

Odhadovaný počet případů karcinomů sdružených s HPV typy 16 a 18 a s 5 dodatečnými typy v nonavalentní vakcíně (USA 2006-2010)

NONVALENTNÍ HPV VAKCÍNA ROZŠIŘUJE OCHRANU PŘED KARCINOMY SDRUŽENÝMI S HPV INFEKČÍ

Z OBSAHU

POSTPANDEMICKÁ SURVEILLANCE CHŘÍPKY A DALŠÍCH RESPIRAČNÍCH VIRŮ V ČESKÉ REPUBLICE

Chřipkové viry A i B patří mezi závažné patogeny, jež každoročně způsobují různě rozsáhlé epidemie. Pandemie chřipky A/H1N1pdmv roce 2009 přinesla nutnost rychlé a citlivé laboratorní diagnostiky, proto byla metoda PCR (polymerase chain reaction) zaváděna v širším měřítku...

CO NOVÉHO NÁM PŘINÁŠÍ 9VALENTNÍ HPV VAKCÍNA

V roce 2015 byla v Evropě registrována a i v České republice je dnes dostupná nová nonavalentní HPV vakcína. Oproti předchozím vakcínám pokrývá o pět více vysoce rizikových HPV typů...

VIROVÁ HEPATITIDA C (HCV) - SOUČASNÝ STAV ZNALOSTÍ, OTÁZKA VÝVOJE VAKCÍNY STÁLE AKTUÁLNÍ

Hepatitidy obecně patří mezi velmi vážná infekční onemocnění jater vyvolávaná hepatotropními viry. Pro HCV je typická vysoká genetická variabilita odrážející se ve velkém množství typů a subtypů...

JAPONSKÁ ENCEFALITIDA - ANIMÁLNÍ REZERVOÁR: VEPŘI, PŘÍMÝ PŘENOS

Virus japonské encefalitidy se řadí do rodu flavivirů. Původci flavivirů vyvolávají těžké encefalitidy u lidí a zvířat...

VIROVÁ HEPATITIDA E (VHE)

Každoročně je hlášeno okolo dvaceti milionů infekcí hepatitidou E, z toho přibližně tři miliony patří mezi symptomatická onemocnění a takřka šedesát tisíc úmrtí je s hepatitidou E spojováno.



Vakcinologie

Vaccinology

Ročník (Volume) 10, 2016, číslo (Number) 3

Šéfredaktor (Editor-in-Chief)

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

Redakční rada (Editorial Board)

MUDr. Hana Cabrnová, MBA
OSPDL, Praha

MUDr. Jitka Částková, CSc.
SZÚ, Praha

prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.
FVZ UO Hradec Králové

Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.
Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí
2. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

Prof. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.
Ústav epidemiologie LF UK, Plzeň

MUDr. Jitka Škovránková
2. LF UK a FN Motol, Praha

Prof. MUDr. Miroslav Šplího, DrSc.
FVZ UO Hradec Králové

Mezinárodní redakční rada (International Editorial Board)

Prof. Zsófia Mészner, M.D.
Národní ústav dětského zdraví, Budapešť, Maďarsko

Prof. Vytautas Usonis, M.D.
Universita Vilnius, Vilnius, Litva

Vědecký sekretář

Doc. RNDr. Vanda Boštiková, Ph.D.

Vydavatel (Publisher)

Mladá fronta a. s., Mezi Vodami 1952/9
143 00 Praha 4, www.mf.cz

Generální ředitel

Ing. David Hurta

Ředitel Medical Services

Karel Novotný, BA (Hons)

Grafika a technické zpracování (DTP)

Jan Borovka

Odpovědná redaktorka

MUDr. Andrea Skálová

Korektury (Copy Editor)

Jana Jílková

Obchodní ředitelka

fax 225 276 444

Kristína Kupcová, tel. 225 276 355

e-mail: kupcova@mf.cz

MARKETING

ředitel marketingu novin a časopisů

David Švanda

Brand Manager Petra Trojanová

DISTRIBUCE A VÝROBA

manažerka výroby a distribuce: Lucie Bittnerová

DISTRIBUCE (Distributed by)

A.L.L. production s. r. o., P. O. BOX 732, 111 21, Praha 1

tel. 800 248 248, e-mail: mladafronta@predplatne.cz,

www.mf.cz

Smluvní vztah mezi vydavatelem a předplatitelem se

řídí všeobecnými obchodními podmínkami pro

předplatitele. Předplatné se automaticky prodlužuje.

Tisk (Printed by)

EUROPRINT a. s.

Všechny publikované články procházejí recenzí

(A peer-reviewed journal).

Číslo bylo předáno do tisku 1. 8. 2016.

Časopis je indexován v Embase a Scopus.

Časopis je excerptován v Bibliographia Medica

Čechoslovaca.

Časopis je zařazen Radou pro výzkum, vývoj a inovace

vlády ČR na Seznam recenzovaných neimpaktovaných

periodik vydávaných v České republice.

Vydavatel nenes odpovědnost za údaje a názory

autorů jednotlivých článků.

Vydavatel a redakční rada nenesou odpovědnost

za obsah inzerátů ani jiných materiálů komerční povahy.

Současně si redakce vyhrazuje právo na drobné

stylistické úpravy článků. Reprodukce obsahu je

povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

© Mladá fronta a. s., 2016

Evidenční číslo MK ČR: E 17165

ISSN 1802-3150

Vážení čtenáři, kolegyně a kolegové,

myslel jsem si naivně, že jsem již prakticky všechno viděl a těžko mne něco může překvapit. Jak hluboce jsem se mýlil. Před několika dny jsem zažil, jak jistě víte, popravu v přímém přenosu za účasti masmédií stimulovaných neuvěřitelnými vyjádřeními pana ministra. To, že jsem naprosto nesouhlasil s postupem volby hlavního hygienika a potíráním odborných doporučení v oblasti očkování proti pneumokokům u seniorů, je notoricky známo. Jsem zcela přesvědčen, že očkování seniorů pneumokokovou konjugovanou vakcínou je naprosto správné a je v souladu s posledními doporučeními a jistě není ani 4x dražší.

To, že se chystá moje brutální likvidace pouze za odlišné názory, jsem pochopil až příliš pozdě. Byl jsem odvolán z funkce ředitele FN HK za dopis, který jsem napsal panu premiérovi, a který překvapivě skončil v rukou ministra. Oficiální důvod byl uveden jako flagrantní konflikt zájmů při provádění klinických studií, kdy peníze za ně jsou podle ministra zdravotnictví vlastně úplatkem za zvýhodňování zadavatelů v nemocnici. Takže jsem byl označen v podstatě za zločince. Jen pro ilustraci, studie provádím od roku 1999 a předpokládám, že farmaceutické firmy nebyly tak geniálně prozíravé, že by mne platily již deset let před nástupem do funkce, protože věděly, že se prostě jednou ředitelem stanu. Studií jsem jako hlavní zkoušející provedl desítky a mnoho z vás na nich participovalo. V nemocnici jsem nikdy nezasahoval, mimo standardně popsané mechanismy, do jakýchkoliv výběrových řízení, nota bene od zadavatelů studií nemocnice prakticky nic přímo nenakupovala. V naprosto identickém konfliktu jsem byl ode dne nástupu do funkce a nikomu to nevadilo. Byl jsem „odsouzen“ bez jakéhokoliv důkazu, pouze na základě zinscenovaných článků mého velkého „přítele“ pana Círta. Lživá vyjádření, že jsem něco zatajil, z hlediska konfliktu zájmů jsou poněkud směšná, protože všechny údaje, byť v řadě případů překroucené, byly čerpány z mých hlášení na MZd. Jediné, co nebylo explicitně uvedeno, byla funkce prokury v Biovomedu, z které v inkriminovaném roce neplynul žádný hmotný prospěch. Podobná štanvice se strhla následně i na prof. Chlíbka.

Chci říci jen tolik, že smluvní klinický výzkum je naprosto legální aktivita, není to sprosté slovo, jak se nám teď někteří snaží namluvit. Nic špatného jsme neprovedli a budeme se proti těmto útokům bránit všemi legálními prostředky. Pořád si ještě možná naivně myslím, že žijeme v právním demokratickém státě a lži by měly být trestány, ať je pronáší kdokoli.

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

EDITORIAL 111■
PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEW)

Postpandemická surveillance chřipky a dalších respiračních virů v České republice
 Post-pandemic surveillance of influenza and other respiratory viruses in the Czech Republic
MUDr. Martina Havlíčková, CSc., MUDr. Jan Kynčl, Ph.D., Mgr. Ludmila Nováková, RNDr. Helena Jiřincová 114

Co nového nám přináší 9valentní HPV vakcína
 What a new 9valent HPV vaccine brings us
MUDr. Daniel Dražan, MUDr. Kristýna Havlíková 120

Virová hepatitida C (HCV) – současný stav znalostí, otázka vývoje vakcíny stále aktuální
 Viral hepatitis C (HCV) – current state of knowledge, the vaccine question is still relevant
*MUDr. Jan Machač, doc. MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D., doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.,
 prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.* 123

■
AKTUALITY (CURRENT NEWS)

Japonská encefalitida – animální rezervoár: vepří, přímý přenos
 Japanese encephalitis – animal reservoir: porcine, direct transmission
prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc., prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D. 130

■
ZE ZAHRAŇNÍ LITERATURY (FROM FOREIGN LITERATURE)

Virová hepatitida E (VHE)
 Viral hepatitis E (VHE)
Ing. Hana Střítecká, Ph.D., doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D. 132

■
DOPORUČENÍ A STANOVISKA (RECOMMENDATIONS AND STANDPOINTS)

Doporučení ČVS pro očkování těhotných žen proti pertusi v České republice + komentář vakcinologa
 Official statement of the Czech Society of Vaccinology regarding vaccination of pregnant women against pertussis
 + commentary of a vaccinologist
prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D. 135

■
EVROPSKÁ IMUNIZAČNÍ SCHÉMATA (EUROPEAN IMMUNIZATION SCHEDULES)

Doporučená imunizační schémata proti meningokokovým onemocněním
 Recommended schedules against meningococcal diseases
prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D. 138

■
PORADNA (IMMUNIZATION COUNSELLING)

MUDr. Daniel Dražan. 140

Postpandemická surveillance chřipky a dalších respiračních virů v České republice

Post-pandemic surveillance of influenza and other respiratory viruses in the Czech Republic

MUDr. Martina Havlíčková, CSc., MUDr. Jan Kynčl, Ph.D., Mgr. Ludmila Nováková, RNDr. Helena Jiřincová
Centrum epidemiologie a mikrobiologie, Státní zdravotní ústav, Praha

Souhrn:

Chřipkové viry A i B patří mezi závažné patogeny, jež každoročně způsobují různé rozsáhlé epidemie. Pandemie chřipky A/H1N1pdmv roce 2009 přinesla nutnost rychlé a citlivé laboratorní diagnostiky, proto byla metoda PCR (polymerase chain reaction) zaváděna v širším měřítku. PCR se postupně uplatnila i ve virologické surveillance nechřipkových respiračních virů. Spektrum vyšetřitelných virových agens, které se podílí na etiologii akutních respiračních infekcí, se stále rozšiřuje. V současné době je v Národní referenční laboratoři (NRL) pro chřipku a nechřipková virová respirační onemocnění v rámci programu surveillance standardně vyšetřován respirační panel zahrnující chřipku typu A a B s dourčením linie chřipky B (Yamagata/Victoria) a subtypu u chřipky A (H1, H3), dále respirační syncytiální virus (typ A a B nerozlišujeme), adenoviry, viry parainfluenzy, coronaviry (bez následného rozlišení na OC43, 229E, NL63 či HKU1) a bocaviry. Rhinoviry jsou vyšetřovány mimo rutinu, diagnostika respiračních enterovirů je plánována. Diagnosticky je NRL stále připravena rovněž na určení neobvyklých subtypů viru chřipky typu A (zejména subtypy H5, H7 a H9) stejně jako na diagnostiku MERS coronaviru. V programu surveillance NRL pro chřipku podle potřeby potvrzuje či subtypově dourčuje izoláty zaslané ze spolupracujících laboratoří v ČR.

Klíčová slova: chřipka, očkování proti chřipce, respirační viry, virologická surveillance

Summary:

Influenza viruses A and B are important pathogens that cause epidemics of varying extent every year. The 2009 influenza A/H1N1pdmv pandemic brought about the need for rapid and sensitive laboratory diagnosis; therefore, PCR (polymerase chain reaction) assays were implemented on a larger scale. Gradually, PCR assays have also found use in the virological surveillance of non-influenza respiratory viruses. The range of viral pathogens involved in the aetiology of acute respiratory infections is ever widening. Within the surveillance programme, the National Reference Laboratory for Influenza and Non-Influenza Respiratory Virus Diseases (NRL), routinely uses a standard panel of respiratory viruses, including type A and B influenza viruses, with further identification of subtype (H1, H3) of the former and lineage (Yamagata/Victoria) of the latter, respiratory syncytial virus (types A and B not differentiated), adenoviruses, parainfluenza viruses, coronaviruses (without subsequent differentiation into OC43, 229E, NL63, or HKU1), and bocaviruses. Rhinoviruses are investigated on a non-routine basis and diagnosis of respiratory enteroviruses is planned to be implemented. The NRL (National reference laboratory) is also able to diagnose uncommon subtypes of influenza A virus (in particular subtypes H5, H7, and H9) and MERS coronavirus. Within the surveillance programme, the NRL confirms or identifies subtypes of influenza virus isolates referred from collaborating laboratories in the Czech Republic.

