

Z OBSAHU

■ NOVÉ TECHNOLOGIE V PŘÍPRAVĚ CHŘIPKOVÝCH VAKCÍN A MOŽNOSTI JEJICH VYUŽITÍ V PRAXI

Chřipka je vysoce nakažlivé virové onemocnění. Jde o relativně závažnou infekci, která jen v České republice každoročně způsobí onemocnění statisíců obyvatel a ve svém důsledku vede ke zbytečným úmrtím.

■ NEUROLOGICKÉ POSTVAKCINAČNÍ REAKCE

Neurologické komplikace patří mezi vzácné postvakační reakce a nejčastěji se vyskytují po pertusové složce vakcín a trivakcíně proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám.

■ IMUNOGENITA VAKCÍN PROTI LIDSKÉMU PAPILOMAVIRU

Jedinečnost první skutečně protinádorové vakcíny proti lidskému papilomaviru (HPV) odstartovala ještě vyšší zájem o očkování nejenom mezi pediatry, epidemiology, ale i mezi gynekology, infektology a praktickými lékaři pro dospělé.

Chráním své pacienty před závažnými následky hepatitid A a B

Twinrix™
První kombinovaná vakcína
proti hepatitidě A a B

- **Jediná kombinovaná vakcína proti VHA+VHB**
- **Jednoduché a pohodlné řešení pro Vás i Vaše pacienty**
- **3 dávky = dlouhodobá ochrana^{1,*}**

Zkrácená informace o přípravku Twinrix™

NÁZEV PŘÍPRAVKU – Twinrix Adult, Twinrix Paediatric, injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Vakcína proti hepatitidě A (inaktivovaná) a proti hepatitidě B (rDNA) (HAB, adsorbovaná). **KLINICKÉ ÚDAJE** – Složení: Jedna dávka Twinrix Adult (1 ml) obsahuje: Hepatitis A virus (inaktivatum) 720 ELISA jednotek; Antigenem tegminis hepatitis B 20 mikrogramů. Jedna dávka Twinrix Paediatric (0,5 ml) obsahuje: Hepatitis A virus (inaktivatum) 360 ELISA jednotek; Antigenem tegminis hepatitis B 10 mikrogramů. **Indikace:** Twinrix Paediatric se používá k imunizaci neimunizovaných dětí a mladistvých od 1 roku do 15 let a Twinrix Adult k imunizaci dospělých a mladistvých nad 16 let, kteří jsou vystaveni riziku nákazy způsobené virem hepatitidy A a hepatitidy B. **Dávkování a způsob podání:** V rámci standardní základní imunizace se aplikují tři dávky vakcíny Twinrix Adult i Twinrix Paediatric ve schématu 0, 1., 6. měsíc. Ve výjimečných případech lze u dospělých podat tři intramuskulární injekce Twinrix Adult podle schématu 0, 7. a 21. den. Při tomto vakcinačním schématu je doporučeno aplikovat ještě čtvrtou dávku Twinrix Adult, a to 12 měsíců po první dávce. Twinrix Adult je určen pro intramuskulární aplikaci, přednostně do deltoidní oblasti. Twinrix Paediatric je určen pro intramuskulární aplikaci, přednostně do deltoidní oblasti u dospívajících a dětí nebo do anterolaterální části stehna u kojenců. Vakcína Twinrix Adult, Twinrix Paediatric by se neměla aplikovat intradermálně ani intramuskulárně do gluteálního svalu, protože v tomto případě může dojít k suboptimální imunitní odpovědi na vakcínu. Pacientům s trombocytopenií nebo s poruchami krevní srážlivosti lze výjimečně vakcínu Twinrix Adult, Twinrix Paediatric podat subkutánně, ale tento způsob podání nezajišťuje optimální imunitní odpověď. **VAKCÍNA NESMÍ BÝT V ŽÁDNÉM PŘÍPADĚ APLIKOVÁNA INTRAVASKULÁRNĚ.** **Přečkávání:** Titry anti-HBs a anti-HAV protilátek pozorované po ukončení základní vakcinace provedené touto kombinovanou vakcínou Twinrix Adult, Twinrix Paediatric odpovídají titrům protilátek, které byly zjištěny po vakcinaci monovalentními vakcínami. Obecná doporučení pro aplikaci posilovací dávky lze proto odvodit na základě zkušeností s monovalentními vakcínami. **Hepatitida B:** U některých skupin zdravých jedinců nebo pacientů vystavených nebezpečí nákazy virem hepatitidy B (např. hemodialyzovaní pacienti nebo pacienti s poškozeným imunitním systémem) je třeba zajistit protektivní hladinu protilátek ≥ 10 IU/l. **Hepatitida A:** Dosis nelze jednoznačně určit, zda se má podat posilovací dávka vakcíny imunokompetentním osobám, u nichž se vyvinula imunitní odpověď na vakcinaci proti hepatitidě A, protože ochrana může být zajištěna i v případě absence detekovatelného množství protilátek díky existenci tzv. imunologické paměti. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv z pomocných látek nebo na neomycin, nebo po předchozím očkování vakcínami proti hepatitidě A a/ nebo hepatitidě B. Aplikace vakcíny by se měla odložit při akutním závažném horečnatém onemocnění. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Vzhledem k délce inkubační doby hepatitidy A i B je možné, že očkovaná osoba by mohla být v průběhu vakcinace již nositelem infekce. V takových případech není známo, zda chrání vakcinace přípravkem Twinrix Adult, Twinrix Paediatric proti infekci hepatitidou A a hepatitidou B. Vakcína nechrání proti infekci vyvolané virem hepatitidy C a hepatitidy E, ani proti jiným patogenům, které infikují játra. Přípravek se nedoporučuje k postexpozici profylaxi (např. po poranění infikovanou jehlou). U hemodialyzovaných pacientů a osob s poškozeným imunitním systémem se po ukončení základní imunizace nemusí docílit odpovídajícího titru anti-HAV a anti-HBs protilátek. U těchto pacientů je možné, že bude nutná aplikace dalších dávek vakcíny. U těch subjektů, u nichž je riziko, že se po kompletním očkování vakcínou Twinrix Adult nebo Twinrix Paediatric nedocílí séroprotektce, by se mělo zvážit serologické testování. U osob, které neodpovídají nebo mají suboptimální odpověď na vakcínu, se může zvážit podání dalších dávek. Podobně jako u všech jiných injekčních vakcín musí být pro případ, že se po aplikaci vakcíny vzácně vyvine anafylaktická reakce, okamžitě dostupná lékařská pomoc. Vakcína Twinrix Adult, Twinrix Paediatric obsahuje stopové množství thiomersalu (organické sloučeniny rtuti) pocházejícího z výrobního procesu, proto se u jedinců přecitlivělých na tuto látku může vyvinout reakce z přecitlivělosti. Podobně jako u jakékoli vakcíny nemusí dojít u všech očkovaných k vyvolání protektivní imunitní odpovědi. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Údaje o současném podání vakcíny Twinrix Adult nebo Twinrix Paediatric a specifických imunoglobulinů proti hepatitidě A nebo B nejsou k dispozici. Současná aplikace přípravku Twinrix Adult nebo Twinrix Paediatric s jinými vakcínami nebyla specificky studována, ale předpokládá se, že pokud budou vakcíny aplikovány různými injekčními stříkačkami do různých míst, nedojde k vzájemným interakcím. Je třeba očekávat, že u imunodeficientních pacientů nebo pacientů podstupujících imunosupresivní léčbu nemusí být dosaženo odpovídající protilátkové odpovědi. **Těhotenství a kojení:** Klinické údaje o podávání vakcíny těhotným ženám nejsou k dispozici. Při podávání vakcíny Twinrix Adult, Twinrix Paediatric kojícím ženám je nutné zvážit, jestli se má pokračovat/přerušit kojení nebo pokračovat/přerušit očkování, přičemž se má vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos očkování pro ženu. **Nežádoucí účinky:** V kontrolovaných klinických studiích prováděných s přípravkem Twinrix Adult a Twinrix Paediatric byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky reakce v místě vpichu nebo pokračovat/přerušit očkování, přičemž se má zvážit v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos očkování pro ženu. **Nežádoucí účinky:** V kontrolovaných klinických studiích prováděných s přípravkem Twinrix Adult a Twinrix Paediatric byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky reakce v místě vpichu jako bolest, zarudnutí a otok. **FARMACEUTICKÉ ÚDAJE** – **Inkompatibility:** Studie kompatibility nebyly provedeny, proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Při uchování vakcíny se může oddělit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant. Vakcína musí být před použitím řádně protřeptána, aby vznikla mírně opalescentní bílá suspenze a vizuálně zkontrolována na přítomnost cizorodých částic a/ nebo na změnu vzhledu. Pokud vakcína vzhledově nevyhovuje, musí být vyřazena. **Druh obalu a velikost balení:** Twinrix Adult – velikost balení 1, 10 a 25 injekčních stříkaček s jehlami nebo bez jehel. Twinrix Paediatric – velikost balení 1, 10 nebo 50, s jehlami nebo bez jehel. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** GlaxoSmithKline Biologicals s.a., rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgique. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/96/020/001-9, EU/1/97/029/001-10. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLUŽENÍ REGISTRACE:** 10. 2. 1997/10. 2. 2007. **DATUM REVIZE TEXTU:** 19. 6. 2008. Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci o přípravku najdete v Souhrnu údajů o přípravku, nebo se obraťte na zástupce společnosti GlaxoSmithKline s.r.o. Verze SPC platná ke dni vydání materiálu (23. 9. 2008).



GlaxoSmithKline

Reference: 1) Pierre Van Damme, Koen Van Herck - A review of the long-term protection after hepatitis A and B vaccination, Travel Medicine and Infectious Disease (2007) 5, 79-84
* Další přečkávání u imunokompetentních osob již není doporučováno.

GlaxoSmithKline s.r.o. | Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4 | tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444 | www.gsk.cz

PQT01100908



Vakcinologie

Vaccinology

Ročník (Volume) 2, 2008, číslo (Number) 4

Šéfredaktor (Editor-in-Chief)

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

Redakční rada (Editorial Board)

MUDr. Hana Cabrnchová
OSPDL Praha
MUDr. Jitka Částková, CSc.
SZÚ Praha
Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.
Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí
2. LF UK a FN Na Bulovce, Praha
Doc. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.
Ústav epidemiologie LF UK, Plzeň
MUDr. Jitka Škovránková
2. LF UK a FN Motol, Praha

Vydavatel (Publisher)

Medakta, s.r.o., Náměstí Bořislavka 393/7,
160 00 Praha 6
www.medakta.cz

Periodicita (Periodical)

Čtvrtletník (Quarterly)

Korektury (Copy Editor)

Mgr. Petra Blochová
www.bezchip.cz

Grafická úprava (DTP)

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

Adresa redakce a obchodního oddělení (Editorial Office and Advertising)

Medakta, s.r.o., Náměstí Bořislavka 393/7,
160 00 Praha 6
www.medakta.cz, www.vakcinologieaktualne.cz
Mgr. Veronika Črepová, crepova@medakta.cz,
tel.: 774 557 416, fax: 311 612 650

Tisk (Printed by)

Omikron, s.r.o.

Distribuce (Distributed by)

Česká pošta, s.p.
Praktickým lékařům, pediatrům a dalším
odborníkům zabývajícím se očkováním zdarma
Roční předplatné je 320 Kč + 9% DPH

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

Registrováno u Ministerstva kultury ČR
pod číslem MK ČR E 17165, ISSN 1802-3150
Rukopis byl předán do tisku 10. 10. 2008
Časopis je excerpován v Bibliographia Medica
Czechoslovaca.

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory
autorů jednotlivých článků.

Současně si redakce vyhrazuje právo na drobné
stylistické úpravy článků.

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým
souhlasem redakce.

Vážení příznivci očkování, dámy a pánové,

časopis Vakcinologie završuje tímto číslem druhý ročník své existence a já věřím, že je pro širokou obec odborníků zajímajících se o očkování přínosem. Postupně se začíná dařit rozšiřovat rubriky a již zdaleka ne všechny články jsou vyžádané, neboť řada z Vás nám zasílá své zajímavé reakce na publikovaná témata. Potvrzením tohoto trendu je stávající číslo. Přehledové články se věnují novým technologiím v přípravě chřipkových vakcín, neboť neustále existuje reálná obava, jak budou schopni výrobci zásobit celosvětový trh v případě pandemie, ale aktuální číslo reflektuje i praktické dopady na očkování sezonní chřipkou. Polemické reakce možná vzbudí příspěvek o neurologických postvakcinačních reakcích a očkování dětí s neurologickými onemocněními. Ne vždy jsou totiž názory pediatrické a neurologické obce identické. Naší snahou je vyvolat jednání, která by ve svém důsledku vedla ke vzájemně přijatelnému konsenzu. Poslední přehledový článek pak srovnává imunogenitu vakcín proti lidskému papilomaviru. Tyto přehledové články doplňují kratší sdělení z oblastí respiračních nákaz a herpetických infekcí a reagují na dříve publikované články.

Až se Vám toto číslo dostane na stůl, bude zřejmě již po Hradeckých vakcinologických dnech a světlo světa spatří rozhodující změna, která nás čeká v příštím roce a jež postihne celý systém. I když v tuto chvíli ještě není stoprocentně jisté, která varianta bude výsledně zvolena, je velmi pravděpodobné, že veškeré vakcíny budou v příštím roce hrazeny ze zdravotního pojištění a již nebudou pokryty rozpočtem Ministerstva zdravotnictví. Budou však administrovány ve dvojím režimu. Jako povinné v souladu se stávající vyhláškou, distribuované až do ordinací praktických lékařů, nebo dobrovolné, rovněž však zcela pokryté pojištěním a administrované zřejmě přes recepty. V tomto režimu se uvažuje zejména o pneumokokové konjugované vakcíně, ale překvapivě také o chřipce pro nejmladší věkové skupiny. To je spíše politikem než praktickou nutností. Naopak je možno očekávat rozšíření skupiny první o adolescentní booster acelulární pertuse v kombinaci s IPV. Model zvolený pro očkování pneumokoků bude prubířským kamenem, jak zodpovědně naše populace k očkování přistupuje, a rozhodne o tom, zda-li zmizí zejména některými laicky kritizovaná povinnost očkování. Takovéto rozsáhlé opatření jistě ve svých počátcích povede k určitým problémům, se kterými se po zavedení obdobných změn potýkalo například Slovensko. Možná, že dojde k přechodným výpadkům v dostupnosti některých vakcín. To vše určitým způsobem ztíží život na počátku příštího roku zejména praktickým lékařům pro děti a dorost, já však doufám, že nový systém bude „porozen“ úspěšně, i když provázen porodními bolestmi.

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



SILGARD®

Vakcína proti lidskému papilomaviru
[typy 6, 11, 16, 18] (rekombinantní, adsorbovaná)



První a stále jediná kvadrivalentní vakcína

určená k prevenci:

rakoviny děložního hrdla

cervikálních, vulválních a vaginálních premaligních lézí

a

genitálních bradavic

vyvolaných lidskými papilomaviry (HPV) typů 6, 11, 16 a 18.



Zkrácené informace o léčivém přípravku:

Silgard® injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 6, 11, 16, 18] (rekombinantní, adsorbovaná) (Papillomaviri humani typus 6, 11, 16, 18 proteinum L1)

Indikace: prevence premaligních genitálních lézí (cervikálních, vulválních a vaginálních), cervikálního karcinomu a bradavic zevního genitálu (condyloma accuminata) v příčinné souvislosti s lidským papilomavirem (HPV) typů 6, 11, 16 a 18. Indikace je založena na prokázané účinnosti u dospělých žen ve věku 16 až 26 let a na prokázané imunogenitě u 9- až 15-letých dětí a dospívajících. *) **Kontraindikace:** přecitlivělost ke všem komponentám vakcíny, závažné akutní horečnaté onemocnění. **Dávkování:** základní očkování – 3 samostatné 0,5ml dávky podané dle následujícího schématu: 0, 2, 6 měsíců. Všechny dávky musí být podány intramuskulárně během jednoletého období. **Upozornění:** pro případ vzácných anafylaktických reakcí musí být k dispozici odpovídající léčebná opatření. Vakcína není určena k léčbě, nenahrazuje rutinní cervikální screening. Jedinci se sníženou imunitní reakcí nemusí na vakcínu zareagovat. Podávat opatrně jedincům s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace. **Interakce:** při současném podání s vakcínou proti hepatitidě typu B (rekombinantní) nedošlo ke klinicky významným změnám v imunitních odpovědích na obě vakcíny. Použití hormonální antikoncepce neovlivnilo imunitní odpověď. **Těhotenství a kojení:** očkování odložit až na dobu po ukončení těhotenství. Může být podávána kojícím ženám. **Nežádoucí účinky:** velmi často erytém, bolest a otok v místě injekce, pyrexie, často zmožděnina, podlitina a pruritus v místě injekce, vzácně kopřivka, velmi vzácně bronchospasmus. Po uvedení na trh: Protože tyto účinky byly hlášeny spontánně, není možné spolehlivě odhadnout jejich četnost. Lymfadenopatie, nauzea, zvracení, reakce přecitlivělosti včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí, syndrom Guillain-Barrého, závrať, bolest hlavy, synkopa. **Léková forma:** injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. **Uchování:** v chladničce (2°C–8°C), ve vnější krabici, chránit před mrazem. **Velikost balení:** 0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce se dvěma jehlami – balení po 1 kusu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie **Registrační číslo:** EU/1/06/358/003-021 **Poslední revize textu SPC:** 10. 7. 2008 *) Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

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



© Registrovaná ochranná známka Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.
© Copyright Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2008. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme Idea, Inc., org.sl.*, Křenova 5, 162 00 Praha 6, tel.: 233 010 111, www.msdi.cz
* Affiliate of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

EDITORIAL 131

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEW)

Nové technologie v přípravě chřipkových vakcín a možnosti jejich využití v praxi
New technologies for preparation of influenza vaccines and their use in practice
MUDr. Jan Kynčl, Ph.D., MUDr. Martina Havlíčková, CSc. 135

Neurologické postvakcinační reakce a očkování dětí s neurologickými onemocněními
Postvaccinal neurological adverse events
MUDr. Jitka Škovránková, doc. MUDr. Vladimír Komárek, CSc. 140

Imunogenita vakcín proti lidskému papilomaviru
Immunogenicity of Human Papillomavirus Vaccines
Doc. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D. 145

POKYNY PRO AUTORY (INSTRUCTIONS FOR AUTHORS) 148

KAZUISTIKA (CASE REPORT)

Komplikovaná pneumokoková pneumonie u 3letého dítěte s bronchopulmonální dysplazií očkovaného PCV-7
Complicated pneumococcal pneumonia in 3 years old child with bronchopulmonary dysplasia vaccinated PCV-7
MUDr. Hubert Vaníček, Ph.D., MUDr. Antonín Lukeš, MUDr. Pavel Rejtar, MUDr. Pavel Kosina 154

NOVARTIS VACCINES

výrobce očkovacích látek

Novartis Vaccines je pátý největší výrobce vakcín na světě. Novartis Vaccines je druhý největší výrobce očkovací látky proti chřipce a vlastní licence na důležité očkovací látky proti meningokokovi, na dětské očkovací látky a očkovací látky před cestami do různých zemí světa. Sortiment výrobků společnosti Novartis zahrnuje očkování proti chřipce, meningitidě, vzteklině, klíšťové encefalitidě, bakterií *Haemophilus influenzae B (Hib)*, dětské obrně, příušnicím, spalničkám a zarděnkám a záškrtu, tetanu a černému kašli.

Očkování proti chřipce

Na celém světě odhadem ročně 3 – 5 milionů lidí onemocní chřipkou, z toho je 500 000 případů smrtelných. Kromě nesmírných ztrát na životech je také obrovský celosvětový dopad chřipky na ekonomickou produktivitu. Každý rok se chřipkové viry rychle šíří po světě ve vlnách sezónních epidemií, které představují obrovské hospodářské ztráty milionů ztracených pracovních dní, hospitalizací a smrtelných případů.

Společnost Novartis Vaccines nabízí jedinečné portfolio očkovacích látek proti chřipce, které je určeno pro potřeby individuálních pacientů.

Chřipková Pandemie

Tváří v tvář hrozbě globální chřipkové pandemie je nejvyšší prioritou společnosti Novartis Vaccines zajistit zásobu tolik potřebných bezpečných a účinných vakcín.

Společnost Novartis Vaccines pilně pracuje na tom, aby splnila všechny smlouvy, které uzavřena na dodávku zásoby očkovací látky na hromadné očkování proti viru H5N1(1). Mezi ně patří stávající závazky vůči americkému federálnímu ministerstvu zdravotnictví a humanitních služeb (HHS), smlouvy s britskou vládou a dalšími vládami světových zemí. Kromě toho společnost pracuje na dalším posílení svých výrobních kapacit jak pro výrobu zásoby očkovací látky proti viru H5N1, tak pro dodávky této vakcíny v případě pandemie.

Očkování proti meningokokovi

Meningitida způsobená bakterií *Neisseria meningitidis* zabíjí 5-10% lidí, kteří touto chorobou onemocní. U dalších 10-20% těch, kteří přežijí, způsobuje trvalou invaliditu. Světová zdravotnická organizace odhaduje, že masová očkovací kampaň by mohla zabránit výskytu 70% případů meningitidy.

Proto se společnost Novartis Vaccines zaměřuje na vývoj očkovací látky proti pěti hlavním podtypům meningokokové bakterie, která meningitidu způsobuje.

Očkování cestovatelů

Novartis Vaccines vyrábí jednu z nečastěji používaných inovačních očkovacích látek proti vzteklině a klíšťové encefalitidě, tj. onemocněním, kterých se zvláště bojí lidé, kteří cestují.

Dětské vakcíny

Prostřednictvím partnerství se Světovou zdravotnickou organizací, UNICEF, PAHO a dalšími organizacemi dodáváme každý rok miliony vakcín na ochranu příštích generací před chorobami jako je záškrta, tetanus, černý kašel, spalničky, příušnice, zarděnky a dětská obrna.

Vakcíny pro dospělé

Společnost Novartis Vaccines také vyrábí vakcíny, které chrání miliony dospělých proti životu nebezpečným nemocem jako je tetanus a záškrta.

AKTUALITY (CURRENT NEWS)

Novinky v ptačí chřipce; Sérotypy H7 v Severní Americe a Eurasii zvyšující adaptaci na člověka
 News concerning avian influenza; H7 Serotypes in North America and Eurasia increasing adaptation to man
prof. MUDr. Miroslav Šplího, DrSc. 157

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

Šedesátileté výročí hromadné BCG vakcinace v Československu a dalších 16 státech – společná akce Norské Pomoci pro Evropu, Dánského a Švédského Červeného kříže a UNICEF v letech 1948–1951
 Sixty years from the mass BCG vaccination campaign carried out by Danish Red Cross, Norwegian Relief for Europe, Swedish Red Cross, and UNICEF in Czechoslovakia and another 16 countries
MUDr. Milan Kubín, MUDr. Pavel Kalina, MUDr. Eva Vítková 160

**DOPISY REDAKCI (LETTERS TO EDITOR)**

Reakce na článek „Problematika BCG vakcinace v České republice“
 Response to the article “Actual problems of BCG vaccination in the Czech Republic”
MUDr. Jiří Wallenfels 163

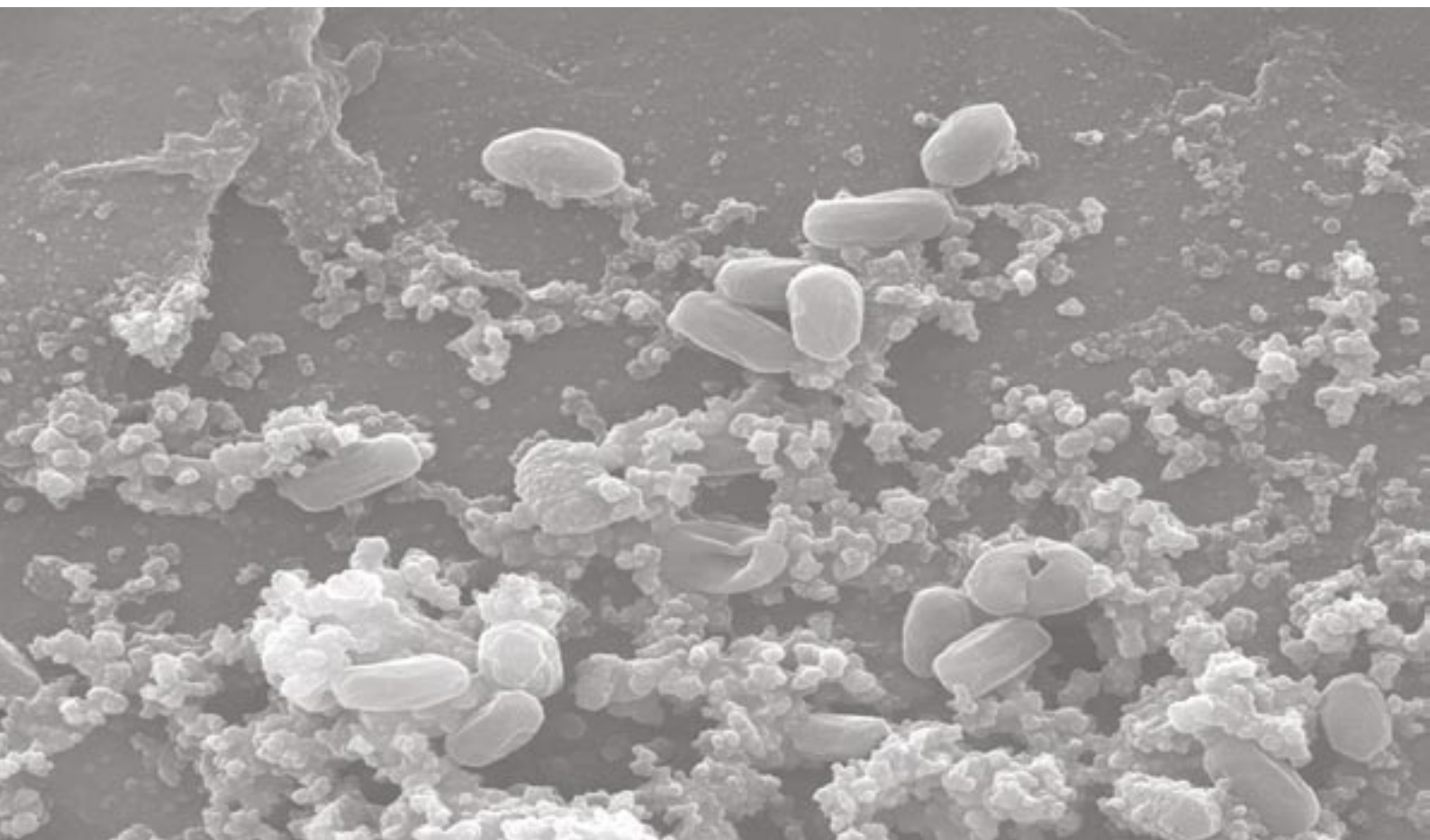
Komentář k článku „Herpes zoster a možnosti vakcinace“
 Commentary to the article “Herpes zoster and possibilities of immunization”
doc. MUDr. Michal Holub, Ph.D. 164

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

Kyperské imunizační schéma
 Cyprian Immunization Schedule 166

**PORADNA (IMMUNIZATION COUNSELLING)**

MUDr. Pavel Kosina 167



Nové technologie v přípravě chřipkových vakcín a možnosti jejich využití v praxi

New technologies for preparation of influenza vaccines and their use in practice

MUDr. Jan Kynčl, Ph.D.,^{1,2} MUDr. Martina Havlíčková, CSc.¹

¹Centrum epidemiologie a mikrobiologie, Státní zdravotní ústav, Praha

²Ústav epidemiologie, 3. LF UK, Praha

Souhrn:

Chřipka je vysoce nakažlivé virové onemocnění. Jde o relativně závažnou infekci, která jen v České republice každoročně způsobí onemocnění statisíců obyvatel a ve svém důsledku vede ke zbytečným úmrtím. Vzhledem k podobnosti klinických příznaků onemocnění souhrnně označovaných jako akutní respirační infekce bývají jednotlivé respirační infekty často zaměňovány, což vede k podceňování chřipkové infekce i preventivní vakcinace. Protichřipková vakcinace je dostupná již desítky let a její výhody jsou dobře známy. Rostoucí zájem o chřipkovou vakcínu nastal v souvislosti s hrozící pandemií a přípravou pandemických vakcín, což vedlo k potřebě nalézt alternativu ke klasické přípravě vakcíny. Jedná se především o rozvoj technologie buněčných kultur, případně i o alternativní cesty podání vakcíny. Tyto možnosti jsou v článku popisovány. Následně je uveden aktuální přehled skupin osob, pro něž je vakcinace proti sezónní chřipce doporučována.

