problematiky jako celku.

Jednou z nejvýraznějších v současnosti probíhajících studií se věnuje problematice účinnosti koktejlu lidských monoklonálních protilátek ve vztahu k preventivnímu a léčebnému účinku u pacientů s onemocněním covid-19, a to včetně pacientů na ventilaci. Studie je zaměřena na pacienty z domovů důchodců a domovů s asistovanou péčí v oblasti státu Georgia. V současnosti nejlepší výsledky dosahuje látka v USA původně povolená a schválená pro léčbu reumatoidní artritidy. Je podávána celkem 400 pacientům s covidem-19. Jistě stojí za zmínku, že Emory má velkou zkušenost právě s úspěšnou léčbou pacientů s H1N1 a ebolou, a to pomocí monoklonálních protilátek.

Další studie, jejíž závěrečné výsledky jsou v tuto chvíli velmi očekávány, se zabývá problémem odlišného dopadu onemocnění covid-19 na bělošskou populaci versus afroamerické etnikum. Afroameričané vykazují pravděpodobně v důsledku jiných hladin zánětlivých markerů vyšší podíl závažných zdravotních následků po infekci koronavirem SARS-CoV-2 (9).

Závěr

Obecně testování vakcín probíhá ve třech fázích. První fáze je prováděna na malém

souboru dobrovolníků, a obvykle se čeká několik měsíců na eventuální nežádoucí účinky. Ve druhé fázi se již látka testuje na několika stech osobách, a opět se sledují možné nežádoucí jevy a to, zda dochází k aktivaci imunitního systému. Tato fáze trvá obvykle opět několik měsíců. Třetí fáze probíhající typicky na několika tisících subjektů a sleduje opět možné nežádoucí účinky a účinnost látky. Může trvat i několik let. Typické testování kandidátní vakcíny vydá na čtyři roky. Moderna se rozhodla časový faktor ovlivnit tím, že některé fáze se realizují paralelně, nicméně počty testovaných dobrovolníků se nemění. Celkový čas testování byl ve výsledku zkrácen na 18 měsíců. Vakcíny jsou i po udělení licencí a registraci neustále monitorovány (1, 3, 5).

V každém případě je velmi důležité si uvědomit, že jde o závod lidstva s virem, ne o závod jednotlivců, a že očkovací látku potřebujeme v rekordním čase.

Literatura:

- Holmes KV. SARS-associated coronavirus. *N Engl J Med.* 2003; 348:1948-51.
- Marshall E, Enserink M. Medicine. Caution urged on SARS vaccines. *Science.* 2004;303:944-6.
- Wang D, Lu J. Glycan arrays lead to the discovery of autoimmunogenic activity of SARS-CoV. *Physiol Genomics.* 2004;18:245-8.
- Dimitrov DS. The secret life of ACE2 as a receptor for the SARS virus. *Cell.* 2003;115:652-3.
- Tripet B, Howard MW, Jobling M, Holmes RK, Holmes KV, Hodges RS. Structural characterization of the SARS-coronavirus spike S fusion protein core. *J Biol Chem.* 2004;279:20836-49.
- Shibo J, Yuxian H, Shuwen L. SARS vaccine development. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(7):1016-20.
- Weingartl H, Czub M, Czub S, Neufeld J, Marszal P, Gren J, et al. Immunization with modified vaccinia virus Ankara-based recombinant vaccine against severe acute respiratory syndrome is associated with enhanced hepatitis in ferrets. *J Virol.* 2004; 78:12672-6.
- He Y, Zhu Q, Liu S, Zhou Y, Yang B, Li J, et al. Identification of a critical neutralization determinant of severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus: importance for designing SARS vaccines. *Virology.* 2005;334:74-82.
- Emory Report, Emory University, August/September, 2020.

Korespondující autorka:

prof. RNDr. Vanda Boštiková, Ph.D.

Katedra epidemiologie

Fakulta vojenského zdravotnictví

Univerzita obrany v Brně

Třebešská 1575

500 01, Hradec Králové

Tel.: 973 253 128

E-mail: vanda.bostikova@unob.cz

Chřipka, její závažnost a význam očkování

Jan Kynčl

Oddělení epidemiologie infekčních nemocí, Centrum epidemiologie a mikrobiologie, Státní zdravotní ústav
Ústav epidemiologie a biostatistiky, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

Vakcinologie 2020;14(3-4):105-106

Zatímco v současné době vědci na celém světě intenzivně pracují na vývoji nové vakcíny proti koronaviru, již více než půlstoletí je k dispozici očkování proti chřipce, které negativní následky této nebezpečné, leč často stále podceňované nemoci, významně snižuje. Vzhledem k probíhající koronavirové pandemii je očkování proti chřipce před letošní chřipkovou sezónou důležitější než kdy jindy (1).

Jak nemocnost, tak úmrtnost související s onemocněním chřipkou je značná, a to i ve vyspělých zemích. Každoročně viry chřipky infikují 20–30 % dětí a 5–10 % dospělých. Chřipkové viry se na severní polokouli ve velké míře šíří hlavně v zimních měsících. Chřipka je vysoce nakažlivé virové onemocnění, které primárně postihuje dýchací ústrojí. Na rozdíl od běžného nachlazení, s nímž je často zaměňována, může mít chřipka velmi závažný průběh s fatálními následky, a to ve všech věkových skupinách. Chřipkový virus má složitou morfologii a proměnlivé biologické vlastnosti. Složení vakcíny je proto každoročně upravováno tak, aby reflektovalo evoluci viru. Výsledky z průběžně prováděné surveillancie chřipkových virů v jednotlivých zemích přispívají k doporučení o složení vakcíny pro další sezónu, které je vždy jednotné pro celou severní polokouli (2).