Key words: Influenza, vaccination against influenza, respiratory viruses, virological surveillance

Vakcinologie 2016;10(3):114–119

Úvod – závažnost chřipky

Klinicky se chřipka obvykle manifestuje jako středně těžké onemocnění s respiračními i celkovými příznaky, které i bez lékařské intervence zpravidla odezní během 1 až 2 týdnů. U zdravých osob běžná sezónní chřipka obvykle nevede k vážným komplikacím, avšak u velmi malých dětí, starších pacientů či u osob s chronickým doprovodným onemocněním může způsobit řadu

vážných až život ohrožujících stavů plicního i mimoplicního charakteru (1,2,3,4,5). Nicméně významné driftové varianty stejně jako chřipka pandemická mohou způsobit vážné komplikace i u zcela nerizikových pacientů. Během několika epidemických týdnů onemocní zhruba 10 až 15 procent populace a v závislosti na charakteru vyvolávajícího kmene je vždy evidován i různě vysoký počet komplikací a úmrtí (6,7).

Epidemiologie, surveillance

Celoroční sledování cirkulace chřipkových virů jak z epidemiologického, tak i z virologického hlediska je nezbytnou podmínkou funkční kontroly výskytu této infekce stejně jako dalšího prohlubování pandemické připravenosti. Pandemie nového subtypu A/H1N1_{pdm} v roce 2009 jasně potvrdila nutnost sledování výskytu chřipky, kvality i charakteru izolovaných

kmenů a v neposlední řadě i nutnost efektivní mezinárodní spolupráce (8). Světová zdravotnická organizace (WHO) již od roku 1952 – tedy více než 60 let – zajišťuje celosvětový program surveillance chřipky, na kterém se v současnosti podílí nejméně 140 institucí ve více jak 108 členských státech. V rámci Evropské unie se této problematice věnuje též Evropské centrum pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC), v databázi TESSy se – mimo jiné infekce – shromažďují každý týden i údaje o chřipce. V ČR má sledování výskytu chřipky dlouhodobou tradici (od roku 1957). Během svého trvání byl program epidemiologického i virologického sběru dat několikrát významně změněn a v současné době pokrývá epidemiologické hlášení více jak 50 % populace v ČR.

Surveillance akutních respiračních onemocnění (ARI) a chřipce podobných infekcí (ILI) v ČR je založena jak na pravidelném týdenním hlášení počtu nemocných s příslušnými diagnózami, tak i na vyšetřování klinického materiálu ze všech regionů ČR a na aktivní spolupráci s regionálními virologickými laboratořemi. Cirkulace chřipkového viru je v ECDC i v ČR sledována v podstatě celoročně s akcentací období předpokládaného a zvýšeného výskytu chřipkového viru, tedy od 40. kalendářního týdne (KT) daného roku do 20. KT následujícího kalendářního roku.

Odběry nasofaryngeálního sekretu v rámci tzv. sentinelové virologické surveillance jsou každoročně zajišťovány na základě pokynu hlavního hygienika ČR. Každý kraj zajišťuje týdně odběr jednoho vzorku v ordinaci praktického lékaře pro dospělé a jednoho vzorku v ordinaci pediatra podle následujících klinických diagnóz:

- akutní infekce horních dýchacích cest (J00, J02, J04, J05, J06)
- chřipka (J10.1, J10.8, J11.1, J11.8).

Při indikaci odběrů se pozornost věnuje rovněž netypickým případům ARI, kde by v úvahu mohla přicházet i chřipková etiologie. U pacientů s komplikovaným průběhem infekce (zpravidla hospitalizovaní, event. v intenzivní péči) je často odběr dopředu konzultován s NRL pro chřipku a jsou dohodnuty jeho podrobnosti, neboť u těchto pacientů není nasofaryngeální výtěr vždy optimálním materiálem a často je nutné zvolit jinou formu odběru/jiný klinický materiál (bronchoalveolární laváž, mozkomíšní mok, event. sputum). Dále jsou zajišťovány a vyšetřovány sekční materiály od osob, u nichž patologicko-anatomický nálezní nález spolu s předchozí anamnézou opravňují k podezření na úmrtí na chřipku. Tyto materiály jsou každý týden zasílány do Státního zdravotního ústavu (SZÚ) a tvoří základní soubor pro sledování cirkulace viru chřipky i vybraných nechřipkových

respiračních virů. Při odběrech postupuje podle metodiky vypracované v SZÚ, který rovněž zajišťuje financování celého sentinelového vyšetřování, s výjimkou nákladů na zasílání materiálu.

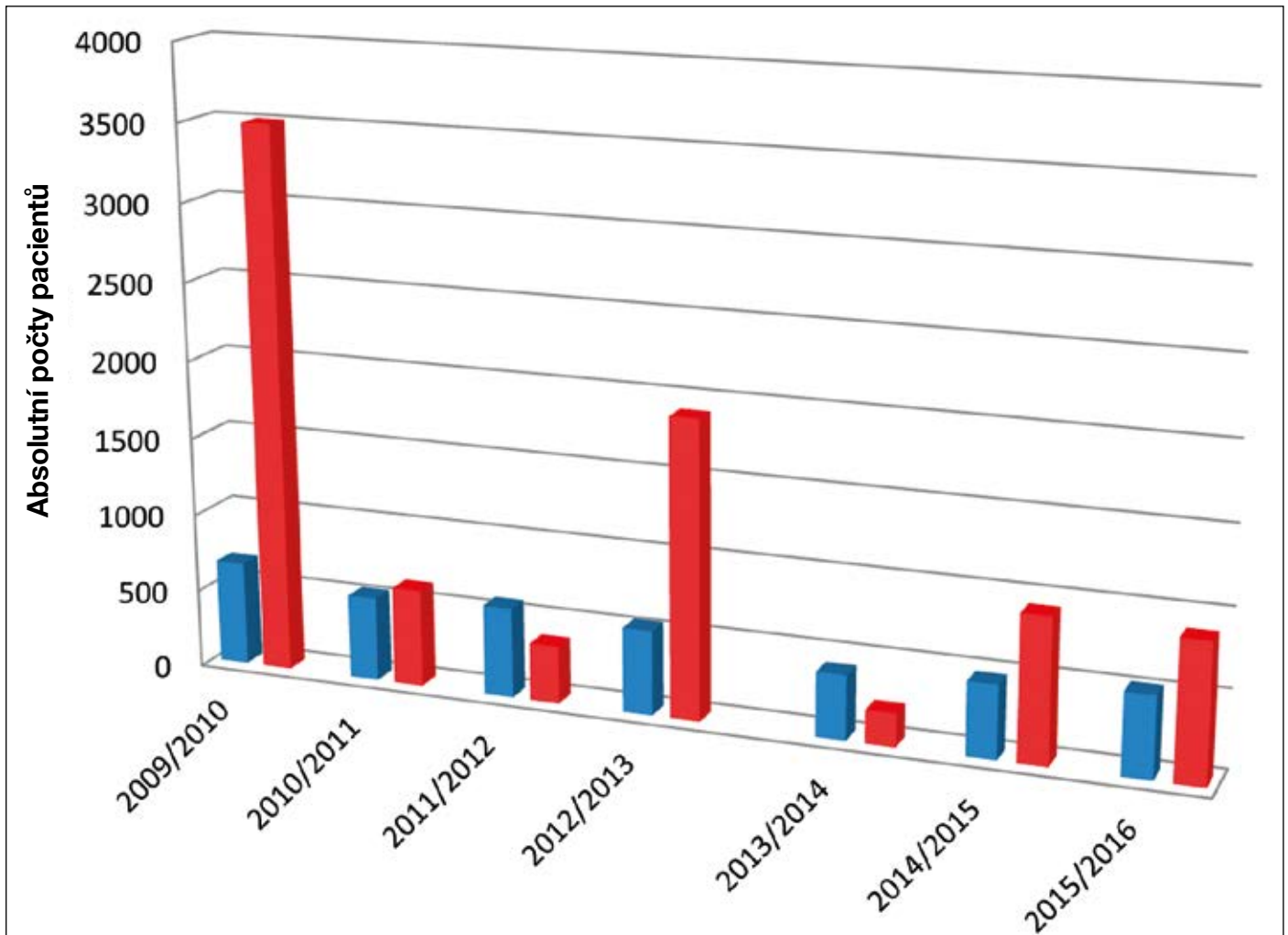
Až do roku 2009 byla ve virologické surveillance hlavním diagnostickým nástrojem izolace viru a u vybraných agens rovněž imunochromatografická detekce antigenu jako rychlá metoda průkazu. Izolace viru je proces poměrně zdoluhavý a citlivost obou metod zdaleka neumožnila diagnostikovat v plném rozsahu všechna sledovaná agens. Rychlá detekce antigenu pomocí vyšetřovacích stripů či disků má rovněž omezenou citlivost, navíc při vyšetřování méně typických materiálů (např. bronchoalveolární laváž, sekční materiál) může být zatížena nespecifickými reakcemi. Pandemická situace v roce 2009 s sebou přinesla absolutní nutnost rychlé a citlivé diagnostiky, proto byla metoda PCR zavedena víceméně plošně. Vyšší uplatnění PCR v praxi bylo akceptováno nejen v NRL pro chřipku v SZÚ, ale i v řadě dalších virologických pracovišť v ČR. Jakkoliv byla diagnostika pomocí PCR primárně zaměřena na chřipku, postupně se rozšířila i na nejdůležitější nechřipkové respirační viry, čímž se výrazně zvýšila průkaznost etiologie ARI/ILI v programu virologické surveillance. V současné době je v NRL pro chřipku a nechřipková virová

Agens	Rok objevu viru	Rutiní diagnostika v surveillance ARI/ILI	Diagnostické metody
Chřipka A/H1, H3	1933	ano	PCR, izolace na TK, sérologie
Chřipka B	1945	ano	PCR, izolace na TK, sérologie
Adenoviry	1953	ano	PCR, izolace na TK, sérologie
Viry parainfluenzy	1955	ano	PCR, izolace na TK, sérologie
Rhinoviry a respirační enteroviry	od 1956, další zástupci po roce 2000, časté změny v klasifikaci	mimo rutinu	PCR
RS virus	1957	ano	PCR, izolace na TK, sérologie
Respirační koronaviry			
229E a OC43*	1960	ano	PCR
Lidský metapneumovirus	2001	ano	PCR
SARS koronavirus	2003	NT	NT
Koronavirus NL63*a HKU1*	2003–5	ano	PCR
Lidský bocavirus	2005	ano	PCR
Rhinoviry skupiny C a D	2007–9	mimo rutinu	PCR
MERS koronavirus	2012	ne	PCR, sérologie

Vysvětlivky zkratk: TK – tkáňové kultury, NT – nyní netestováno, PCR – polymerázová řetězová reakce

*běžné respirační koronaviry jsou diagnostikovány jako jedna skupina bez dalšího rozlišení

Tab. 1 Viry projevující se respiračními příznaky a metody jejich sledování v programu virologické surveillance v ČR



Graf 1 Poměr počtu sentinelových a nesentinelových a pacientů vyšetřených v rámci virologické surveillance ARI v ČR v pandemickém a postpandemickém období
Červené sloupce – nesentinelová data, modré sloupce – sentinelová data

respirační onemocnění v rámci programu Surveillance standardně vyšetřován respirační panel zahrnující chřipku typu A a B s dourčením linie chřipky B (Yamagata/Victoria) a subtypu u chřipky A (H1, H3), dále respirační syncytiální virus (typ A a B nerozlišujeme), adenoviry, viry parainfluenzy, coronaviry (bez následného rozlišení na OC43, 229E, NL63 či HKU1) a bocaviry (tabulka č. 1). Diagnosticky je NRL stále připravena rovněž na určení neobvyklých subtypů viru chřipky typu A (zejména subtypy H5, H7 a H9) stejně jako na diagnostiku MERS coronaviru. V programu surveillance NRL pro chřipku podle potřeby potvrzuje

či subtypově dourčuje izoláty zaslané ze spolupracujících laboratoří v ČR.

V postpandemickém období se výrazněji diferencoval tzv. sentinelový (odběry od ambulantních pacientů podle pokynu MZČR) a nesentinelový (odběry z nemocnic od pacientů hospitalizovaných s ARI/ILI diagnózou) systém virologického vyšetření zaměřeného na chřipku a další ARI. Zatímco v předpandemickém období vyšetřila NRL během jedné epidemické sezóny úhrnně 600 až 650 nasofaryngeálních výtěrů (přičemž většinu z nich tvořili ambulantní pacienti), v postpandemické fázi je ročně vyšetřeno v průměru 500 ambulantně

ošetřených a 750 hospitalizovaných osob. Množství hospitalizovaných však významně kolísá podle závažnosti dané epidemické sezóny. NRL pro chřipku vyšetřuje vzorky od hospitalizovaných pacientů a především od pacientů v intenzivní péči po dohodě kdykoliv mimo standardní pracovní dobu včetně sobot a nedělí. Poměr počtu hospitalizovaných a ambulantních pacientů vyšetřených v rámci virologické surveillance ARI v ČR v pandemickém a postpandemickém období je znázorněn v grafu 1.

V postpandemickém období se věnuje ještě intenzivnější pozornost antigenním i genetickým vlastnostem sezónních

	2009/2010	2010/2011	2011/2012	2012/2013	2013/2014	2014/2015	2015/2016
Počet hospitalizovaných	nesledováno	156	17	574	15	246	291
Z toho úmrtí	102	39	6	151	2	69	84

Vysvětlivky zkratk: JIP – jednotka intenzivní péče, ARO – anesteziologicko-resuscitační oddělení

Tab. 2 Celkový počet osob s velmi závažnou chřipkou, která si vyžádala hospitalizaci na oddělení JIP nebo ARO v průběhu celé sezóny 2009/10 – 2015/16.