Klíčová slova: chřipka lidská, chřipkové vakcíny, očkování

Summary:

Influenza is a highly infectious viral disease. This relatively serious infection affects hundreds of thousands of people every year in the Czech Republic alone, with unnecessary deaths as a possible outcome. Due to similarity of clinical symptoms, diseases commonly referred to as acute respiratory infections are often mistaken for one another, which consequently leads to underestimation of influenza infection and preventive vaccination. Influenza vaccination has been available for decades and its advantages are well known. Nevertheless, the interest in influenza vaccine has increased a lot in the light of a pandemic threatening and the development of pandemic vaccines. In this context, the need has arisen for alternatives to the conventional procedures. The focus is primarily on advances in cell culture technology and alternative modes of vaccine administration. An updated list is presented of high-risk population groups for which the vaccination against seasonal influenza is recommended.

Key words: influenza, human; influenza vaccines; vaccination

Vakcinologie 2008;2:135-9.

Průběh chřipkového onemocnění a jeho závažnost

Chřipka je vysoce nakažlivé virové onemocnění. Typicky probíhá v epidemiích, ke kterým většinou dochází v chladném období roku. Chřipkové onemocnění má obvykle prudký nástup s následující kombinací symptomů (teplota, neproduktivní kašel, bolest v krku, hlavy nebo svalů a celkový pocit nevolnosti), přičemž nemocní nemusí mít vždy všechny projevy. Vlastní onemocnění trvá obvykle týden. Mírný až asymptomatický průběh nemoci je také možný, i když méně častý. V některých případech je onemocnění závažnější vzhledem k masivnějšímu šíření viru v těle (viremii) nebo vzhledem k druhotné

(obvykle bakteriální) infekci, která je relativně častou komplikací chřipky. Úmrtí v souvislosti s chřipkou bohužel nejsou řídkým jevem. Podrobné zpracování problematiky chřipky ve všeobecné rovině včetně možností její prevence bylo již obsahem loňského článku v tomto časopise (1).

Celková zátěž chřipkou (disease burden) je dvojitá. Jde jednak o těžká onemocnění a úmrtí a jednak o vysoké počty mírných a středně závažných chřipkových onemocnění, která vedou jak k pracovní neschopnosti, tak k nutnosti ošetřovat doma především dětské pacienty. Obojí přispívá k výrobním ztrátám, což má značný vliv na ekonomiku. Rozsah chřipkové

epidemie se rok od roku liší, proto činí potíže při odhadu průměrného ročního počtu „chřipkových“ úmrtí. Jedna kalkulace nadbytku (excesu) úmrtí v souvislosti s chřipkou zjistila, že v mírných chřipkových sezonách se jedná přibližně o 8 úmrtí na 100 000 obyvatel, zatímco v sezonách s explozivně probíhající chřipkovou epidemií může činit navýšení počtu úmrtí 44 osob na 100 000 obyvatel (2). Jiný výpočet za devadesátá léta 20. století vedl k průměrné hodnotě nadměrného počtu úmrtí v souvislosti s chřipkou ve výši 25 osob na 100 000 obyvatel (3). K podobným závěrům dospěla i studie pro populaci České republiky, kdy bylo zjištěno, že v období 1982–2000 v ČR v důsledku chřipky došlo

každoročně v průměru k 2 661 úmrtím (25,99 na 100 000), což představuje 2,17 % všech úmrtí (4). Většina běžné populace i politická reprezentace má především obavy z pandemie chřipky a jejích následků. Následky sezonní chřipky sečtené dohromady za interpandemické období několika desítek let však několikanásobně překročí úmrtí, k nimž dojde při pandemii. Při extrapolaci čísel z výše uvedených studií na celou populaci EU (přibližně 500 milionů obyvatel) dospějeme k průměrnému počtu 125 000 úmrtí v důsledku chřipky za 1 rok (40 000 v mírných sezonách až 220 000 v sezonách s rozsáhlou chřipkovou epidemií). Tato čísla jsou snad dostatečným potvrzením velmi opomíjeného faktu, že na chřipku se umírá.

Léčba a opatření u sezonní chřipky

Většina případů chřipky je léčena pouze symptomaticky, pacient je poslán domů, aby onemocněl „vyležel“ a byl izolován od ostatních, tj. aby nemohl nakazit další vnímavé osoby ve svém okolí. Podávané léky zahrnují antipyretika a léky na všeobecnou úlevu od projevů nemoci. U bakteriálních komplikací chřipky mohou být podávána antibiotika.

Preventivní opatření zahrnují důraznou podporu dodržování principů osobní ochrany. Patří mezi ně časté mytí rukou, zakrývání úst a nosu při kašlání a kýčání, používání papírových kapesníků. Personál zdravotnických zařízení se symptomy akutní respirační infekce by měl zůstat v pracovní neschopnosti doma, v případě „banální“ respirační infekce (nemoc z nachlazení apod.) by měl používat roušku na obličej. Ač to může působit triviálně, právě tato nespécifická a prostá opatření (zejména mytí rukou) mohou zamezit řadě infekcí a jsou uvedena i v doporučeních Světové zdravotnické organizace (WHO).

Antivirotika, mezi něž patří M2 inhibitory (amantadin a rimantadin, účinkující jen proti chřipce typu A) a inhibitory neuraminidázy (oseltamivir a zanamivir, účinkující proti chřipce typu A i B), jsou efektivní v léčbě i profylaxi chřipky. Jejich účinnost však závisí na včasnosti zahájení léčby, neboť musí být ideálně podána během 24 hodin (a nejpozději do 48 hodin) od prvních příznaků nemoci. M2 inhibitory mají relativně četné nežádoucí účinky a inhibitory neuraminidázy jsou drahé. V letošním roce byly navíc v řadě evropských

zemích detekovány mutanty chřipkového viru s rezistencí na oseltamivir. Celkově lze tedy shrnout, že použití antivirotik je limitováno a mělo by být indikováno jen ve specifických situacích.

Očkování proti chřipce

Očkování proti chřipce je nejdůležitější metoda prevence chřipky a jejích závažných komplikací. Určitý posun v pohledu na očkování proti chřipce učinila právě „tolik obávaná“ pandemie, neboť je zřejmé, že stávající kapacity výrobců vakcín proti chřipce jsou omezené. Zatímco sezonní vakcinace je v některých zemích (a ČR mezi ně bohužel patří) poněkud opomíjena, význam pandemické vakcíny již tak podceňován není a zájem o pandemickou či pre-pandemickou vakcínu je mnohem větší. To vedlo k enormnímu zájmu o nalezení alternativy ke klasické přípravě vakcíny amplifikací v alantoidní dutině zárodečných kuřecích vajec („vaječná technologie“), což ve svém důsledku zvýší výrobní kapacity producentů vakcín. Kromě toho probíhal i vývoj v alternativních cestách podání vakcíny (viz dále). Všechny zmíněné postupy je možné využít i k přípravě a aplikaci sezonní vakcíny.

Postvakcinační odpověď

Humorální imunita hraje stěžejní roli při obraně proti extracelulárním patogenům. Imunita zprostředkovaná buňkami souvisí s aktivací CD8+ cytotoxických T lymfocytů (CTL), a je naopak velmi důležitá při likvidaci procesů způsobených patogeny intracelulárními včetně virů (5). CTL mohou navodit lýzu virem infikovaných buněk a produkovat cytokiny, jako je interferon gama či TNF- α (tumor necrosis factor), které podporují eliminaci viru z organismu. Tato důležitá role CTL je bohužel omezena použitím mrtvých vakcín, kdy nedochází k replikaci viru. Obecně vzato – poměrně efektivní cestou vedoucí k produkci CTL odpovědi je inkorporace virového antigenu do cytosolu antigen prezentujících buněk, jako jsou např. Langerhansovy buňky v epidermis. Vpravení antigenu kožní cestou není jen jednou z možných cest vakcinace proti chřipce, využívá se také např. při vakcinaci proti tuberkulóze či dříve při očkování proti pravým neštovicím.

Buněčná technologie přípravy vakcíny

Standardní vaječná technologie je historicky dobře prověřená a je relativně levná. Přejít z vaječných do buněčných systémů navíc není jednoduchá záležitost. Zejména tyto důvody dlouho nemotivovaly výrobce k rozvoji a podpoře dalších, alternativních technologií. Avšak mění se ekologie chřipkového viru a rostoucí množství epizootií chřipky mezi drůbeží spojené s nutností rychlé reakce v přípravě vakcíny podpořila především rozvoj technologie tkáňových (= buněčných) kultur. Tato technologie není náhražkou původní „vaječné technologie“, ale jejím doplňkem. Buněčné linie mají řadu výhod a je zřejmé, že počet vakcín připravených růstem na buněčných kulturách bude rychle stoupat. Použití buněčných linií se v různé míře věnují prakticky již všichni výrobci chřipkových vakcín. Hlavní výhodou buněčných kultur je jednodušší řízení zásob zmrazených buněk než chovů drůbeže, které mohou být při budoucí pandemii rovněž zasaženy, ačkoliv jistě v menší míře, než se často soudí. Buněčné kultury tudíž přinesou podstatnou flexibilitu do chřipkových produkčních systémů. Koncový uživatel si sice pravděpodobně ani nevšimne nějakého rozdílu mezi vakcínou připravenou na vejcích a na buňkách, ale rychlost produkce pomocí buněčného systému bude prospěšná. Jako substrát byly prozkoumány přinejmenším tři druhy tkáňových kultur, které umožňují růst viru (6–9). Jedná se o následující linie:

- MDCK – Madin-Darbyho psí ledvinové buňky
- Vero buňky – ledvinové buňky kočkodana zeleného
- PER C6 – buňky lidské embryonální sítnice

MDCK buňky jsou historicky nejvíce používány pro růst chřipkových virů. Jsou vnímavé k většině chřipkových kmenů a výtěžnost je obecně dobrá. Druhou nejpoužívanější linií jsou Vero buňky, které se úspěšně řadu let používají u několika jiných vakcín. Někteří výrobci, používající k přípravě vakcíny buněčných kultur, jsou stále ještě ve fázi klinických studií, u jiných registrační řízení právě probíhá či bylo úspěšně uzavřeno a vakcína je již na trhu.

Nespornou výhodou, v době pandemie pak výhodou zcela určující, je možnost použití divokého kmene viru, zatímco u vaječné technologie je v některých

případech nutné využívat technik reverzní genetiky, což kromě licenčních problémů přináší i zdržení výroby. Je to z toho důvodu, že některé subtypy chřipkových virů typu A (včetně subtypu H5) jsou pro zárodečná vejce letální, což se však netýká běžných sezonních chřipkových kmenů. I zde však buněčné linie mají svou výhodu. Rychlost produkčního procesu vakcíny (22 týdnů u vaječné technologie oproti 12 týdnům u buněčné technologie) by mohla vést ke zlepšení přesnosti ve výběru kmenů do vakcíny. V současnosti se rozhodnutí, které tři kmeny budou součástí vakcíny pro severní polokouli v další sezoně, přijímá již na konci února, tj. v době, kdy jsou k dispozici izolované kmeny jen z počátku předchozí chřipkové sezony. Použití tkáňových kultur by mohlo vést k posunutí tohoto termínu a zahrnutí kmenů z prakticky celé předchozí sezony.

Intradermální vakcinace

Kůže není jen mechanickou bariérou a ochranou před zevními inzulty včetně průniku patogenů, ale též aktivním imunitním orgánem. Z hlediska vakcinačního procesu je zajímavá epidermis – povrchová kožní vrstva postrádající cévní i inervační zásobení, která je ale bohatá na Langerhansenovy buňky (LB) – dendritické buňky epidermis (10). LB patří mezi buňky silně prezentující exogenní antigen, který transportují do regionálních mízních uzlin. Zde je zpracovaný antigen „nabídnut“ CD8+ a CD4+ pomocným T lymfocytům. Imunitní odpověď pak zahrnuje nejen solidní titry humorálních protilátek, ale je podpořena rovněž produkcí cytokinů, jako např. TNF- α a IL-12 (interleukin) (10–12).

V praxi užívá intradermální vakcinace např. specifický mikroinjekční systém, pomocí kterého lze efektivně vpravit trivalentní vakcínu do epidermis (13).

Živá atenuovaná vakcína

Tento typ vakcíny využívá přirozeného místa vstupu infekce, stimuluje vedle tvorby cirkulujících protilátek i protilátky slizniční, čímž navozuje ochranu v místě vstupu infekce. Vakcína z této skupiny sice není v EU registrována, ale vzhledem k cestování může být užitečné mít o ní alespoň základní informace. Vakcínu představuje reassortanta viru, která obsahuje geny pro hemaglutinin a neuraminidázu z aktuálně

cirkulujícího typu (subtypu), a ostatních 6 genů náleží tzv. *ca-master viru*. Tento virus je připraven dlouhodobým pasážováním při teplotě 25 °C. V USA je od roku 2003 licencována intranazálně podávaná vakcína FluMist (firmy MedImmune). Americká doporučení uvádějí, že osoby s vyšším rizikem vzniku komplikací po onemocnění chřipkou (vzhledem k přidruženým nemocem), děti ve věku 6–23 měsíců a osoby nad 49 let by měly dostat trivalentní neživou vakcínu. Obě vakcíny (trivalentní neživá nebo živá atenuovaná) mohou být použity pro očkování osob ve věku 2–49 let, a to pokud tyto osoby netrpí přidruženým onemocněním, které by je řadilo do skupiny s vyšším rizikem vzniku komplikací po onemocnění chřipkou (14). Je vhodné ještě doplnit, že živá atenuovaná vakcína musí být skladována při teplotě nižší než -15 °C.

Očkování živou atenuovanou vakcínou kopíruje přirozenou infekci a stimuluje nejen tvorbu sérových IgG protilátek, ale i slizničních IgA, a především cytotoxických T lymfocytů (15). Aplikace je snadná (ve formě aerosolu, dříve formou kapek), bezbolestná, tolerance všeobecně dobrá. Jedna dávka obsahuje cca 10⁷ TCID₅₀ (50% tissue culture infection dose) od každého vakcinálního kmene (16). Efektivita je stejná jako u vakcín inaktivovaných. Vzhledem k tomu, že u očkované osoby dochází k omezené replikaci viru v prvních dnech po očkování, obecně panovala obava z šíření kmene a vzhledem k celkové genetické nestabilitě chřipkového viru i k možnému vzniku reassortanty. Podobný jev však nebyl nikdy zaznamenán, respektive potvrzen.

Doporučené skupiny pro očkování proti chřipce

Vakcinace se zvláště doporučuje osobám s chronickým onemocněním, u nichž onemocnění chřipkou obvykle vede ke zhoršení jejich základního onemocnění, a osobám, u nichž existuje vysoké riziko výskytu komplikací po onemocnění chřipkou. Na základě odborných analýz je v Evropě rutinní každoroční očkování proti chřipce opodstatněné u těchto dvou skupin populace:

1. starší osoby – obvykle je do této skupiny řazena věková skupina osob ve věku 65 let a více,
2. osoby s chronickým stavem, zahrnujícím

následující relativně široké kategorie nemocí:

- chronická onemocnění dýchacího systému,
- chronická onemocnění srdce a cév,
- chronická onemocnění ledvin a jater,
- chronická metabolická onemocnění,
- osoby s nedostatečností imunitního systému (vrozenou nebo získanou),
- osoby s poruchou funkce průdušek a plic (tj. včetně poruch respiračních funkcí po poranění mozku, míchy, v důsledku křečových stavů nebo dalších neurologických či svalových poruch).

Uvedený přehled v žádném případě neznamena, že by vakcinace jiných rizikových skupin či zdravých osob neměla být zvažována nebo prováděna. Význam výše uvedeného přehledu spočívá v tom, že odborné argumenty pro očkování těchto skupin převyšují nad očkováním ostatních.

Vakcinace je dále doporučována:

- osobám vystaveným zvýšenému riziku infekce v zaměstnání, především pracovníkům ve zdravotnictví,
- osobám, které mohou chřipku přenést na vysoce rizikové skupiny.

Očkování zdravotníků proti chřipce již dávno mělo být samozřejmostí. Zatímco od roku 2007 je v USA poskytování očkovací látky zdravotníkům zaměstnavatelem dokonce součástí akreditačního procesu zdravotnických zařízení (14), v ČR je tato záležitost velmi podceňována a není jí věnována náležitá pozornost. Je však třeba ocenit a podpořit zájem alespoň některých zdravotnických zařízení na očkování personálu, neboť tento postup (kromě prevence nákazy u očkování) samozřejmě i snižuje možnost nozokomiální nákazy chřipkou.

Zdravotnická zařízení by měla nabízet očkování proti chřipce veškerému personálu, který poskytuje zdravotní péči (včetně krátkodobě pracujících personálu). Důraz by měl být kladen na očkování zdravotnických pracovníků, kteří poskytují péči osobám ve vysokém riziku vzniku chřipkových komplikací. Je třeba školit zdravotníky a zpravit je o výhodách očkování a o potenciálních zdravotních důsledcích chřipkového onemocnění pro jejich pacienty, pro ně samé a pro členy

jejich domácnosti. Všem zdravotnickým pracovníkům by měl být poskytnut vyhovující přístup k očkování proti chřipce na pracovišti, a to bezplatně, jako součást zaměstnaneckých zdravotních programů. Americký poradní sbor pro vakcinaci doporučuje, aby zaměstnavatelé považovali hladinu proočkování zdravotníků za jedno z měřítek programů bezpečnosti pacientů a aby zavedli postupy na podporu očkování zdravotnických pracovníků proti chřipce (včetně získání podepsaného prohlášení od zdravotníků, kteří odmítnou očkování). Realizace přístupů uvedených v tomto odstavci v našich podmínkách, byť jsou opodstatněné, bude zřejmě během na dlouhou vzdálenost...

Existují ještě další dvě skupiny osob, u nichž se zvyšuje množství argumentů pro to, aby i jim bylo nabízeno očkování proti chřipce. Jedná se o těhotné ženy a o děti. Roste totiž počet zemí, které doporučují očkovat uvedené dvě skupiny, a lze tudíž předpokládat, že brzy bude dosaženo i v této oblasti konsenzu. V ČR i v některých dalších evropských zemích se sice k očkování těhotných zaujímá spíše konzervativní přístup, nicméně přinejmenším u žen s rizikovými faktory by očkování inaktivovanou parenterální vakcínou mělo být doporučováno a ženy s aktivním zájmem o očkování proti chřipce by od tohoto úmyslu neměly být zrazovány, neboť se jedná o neživou očkovací látku.

U dětí je situace trochu jiná. V některých zemích (včetně USA) je doporučováno očkování dětí do 2 či 5 let, případně i starších, v řadě jiných zemích včetně ČR děti nepatří mezi skupiny, u kterých by bylo toto očkování plošně doporučováno. Z mnohaletých japonských zkušeností nicméně vyplývá, že v době, kdy byly realizovány vakcinační programy povinného očkování školních dětí proti chřipce, významně poklesla nemocnost i úmrtnost starších osob na zánět plic a chřipku. Děti totiž hrají významnou roli v procesu šíření chřipkových virů. Tato skutečnost má velký význam i v pandemické připravenosti. Z řady pracovišť recentně zaznívá, že právě z hlediska zpomalení šíření viru by při pandemii mělo mít největší efekt, pokud by se nejdříve naočkaly děti ve školním věku a teprve poté vysoce rizikové osoby. U běžné sezonní chřipky ale děti nemohou suplovat očkování prioritních skupin populace a je možné o jejich případném rozsáhlejší očkování uvažovat, až když

bude zajištěna adekvátní proočkování klasických rizikových skupin osob.

V obecné rovině lze konstatovat, že očkování proti chřipce vede ve všech věkových skupinách populace k výraznému snížení výskytu onemocnění chřipkou a i ke snížení počtu úmrtí v souvislosti s chřipkou. Kromě toho očkování také zabraňuje šíření chřipky na další osoby.

Literatura

1. Kynčl J, Havlíčková M, Otavová M. Chřipka a možnosti její prevence. *Vakcinologie*. 2007;1(3):156-66.
2. Tillett HE, Smith JWG, Clifford RE. Excess morbidity and mortality associated with influenza in England and Wales. *Lancet*. 1980;1(8172):793-5.
3. Fleming DM. The contribution of influenza to combined acute respiratory infections, hospital admissions, and deaths in winter. *Commun Dis Public Health*. 2000;3(1):32-8.
4. Kynčl J, Prochazka B, Goddard NL, Havlickova M, Castkova J, Otavova M, et al. A study of excess mortality during influenza epidemics in the Czech Republic, 1982-2000. *Eur J Epidemiol*. 2005;20(4):365-71.
5. Chen D, Weis KF, Chu Q, Erickson C, Endres R, Lively CR, et al. Epidermal powder immunization induces both cytotoxic T-lymphocyte and antibody responses to protein antigens of influenza and hepatitis B viruses. *J Virol*. 2001;75(23):11630-40.
6. Palache AM, Scheepers HSJ, de Regt V, van Ewijk P, Baljet M, Brands R, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of Madin Darby Canine Kidney cell-derived inactivated influenza subunit vaccine. A meta-analysis of clinical studies. *Dev Biol Stand*. 1999; 98:115-25.
7. Kistner O, Barrett PN, Mundt W, Reiter M, Schober-Bendixen S, Eder G, et al. A novel mammalian cell (Vero) derived influenza virus vaccine: development, characterization and industrial scale production. *Wien Klin Wochenschr*. 1999;111(5):207-14.
8. Pau MG, Ophorst C, Koldijk MH, Schouten G, Mehtali M, Uytdehaag F. The human cell line PER.C6 provides a new manufacturing system for the production of influenza vaccines. *Vaccine*. 2001;19(17-19):2716-21.
9. Webby RJ, Sandbulte MR. Influenza vaccines. *Front Biosci*. 2008;13:4912-24.
10. Dean HJ, Chen B. Epidermal powder immunization against influenza. *Vaccine*. 2004;23(5): 681-6.
11. Stoitzner P, Tripp CH, Eberhart A, Price KM, Jung JY, Bursch L, et al. Langerhans cells cross-present antigen derived from skin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(20):7783-8.
12. Amorij JP, Huckriede A, Wilschut J, Frijlink HW, Hinrichs WL. Development of Stable Influenza Vaccine Powder Formulations: Challenges and Possibilities. *Pharm Res*. 2008;25(6):1256-73.
13. Laurent PE, Bonnet S, Alchas P, Regolini P, Miksza JA, Pettis R, et al. Evaluation of the clinical performance of a new intradermal vaccine administration technique and associated delivery system. *Vaccine*. 2007;25(52):8833-42.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR*. 2007;56(Early

Release):1-54.

15. Tamura S, Tanimoto T, Kurata T. Mechanisms of broad cross-protection provided by influenza virus infection and their application to vaccines. *Jpn J Infect Dis*. 2005;58(4):195-207.

16. Cox RJ, Brokstad KA, Ogra P. Influenza virus: immunity and vaccination strategies. Comparison of the immune response to inactivated and live, attenuated influenza vaccines. *Scand J Immunol*. 2004;59(1):1-15.

MUDr. Jan Kynčl, Ph.D.

Státní zdravotní ústav

Šrobárova 48

100 42 Praha 10

tel: 267082891

fax: 272741433

e-mail: jkyncl@szu.cz

Chřipka**Původce:**

RNA viry z čeledi *Orthomyxoviridae* (Influenzavirus A, B a C)

Inkubační doba:

Obvykle 1–3 dny

Charakteristika:

Akutní virové onemocnění, dominantně postihující dýchací ústrojí s celkovým postižením organismu. Chřipka má náhlý začátek, projevuje se horečkou, zimnicí, bolestí svalů, kloubů a hlavy. Přidává se suchý dráždivý kašel, rýma není typickým příznakem. Horečka obvykle trvá 3 dny, pak během dalších 2–3 dní klesá. Únavnost může přetrvávat několik týdnů. U chřipky často dochází ke komplikacím: primárním (vyvolaným virem chřipky) či sekundárním (nechřipková komplikace plicního i mimoplicního charakteru); u starších osob dochází relativně často k bakteriální bronchitidě či pneumonii nebo ke zhoršení jiného chronického onemocnění.

Epidemiologie:

Chřipka je celosvětově se vyskytující onemocnění, které v zimním období prakticky každoročně vyvolává epidemii. Rezervoárem virů chřipky typu A jsou divoce žijící vodní ptáci, přirozenými hostiteli jsou kromě člověka i někteří další savci a ptáci. Příčinou hromadných výskytů onemocnění jsou plynule probíhající drobné změny povrchových antigenů (antigenní drift). Nejvyšší výskyt nemocných bývá zjišťován u školáků a mladých dospělých, maximum úmrtí bývá mezi seniory. Přibližně 2 % všech úmrtí je možné dát do souvislosti s chřipkou. Po prodělaném onemocnění se vyvíjí typové i subtypové specifická imunita. Protilátky nechrání před onemocněním novou variantou subtypu viru. V různých intervalech dochází k zásadní změně povrchových antigenů cirkulujícího viru (antigenní shift), šíření infekce má zpravidla pandemický charakter a je provázeno vysokými počty nemocných a vzestupem úmrtnosti.

Registrované očkovací látky:

1. Begrivac (Novartis) – štěpená vakcína
2. Fluad (Novartis) – subjednotková adjuvantní vakcína
3. Fluarix (GSK) – štěpená vakcína
4. Inflexal V (Berna Biotech) – subjednotková virosomová vakcína
5. Influvac (Solvay) – subjednotková vakcína
6. Optaflu (Novartis) – subjednotková vakcína připravená na buněčných kulturách
7. Vaxigrip (Sanofi Pasteur) – štěpená vakcína

Složení a forma:

Inaktivovaná očkovací látka v suspenzi obsahuje purifikované části usmrceného viru chřipky (štěpené vakcíny), resp. jeho povrchové antigeny (subjednotková vakcína). Složení vakcíny odpovídá doporučení Světové zdravotnické organizace a rozhodnutí EU pro severní polokouli a příslušnou sezónu, vždy obsahuje 15 µg hemagglutininu typu A (H3N2), 15 µg hemagglutininu typu A (H1N1) a 15 µg hemagglutininu typu B (trivalentní vakcína). Složení je každoročně upravováno.