Ukazuje se, že reálné důsledky chřipkového onemocnění podle odhadů z 90. let 20. století byly významně podhodnoceny. Recentně publikovaná studie se věnovala zhodnocení dopadu chřipky v celosvětovém měřítku a zpracovala data pokrývající téměř 60 % celosvětové populace. Ze závěrů plyne, že jen na respirační komplikace celosvětově v důsledku chřipky ročně umírá v průměru téměř 300 000 až 650 000 osob (3). Další významný dopad chřipky, celosvětově zatím ještě přesně nestanovený, je v kategorii kardiovaskulárních onemocnění.

Přesto mnozí z nás chřipku stále vnímají jako běžnou sezónní a nijak vážnou nemoc, což se odráží i v počtu lidí, kteří se v České republice každý rok nechají proti chřipce očkovat. Většinou totiž očkování považují za zbytečné nebo očkování díky nejruznějším dezinformacím nevěří. V České republice se tak průměrná roční proočkovanost proti chřipce pohybuje na úrovni 5–7 %. Žádná z vyspělých zemí západní Evropy na tom není hůře a v rámci celé Evropy jsou za námi hlavně balkánské státy a země bývalého SSSR (4).

Aktuální doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP k očkování proti chřipce ze dne 21. září 2020 se věnuje i vhodnému načasování očkování proti chřipce. Mírný posun v zahájení očkování proti chřipce souvisí s postupným oslabováním imunity po očkování a s posunem chřipkové epidemie v Evropě do pozdějšího zimního období (5). Letošní, specifický rok ukazuje, jak velký význam má očkování proti chřipce a jak složitá situace může nastat, když vypukne pandemie. Covid-19 i chřipka postihují dýchací ústrojí a provází je velmi podobné příznaky. Odlišit je klinicky proto bude v praxi velmi obtížné.

Očkování proti chřipce plní důležitou roli rovněž při ochraně těch nejzranitelnějších, tedy seniorů či chronicky nemocných pacientů, a taktéž zdravotníků stojících v první linii v boji s pandemií. Očkování těchto skupin je velmi žádoucí, a to nejen proto, že pomůže zvýšit ochranu zdraví a životů rizikových pacientů, ale také může pomoci zabránit přetížení zdravotnického systému. Seniori nad 65 let a chronicky nemocní pacienti navíc mají v ČR vakcínu proti chřipce včetně aplikace zdarma. Zvažít očkování by měli i lidé pohybující se v kolektivech nebo ti, kteří přicházejí do styku s nemocnými a staršími lidmi. Vakcinace není nijak finančně náročná, většina zdravotních pojišťoven na ni navíc

svým klientům přispívá v rámci preventivních programů.

Vzhledem k tomu, že proces výroby chřipkové vakcíny trvá téměř 3/4 roku, nelze bezprostředně reagovat na zvýšenou poptávku. Vzhledem k letošnímu zvýšenému zájmu o očkování proti chřipce apelovaly již na jaře odborné společnosti na praktické lékaře, aby si včas objednali vakcínu. Kromě toho se podařilo navýšit objem dodávek vakcíny do ČR o 20 % oproti minulým rokům. Tyto předobjednávky jsou realizovány již řadu let, nejedná se o něco nového, nicméně někteří lékaři si vakcínu objednávali až na podzim a spoléhali na to, že vakcína obvykle přebývala. To ovšem letos neplatí, o vakcínu je v celé Evropě značný zájem. Jakkoliv to někteří ze zájemců o očkování mohou vnímat jako určitou nespravedlnost, tak chápu, že řada lékařů upřednostňuje osoby, které se nechávají očkovat pravidelně. Má to svou logiku, protože jedině díky těmto pravidelně očkovaným osobám v ČR alespoň nějakou vakcínu máme.

Očkování proti chřipce sice nemá 100% účinnost, ale významně omezuje výskyt těžkých forem a závažných komplikací. Očkování proti chřipce je proto jednoznačně jedním z nejúčinnějších opatření ke snížení dopadu tohoto onemocnění.

Literatura:

1. Paget J, Caini S, Cowling B, Esposito S, Falsey AR, Gentile A, et al. The impact of influenza vaccination on the COVID-19 pandemic? Evidence and lessons for public health policies. *Vaccine* 2020;38(42):6485–6486.
2. Havlickova M, Druelles S, Jirincova H, Limberkova R, Nagy A, Rasuli A, et al. Circulation of influenza A and B in the Czech Republic from 2000-2001 to 2015-2016. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):160.
3. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality:

a modelling study. *Lancet* 2018;391(10127): 1285–1300.

4. Blank PR, van Essen GA, Ortiz de Lejarazu R, Kyncl J, Nitsch-Osuch A, Kuchar EP, et al. Impact of European vaccination policies on seasonal influenza vaccination coverage rates: an update seven years later. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(11):2706–2714.
5. Caini S, Schellevis F, El-Guerche Séblain C, Paget J. Important changes in the timing of influenza epidemics in the WHO European Region over the past 20 years: virological surveillance 1996 to 2016. *Euro Surveill.* 2018;23(1):17–00302.

Korespondující autor:

MUDr. Jan Kynčl, Ph.D.