Sezóna	Cirkulující typy/ subtyp	České izoláty - antigenní příbuznost ke kmeni	Varianta B cirkulující v ČR	Kompozice vakcíny	Shoda u B kmenů
2001/2002	A/H3N2 B	A/Panama 2007/99 B/Sichuan 379/99	Yamagata	A/New Caled. /20/99(H1N1) A/Moscow/10/99(H3N2) B/Sichuan/379/99	ano
2002/2003	A/H1N1 A/H3N2 B	A/New Caledonia 20/99 A/Moskva 10/99 A/Panama 07/99 B/Victoria 2/87	Victoria	A/New Caledonia/20/99 A/Moscow/10/99(H3N2) B/Hong Kong/330/2001	ano
2003/2004	A/H3N2	A/Wyoming 3/03		A/New Caledonia/20/99 A/Moscow/10/99(H3N2) B/Hong Kong/330/2001	
2004/2005	A/H3N2 A/H1N1 B	A/Wellington 01/04 A/NC 20/99 B/Sichuan 379/99	Yamagata	A/New Caled. /20/99 H1N1 A/Fujian/411/2002(H3N2) B/Shanghai/361/2002	ano
2005/2006	A/H1N1 A/H3N2 B	A/NC 20/99 A/California 7/04 B/Malaysia 2506/05	Victoria	A/New Caled./20/99(H1N1) A/California/7/2004(H3N2) B/Shanghai/361/2002	ne
2006/2007	A/H1N1 A/H3N2	A/NC 20/99 A/Wisconsin 67/05		A/New Caled. /20/99(H1N1) A/Wisconsin/67/2005 (H3N2) B/Malaysia/2506/2004	
2007/2008	A/H1N1 B	A/Fukushima 97/06 B/Florida 4/2006	Yamagata	A/SolomonIslands/3/2006 (H1N1) A/Wisconsin/67/2005 (H3N2) B/Malaysia/2506/2004	ne
2008/2009	A/H3N2 A/H1N1 B	A/Brisbane 10/07 A/Brisbane 59/07 B/Florida/4/2006	Yamagata	A/Brisbane/59/2007 (H1N1) A/Brisbane/10/2007 (H3N2) B/Florida/4/2006	ano
2009/2010	A/H1N1	A/California 7/2009		A/Brisbane/59/2007 (H1N1) A/Brisbane/10/2007 (H3N2) B/Brisbane/60/2008	PANDEMIE
2010/2011	A/H1N1 A/H3N2 B	A/California 7/2009 A/Perth/16/2009 B/Brisbane 60/2008	Victoria	A/California/7/2009 (H1N1) A/Perth/16/2009 (H3N2) B/Brisbane/60/2008	ano
2011/2012	A/H3N2 B	A/Perth/16/2009 B/Brisbane/60/2008	Victoria	A/California/7/2009 (H1N1) A/Perth/16/2009 (H3N2) B/Brisbane/60/2008	U B shoda, ale evidováno i 5 izolátů z heterologní linie
2012/2013	A/H1N1 A/H3N2 B	A/California 7/2009 A/Victoria/361/2011 B/Wisconsin 1/2010	Yamagata	A/California/7/2009 (H1N1) A/Victoria/361/2011 (H3N2) B/Wisconsin/1/2010	ano
2013/2014	A/H1N1 A/H3N2	A/California 7/2009 A/Victoria/361/2011		A/California/7/2009 (H1N1) A/Victoria/361/2011 (H3N2) B/Massachusetts/2/2012	
2014/2015	A/H3N2 B	A/Victoria/361/2011 A/California 7/2009 B/Massachusetts/2/2012	Yamagata	A/California/7/2009 (H1N1) A/Texas/50/2012 (H3N2) B/Massachusetts/2/2012	ano
2015/2016	A/H3N2 A/H1N1 B	A/Switzerland (??) A/California 7/ 2009 B/Phuket /3073/2009 B/Brisbane 60/2008	Yamagata Victoria	A/California/7/2009 (H1N1) A/Switzerland/9715293/2013(H3N2) B/Phuket/3073/2013	Pouze částečně, převažovala nevakcinální Victoria

Tab. 3 Kompozice protichřipkové vakcíny a porovnání jejího složení s kmeny prevládajícími v ČR od roku 2001

chřipkových izolátů. V NRL byla nově zavedena metoda sekvenčních analýz viru chřipky, která umožňuje zařazení do příslušné genetické skupiny (clade) a rovněž fenotypové testování zaměřené na rezistenci chřipkového viru vůči inhibitorům neuraminidázy – a to pomocí metod umožňujících stanovení aktivity virového izolátu (metoda NA-STAR a MUNANA). I když podávání inhibitorů neuraminidázy zatím nevede k výraznému nárůstu rezistence, je nutné situaci průběžně monitorovat. NRL uplatňuje oba testovací přístupy: sekvenaci neuraminidázových a hemaglutinačních genů (genotypové testování) a testy založené na měření enzymatické aktivity neuraminidázy (fenotypové testování). Fenotypovým testováním se vždy vyšetření zahajuje. V případě neobvyklého průběhu křivky naznačujícího rezistenci je daný materiál indikován k sekvenaci. Důvodem tohoto postupu je fakt, že ne všechny mutace vedoucí k rezistenci jsou známy a sekvenace jako taková – bez předchozího fenotypového vyšetření – by nemusela méně typické případy odhalit.

Během epidemické sezóny 2013/2014 bylo v rámci sledování rezistence vyšetřeno 23 (10 A/H₁N₁ a 13 A/H₃N₂) virových izolátů od ambulantních i hospitalizovaných pacientů, v sezóně 2014/2015 jsme vyšetřili 115 (13 A/H₁N₁, A/82 H₃N₂ a 20 B) izolátů a během sezóny 2015/2016 prozatím 32 (A/28 H₁N₁, 1 B a 3 smíšené infekce) pozitivních izolátů. Ve čtyřech případech byl zachycen rezistentní kmen a vždy se jednalo o subtyp A/H1N1. První rezistentní kmen pochází ze sezóny 2013/2014, další 3 ze sezóny 2015/2016. V sezóně 2014/2015 nebyla žádná rezistence prokázána. U izolátů vybraných na podkladě fenotypového testování byla rezistence potvrzena sekvenací, kde byla zjištěna nejčastější a pro subtyp A/H1N1 typická záměna aminokyseliny histidin za tyrosin (H275Y). Čtyři rezistentní kmeny z celkového množství 51 vyšetřených izolátů A/H1N1 (7,8 %) procentuálně převyšují výsledky evropské, které jsou zpravidla pod 1 % (9,10). Tato zvýšená hodnota může být dána jak velkým rozdílem ve velikosti obou souborů (2013 izolátů tvoří letošní soubor evropský, 51 vzorků pak soubor český), tak cíleností našeho vyšetření stejně jako faktem, že byly sledovány především materiály od hospitalizovaných, často imunosuprimovaných pacientů s těžkým a prodlouženým průběhem chřipkové infekce. V běžných ambulantních materiálech



Ilustrační foto Shutterstock

zatím nebyl rezistentní kmen prokázán, což považujeme za zásadní ukazatel. Možný výskyt rezistentních kmenů je ovlivněn i věkem pacientů – u dětí bývá vyšší nežli u dospělých.

Komplikovaný průběh, význam očkování

Další systematicky sledovanou položkou v surveillance chřipky a dalších ARI jsou počty komplikovaných případů chřipkové infekce a z toho pak počet fatálních průběhů (tab. 2).

Naprostá většina nemocných i zemřelých nebyla proti chřipce očkována a/nebo údaj o vakcinaci nebyl k dispozici. Počty komplikací i úmrtí jednoznačně korespondují se závažností a intenzitou dané sezóny. Uvedené počty ovšem představují jen pověstnou špičku ledovce. K mnoha dalším úmrtím totiž dochází v důsledku komplikací chřipkového onemocnění a chřipka je uvedena jako vedlejší diagnóza, případně ani není uvedena v úmrtním listu. Necelá 2 % ze všech úmrtí – což v České republice představuje 1 500 až 2 000 osob ročně – je možné považovat za úmrtí v souvislosti s chřipkou. Vzhledem k faktu, že většina těžkých průběhů a úmrtí je zaznamenávána u neočkovaných pacientů, je nezbytné stále akcentovat důležitost tohoto očkování, jakkoliv je bohužel i částí odborné veřejnosti stále dehonestováno. Lze předpokládat, že dostupnost tetravalentní vakcíny na českém trhu by lépe zajistila adekvátní protekci i v případech, že dojde k rozporu mezi vakcinační variantou a prevalující variantou, jak tomu bylo během

právě proběhnuvší sezóny a opakovaně i v minulosti (tab. 3).

Ačkoliv genetické vlastnosti chřipkových virů cirkulujících v ČR jsou průběžně sledovány, je nutné konstatovat, že i zcela běžný kmen sezónní chřipky, který nenese žádné významné mutace, může způsobit těžký, život ohrožující průběh infekce. Výsledný klinický obraz je podmíněn jak vlastnostmi viru, tak i dispozicemi lidského organismu, pravděpodobně až na molekulární úrovni. Zdá se, že patogenita chřipkových kmenů je se vši pravděpodobností polygenní znak a přímo souvisí s imunofyziologickým stavem hostitele, především pak s jeho přirozenou imunitou. Průběh onemocnění tedy neovlivňují jen virové determinanty, ale jedná se o shodu či spolupráci jak virových, tak i „hostitelských“ procesů. Předpokládáme, že genetické virové markery navazují svým působením na hostitelské humánní markery či genetické dispozice. Postpandemické období chřipky nejen v ČR, ale i v dalších státech Evropy je předznamenáno významným rozvojem molekulárně-biologických diagnostických metod zaměřených nejen na sezónní chřipku a nechřipkovou virovou respirační agens, ale i na nově se objevivší vysoce nebezpečné respirační viry – MERS coronavirů a některé subtypy chřipky A, především subtyp A/H7, ale i na subtypy A/H9 a A/H10 stejně jako stále se vyskytující subtyp A/H5.

Závěr

Dopad a charakter chřipkových epidemií a průběh infekcí v dané epidemické sezóně

není v mnoha ohledech předvídatelný. Průběh infekce chřipkovým virem může být velmi variabilní – od téměř asymptomatických průběhů až po kritické, život ohrožující stavy. Vždy záleží na vzájemné interakci viru, popřípadě i jeho specifických mutací, s imunitním systémem hostitele. Podpora očkování proti chřipce je s ohledem na stále nízkou proočkovanost v ČR naprosto nezbytná.

Literatura

1. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA*. 2004;292(11):1333-40.
2. Song BG, Wi YM, Lee YJ, Hong CK, Chun WJ, Oh JH. Clinical features in adult patients with in-hospital cardiovascular events with confirmed 2009 Influenza A (H1N1) virus infection: comparison with those without in-hospital cardiovascular events. *J Chin Med Assoc*. 2012;75(9):435-41.
3. McCullers JA. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12(4):252-62.
4. Fadila MF, Wool KJ. Rhabdomyolysis secondary to influenza a infection: a case report and review of the literature. *N Am J Med Sci*. 2015;7(3):122-4.
5. Brundage JF. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(5):303-12.
6. Herrmannová K, Trojánek M, Havlíčková M, Jiřincová H, Nagy A, Blechová Z, et al. Klinické a epidemiologické charakteristiky pacientů hospitalizovaných pro těžký průběh chřipky v sezoně 2012-2013. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2014;63(1):4-9.
7. Martirosyan L, Paget WJ, Jorgensen P, Brown CS, Meerhoff TJ, Pereyaslov D, et al; EuroFlu group. The community impact of the 2009 influenza pandemic in the WHO European region: a comparison with historical seasonal data from 28 countries. *BMC Infect Dis*. 2012;12:36.
8. World Health Organization. Public Health Research Agenda for Influenza: Report of a regional meeting New Delhi, India, 18-20 August 2010. New Delhi: WHO Regional Office for South East Asia; 2011.
9. Weekly influenza surveillance. Week 15/2016. *Flu News Europe, Joint ECDC-WHO Europe weekly influenza update* [online]. Solna: European Centre for Disease Prevention and Control, 2016 [cit. 2016-07-15]. Available from: <https://flunewseurope.org/Archives>
10. Hurt AC, Besselaar TG, Daniels RS, Ermeta LB, Fry A, Gubareva L, et al. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2014–2015. *Antiviral Research*. 2016;132:178-85. ISSN 0166-354

MUDr. Martina Havlíčková, CSc.

Národní referenční laboratoř pro chřipku a nechřipkovou virovou respirační onemocnění
Oddělení epidemiologie infekčních nemocí
Státní zdravotní ústav
Šrobárova 48
100 42 Praha 10
tel.:267082402 e-mail: nflucprg@szu.cz

Co nového nám přináší 9valentní HPV vakcína

What a new 9-valent HPV vaccine brings us

MUDr. Daniel Dražan, MUDr. Kristýna Havlíková
ordinace praktického lékaře pro děti a dorost, Jindřichův Hradec

Souhrn:

V roce 2015 byla v Evropě registrována a i v České republice je dnes dostupná nová nonavalentní HPV vakcína. Oproti předchozím vakcínám pokrývá o pět více vysoce rizikových HPV typů, které jsou odpovědné za asi 20 % cervikálních karcinomů. Vakcína v předregistračních studiích vykazovala vysokou bezpečnost, účinnost a imunogenitu, srovnatelnou s původními HPV vakcínami.

Klíčová slova: HPV, humánní papilomaviry, HPV vakcíny, cervikální karcinom, genitální bradavice, s HPV sdružená onemocnění

Summary:

In 2015 a new nonavalent HPV vaccine was licensed in Europe and it has been made available in the Czech Republic. Compared to the original HPV vaccines it covers five more high-risk HPV types, which are responsible for about 20 % of cervical cancers. The vaccine proved to be very safe and showed high immunogenicity and efficacy in pre-licensing trials.