Indikace a dávkování:

Prevence chřipky a přidružených komplikací po onemocnění chřipkou. Aplikace intramuskulární injekcí (obvykle do deltového svalu) nebo hlubokou subkutánní injekcí, je třeba respektovat Souhrn údajů o přípravku. U dospělých a dětí od 36 měsíců se používá dávka 0,5 ml; u dětí ve věku od 6 do 35 měsíců 0,25 nebo 0,5 ml. U dětí, které nebyly dosud vakcinovány, je třeba podat druhou dávku s odstupem nejméně 4 týdnů.

Kontraindikace:

Přecitlivělost na složky vakcíny, akutní horečnaté onemocnění

Zvláštní upozornění:

Všechny uvedené očkovací látky nesmí být aplikovány intravaskulárně, vakcína Fluad nesmí být aplikována subkutánně.

Interakce (kombinovatelnost):

Vakcínu lze podat současně s jinými vakcínami; vakcíny musí být aplikovány do různých končetin.

Uchovávání a doba použitelnosti:

Vakcínu je třeba uchovávat v chladničce (+2 °C až +8 °C), chránit před světlem a mrazem. Použitelnost 1 rok.

Neurologické postvakcinační reakce Postvaccinal neurological adverse events

MUDr. Škovránková Jitka,¹ doc. MUDr. Komárek Vladimír, CSc.²

¹ Ambulance očkování, dětská poliklinika FN v Motole, Praha

² Klinika dětské neurologie 2. LF UK a dětská poliklinika FN v Motole, Praha

Souhrn:

Neurologické komplikace patří mezi vzácné postvakcinační reakce a nejčastěji se vyskytují po pertusové složce vakcín a trivakcíně proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám. Podle etiologie, patogeneze a klinických projevů jsme je rozdělili do čtyř skupin – encefalopatie včetně febrilních křečí, encefalitidy a encefalomyelitidy, neuritidy a polyradikuloneuritidy a postvakcinační poliomyelitidy. V článku jsou dále uvedeny údaje o četnosti a prognóze těchto reakcí a v jejich kontextu jsou zmíněna i nepotvrzená podezření z neurologických postižení jako důsledku očkování.

Klíčová slova: očkování, neurologické reakce, komplikace, postupy

Summary:

Neurological complications are very rare postvaccinal adverse events and their incidence is the most frequent after pertussis and MMR vaccinations. These complications were differentiated by the etiology, pathogenesis and clinical signs into four groups – encephalopathy and febrile seizures, encephalitis and encephalomyelitis, polyradiculoneuritis and postvaccinal poliomyelitis. In this article we present data on their frequency and prognosis. In the connection with these complications are also described the false suspicious cases.

Key words: vaccinations, neurological reactions, complications, procedures

Vakcinologie 2008;2:140-4.

Úvod

Očkování proti infekčním onemocněním patří mezi efektivní a bezpečné zdravotnické výkony, které zajistí imunitu proti závažným a často život ohrožujícím infekcím.

V důsledku imunitní odpovědi po očkování dochází v organismu k aktivaci imunitních buněk a k tvorbě různých cytokinů, které mohou vyvolat projevy lehkého zánětu, tj. vedlejší postvakcinační reakci.

Pokud se po očkování tyto reakce objeví, jsou většinou mírné, projeví se nejčastěji teplotou, mrzutostí a lokální reakcí. U některých dětí, obzvláště u těch se sníženou imunitou nebo alergiků, se mohou v důsledku vyplavených zánětlivých mediátorů objevit vystupňované reakce (hyperreakce) s vysokými teplotami, velkou lokální reakcí, neklidem nebo výraznou plačtivostí (1).

Mezi vzácné, někdy však závažné reakce patří neurologické komplikace. V předchozích letech se tyto reakce občas vyskytovaly v souvislosti s očkováním proti vzteklině. Vakcína byla vyráběna na zvířecí nervové tkáni a u některých očkováných osob docházelo k navození zkrížené imunitní reakce i vůči složkám myelinu a k rozvoji tzv. postvakcinační encefalomyelitidy.

V současné době se při výrobě vakcín používají tkáňové kultury, buněčné linie

nebo rekombinantní technologie, které zajistí optimální výrobní postupy, a omezí tak vznik nežádoucích vedlejších reakcí. Ke snížení reaktogenosti vakcín přispívá i odstranění nebo nahrazení některých přísad ve vakcínách, které mohly u citlivých jedinců vyvolávat vedlejší reakce (merthiolát, želatina).

Rozdělení postvakcinačních neurologických komplikací

Neurologické reakce po očkování jsou ve své podstatě obdobou postinfekčních neurologických komplikací, které se objevují buď v průběhu, nebo po prodělaných přirozených infekcích (2, 3).

V roce 1991–1992 jsme tyto reakce na základě výsledků vyšetření a vyhodnocení neurologických postvakcinačních reakcí u dětí odeslaných do ambulance očkování Ústavu sér

a očkovacích látek rozdělili z hlediska jejich patogeneze, klinického obrazu a druhu očkovací látky do několika skupin (Tab. 1).

Neurologické postvakcinační reakce – rozdělení

Postvakcinační encefalopatie jsou velice vzácné komplikace, které se mohou vyskytnout po očkování jakoukoliv vakcínou. Jedná se o neurologické příznaky poruchou vědomí, někdy provázené křečemi, případně závažnou poruchou chování, které mohou u pacienta zanechat trvalé následky. Jsou popisovány vzácně po aplikaci celobuněčné pertusové vakcíny a vznikají na podkladě metabolických, toxických, případně alergických postvakcinačních změn nebo jejich kombinací. Patogeneticky dochází vlivem těchto účinků nejčastěji k vazomotorickým poruchám, jako jsou cévní spazmy, změny permeability

Tab. 1

typ reakce	očkování
Encefalopatie/febrilní křeče	například MMR, DTP, DTaP
Encefalitidy, encefalomyelitidy	například MMR, HB, P, OPV
Neuritidy, polyradikuloneuritidy	například Ch, TE
Postvakcinační poliomyelitis (VAPP)	OPV

Vysvětlivky: MMR – spalničky, příušnice, zarděnky, DTP – difterie, tetanus, celobuněčná pertuse, DTaP – difterie, tetanus, acelulární pertuse, HB – hepatitis B, P – celobuněčná pertuse, OPV – živá poliovakcína, Ch – chřipka, TE – tetanus.

cév, drobná krvácení, eventuálně edém. Vlivem alergických mechanismů způsobených například tvorbou imunokomplexů nebo přecitlivělostí na určitou komponentu vakcíny může dojít ke zvýšené sekreci mediátorů alergické reakce (4). V patogenezi některých encefalopatií byla prokázána zvýšená senzitivita vůči histaminu a serotoninu. Mohou se uplatnit i změny v sekreci inzulinu s přechodnou hypoglykemií (5).

Na mechanismus vzniku postvaccinační encefalopatie se v posledních letech zaměřily některé práce dětských neurologů a v roce 2006 byly uveřejněny závěry tohoto výzkumu o její pravděpodobné příčině. U jedenácti ze čtrnácti vyšetřovaných dětí s encefalopatií po DTP vakcíně byla nalezena mutace genu ovlivňujícího funkci sodíkových membránových kanálů buněk CNS, která tak byla důvodem vzniku neurologických příznaků. Postižené děti byly tedy k encefalopatické reakci geneticky disponovány a vakcína sama jen vyvolala její projev (6). Epidemiologické studie kauzální souvislost mezi očkováním a vznikem epilepsie nebo encefalopatie nepotvrdily (7).

Jako jedna z forem postvaccinační encefalopatie je již dlouho znám tzv. **hypotonicko-hyporesponzivní syndrom (HHS)**, někdy též označovaný jako šoková nebo kolapsová reakce. Vyskytuje se převážně po aplikaci vakcíny obsahující celobuněčnou pertusovou složku. Patogeneze HHS je multifaktoriální jako u ostatních encefalopatií a věk dítěte je významným faktorem jeho vzniku (8). **Postvaccinační febrilní záchvaty (FK)** patří mezi nejčastější neurologické komplikace, které se mohou objevit v důsledku vzestupu teploty v rámci vedlejší reakce po očkování jak v souvislosti s výše uvedenou encefalopatií, tak u predisponovaných jedinců samostatně (9, 10). V etiologii febrilních záchvatů se uplatňují genetické faktory, nevyzrálость mozkové tkáně a vzestup teploty. Jednoduché febrilní křeče se vyskytují u dětí od tří měsíců do šesti let jako jednorázové tonicko-klonické křeče trvající maximálně 15 minut. Obvykle je přítomna teplota vyšší než 38 °C a v následujících 24 hodinách nedochází k recidivě. Tento typ křečí nezanechává následky, jako je například epilepsie. U atypických febrilních křečí dochází k opakování generalizovaných nebo fokálních křečí trvajících déle než 15 minut a následovaných pozáchvatovou apatií nebo ospalostí a přechodnými neurologickými následky (10). Prognóza obou těchto komplikací bývá dobrá, v případě encefalopatií bez přítomnosti teploty závisí na závažnosti a trvání změn v CNS. Trvalé následky tyto reakce zanechávají výjimečně (10, 11).

Postvaccinační encefalitidy a encefalomyelitidy jsou velice vzácné postvaccinační neurologické komplikace, probíhající pod obrazem akutní encefalomyelitidy v odstupu několika dnů až šesti týdnů po očkování živými i neživými vakcínami.

Většina encefalitid po očkování vzniká obdobně jako postinfekční encefalomyelitidy na podkladě autoimunní reakce organismu a má charakter **akutní diseminované encefalomyelitidy (ADEM)** (12, 13). V současné době existují dvě teorie objasňující vznik ADEM. Zaprvé se předpokládá, že v navození této závažné neurologické komplikace sehrává roli **mechanismus molekulárního mimikry**, tedy určité podobnosti mezi antigeny patogenu obsaženého ve vakcíně a některými složkami centrálního myelinu (např. bážický encefalitogenní protein). Na základě této strukturální podobnosti a dalších podmínek, jako je určitá koncentrace antigenů, dostatečná doba jejich působení a genetická dispozice, dojde následně ve spádových lymfatických uzlinách mimo CNS k aktivaci autoreaktivních klonů lymfocytů namířených jak proti patogenu, tak proti myelinu. Aktivované lymfocyty pak procházejí hematoencefalickou bariérou a způsobí zánět buněčného charakteru (CD4+ T lymfocyty – subpopulace Th1) nejdříve perivaskulárně a postupně i v bílé hmotě CNS. Tento zánět způsobí poškození myelinu s tvorbou demyelinizačních ložisek. Buňky mikroglie v CNS, předkládající myelinové proteiny autoreaktivním Th1 lymfocytům, působí jako aktivátory této zánětlivé reakce, hojící fázi reakce zprostředkují následně aktivované astrocyty ve spolupráci se specifickými Th2 a B lymfocyty (13, 14). Dle druhé teorie může projevy akutní diseminované encefalomyelitidy vyvolat přímo **virový zánět v mozkové tkáni**. Uvolněné autoantigeny pocházející z myelinu mohou nastartovat autoimunní zánět v CNS. Při mírném průběhu zánětu dochází pouze k perivaskulární zánětlivé infiltraci, která nezpůsobí vznik demyelinizace a odezní bez jakéhokoliv neurologického postižení. Rozvinutá forma onemocnění, vznikající častěji po přirozeném infekčním onemocnění, může zanechat v důsledku demyelinizace trvalé následky, nebo končit letálně (13).

Stejně jako v průběhu infekčního onemocnění se i po aplikaci živých virových vakcín mohou u predisponovaných a oslabených jedinců objevit postvaccinační encefalitidy, eventuálně meningoencefalitidy, způsobené pomnoženými atenuovanými viry, bez účasti autoimunity (12).

Postvaccinační neuritidy a polyradikulo-neuritidy (syndrom Guillain-Barré, GBS) patří mezi velice vzácné neurologické komplikace postihující periferní nervovou tkáň, vznikající jak po některých infekčních onemocněních, tak i po vakcinacích. K prvním klinickým příznakům dochází v průměru za 1–6 týdnů po očkování. Patogeneze této komplikace je obdobná jako u ADEM – autoimunní poškození myelinu na podkladě zkřížené imunity mezi gangliosidy periferního myelinu a vakcinačními antigeny. Imunitní reakce je na rozdíl od ADEM zprostředkována jak protilátkovou, tak buněčnou složkou imunity, takže v séru lze detekovat protilátky proti gangliosidům myelinu. Vytvořené imunokomplexy s následnou aktivací komplementu pak způsobí poškození Schwannových buněk a axonů nervových buněk (15, 16). Prvními příznaky onemocnění bývá svalová slabost, neuropatická bolest a porucha chůze. Obtíže postupně progredují do klinického obrazu chabých paréz, postihujících jednu nebo více svalových skupin. Postiženo může být i vegetativní nervstvo. U ¾ pacientů vyšetření prokáže demyelinizační poškození s poruchami vedení vzruchu ve svalové tkáni. Prognóza je u dětí většinou dobrá, u dospělých zanechává přibližně u 20% nemocných trvalé následky (17). **Postvaccinační poliomyelitida** se vyskytuje velice vzácně po očkování živou vakcínou proti obrně. Může být způsobena buď přímo vakcinálním poliiovirem, obzvláště u jedinců s výraznými defekty protilátkové imunity, nebo neurotrofní formou vzniklou v důsledku mutace vakcinálního viru (18). Tyto komplikace se objevují v odstupu 3–42 dnů po očkování. U jedinců se sníženou imunitou mohou po očkování poliioviry ve střevě dlouhodobě přežívat, a mít tak příležitost zmutovat do neurotrofní varianty nebo do divoké formy poliiovirů. Proto je důležité u pacientů s postvaccinační neurologickou komplikací typ poliioviru kultivačně prokázat ve dvou vzorcích stolice a doplnit imunologické vyšetření, včetně stanovení protilátek proti jednotlivým sérotypům. V souvislosti se zavedením očkování proti spalničkám vymizela jedna z nejobávanějších komplikací po spalničkovém onemocnění – **subakutní sklerozující panencefalitida** van Bogart, vznikající v odstupu několika let po onemocnění. Nyní se s ní setkáme pouze v zemích, kde se spalničky ještě ve významnější míře vyskytují (Asie, Afrika). Jedná se o degenerativní onemocnění mozku končící vždy letálně, při kterém v mozkové tkáni dochází k perzistenci mutovaného divokého spalničkového viru. V tkáních CNS získaných od zemřelých pacientů

byl prokázán virus s chybějícím strukturálním proteinem.

Výskyt subakutní sklerozující panencefalitidy po přirozeném onemocnění byl udáván v incidenci 1:8000 onemocnění u dětí, které prodělaly spalničky do dvou let věku. Od zavedení očkování atenuovanou vakcínou se ve světě výskyt této komplikace významně snížil a v současné době se u očkováných dětí již nevyskytuje (2, 19).

Postvakcinační neurologické komplikace po běžně používaných očkovacích látkách

Kombinované očkovací látky proti tetanu, záškrtu, černému kašli, hemofilu b, hepatitidám A a B, pneumokokům, meningokoku C, poliomyelitidě, spalničkám, příušnicím a zarděnkám, dále vakcína proti chřipce a proti klíšťové encefalitidě.

Očkovací látky obsahující složky pertuse jsou i v současné době, kdy se používají varianty s acelulární pertusovou komponentou, nejčastější příčinou postvakcinačních reakcí. U některých kojenců se může v odstupu několika hodin po očkování objevit neutišitelný vysoce laděný pláč nebo křik (high pitched screaming), který přetrvává i několik hodin a je většinou provázen teplotou. V užším slova smyslu nejde o neurologickou komplikaci, ale o vystupňovanou reakci, která se po jiných vakcínách nevyskytuje a svým klinickým projevem svědčí pro iritaci CNS. Za její vznik zodpovídá pravděpodobně neurotropní pertusový toxin. Častěji se vyskytuje po celobuněčné pertusové vakcíně. Reakci lze tlumit antipyretiky, případně perorálními Diazepamem.

Pertusové bakteriální komponenty včetně pertusového toxinu, výjimečně i kombinace difterického a tetanického toxinu, jsou zodpovědné za navození **postvakcinační encefalopatie** a její lehké formy, **hypotonicko-hyporesponzivního syndromu (HHS)**. Po zavedení acelulárních vakcín je její výskyt u kojenců udáván v rozmezí 7–36 případů/100 000 dávek, zatímco po celobuněčných vakcínách se vyskytoval v incidenci 21–71 případů/100 000 dávek, tedy 2–3× častěji (8).

Projevuje se náhlým začátkem apatie, které může předcházet neutišitelný pláč, dále se rozvíjí svalová hypotonie a změna barvy kůže od bledosti do cyanózy. U třetiny dětí bývá přítomna teplota. Vznik symptomů je udáván v rozmezí tří až maximálně 48 hodin po očkování. Nejčastěji byl pozorován po prvních dvou dávkách vakcín u dětí do dvou let věku. Jeho trvání je krátké, od několika minut do půl hodiny, reakce připomíná šokový stav a sama

ustoupí bez jakékoliv medikace. Při vyšetření dětí s těmito reakcemi nebyly pozorovány změny krevního tlaku ani pokles hladiny krevního cukru, i když v laboratorních podmínkách byly prokázány krátkodobé hypoglykemie u zvířat očkováných pertusovým bakterinem (4).

Pokud se tato reakce (svalová hypotonie, obluzenost a změna prokrvení kůže) objeví u dítěte staršího dvou let, což bývá velice vzácně, pak se označuje jako vazovagální synkopa. Reakce HHS nezanechává žádné trvalé následky. Po podání další dávky vakcín se může vzácně zopakovat, jak můžeme potvrdit z vlastní zkušenosti. Částečně můžeme této reakci předcházet preventivním podáním antihistaminik, antiflogistik a přidáním cukru ve stravě. V průběhu šokové reakce doporučujeme podání kortikoidů. Po prodělaném HHS provádíme následné očkování v souladu s kontraindikacemi doporučenými ACIP bez pertusové složky, tedy pouze vakcínou DT vax (30). Doočkování zbývajících složek hemofilu b, žloutenky B a poliomyelitidy provedeme zvlášť.

V důsledku postvakcinační reakce s teplotou se mohou objevit **febrilní křeče (FK)**, jejichž výskyt je udáván po vakcíně proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám ve frekvenci 1:2 000–10 000 dávek vakcín (20). Ve studii z roku 2003, která sledovala riziko febrilních křečí po tomto očkování, byl nárůst vyčíslen na 25–34 záchvatů na 100 000 očkováných dětí. Po očkování DTP pak byl nárůst febrilních křečí 5–9 případů na 100 000 očkováných dětí. Po zavedení očkování acelulární vakcínou došlo k poklesu výskytu febrilních záchvatů o 79 % (21). Pokud dojde po očkování proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám k vyvolání FK, následně přeočkování toutéž vakcínou provádíme v 5–6 letech věku, kdy je již frekvence FK nízká. U dětí, které prodělaly očkování vakcínami obsahujícími pertusi FK, provádíme následné očkování DT vakcínou s doočkováním vakcín proti hemofilu b, hepatitidě B, případně neživé poliovakcíně zvlášť. Tento postup očkování byl doporučen neurology z důvodů v tomto věku špatně odhadnutelného dalšího vývoje neurologického onemocnění, který opodstatňuje k větší opatrnosti v následné vakcinaci. Doočkování proti černému kašli pak provedeme později při stabilizaci onemocnění 1–2 dávkami DTaP. V době očekávané reakce je doporučeno preventivní podání antipyretik, případně Diazepamu.

Vzestup teploty a vyplavení zánětlivých mediátorů po očkování může teoreticky vyvolat prvý epileptický záchvat. Vznik afebrilních křečí v souvislosti s očkováním proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám však v kontrolovaných studiích prokázán nebyl (9).

Nejzávažnější postvakcinační komplikace – **encefalitida a encefalomyelitida (ADEM)** – je vzácně popisována po očkování proti žluté zimnici, japonské encefalitidě, eventuálně spalničkám, příušnicím a zarděnkám (1:1 mil. dávek vakcín). V plně rozvinuté formě se jedná o monofázické demyelinizační onemocnění postihující převážně děti a adolescenty. Jednotlivé případy byly diagnostikovány i po očkování neživými vakcínami, např. pertusi a klíšťové encefalitidě (2, 12).

Diagnóza je stanovena na základě klinického obrazu (parézy, bolesti hlavy, poruchy vědomí apod.) a vyšetření NMR, které prokáže ložiska demyelinizace ve stejných fázích rozvoje a hojení (na rozdíl od roztroušené sklerózy, kde nacházíme ložiska v různých stadiích rozvoje a hojení). V mozkomíšním moku mohou i nemusí být přítomny zánětlivé projevy, tj. lymfocytární pleocytóza a vyšší hodnoty celkové bílkoviny v moku. Obtíže se stanovením diagnózy může způsobit klinický obraz lehké formy nemoci, kdy bývá u dítěte pouze přetrvávající teplota a bolesti hlavy, dále zcela normální nález v mozkomíšním moku bez nálezu ložisek demyelinizace. Podezření na tuto komplikaci je pak vysloveno pouze na základě klinických projevů, časové souvislosti s očkováním a nepřítomnosti jakéhokoliv patogenu v mozkomíšním moku (12).

Po očkování proti příušnicím je velice vzácně popisován rozvoj aseptické meningitidy, která je paralelou meningitidy vyskytující se při přirozeném onemocnění příušnicemi a nemá autoimunní etiologii (3). Po spalničkové vakcíně nebyla u nás dosud postvakcinační encefalitida zaznamenána. Zarděnkový vakcinální virus je bezpečný a nikdy nebylo v souvislosti s očkováním dítěte prokázáno přenesené onemocnění způsobené atenuovaným virem zarděnek.

Velice vzácnou neurologickou komplikací po očkování živou poliovakcínou je **postvakcinační poliomyelitida (VAPP)**. Její výskyt je udáván v incidenci 1:2,5 mil. dávek vakcín a diagnostikována byla převážně u imunodeficitních jedinců (18).

Další variantou je onemocnění způsobené neurotrofními mutanami vakcinálních poliovirů. Jejich výskyt je v posledních letech hlášen ze zemí jako Španělsko, Filipíny nebo Bělorusko. Monitorovat výskyt těchto virů, které mohou způsobit VAPP, je důležité i z hlediska strategie eradikace poliomyelitidy ve světě. Nejúčinnější prevencí těchto komplikací je dostatečná proočkovanost populace živou nebo neživou formou poliovakcín (22).

V ambulanci očkování FN v Motole se

každoročně setkáváme s 2–3 případy reakcí po očkování živou i neživou poliovakcínou, které v prvních dnech imitují neurologickou komplikaci. Projevují se neschopností batolete postavit se na nohy nebo poruchou chůze. Po podrobném vyšetření jednotlivých případů ji neurologové nazvali **postvaccinační chabostí** a **myalgii dolních končetin** (23). Od roku 1993, tedy od zavedení trivalentní živé poliovakcíny, se v průběhu jarní očkovací kampaně vyskytuje každý rok vždy v odstupu 1–7 dnů po očkování. Při neurologickém vyšetření se však neprokáže chabá paréza končetin, ale pouze přechodná porucha hybnosti a myalgie. Ústup obtíží je poměrně rychlý (od několika dnů do dvou týdnů) a klinické projevy neodpovídají kritériím postvaccinační poliomyelitidy. Ve vzorcích stolice odebraných v odstupu několika dnů po vzniku příznaků již vakcinální virus u některých dětí nebyl prokázán. Protilátky v séru vůči všem třem sérotypům byly pozitivní a u dětí většinou nebyl diagnostikován imunodeficit. V případě této reakce po živé poliovakcíně doporučujeme provést odběry vzorků stolice na vyšetření přítomnosti poliovirů a stanovit hladiny postvaccinačních protilátek včetně parametrů imunity. Další očkování proti obrně provádíme neživou vakcínou podle výše hladin protilátek.

Po konzultacích s dětskými neurology a virologem jsme došli k závěru, že tato reakce, která se po jiných očkováních (ani po přirozených infekcích) nevyskytuje, bude pravděpodobně vyvolána odpovědí na vakcinační antigeny. Domníváme se, že tyto obtíže jsou způsobeny imunokomplexovou reakcí s následnou bolestí svalů, která je způsobena aktivací komplementu. V nedávné době jsme zaznamenali tři případy chabosti dolních končetin i po neživé poliovakcíně, což také podporuje naši imunokomplexovou hypotézu.

Postvaccinační neuritidy a polyradikulo-neuritidy – syndrom Guillain-Barré (GBS) – jsou popisovány velice vzácně v souvislosti s očkováním proti chřipce a výjimečně po živé vakcíně proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, tetanu a záškrtu. Vyskytují se převážně u dospělých osob v odstupu 2–6 týdnů po aplikaci jedné nebo více vakcín najednou. Nejvíce případů tohoto onemocnění souvisejícího s očkováním se objevilo v letech 1976–1977 po aplikaci chřipkové vakcíny obsahující kmen A/New Jersey/8/76, a to v incidenci přibližně 1 případ/100 000 očkovanych dospělých jedinců.

V současnosti je frekvence GBS po očkování udávána v počtu 0,46–0,7 případů onemocnění/100 000 očkovanych jedinců a rok (14).

V mozkomíšním moku bývá zvýšená hladina

celkové bílkoviny a v séru lze stanovit protilátky proti bílkovinám periferního myelinu. U pacientů je lékem volby imunosupresivní léčba, aplikace gamaglobulinů i.v. a u těžkých případů plazmaferéza (24, 15).

Nepotvrzená podezření

V 90. letech dvacátého století byla vyslovena podezření na kauzální souvislost mezi některými očkováními a rozvojem autizmu u dětí. Výskyt tohoto závažného onemocnění, charakterizovaného poruchou neurologického vývoje a chování dětí, se v posledních dvaceti letech zvyšuje. Proto byly jak v Evropě, tak ve Spojených státech provedeny studie zabývající se možností vyvolání tohoto onemocnění, jehož etiologie zatím není známa, očkováním proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (25). Z výsledků studií vyplynulo, že žádný kauzální vztah mezi účinky vakcinačních virů (převážně spalničkového) a rozvojem autizmu neexistuje (26, 27). Ani další epidemiologické studie, které porovnávaly výskyt autizmu a epilepsie před a po zavedení očkování proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, neprokázaly zvýšený výskyt těchto nemocí (25, 27).

Obdobné podezření se prověřovalo ve vztahu k merthiolátu, organické soli rtuti, přidávané jako konzervans do neživých očkovacích látek. V souvislosti s aplikací nově vyrobených vakcín obsahujících merthiolát bylo zjištěno, že by se do organismu kojenců a batolat mohla dostávat taková množství sloučeniny rtuti, která by překračovala jeho doporučené bezpečné množství (28). Proto byly celosvětově vyvinuty nové verze vakcín, ve kterých byl merthiolát nahrazen jinými sloučeninami. V současnosti se sloučenina rtuti vyskytuje pouze v očkovací látce proti tetanu, která se aplikuje u starších jedinců, u nichž toto riziko nehrozí.