Oddělení epidemiologie infekčních
nemocí

Státní zdravotní ústav

Tel.: 267 082 891

E-mail: jan.kyncl@szu.cz

Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP k očkování proti chřipce

Vakcinologie 2020;14(3-4):107

Chřipka je infekční onemocnění dýchacích cest způsobující vysokou morbiditu a mortalitu. Každoročně je viry chřipky infikováno 5–15 % obyvatel. Nejvyšší mortalitu, riziko rozvoje komplikací a hospitalizace mají senioři a osoby jakéhokoli věku s různými chronickými onemocněními. Vysoké riziko rozvoje komplikací a hospitalizace mají také děti do pěti let věku. V dětských věkových skupinách bývá hlášena také nejvyšší incidence chřipky. Každoročně se nakazí až 20 % dětí, které se významně uplatňují v přenosu chřipkových virů v populaci. V České republice každoročně umírají v důsledku chřipky stovky až více než tisíc lidí, nejčastěji ve vyšších věkových skupinách. Ojedinele dochází i k úmrtí v dětském věku. Riziko rozvoje komplikací i úmrtí ve všech věkových skupinách zvyšuje přítomnost chronických onemocnění. Nemocný je ohrožen jak vlastním klinickým průběhem chřipky, tak dekompenzací chronických onemocnění. Zemřít ale mohou dospělí i děti bez přítomnosti rizikových faktorů.

Vakcinace proti chřipce snižuje u očkováného riziko onemocnění chřipkou a riziko rozvoje komplikací včetně úmrtí. Nepřímým efektem může očkování částečně chránit i blízké rizikové kontakty očkováného.

Česká vakcinologická společnost

doporučuje očkovat zejména tyto osoby:

1. Dospělé ve věku 65 let a více.
2. Děti ve věku šest měsíců až pět let.
3. Všechny osoby bez ohledu na věk (děti i dospělí), které mají faktory zvyšující riziko komplikovaného průběhu chřipky. K rizikovým faktorům patří tato onemocnění:
 - a) chronická onemocnění plic a dýchacích cest, včetně bronchiálního astmatu a poruch respiračních funkcí (průdušek a plic, např. po poranění mozku, míchy, v důsledku křečových stavů nebo dalších neurologických či svalových poruch),
 - b) chronická onemocnění srdce a cév,
 - c) chronická neurologická onemocnění, včetně epilepsie, dětské mozkové obrny, neuromuskulárních a neurodegenerativních onemocnění,

- d) primární a sekundární poruchy imunity, včetně onkologických onemocnění, autoimunitních onemocnění a imunosupresivní terapie,
 - e) chronická onemocnění ledvin, včetně nefrotického syndromu a chronického renálního selhání,
 - f) chronická onemocnění jater,
 - g) chronická metabolická onemocnění, včetně diabetes mellitus.
4. Těhotné ženy v kterékoliv fázi těhotenství a ženy, které plánují těhotenství během chřipkové sezóny (cílem je ochrana těhotné ženy a ochrana kojence v prvních měsících života, kdy nemůže být sám očkován).
 5. Všechny zdravotníky (cílem je ochrana zdravotníků při výkonu jejich povolání a současně ochrana pacientů, kteří jsou v jejich péči a mnohdy mají rizikové faktory zvyšující riziko komplikovaného průběhu chřipky).
 6. Klienti a zaměstnanci zařízení sociální péče, dlouhodobé lůžkové péče, domovů pro seniory, domovů pro osoby se zdravotním postižením, domovů se zvláštním režimem a podobných zařízení.
 7. Ostatní osoby (včetně dětí), které jsou v blízkém kontaktu s jedinci uvedenými v bodech 1–4 (zejména osoby žijící ve stejné domácnosti, zdravotníci, učitelé a vychovatelé).
 8. Ostatní osoby, které nepatří do skupin 1–7, ale které pro sebe nebo své dítě chtějí snížit riziko onemocnění chřipkou.

Termín očkování a počet dávek

Očkování proti chřipce se z důvodů změn cirkulujících kmenů chřipky a poklesu postvakcinační imunity doporučuje provádět každoročně.

- Děti, které jsou mladší devíti let a nebyly v minulosti proti chřipce očkovány, se očkují dvěma dávkami v minimálním intervalu čtyř týdnů mezi dávkami.
- Všichni ostatní (děti i dospělí) se očkují jednou dávkou.
- Všechny děti se očkují plnou dávkou (0,5 ml) pokud SPC vakcíny nestanovuje jinak.

Ideální dobou k očkování je říjen–prosinec. Cílem je zachovat optimální účinnost vakcíny proti chřipce po celou dobu trvání chřipkové epidemie. V případě aktuální mimořádné epidemiologické situace v roce 2020 se doporučuje zahájit očkování pro sezónu 2020/2021 již v září, ihned po zajištění dostupnosti očkovacích látek s cílem dosažení co nejvyšší proočkovanosti. Zejména u dětí, kde lze očekávat začátek cirkulace chřipkových virů již v měsících listopad a prosinec, je vhodné očkovat co nejdříve. Pozdní zahájení očkování proti chřipce v sezóně 2020/2021 zvyšuje riziko snížené adherence k očkování z důvodu narůstajícího množství nařízených karanténních nebo izolačních opatření v rámci probíhající epidemie covidu-19. Děti a dospělí, u nichž očkování neproběhlo ani do konce prosince, je možné očkovat i později. Imunitní odpověď po očkování u starších osob je modifikovaná a může být kratší, proto zejména u těchto osob může být očkování v pozdějším období přínosné. Očkovat proti chřipce je možné současně s jakoukoli jinou vakcínou.