Key words: HPV, human papillomaviruses, HPV vaccines, cervical cancer, genital warts, diseases associated with HPV

Vakcinologie 2016;10(3):120–122

Úvod

Infekce humánními papilomaviry jsou nejčastější pohlavně přenosnou infekcí v rozvojovém i vyspělém světě včetně České republiky a jsou příčinou vysoké morbiditativy a mortality. Vysoce účinné vakcíny umožňující významnou kontrolu onemocnění sdružených s HPV jsou dostupné už od roku 2006. V minulém roce k nim přibyla nová nonavalentní vakcína.

HPV infekce a její následky

Odhaduje se, že většina dospělých má celoživotní riziko získání genitální HPV infekce nejméně 80 %; tedy 80 nebo více procent pohlavně aktivních dospělých mělo, má nebo bude mít někdy během svého života genitální HPV infekci (1). Nejvyšší prevalence infekce HPV je u adolescentů a mladých dospělých, ale zůstává vysoká během celého života (2). Infekce se nejčastěji získává krátce po zahájení pohlavní aktivity (3). Asi 25 % dívek se nakazí během prvního penetrativního pohlavního styku. Ten ale není podmínkou pro šíření infekce. HPV se mohou šířit jakýmkoli kožním kontaktem zahrnujícím genitálie.

Většina genitálních HPV infekcí – asi 90 % – spontánně vymizí během prvních 2 let. Zbývajících 10 % má riziko rozvoje

s HPV sdružených onemocnění (3). Chronická HPV infekce může vést k různým typům karcinomů u žen i u mužů, k nimž patří karcinom děložního hrdla, konečníku, karcinomy v oblasti hlavy a krku a velmi vzácné karcinomy penisu. HPV jsou příčinou genitálních bradavic u obou pohlaví. Genitální bradavice jsou kosmeticky velmi nepříjemné, ale nezpůsobují žádné dlouhodobé komplikace (3).

Vysoce rizikové či onkogenní typy způsobují karcinomy. Typy 16 a 18 způsobují asi 2/3 všech s HPV sdružených karcinomů u obou pohlaví (9). Tyto 2 typy dominují u HPV-asociovaných karcinomů ve všech anatomických lokalizacích (v rozmezí od 48 % u vzácných penilních karcinomů po 80 % u análních karcinomů). Jen v USA způsobí každoročně přes 21 000 karcinomů a jsou pokryty všemi HPV vakcínami.

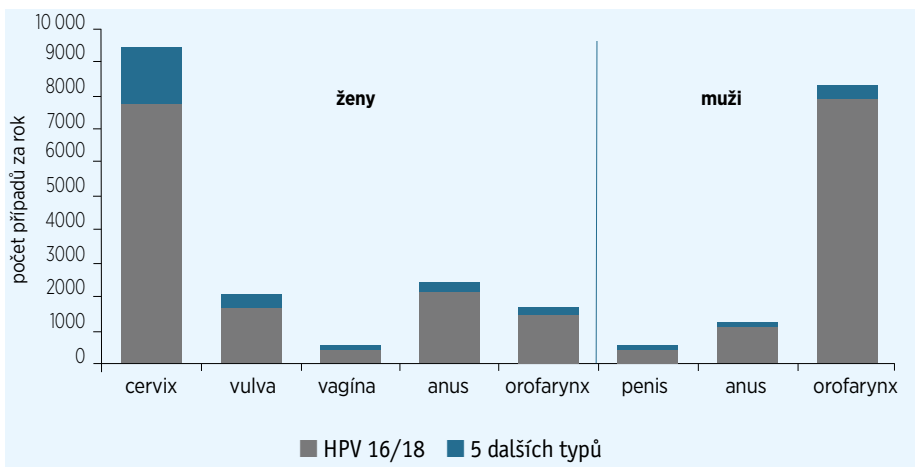
Onkogenní jsou také typy 31, 33, 45, 52, 58. Těchto pět typů dohromady způsobuje asi 10 % všech s HPV sdružených karcinomů. Podíl zastoupení jednotlivých typů se pohybuje od 4 % u orofaryngeálních karcinomů u mužů po 18 % u vaginálních karcinomů. V absolutních číslech je s aditivními typy sdruženo nejvíce cervikálních karcinomů. V USA je pět aditivních typů odpovědně

za 3400 případů karcinomů ročně (v České republice se může jednat o stovky případů). Celkově tyto typy způsobují v USA asi 14 % s HPV sdružených karcinomů u žen a 4–5 % u mužů. V absolutních číslech to znamená 2800 případů ročně u žen, 550 případů u mužů (3, 9).

Sdružení cervikálního karcinomu s HPV bylo objeveno před více než 30 lety. Jen v USA se každoročně diagnostikuje 12 000 nových případů cervikálního karcinomu a 4000 žen ročně na toto onemocnění umírá. V České republice se jedná o asi 1000 nových případů cervikálního karcinomu ročně a 400 úmrtí. Dvě třetiny cervikálních karcinomů a polovina prekanceróz (CIN2+) jsou způsobeny typy 16 a 18, dalších 15 % karcinomů a 25 % prekanceróz typy 31, 33, 45, 52 a 58 (9). Největší část aditivního benefitu nonavalentní vakcíny je tedy prevence cervikálních karcinomů a prekanceróz.

Dalším nádorem sdruženým s HPV infekcí je anální karcinom, jehož incidence je u mužů a žen shodná (10). Prevalence análního karcinomu se zvyšuje. Jen malá část análních karcinomů je způsobena aditivními 5 typy HPV (4 % u mužů, 11 % u žen).

Většina karcinomů hlavy a krku, jinak označovaných také jako orofaryngeální



Obr. 1 Odhadovaný počet případů karcinomů s HPV typy 16 a 18 a s 5 dodatečnými typy v nonavalentní vakcíně (v USA)

karcinomy, je sdružena s HPV infekcí. I v této lokalizaci dominují typy 16 a 18. Aditivní typy způsobují 9 % orofaryngeálních karcinomů u žen a 4 % u mužů. Ačkoliv HPV vakcíny nejsou schváleny v indikaci prevence karcinomů hlavy a krku, typy viru podílející se na vzniku těchto karcinomů jsou obsaženy ve vakcínách a lze předpokládat, že vakcíny budou poskytovat ochranu i proti těmto nádorům (10). Podobně jako u análních karcinomů se prevalence karcinomů hlavy a krku zvyšuje, nejvíce u mužů mladších 50 let. Hlavními rizikovými faktory pro orofaryngeální karcinomy jsou kouření a konzumace alkoholu. Mnoho s HPV sdružených karcinomů hlavy a krku u mladších mužů se objevuje také u nekuřáků a bez přítomnosti jiných rizikových faktorů. HPV jsou odpovědné za nárůst prevalence orofaryngeálních karcinomů i přes snížení počtu kuřáků.

HPV vakcíny

První HPV vakcíny byly v Evropě i v USA registrovány a na trh uvedeny v roce 2006, tedy před 10 lety.

HPV vakcíny musí k dosažení účinnosti navodit silnější imunitní odpověď než přirozená infekce, která oproti jiným infekcím silnou imunitní reakci nevyvolává (3). Ve všech HPV vakcínách se využívají neinfekční viru podobné částice (VLP, virus like particles). Tyto proteiny navozují silnou B-buněčnou imunitní odpověď s tvorbou virus-neutralizačních protilátek poskytující dlouhodobou imunitu.

HPV vakcíny patří k nejúčinnějším vakcínám. V předregistračních klinických studiích bylo zjištěno, že více než 90 % očkovaných vytvoří protilátky proti vakcinačním typům HPV. V kohortách podle protokolu byla prokázána téměř 100% účinnost v prevenci

cervikální, vaginální a anální intraepiteliální neoplazie (3). Kohorty očkovaných podle protokolu byly vůči HPV na začátku studie naivní a dodržely 3dávkové očkovací schéma.

HPV vakcíny jsou velmi bezpečné. V klinických studiích byla bezpečnost ověřena na desítkách tisíc očkovaných a jen v USA již bylo distribuováno téměř 80 milionů dávek vakcíny. Nežádoucí účinky po vakcinaci jsou stejné jako po jiných adolescentních vakcínách.

Nová nonavalentní HPV vakcína

Dnes máme k dispozici novou HPV vakcínu. Nonavalentní humánní papilomavirová (HPV) vakcína (Gardasil9, Merck & Co., Inc) byla registrována v USA v prosinci 2014 (4, 5, 6, 7). ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices, Poradní sbor pro imunizační postupy) tuto vakcínu doporučil k rutinní vakcinaci dívek a žen i chlapců a mužů v únoru 2015. V březnu 2015 bylo doporučení publikováno v MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report) (8). V roce 2015 byla schválena

také Evropskou lékovou agenturou (EMA) a uvedena na český trh.

Nonavalentní vakcína je indikována u dívek a žen k prevenci cervikálních, vulvárních, vaginálních a análních karcinomů a prekancerózních nebo dysplastických lézí a genitálních bradavic sdružených s typy HPV obsaženými ve vakcíně. U chlapců je vakcína indikována k prevenci análních karcinomů a anální intraepiteliální neoplazie a k prevenci genitálních bradavic sdružených s typy obsaženými ve vakcíně.

Účinnost nonavalentní vakcíny byla zkoumána v několika klinických studiích. V jedné ze studií bylo zkoumáno 14 000 dívek a žen ve věku 16–26 let, které byly na začátku studie negativní na HPV typy obsažené ve vakcíně. Prokázala 97% účinnost v prevenci cervikálních, vulvárních a vaginálních karcinomů sdružených s pěti aditivními typy. Vůči typům obsaženým i v kvadrivalentní vakcíně prokázala stejnou imunogenitu jako kvadrivalentní vakcína. Imunogenita nonavalentní vakcíny byla zkoumána v klinických studiích 4000 dívek i chlapců ve věku 9–15 let a byla srovnatelná s imunogenitou u dívek a žen ve věku 16–26 let.

Bezpečnost byla zjišťována ve studiích s 13 000 jedinci obou pohlaví. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly podobné jako u jiných adolescentních vakcín lokální reakce (bolest, otok, erytém) a bolest hlavy.

V současnosti jsou tedy na trhu dostupné 3 HPV vakcíny: bivalentní, kvadrivalentní a nonavalentní. Všechny 3 typy chrání proti onkogenním typům HPV 16 a 18. Bivalentní vakcína chrání v určitém rozsahu mechanismem zkřížené protekce proti nemocem způsobeným určitými dalšími příbuznými onkogenními HPV typy. Nonavalentní vakcína chrání před dalšími 5 onkogenními typy HPV

Zhoubný nádor (karcinom)	HPV v % (95% CI)	HPV 16/18 v % (95% CI)	HPV 31/33/45/52/58 v % (95% CI)
Cervikální	91 (88-92)	66 (63-69)	15 (12-17)
Vaginální	75 (63-84)	55 (43-67)	18 (11-30)
Vulvární	69 (62-75)	49 (41-56)	14 (10-20)
Penilní	63 (52-73)	48 (37-59)	9 (4-17)
Anální			
muži	89 (77-95)	79 (66-88)	4 (1-13)
ženy	92 (85-96)	80 (70-87)	11 (6-19)
Orofaryngeální			
muži	72 (68-76)	63 (59-68)	4 (3-7)
ženy	63 (55-71)	51 (43-59)	9 (6-15)

Tab. 1 Odhadovaný podíl HPV virů na jednotlivých karcinomech

(31, 33, 45, 52 a 58). Kvadri- a nonavalentní vakcína navíc chrání před neonkogenními typy 6 a 11, které jsou odpovědné za více než 90 % anogenitálních bradavic (9). Typy 6 a 11 jsou obsaženy v kvadri- i nonavalentní vakcíně. Proti kvadrivalentní vakcíně nepředstavuje nonavalentní tedy žádný aditivní benefit s ohledem na genitální bradavice.

S ohledem na celkové pokrytí karcinomu přináší nonavalentní vakcína oproti původním větší benefit pro ženy než pro muže.

Kdo by se měl očkovat a kterou vakcínou

Všechny tři vakcíny jsou schváleny a indikovány pro použití u dívek a žen. Pro chlapce a muže jsou schváleny a indikovány kvadrivalentní a nonavalentní vakcína.

HPV vakcínami by se měli očkovat všichni dívky a ženy ve věku 9–26 let a všichni chlapci a muži ve věku 9–21 let. Muži se zvýšeným rizikem získání perzistentní infekce a rozvoje zhoubných onemocnění, tedy homosexuální a imunokompromitovaní muži, se mají očkovat až do 26 let (8).

Podle aktuálního doporučení ACIP publikovaného v MMWR 27. 3. 2015 mají být dívky i chlapci očkováni nejlépe ve věku 11–12 let (8). Je ale možné očkovat již od 9 let věku.

ACIP nemá preferenční doporučení pro žádnou ze 3 dostupných vakcín. Vakcíny v sérii jsou zaměnitelné; schéma zahájené bivalentní nebo kvadrivalentní vakcínou je možné dokončit nonavalentní vakcínou. Při nedostupnosti vakcíny, kterou bylo schéma zahájeno, je možno pokračovat jakoukoli jinou vakcínou (kromě bivalentní u mužského pohlaví). Data o imunogenitě a účinnosti vakcinace při použití různých vakcín nejsou k dispozici.

Dávkovací schéma

Nonavalentní vakcínu je možné použít ve dvoudávkovém nebo třídávkovém schématu. Dvoudávkové schéma je schváleno pro dívky i chlapce ve věku 9 až 14 let. 2. dávka se v tomto schématu má podat 5 až 13 měsíců po první. Při podání dříve než 5 měsíců po 1. dávce dvoudávkové schéma nelze použít a je nutné aplikovat ještě 3. dávku. Při překročení intervalu 13 měsíců se pouze doplní chybějící 2. dávka.