Podezření z neurologické komplikace – rozvoje roztroušené sklerózy (RS), bylo vysloveno i v případě očkování vakcínou proti hepatitidě B obsahující rekombinantně vyráběný s-antigen. Ve Francii bylo v letech 1991–1997 v krátkém období proti žloutence typu B očkováno téměř 25 milionů lidí, z toho téměř 18 milionů dospělých. V souvislosti s touto akcí se v postvaccinačním období vyskytly u 35 dospělých osob příznaky neurologické komplikace přisuzované účinkům vakcíny – demyelinizační léze v bílé hmotě mozku. Při podrobném vyšetření jednotlivých případů a stanovení pravděpodobnosti této komplikace nebylo v žádné ze srovnávacích studií v souvislosti s tímto očkováním a v porovnání s neočkovanou populací zjištěno vyšší riziko roztroušené sklerózy. Ani u očkovanych

pacientů, kteří již byli v době očkování léčeni pro RS, nebyl u sledované skupiny vyšší výskyt relapsů onemocnění (14).

V souvislosti s těmito podezřeními na nežádoucí účinky vakcín byl v nedávné době v Japonsku zjišťován výskyt závažných postvaccinačních komplikací u 67,2 milionů očkovanych jedinců. Incidence neurologických komplikací, jako je například ADEM, encefalopatie a GBS, byla ve studii prováděné v letech 1994–2004 stanovena pouze na 0,1–0,2 případy/1 mil. očkování (29).

Závěr

Neurologické postvaccinační reakce jsou velice vzácné komplikace. Relativně nejčastěji se vyskytují postvaccinační febrilní křeče po očkování celobuněčnou pertusovou vakcínou a po trojvakcíně obsahující živé atenuované viry spalniček, příušnic a zarděnek. Po kombinovaných vakcínách s acelulární složkou pertuse může být u malých kojenců další vzácnou komplikací hypotonicko-hyposespzivní syndrom (HHS). Předcházet těmto komplikacím lze preventivní aplikací antipyretik, případně antihistaminik v době očekávané reakce, při teplotní reakci i Diazepamem. U současně používaných kombinovaných vakcín s acelulární pertusovou složkou je riziko rozvoje FK i HHS výrazně nižší (21).

Porovnáme-li kontraindikace očkování proti černému kašli uvedené v článku a omezení používaná ve světě, je zřejmý obdobný přístup k této problematice. Za kontraindikaci očkování proti pertusi je dle doporučení ACIP (Recommendation on Immunization) z roku 2006 považována prodělaná encefalopatie, tedy i HHS provázený poruchou vědomí po předešlé dávce vakcíny obsahující pertusovou komponentu, dále kontraindikace platí u progredujících neurologických onemocnění včetně infantilních spazmů a nekompenzované epilepsie (30). U dětí se stabilizovaným neurologickým onemocněním se již toto očkování může provést.

Po šokové nebo kolapsové reakci bez poruchy vědomí lze dle ACIP další dávku vakcíny s pertusovou složkou aplikovat.

V rámci prevence těchto reakcí je také důležité u malých kojenců a batolat dodržovat zásadu očkování dítěte bez příznaků akutní infekce (obecně je povoleno očkovat i při příznacích mírného akutního onemocnění), případný interkurentní infekční může interferovat s rozvojem postvaccinační reakce a potencovat ji.

Nejzávažnější reakce, jako jsou postvaccinační encefalitidy a neuritidy, se u dětí vyskytují zcela

výjimečně (frekvence 1:1 mil. dávek vakcíny) a jsou charakterizovány většinou lehkým průběhem, přesto je nutné na tyto případy myslet a v případě podezření na ně pacienta řádně neurologicky vyšetřit.

Očkování u pacientů s neurologickým onemocněním nebo po prodělaném neurologickém onemocnění bude předmětem další publikace.



Literatura

- Škovránková J. Hodnocení vedlejších a nežádoucích účinků očkování (pokus o grading). *Čs Pediatr.* 2004;59(4):206-7.
- Škovránková J, Domorázková E. Neurologické komplikace po očkování. *Čs Pediatr.* 1991;46(3):169-72.
- Fenichel FM. Assesment: Neurologic risk of immunization. *Neurology.* 1999;52:1546-54.
- Pittman M. Neurotoxicity of Bordetella Pertusis. *Neurotoxicology.* 1986;7:53-68.
- Hannich CH. Changes in plasma insulin concentration and temperatur after pertusis immunization. In: Manclarc CK. International symposium on pertusis. Washington D.C.: NIH Publication; 1979. p. 297-9.
- Berkovic SF, Harkám L, McMahon JM, Pelekanos JT, Zuberi SM, Wirrel EC, et al. De-novo mutations of sodium channel gen SCN1A in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2006;5(6):488-92.
- Brown NJ, Berkovi SF, Scheffer IE. Vaccination, seizures and „ vaccine damage“. *Curr Opin Neurol.* 2007;20(2):181-7.
- Buettcher M, Heining U, Braun M, Bonhoeffer J, Halperin S, Heijbel H, et al. Hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) as an advers event following immunization in early childhood: Case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation. *Vaccine.* 2007;25:5875–81.
- Davis RL, Barlow W. Placing the Risk of Seizures with Pediatric Vaccines in a Clinical Context. *Pediatr. Drugs.* 2003;5(11):717-22.
- Bonhoeffer J, Menckes B, Gold MS, De Souza-Brito G, Fisher MC, Halsey N, et al. Generalised convulsive seizure as an adverse events following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation. *Vaccine.* 2004; 22:557-62.
- Ferry PC. Seizure disorders in children. Philadelphia: J.B.Lippincott Company; 1986. p. 297-9.
- Sejvar JJ, Kohl KS, Bilynski R, Cvetkovic T, Galama J, Gidudu J, et al. Encephalitis, myelitis, and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM): Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2007;25:5771-92.
- Menge T, Hemmer B, Neseper S, Wiendl H, Neuhas O, Hartung HP, et al. Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Arch Neurol.* 2005;62:1673-80.
- Wraith DC, Goldman M, Lambert PH. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *Lancet.* 2003;362:1659-66.
- Ang CW, Jacobs BC, Laman JD. The Guillain-Barre syndrom: a true case of molecular mimicry. *Trends in Immunology.* 2004;25(2):61-6.
- Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2005;366:1653-66.
- Korinthenberger R, et al. Clinical presentation and Course of childhood Giullain-Barre syndrome: prospectice multicentre study. *Neuropediatrics.* 2007;38(1):10-7.
- Sutter RV, Prevots R. Vaccine-Associated Paralytic Poliomyelitis Among Immunodeficient Persons. *Infections in Medicine.* 1994;6:429–38.
- Health Education Authority 1997. MMR Immunization Factsheet. 1997. p. 1-8.
- Barraf LJ. Infants and children with convulsions and hypotonic-hyporesponsive episodok following diphteria-tetanus-pertussis immunization: Follow up evaluation. *Pediatrics.* 1988;81(6):789-94.
- Le Sau L. Decrease in hospital admission for febrile seizures and report of hypotonic-hyporesponsive episodes presenting to hospital emergency department since switching to acellular pertusis vaccine in Canada: a report from IMPACT. *Pediatrics.* 2003;112 (5):e348.
- Kew OM, Wright PF, Agol VI, Delpeyroux F, Shimizu H, Nathanson N, et al. Circulating vaccine-derived polioviruses: current state of knowledge. *Bull World Health Organ.* 2004;81(1):16-23.
- Škovránková J, Komárek V, Haberlová J. Vedlejší reakce po očkování živou poliovakcínou: chabost a myalgie dolních končetin. *Pediatr pro Praxi.* 2005;1:33-4.
- Souayah N, Nasar A, Suri KF, Qureshi AI. Guillain-Barré syndrom after vaccination in United States. A report from CDC/FDA Vaccine Advers Event Reporting System. *Vaccine.* 2007;25:5253-5.
- Miller E, Andrews N, Grant A, Stowe J, Tayler B. No evidence of an association between MMR vaccine and gait disturbance. *Arch Dis Child.* 2005;90(3):292-6.
- Advisory Committee on Immunization Practices: General Recommendation on Immunization. *Am J Prev Med.* 1994;10,Suppl: S60-82.
- Steffenburg S. Autism spektrum disorders in children with epilepsy and learning disabilities comorbidity, pre- and perinatal background and seizure characteristics. *Dev Med Child Neurol.* 2003;45(11):714-30.
- Geier AD, Geier MR. An evaluation of the effect of thimerosal on neurodevelopmental disorders reported following DTP and Hib vaccines in comparison to DTPH vaccine in the United States. *J Toxicol Environ Health.* 2006;69(15):1481-95.
- Nakayama T, Onoda K. Vaccine advers events reported in post-marketing study of the Katasato Institute from 1994-2004. *Vaccine.* 2007;25(3):570-6.
- General Recommendation on Immunization, Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practises (ACIP). *MMWR* 2006, 55,(RR-15):10.

MUDr. Jitka Škovránková
dětská poliklinika FN v Motole,
ambulace očkování
V úvalu 84
Praha 5 150 00
tel.: 224433814
e-mail: jitka.skovrankova@fnmotol.cz

Neurologické postvakcinační reakce

Mezi vzácné reakce po očkování patří **neurologické komplikace**. Predisponováni k nim jsou převážně pacienti s genetickou dispozicí, defekty imunity, neurologickými onemocněními a interkurentními infekcemi v době očkování.

Nejčastěji se vyskytují po vakcíně s celobuněčnou pertusovou složkou a mají charakter encefalopatie nebo febrilních křečí. Po zavedení kombinovaných vakcín obsahujících acelulární složku černého kašle je jejich výskyt 2–3× nižší.

Dále jsou popisovány velice vzácné se vyskytující záněty CNS – postvakcinační encefalitidy a encefalomyelitidy s klinickým obrazem akutní disseminované encefalomyelitidy (ADEM) a dále autoimunní záněty periferního nervstva – neuritidy a polyradikuloneuritidy (syndrom Guillain-Barré).

Do další skupiny patří postvakcinační poliomyelitidy, tzv. VAPP, způsobené buď vakcínálními, nebo revertovanými polioviry s klinickými projevy chabých paréz.

Diagnóza těchto komplikací je stanovena na podkladě klinických projevů, časového odstupu od očkování, nálezu v mozkomíšním moku a v séru, vakcínálních virů ve stolici, popřípadě ložisek demyelinizace.

Za kontraindikaci dalšího očkování po prodělané neurologické komplikaci se považuje encefalopatická reakce vzniklá do 8 dnů po aplikaci vakcíny obsahující pertusovou komponentu, způsobená metabolickými a vazospastickými účinky. V případě rozvoje hypotonicko-hyporesponzivního syndromu (shock-like reakce) jako důsledku působení pertusového toxinu vynecháme u malých kojenců v následné dávce pertusovou složku a doočkujeme ji pak v kombinované vakcíně později.

Imunogenita vakcín proti lidskému papilomaviru

Immunogenicity of Human Papillomavirus Vaccines

Doc. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové

Souhrn:

Jedinečnost první skutečně protinádorové vakcíny proti lidskému papilomaviru (HPV) odstartovala ještě vyšší zájem o očkování nejenom mezi pediatry, epidemiology, ale i mezi gynekology, infektology a praktickými lékaři pro dospělé. Unikátnost vakcíny spočívá ve výrazně vyšší imunitní odpovědi na HPV vakcinaci než na přirozenou HPV infekci. Vzhledem k tomu, že nejvýznamnější úlohu v HPV protekci hrají sérové virus neutralizační protilátky, je imunogenita vakcíny, vysoká produkce IgG protilátek a délka jejich přetrvávání klíčovou pro vysokou účinnost HPV vakcinace. V současné době jsou v Evropě dostupné dvě rekombinantní HPV vakcíny, bivalentní Cervarix a kvadrivalentní Silgard (resp. Gardasil). Obě vakcíny se liší v počtu a množství antigenů, v produkčním systému použitým na přípravu antigenů, v adjuvantním systému a v indikačním rozsahu. Dostupná data z dlouhodobého sledování dovolují hodnotit rychlost poklesu sérových protilátek a hodnoty séroprotektce u obou vakcín pro jednotlivé cílové typy HPV. Přesto zůstává nezodpovězena řada otázek týkajících se délky protekce, minimální protektivní hladiny protilátek, potřeby přeočkování, vlivu přirozené HPV infekce na tvorbu anamnestických protilátek, úlohy paměťových B buněk. To podstatné, co nové vakcíny přinesly, je možnost primární prevence 70–80 % cervikálních karcinomů, které tvoří celosvětově až 94 % všech HPV asociovaných karcinomů (v ČR pod 90 %).

Klíčová slova: HPV infekce, imunogenita, papilomavirus, sérové protilátky, transudace

Summary:

The uniqueness of the first real anti-cancer human papillomavirus vaccine (HPV) has started a higher interest in vaccination not only among pediatricians and epidemiologists, but also among gynecologists, infectologists and general practitioners for adults. It lies in a significantly higher immunity response to HPV vaccination than to natural HPV infection. With regard to the fact that the most important role in HPV protection is played by serum virus neutralizing antibodies, the vaccine immunogenicity, high production of IgG antibodies and length of their persistence are crucial for the high efficiency of HPV vaccination. Two recombinant HPV vaccines, the bivalent Cervarix and quadrivalent Silgard (or Gardasil), are currently available in Europe. These vaccines differ in the number and amount of antigens, production system used for the production of antigens, adjuvant system and indication scope. The accessible data from a long-time monitoring enable to evaluate the rapidity of decline of serum antibodies as well as the values of seroprotection in both vaccines for individual target HPV types. A number of questions concerning the length of protection, minimal protective level of antibodies, need for revaccination, influence of natural HPV infection on the production of anamnestic antibodies, and the role of memory B-cells still remain open. Essential is that the new vaccines have introduced a possibility of primary prevention of 70–80 % of cervical carcinomas which represent up to 94 % of all HPV carcinomas worldwide (under 90 % in the Czech Republic).

Key words: HPV infection, immunogenicity, papillomavirus, serum antibodies, transudation

Vakcinologie 2008;2:145-53.

Úvod

S postupným prudkým rozvojem vakcinologie a očkování jako nejvýznamnější prevence infekčních nemocí se indikační spektrum vakcinace rozšířilo i do oblastí prevence zhoubných novotvarů. Přímá souvislost mezi infekcí lidským papilomavirem (HPV) a karcinomem děložního čípku vedla k logickému vývoji vakcíny proti lidskému papilomaviru, a tím k vývoji první protinádorové vakcíny. Jako první na světě byla 8. června 2006 v USA

registrována vakcína Silgard (resp. Gardasil) firmy MSD. Pro Evropu se stala dostupnou v rámci celoevropské registrace Evropskou lékovou agenturou (EMA) v Londýně 20. září 2006. V této době to byla jediná dostupná vakcína k prevenci karcinomu čípku, a proto výběr, čím očkovat, byl zcela jednoduchý. V roce 2007 se objevila druhá HPV vakcína, bivalentní Cervarix firmy GSK, která byla pro Evropu zaregistrována 20. září 2007. Obě vakcíny jsou určeny k prevenci cervikálních intraepiteliálních

lézí vysokého stupně (CIN 2 a CIN 3) a cervikálního karcinomu vyvolaných HPV 16 a 18. Kvadrivalentní vakcína Silgard je navíc určena k prevenci kondylomat děložního hrdla, pochvy a vulvy vyvolaných HPV 6 a 11. Zejména prevence cervikálních intraepiteliálních lézí a karcinomu cervixu je významná vzhledem k faktu, že celosvětově 93,5 % všech HPV karcinomů je v oblasti děložního čípku (1). V zemích se zavedeným screeningem je toto procento nižší, v ČR méně než 90 % a incidence se pohybuje

od 19,8–21,6/100 000. V porovnání s tím je incidence HPV karcinomů v oblasti vulvy, vagíny, anu a orofaryngu výrazně nižší. Logicky přibývá otázek nejenom ze strany zájemců o očkování, ale i ze strany odborné veřejnosti: „Která je lepší?“ Bohužel nalézt odpověď není jednoduché ani zcela jednoznačné. Vzájemné hodnocení a porovnávání vakcín je vždy složité, někdy téměř nemožné. Jediné, z čeho je možné vycházet, jsou fakta a výsledky klinických hodnocení vakcín, zejména pak dlouhodobých sledování. Jedním z ukazatelů efektu vakcín je i jejich imunogenita, tedy síla, s jakou umí vakcína stimulovat imunitní systém, navodit imunologickou odpověď v podobě dostatečné séroprotektce, vysokých hladin protilátek, vysokého počtu paměťových buněk a co nejdélejší délky protekce. I přes řadu dosud provedených studií nebyla délka protekce a potřeba dalších posilujících dávek zatím stanovena. Na tyto otázky nalezneme odpověď až za několik let. Podobně je tomu u většiny nových typů očkování. Vždyť i v případě vakcinace proti virovým hepatitidám teprve nyní po 26 letech získáváme nové informace o možné celoživotní ochraně, která ale i tak není dosud zcela jednoznačně potvrzena.

Mechanismus účinku HPV vakcinace

HPV vakcín jsou rekombinantní vakcín, kde hlavní složka vakcín, vakcinální antigen, je vyráběna genetickou manipulací v produkčním systému. V případě vakcín Silgard se jedná o buněčné kultury kvasinek (*Sacharomyces cerevisiae*) (2), vakcína Cervarix používá pro produkci antigenu BEVS (bakulovirus) expresní vektorový systém. Do těchto produkčních systémů je vložen gen kódující hlavní strukturální L1 protein kapsidy lidského papilomaviru, nejvýznamnějšího antigenu HPV. Na základě vložené genetické informace dochází v produkčním systému k produkci L1 proteinů. L1 proteiny se samovolně shlukují do pentamerů, které se dále shlukují do částic, geometricky i antigenně velice podobných přirozenému virionu. Proto se tyto částice označují jako viru podobné částice (virus like particles – VLPs) a jsou hlavní součástí vakcín. Neobsahují žádnou DNA, jsou to prakticky jen prázdné kapsidy HPV, a nemohou vyvolat onemocnění. Po intramuskulární aplikaci vakcín s VLPs dochází k indukci imunitní odpovědi a následné produkci vysokých hladin

specifických neutralizačních protilátek (3, 4).

Studie na zvířatech ukázaly, že vysoké hladiny sérových anti-L1 IgG protilátek a vysoké hodnoty sérokonverze u očkovaných jsou tím hlavním, co působí protektivně v případě možné HPV infekce. V pokusech na králících bylo prokázáno, že aplikace séra nebo specifických protilátek získaných od imunizovaných zvířat ochránila vnímavá zvířata před infekční dávkou 10^{10} virových partikulí králíčího papilomaviru (5). Podobných výsledků protekce před vysokými dávkami psích papilomavirů bylo dosaženo po aplikaci specifického hyperimunního séra psům (6). Pokusy na těchto zvířecích modelech prokázaly, že L1 VLPs antigen vyvolává vysoké hladiny sérových virus neutralizačních IgG protilátek, jejichž přítomnost je klíčová pro protekci (2). Je nepravděpodobné, že slizniční IgA protilátky jsou zodpovědné za HPV protekci v oblasti čípku. Pouze 50% žen imunizovaných antigenem HPV-11 (L1 VLPs antigen) si vytvořilo lokální slizniční protilátky na čípku (7). To, co neutralizuje lidský papilomavirus a zabraňuje jeho pronikání do buněk epitelu děložního čípku, jsou IgG protilátky, které musí proniknout do cervikálního sekretu, kde jsou hlavním imunoglobulinem. Mechanismus průniku IgG protilátek do cervikovaginálního sekretu je transudací z cév. Po očkování jsou hladiny celkových sérových IgG protilátek vyšší než hladiny protilátek v cervikálním sekretu (8). K dosažení dostatečných hladin protilátek v cervikálním sekretu je nezbytná vysoká koncentrace protilátek v séru očkovaných. K transudaci protilátek z cév dochází zejména v oblasti dlaždicového-cylindrického přechodu vaginálního a děložního epitelu. IgG protilátky pronikají z cév do bazální vrstvy cervikálního epitelu a následně až do cervikálního sekretu, kde jsou schopny dosáhnout virus. Pro existenci ochrany je nezbytná přítomnost virus neutralizačních protilátek právě v místě vstupu HPV do lidského organismu. Tyto protilátky mohou zasáhnout HPV jediné předtím, než HPV vstoupí do buněk. Aby bylo zajištěno proniknutí protilátek do cervikálního epitelu a sekretu, musí být vysoké koncentrace protilátek v séru. Dostatečná imunogenita HPV vakcín tak hraje významnou roli v úrovni protekce, zejména schopnost indukovat humorální imunitu s následnou diferenciací B lymfocytů na plazmatické buňky produkující vysoké sérové hladiny

virus neutralizačních protilátek třídy IgG (3, 4). Po intramuskulární aplikaci vakcín pronikají vakcinální antigeny do spádových lymfatických uzlin a drobných cév v místě aplikace, čímž efektivně napodobují viremii, a jsou tak dostupné imunitnímu systému. Na rozdíl od přirozené infekce, kdy HPV imunitnímu systému uniká. Příčiny nedostatečné aktivace imunitního systému po přirozené HPV infekci jsou minimální, či spíše nedochází k žádné viremii, virus se nedostává do kontaktu s lymfatickými buňkami. Dále tím jak HPV ke své replikaci nepotřebuje usmrtit napadenou buňku a po replikaci se uvolňuje z povrchu cervikálního epitelu, není virus přístupný pro antigen prezentující buňky (APCs), nevyvolává zánětlivou reakci, nespouští produkci prozánětlivých cytokinů (TNF α a IL-6, 12) a nedostatečně aktivuje APCs (9). Proto také postinfekční protilátky jsou proti postvakcinačním protilátkám výrazně nižší. Pouze 50% žen si po přirozené HPV infekci vytvoří protilátky a dosáhne sérokonverze (10). Vakcinace tak dosahuje lepších výsledků než prodělaná infekce, což je unikátní. Čím vyšších hladin protilátek v séru očkovaných je dosaženo, tím k vyšší transudaci dochází a tím vyšší jsou hladiny protilátek v cervikálním sekretu. Je možné, že se uplatňuje i další mechanismus, jak se sérové protilátky dostávají k papilomaviru. Aby došlo k rozvoji HPV infekce, je nezbytné proniknutí viru epitelem čípku až k buňkám bazální vrstvy. Předpokládá se, že k tomu dochází přímým kontaktem nejčastěji v místě transformační zóny (přechod z dlaždicového epitelu na cylindrický), nebo cestou mikroskopických poranění, ke kterým dochází při pohlavním styku či manuálním dráždění. V případě vzniku těchto mikrotraumat se mohou IgG protilátky dostávat z cév přímo do míst, kde se nacházejí papilomaviry, a neutralizovat je. Tuto teorii podporují i výsledky účinnosti Gardasilu proti genitálním bradavicím, které se objevují na kožním epitelu bez přítomnosti slizničních sekretů (11, 12). Proto jsou mikrotraumata důležitým faktorem vzniku infekce a dostupnost sérových IgG v těchto místech je nezbytnou součástí HPV protekce.

Imunogenita HPV vakcín

V současné době jsou v Evropě registrovány dvě HPV vakcín, bivalentní Cervarix a kvadrivalentní Silgard. Tyto vakcín se liší ve čtyřech ukazatelích: antigenní složení,

Váš pacient. Naše vakcína. Vaše rozhodnutí...



Begrivac®



Léty prověřená
vakcína proti chřipce
pro dospělé
a děti od 6 měsíců

 **NOVARTIS**
VACCINES

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: BEGRIVAC. Vakcína proti chřipce; injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Štěpený virus chřipky*, inaktivovaný. 1 dávka (0,5 ml) obsahuje: A/Brisbane/59/2007 (H1N1) – Varianta: A/Brisbane/59/2007, (Reass. IVR-148) 15 mg HA**, A/Brisbane/10/2007 (H3N2) – Varianta: A/Uruguay/716/2007, (Reass. X175C) 15 mg HA**, B/Florida/4/2006 – Varianta: B/Florida/4/2006 15 mg HA**. *připraveno v oplodněných slepičích vejcích; **hemagglutinin. Složení vakcíny odpovídá doporučení SZO (pro severní polokouli) a EU rozhodnutí pro sezónu 2008/2009. **Indikace:** Profylaxe chřipky, především u osob, u kterých je zvýšené riziko přidružených komplikací. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí a děti od 36 měsíců: 0,5 ml. Pro děti od 6 měsíců do 35 měsíců jsou klinické údaje jsou omezené. Byla podávána dávka 0,25 ml nebo 0,5 ml. U dětí, které v minulosti nebyly očkovány proti chřipce, je nutné aplikovat druhou dávku s odstupem nejméně 4 týdnů. Vakcína se aplikuje intramuskulárně nebo hlubokou subkutánní injekcí. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivé látky, na některou z pomocných látek, na vejce, kuřecí protein, formaldehyd, dietyléther nebo polysorbát 80. Vakcína může obsahovat zbytky polymyxinu B. Očkování je třeba odložit u osob s horečnatým onemocněním nebo s akutní infekcí. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Stejně jako u všech vakcín aplikovaných injekčně je nutné mít k dispozici léčbu a lékařskou péči pro případ anafylaktické reakce. Begrivac nesmí být za žádných okolností aplikován intravaskulárně. Protilátková odpověď u pacientů s endogenní nebo iatrogenní imunosupresí může být nedostatečná. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Begrivac může být aplikován současně s jinými vakcínami. Aplikace vakcín musí být provedeny do různých končetin. Nežádoucí reakce mohou být v takovém případě intenzivnější. Po vakcinaci proti chřipce byly pozorovány falešně pozitivní výsledky sérologických testů na protilátky proti HIV1, hepatitis C a zejména HTLV1, prováděných metodou ELISA. **Těhotenství a kojení:** Omezené údaje o očkování těhotných žen nenaznačují nepříznivý účinek vakcíny na plod nebo na matku. Použití této vakcíny může být zvažováno od druhého trimestru těhotenství. U těhotných žen se zdravotními riziky komplikací při onemocnění chřipkou je podání vakcíny doporučeno bez ohledu na stupeň těhotenství. Během kojení může být Begrivac aplikován. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Je nepravděpodobné, že by vakcína mohla ovlivnit pozornost při řízení motorových vozidel a obsluhu strojů. **Nežádoucí účinky:** Časté jsou bolesti hlavy*, pocení*, bolesti svalů a kloubů*, horečka, malátnost, třesavka, únava, místní reakce (zčervenání, otok, bolest, ekchymóza, zatvrdnutí*). *Tyto reakce vymizí obvykle během 1–2 dnů bez léčby. Dále byly hlášeny tyto nežádoucí účinky: přechodná trombocytopenie, přechodná lymfadenopatie, alergické reakce ve vzácných případech vedoucí až k šoku, angioedém, neuralgie, parestézie, febrilní křeče, neurologická onemocnění jako je encefalomyelitida, neuritida a Guillain Barréův syndrom, vaskulitida spojená ve velmi vzácných případech s postižením ledvin, generalizované kožní reakce zahrnující pruritus, kopřivku nebo nespecifickou vyrážku. **Předávkování:** Je nepravděpodobné, že předávkování by mohlo způsobit neočekávaný nežádoucí účinek. **Seznam pomocných látek:** Sacharóza, formaldehyd, ether, polysorbát 80, polymyxin B sulfát, tlumivý fosforečnanový roztok (pH 7,2) obsahující: chlorid sodný, chlorid draselný, hexahydrát chloridu hořečnatého, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrogenfosforečnan draselný, voda na injekci. **Inkompatibility:** Begrivac nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 1 rok. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v teplotě +2 až +8 °C. Chraňte před mrazem. Chraňte před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH & Co KG. P. O. Box 1630, D-35006 Marburg, Německo. **Registrační číslo:** 59/523/97-C. **Datum první registrace/prodloužení registrace:** 25. 6. 1997/7.5. 2008. **Datum revize textu:** 10. 9. 2008

ČASOPIS VAKCINOLOGIE

POKYNY PRO AUTORY

Instructions for authors

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

Vakcinologie 2008;2:148-9.