Očkovat proti chřipce je možné bez omezení i v současné epidemiologické situaci v souvislosti covidem-19. Není nutné se očkování obávat, ani není nutné ho odkládat. Očkování se doporučuje důsledně plánovat v jiných ordinačních hodinách než pro akutně nemocné pacienty, aby nedocházelo ke kontaktu zdravých a nemocných. Očkování se neprovádí u osob, které jsou v karanténě nebo izolaci pro onemocnění covid-19 nebo mají zvýšenou tělesnou teplotu a příznaky akutního onemocnění. Případná nerozpoznaná inkubační doba onemocnění covid-19 u osoby bez klinických známek onemocnění není kontraindikací očkování.

Očkování proti chřipce u pracovníků ve zdravotnictví a v sociálních službách přináší kromě individuální ochrany jednotlivce a jeho okolí také významné snížení rizika absence těchto pracovníků v případě onemocnění chřipkou v době očekávané zvýšené zátěže zdravotnictví a sociálních služeb epidemií covidu-19.

Česká vakcinologická společnost ČLS JEP
21. 9. 2020

Knižní novinka

rozhovory s osobnostmi doby covidové

Vojtěch | Dušek | Zima | Chlíbaek | Höschl | Horecký | Husáková
Halousek | Šochmanová | Ludvík | Kostka | Slabý | Žaloudík | Polák



Příchod epidemie SARS-CoV-2 v roce 2020 nikdo nečekal. Nákaza se brzy rozšířila téměř po celém světě a přinesla statisíce obětí na lidských životech. V boji s virem stáli v první linii lékaři, záchranáři, sestry, epidemiologové a ostatní zdravotníci. Pomáhali ale také hasiči a povolání na pomoc byli i studenti medicíny a částečně i studenti středních zdravotnických škol. Než byly vyvinuty první vakcíny, svět obcházel strach. Světové vlády kromě povinnosti chránit si dýchací cesty přijímaly nejrůznější opatření, která omezovala volný pohyb lidí i jejich podnikání. Sportovní, kulturní a společenský život se zastavil, děti přestaly chodit do škol. S příchodem očkování ale přišla naděje.

Jak toto neradostné období prožívaly vybrané české osobnosti z oborů nákazou nejohroženějších, tedy zdravotnictví a sociální péče, vám přináší tato kniha.

~~Doporučená cena 299 Kč~~

Naše cena 239 Kč

Vychází na konci května 2021



Objednávejte na e-mailu: knihy@eezy.cz

EEZY Publishing, s.r.o.

Na Pankráci 1618/30, 148 00 Praha 4

www.eezy.cz

Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP k očkování proti covidu-19

Vakcinologie 2020;14(3-4):109-111

Očkování proti nemoci covid-19 probíhá s využitím schválených a registrovaných vakcín za dodržení všech postupů a doporučení uvedených ve schválené souhrnné informaci k dané vakcíně. V praxi mohou nastat některé situace a skutečnosti, které nejsou v této souhrnné informaci uvedeny. Proto vydává Česká vakcinologická společnost ČLS JEP následující doporučení.

Toto doporučení se týká mRNA očkovacích látek společností Pfizer-BioNTech (Comirnaty), společnosti Moderna (COVID-19 Vaccine Moderna) a vektorových vakcín společnosti AstraZeneca (COVID-19 AstraZeneca Vaccine), společnosti Johnson & Johnson (COVID-19 Vaccine Janssen).

Doporučení k očkování v jednotlivých skupinách obyvatel, v rizikových skupinách a kontraindikace

Doporučujeme očkování všem osobám, pro které je očkovací látka schválena Evropskou lékovou agenturou (EMA) a Evropskou komisí a které nemají žádnou kontraindikaci.

Nedoporučujeme preferovat žádnou očkovací látku před druhou. Důležité je očkovat co nejvíce lidí dostupnými vakcínami, které jsou na daném místě v dané době k dispozici. Jen v případě aplikace druhé dávky je nutné podat stejnou vakcínu, jaká byla použita pro první dávku.

V době nedostatku očkovací látky doporučujeme očkování nejdříve u osob prioritizovaných, uvedených ve Strategii očkování proti COVID-19 v České republice a v příloze 1 Metodického pokynu pro očkovací kampaň (plán očkování), dostupných na stránkách ministerstva zdravotnictví (www.mzcr.cz).

Osoby s komorbiditami

Některá chronická onemocnění zvyšují riziko závažného průběhu covidu-19 a úmrtí. Ve studiích byla prokázána bezpečnost i účinnost vakcín pro osoby s těmito onemocněními srovnatelná s bezpečností a účinností pro zdravé osoby. K těmto chronickým onemocněním patří hypertenze, diabetes mellitus, astma, plicní, jaterní a renální onemocnění

a chronické (stabilizované a dobře kontrolované) infekce způsobené HIV, HCV a HBV. Vakcinace se doporučuje osobám s chronickými onemocněními.

Osoby s imunodeficity

Doporučujeme očkování všem imunokompromitovaným osobám, včetně osob s onkologickými onemocněními a osob na imunosupresivní terapii. Tyto osoby mají zvýšené riziko komplikovaného průběhu covidu-19 včetně zvýšeného rizika úmrtí, a i když u nich může být účinnost vakcinace snižena, předpokládáný prospěch vakcinace převyšuje její možná rizika.

Osoby s autoimunitními onemocněními

V současné době nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti vakcín proti covidu-19 u osob s autoimunitními chorobami, ačkoliv tyto osoby byly způsobilé pro zařazení do klinických studií. U účastníků klinických studií, kteří dostali vakcínu proti onemocnění covid-19, nebyl pozorován žádný rozdíl ve výskytu příznaků shodných s autoimunitními stavy nebo zánětlivými poruchami mezi očkovánými osobami a kontrolní skupinou osob, jimž bylo podáno placebo. Osoby s autoimunitními chorobami, které nemají žádné kontraindikace k očkování, mohou být očkovány.