Třídávkové schéma je nutné použít ve věku 15 a více let, ale je ho možné použít už od 9 let. Interval mezi 1. a 2. dávkou má být 1–2 měsíce (nesmí být kratší než 4 týdny), 3. dávka se podává 6 měsíců od 1. dávky (nejdříve 12 týdnů od 2. dávky a nejdříve 24 týdnů od 1. dávky). Minimální intervaly

mezi dávkami není možné podkročit. Při prodloužení intervalů mezi dávkami se titry protilátek nesnižují. U bi- a kvadrivalentní vakcíny je při prodloužení intervalu mezi 1. a 2. dávkou na 6 měsíců dosahováno stejných nebo vyšších titerů protilátek v porovnání s intervalem 2 měsíců mezi 1. a 2. dávkou.

Má smysl přeočkování nonavalentní vakcínou u osob již kompletně očkovaných bivalentní nebo kvadrivalentní vakcínou?

Neexistuje žádné doporučení k přeočkování nonavalentní vakcínou pro osoby dříve kompletně očkované bivalentní nebo kvadrivalentní vakcínou. V klinické studii imunogenity a bezpečnosti byly podány 3 dávky nonavalentní vakcíny dívkám (ženám) dříve očkovaným 3 dávkami kvadrivalentní vakcíny. Po 3. dávce mělo protilátky proti všem 5 aditivním typům více než 98 % očkovaných a většina měla protilátky proti všem 5 typům už po 1. dávce nonavalentní vakcíny, i když titry byly po 3. dávce podle očekávání vyšší. Po 2. dávce nebyly titry protilátek měřeny.

Geometrické titry protilátek pro 5 aditivních sérotypů po očkování nonavalentní vakcínou jsou nižší u osob, které byly dříve očkovány kvadrivalentní vakcínou v porovnání s titrem u osob, které dříve očkované nebyly. Význam tohoto poznatku není jasný, protože pro HPV vakcíny není stanoven imunitní korelát protekce.

Ve studiích nebyly zjištěny žádné bezpečnostní problémy po očkování nonavalentní vakcínou pro dříve očkované staršími vakcínami, kromě zvýšené frekvence lokálních reakcí (edému a erytému).

Většina karcinomů sdružených s HPV je pokryta původními vakcínami. Přeočkování jednou nebo více dávkami nonavalentní vakcíny je imunogenní a bezpečné a může mít smysl u dříve očkovaných dívek zvýšením pokrytí typů sdružených s cervikálními karcinomy a prekancerózami. Aditivní přínos přeočkování nonavalentní vakcínou klesá s věkem. Přeočkování dříve očkovaných chlapců přináší jen minimální benefit.

Závěr

Humánní papilomaviry jsou příčinou významné morbiditě a mortality ve všech zemích světa. Kombinace screeningu a vakcín má potenciál onemocnění sdružená s HPV významně kontrolovat až téměř eliminovat. Česká republika má k dispozici screeningový program i všechny dostupné vakcíny. Využití těchto prostředků ale bohužel stále není

dostatečné a ke kontrole těchto závažných onemocnění máme ještě dlouhou cestu.

Literatura

1. Satterwhite CL, Tornone E, Meites E, et al. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis.* 2013;40:187-93.
2. Centers for Disease Control and Prevention. 2010 Sexually Transmitted Diseases Surveillance. Human papillomavirus – prevalence of high-risk and low-risk types among females aged 14-59 years, 2003-2006. <http://www.cdc.gov/std/stats10/figures/49.htm>. Accessed December 6, 2015.
3. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Human papillomavirus vaccination recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64:300-04.
4. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information. Gardasil 9 (human papillomavirus 9-valent vaccine, recombinant). Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2014. Available at <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM426457.pdf>
5. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *NEJM* 2015;372:711–23.
6. Van Damme P, Olsson S, Block S, et al. Immunogenicity and safety of a 9-valent HPV vaccine. *Pediatrics* 2015;136:e28-39.
7. Vesikari T, Brodski N, van Damme P, et al. A randomized, double-blind, Phase III Study of the immunogenicity and safety of a 9-valent human papillomavirus L1 virus-like tetraparticle vaccine (V503) versus Gardasil® in 9-15-year-old girls. *Pediatr Infect Dis J* 2015 Sep;34(9):992-8.
8. Petrosky E, Bocchini J, Hariri S, et al. Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2015;64:300-4. nebo Petrosky E, Bocchini Jr JA, Hariri S, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64:300-304.
9. Markowitz LE. 9-valent HPV vaccine background, transitional issues, and additional vaccination. Program and abstracts of the Advisory Committee on Immunization Practices Meeting; June 24-25, 2015; Atlanta, Georgia. <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2015-06/hpv-02-markowitz.pdf> Accessed December 6, 2015.
10. Centers for Disease Control and Prevention. How many cancers are linked with HPV each year? <http://www.cdc.gov/cancer/hpv/statistics/cases.htm>. Accessed May 26, 2015. nebo How many cancers are linked with HPV each year? Centers for Disease Control and Prevention website. <http://www.cdc.gov/cancer/hpv/statistics/cases.htm>. Accessed December 6, 2015.

MUDr. Daniel Dražan

Ruských legií 352

377 01 Jindřichův Hradec III

tel. 384 325 736

e-mail: daniel@danieldrazan.cz

Virová hepatitida C (HCV) – současný stav znalostí, otázka vývoje vakcíny stále aktuální

Viral hepatitis C (HCV) - current state of knowledge, the vaccine question is still relevant

MUDr. Jan Machač^{1,2}, doc. MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D.¹, doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.^{2,3},
prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.²

¹Klinika infekčních nemocí, LF UK Hradec Králové, FN Hradec Králové

²Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

³Fakulta informatiky a managementu, Univerzita Hradec Králové, Hradec Králové, Česká republika

Souhrn:

Virové hepatitidy patří mezi závažná infekční onemocnění jater, která jsou vyvolána různými hepatotropními viry. Pro virus hepatitidy C je typická vysoká genetická variabilita, která se odráží v množství typů a subtypů. Obdobně jako virová hepatitida B se HCV vyznačuje parenterálním způsobem přenosu. Hlavní skupinou obyvatel v ohrožení touto nákazou jsou ve vyspělých zemích nitrožilní uživatelé drog. Průběh onemocnění bývá ve většině případů asymptomatický, s častým přechodem do chronického stadia, které se pojí se závažnými zdravotními komplikacemi nezájda vedoucími až ke smrti pacienta. Pouze 15–45 % infikovaných HCV je schopno virus eliminovat bez léčby, a onemocnění tudíž nepřechází do chronické fáze. Díky zavedení nových typů antivirotik došlo v posledních letech k významnému posunu směrem k vyšší úspěšnosti a lepší tolerabilitě léčby. Vakcína proti HCV zatím není dostupná, ale na jejím vývoji se dlouhodobě pracuje.

Klíčová slova: hepatitida C, vakcinace, terapie, epidemiologie

Summary:

Viral hepatitis is a severe, infectious liver disease. These diseases are caused by different hepatotropic viruses. Hepatitis C virus is a genetically variable. The virus occurs in many different types and subtypes. HCV is transmitted parenterally. Intravenous drug users are the primary at-risk group in developed countries. The course of the disease is mostly asymptomatic. It often becomes chronic. Chronic stage is characterized by serious health complications, possibly leading to the patient's death. Only 15–45% of HCV infected patients are able to eliminate the virus without treatment. New antiviral drugs show higher efficacy and better tolerability of treatment recently. HCV vaccine is not yet available, but its development is in process.

Key words: hepatitis C, vaccination, therapy, epidemiology

Vakcinologie 2016;10(2):123–129

Úvod

Virová hepatitida C (VHC) je celosvětově rozšířené onemocnění s přibližně 170 miliony nakažených (1). V České republice se počty hlášených případů VHC v posledních deseti letech pohybují nejčastěji mezi 800–1000 případů ročně s nárůstem od 90. let minulého století (2,3). Chlábek a kol. zjistili ve své prevalenční studii, které se zúčastnilo 3000 subjektů, výskyt VHC u 1,67 % (3). Ve studii prováděné o patnáct let dříve to bylo pouze 0,2 % (4).

Dlouhodobou perzistencí infekce HCV v organismu dochází u některých pacientů

k rozvoji řady patologických stavů – jde především o jaterní cirhózu s jejími četnými komplikacemi včetně hepatocelulárního karcinomu (HCC). Chronická VHC je zodpovědná za 75–85 % případů HCC v Evropě, Spojených státech amerických a Japonsku (5). Převažující způsoby přenosu onemocnění jsou rozdílné a odvíjejí se od sociálně-ekonomické úrovně dané země (6). Na poli terapie chronické VHC došlo v posledních pěti letech k významnému posunu směrem k účinnějším a šetrnějším, ale také výrazně nákladnějším léčivům. Bohužel zatím stále chybí účinná, globálně

použitelná vakcína proti tomuto onemocnění. Její vývoj je komplikován molekulárně genetickými vlastnostmi virového původce onemocnění, zejména jeho vysokou variabilitou a nedostatkem vhodných zvířecích modelů onemocnění pro experimentální výzkum.

Původce onemocnění

HCV se řadí mezi obalené RNA viry druhu *Hepacivirus* z čeledi *Flaviviridae* (7). Virová RNA je jednořetězcová, kódující tři strukturální (core a envelope E1, E2) a sedm nestrukturálních (NS1, NS2, NS3, NS4A,

NS4B, NS5A, NS5B) genů (8). Některé z nestrukturálních genů, které kódují proteiny zajišťující virovou replikaci, jsou cílovými molekulami pro moderní protivirové léky. Poprvé byl tento virus popsán v roce 1989 jako původce post-transfúzní či komunitní non-A non-B hepatitidy (9). Rozlišujeme sedm základních genotypů označovaných číselně 1-7. Jednotlivé genotypy se dále dělí na subtypy (v tuto chvíli jich známe více než 50), označované a, b, c... Určení genotypu (v případě genotypu 1 také subtypu) je u pacientů léčených moderními přímo působícími antivirovými (DAA – Direct Acting Antivirals) zásadní pro volbu vhodného terapeutického režimu (7).

K replikaci virové RNA v průběhu vzniku nových virionů slouží virová RNA dependentní RNA polymeráza. Tento enzym nemá oproti DNA polymeráze v eukaryotických buňkách schopnost opravy pořadí nukleotidů během replikace RNA. Frekvence mutací se pohybuje mezi 10^{-4} až 10^{-5} chyb (nukleotidů) v jednom replikačním cyklu (10, 11). Spolu s vysokým počtem každodenně se tvořících virových částic má tato skutečnost za následek vysokou heterogenitu viru v organismu nakaženého. Velké množství různých variant viru znesnadňuje jeho eliminaci imunitním systémem a je jednou z hlavních překážek v tvorbě účinné univerzálně použitelné vakcíny.

Epidemiologie onemocnění

Virus je rozšířen celosvětově, nakaženo je přibližně 170 milionů lidí (1), (obr. 1). Nejzasaženějšími oblastmi jsou Afrika a Střední a Východní Asie.

Nejnižší prevalence onemocnění v populaci (0,01–0,1 %) je ve Velké Británii a skandinávských zemích (8). Nejvyšší prevalenci udává Egypt, v roce 2008 to bylo 14,7 % (13). V Evropě se prevalence odhaduje na 1–1,3 % populace, tedy cca 7,3–8,8 milionů lidí (14). Jednotlivé genotypy vykazují specifickou geografickou distribuci. Genotypy 1 a 2 dominují v Evropě, USA a Japonsku, genotyp 3 především v Indii a jihovýchodní Asii, genotyp 4 na Středním východě a v severní Africe, genotypy 5 a 6 potom v jižní Africe a v Hong Kongu (15). Inkubační doba onemocnění se většinou pohybuje okolo 6 až 7 týdnů. Maximální rozpětí je odhadováno mezi dvěma týdny až šesti měsíci (16).