Časopis přijímá příspěvky do těchto rubrik:

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

Náležitosti rukopisu:

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

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

Titulní strana:

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

Souhrn:

- stručné shrnutí obsahu příspěvku v rozsahu maximálně 200 slov (u původních prací a přehledových článků musí být v anglickém jazyce)
- na závěr článku, za citovanou literaturou uveďte ještě výtah toho nejdůležitějšího z celého příspěvku (charakteristika onemocnění, přehled a složení očkovacích látek atp.)

Klíčová slova:

- v počtu 3-8 slov nebo krátkých obrátů v abecedním pořádku umožňujících dokumentační podchycení práce z hlediska jejího obsahu. Doporučuje se užít hesla uváděná v Index Medicus.

Text publikace:

- doporučuje se následující členění textu: úvod, charakteristika onemocnění, diagnostika, terapie (uvést účinné látky, kterými se onemocnění léčí, po případě používané materiály), závěr
- články jiné povahy, např. editorially, kazuistiky aj. vyžadují jinou formu zpracování

Obrazová dokumentace:

Je možno zaslat e-mailem v elektronické podobě:

- **fotografie** – sken do CMYK ve velikosti výsledného tisku na 300 dpi
 - **grafy** – originální soubor v Excelu (případně jiný tabulkový editor)
Obrázky k článkům dodávat, jak ve vlastním článku (kvůli orientaci), tak v samostatné složce.
Obrázky ve formátu JPG, BMP, TIFF, v tiskovém rozlišení 300 dpi.
- Všechny obrazové přílohy označte číslem, pod kterým jsou zařazeny do textu. Přetiskuje-li se obrazová dokumentace uveřejněná jinde, je nutno uvést původní pramen a doložit písemný souhlas držitele výhradního práva.

Obrazová dokumentace nemůže být přijímána v programu MS Powerpoint

Etické aspekty:

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

Statistika:

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

Seznam literatury:

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

Příklady správných forem citací:

- Článek v seriálových publikacích:*

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

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

- Tištěná monografická publikace:*

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

- Kapitola v monografické publikaci:*

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

- Článek v elektronické seriálové publikaci:*

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

Zasílání rukopisů:

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

Rukopisy odpovídající výše uvedeným požadavkům odesílejte v elektronické podobě na adresu: crepova@medakta.cz

Recenzní řízení:

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

Průběh recenzního řízení:

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

Potvrzení o přijetí k tisku:

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

ROZDÍL JE VE ZKUŠENOSTECH

Doložená účinnost u pneumokokových onemocnění^{1,2,3}



Prevenar[®]

Pneumokoková sacharidová konjugovaná vakcína, adsorbovaná

DŮVĚRA VE ZKUŠENOSTI

PREVENAR^{*} je indikován k aktivní imunizaci kojenců a dětí ve věkovém rozmezí od 2 měsíců do 5 let věku proti invazivním onemocněním, pneumoniím a zánětům středního ucha, vyvolaných sérotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F *Streptococcus pneumoniae*.

Zkrácená informace o přípravku: Prevenar. Pneumokoková sacharidová konjugovaná vakcína, adsorbovaná.

Složení: Jedna 0,5 ml dávka obsahuje: Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 4* 2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 6B* 4 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 9V* 2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 14* 2 mikrogramy, Pneumococcale oligosaccharidum sérotypus 18C* 2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 19F* 2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 23F* 2 mikrogramy. *Konjugován s nosným proteinem CRM₁₉₇ a adsorbovaná na fosforečnan hlinitý (0,5 mg). **Terapeutické indikace:** Aktivní imunizace proti onemocněním vyvolaným *Streptococcus pneumoniae* sérotypů 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F (zahrnujícím sepse, meningitidy, pneumonie, bakteremie a akutní otitis media) u kojenců a dětí ve věku od 2 měsíců do 5 let. **Dávkování a způsob podání:** Vakcína se má podávat formou intramuskulární injekce. Přednostním místem podání je anterolaterální část stehna (musculus vastus lateralis) u kojenců nebo deltovy sval horní části paže u malých dětí. Děti ve věku 2-6 měsíců: Tři dávky po 0,5 ml, s přestávkami nejméně 1 měsíc mezi dávkami. První dávka se obvykle podává ve věku 2 měsíců. Čtvrtou dávku se doporučuje podat ve druhém roce života. Dříve neočkovaní starší kojenci a děti: Kojenci ve věku 7-11 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml, s přestávkou nejméně 1 měsíc mezi nimi. Třetí dávku se doporučuje podat ve druhém roce života. Děti ve věku 12-23 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml s přestávkou nejméně 2 měsíce mezi nimi. Děti ve věku 24 měsíců - 5 let: jedna samostatná dávka. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na difterický toxoid. **Zvláštní varování a zvláštní opatření pro použití:** Tato vakcína nemá být podávána kojencům nebo dětem s trombocytopenií nebo s jinými poruchami hemokoagulační, které jsou kontraindikací pro intramuskulární aplikaci, pokud ovšem potenciální přínos jasně nepřeváží nad rizikem podání. Prevenar nechrání proti těm sérotypům *Streptococcus pneumoniae*, které vakcína neobsahuje, ani proti jiným mikroorganismům, které způsobují stejná invazivní onemocnění nebo zánět středního ucha. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Prevenar může být podáván současně s jinými dětskými vakcínami podle doporučených očkovacích schémat. Různé injekční vakcíny musí být vždy podány každá do jiného místa vpichu. **Inkompatibility:** Prevenar nesmí být mísen s žádnými jinými léčivými přípravky do jedné injekce. **Nežádoucí účinky:** Nechutenství, zvracení, průjem, exantém. Reakce v místě vpichu (jako erytém, zatvrdnutí/otok, bolest/citlivost), horečka $\geq 38^{\circ}\text{C}$, podrážděnost, pláč, ospalost, neklidný spánek. **Doplňující klinické údaje:** Účinnost proti pneumonii: V Kaiserově Permannentní studii pneumonií s bakteremií, vyvolaných kmeny sérotypů *S. pneumoniae*, obsaženými ve vakcíně, byla účinnost 87,5% (95% CI: 7, 99). Účinnost proti akutní otitis media (AOM): Pneumokok je odpovědný za 30-40% všech bakteriálních AOM a za větší podíl závažných AOM. Teoreticky by Prevenar mohl zabránit pneumokokovým AOM, které jsou vyvolány přibližně 60-80% sérotypů. Odhaduje se, že by Prevenar mohl předcházet 6-13% všech klinických případů AOM. **Druh obalu a velikost balení:** 0,5 ml injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typ I) s pístitím táhlem z polypropylénu. **Velikost balení:** 1 a 10 se samostatnou injekční jehlou nebo bez samostatné injekční jehly a multibalení sestávající z 5 balení po 10 předplněných injekčních stříkačkách bez injekční jehly. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte při 2°C-8°C (v chladničce). Chráněte před mrazem. **Držitel registrace:** Wyeth Lederle Vaccines S.A., Belgie. Registrační čísla: EU/1/00/167/001 až 008. **Datum revize textu:** 20. 6. 2008. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Před použitím si prosím pečlivě přečtěte Souhrn údajů o přípravku.**

Reference: 1. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. N Engl J Med. 2001;344:403-409. 2. Black S, Shinefield H, Ling S, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. Pediatr Infect Dis J. 2002;21:810-815. 3. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med. 2003;348:1737-1746.

www.prevenar.cz

Wyeth[®]

Wyeth Whitehall Czech s. r. o., Novodvorská 994, 142 21 Praha 4
Tel.: 267 294 111, fax: 267 294 199

produkční systém použitý při přípravě antigenu, adjuvantní systém a indikační použití. Vakcína Cervarix obsahuje VLPs L1 dvou HPV virů – typ 16 a 18, vakcína Silgard VLPs L1 čtyř HPV virů – typ 16, 18, 6 a 11. Odlišné je i množství použitého antigenu, v Cervarixu je shodně 20 µg VLPs L1 typu 16 i 18, Silgard má 2× více VLPs L1 typu 16 (40 µg) a 11 (40 µg), 20 µg VLPs L1 typu 18 a 6. Pro přípravu VLPs L1 částic Cervarixu byl použit bakulovirový produkční systém BEVS (buňky Hi-5 Rix 4446 z *Trichoplusia ni*), Silgard využívá jako produkční systém kvasinky (*Sacharomyces cerevisiae*). Imunogenita vakcíny Cervarix je posílena inovativním adjuvantním systémem nové generace AS04, využívajícím induktivního účinku monofosforyl lipidu A (MPL) na toll-like receptory dendritických APCs buněk. Vakcína Silgard využívá k posílení imunogenity klasický adjuvant – hlinitou sůl v podobě aluminium-hydroxyfosfát sulfátu. Vakcína Cervarix je schválena k prevenci vysokého stupně cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN 2 a 3) a cervikálního karcinomu vyvolaného HPV 16/18 pro ženy ve věku 10–25 let. Vakcína Silgard k prevenci stejného rozsahu plus vysokého stupně vulvárních dysplastických lézí (VIN 2 a 3) a bradavic zevního genitálu vyvolaných typy

6 a 11, vše pro ženy ve věku 9–26 let (13).

Hlavním kritériem hodnocení imunitní odpovědi na vakcinaci v současných klinických studiích je měření specifických sérových anti-L1 VLP protilátek třídy IgG pomocí imunoeseje u očkováných a neočkováných osob. Metody používané k hodnocení kvadrivalentní vakcíny Silgard a bivalentní vakcíny Cervarix jsou rozdílné, a proto získané výsledky není možné snadno porovnávat. Ve studiích s vakcínou Silgard bylo použito metody kompetitivní radioimunoeseje (cRIA) nebo kompetitivní Luminex imunoeseje (cLIA) (14, 15). Pro vakcínu Cervarix bylo použito metody klasické nepřímé ELISA (16). Z výsledků dosud provedených studií není proto možné navzájem porovnávat geometrické titry protilátek u bivalentní a kvadrivalentní vakcíny. Co je možné hodnotit a porovnávat, je vztah hladin postvakcinačních protilátek k hladině postinfekčních protilátek v čase a pokles séropozitivity, event. séroprotektce v závislosti na čase od očkování.

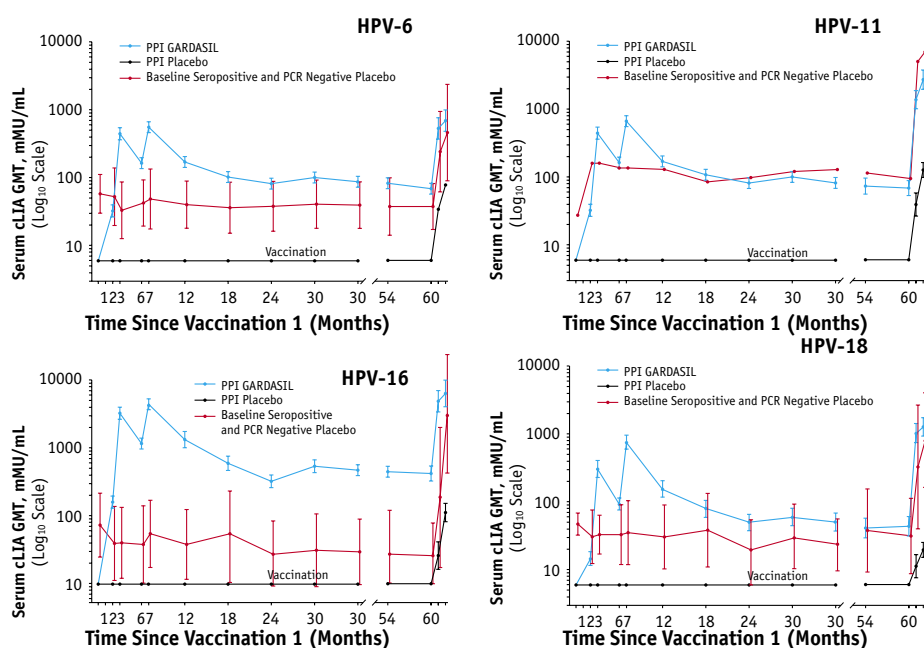
Nejvyšších geometrických průměrů titrů protilátek je dosaženo 1 měsíc po třetí dávce vakcíny (v měsíci 7) u obou vakcín, pak dochází k rychlejšímu poklesu a po 18 měsících (Cervarix) až 24 měsících (Silgard) se hladina protilátek ustálí na určité hladině

platí, kde přetrvává dle dostupných výsledků různě dlouhou dobu. Studie s kvadrivalentní vakcínou prokazují přetrvávající hladinu protilátek minimálně po dobu 5 let (17), studie s bivalentní vakcínou prokazují minimálně po dobu 6,4 let (18). Na základě statistických modelů je možné se pokusit o odhad délky přetrvávání neutralizačních sérových protilátek. Ve studii modelující délku přetrvávání protilátek u žen ve věku 15–25 let očkováných Cervarixem (393 žen s kontrolou protilátek v odstupu 5,5 let od očkování) se na základě tří nezávislých statistických modelů predikuje přetrvávání protilátek proti HPV 16 a 18 na hladině vyšší než po přirozené infekci po dobu minimálně 20 let (19). Vzhledem k tomu, že nejnižší hladina protektivních protilátek (mezní hodnota) nebyla stanovena, lze jen obtížně určit, jak vysoké protilátky jsou nezbytné pro zajištění prevence. Proto by se za dostatečnou hladinu protilátek po vakcinaci mohly považovat takové hodnoty, které jsou vyšší než hladiny protilátek po prodělané přirozené infekci.

Ve studii s ženami ve věku 16–23 let očkováných vakcínou Silgard byla prokázána několikanásobně vyšší hladina protilátek, než je po přirozené infekci proti HPV 16 v měsíci 60 (5 let po očkování), vyšší hladiny než po přirozené infekci byly naměřeny také proti HPV 6. V případě HPV 18 a 11 došlo k poklesu protilátek na hladiny blízké se hodnotám po přirozené infekci (HPV 11) nebo i k poklesu pod tyto hodnoty (HPV 18) – graf 1 (17). Přestože došlo k výraznému poklesu protilátek zejména proti HPV 18, zatím nebylo prokázáno relevantní prolomení protektce v podobě HPV 6, 11, 16 nebo 18 infekce u sledovaných žen. V měsíci 60 byla těmto ženám aplikována další booster dávka vakcíny Silgard, která vedla k vysoké produkci anamnestických protilátek, vyšších než 1 měsíc po třetí základní dávce (graf 1). Vysoká produkce anamnestických protilátek prokázala přítomnost imunologické paměti po vakcinaci (17).

Po očkování vakcínou Cervarix bylo dosaženo u očkováných žen (průměrný věk 23 let) minimálně 133× vyšších geometrických průměrů titrů protilátek pro oba HPV 16 a 18 než u neočkované placebo skupiny. Vakcína indukovala produkci protilátek v hodnotách dosahujících v měsíci 51–53 po očkování 17× a 14× vyšších geometrických průměrů titrů protilátek proti HPV 16 a 18 než po přirozené infekci (3). Dostupná data z dlouhodobého sledování (měsíc

Graf 1 Přetrvávání anti-HPV protilátek po dobu 60 měsíců u očkováných kvadrivalentní vakcínou Silgard třídávkovým schématem v porovnání s kontrolní placebo skupinou a základní hladinou protilátkové séropozitivity převzato z: S.-E. Olson et al. *Vaccine* 25 (2007) 4931-4939

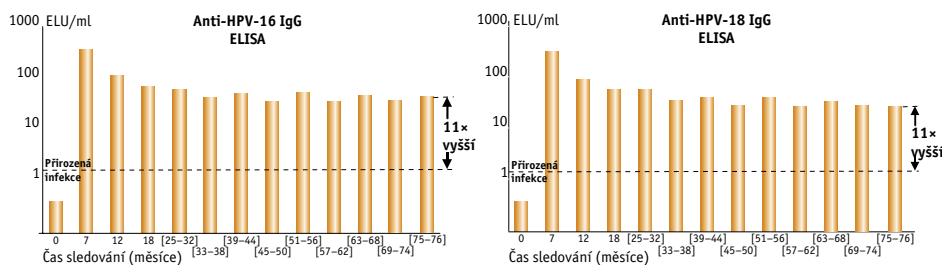


PPI GARDASIL = skupina očkována Gardasilem ve třídávkovém schématu (měsíc 0–2–6)

PPI Placebo = kontrolní placebo skupina

Baseline Seropositive = hladina protilátek po přirozené infekci posilující dávka v měsíci 60

Graf 2 Průměry geometrických títů anti-HPV 16 a 18 protilátek v dlouhodobém sledování po dobu 6,4 let po očkování bivalentní vakcínou v třídávkovém schématu



převzato z: Wheeler CM et al. Poster 698, 26th ESPID, Graz, Austria, 2008.

63–64) prokazují přetrvávání vysokých títů protilátek jak proti HPV-16, tak proti HPV-18, jejichž geometrické průměry dosahují stále $\geq 11\times$ vyšších hodnot než po přirozené infekci (graf 2) (20). Geometrické průměry títů protilátek u neočkovaných žen s přirozenou infekcí HPV-16 byly 36,3 EU/ml (95% CI 33,8–38,9) a pro HPV-18 26,5 EU/ml (95% CI 24,5–28,8). Výsledky dlouhodobého sledování imunogenity vakcíny Cervarix, které jsou v současnosti k dispozici, ukazují, že 6,4 roky od zahájeného očkování je stále $\geq 98\%$ žen séropozitivních na HPV 16 a 18 s několikanásobně vyššími hladinami protilátek než po přirozené infekci. Účinnost vakcíny se pohybuje v dlouhodobém sledování od 95% do 100% proti incidentní infekci, 6- a 12 měsíční perzistentní infekci a proti lézím CIN1+ a CIN2+ (Tab. 1) (18). Významná je zkřížená protektivita HPV vakcín, zejména proti vysoce rizikovým HPV 45 a 31, která může rozšiřovat spektrum HPV prevence až na 80% karcinomů děložního čípku. V dlouhodobém sledování se prokázala zkřížená 60–78% účinnost Cervarixu proti perzistentní infekci HPV 45/31 (Tab. 2).

Séropozitivita po očkování Silgardem se pohybuje od 76–100%, 3 roky po

očkování bylo séropozitivních proti HPV 16 100% očkovaných žen, proti HPV 18 76% očkovaných, proti HPV 6 a 11 byla séropozitivita 94%, resp. 96% (11). Nejnižší séropozitivita Silgardu bylo dosaženo proti HPV 18. I v jiných studiích bylo dosaženo podobných výsledků pro HPV 16, 6 a 11, kde po dvou letech byla séropozitivita 99%, resp. 96%, resp. 97%, ovšem proti HPV 18 pouze 68% (21). V dlouhodobém sledování se účinnost kvadrivalentní vakcíny pohybuje v rozmezí 94–100% bez ohledu na typ HPV či typ onemocnění (Tab. 3). Účinnost v prevenci CIN 1 je po průměrné době 44 měsíců sledování 96%, v prevenci CIN2/3 a adenokarcinomu je 98%, resp. 100% (22). Účinnost v prevenci genitálních bradavic a vulvárních dysplastických lézí byla v tomto sledování 99%, resp. 100%.

Délka protekce

Délka přetrvávání protekce je velice významná vzhledem k většímu rozšíření očkování v populaci a jeho oblíbenosti. Proto mezi zásadní otázky patří, jak dlouho bude přetrvávat ochrana a zda bude nezbytná aplikace booster dávky. Z hlediska dlouhodobosti ochrany je

důležité, jak vakcíny umí stimulovat produkci paměťových B buněk a kolik si jich očkovaný po vakcinaci vytvoří. Paměťové B buňky (Bm) jsou pak schopné po kontaktu s HPV expandovat a diferencovat se v plazmatické buňky produkující rychle a ve velkém množství sérové IgG protilátky. Sérové protilátky jsou důležitou součástí humorální imunitní odpovědi na HPV infekci. Ukázalo se, že produkce paměťových buněk je závislá na dostatečné prezentaci vakcinálního antigenu naivním T lymfocytům cestou dendritických buněk. A právě tyto dendritické buňky mohou být lépe aktivovány, je-li ve vakcíně přítomen vhodný adjuvantní systém, který působí na toll-like receptory (TLR4) dendritických buněk a spouští řadu prozánětlivých reakcí propojujících vrozenou a získanou imunitní odpověď (23, 24). Jedním z adjuvantních systémů schopných aktivace TLR4 je adjuvantní systém 04 (AS04) skládající se z monofosforyl lipidu A (MPL) navázaného na hydroxid hlinitý. AS04 adjuvantní systém je součástí vakcíny Cervarix. Ženy očkované vakcínou s AS04 dosáhly vyšších postvakcinačních títů protilátek proti HPV 16/18 než ženy očkované experimentální bivalentní HPV vakcínou s hlinitými solemi. Podobně vakcína s AS04 vyvolala v měsíci 7 u očkovaných 2,2–3,6 \times vyšší produkci paměťových B buněk než vakcína s klasickým adjuvancem (25).

Diskuze

Teprve další vývoj poznatků o HPV vakcinaci nám zodpoví řadu dosud nezodpovězených otázek. Jednou z nich je, jaká bude imunogenita vakcíny a úroveň protekce u HIV pozitivních jedinců. Tím

Tab. 1 Účinnost vakcíny proti HPV 16/18 po 6,4 letech (kombinovaná analýza iniciálních studií a následných dlouhodobých studií)

HPV-16/18 Endpoints	Cervarix™		Kontrola		Účinnost vakcíny	
	n	n	n	n	%	95% CI
Incidentní infekce	4	70	4	70	95,3	87,4–98,7
6měsíční perzistentní infekce	0	34	0	34	100,0	90,0–100,0
12měsíční perzistentní infekce	0	20	0	20	100,0	81,8–100,0
CIN1+	0	15	0	15	100,0	73,4–100,0
CIN2+	0	9	0	9	100,0	51,3–100,0

CIN: Cervikální intraepiteliální léze

Tab. 2 Cross-protektivní účinnost vakcíny proti HPV 16/18 po 6,4 letech

HPV typ	Cervarix™		Kontrola		Účinnost vakcíny	
	n	n	n	n	%	95% CI
HPV-45	5	21	5	21	78	39,3–93,4
HPV-31	13	30	13	30	60	20,5–80,7

Tab. 3 Účinnost vakcíny proti HPV 16/18/6/11 po dlouhodobém sledování (průměrná doba sledování 44 měsíců)

HPV-16/18/6/11 Endpoints	Silgard™		Kontrola		Účinnost vakcíny	
	n	n	n	n	%	95% CI
CIN nebo ASI vyvolaný HPV 6/11/16/18	9	225	9	225	96	92–98
Podle HPV typu						
HPV- 6	0	47	0	47	100	92–100
HPV-11	0	12	0	12	100	65–100
HPV-16	8	137	8	137	94	89–98
HPV-18	1	61	1	61	98	91–100
Podle nemoci						
CIN 1	7	170	7	170	96	91–98
CIN 2/3	2	110	2	110	98	93–100
ASI	0	7	0	7	100	31–100

CIN: Cervikální intraepiteliální léze; ASI: Adenokarcinom in situ

jak přibývá HIV pozitivních žen, vyvstává potřeba provádět vakcinaci i této skupiny imunosuprimovaných. V současné době probíhají zejména v Africe studie s vakcinací HIV pozitivních a první výsledky by se mohly objevit ke konci roku 2009. Další otázkou je možnost nahrazení vakcinačních typů HPV, které mohou být v populaci postupně eliminovány a nahrazeny jinými HPV typy. Objevují se také otázky, zda a jaký vliv má produkční systém HPV vakcín na vlastnosti antigenu VLPs L1. Je možné, že z počátku uváděná bezvýznamnost použitého produkčního systému (bakulovirus versus kvasinky) může naopak hrát roli v chování antigenu a jeho vlivu na imunogenitu vakcíny (26). Zatím též není dokázáno, zda přirozená HPV infekce může u očkováných žen působit jako přirozená posilující dávka, která vyvolá tvorbu anamnestických protilátek. Protože tím, jak přirozená HPV infekce poměrně úspěšně uniká imunitnímu systému, vyvstává otázka, jakým mechanismem a zda vůbec může HPV stimulovat paměťové buňky u očkováného. Dosud byl prokázán posilující efekt jen u laboratorně vyvolané nákazy HPV u očkováných psů. HPV byl ovšem injikován do předem skarifikované mordy psů (26). Proto se dominantní úloha přikládá účinku virus neutralizačních protilátek. Dosud se také neví, zda pokles IgG protilátek v séru povede ke ztrátě protekce a klinické manifestaci HPV nákazy. Ve skutečnosti nebyl stanoven nejnižší séroprotektivní titer protilátek, který by chránil před rozvojem HPV infekce. Je proto diskutabilní, zda lze považovat za ochranný každý titer protilátek, který je vyšší než titer po prodělané přirozené infekci. I přes to se zatím neví, zda očkováná bude či nebude chráněna i při poklesu protilátek pod hodnoty po přirozené infekci. Teprve další sledování ukáží, jaký bude mít klinický dopad pokles postvakcinačních protilátek (např. proti HPV 18 a HPV 11 u vakcíny Silgard) na hodnoty blízké se hodnotám po přirozené infekci.

Závěr

Obě HPV vakcíny v současnosti deklarují vysokou bezpečnost, téměř 100% účinnost a navozují dobrou protekci před infekcí a lézemi vyvolanými cílovými HPV. Přesto rozdíl v imunogenitě je možné vysledovat. Existují odlišnosti v poklesu titerů neutralizačních protilátek v séru v porovnání s titry po přirozené infekci, zejména proti HPV-18, které jsou patrné v dlouhodobém

sledování. Mechanismus protekce HPV vakcín je dosud postaven na přítomnosti sérových virus neutralizačních protilátek, a proto co nejvyšší a co nejdéší hladiny protilátek mají nepopíratelný význam v protekci. Svůj vliv na imunogenitu má i použitý adjuvantní systém, který posiluje imunologickou odezvu na očkování, a ukazuje se, že po antigenu je druhou nejvýznamnější (možná i rovnocennou) složkou vakcín. Teprve další pokračování dlouhodobého sledování očkováných ukáže, jaká bude potřeba posilujících dávek, jak významná bude role paměťových B buněk v produkci anamnestických protilátek a zda se mezi dostupnými vakcínami budou objevovat rozdíly v imunogenitě či nikoli.