Osoby s krvácivými diatézami a na antikoagulační terapii

Krvácivé diatézy nebo antikoagulační terapie mohou zvýšit riziko krvácení po podání injekce do svalu. Stabilizovaná krvácivá porucha nebo antikoagulační terapie není kontraindikací vakcinace. Antikoagulační léčba nemusí být kvůli očkování vysazována. U pacientů s poruchami koagulace na substituční terapii je vhodné očkovat krátce po její aplikaci. Očkování by se mělo provést jehlou 23G nebo tenčí a po očkování by mělo být místo vpichu alespoň na dvě minuty stlačeno a před zakrytím by se mělo zkontrolovat, zda místo vpichu nekrváčí.

Těhotné ženy

Těhotné ženy mají oproti netěhotným ženám stejného věku zvýšené riziko závažného průběhu covidu-19. Onemocnění covid-19 může zvyšovat riziko předčasného porodu. Těhotenství bylo vylučujícím kritériem pro zařazení do studií vakcín proti covidu-19. Dostupná data neumožňují posoudit účinnost a bezpečnost vakcín proti covidu-19 v graviditě. Animální studie vývojové a reprodukční toxikologie neprokázaly žádný škodlivý vliv na těhotenství. U žen, které otěhotněly v průběhu klinických studií, se neobjevily žádné bezpečnostní signály. U těhotných žen s dalším zdravotním nebo profesním rizikem by se k očkování mělo přistupovat po individuálním zvážení prospěchu a rizika vakcíny.

Kojící ženy

Pro kojící ženy platí podobná fakta jako pro ženy gravidní. Riziko závažného průběhu nemoci covid-19 není pro kojící ženu zvýšené. Kojení bylo vylučujícím kritériem pro zařazení do studií vakcín proti covidu-19. Dostupná data neumožňují posoudit účinnost a bezpečnost vakcín pro kojící ženu, ani pro její kojené dítě. U kojících žen s dalším zdravotním nebo profesním rizikem by se k očkování mělo přistupovat po individuálním zvážení prospěchu a rizika vakcíny. Očkování není důvodem pro přerušení kojení.

Osoby, které prodělaly onemocnění covid-19

Doba protektivní imunity po prodělaném covidu-19 není známa a tato imunita není navozena u všech osob po prodělané infekci. Na druhou stranu symptomatická reinfekce během třech až šesti měsíců je podle dostupných údajů málo pravděpodobná.

Z tohoto důvodu doporučujeme při omezené dostupnosti vakcíny odložit očkování u osob, které covid-19 prodělaly. Očkování u imunokompetentních osob doporučujeme zahájit nejdříve za tři až šest měsíců po ukončení izolace. V případě onemocnění covidem-19 po aplikaci první

dávky doporučujeme odložení aplikace druhé dávky o šest měsíců po ukončení izolace. Očkování je ale možné provést nejdříve již za sedm dní po ukončení izolace při asymptomatickém průběhu a nejdříve 14 dní po ukončení izolace při symptomatickém průběhu, zejména u osob ve vysokém riziku. Ve studiích byla prokázána bezpečnost vakcinace pro osoby po prodělaném onemocnění.

V současné době neexistují žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti vakcín proti nemoci covid-19 u osob, které dostaly v rámci léčby monoklonální protilátky nebo rekonvalescentní plazmu. Na základě odhadovaného poločasu těchto přípravků a výše uvedených poznatků o trvání ochrany by mělo být očkování odloženo o tři měsíce po aplikaci monoklonálních protilátek nebo rekonvalescentní plazmy. Důvodem odložení očkování je zabránění možné interference léčby protilátkami s imunitní odpovědí vyvolanou vakcínou.

Po jiných krevních derivátech obsahujících protilátku, například intravenózním imunoglobulinu nebo Rh imunním globulinu, není potřeba dodržovat žádný minimální interval.

Osoby s alergickými onemocněními

V průběhu používání vakcín proti covidu-19 v běžné praxi, mimo klinické studie, byly hlášeny u některých očkováných osob anafylaktické reakce po očkování. Riziko anafylaktické reakce je vyšší než po jiných, běžně používaných vakcínách, ale je stále velmi nízké. K převážné většině anafylaktických reakcí dochází během 15 minut po očkování a převážná většina osob s anafylaxií měla v anamnéze alergie nebo alergické reakce, včetně reakcí anafylaktických.

Výskyt závažné alergické reakce (anafylaxe) na jakoukoli jinou vakcínu nebo injekční terapii (např. intramuskulární, intravenózní nebo subkutánní) v minulosti, musí vést k opatrnosti při očkování, ale není kontraindikací očkování pro mRNA vakcíny ani pro vektorové vakcíny. Těmto osobám mohou být vakcíny aplikovány, ale měly by být poučeny o možném riziku rozvoje závažné alergické reakce a mělo by být porovnáno riziko reakce s přínosem očkování. Před očkováním se k prevenci alergické reakce nepodávají žádné léky.

Osoby s bezprostřední alergickou reakcí po první dávce vakcíny by neměly být očkovány druhou dávkou. Za bezprostřední

alergickou reakci jsou považovány příznaky hypersenzitivity – anafylaxe, urticaria, angioedém, respirační tíseň (pískoty nebo stridor) – objevující se během hodin po aplikaci vakcíny.