Dominantní a nejrizikovější způsob přenosu viru je krevní cestou. Z tohoto pohledu patří mezi rizikové chování sdílení injekčních jehel drogově závislými, kteří

tvoří hlavní skupinu nakažených ve vyspělých zemích. Naproti tomu v rozvojových zemích se přenos realizuje především kontaminovanými zdravotnickými nástroji (6). Do roku 1992, kdy byl zaveden rutinní screening transfúzních přípravků a krevních derivátů na transfúzních stanicích v USA a obdobně i v dalších státech včetně České republiky, byl přenos HCV možný i touto cestou. K dalším rizikovým činnostem patří piercing či tetování prováděné bez dodržení hygienických zásad. Přenos je možný také užitím holicího strojku či zubního kartáčku kontaminovaného krví. Za méně rizikový se považuje kontakt sliznic s kontaminovanou krví či jinými tělními tekutinami (plodová voda, sperma, poševní sekret). Do této kategorie patří i pohlavní styk (17, 18). Přenos HCV infekce pohlavním stykem je významně méně pravděpodobný než u hepatitidy B či HIV infekce (19). Jednou z příčin je zřejmě velice nízká koncentrace virionů v poševním sekretu i spermatu (20, 21). Riziko přenosu HCV vzrůstá u mužů majících sex s muži, osob HIV pozitivních a osob trpících jinou pohlavní chorobou (22). Je zřejmé, že někteří jedinci mohou mít i více rizikových faktorů najednou. U pacientů s chronickou VHC, praktikujících heterosexuální pohlavní styk, je riziko přenosu nízké (23). Užívání bariérové antikoncepce k zabránění přenosu HCV u těchto pacientů tudíž není nutné. Riziko vertikálního přenosu z matky (s detekovatelnou viremii) na dítě je odhadováno mezi 4–7 %. Koinfekce HCV s HIV pravděpodobnost přenosu z matky na dítě zvyšuje (24). Virus se nešíří objímáním,

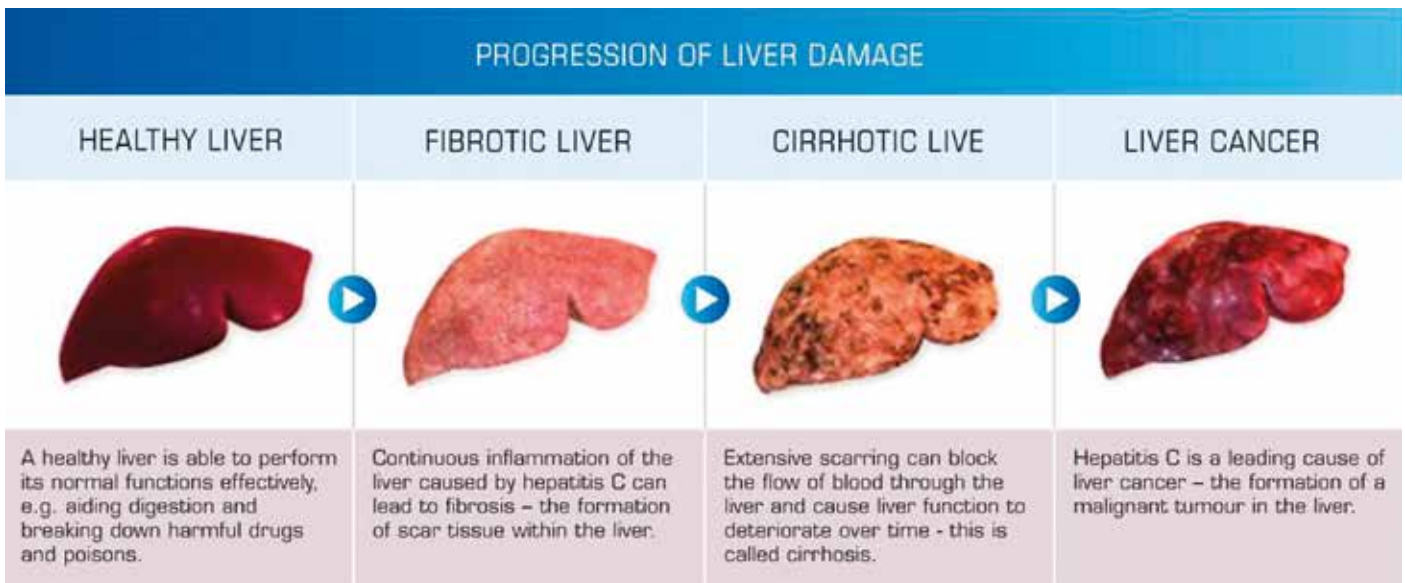
líbáním, podáním ruky, kašlem, kýchním, stejně jako není přenosný jídelm či vodou.

Klinický obraz HCV

Podle průběhu onemocnění rozlišujeme dvě formy – akutní a chronickou. Podle modelu CDC (Atlanta, USA), máme-li teoreticky 100 pacientů s HCV, tak 55–85 lidí vyvine chronickou formu onemocnění, 5–20 pacientů vyvine cirhózu (za 20–30 let od počátku onemocnění) a 1–5 nemocných v důsledku komplikací spojených s rozvojem jaterní cirhózy umírá (25). Akutní forma onemocnění probíhá u 70–80 % nemocných asymptomaticky (26). V případě symptomatického průběhu se jedná o pestrou škálu příznaků, které nemusí být u všech pacientů vyjádřeny v celé šíři. Nejčastějšími symptomy bývají ikterus, zvýšená teplota, zvracení, bolesti břicha, tmavá barva moči a šedavě zbarvená stolice. V laboratoři je nápadná výrazná elevace sérových aminotransferáz. U 55–85 % nakažených přechází onemocnění do chronického stadia definovaného jako pozitivní průkaz virové HCV RNA pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) nejméně 6 měsíců od začátku příznaků (27). Při chronickém průběhu onemocnění dochází k dlouhodobé aktivaci imunitního systému a zániku infikovaných hepatocytů aktivovanými cytotoxickými T lymfocyty (28). Následkem tohoto procesu dochází u některých pacientů spolu s působením některých virových proteinů ke stimulaci fibrogenese a náhradě zanikajícího funkčního parenchymu vazivovou tkání. V konečném stadiu tyto změny



Obr. 1 Odhadovaná prevalence HCV infekce podle WHO regionů (12)



Obr. 2 Stadia vývoje jaterního postižení v průběhu chronické hepatitidy C (www.healthfavo.com)

vedou k cirhotické přestavbě jaterního parenchymu (29).

S rozvojem jaterní cirhózy se pojí četné komplikace, které jsou z velké části důsledkem portální hypertenze. V roce 2014 zemřelo v USA na onemocnění spojená s chronickou VHC téměř 20 000 lidí (25).

Mezi nejzávažnější komplikace pokročilé chronické VHC patří hepatocelulární karcinom (HCC). Tento typ nádoru se vyskytuje především u pacientů s jaterní cirhózou či vyšším stupněm jaterní fibrózy (30). Pro pacienty s jaterní cirhózou podmíněnou chronickou hepatitidou C žijící v Evropě a USA se kumulativní pětileté riziko vzniku hepatocelulárního karcinomu odhaduje na 17 % (5). Hlavním preventivním opatřením sloužícím k časnému odhalení HCC je ultrasonografie jater (UZ). V detekci HCC dosahuje tato metoda senzitivity 60–80 % a specifity až 90 % (31). Pacient s jaterní cirhózou by měl toto vyšetření podstoupit každých 6 měsíců. Častější UZ kontroly pomohou sice odhalit menší nádory, pozitivní vliv častějších kontrol na přežití pacienta se však neprokázal (32). Kromě UZ se ve screeningu HCC u nemocných s chronickou hepatitidou C užívá stanovení sérové hladiny α -fetoproteinu. U pacientů s jaterní cirhózou přetrvává riziko rozvoje HCC i po úspěšném vyléčení. Pravidelný screening HCC je tedy u těchto pacientů nutný doživotně. Při včasné odhalení HCC, umožňujícím radikální odstranění tumoru (resekce, jaterní transplantace), dosahuje pravděpodobnost pětiletého přežití pacienta dle pokročilosti základního jaterního

onemocnění více než 50 % (33). Kromě HCC mají pacienti s chronickou VHC vyšší riziko rozvoje celé řady dalších malignit. Jedná se například o karcinomy ledvin, plic či jícnu. Navíc k rozvoji těchto malignit dochází v nižším věku oproti běžné populaci (34).

V neposlední řadě se s chronickou VHC pojí široká škála extrahepatálních manifestací (EHM) onemocnění. V prospektivní multicentrické studii na 321 pacientech publikované kolektivem autorů *Cacouba a kol.* došlo k rozvoji alespoň jedné EHM u téměř 40 % pacientů (35). Významná část EHM je důsledkem tvorby kryoglobulinů a rozvojem vaskulitidy v místě jejich usazování (36). Následkem toho může dojít u postiženého ke vzniku glomerulonefritidy, periferních neuritid či artritid (37, 38). U 8–10 % pacientů s tzv. smíšenou kryoglobulinémií v rámci VHC se rozvíjí lymfom (39, 40). Nejčastěji se jedná o non-Hodgkinův lymfom (41). Přesný mechanismus rozvoje lymfoproliferativních onemocnění u pacientů s VHC není zatím zcela objasněn. Předpokládá se stimulace proliferace B lymfocytů některými virovými proteiny (42, 43). Vzácnou, byť v odborné literatuře hojně citovanou komplikací chronické VHC, je *porphyria cutanea tarda*. Jedná se o puchýřnaté onemocnění kůže v důsledku hromadění uroporphyrinogenu v játrech. Tato sloučenina má fotosenzibilizační účinky na kožní tkáň. Léze tak vznikají především na pokožce vystavené slunečnímu záření. Diagnostika onemocnění je založena na průkazu zvýšené koncentrace uroporphyrinu v moči (44).

Diagnostika HCV

Průkaz onemocnění je založen jednak na vyšetření specifických protilátek (anti HCV protilátky), které slouží především jako screeningová metoda a dále průkazu virové HCV RNA metodou PCR, která definitivně potvrzuje aktivní HCV infekci. Anti HCV protilátky přetrvávají po nákaze celoživotně. Nemají však protektivní efekt a reinfekce je tedy možná. Podobně jako u HIV infekce i anti HCV protilátky se tvoří s určitým odstupem od počátku nákazy (tzv. sérologické okno). Sérologické okno trvá průměrně 8–9 týdnů. Pomocí PCR je HCV RNA v krvi nemocného detekovatelná již za 1–3 týdny po nákaze (45). V České republice probíhá rutinní testování krve dárců pouze na přítomnost anti HCV protilátek. Z toho vyplývá malé, avšak bohužel reálné riziko podání kontaminované transfúze od nakaženého dárce s recentní HCV infekcí. Metoda PCR má dále nezastupitelnou roli v určení genotypu HCV a následné monitoraci úspěšnosti protivirové léčby. Výsledek virové nálože zjištěné metodou PCR se obvykle vyjadřuje v mezinárodních jednotkách na mililitr (IU/ml), kde mez detekce použité metody by měla být 15 IU/ml nebo nižší (46).

V současné době nemáme k dispozici jasný laboratorní marker akutní infekce HCV. Dle doporučení Evropské asociace pro studium jater (EASL) se za akutní infekci považuje sérokonverze s přítomností anti HCV protilátek u předtím negativního pacienta, dále vzestup sérových aminotransferáz na více než desetinásobek horní hranice normy (ULN) s pozitivním průkazem HCV

RNA pomocí PCR. V časném stadiu akutní infekce a u imunokompromitovaných osob mohou být anti HCV protilátky negativní. Diagnóza chronické HCV infekce je založena na průkazu pozitivitu anti HCV protilátek a detekovatelné HCV RNA spolu s přítomností **elevace sérové alaninotransferázy (ALT)** nebo patologických změn jaterního parenchymu různého stupně (46).

Kromě monitorace viremie je nepostradatelným údajem před léčbou pacienta s chronickou VHC také stupeň jaterní fibrózy. Za referenční metodu byla považována jaterní biopsie. Tato invazivní metoda má však řadu nevýhod a v rozvíjených zemích se stále častěji uplatňují k určení závažnosti jaterního postižení neinvazivní metody. Kromě rizika krvácení do břišní dutiny po výkonu existuje také riziko odběru biopsiátu z okrsku tkáně s nižším stupněm fibrotických změn, než je ve zbytku jaterního parenchymu. Ve studii *Pagliara* a kol. při ne cílené biopsii s provedením jednoho vpichu nebyla odhalena cirhóza jater u 20 % pacientů (47). Zvýšení diagnostické výtěžnosti biopsie s sebou přináší nutnost odběrů více vzorků z jaterní tkáně s potenciálním negativním vlivem na morbiditu pacienta (48). Hojně používanou neinvazivní metodou stanovení jaterní elasticity je tzv. transienční elastografie reprezentovaná přístrojem FibroScan (Echosens, Francie). Základem všech těchto metod je snímání rychlosti propagace příčných vln po tkáni. Rychlost šíření je přímo úměrná tuhosti jaterní tkáně. Výsledná hodnota je většinou průměrem vypočteným z více měření a vyjadřuje se v kilopascálech (kPa). Vyšetřený okrsek jaterní tkáně je mnohem objemnější než vzorek získaný jaterní biopsií, a má tedy významně vyšší výpovědní hodnotu (49). Pro samotné vyjádření stupně jaterní fibrózy se nejčastěji užívá skórovací systém METAVIR, původně určený pro hodnocení jaterní biopsie. Tento systém rozlišuje pět stupňů jaterní fibrózy, od nepřítomnosti jaterní fibrózy (F0) po jaterní cirhózu (F4). Další novou metodou vyšetření jaterní elasticity je tzv. Shear Wave Elastography (SWE) reprezentovaná přístrojem Aixplorer® MultiWave™ (SuperSonic Imagine, Francie). Na rozdíl od metody FibroScan, kde dochází k rozkmitání jaterní tkáně externím mechanickým vibrátorem, SWE ke stejnému účelu využívá ultrazvukové vlnění. Výhodou SWE je možnost přesného zacílení na konkrétní

okrsek tkáně, u kterého chceme stanovit jeho tuhost. Přístroj navíc umožňuje i klasické ultrazvukové zobrazení.

Terapie

Terapie chronické VHC probíhá na infekto-logických a interních hepatologických pracovištích, která mají zkušenost s léčbou chronické VHC. U každého pacienta je třeba před zahájením protivirové terapie znát řadu parametrů. Kromě hodnoty viremie, určení genotypu, standardních biochemických a hematologických vyšetření jde především o stupeň jaterní fibrózy. U pacientů bez fibrózy či s mírnou fibrózou (F0–F1) lze se zahájením terapie vyčkat. U pacientů se stadiem jaterní fibrózy F2 a zejména F3 a F4 je zahájení terapie indikováno pro zvyšující se riziko rozvoje komplikací spojených s eventuálním rozvojem jaterní cirhózy. U cirhotiků je snaha podat léčebné režimy nezahrnující interferon (IFN free). Zásadní roli v indikaci moderní protivirové léčby hraje genotyp viru. Velká část užívaných přípravků má potenciál ovlivňovat metabolismus jiných léčiv. Jejich užití nezřídka vyžaduje úpravu chronické medikace pacienta. Rizikové až kontraindikované v tomto ohledu jsou především léky prodlužující QT interval (amiodaron, klaritromycin). Po zahájení samotné terapie je třeba monitorovat virovou nálož pomocí PCR. První kontrola viremie se obvykle provádí po čtyřech týdnech. Pro jednotlivé léčebné kombinace užívajících interferon (PEG-IFN α) jsou stanoveny maximální akceptovatelné hodnoty viremie v přesných intervalech od začátku terapie. Pokračování v léčbě pacientů s nedostatečnou virologickou odpovědí nevede v naprosté většině případů k vyléčení a navíc vzrůstá riziko selekce rezistentních mutant viru. Hlavním markerem úspěšné léčby je v případě chronické hepatitidy C tzv. setrvalá virologická odpověď (SVR), tedy nedetekovatelná HCV RNA v přesně definovaném časovém odstupu od ukončení terapie (46).