Literatura

- Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S11-25.
- Stanley M, Lowy DR, Frazer IH. Prophylactic HPV vaccines: Underlying mechanisms. *Vaccine* 2006;24S3: S3/106-S3/113.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from randomized control trial. *Lancet* 2006;367(9518):1247-55.
- Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;107(1):18-27.
- Breitburd F, Kimbaurer R, Hubert NL, Nonnenmacher B, Trin-Dinh-Desmarquet C, Orth G, et al. Immunization with virus like particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol* 1995;69(6):3959-63.
- Ghim S, Newsome J, Bell J, Sundberg JP, Schlegel R, Jensen AB. Spontaneously regressing oral papillomas induce systematic antibodies that neutralize canine oral papillomavirus. *Exp Mol Pathol* 2000;68(3):147-51.
- Fife KH, Wheeler CM, Koutsky LA, Barr E, Brown DR, Schiff MA, et al. Dose-ranging studies of the safety and immunogenicity of human papillomavirus type 11 and type 16 virus-like particle candidate vaccines in young healthy women. *Vaccine* 2004;22(21-22):2943-52.
- Nardelli-Haeffiger D, Wirthner D, Schiller JT, Lowy DR, Hildesheim A, Ponci F, et al. Specific antibody levels at the cervix during the menstrual cycle of women vaccinated with human papillomavirus 16 virus-like particles. *J Nat Cancer Inst* 2003;95(15):1128-37.
- Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 1:S16-22.
- Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis* 2000; 181(6):1911-9.
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (type 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6(5):271-8.
- <http://www.cdc.gov/nip/ACIP/mtg-slides-feb06.htm#hpv>.
- <http://emea.europa.eu/>. SPC vakcíny Cervarix a

Silgard.

- Palmet TJ, Monteiro JM, Martin MM, Kakareka C, Smith JF, Cook JC, et al. Antibody, cytokine and cytotoxic T lymphocyte responses in chimpanzees immunized with human papillomavirus virus-like particles. *Vaccine* 2001;19(27):3733-43.
- Opalka D, Lachman CE, MacMullen SA, Jansen KU, Smith JF, Chirmule N, et al. Simultaneous quantification of antibodies to neutralizing epitopes on virus-like particles for human papillomavirus type 6, 11,16, and 18 by a multiplex luminex assay. *Clin Dian Lab Immunol* 2003;10(1):108-15.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364(9447):1757-65.
- Olsson SE, Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Malm C, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007; 25:4931-4939.
- Harper D, Gall S, Naud P, Quint W, Dubin G, Jenkins D, et al. Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV-16/18 related cervical neoplasia: Long-term follow up through 6.4 years in women vaccinated with Cervarix™ (GSK's HPV 16/18 AS04 candidate vaccine). *Gynecologic Oncology* 2008; 109:158-159.
- David MP, Hardt K, Tibaldi F, Dubin G, Descamps D. Long term persistence of detectable anti-HPV-16 and anti-HPV-18 antibodies induced by CERVARIX modelling of sustained antibody response. Poster presented at ESPID, Graz, Austria, 13-17 May 2008.
- Wheeler CM, Teixeira J, Romanowski B, Carvalho N, Dubin G, Schuind A. High and sustained HPV-16 and 18 antibody levels through 6.4. years in women vaccinated with Cervarix (GSK HPV-16/18 AS04 vaccine). Poster presented at ESPID, Graz, Austria, 13-17 May 2008.
- Villa LL, Perez G, Kjaer K, Paavonen J, Lehtinen M, Munoz N, et al. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to prevent High-Grade cervical Lesions. *N Engl J Med* 2007; 356(19):1915-1927.
- Haupt RM. Gardasil Update: End of Study (16-26 year olds) Adult Women (24-45 year olds). ACIP Meeting presentation, CDC Atlanta, US, 27.-28.2. 2008.
- Yan M, Peng J, Jabbar IA, Liu X, Filgueira L, Frazer IH, et al. Activation of dendritic cells by human papillomavirus-like particles through TLR4 and NF-kappaB mediated signalling, moderated by TGF-beta. *Immunol Cell Biol* 2005;83(1):83-91.
- Yang R, Murillo FM, Delannoy MJ, Blosser RL, Yutzky WH, Uematsu S, et al. B lymphocyte activation by human papillomavirus-like particles directly induces Ig class switch recombination via TLR4-MyD88. *J Immunol* 2005;174(12):7912-9.
- Giannini SL, Hanon E, Moris P, Nechrlen M, Morel S, Dessy F, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity usány HPV 16/18 L VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine* 2006; 24:5937-5949.
- Stanley M. HPV biology/immunology and vaccine technology. HPV Masterclass Europe 2008, 26.-27.4.2008, Warsaw, Poland (osobní sdělení).

Doc. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.
Fakulta vojenského zdravotnictví
Trebešská 1575
500 01 Hradec Králové
Tel.: 973253137
e-mail: chlábek@pmfhk.cz

Komplikovaná pneumokoková pneumonie u 3letého dítěte s bronchopulmonální dysplazií očkovaného PCV-7

Complicated pneumococcal pneumonia in 3 years old child with bronchopulmonary dysplasia vaccinated PCV-7

MUDr. Hubert Vaníček, Ph.D.,¹ MUDr. Antonín Lukeš,¹ MUDr. Pavel Rejtar,² MUDr. Pavel Kosina³

¹ Dětská klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové

² Radiologická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové

³ Klinika infekčních nemocí Fakultní nemocnice Hradec Králové

Souhrn:

Tříleté děvče se závažnou perinatální anamnézou (extrémně nízká porodní hmotnost 700 g/ 26. gestační týden, syndrom respirační tísně, bronchopulmonální dysplazie, nekrotizující enterokolitida) bylo ve 2 letech očkováno proti pneumokokům vakcínou PVC-7. S odstupem 9 měsíců po očkování došlo u dítěte k rozvoji závažné oboustranné pneumonie s pleurální efuzí vlevo. Dítě bylo léčeno antibiotiky, drenáží výpotku a systémovými kortikoidy. PCR vyšetření pleurálního výpotku prokázalo pneumokokovou etiologii. Po 1 měsíci komplexní léčby došlo ke zhojení pneumonie.

Klíčová slova: bronchopulmonální dysplazie, komplikovaná pneumonie, pneumokoková pneumonie, očkování

Summary:

A three year old girl with a severe perinatal history (extremely low birth weight infant 700g/26. gestational age, respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis) was at the age of 2 years immunized against pneumococcus pneumoniae with vaccine PVC-7. About 9 months after vaccination, a serious bilateral pneumonia with pleural effusion on the left side developed. The child was treated with antibiotics, drainage of pleural effusion and systemic corticosteroids. PCR examination of pleural fluid confirmed pneumococcal etiology. After 1 month of complex treatment the child fully recovered.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, complicated pneumonia, pneumococcal pneumonia, vaccination

Vakcinologie 2008;2:154-6.

Úvod

Streptococcus pneumonie (pneumokok) je nejčastějším bakteriálním agens, které způsobuje komunitně získané pneumonie u dětí, zvláště ve věku do 5 let. Většina případů pneumokokových pneumonií se při adekvátní léčbě plně vyhojí. U části pacientů se vyskytují přidružené komplikace. Patří mezi ně pleurální efuze, empyém, atelektázy, nekrotizující pneumonie, pneumotorax. Incidence komplikovaných pneumokokových pneumonií narůstá. Na tomto trendu vzestupu invazivních pneumokokových onemocnění se podílí jednak virulence jednotlivých sérotypů pneumokoků a jednak hostitelské faktory – věk, pohlaví a komorbidity (1). Účinnou prevencí rozvoje invazivních pneumokokových infekcí je očkování proti pneumokokům.

Vlastní pozorování

Tříleté děvče, narozené 6. 1. 2005, bylo přijato na naši kliniku pro komplikovanou pneumonii.

OA: Dítě je z 3. rizikového těhotenství starší matky (40 let). Ve 25. týdnu těhotenství došlo u matky k předčasnému odtoku plodové vody, byla zahájena a dokončena indukce plicní zralosti kortikoidy. Porod proběhl ve 26. týdnu těhotenství císařským řezem pro hrozící hypoxii plodu a příčnou polohu. Porodní hmotnost dítěte byla 700 g, délka 34 cm, Apgar skóre 2, 7, 7. Po porodu bylo dítě pro známky těžkého RDS zaintubováno, byl mu endotracheálně aplikován surfaktant a dále bylo na umělé plicní ventilaci. Následně byla u dítěte prokázána adnatní infekce *Ureaplasma urealyticum* v dolních dýchacích cestách, která se klinicky a rentgenologicky projevila jako intersticiální oboustranná

bronchopneumonie, dítě bylo oběhově nestabilní. 5. den života došlo u dítěte k rozvoji nekrotizující enterokolitidy s nutností operačního řešení s resekci terminálního ilea a části tlustého střeva, založena ileostomie. Umělou plicní ventilaci dítě vyžadovalo 26 dnů s následnou podpůrnou distenční terapií NCPAP do 46. dne života. 96. den života byla dítěti resekována ileostomie a provedena ileokolická anastomóza end to end s dobrým pooperačním průběhem. U dítěte došlo v průběhu pobytu k rozvoji bronchopulmonální dysplazie, která se již klinicky při propuštění významněji neprojevovala. Do domácí péče bylo dítě propuštěno ve věku 4 měsíců s hmotností 2 250 g. Dítěti byla provedena všechna řádná očkování, navíc v novorozeneckém a kojeneckém období očkování proti RSV, v podzimních měsících 2005, 2006 a 2007



Obr. 1 RTG plic 22.2.08 Levostranná bazální bronchopneumonie s pleurální reakcí



Obr. 2 RTG plic 26.2.08 Progrese infiltrativních změn v levé plicí a výpotku v levé pleurální dutině

očkovaní proti chřipce a 22. 5. 2007 očkovaní proti pneumokokům vakcínou PVC-7. Kromě občasných katarů horních cest dýchacích, které byly vždy zvládnuty pouze symptomatickou léčbou, nebylo dítě do svých 3 let vážněji ani častěji nemocné. Na posledním rtg vyšetření plic 4. 4. 2007 mělo dítě již normální nález.

NO: 17. 2. 2008 se u dítěte objevily teploty, pobolívání břicha, řidší stolice, bez jiných klinických známek respiračního onemocnění. Pro trvání teplot při symptomatické léčbě bylo dítě vyšetřeno 22. 2. 2008 u praktického lékaře, kde byl zjištěn vysoký CRP 314 mg/l a dítě bylo odesláno na ambulanci infekční kliniky FN v Hradci Králové, kde bylo hospitalizováno.

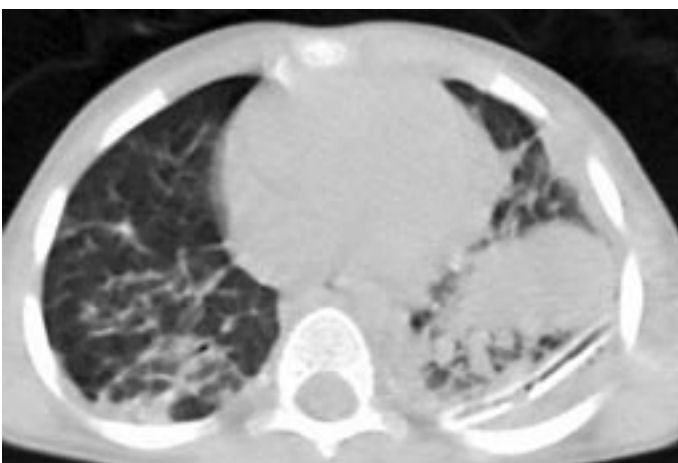
Somatický nález dítěte při přijetí kromě febrilií byl prakticky normální. Vstupní vyšetření: FW 28/34, CRP 295 mg/l, KO: HB

114 HK 0,32 Tr 404 Le 21,09 dif: Ty 0,10 Ne 0,67 Eo 0,01 Mo 0,12 Ly 0,11 Metamyel 0,01 Pl.b. 0,02. RTG plic: levostranná bronchopneumonie s pleurální reakcí cca 5 mm (Obr. 1).

Dítěti byl nasazen Cefuroxim 100 mg/kg/den i.v. Během 2 dnů došlo k poklesu teplot a snížení CRP na 122 mg/l. 26. 2. 2008 byl zaznamenán opět vzestup teplot, oslabené dýchání nad levým hemithoraxem, CRP 250 mg/l. Byl proveden kontrolní rtg plic s progresí infiltrativních změn a výpotku v levé pohrudniční dutině (Obr. 2). Kultivačně byl zjištěn ve výtěru z laryngu *Streptococcus pneumoniae* s dobrou citlivostí (typizace z provozně technických důvodů nebyla provedena). Byla změněna antibiotická léčba na Ampicilin 200 mg/kg/den. 28. 2. 2008 na kontrolním UZ hrudníku došlo ke zvětšení objemu pleurálního výpotku a bylo vysloveno podezření na

plicní absces. Pro možnost smíšené etiologie zánětu byla léčba rozšířena o další antibiotikum Gentamycin 7 mg/kg/den. Dítě bylo přeloženo k další léčbě na odd. JIP větší děti Dětské kliniky.

Při přeložení bylo subfebrilní, dušné, s oslabeným dýcháním vlevo. Týž den byla provedena drenáž pleurální dutiny vlevo, bylo získáno 65 ml výpotku, který odpovídal složení exudátu (bílkovina ve výpotku 41 g/l, poměr hladin bílkovin pleurální/sérová 0,7). Na HRCT plic bezprostředně po zavedení hrudního drénu byly patrné parenchymatózní změny v obou plicních křídlech, výpotek v levé pleurální dutině s infiltrativně rozpadovými změnami v parenchymu levé plic (Obr. 3). Druhý den drén odvedl ještě 150 ml výpotku, v dalších dnech již drén odváděl minimální množství, proto byla po 4 dnech drenáž zrušena. S ohledem na závažný klinický



Obr. 3 HRCT plic 28.2.08 Infiltrativně rozpadové změny v oblasti levého dolního laloku plic, zavedený hrudní drén v levé pleurální dutině, bronchopneumonické ložisko také v pravém dolním laloku plic



Obr. 4 HRCT plic 4.4.08 Regrese plicních i pleurálních změn téměř k normě

stav a obraz na HRCT plic byla dítěti nasazena kortikoterapie Prednison 1 mg/kg/den. Kultivační vyšetření pleurálního výpotku bylo negativní, ale PCR pozitivní na *Streptococcus pneumoniae*. Teplota u dítěte poklesla, postupně ustoupily i dechové obtíže a zlepšil se poslechový nález. Do domácí péče bylo propuštěno 11. 3. 2008. Při propuštění na UZ hrudníku ještě přetrvával minimální výpotek do 5 mm, CRP 6 mg/l, FW 7/18, KO: HB 126 HK 0,30 Tr 849 Le 13,9 Ne 0,59 Eo 0,01 Mo 0,04 Ly 0,46. Léčba antibiotiky byla ukončena a Prednison byl ambulantně postupně snižován a vysazen 28. 3. 2008. Klinický stav se zcela normalizoval, nález na UZ pleurálních dutin též. 4. 4. 2008 bylo dítěti provedeno kontrolní HRCT plic, na kterém došlo prakticky k úplné regresii plicních a pleurálních změn k normě (Obr. 4). Imunologické vyšetření dítěte vyloučilo imunodeficitní stav.

Diskuze

Asymptomatické nosičství pneumokoků v horních dýchacích cestách je velmi časté. V populaci českých dětí ve věku od 3 do 6 let je pneumokok nejčastějším potenciálním patogenem v horních dýchacích cestách – 38,1% ze všech zjištěných patogenů (2).

Invazivní pneumokokové infekce centrálního nervového systému jsou relativně dobře evidovány a dokumentovány kultivačně i sérotypicky (3). Kultivační záchyt a sérotypizace u komplikovaných pneumokokových plicních infekcí je podstatně nižší. Je to dané tím, že pacienti před kultivačním vyšetřením bývají již léčeni antibiotiky. V České republice u invazivních pneumokokových infekcí u dětí do 2 let převládá především sérotyp 6B (3). Dobře známá jsou i data predominance sérotypů u akutních a recidivujících otitid (3, 19F, 23F, 14, 9V, 1, 6B, 11A, 28F) (4). Podobné údaje u komplikovaných pneumokokových pneumonií v našem státě chybí. Od roku 2005 je na našem trhu vakcína proti pneumokokovým infekcím, 7valentní konjugovaná polysacharidově-proteinová vakcína PCV-7 proti sérotypům 4, 6B,

9V, 14, 18C, 19F a 23F. Tato vakcína díky konjugované podobě začala být používána i pro nejrizikovější skupinu dětí do 2 let s možností použití i pro děti do 5 let k ochraně především proti invazivním pneumokokovým onemocněním, ale také v indikaci proti otitis media u dětí. Rizikovými skupinami dětí, u kterých je hrazena PVC-7 z veřejného zdravotního pojištění, jsou: primární a sekundární závažné imunodeficity, asplenie, transplantace kmenových buněk, chronická plicní onemocnění, recidivující otitidy (pneumokokové), děti s kochleárním implantátem. Pneumokokové sérotypy obsažené ve vakcíně PCV-7 pokrývají v České republice 65–66% sérotypů zjištěných u invazivních pneumokokových infekcí CNS u malých dětí (5). Antibiotická rezistence invazivních pneumokoků u nás významně nenarůstá – v průměru se pohybuje kolem 5%, v kategorii nejmladších dětí je však více než dvojnásobná 12,7%. Nejčastějším penicilin rezistentním sérotypem u nás je 9V (6), který je obsažen ve vakcíně PCV-7.

Naše pacientka patří do rizikové skupiny chronických plicních onemocnění vzhledem ke svému perinatálnímu postižení – bronchopulmonální dysplazii. Byla očkována vakcínou PCV-7 ve stáří 28 měsíců jednou dávkou dle doporučení výrobce. Přesto u dítěte došlo k rozvoji komplikované oboustranné pneumonie. Kultivačně byl prokázán v laryngálním výtěru pneumokok, ale z provozních důvodů se nepodařilo identifikovat sérotyp. Pneumokoková infekce byla dále potvrzena vyšetřením PCR ve výpotku, proto již nebylo provedeno vyšetření pneumokokového antigenu v moči. Lze předpokládat s ohledem na normální imunitní stav dítěte, že se jednalo o sérotyp, který není součástí použité PCV-7 vakcíny. I když došlo v našem případě k selhání očkování, nijak to nezpochybňuje jeho používání. V prvních 6 měsících tohoto roku bylo na našem pracovišti hospitalizováno dalších 5 malých dětí s podobným nálezem komplikované pneumokokové pneumonie, které nebyly očkovány.

Závěr

1. Respirační fyzikální nález může být u invazivního pneumokokového onemocnění plic zpočátku onemocnění chudý.
2. I u dětí očkovaných vakcínou PCV-7 je třeba myslet na možnou pneumokokovou pneumonii.
3. Vhodnou doplňující konfirmační metodou při zjišťování etiologie zánětu u pleuropneumonií je PCR, zvláště u pacientů, kteří jsou již léčeni antibiotiky.

Literatura

1. Wexler ID, Knoll S, Picard E, Villa Y, Shoseyov D, Engelhard D. Clinical characteristics and outcome of complicated pneumococcal pneumonia in a pediatric population. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(8):726-34.
2. Žemličková H, Urbášková P, Adámková V, Motlová J, Lebedová V, Procházka B. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and *Staphylococcus aureus* isolated from the nasopharynx of healthy children attending day-care centres in the Czech Republic. *Epidemiol Infect.* 2006; 134(6):1179-87.
3. Motlová J. Distribution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and serogroups among patients with invasive pneumococcal diseases in the Czech Republic in 1996-2003: background data for vaccination strategy. *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2005;54(1):3-10.
4. Prymula R, Motlova J, Kriz P. Comparison of *Streptococcus pneumoniae* serotypes causing acute otitis media & invasive disease in young children in the Czech Republic. *Indian J Med Res.* 2004;119 Suppl:168-70.
5. Motlová J, Beneš C, Křížová P. Invasive pneumococcal disease in the Czech Republic in 2000-2006. *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2008;57(1):14-21.
6. Urbášková P, Motlová J, Žemličková H. Antibiotická rezistence invazivních pneumokoků a jejich sérotypy v České republice. *Čas Lék Čes.* 2004;143(3):178-83.

MUDr. Hubert Vaníček, Ph.D.

Dětská klinika Fakultní nemocnice v Hradci Králové

Sokolská 581

Hradec Králové 500 05

Tel.: 495832413

e-mail: vanichub@fnhk.cz

Novinky v ptačí chřipce; Sérotypy H7 v Severní Americe a Eurasii zvyšující adaptaci na člověka

News concerning avian influenza; H7 Serotypes in North America and Eurasia increasing adaptation to man

prof. MUDr. Miroslav Šplíno, DrSc.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, UO Hradec Králové

Vakcinologie 2008;2:157-9.

Od r. 2003 zemřelo na ptačí chřipku H5N1 více než 230 lidí, většinou v Asii. K rozvoji těžkých forem ptačí chřipky dochází zpravidla po těsném kontaktu s infikovanou drůbeží v endemických enzootických oblastech, především v Asii. Smrtnost na chřipku vyvolanou H5N1 dosahuje více než 60%, postižené jsou převážně děti a mladé dospělé osoby. Virus prozatím nenabyl vlastností pandemického šíření z „člověka na člověka“ (3).

Kmeny ptačí chřipky H5N1 nejsou jedinými, které hrozí reasortmentem a pandemickým šířením v populaci. Sérotypy ptačí chřipky H7 vyvolávají rovněž rozsáhlé primární epizoozie u ptáků a drůbeže a jsou geneticky zcela odlišné od H5N1.

CDC (26. 5. 2008) oznámila, že v průběhu posledních let došlo k pozvolnému narůstání genetických změn u sérotypu H7 a k výraznému zvýšení schopnosti vazby na receptory „alfa 2-6 (kyselina sialová)“ buněk horních cest dýchacích u lidí. Lidé nemají proti všem ptačím sérotypům přirozenou imunitu, a proto u nich mohou vyvolat těžkou respirační infekci (1).

V letech 2002–2007 proběhlo několik epizoozií drůbeže a divokých ptáků vyvolaných sérotypem H7 (H7N3, H7N2 a H7N7). V jejich průběhu onemocnělo i několik jedinců. Vědecká skupina CDC (Tumpley a kol.) provedla komplexní genetickou analýzu kmenů H7, které dříve vyvolaly rozsáhlé epizoozie. Jedním ze zkoumaných kmenů byl H7N7, který vyvolal epizoozii na chovných farmách v Holandsku v roce 2003, při níž došlo k nákaze 86 pracovníků a tří lidí, kteří vůbec nebyli v kontaktu s drůbeží (pozdější pozitivní PCR), a k jednomu úmrtí (veterinář). Onemocnění probíhalo jako lehká forma flu-like, s horečkou a konjunktivitidou. Kmen nevykazoval dobrou adaptaci na člověka.

Preferenční vazba viru byla zaznamenána na receptory „alfa 2-3 (kyselina sialová)“ buněk zažívacího traktu drůbeže. Jiné kmeny, které cirkulovaly v USA, měly schopnost vazby na povrchové receptory buněk „alfa 2-6 (kyselina sialová)“. Tyto receptory se nalézají v buňkách horních cest dýchacích u lidí a jsou rovněž cílovými buňkami pro vazbu sezonních kmenů lidské chřipky, které každoročně vyvolávají větší či menší epidemie na populační úrovni (1, 11).

Analýza kmene H7N2 izolovaného v New Yorku v roce 2003 (CDC) prokázala vyšší schopnost replikace viru v buňkách respiračního traktu lidí i savců. Tato kvalitativní změna u ptačích virů dokumentuje, že vazba na povrchové sacharidové receptory buněk může potencovat zvýšení transmisibility z člověka na člověka. Laboratorní experimenty na fretkách (standardní zvířecí model chřipky u lidí) prokázaly, že kmen H7N2 se lehce pasážeje ze zvířete na zvíře. Při infekci fretky se virus snadno šířil z infikovaných na zdravé (umístěné ve stejné chovné kleci). Všechny studované sérotypy H7 vykazovaly vyšší adaptaci na člověka, preferenčně se vázaly na receptory epitelálních buněk horních cest dýchacích u lidí a měly nižší schopnost vazby na ptačí receptory buněk „alfa 2-3 (kyselina sialová)“.

Jiné kmeny sérotypu H7, izolované ve Vietnamu a Indonésii i v New Yorku v roce 2004, vykazovaly virulenci pro fretky a rychle se šířily na další. V rozvoji onemocnění hrají roli i jiné vlastnosti viru, jako je rychlost proliferace v buňkách nosní sliznice a nazofaryngu. Pouhá vazba viru na buňky není jedinou podmínkou rychlého šíření (názor virologů Erasmus Medical Center v Rotterdamu) (1).

Na základě výsledků studia genové analýzy vědeckí pracovníci CDC sumarizují,

že viry H7 (H7N7, H7N2, H7N3) se parciálně adaptovaly na rozeznávání receptorů, které jsou preferovány humánními chřipkovými viry. Výsledky výzkumu potvrzují důležitost epidemiologické surveillace sérotypů H7 jako možných virů s pandemickým potenciálem. Nebylo prozatím objasněno, jaké další změny musí virus H7 získat, aby byl plně adaptován na lidského hostitele. Tento fakt nelze podceňovat, protože může dojít ke skrytému šíření mírné formy H7 ptačí chřipky, která může dlouhou dobu maskovat přechod k plné adaptaci – vazby na lidské receptory „alfa 2-6 (kyselina sialová)“ respiračního traktu.

Každé ze 3 pandemií v minulém století předcházela „humanizace ptačích virů“. V roce 1918–1919 to byla „španělská chřipka“ vyvolaná kmenem H1N1; v letech 1957–1958 šlo o „asijskou chřipku“ vyvolanou kmenem H2N2 a poslední „hongkongská chřipka“ byla vyvolaná kmenem H3N2v letech 1968–1969.

Mezinárodní sympozium k použití antivirotik u pacientů nemocných ptačí chřipkou H5N1

V březnu 2008 proběhlo v Singapuru „International Symposium on Respiratory Viral Infections (ISRVI)“. Součástí hlavního programu bylo vyhodnocení použití antivirotik u ptačí chřipky. V odborném programu byly prezentovány zkušenosti s léčbou ptačí chřipky s aplikací orálního antivirotika oseltamivir (Tamiflu®). Z jednání vyplynuly tyto závěry:

- Tamiflu® byl potvrzen a schválen pro postexpozici profylaxi a léčbu chřipky u dospělých a dětí starších jednoho roku.
- WHO při možném pandemickém šíření předpokládá podávání vyšších dávek Tamiflu® po delší dobu.

- Studie potvrdily účinnost použití Tamiflu® u sezonní chřipky vyvolané lidskými A subtypy.
- Efektivitu použití Tamiflu® při pandemickém šíření ptačí chřipky při současné úrovni poznatků nelze exaktně predikovat.

Podle údajů WHO virus H5N1 byl příčinou úmrtí 234 lidí z 12 zemí (laboratorně potvrzené případy). **Podle posledního doporučení WHO Tamiflu® zůstává primárním antivirotikem pro léčbu H5N1 virové infekce.** Sdělení odborníků z Indonésie prezentovalo zkušenosti s léčbou 119 případů chřipky H5N1, z nichž 22 osob přežilo, což představuje 18% (3, 4).

- 33 pacientům ze 119 případů nebylo podáno Tamiflu®, všichni zemřeli.
- Dalším 86 pacientům bylo podáno Tamiflu® po různé době od manifestace prvních příznaků – celkem přežilo 26%.
- Aplikace Tamiflu® do 24 hodin – přežili všichni nemocní (2 osoby).
- Aplikace do 4 dnů – 6/11 – přežilo 55% (5).
- Podání Tamiflu® po 6 dnech – 9/49 – přežilo 18%.