Vektorové a mRNA vakcíny jsou kontraindikované také u osob, které mají v anamnéze bezprostřední alergickou reakci po jakékoli složce vakcíny. Obě mRNA vakcíny obsahují velmi málo alergenních složek a v úvahu přichází především polyetylen glykol (PEG) a příbuzné molekuly. Polyetylen glykol není součástí žádné jiné registrované vakcíny. Kontraindikací je také bezprostřední alergická reakce na příbuznou molekulu polysorbát, která se využívá ve vakcínách jako stabilizátor. Vektorové vakcíny obsahují také velmi málo alergenních složek a v úvahu přichází především polysorbát 80. Alergie na tyto látky jsou velmi vzácné.

Osoby, které naplňují uvedenou kontraindikaci, tedy měly po první dávce bezprostřední alergickou reakci nebo mají v anamnéze bezprostřední alergickou reakci po některé složce vakcíny, mohou být po individuálním zvážení očkovány ve zdravotnickém zařízení schopném poskytnout vysoce kvalifikovanou neodkladnou péči, pokud se jedná o osobu s vysokým rizikem infekce nebo těžkého průběhu nemoci covid-19 a pokud se jednalo o alergickou reakci, která nenaplnuje definici anafylaxe.

Kontaktní alergie, alergie na potraviny, pylové alergie, alergie na latex, ani jiné alergie nejsou kontraindikací očkování.

Očkovací zdravotnická zařízení musí být vybavena k léčbě anafylaktické reakce. Všichni pracovníci očkovacího centra musí být proškoleni k rozeznání anafylaktické reakce a k jejímu řešení a toto proškolení musí být zdokumentováno. Očkovací zdravotnické zařízení musí být vybaveno minimálně adrenalinem, tonometrem a fonendoskopem. Zařízení může být vybaveno i dalšími prostředky ke zvládnutí anafylaktické reakce. Zařízení musí mít písemný plán k řešení anafylaktické reakce a následné péče.

Všichni očkování s bezprostřední alergickou reakcí na jakoukoli látku v anamnéze musí být sledováni ve zdravotnickém zařízení 30 minut po aplikaci očkovací látky, v ostatních případech je minimální dobou 15 minut.

Vakcinace by měla být odložena u osob se středně těžce až těžce probíhající

akutním onemocněním do zlepšení stavu. Mírně probíhající afebrilní onemocnění není kontraindikací vakcinace. Léčba antibiotiky, pokud nejsou podávána z důvodu akutního febrilního onemocnění, není kontraindikací očkování. Osoby v karanténě by neměly být očkovány. Očkovací látka Comirnaty společností Pfizer/BioNTech není schválena pro děti mladší 16 let, a proto by jim neměla být aplikována. Očkovací látky společnosti Moderna, společnosti AstraZeneca a Johnson & Johnson nejsou schváleny pro děti mladší 18 let, a proto by jim neměly být aplikovány.

Očkovací schéma a způsob očkování

Vakcíny s dvoudávkovým schématem (Comirnaty; COVID-19 Vaccine Moderna; COVID-19 AstraZeneca Vaccine)

Doporučené intervaly mezi dávkami:

Očkovací látku Comirnaty společnosti Pfizer-BioNTech, doporučujeme aplikovat v intervalu 3–6 týdnů (21–42 dnů) mezi dávkami.

Očkovací látku COVID-19 Vaccine Moderna společnosti Moderna, doporučujeme aplikovat v intervalu 4–6 týdnů (28–42 dnů) mezi dávkami.

Očkovací látku COVID-19 AstraZeneca Vaccine společnosti AstraZeneca doporučujeme aplikovat v intervalu 12–13 týdnů (84–91 dnů) mezi dávkami.

V případě dvoudávkového očkovacího schématu je nutné pro druhou dávku použít stejnou očkovací látku. Vakcíny od různých výrobců nejsou zaměnitelné. V případě chybné aplikace druhé dávky od jiného výrobce se dávka počítá a další dávka není indikována.

V případě, že druhá dávka vakcíny není aplikována v doporučeném intervalu, chybějící dávka se aplikuje, co nejdříve je to možné. Pozdní aplikace druhé dávky vakcíny vede k pozdnímu dosažení maximální účinnosti vakcinace.

Vakcíny s jednodávkovým schématem

COVID-19 Vaccine Janssen společnosti Johnson & Johnson se aplikuje pouze v jedné dávce v objemu 0,5 ml do deltového svalu nedominantní paže. Vakcínu není možné kombinovat s žádnými dalšími vakcínami proti onemocnění covid-19.

Přeočkování

Potřeba přeočkování po dvoudávkovém schématu mRNA/vektorových vakcín nebo jednodávkových vektorových vakcín dosud

nebyla stanovena. Podobně dosud nebyla stanovena doba přetrvávání ochrany proti onemocnění covid-19. Proto v současné době nedoporučujeme žádné další přeočkování po aplikaci dvou dávek.

Všechny očkovací látky se aplikují intramuskulárně standardním způsobem, preferenčně do deltového svalu nedominantní paže (z důvodu očekávané lokální reakce). Pro intramuskulární aplikaci vakcíny lze využít i jiné aplikační místo (dominantní paže, anterolaterální stehno). V případě dvoudávkového schématu se obě dávky aplikují do stejné paže.

Vyšetření před očkovaním

Před očkovaním může pacient vyplnit anamnestický dotazník s cílem stanovení možné kontraindikace. Dotazník může být doplněn krátkým anamnestickým rozhovorem. Před očkovaním není potřeba provádět fyzikální vyšetření, měření tlaku krve ani žádná jiná vyšetření.

Provedení očkování není důvodem pro provádění testování na přítomnost SARS-CoV-2 viru (PCR test, antigenní test nebo protilátek.