Po dlouhou dobu byla standardní léčbou chronické hepatitidy C kombinace PEG-IFN α a ribavirinu (RBV). S příchodem nových léčebných režimů by se ale tato kombinace léků již neměla používat. V roce 2011 byla zavedena do praxe nová kategorie léčiv, souhrnně označovaná jako DAA (Direct Acting Antivirals). Jedná se o skupinu léčiv specificky blokujících virové proteiny sloužící k replikaci viru (50, 51). DAA vnesly do terapie chronické VHC zásadní kvalitativní posun, jak významným zvýšením šance

nemocných na úplné vyléčení, tak i u nejnovější generace DAA značnou redukcí nežádoucích účinků. V současné době je řada pacientů léčena tzv. trojkombinační terapií, skládající se z kombinace PEG-IFN α + RBV + DAA. V České republice se jako DAA v trojkombinaci nejčastěji používá simeprevir. Benefitem přidání DAA je navýšení procenta pacientů dosahujících SVR při kratší době terapie. Nežádoucí účinky PEG-IFN α RBV zůstávají zachovány. Novou dimenzí do léčby chronické VHC přináší tzv. IFN free léčba s účinností nad 90 % v dosažení SVR a s výborným bezpečnostním profilem. Tato moderní léčba je podávána pouze v tabletové formě. Většinou se kombinují dvě a více účinných látek, z nichž každá blokuje jiný virový protein. Jedním z důvodů kombinované léčby DAA je vedle navýšení účinnosti také snaha zamezit vzniku rezistentních mutant viru. U těchto kombinací je doba terapie stanovena na 12, event. 24 týdnů. V současnosti existuje značné množství nových léčebných režimů (s IFN i IFN free), které umožňují personifikaci terapie. Chronická VHC se tak v horizontu 5–10 let stane onemocněním vyléčitelným prakticky u každého pacienta.

Vakcinace

Standardem u pacientů s chronickou VHC by měla být vakcinace proti virové hepatitidě A a B.

Zásadním přínosem vakcinace proti virové hepatitidě C by byla možnost očkování především rizikových skupin obyvatelstva. Tímto opatřením by došlo k zásadnímu omezení šíření nákazy. Nezanedbatelným aspektem by byl úbytek pacientů s chronickou formou onemocnění, kteří často vyžadují velice nákladnou péči.

Snaha vyvinout vakcínu proti HCV započala již před více než dvaceti lety, ve chvíli, kdy byl identifikován virus hepatitidy C. Splnění tohoto cíle brání několik překážek, především účinnost vakcíny na všechny typy a subtypy HCV a z toho vyplývající možnost globálního použití vakcíny. V organismu nakaženého jedince denně vzniká velké množství virových mutantů. Tímto mechanismem virus eliminuje tvorbu neutralizačních protilátek imunitním systémem. Jedním z dalších negativ ovlivňujících v minulosti vývoj vakcíny byl fakt, že jako zvířecí model bylo možné použít jedině šimpanze. Etická a finanční stránka takového výzkumu byla značně limitní. Nicméně v posledních deseti letech byla vytvořena transgenní myš. Její

lidské jaterní buňky představují vhodný model (52). Z provedených studií vyplývá, že k navození robustní imunity proti HCV je nutná stimulace jak humorální složky, tak i buněčné složky adaptivní imunity (53, 54). V současnosti je testována celá řada postupů, jak toho dosáhnout. Nejslibnějšími se jeví rekombinantní vektorové vakcíny. Jejich základem jsou modifikované viry (např. šimpanzí adenovirus 3 či modifikovaný virus vakcinie), které v genomu obsahují uměle vnesené geny kódující určité virové proteiny HCV, které virus exprimuje na svém povrchu. Po aplikaci vakcíny dochází ke stimulaci imunitního systému očkováného virovými proteiny (55). U nejpokročilejších kandidátních vakcín zatím proběhla II. fáze klinického testování na lidech (56).

Samotné testování účinnosti vakcín proti HCV je problematické vzhledem k tomu, že většina osob v riziku žije v rozvojových zemích s nedostatečným technickým i personálním zázemím k vedení těchto studií. V rozvinutých zemích tvoří hlavní rizikovou populaci i.v. narkomani, což samo o sobě provedení studií značně komplikuje.

Závěr

Hepatitida C je závažné onemocnění s významným dopadem na morbiditu a mortalitu pacienta. Díky značnému rozvoji terapeutických možností v posledních pěti letech, mají dnes pacienti značnou šanci na úplné vyléčení a tím i snížení rizika rozvoje závažných komplikací chronické VHC. Plnému rozvinutí potenciálu v současnosti dostupných protivirových léčiv brání jejich vysoká cena. Velikou výzvou zůstává vývoj globálně účinné a dostupné vakcíny.

Literatura

- Hanafiah KM, Groeger J, Flaxman A, Wiersma S. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013; 57: 1333-1342.
- Hlášený výskyt vybraných infekčních nemocí v České republice v Epidatu v letech 2006-2015 – absolutně. Státní zdravotní ústav v Praze. Available from: <http://www.szu.cz/publikace/data/vybrane-infekcni-nemoci-v-cr-v-letech-2006-2015-absolutne>
- Chlíbek R. Virová hepatitida typu C: kdo je nejvíc ohrožen? *Mediaplanet* 2016 Available from: <http://www.vsechnoozdravi.cz/virova-onemocneni/virova-hepatitida-typu-c-kdo-je-nejvic-ohrozen>
- Němeček V. *Sérologický přehled ČR v roce 2001 – virová hepatitida A, B, C. Zprávy CEM* 2003; 12: 55-61.
- Savino B, Savojardo D, Almasio PL, Mondelli MU. Critical reappraisal of risk factors for occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus. *Hepatic Medicine: Evidence and Research* 2011;11(3): 21-28.
- Alter MJ.: Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(17): 2436-2441.
- Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff SA, Rice CM, Stapleton JT et al.: Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014; 59(1): 318-327.
- Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky JM. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology*. 2004; 39(1): 5-19.
- Shepard C, Colin W, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *The Lancet Infect Dis*. 2005; 5(9): 558-567.
- Stumpf MP, Pybus OG. Genetic diversity and models of viral evolution for the hepatitis C virus. *FEMS Microbiol Lett*. 2002; 214:143-152.
- Neumann AU, Lam NP, Dahari H. Rates of evolutionary change in viruses: patterns and determinants. *Nat Rev Genet*. 2008; 9: 267-276.
- Perz JF, Farrington LA, Pecoraro C, Hutin YJF, Armstrong GL. Estimated global prevalence of hepatitis C virus infection. 42nd Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; Boston, MA, USA; Sept 30 – Oct 3, 2004.
- El-Zanaty F, Way A. Egypt Demographic and Health Survey 2008. Cairo, Egypt: Ministry of Health, El-Zanaty and Associates, and Macro International.
- Muhlberger N, Schwyer R, Lettmeier B, Sroczyński G, Zeuzem S, Siebert U et al.: LHCv-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health*. 2009; 9(1), 31-38.
- Hnatyszyn HJ. Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes. *Antivir Ther*. 2012; 10: 1-11.
- The ABCs of Hepatitis Fact Sheet*, Available from: <http://www.cdc.gov/hepatitis/Resources/Professionals/PDFs/ABCTable.pdf>
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR*. 1998;47(No. RR-19): 2-7.
- Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 41-52.
- Terrault NA. Sexual Activity as a Risk Factor for Hepatitis C. *Hepatology*. 2002; 36(5): 99-105.
- Nowicki MJ, Laskus T, Nikolopoulou G, Radkowski M, Wilkinson J, Du WB et al.: Presence of Hepatitis C Virus (HCV) RNA in the Genital Tracts of HCV/HIV1-Coinfected Women. *The J of Infect Dis*. 2005, 192(9): 1557-1565.
- Leruez-Ville M, et al.: Detection of hepatitis C virus in the semen of infected men. *The Lancet*. 2000, 356(9223): 42-43.
- Hahn JA.: Sex, Drugs, and Hepatitis C Virus. *The J of Inf Dis* 2007; 195: 1556-1559.
- Vandelli C, Renzo F, Romano L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini E et al.: Lack of Evidence of Sexual Transmission of Hepatitis C among Monogamous Couples: Results of a 10-Year Prospective Follow-Up Study. *The Am J of Gastroenterol*. 2004; 99(5): 855-859.
- Roberts EA, Yeung L.: Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002; 36:106-113.
- Hepatitis C FAQs for Health Professionals. Centers for Diseases Control and Prevention. Available from: <http://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/hcvfaq.htm#section1>
- Martinello M, Matthews GW. Enhancing the detection and management of acute hepatitis C virus infection. *International J of Drug Pol*. 2015; 26(10): 899-910.
- WHO, Media centre (Fact sheet 164), Hepatitis C. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
- Battegay J, Fikes J, Bisceglie AM, Wentworth, PA; Sette, A, Celis E et al.: Patients with chronic hepatitis C have circulating cytotoxic T cells which recognize hepatitis C virus-encoded peptides binding to HLA-A2.1 molecules. *J of Virol*. 1995; 69: 2462-2470.
- Sebastiani G, Gkouvatsos K, Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; 20(32): 11033-11053.
- Cabibbo G, Craxi A.: Epidemiology, risk factors and surveillance of hepatocellular carcinoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010;14(4): 352-355.
- Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P et al.: Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30: 37-47.
- Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H et al.: Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology*. 2011; 54: 1987-1997.
- Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012; 379: 1245-1255.
- Allison RD, Tong X, Moorman AC, Ly KN, Rupp L, Xu F et al.: Increased incidence of cancer and cancer-related mortality among persons with chronic hepatitis C infection, 2006-2010. *J Hepatol*. 2015; 822-828.
- Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Loury I, Loustaud-Ratti V et al.: Extrahepatic Manifestations Associated with Hepatitis C Virus Infection: A Prospective Multicenter Study of 321 Patients. *Medicine*. 2000; 79: 47-56.
- Zignego AL, Ferri C, Giannini C, La Civita L, Carecchia G, Longombardo G et al.: Hepatitis C virus infection in mixed cryoglobulinemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma: evidence for a pathogenetic role. *Arch Virol*. 1997; 142(3): 545-555.
- Daghestani L, Pomeroy C. Renal Manifestations of Hepatitis C Infection. *Am J Med*. 1999; 106: 347-354.
- TemblJI, Ferrer JM, Sevilla MT, Lago A, Mayordomo F, Vilchez JJ. Neurological complications associated with hepatitis C virus infection. *Neurology*. 1999; 53: 861-864.
- Galossi A, Riccardo Guarisco R, Bellis L, Claudio Puoti C. Extrahepatic Manifestations of Chronic HCV Infection J *Gastrointestin Liver Dis*. 2007;16, 65-73.
- Pozzato G, Mazzaro C, Crovatto M, Modolo ML, Ceselli S, Mazzi G et al.: Low-grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection, and mixed cryoglobulinemia. *Blood*. 1994; 84: 3047-3053.
- Ferri C, Monti M, La Civita L, Carecchia G, Mazzaro C, Longombardo G et al.: Hepatitis C virus infection in non-Hodgkin's B-cell lymphoma complicating mixed cryoglobulinaemia. *Eur J Clin Invest*. 1994; 24: 781-784.
- Monti G, Pioltelli P, Saccardo F, Campanini M, Candela M, Cavallero G et al.: Incidence and characteristics of non-Hodgkin lymphomas in a multicenter case file of patients with hepatitis C

virus-related symptomatic mixed cryoglobulinemias. *Arch Intern Med.* 2005;165: 101-105.

43. Zignego AL, Giannini C, Ferri C et al.: Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: An Overview *World J Gastroenterol.* 2007; 13(17): 2467-2467.

44. Akhter A, Said A. Cutaneous Manifestations of Viral Hepatitis. *Curr Infect Dis Rep.* 2015; 17(2): 56-58.

45. Hepatitis C. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 Center for Disease Control and Prevention Available from: <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/hepc.htm>

46. Pawlotsky JM, Alessio Aghemo A, David Back D, Dusheiko G, Xavier Forns X, Massimo Puoti M et al.: EASL Recommendations on treatment of hepatitis C, *J of Hepatol.* 2015; 63, 199-236.

47. Pagliaro L, Rinaldi F, Craxe A, Di Piazza S, Filippazzo G, Gatto G et al.: Percutaneous blind biopsy versus laparoscopy with guided biopsy in diagnosis of cirrhosis. A prospective, randomized trial. *Dig Dis Sci.* 1983; 28(1): 39-43.

48. McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, Ott BJ. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology.* 1990; 99(5): 1396-1400.

49. Aiglová K. Jaterní fibróza a její diagnostika *Postgraduální medicína.* 2012; 3, 45-47.

50. Kiser J, Flexner C. Direct-Acting Antiviral Agents for Hepatitis C Virus Infection. *Ann Rev of Pharmacol and Toxicol.* 2013, 53(1): 427-449.

51. Cortez K J, Kottlil S. Beyond interferon: rationale and prospects for newer treatment paradigms for chronic hepatitis C. *Therap Adv in Chron Dis.* 2014; 6(1): 4-14.

52. Dorner M, Horwitz JA, Robbins JB, Barrz WT, Fenf Q, Mu K et al.: A genetically humanized mouse model for hepatitis C virus infection. *Nature.* 2011; 474(7350): 208-211.