Recentní informace o léčbě 8 osob infikovaných H5N1 prezentovali na sympoziu vietnamští odborníci. Všechny 8 pacientů bylo léčeno Tamiflu®, který byl podán 5. den od manifestace příznaků. Z 8 léčených přežili 3 pacienti. Potvrdili zkušenosti indonéských lékařů, že benefit léčby u pacientů je redukován, jestliže je preparát podán až v průběhu onemocnění. U dvou pacientů, u kterých nebylo možno Tamiflu® podat perorálně, byl preparát podán nazogastrickou sondou, byl dobře tolerován a redukoval proliferaci viru.

Nejčastějšími příznaky nežádoucích reakcí v klinických studiích byly: nauzea, zvracení a průjemy. Tamiflu® je dostupný v 80 zemích světa (5, 6).

Procento přežití nemocných zásadně ovlivňuje doba podání Tamiflu® od začátku manifestace příznaků!

Nejvyšší benefit byl dosažen při podání Tamiflu® v prvních 12–24 hodinách od manifestace prvních příznaků!

Použití antivirotik je pro včasnou kontrolu pandemie chřipky nezbytné.

Citlivost cirkulujících subtypů H5N1 kmenů k Tamiflu®

Výsledky klinických pozorování léčebného účinku Tamiflu® u nemocných ptačí chřipkou byly potvrzeny v experimentech na zvířatech. Testování kmenů na myších potvrdilo, že podání oseltamiviru je proti různým sérotypům (clades/subclades) efektivní (7).

Výsledky testování in vitro:

- Rezistence H5N1 k Tamiflu® byla prokázána pouze u 5% publikovaných případů nebo snížení citlivosti kmene k Tamiflu® (8, 9).
- Při laboratorním testování 55 kmenů H5N1 bylo 96% citlivých k Tamiflu® (11, 13).
- U testovaných sezonních kmenů chřipky A H1N1 byla rezistence k Tamiflu® prokázána ve 14% (sezonní kmen H1N1 Solomon Island). Rezistence byla zaznamenána ve 4 zemích EU (Norsko, Francie, Dánsko, UK) (14, 16, 17).

Vakcinace proti sezonní chřipce – zvýšení protekce proti viru H5N1

V pokusech na zvířatech bylo prokázáno, že předchází vakcinace vakcínou proti sezonní chřipce a následné podání vakcíny proti ptačí chřipce H5N1 zvyšuje celkovou protekci proti zátěži virem H5N1. Výsledky byly prezentovány na „**Bangkok International Avian Flu Conference**“ (Hong Jin) (15).

Společnost MedImmune Inc. provedla studii na fretkách. Pokusné skupině fretkek byla aplikovaná nejprve sezonní vakcína; kontrolu tvořil stejný počet fretkek. Po 40 dnech byla oběma skupinám aplikovaná nazální sprejem vakcína H5N1. Jako vakcinačních kmenů bylo použito sérotypů, které vyvolaly epizootii v Hongkongu v roce 2003 a ve Vietnamu v roce 2004. Vyhodnocení experimentu bylo provedeno na základě stanovení výše titru protilátek. U skupiny fretkek, kterým byla podána sezonní chřipková vakcína a poté vakcína H5N1 ve srovnání s kontrolami, byly zaznamenány statisticky významně vyšší titry protektivních protilátek (16).

Příprava monoklonálních protilátek proti H5N1 metodou genetického inženýrství

Na mezinárodní konferenci o ptačí chřipce v Bangkoku prezentovala holandská společnost „**Crucell – Dutch Biotechnology**

Company“ přípravu monoklonálních protilátek proti chřipce H5N1 s využitím genového inženýrství. Monoklonální protilátky byly připraveny z fragmentů lidských protilátek získaných od 9 dárců krve s antigeny dvou H5N1 kmenů (kmény byly izolovány ve Vietnamu a v Indonésii). Jeden klon protilátek vykazoval neutralizační aktivitu proti virulentním kmenům H5N1; proti kmenu izolovanému v Hongkongu v roce 1997, ve Vietnamu izolovanému v roce 2003 a v Indonésii v roce 2005. V experimentu aplikovali protilátky myším, kterým 3 dni předem byla podána letální dávka viru H5N1. Byla prokázána 100% protekce infikovaných myší. Výzkum monoklonálních protilátek se zkříženou neutralizační aktivitou proti řadě kmenů ptačí chřipky H5N1 je velice slibný, ale aplikace poznatků experimentálních studií ze zvířat na lidi nelze zatím přeceňovat.

Souhrn

Od roku 2003 došlo u sérotypu H7 k pozvolnému narůstání genetických změn a k výraznému zvýšení schopnosti vazby na receptory „alfa 2-6 (kyselina sialová)“ buněk horních cest dýchacích u lidí. Výsledky výzkumu skupiny CDC podtrhují důležitost epidemiologické surveillance těchto sérotypů jako možných virů s pandemickým potenciálem. Skupina virologů v Rotterdamu (**Erasmus Medical Center**) zdůrazňuje nutnost vývoje a přípravy vakcíny nejen proti sérotypům H5, ale i proti sérotypům H7. Laboratorní experimenty na fretkách prokázaly, že kmény H7 se lehce pasážují ze zvířete na zvíře. Při infekci fretkek se virus snadno šířil z infikovaných na další zdravé přímým kontaktem.

Oseltamivir (Tamiflu®) byl potvrzen a schválen pro postexpoziční profylaxi a léčbu ptačí chřipky u dospělých a dětí starších jednoho roku. WHO při možném pandemickém šíření předpokládá podávání vyšších dávek Tamiflu® po delší dobu. Procento přežití nemocných zásadně ovlivňuje doba podání Tamiflu® od začátku manifestace příznaků. Největší benefit byl dosažen při podání v prvních 12–24 hodinách od manifestace prvních příznaků. V pokusech na fretkách bylo prokázáno, že předchází vakcinace vakcínou proti sezonní chřipce a následném podání vakcíny proti H5N1 potencuje tvorbu protilátek.

Literatura

1. Avian influenza H7 – North America: human receptor (26. 5. 2008). Mild American Bird-Flu Strain Gained Ability to Attack Humans. Scientists identify 2nd H7 strain of bird flu that could cause pandemic. Available from: <http://www.promedmail.org>
2. Antivirals and therapeutics session. X. International symposium on Respiratory Viral infections; 2008 March 2; Singapore.
3. World Health Organization Cumulative Number of Confirmed Human CASE of Avian Influenza A/ (H5N1) Reported to WHO. 28 February 2008. Available from: <http://www.who.int/csr/disease/avianinfluenza/country/casestable20080228/en/index.html>
4. World Health Organization. Available from: <http://who.int./csr/disease/avianinfluenza/guidelines/ClinicalManagement07.pdf>
5. Sedyaningsih ER. The Indonesian Experience. X. International symposium on Respiratory Viral infections; 2008 March 2; Singapore.
6. Wertheim HFI. The recent Vietnamese Experience. X. International symposium on Respiratory Viral infections; 2008 March 2; Singapore.
7. Govorkova E. Influenza Antivirals in H5N1 Disease, Animal Model. X. International symposium on Respiratory Viral infections; 2008 March 2; Singapore.
8. Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus. Update on Avian Influenza A (H5N1) Virus Infection in Humans. N Engl J Med. 2008;358(3):261-73.
9. de Jong MD, Thanh TT, Khanh TH, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. N Engl J Med. 2005;353:2667-72.
10. Saad MD, Boynton BR, Earhart KC, et al. Detection of oseltamivir resistance mutation N294S in humans with influenza A H5N1. In: Program and abstracts of the Options for the Control of Influenza Conference; 2007 June 17-23; Toronto. p. 228.
11. Hurt AC et al. Susceptibility of highly pathogenic (H5N1) avian influenza viruses to the neuraminidase inhibitors and adamantanes. Antiviral Research. 2007;73:228-31.
12. World Health Organization. Influenza A (H1N1) virus resistance to oseltamivir – Last quarter 2007 to 28 February 2008. 28 February 2008. Available from: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/H1N1ResistanceWeb20080228.pdf>
13. World Health Organization. WHO/ECDC frequently asked questions for oseltamivir resistance. Last updated 15 February 2008.
14. Avian Influenza, Human (36): Oseltamivir therapy <http://www.promedmail.org>
15. <http://www.biotech.or.th/aiconf2008/home/index.asp>
16. Avian influenza, human (18): Control strategy. Available from: <http://www.promedmail.org> International Society for Infectious Diseases. Enhancing role of seasonal flu vaccine. Available from: <http://www.isid.org>
17. Influenza A (H1N1) virus, oseltamivir resistance: Europe. Available from: <http://ecdc.europa.eu/>

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

Praktický slovník medicíny

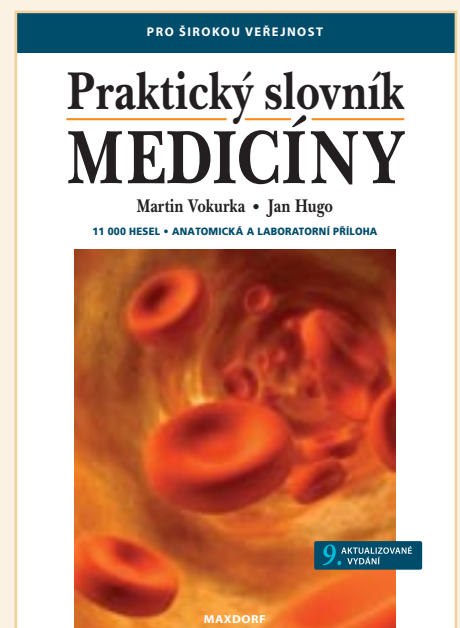
Martin Vokurka a Jan Hugo

Maxdorf

595 Kč

536 str.

Deváté, dále rozšířené vydání úspěšného lékařského výkladového slovníku pro širokou veřejnost obsahuje přes 11 000 hesel a rozsáhlou přílohu normálních laboratorních hodnot. Srozumitelný a přehledný výklad umožňuje snadno porozumět tomu, co lékař říká a píše, tedy lékařským zprávám, nálezům apod.



Šedesátileté výročí hromadné BCG vakcinace v Československu a dalších 16 státech – společná akce Norské Pomoci pro Evropu, Dánského a Švédského Červeného kříže a UNICEF v letech 1948–1951

Sixty years from the mass BCG vaccination campaign carried out by Danish Red Cross, Norwegian Relief for Europe, Swedish Red Cross, and UNICEF in Czechoslovakia and another 16 countries

K pětadevadesátým narozeninám MUDr. Jindřišky Galliové

MUDr. Milan Kubín,¹ MUDr. Pavel Kalina,¹ MUDr. Eva Vítková²

¹ Hygienická stanice hl. města Prahy, ² Státní ústav pro kontrolu léčiv v Praze

Vakcinologie 2008;2:160-62.

Iniciativa přispět k řešení tuberkulózního problému v poválečné Evropě vzešla v roce 1947 od Dánského Červeného kříže, který v tomto roce realizoval pilotní projekty BCG vakcinace v Československu, Polsku, Německu a Maďarsku. U nás byl ve spolupráci s Ministerstvem zdravotnictví a Státním zdravotním ústavem pilotní projekt uskutečněn v období od září do listopadu 1947 v okrese Náchod, kde bylo tuberkulinem testováno téměř 14.000 dětí a dospělých, z nichž 4.000 (28,6%) non-reagentů bylo vakcinováno. V sousedním okrese Broumov realizoval vakcinační tým pražského SZÚ, při které bylo testováno více než 20.000 osob, z nichž 4.360 (21,4%) bylo vakcinováno.

V lednu 1948 se k dánské iniciativě připojili Švédové a Norové a v této době, kdy nebyla ještě konstituována Světová zdravotnická organizace (WHO), byl ke spolupráci získán UNICEF se svým programem pomoci dětem a mládeži ve válkou postižených zemích. Ředitelem společného projektu byl jmenován dr. Johannes Holm, vedoucí TB oddělení kodaňského Staatens Seruminstytutu (dr. Holm byl v roce 1944 členem mezinárodní skupiny lékařů, která navštívila koncentrační tábor v Terezíně, později se stal prvním vedoucím TB jednotky ústředí WHO v Ženevě a nakonec generálním sekretářem Mezinárodní unie proti TB v Paříži). Realizace jednotlivých očkovacích akcí byla organizačně a finančně zajišťována skandinávskými odborníky a národní vlády kryly lokální výdaje očkovacích týmů a domácích spolupracovníků. Celkové výdaje mezinárodních organizací dosáhly asi 5 milionů USD a stejná suma byla vynaložena spolupracujícími vládami.

BCG projekt byl realizován ve 23 zemích a oblastech: ČSR, Polsko, Sýrie, Izrael, Malta, Tunisko, Ekvádor, Rakousko, Maroko, TANGER, Řecko, Jugoslávie, Egypt, Alžírsko, Finsko, Libanon, Itálie, Mexiko, Maďarsko, Cejlón, Indie, Pákistán a u palestinských uprchlíků. Během jeho tříletého trvání bylo tuberkulinem testováno téměř 30 milionů osob, 14 milionů bylo vakcinováno, v mezinárodních teamech pracovalo více než 200 lékařů a 300 sester a do očkovacích akcí bylo zapojeno dalších více než 1.000 domácích lékařů a sester. Aktivitely společného BCG projektu byly ukončeny v červnu 1951, kdy byly předány SZO, která pro jejich vyhodnocování zřídila v Kodani Tuberculosis Research Office (TRO), jehož prvním ředitelem byl jmenován dr. Carroll Palmer, pozdější ředitel TB sekce amerického federálního úřadu veřejného zdravotnictví ve Washingtonu, D.C. (posledním ředitelem TRO byl v letech 1960–62 dr. Ladislav Šula z pražského SZÚ). Výsledky celé akce byly v této specializované agentuře statisticky vyhodnoceny jednotnou metodikou a publikovány v reprezentativní monografii vydané péčí WHO v roce 1954. Tento obsáhlý materiál (271 stran, tabulky, grafy a kartogramy v jednotné formě pro každý stát) poskytuje neobyčejně hodnotné údaje o přirozené promořenosti tbc i o BCG vakcinaci v 17 státech, kde byl projekt uskutečněn. Publikace nezahrnuje výsledky z dalších 6 států, kde se nepodařilo údaje dokumentovat.

Projekt v Československu

V ČSR byla v květnu 1948 mezi Ministerstvem zdravotnictví a vedením BCG projektu podepsána dohoda, podle

kteřé byly do očkovací akce zahrnuty všechny osoby ve věku 1–20 let a trvání akce bylo stanoveno na dobu jednoho roku. Odpovědnými pracovníky byli jmenováni dr. J. Bouzová za české země a dr. I. Gonda za Slovensko. Vlastní akci zahájily v červnu 1948 tři skandinávské a tři domácí očkovací teamy, každý tvořený jedním lékařem a dvěma sestrami. Jejich počet záhy vzrostl a na vrcholu kampaně na počátku roku 1949 pracovalo v terénu již 40 skandinávských a 70 domácích pracovníků. Očkovací akce byla skončena v červenci 1949, kdy bylo ve 244 tehdejších okresech ČSR tuberkulinem testováno celkem více než 3.400.000 dětí a mladistvých a z nich bylo více než 2.000.000 (59%) vakcinováno.

Očkovacím akcím v okresech předcházela osvětová příprava cílená na podchytení spolupráce místních zdravotnických i nezdravotnických činovníků. Od školských a administrativních úřadů byly získávány seznamy očkovaných a s jejich pomocí byla informována veřejnost. Testování tuberkulinem bylo prováděno u dětí do 12 let náplastovou zkouškou podle Moro, starší děti byly testovány intrakutánní aplikací 1 TU a při negativitě 10 TU podle Mantoux. Jedinci s negativní tuberkulinovou reakcí byli intrakutánně vakcinováni 0,1 ml BCG vakcíny. Celkem bylo pro akci dodáno ze Staatens Seruminstytutu v Kodani více než 900 litrů vakcíny a téměř stejné množství roztoku obou ředění tuberkulinu PPD. Účinnost vakcinace byla hodnocena v několika okresech u více než 20.000 očkovaných po 3–6 měsících od aplikace BCG vakcíny tuberkulinovým testem podle Moro nebo Mantoux a dosahovala hodnot 87,4–96,1%. Celkové náklady na očkovací akce v ČSR byly vyčísleny na sumu 104.000

USD: na očkovací a testovací preparáty asi 19.000 USD, stejnou částku si vyžádalo krytí personálních výdajů a téměř 50.000 USD připadlo na dopravní prostředky a jejich provoz. Československá strana vyčísila vlastní vynaložené náklady na 15 milionů Kčs, tj. asi 300.000 USD.

V českých zemích se pohybovala účast na předvaccinačních tuberkulinových testech mezi 73% (ve skupině 0–5letých) a 92% (u 6–14letých). Podíl tuberkulin pozitivních, tj. přirozeně infikovaných jedinců se postupně zvyšoval s věkem vyšetřovaných: ve věku 7 let dosáhl v průměru 15,1% a v jednotlivých okresech kolísal mezi 6,6% (Blatná) až 25,8% (Kraslice, kartogram 1). Ve věku 15 let byl podíl přirozeně promořených 43,6%

a pohyboval se mezi 21,5% v okrese Blatná a 61,3% v Žatci (kartogram 2). Z celkového počtu více než 2.200.000 testovaných dětí a mladistvých bylo 1.564.000 (70,7%) tuberkulin negativních, z nichž bylo vakcinováno více než 1.550.000 (99,5%) jedinců. Podíl přirozeně infikovaných jedinců v dřívějších politických okresech Českých zemí ve skupině 7letých a 15letých je znázorněn na kartogramech 1 a 2.

Nejvyššího počtu vakcinací bylo dosaženo v populačně nejpočetnějších ročnících dětí narozených v letech 1949–50, kde bylo ze 150.000 testovaných očkováno více než 93% jedinců. Počet očkovaných se v závislosti na zvyšujícím se podílu přirozeně infikovaných (a také na snižující se účasti na očkovacích akcích)

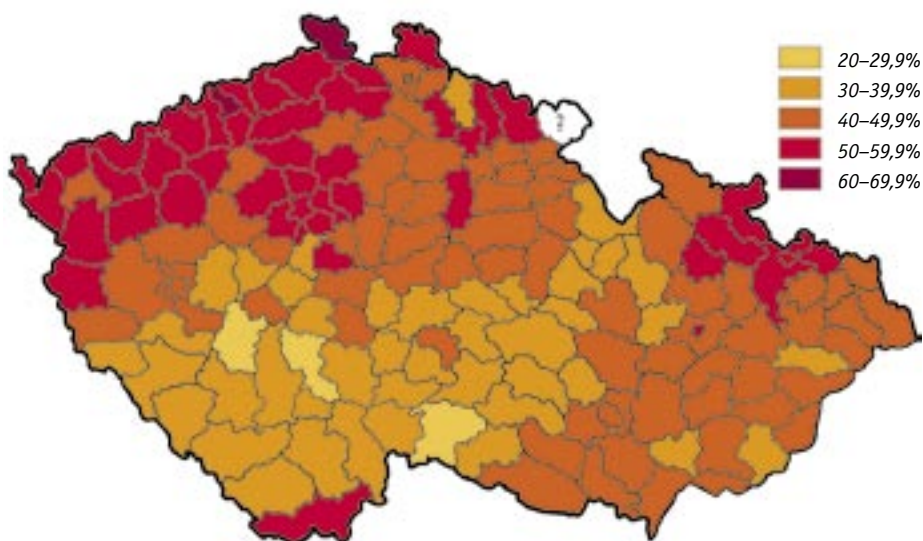
postupně snižoval a ve skupině 18letých, kde byla zaznamenána účast jen asi 65% z celkové populace, bylo vakcinováno jen asi 30.000 (33%) z 90.000 mladistvých.

Vysoké pracovní nasazení a entuziazmus skandinávských i domácích týmů nepochybně podpořily další rozvoj hromadné BCG vakcinace u nás. Očkovací akce ukončila éru dřívější nesystematické a zcela individuální vakcinace, která sice byla zahájena již v roce 1925, ale prakticky byla opuštěna v průběhu druhé světové války. Skandinávské zkušenosti se promítly zejména v následujících organizačních a metodických směrech: (a) V roce 1946 vyslalo MZD dr. L. Šulu, vedoucího tbc laboratoře SZÚ v Praze, do Statens Seruminstytutu v Kodani s úkolem seznámit se s výrobou BCG vakcíny a realizovat potom její výrobu v SZÚ pro následné zavedení hromadné vakcinace v ČSR. (b) V roce 1947 bylo ve SZÚ zřízeno oddělení pro výrobu, výzkum a metodické vedení očkovacích látek proti tbc, jehož vedením byla pověřena dr. J. Galliová. I po skončení hromadné akce pokračovaly v terénu očkovací teamy, jejichž činnost byla centrálně koordinována a materiálně zabezpečována. (c) V očkovací technice byla u všech věkových skupin zavedena metoda intrakutánní inokulace BCG vakcíny, která zcela vytlačila dříve často používanou perorální vakcinaci. (d) Povinné očkování proti tbc bylo uzákoněno zákonem č. 4/1952 sb. Po skončení akce byl zdravotnický i jiný materiál (včetně např. 22 chevroletů) předán ministerstvu zdravotnictví k dalšímu používání.

Celkovou problematiku očkování proti tuberkulóze hodnotil v roce 1953, tedy po pěti letech od ukončení mezinárodní akce, kongres Pneumologické a ftizeologické společnosti, sekce ČLS J. E. Purkyně. Z obsáhlé tematiky zveřejněné v kongresovém sborníku vybíráme např. údaje o poklesu úmrtnosti na tbc – v poválečných letech se snížil v Praze počet zemřelých ve věkové skupině 0–20 let ze 116 (1946) na 8–18 v období 1950–52. Pro účinnost BCG vakcinace v této věkové skupině svědčily počty hlášených onemocnění – z celkového počtu 291 aktivních forem tbc bylo zaznamenáno 283 případů u neočkovaných a jen 8 nálezů u očkovaných jedinců. Byl také potvrzen poznatek, že příznivý účinek vakcinace se jeví nejvýznamněji u maligních forem tbc: s diagnózou akutní miliární tbc bylo v letech 1949–52 v českých dětských léčebnách



Kartogram 1 Rozložení a stupeň tuberkulinové pozitivivity ve věkové skupině 7letých



Kartogram 2 Rozložení a stupeň tuberkulinové pozitivivity ve věkové skupině 15letých

a odděleních léčeno celkem 49 dětí, vesměs nevakcinovaných a žádné očkované a z celkového počtu 1.060 onemocnění bazilární meningitidou bylo zaznamenáno 998 případů u nevakcinovaných a jen 62 u vakcinovaných jedinců. Sjezd přinesl i řadu kritických příspěvků, úvah a sdělení o nežádoucích postvakcinačních komplikacích. Výskyt Kochova fenoménu, protrahovaných lokálních ulcerací a abscesů, lymfadenitid regionálních axilárních a dalších komplikací byl hlášen u více než tisíce z celkového počtu asi 2.300.000 vakcinovaných (0,05–0,58 %), byl však pravděpodobně podhodnocen. Nejzávažnější postvakcinační komplikace ve formě lupusu a skrofulodermatu v místě ulcerózní a kolikvativní reakce po vakcíně BCG byly zaznamenány u 6 dětí a mladistvých.

Sjezd Pneumologické a ftizeologické společnosti dokumentoval ve svých závěrech i náměty k dalšímu rozvoji ochranného očkování jako základní preventivní metody v kontrole tbc u nás. V důsledku poklesu dětské tbc byla navržena reprofilizace lůžkového fondu dětských léčen a jeho využití pro léčbu tbc mladistvých, která byla později postupně realizována. Byla dále mj. zdůrazněna potřeba zajištění výroby očkovacích látek v samostatném pracovišti, jehož úkolem by bylo i metodické vedení vakcinace v terénu, vyhodnocování její účinnosti a výzkum nových vakcín (samostatný pavilon BCG byl vybudován v roce 1960, v roce 1980 byla výroba očkovacích látek zastavena a nahrazena dovozem BCG vakcíny sovětské proveniencí). Sjezd přinesl i některé originální příspěvky domácích pracovníků. Jako náhrada za kožní tuberkulinové reakce byl navržen Šulův BCG test, tj. varem usmrcená ředěná suspenze BCG vakcíny; náhradou za kodaňskou BCG vakcínu (která se vyznačovala poměrně vysokou zbytkovou virulencí a v naší dětské populaci vyvolávala nežádoucí komplikace) byl pasážováním získán „pražský“ podkmen BCG, který následně kodaňskou vakcínu nahradil; byly vyrobeny pokusné šarže lyofilizované BCG vakcíny, které měly umožnit prodloužení expirační doby a přípravu větších objemů očkovací látky; náhradou za BCG vakcínu navrhl Šula zavedení MP vakcíny, odvozené z *Mycobacteria microti*. Touto vakcínou bylo do roku 1954 očkováno téměř 61.000 osob včetně 45.000 kojenců, od její výroby však bylo v šedesátých letech upuštěno. MP

vakcína byla také v pokusném projektu použita k vakcinaci skotu, nebyla však do veterinární terénní praxe zavedena. V závěrech kongresu se také setkáváme s kuriózním návrhem věnovat pozornost proměnlivosti mikroorganismů ve snaze získat účinnější očkovací látky proti tbc.

* * * * *

BCG vakcinace u nás stále i po 60 letech od první mezinárodně kontrolované očkovací akce představuje základní preventivní metodu v kontrole tuberkulózy, i když je její další provádění v současné době v některých ohledech podrobováno kritice. V blízké budoucnosti očekáváme především rozhodnutí, zda pokračovat i nadále v hromadném očkování nebo přistoupit k selektivní vakcinaci rizikových skupin či ukončit vakcinaci vůbec. Pro revizi dosavadního očkovacího programu svědčí příznivý vývoj epidemiologických ukazatelů, především pokles počtu nově hlášených onemocnění tuberkulózou pod 10 případů na 100.000 obyvatel. Novým epidemiologickým faktorem se však stává stoupající podíl nemocných přicházejících z oblastí s vysokou prevalencí tuberkulózy. Ačkoliv vylučovatelé *Mycobacteria tuberculosis* tvoří jen něco víc než polovinu z nově hlášených onemocnění, je nutno vzít v úvahu, že jsou většinou odkrývání teprve v symptomatické fázi onemocnění a v populaci se pohybují často řadu týdnů i měsíců jako neznámé zdroje infekce. Tradičně dobrá úroveň antituberkulózní léčby v České republice, kterou je dosahováno debacilizace nemocných během několika týdnů, je rovněž faktorem svědčícím pro revizi dosavadního očkovacího programu. Výskyt obtížně léčitelných tuberkulózních nálezů vyvolaných multirezistentními populacemi *Mycobacteria tuberculosis* a nebezpečí jejich další cirkulace v populaci je však i u nás na vzestupu, a stává se tak v epidemiologii i v klinické praxi zcela novým prvkem. Z dalších faktorů diskutovaných v úvahách o revizi vakcinačního programu uvedme zejména např. nevyřešený problém interference BCG vakcinace s jinými očkovacími látkami, zařazení BCG vakcinace do vakcinačního kalendáře v novorozeneckém a dětském věku, problematika postvakcinačních komplikací, rozlišení postvakcinační a postinfekční odpovědi na tuberkulin

a protektivní účinek BCG vakcinace při infekci podmíněné patogenními mykobakteriemi.