Před očkovaním se nedoporučuje preventivní podávání žádných léků. Není znám účinek preventivního podávání analgetik na imunogenitu vakcín. Analgetika je možné použít v léčbě nežádoucích reakcí (bolesti a/nebo horečky). Nedoporučuje se preventivní podávání antihistaminik, kortikosteroidů ani jiných léků.

Simultánní aplikace

Pro nedostatek údajů o bezpečnosti a účinnosti očkování proti covidu-19 při simultánní aplikaci jiné očkovací látky nedoporučujeme simultánně aplikovat žádnou jinou očkovací látku. Aplikaci jiné očkovací látky doporučujeme s odstupem minimálně 14 dnů od aplikace vakcíny proti covidu-19. V případě, že dojde k neúmyslnému podání jiné vakcíny v tomto

14denním období, není nutné opakovat dávku žádné z vakcín.

Opatření u očkovaných

Plně očkované osoby jsou zbaveny povinnosti karantény v případě kontaktu s SARS-CoV-2 pozitivní osobou a povinnosti pravidelného testování na přítomnost SARS-CoV-2. Za plně očkované jsou osoby považované dva týdny po druhé dávce vakcíny u očkovacích látek s dvoudávkovým schématem a dva týdny po aplikaci jedné dávky u očkovacích látek s jednodávkovým schématem. V případě, že očkovaná osoba bude vykazovat příznaky covidu-19, doporučuje se provést PCR test. V případě jeho pozitivity je třeba zajistit sekvenaci a dále postupovat podle platných postupů pro izolaci.

**Česká vakcinologická společnost
ČLS JEP
11. 3. 2021**

Otázky a odpovědi z poradny České vakcinologické společnosti www.vakcinace.eu/poradna

Na otázky odpovídal a článek připravil MUDr. Daniel Dražan

Vakcinologie 2020;14(3–4):112–113

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

Otázka:

Mám na Vás jeden trochu zvláštní dotaz. Mám v ordinaci tříletého chlapce z Pákistánu – rodiče pracují na univerzitě. Přinesli s sebou potvrzení o očkování od svého lékaře, kde je potvrzeno očkování třemi dávkami pentavakcí do šesti měsíců věku a v 18 měsících DTP + dvěma dávkami MMR. Chlapec nyní upadl někde venku, odšel se, a na to konto mi maminka sdělila, že má jen tři dávky očkování v kojeneckém věku a v 18 měsících si nepamatuje, že by byl očkován. Teď se mi jedná o to, zda to nějak řešit. Potvrzení o očkování mám, to že si to maminka nepamatuje, se může stát. Pokud by dítě opravdu očkování v 18 měsících nemělo, je nějaké velké riziko infekce tetanem? Tři dávky určitě má. Bude stačit přeočkování podle našeho kalendáře v pěti letech?

Odpověď:

Dokumentovanou vakcinaci bych považoval za směrodatnou. Má minimálně tři dávky, pokud to není nějaká ošklivá nečistá rána, riziko bych považoval za minimální. Chybí mu ale hepatitida B. Doporučoval bych dát nyní dvě dávky Engerixu v intervalu dvou měsíců a ve čtyřech letech doplnit jednu dávku hexavakcí: doplní poslední HepB, doplní případně chybějící dávku a nahradí booster Tdap v pěti letech.

Samozřejmě neopomínám připomenout ostatní indikované vakcíny: pneumo, meningo, chřipka, varicela, hepatitida A, klíšťová encefalitida.

Otázka:

Mám na Vás dotaz týkající se maximálního věku pro očkování vakcínami Hexacima a Infarix-Hexa. Rodiče odkládající očkování chtějí dítě doočkovat, ale překročí SPC danou horní hranici, jak dál postupovat? Dle doporučení ČLS JEP lze vakcíny použít až do šestého roku věku, ale za jakých podmínek? Není to považováno za postup non lege artis?

Odpověď:

Na tyto otázky je těžké odpovědět. Využití hexavalentní vakcíny není v souladu s SPC, nicméně v mnoha případech je to nejlepší varianta, takže to podle mého názoru není non-lege artis. Očkování v jiném věku, než je doporučeno, nabízí pouze špatné varianty a bohužel je to volba rodičů nepostupovat správně. V USA se používají plné dávky vakcín DTaP do sedmi let věku, v Anglii a Austrálii dokonce do 10 let. Podle doporučení České vakcinologické společnosti se používá hexavakcína do šesti let (včetně).

Otázka:

Ráda bych poprosila o konzultaci očkování dítěte před cestou do Jižní Koreje (cesta letadlem na konci února na 1 měsíc). Pro dítě (8 měsíců, má očkovanou hexavakcínu a pneumokoky) uvažuji o očkování proti meningokové infekci – zde je otázka, zda jen B, nebo i ACYW? Jaký je třeba odstup mezi dávkami? Poslední očkování bylo 4. 12. Za jak dlouho po meningokokovi by byla možná kalmetizace (dle dotazníku jsme v rizikové skupině, ale v době po porodu nebyla očkovací látka).