Literatura

1. Mass BCG vaccination campaigns 1948-1951. Mass BCG vaccination in Czechoslovakia 1948-49. The International Tuberculosis Campaign. Copenhagen; 1954.
2. Šula L. Očkování proti tuberkulóze. Praha: Státní zdravotnické nakladatelství; Praha 1955

MUDr. Milan Kubín
Hygienická stanice hl. města Prahy
Rytířská 12
110 01 Praha 1
tel.: 296336789
e-mail: milankubin27@gmail.com

Reakce na článek „Problematika BCG vakcinace v České republice“

Vakcinologie 2008;2:163.

Se zájmem jsem si přečetl článek Problematika BCG vakcinace v České republice autorů prof. Křepely a dr. Mladé, který vyšel v 3. čísle ročníku 2008 časopisu Vakcinologie. Autoři, jak uvádí již šéfredaktor časopisu ve svém úvodníku, skutečně přinášejí řadu unikátních a originálních údajů, bohužel však též řadu zkreslení a nepřesností, které se týkají především dvou okruhů problémů, a to otázky revakcinace a otázky analýzy možných příčin nežádoucích reakcí.

K první otázce – domnívám se, že by bylo nošením dříví do lesa znovu a znovu opakovat, proč nemá být revakcinace prováděna. Čtenáře v tomto odkazují např. na sdělení prof. Kolka „Zdravý český rozum“ a BCG revakcinace (1).

Údaj, který však nutí k zamyšlení, je autory uváděný 80–90% podíl nerevakcinovaných mezi TBC nemocnými ve věkové skupině 10–19 roků v posledních letech u nás. Odkazují přitom na článek Tuberkulóza a povinné očkování autorů dr. Nykodýmové a prof. Homolky (2). Znění příslušné pasáže je zde následující: „Účinnost povinného očkování potvrzují i statistické údaje Ústavu zdravotnické informatiky a statistiky (ÚZIS). Např. v roce 2004 bylo u nás hlášeno 19 případů TBC dětí mezi 10. až 20. rokem věku, z toho u 15 z nich nebyla provedena revakcinace (79%). V roce 2005 bylo hlášeno také 19 případů TBC v tomto věkovém rozmezí a u 18 případů nebyla provedena revakcinace (95%).“ Tento údaj (navíc chybný, jak bude ukázáno dále) o podílu nerevakcinovaných mezi TBC nemocnými má však sám o sobě jen pramalou cenu. Bylo by nutné ho rozvést a analyzovat, tj. především zjistit, proč nebyli revakcinováni. Třeba proto, že měli pozitivní tuberkulinový test, nebo nebyli ani primovakcinováni. Současně je nesmysl uvádět podíl revakcinovaných pro desetileté, když se revakcinace provádí u jedenáctiletých. Statistika ÚZISu je založena na údajích z Povinných hlášení tuberkulózy (a ostatních mykobakterióz), které se soustřeďují v Registru TBC. Počty tuberkulóz v Registru TBC se mohou (velmi málo) lišit od statistik ÚZISu v případě, že nahlášená diagnóza TBC po uzavření statistiky není potvrzena (v statistice ÚZISu zůstane, z výstupních sestav Registru TBC je případ odstraněn). Příslušná položka

Povinného hlášení je „Očkování proti TBC“ s nabídkou „neočkován“, „očkován“ a „neznámo“ a „Rok posledního očkování“, který má být vyplněn vždy, je-li v „Očkování proti TBC“ vyplněno „očkován“. Pohledem do Registru TBC lze zjistit, že v roce 2005 bylo ve věkové skupině 10–19 let skutečně hlášeno 19 TBC nemocných (ve věkové skupině 10–20 let to bylo 23 nemocných – předpokládám však, že autoři měli na mysli věkovou skupinu 10–19 let, nikoliv 10–20 let), z nich „očkován“ vyplněno pouze v 7 případech, ve 2 případech vyplněno „neočkován“ a v 10 případech „neznámo“. Z údajů „Rok posledního očkování“ se lze s vysokou pravděpodobností domnívat, že nejméně 2 děti byly revakcinovány (v 11 letech). Navíc u 1 TBC nemocné české dívky je rok posledního očkování uveden v 8 letech věku. Podíl nerevakcinovaných (primovakcinovaných) je tak nejvýše 5/7, tj. 71%. V žádném případě to není uváděných 18/19, tj. 95%. V roce 2004 bylo do Registru TBC ve věkové skupině 10–19 let hlášeno 18 TBC nemocných, z nich „očkováno“ vyplněno v 10 případech, v 8 případech vyplněno „neznámo“. Z údajů „Rok posledního očkování“ se lze s vysokou pravděpodobností domnívat, že nejméně 4 děti byly revakcinovány. Podíl nerevakcinovaných je tak nejvýše 6/10, tj. 60%. V žádném případě to není uváděných 79%.

Mezi pozoruhodná konstatování autorů ve snaze obhájit revakcinaci patří sdělení čtenářům, že nejsou důkazy o tom, že revakcinace nemá význam. Zavádění/provádění jakékoli zdravotnické intervence (podání léku, vakcíny apod.) by ale přece mělo být zdůvodněno jejím (statisticky) prokázaným efektem (evidence based medicine, co není indikováno, je kontraindikováno). Principiálně ani nelze „dokázat“ nulovou hypotézu (revakcinace nemá význam), lze jen konstatovat, že data s ní nejsou v rozporu.

K otázce výskytu a příčin nežádoucích reakcí – v tabulce 2 autoři udávají výskyt druhotných komplikací v závislosti na odstupu hexavakcíny od BCG. Tyto údaje v absolutních ukazatelích však v podstatě o ničem nevyprávějí, bylo by třeba uvést relativní výskyt druhotných komplikací na počet aplikací pro každý odstup. Zcela nesmyslná je pak věta v legendě k této

tabulce „... přesto u všech se druhotná komplikace objevila“ v situaci, kdy tabulka zachycuje jen případy, u kterých se druhotné komplikace vyskytly.

Je zarážející, že autoři při srovnání slovenských zkušeností s výskytem komplikací („Stejně zkušenosti mají i na Slovensku, kde se v období 2001–2003 zvýšil výskyt komplikací po BCG vakcinaci z 0,1–0,5 na 1,74/1 000 očkováných za obdobných podmínek jako u nás.“) již neuvedli, že na Slovensku v tomto období používali k BCG vakcinaci jiný kmen, totiž kmen Glaxo 1077 (3).

Autoři neuvádějí příklady jiných zemí, které by nutně musely řešit obdobný problém s nárůstem výskytu druhotných komplikací (např. Chorvatsko, Maďarsko, Irsko, Litva, Portugalsko – všechny tyto země očkují BCG při narození či krátce po něm a dále v podobných odstupech jako u nás podávají tetra-, penta- či hexavakcínu). A např. Rumunsko, očkující BCG v prvním týdnu po narození, se chystá zavést tetravakcínu DTaPIPv ve 2., 4. a 6. měsíci života (4).

Domnívám se, že alespoň v jedné věci lze s autory souhlasit, a sice s tvrzením, že jednou z hlavních příčin zvýšeného výskytu komplikací po BCG vakcinaci jsou technické problémy s dodržением správné aplikace a dávky 0,05 ml. Přejít k selektivní vakcinaci dětí v riziku TBC by absolutní výskyt komplikací výrazně snížil.

Literatura

1. Kolec V. „Zdravý český rozum“ a BCG revakcinace. Medical Tribune. 2007; 3(29):A6.
2. Nykodýmová P, Homolka J. Tuberkulóza a povinné očkování. Medical Tribune. 2007; 3(33):A8.
3. Nevická E, Frečerová K. Tuberkulóza u dětí. Bratislava: kancelář WHO na Slovensku, 2007.
4. Euvac.net.[homepage on the Internet]. 11.7.2008. Available from: <http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/vaccination.html>.

MUDr. Jiří Wallenfels
Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou
FN Na Bulovce
Budínova 2
180 81 Praha 8
tel.: 266082052
fax: 283840513
e-mail: jiri.wallenfels@fnb.cz

Komentář k článku „Herpes zoster a možnosti vakcinace“

Vakcinologie 2008;2:164-5.

Ve Vakcinologii č. 3/2008 autoři Prymula a Chlíbek upozornili na problematiku herpes zoster (HZ) a na nové možnosti prevence této infekce. Vzhledem k vysoké incidenci a celkové morbiditě HZ je velmi důležité, že v tomto přehledném článku byla odborné veřejnosti představena nová očkovací látka Zostavax. Cena této vakcíny je však poměrně vysoká a rovněž její úhrada zdravotními pojišťovnami je v krátkodobém horizontu nepravděpodobná. Je proto vhodné upozornit na problémy, které jsou alespoň částečně řešitelné již nyní a na něž autoři v textu nepoukázali. Jde především o správnou klinickou diagnostiku vycházející z dobré znalosti možných komplikací HZ a rovněž o dobré povědomí o terapeutických postupech, které jsou založeny na včasné a správné aplikaci antivirotik.

Vedle postherpetické neuralgie (PHN), kterou autoři článku zmiňují, je nutné upozornit na další důležité, i když méně časté komplikace HZ: herpes zoster ophthalmicus (HZO), opožděná kontralaterální encefalitida, chronická VZV encefalitida a herpes zoster oticus, jenž je rovněž znám jako Ramsay-Huntův syndrom. V poslední době se ukazuje, že původce HZ virus varicella zoster (VZV) pravděpodobně hraje roli u významného procenta pacientů s Bellovou obrnou lícního nervu či u trigeminálních neuralgií, a to někdy i bez současně probíhajícího vezikulárního výsevu (tzv. herpes sine herpette). Všechny tyto komplikace jsou velmi důležité nejen vzhledem k závažným dlouhodobým následkům pro postižené pacienty, ale také proto, že je možné omezit je vhodnou protivirotickou terapií. V současné době je dostupných několik virostatik, která mohou významně zlepšit prognózu komplikací HZ. Žel, na klinických pracovištích pozorujeme, že časná diagnostika komplikací HZ někdy činí obtíže. Podstatně horším problémem je velmi omezené používání virostatik v primární péči, a to v poměrně jasných případech.

Nejčastěji se objevující závažnou komplikací HZ (mimo PHN) je HZO, který byl například v retrospektivní studii, jež proběhla v Itálii, pozorován u 5,7% pacientů s HZ; paréza lícního nervu

se v této studii vyskytovala podstatně méně často – u 0,6% nemocných, další komplikace představovaly 2,1% všech případů HZ. Faktem také zůstává, že pokud HZO není včas léčen antivirotiky, vede u 50–90% nemocných k závažnému a často trvalému postižení rohovky. Dobrým prediktorem rozvoje keratitidy při HZO je tzv. Hutchinsonův příznak (Obr. 1), který je projevem postižení nazociliárního



Obr. 1 Současné postižení špičky nosu a rohovky při HZO

nervu. Současně je prokázáno, že včasná antivirotická terapie HZO významně redukuje závažnost očního postižení. Je nutné zdůraznit, že tato terapie je efektivní i po více než 72 hodinách od prvních projevů HZO a současná doporučení limitují zahájení protivirotické léčby až 7 dny od počátku výsevu. Protivirotická terapie může být podávána per os (tedy i v primární péči), nicméně je vhodné, aby pacienta vyšetřil oftalmolog. Na tuto komplikaci HZ se rovněž nevztahuje autory uváděné omezení protivirotické léčby na osoby 50leté a starší; v již zmíněné italské studii byla 1/4 všech nemocných s HZO mladších 50 let.

Důležitou neurologickou komplikací HZ na hlavě nebo krku je opožděná kontralaterální hemiparéza (tzv. encefalitida při postižení velkých cév), která se může objevit až několik týdnů od prvního výsevu HZ. Klinickým projevem této komplikace je hemiplegie objevující se na opačné straně těla, než na které byl výsev HZ. Při této komplikaci je

charakteristický nález na počítačové tomografii provedené s kontrastem, zobrazující zúžení arteria cerebri anterior nebo media. V mozkomíšním moku se nachází menší lymfocytární pleiocytóza a současně je pozitivní polymerázová řetězová reakce pro průkaz VZV. Opožděná kontralaterální hemiparéza se léčí 7 dní intravenózně podávaným acyklovirem (ACV), a to přesto, že se objevuje se značnou latencí od prvního výsevu HZ (v průměru po 7 týdnech). Možnou neurologickou komplikací HZ je i chronická VZV encefalitida, ke které dochází při postižení malých intrakraniálních cév. Chronická VZV encefalitida téměř exkluzivně postihuje imunokompromitované nemocné, a přestože je v mozkomíšním moku přítomen obdobný nález jako v případě opožděné kontralaterální hemiparézy, protivirotická terapie, která je identická, má nepřesvědčivý efekt.

Mezi další významné klinické jednotky, které jsou známými nebo možnými komplikacemi HZ u imunokompetentních nemocných, patří zmíněný herpes zoster oticus (Ramsay-Huntův syndrom), jenž je druhou nejčastější příčinou netraumatického postižení lícního nervu. Herpes zoster oticus se projevuje jako typický vezikulární výsev ve vnějším zvukovodu, na bubínku či případně na patře nebo jazyku. Další příznaky zahrnují horečku, celkovou nevolu, ztrátu sluchu, vertigo a nystagmus. Herpes zoster oticus se vždy léčí antivirotiky (v úvodu terapie nejlépe intravenózně podávaným ACV v dávce 10 mg/kg každých 8 hodin; doporučená délka terapie je 7 dní). Příznivý efekt antivirotik byl pozorován u 75% pacientů léčených pro herpes zoster oticus do 3 dnů od prvních projevů, u 48% nemocných, u nichž byla léčba zahájena mezi 4. až 7. dnem od počátku onemocnění, a u 30% pacientů, kteří dostali antivirotika po více než týdně. Dosud nevyřešenou otázkou nadále zůstává použití antivirotik u Bellovy parézy nebo neuralgie trigeminu, které mohou někdy představovat variantu HZ nazývanou herpes sine herpette (tj. postižení nervu probíhající bez charakteristického kožního výsevu).

Při přímé invazi VZV do míchy může dojít k HZ myelitidě. K této komplikaci dochází při šíření viru podél centrálních axonů z primárně infikovaných sensorických neuronů. VZV může způsobit postižení spinothalamických drah nebo předních rohů míšních, což se projevuje celkovou slabostí; při postižení zadních rohů míšních a zadních vzestupných spinothalamických drah se objevuje ztráta citlivosti pod postiženým dermatomem. V závažných případech se VZV myelitida může projevit jako transverzální míšní léze. VZV myelitida se obvykle objevuje v průměru 12 dní po prvním výsevu HZ na hrudníku (byly popsány i případy VZV myelitidy bez předchozího kožního výsevu – jde rovněž o projev herpes sine herpete). VZV myelitida se léčí stejně jako ostatní neurologické komplikace HZ intravenózně podávaným ACV.

U imunokompetentních pacientů se vzácně může objevit tzv. postherpetický pruritus. Při velmi raritní kombinaci pruritu a sensorické poruchy si pacient může způsobit hluboké a rozsáhlé kožní exkoriace. K vzácným komplikacím HZ, jež se mohou vyskytnout u imunokompetentních osob, patří VZV retinitida, která se projevuje jako akutní retinální nekróza. Tato komplikace je indikací k intravenóznímu podávání ACV.

Základem léčby imunokompetentních pacientů s HZ jsou antivirotika. V současné době je dostatek údajů o těchto preparátech: ACV, famcyklovir (FCV), valacyklovir (VCV) a brivudin. První studie v léčbě HZ byly prováděny s ACV; v těchto placebem kontrolovaných studiích byl účinek antivirotika přesvědčivě dokumentován. Do studií byli zařazováni pouze pacienti, u nichž výsev HZ netrval déle než 72 hodin. Další studie porovnávala účinnost VCV oproti ACV u nemocných s HZ starších 50 let. Proběhla i jedna studie s VCV u pacientů mladších 50 let.

Porovnávány rovněž byly FCV i VCV oproti ACV, dále brivudin s ACV nebo s FCV. U všech zkoušených antivirotik bylo prokázáno, že snižují výskyt PHN a omezují riziko i dalších neurologických komplikací díky potlačení replikace viru. Tabulka uvádí přehled antivirotik schválených pro terapii HZ.

Je nutné si uvědomit, že doporučení pro terapii HZ jsou značně ovlivněna designem proběhlých klinických studií. Striktní indikací antivirotik při léčbě HZ jsou vedle věku nad 50 let nebo významné bolesti i postižení hlavy a/ nebo krku (důvodem je vyšší riziko HZO a neurologických komplikací) či středně až významně rozsáhlý výsev (ten by měl u mladších osob upozornit na možnou imunosupresi; u seniorů je projevem imunosenescence). Poslední vydaná doporučení Infectious Diseases Society of America (IDSA) nebo International Herpes Management Forum (IHMF) uvádějí, že je vhodné léčbu antivirotiky zvažovat i u osob mladších 50 let. Doporučení IDSA i IHMF se podobně staví k nasazení antivirotik po více než 72 hodinách od prvních projevů výsevu HZ. Poměrně jasná je indikace antivirotik po tomto intervalu v případě pokračující replikace, která se projevuje novým výsevem, nebo v případě rozvoje komplikací HZ. Protivirová léčba se má zvažovat i po více než 7 dnech od prvního výsevu HZ u přestárlých pacientů, kde hrozí riziko diseminace (Obr. 2), nebo při výrazné bolesti.

Podstatně složitější je problematika HZ u imunokompromitovaných pacientů. Léčba těchto nemocných by měla probíhat pouze na specializovaných pracovištích, na lékařích primární péče však je, aby tyto nemocné včas odesílali k vyšetření a případné hospitalizaci.

Na závěr bych doporučil zájemcům o problematiku herpetických infekcí



Obr. 2 Generalizovaný HZ u seniorky

webovou stránku IHMF, které je dostupná na adrese: <http://www.ihmf.org/>.

Literatura

1. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis.* 2007;44 Suppl 1:S1-26.
2. Gnann J. Antiviral therapy for herpes zoster. *Herpes.* 2006;13 Suppl 1:16A-20A.
3. Volpi A. Severe complications of herpes zoster. *Herpes.* 2007; 14 Suppl. 2:35A-39A.

doc. MUDr. Michal Holub, Ph.D.
Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta
III. klinika infekčních a tropických nemocí
FN Na Bulovce
Budínova 2
180 81 Praha 8
tel./fax: 266082717
e-mail: michal.holub@lf1.cuni.cz

Tab. 1 Přehled perorálních antivirotik pro ambulantní léčbu herpes zoster u imunokompetentních pacientů

Preparát	Dávkování	Délka podávání	Nejčastější nežádoucí účinky	Důležitá omezení
acyklovir*	5x800 mg (po 4–5 hod.)	7–10 dní	nauzea, bolesti hlavy	úprava dávky při renální insuficienci
valacyklovir*	3x1000 mg (po 8 hod.)	7 dní	nauzea, bolesti hlavy	úprava dávky při renální insuficienci
famcyklovir	3x250 mg (po 8 hod.)	7 dní	nauzea, bolesti hlavy	úprava dávky při renální insuficienci
brivudin	1x125 mg (1x denně)	7 dní	závažná interakce s 5-fluorouracilem	nelze podávat při chemoterapii

Poznámka: *dostupné v ČR (acyklovir – Herpesin™, Provirsan™ nebo Zovirax™; valacyklovir – Valtrex™)

Kyperské imunizační schéma

Cyprian Immunization Schedule

Vakcinologie 2008;2:166.

	DTw/aP ¹	IPV ² /OPV	Hib	HepB	MMR	MenC ³	PCV7 ³	BCG	Var	dT
Při narození	x							Ano ⁴		
2–3 měsíce	Ano	Ano ²	Ano	Ano			Ano			
4–5 měsíců	Ano	Ano ²	Ano	Ano			Ano			
6–8 měsíců	Ano	Ano	Ano				Ano			
8–12 měsíců				Ano						
12–13 měsíců						Ano				
12–15 měsíců					Ano		Ano			
12–18 měsíců			Ano							
13–18 měsíců									Ano ⁵	
15–20 měsíců	Ano	Ano								
4–6 let	Ano	Ano			Ano					
11–12 let				Ano ⁶	Ano ⁶				Ano ⁶	
14–16 let										Ano ⁷

Tab. 1 Kyperské očkovací schéma platné od 8. prosince 2006

1 Pertusová vakcína je administrována službou veřejného zdravotnictví v celobuněčné podobě. V soukromém sektoru je k dispozici i acelulární vakcína.

2 IPV je aplikována pouze u prvních dvou dávek ve věku 2–3 a 4–5 měsíců.

3 Pneumokoková a meningokoková konjugovaná vakcína je podávána plošně v privátním sektoru, zatímco veřejný sektor cílí své aktivity na vybrané skupiny, např. jedince se srpkovitou anémií, imunodeficitem atd.

4 BCG je aplikována pouze dětem s kontinuálním kontaktem s případem kontagiózní formy TB.

5 Varicella je podávána univerzálně v privátní sféře, zatímco ve veřejné pouze vysoce rizikovým skupinám.

6 Doporučována ve věku 11–12 let, pokud chybí předchozí dávky.

7 Doporučeno každých 10 let následně.

Další komentář

Vakcína proti chřipce je doporučována dětem z vysoce rizikových skupin, např. diabetikům a astmatikům od 6 měsíců věku.



Historické změny

1974: Představení spalničkové vakcíny do národního očkovacího kalendáře.

1989: Představení MMR do národního očkovacího kalendáře (náhrada spalničkové monovakcíny).

2003: IPV nahradilo OPV u prvních dvou dávek očkování proti dětské obrně.

Tento sumář je adaptován podle národního očkovacího kalendáře na Kypru, doporučeného Ministerstvem zdravotnictví.

Zdroj: www.euvac.net

MUDr. Pavel Kosina

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

Vakcinologie 2008;2:167.

Dotaz 1: V posledním roce se v našem regionu opakovaně vyskytly případy pertuse u dosud neočkovaných kojenců. Případy byly potvrzeny buď sérologicky, nebo přímým průkazem *Bordetella pertussis* v nazofaryngeálním výtěru. Ve většině případů byla i zřejmá epidemiologická souvislost s pertusoidním kašlem u starších sourozenců. Víím, že v době, kdy se očkovala Alditepera, se nedoporučovalo očkování proti pertusi asi 2 roky. Jak mám postupovat v současné době?

Odpověď: Po prokazatelně prodělané pertusi v časném kojeneckém věku se skutečně nedoporučuje očkovat vakcínou s celobuněčnou pertusovou složkou. V období, kdy se používala vakcína TETRAct-HIB, se další očkování u dětí s prodělaným onemocněním provádělo omezeně a v dostatečném časovém odstupu vakcínou Infanrix. V současné době většina expertů doporučuje u dětí (zejména pod 12 měsíců věku), které prodělaly pertusi, dokončit běžné očkovací schéma vakcínou s acelulární pertusí. Vychází ze skutečnosti, že trvání protekce po onemocnění pertusí není jednoznačně stanoveno a průkaz choroby je mnohdy komplikovaný, zejména pokud jsou používány jiné metody než kultivace a PCR. (Pozn.: Existuje minimálně jedna studie u dětí pod 12 měsíců, které mají suboptimální protilátkovou odpověď po prodělané pertusi.) U kojenců a batolat, u kterých byla pertuse diagnostikována a která měla buď pozitivní kulturu, nebo epidemiologické spojení na osobu s potvrzenou kultivací *B. pertussis*, je ale stále přijatelnou alternativou k výše uvedenému aplikace kombinace vakcín bez pertusové složky a její doplnění v předškolním (Infanrix) nebo školním (Boostrix) věku.

Pozn.: Vakcína Boostrix je v ČR registrována od roku 2007, není ale aktuálně dostupná.

Dotaz 2: Do své ambulance jsem převzala 17letou dívku, která byla očkována ve 12 letech dvěma dávkami vakcíny proti hepatitidě B v časovém odstupu 5 týdnů. K podání třetí dávky se k předchozímu praktickému pediatrovi nedostavila, a očkování tedy nebylo doposud dokončeno. Mám očkování zahájit znovu, nebo odebrat protilátky a podle hodnoty pokračovat?

Odpověď: Očkování proti hepatitidě B dvěma dávkami vakcíny vyvolává u většiny populace kvalitní protilátkovou odpověď s indukci imunologické paměti, která je důležitá pro dlouhotrvající protektivitu. Z této skutečnosti lze vycházet i v případě Vaší pacientky. Není tedy vhodné zahajovat očkování znovu – dokonce ani není nutné v tento okamžik stanovovat hladinu protilátek před vakcinací. Optimální postup spočívá v podání, resp. doplnění třetí dávky vakcíny (i přes dlouhý interval od druhé dávky) a kontrole hladiny antiHBsAg protilátek za 1–2 měsíce po tomto očkování. S vysokou mírou pravděpodobnosti lze předpokládat, že protektivní hladina bude dostatečná a srovnatelná s hladinou u osob, které byly očkovány ve standardním schématu. V opačném případě je třeba podat ještě jednu posilující dávku s opětovnou kontrolou hladiny antiHbsAg.

Dotaz 3: Jaký je správný postup při očkování dítěte HBsAg pozitivní matky? Dříve se očkovaly děti proti virové hepatitidě B odděleně v intervalu 0, 1, 6 měsíců s podáním 1. dávky již v porodnici, ale nyní je toto očkování součástí hexavakcíny, která se podává až od 12. týdne věku...

Odpověď: Podle současně platné právní normy je u všech dětí HbsAg pozitivních matek (nehlédě na jejich skutečný stav

infekciozity, resp. aktivity onemocnění) ještě ve zdravotnickém zařízení do 24 hodin po narození podána 1. dávka vakcíny proti hepatitidě B současně se specifickým imunoglobulinem (pasivní imunoprofylaxe). Aby se snížilo riziko akvirace infekce na minimum, je třeba podání další dávky vakcíny proti hepatitidě v optimálním intervalu. Proto je v těchto případech stanoveno zahájení očkování vakcínou Infanrix Hexa již v 6. týdnu života dítěte s dalším přeočkováním v 10. a 14. týdnu života. Tyto děti nejsou po narození kalmetizovány, a není tedy riziko oddálení vakcinace po komplikované BCG vakcinaci. (S výjimkou dětí s vysokou mírou rizika kontaktu s tuberkulózou – za této vzácné situace je nutný specifický postup, který je vhodný konzultovat s odborným pracovištěm.)



Cervarix™



Inovativní vakcína s AS04^{1,2}

- Vysoké hladiny protilátek díky adjuvantnímu systému 04 (AS04).^{1,2,4}
- Až 100% účinnost přetrvávající zatím 6,4 roku.^{1,3*}

Dlouhodobá ochrana proti cervikálnímu karcinomu.^{3,4*}

[REDACTED]

Verze SPC platná ke dni vydání materiálu (25. 9. 2008).

REFERENCE

1. Souhrn údajů o přípravku Cervarix. 2. Giannini SL et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 LI VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine* 2006; 24:5937–5949. 3. Gall SA et al. Substantial impact on precancerous lesions and HPV infections through 5.5 years in women vaccinated with the HPV-16/18 VLP AS04 candidate vaccine. Presented at the 2007 meeting of the AACR, Los Angeles, CA, April 14-18, 2007. Abstract 4900. 4. Harper DM et al. Sustained efficacy up to 4,5 years of a bivalent LI virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247–1255. * Dlouhodobé sledování pokračuje.