Odpověď:

Dítě by mělo být očkováno proti chřipce – první dávka co nejdříve, druhá dávka o 28 dní později, zarděnky-spalničky-příušnice –

první dávka v devíti měsících (do schématu se nepočítá), druhá dávka ve 12 měsících (tedy až po návratu ze zahraničí), proti hepatitidě A – první dávka před cestou, do schématu se nepočítá, druhá dávka po prvním roce věku a třetí dávka o 6–24 měsíců později a můžete ji očkovat i proti meningokokům ACWY i B. BCG vakcinaci nedoporučuji, protože její účinnost je skoro v jednom roce věku sporná a riziko získání tbc pro dítě velmi malé. Mezi vakcínami nemusíte dodržovat žádné speciální intervaly, všechny se mohou aplikovat najednou při jedné návštěvě. Více informací o očkování do jednotlivých destinací se dočtete například na těchto webech:

<https://wwwnc.cdc.gov/travel/destinations/list>

<https://tripprep.com/destinations/>

<https://redplanet.travel/mdtravel-health/destinations/>

<http://www.fitfortravel.nhs.uk/destinations/>

<https://www.iamat.org/>

Otázka:

Prosím pěkně o nápovědu k očkování dvojčat, dosud neočkovaných z důvodu přání matky. Otec si přeje zahájit očkování. Jsou narozeni v dubnu 2015.

Odpověď:

Děti by měly dostat tyto vakcíny: Hexacima tři dávky s intervaly mezi dávkami jeden a šest měsíců a Adacel, jedna dávka 6–12 měsíců po třetí dávce hexacimy. PCV (pneumokoky) – jedna dávka. MMR (Priorix), dvě dávky v intervalu nejméně čtyř týdnů. Ve čtyřech letech jsou dále indikované vakcíny proti chřipce, klíšťové encefalitidě, hepatitidě A a varicelle, pokud ji neprodělaly.

Otázka:

Chtěla bych Vás poprosit o názor ohledně přeočkování proti pertusi. Jsem dětská lékařka. Byla jsem přeočkována proti dif-

terii a tetanu před 12 týdny, t. č. potřebuji přeočkování i proti pertusi. Můžu po 12 týdnech aplikovat trojvakuínu difterie, tetanus, pertuse?

Odpověď:

Pokud jste pediatr, tak byste si měla dát dávku Tdap (Boostrix nebo Adacel) co nejdříve. Také byste měla být očkována proti chřipce a vědět, že jste imunní především k varicelle a spalničkám, ale také parotitidě a zarděnkám.

Otázka:

Prosím o konzultaci očkování u chlapce, který dosud žil na Maltě a nyní se s rodiči přestěhoval do ČR. Chlapec narozen 14. 6. 2014. Infanrix očkovan: 5. 8. 2014; 15. 9. 2014; 17. 10. 2014 a 18. 1. 2016. Třetí dávka tedy očkovaná později, než je u nás běžné, v pěti letech neočkovan. Kdy doporučujete další dávku?

Odpověď:

Chlapec by měl být standardně dál očkovan, tedy Tdap (Adacel) co nejdříve a Tdap-IPV (Boostrix-polio) v 10–11 letech. V otázce chybí údaj o očkování IPV a HepB, pokud nebyl očkovan, měly by se vakcíny doplnit. Dále by měl mít za sebou dvě dávky MMR vakcíny. V pěti letech jsou indikované vakcíny proti chřipce, klíšťové encefalitidě, hepatitidě A a varicelle, pokud ji neprodělal.

Modelové otázky

Otázka:

Proč jsou některé vakcíny podávány intramuskulárně a jiné subkutánně?

Odpověď:

Všeobecně vakcíny obsahující adjuvancia se aplikují intramuskulárně kvůli nižšímu riziku lokálních nežádoucích účinků při aplikaci touto cestou. Toto platí pro většinu inaktivovaných vakcín. Živé atenuované vakcíny neobsahují adjuvancia a podávají se subkutánně.

Otázka:

Je možné používat kombinované vakcíny u dětí, které nejsou včas a správně očkované?

Odpověď:

Ano, kombinované vakcíny je možné použít kdykoli, kdy je jakákoli jejich složka indikována a žádná není kontraindikována. Měla by se použít taková očkovací látka, která dítěti poskytne všechny potřebné antigeny co nejmenším počtem injekcí.

Otázka:

Jsou hospitalizace nebo chirurgický zákrok kontraindikacemi vakcinace?

Odpověď:

Nejsou. Není vhodné očkovat tak, aby případné nežádoucí reakce znemožnily nebo komplikovaly plánovaný výkon. Neživé vakcíny je tedy vhodné plánovat nejméně několik dní před hospitalizací a MMR vakcínu nejméně 14 dní před hospitalizací. Naopak jakoukoli vakcínu je možné podat při nebo kdykoli po propuštění z nemocnice. Důvodem pro odložení vakcinace je středně těžce až těžce probíhající akutní onemocnění do zlepšení stavu. Nedávná, současná nebo

plánovaná celková anestezie, operace ani hospitalizace nejsou samy o sobě kontraindikací vakcinace.

Otázka:

Je možné, aby dítě nebo dospělý prodělal podruhé pertusi? Mělo by se proti pertusi očkovat dítě, které ji prokazatelně prodělal?

Odpověď:

Reinfekce pertuse nejsou běžné, ale dochází k nim. Reinfekce mohou mít atypický průběh. Imunita po prodělání pertuse není celoživotní. Dítě i dospělý by po prodělání pertuse měli pokračovat v očkování ve standardním schématu.

Otázka:

Jaký je rozdíl mezi monovalentní a pentavalentní rotavirovou vakcínou? Je možné je zaměňovat?

Odpověď:

Rotavirové vakcíny se odlišují svým složením a očkovacím schématem. Pentavalentní vakcína obsahuje pět reasortantních rotavirů vyvinutých z lidských a bovinních rotavirových kmenů a podává se ve třech dávkách. Monovalentní vakcína obsahuje atenuovaný lidský kmen rotaviru a aplikuje se ve dvou dávkách. Vakcíny mají stejné indikace. V rámci jednoho schématu (jednoho dítěte) by se neměly zaměňovat.

- Knihy
- Odborné publikace
- Medicínské časopisy