53. Osburn WO, Fisher BE, Dowd KA, Urban G, Liu L, Ray SC et al: Spontaneous control of primary hepatitis C virus infection and immunity against persistent reinfection. *Gastroenterology.* 2010; 138: 315-324.

54. Fafi-Kremer S, Fauvelle C, Felmlee DJ, Zeisel MB, Lepiller Q, Fofana I, et al.: Neutralizing antibodies and pathogenesis of hepatitis C virus infection. *Viruses.* 2012; 4(10): 2016–2030.

55. Law M, Maruyama T, Lewis J, Giang E, Tarr AW, Zania Stamataki Z et al.: Broadly neutralizing antibodies protect against hepatitis C virus quasispecies challenge. *Nat. Med.* 2008; 14: 25-27.

56. Fauvelle, C, Lepiller Q, Felmlee DJ, Fofana I, Habersetzer F, Stoll-Keller F et al.: Hepatitis C virus vaccines – Progress and perspectives. *Microb Pathogen.* 2013, 58(7350): 66-72.

MUDr. Jan Machač

Klinika infekčních nemocí
Fakultní nemocnice Hradec Králové,
Sokolská 581 500 05, Hradec Králové
mail: j.machac@centrum.cz

Japonská encefalitida – animální rezervoár: vepř, přímý přenos

Japanese encephalitis – animal reservoir: porcine, direct transmission

prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc., prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové

Vakcinologie 2016;10(3):130–131

Virus japonské encefalitidy se řadí do rodu flavivirů. Původci flavivirů vyvolávají těžké encefalitidy u lidí a zvířat. Hlavním vektorem japonské encefalitidy jsou komáři rodu *Culex* (*Culex tritaeniorhynchus*). Jsou významným hostitelem viru. Virus cirkuluje u vodních ptáků a prasat a je vylučován do zevního prostředí (1, 2).

Virus japonské encefalitidy u prasat vyvolává horečky, zánětlivé poškození mozkové tkáně a významně snižuje fertilitu prasnic. Virus je geneticky blízký West Nile viru, viru zika a viru dengue. Tato species se řadí mezi arthropod-borne infekce. Doposud platí za dominantní cestu přenosu kousnutí komáři (4, 5).

Japonská encefalitida je přenášena zoonózním hmyzím vektorem – především v jihovýchodní Asii. Při epidemickém vzplanutí japonské encefalitidy se u lidí manifestuje přibližně 1–4 % exponovaných osob, u kterých se rozvinou symptomy encefalitidy. V poslední dekádě incidence humánních případů v endemických oblastech dosahovala 50 až 75 tisíc postižených osob ročně. V těchto oblastech je příčinou vysoké specifické mortality, která dosahuje 25–30 %. Po překonání příznaků japonské encefalitidy dlouhodobě přetrvávají neuropsychiatrické symptomy (2, 3, obr. 1).

Až doposud nebylo blíže objasněno, jak může virus japonské encefalitidy přežít v zimním období v chladných oblastech (severní japonský ostrov Hokkaidó) a vyvolávat epizootie v průběhu následujícího roku. V řadě případů se epizootie u prasat vyskytly na stejných chovných farmách jako v předešlém roce, a to i navzdory tomu, že žádné infikované komáři zdroje nebyly v oblasti prokázány. Stejný poznatek byl zaznamenán na Tchaj-wanu (2, 6, 15).

Výzkumný tým z Institutu virologie a imunologie Univerzity v Bernu a veterinární fakulty (Dr. M. Ricklin a prof. A. Summerfield) při experimentální infekci prasat virem japonské encefalitidy prokázal možnost přenosu viru přímým kontaktem z praseta na prase. Výsledky studie byly v únoru 2016 publikovány v časopise *Nature Communications* (1, 2).



Obr. 1 Geografická distribuce viru japonské encefalitidy

Zdroj: CDC, <http://www.cdc.gov/japaneseencephalitis/maps/index.html>

Experimentální i. v. a perorální infekce prasat virem japonské encefalitidy

V experimentu bylo použito bílých prasat SPF chovu (specifický patogen free), obojího pohlaví. K experimentální i. v. infekci byl použit kmen japonské encefalitidy izolovaný od lidí – kmen Nakayama – genotyp 3. Po dvou pasážích na tkáňové kultuře vero buněk byla zvířata infikována dávkou 10^7 TCID₅₀ viru japonské encefalitidy (skupina 12 zvířat). Denně byla zvířatům odebrána krev k izolaci viru a prováděny oronazální výtěry až do 11. dne, kdy byl experiment ukončen. V intervalech 3, 5, 7 a 11 dnů byla prováděna izolace a kvantifikace viru a odebrány vzorky orgánů na histopatologické vyšetření (lymfatické uzliny, tonzily, slezina, tymus, játra) a vzorky mozkové tkáně. Vyšetření protilátek bylo prováděno za pomoci virus-neutralizačního testu (2).

Nejvyšší hodnoty viremie byly zaznamenány první den (RNA virus 10 000 RNA/U/ml). Jednotka RNA/U představuje 1 TCID₅₀ množství viru. V oronazálním sekretu prasat byl izolován virus – virová RNA až do konce pokusu.

Nejvýznamnější tropismus viru byl zaznamenán v tkáních CNS a v sekundární lymfatické tkáni tonzil.

Diskuse

V posledních dvou dekádách se vektorem přenášené virové infekce začaly častěji objevovat v Evropě. U komárů rodu *Culex pipiens* byl v Itálii prokázán virus japonské encefalitidy již v roce 2012. V současné době je výskyt species komárů rodu *Culex* a *Aedes*, která mohou přenášet japonskou encefalitidu, zaznamenáván častěji v jižní Evropě. Při nárůstu chovů prasat na chovných farmách v EU může zavlečení viru japonské encefalitidy do chovů způsobit rozsáhlé zdravotní následky a ekonomické ztráty. Prasata spolu s vodními ptáky jsou v endemických oblastech považována za významný rezervoár viru (9, 10).

Po i. v. a oronazální infekci prasata vykazovala vysokou teplotu (až 41 °C po dobu 3 až 5 dnů). Viremie byla spojena se ztrátou chuti a poklesem pohybové aktivity. Virus rychle pronikal do CNS a byl průběžně prokazován v různých částech

Austrálie	Bangladéš
Brunej	Barma
Kambodža	Čína
Guam	Indie
Indonésie	Japonsko
Laos	Malajsie
Nepál	Severní Korea
Pákistán	Papua-Nová Guinea
Filipíny	Rusko
Saipan	Singapur
Jižní Korea	Srí Lanka
Tchaj-wan	Thajsko
Východní Timor	Vietnam

Tab. 1 Země, ve kterých byl identifikován virus japonské encefalitidy

mozku. Proliferace v sekundární lymfatické tkáni tonzil svědčí o přetrvávajícím pomnožování viru.

Autoři zaznamenali histologické změny v CNS a v sekundární lymfatické tkáni, především v tonzylách. V mozkové tkáni našli typické léze virové meningoencefalitidy s lymfohistiocytickým perivaskulárním infiltrátem v šedé hmotě, tvorbu gliálních uzlíků, neuronální degenerace a nekrózy (léze od třetího dne infekce). Výsledky jsou v souladu s poznatky jiných autorů (5, 6, 7).

Serokonverze neutralizačních protilátek byla zaznamenána již třetí den. V době ukončení experimentu i nadále přetrvávala viremie i za přítomnosti neutralizačních protilátek. Nebyla blíže studována doba perzistence viru japonské encefalitidy. Imunitní systém infikovaných prasat reaguje efektivně a rychle. V průběhu jednoho týdne dochází k tvorbě protilátek ve stejných titrech jako po aktivní imunizaci prasat vakcínou (2).

Průběžně jsou publikovány zprávy o šíření flavivirů přenášených moskyty a komáry do mírného pásma Evropy (3, 9, 10, 12).

V ekologii viru japonské encefalitidy se uplatňují jako rezervoár vodní ptactvo, cirkulující komáři rodu *Culex* a prasata. Narůstání incidence japonské encefalitidy u lidí v jihovýchodní Asii je spojováno s vyšší cirkulací viru u prasat, která slouží jako amplifikační hostitel. V endemických

oblastech Asie se v rurálním cyklu chovu prasat a pěstování rýže významně uplatňuje intenzivní šíření viru v komerčních chovech (2).

Doposud v Evropě byla japonská encefalitida diagnostikována pouze u osob cestujících do oblastí Asie. Po návratu z Asie však zatím nedošlo k dalšímu šíření infekce (1, 9).

Závěry

Virus japonské encefalitidy u lidí i zvířat vyvolává závažnou virovou encefalitidu v endemických oblastech Asie a Indie. Má komplexní ekologii, na které se účastní vodní ptactvo a komáři. V ekologii viru svou roli hrají i prasata, která slouží jako amplifikační rezervoár.

Experimentální výsledky prokázaly, že po intravenózní infekci virem japonské encefalitidy zvířata vylučují virus slinami po dobu několika dnů. Zvířata jsou vnímavá i na intranazální a perorální infekci nízkou dávkou viru. Podobně jako u lidí, tak i u zvířat potvrdily, že virus vyvolává v CNS zánětlivé změny různé intenzity. Nejvyšší hodnoty proliferace viru byly zachyceny v tonzylách zvířat, které lze prokázat po dobu několika týdnů až měsíců – především v případech oslabení imunitního systému zvířat jinou infekcí.

Při všech způsobech infekce prasat hraje významnou roli lymfatický systém tonzil. Po inokulaci virus dlouhodobě perzistuje v tonzilární tkáni, nejméně po dobu 25 dnů, a to i v případě přítomnosti vysokého titru neutralizačních protilátek.

Virus japonské encefalitidy se může šířit nejen transmisí bodavým hmyzem – komáry, ale podle výsledků experimentů i přímým kontaktem ze zvířete na zvíře. Virus může dlouhodobě cirkulovat v populaci prasat bez aktivního přenosu komáry. Předpokládá se možnost šíření viru i v oblastech mírného klimatu. To představuje vyšší riziko přenosu na lidi. V rámci specifické profylaxe existuje vhodná vakcinace jak u lidí, tak i u zvířat.

Literatura

1. ProMED mail post. Japanese encephalitis, Animal reservoir: Porcine, direct transmission. ProMED-Mail 2016. Accessed 23 February 2016.
2. Ricklin ME., Garcia-Nicolas O., Brechbühl D. et al. Japanese encephalitis virus transmission in experimentally

infected pigs. *Vet Res* (2016) 47:34, DOI 10.1186/s13567-016-0319-z.

3. Van den Hurk AF, Ritchie SA, Mackenzie JS Ecology and geographical expansion of Japanese encephalitis virus. *Annu Rev Entomol.* 2009;54:17-35.

4. Endy TP, Nisalak A. Japanese encephalitis virus: ecology and epidemiology. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2002;267:11-48.

5. Takashima I, Watanabe T, Ouchi N, Hashimoto N. Ecological studies of Japanese encephalitis virus in Hokkaido: interepidemic outbreaks of swine abortion and evidence for the virus to overwinter locally. *Am J Trop Med Hy.* 1988;38:420-7.

6. Yamada M, Nakamura K, Yoshii M, Kaku Y. Nonsuppurative encephalitis in piglets after experimental inoculation of Japanese encephalitis flavivirus isolated from pigs. *Vet Pathol.* 2004;41:62-7.

7. Yamada M, Nakamura K, Yoshii M, Kaku Y, Narita M. Brain lesions induced by experimental intranasal infection of Japanese encephalitis virus in piglets. *J Comp Pathol.* 2009;141:156-62.

8. Mackenzie JS, Gubler DJ, Petersen LR. Emerging flaviviruses: the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and Dengue viruses. *Nat Med.* 2004;10:S98-109.

9. Ravanini P, Huhtamo E, Ilaria V, Crobu MG, Nicosia AM, Servino L, et al. Japanese encephalitis virus RNA detected in *Culex pipiens* mosquitoes in Italy. *Euro Surveill.* 2012;17:20221.

10. Platonov A, Rossi G, Karan L, Mironov K, Busani L, Rezza G. Does the Japanese encephalitis virus (JEV) represent a threat for human health in Europe? Detection of JEV RNA sequences in birds collected in Italy *Euro Surveill.* 2012;17:20241.

11. Williams DT, Daniels PW, Lunt RA, Wand LF, Newberry KM, Mackenzie JS. Experimental infection of pigs with Japanese encephalitis virus and closely related Australian flaviviruses. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;65:379-87.

12. Suen WW, Prow NA, Hall RA, Bielefeldt-Ohmann H. Mechanism of West Nile virus neuroinvasion: a critical appraisal. *Viruses.* 2014;6:2796-2825.

13. Rosen L, Lien JC, Lu LC. A longitudinal study of the prevalence of Japanese encephalitis virus in adult and larval *Culex tritaeniorhynchus* mosquitoes in Northern Taiwan. *Am J Trop Med Hyg.* 1989;40:557-560.

prof. MUDr. Miroslav Šplíno, DrSc.

Katedra epidemiologie

Fakulta vojenského zdravotnictví

Třebešská 1575

500 01 Hradec Králové

e-mail: miroslav.splino@unob.cz

Virová hepatitida E (VHE)

Viral hepatitis E (VHE)

Ing. Hana Střítecká, Ph.D., doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.

Katedra epidemiologie, FVZ UO, Hradec Králové

Vakcinologie 2016;10(3):132–134

Každoročně je hlášeno okolo dvaceti milionů infekcí hepatitidou E, z toho přibližně tři miliony patří mezi symptomatická onemocnění a takřka šedesát tisíc úmrtí je s hepatitidou E spojováno. První zaznamenaná velká epidemie proběhla v roce 1953, a to v Novém Dillí, kdy došlo k nákaze přibližně 30 000 lidí z fekálně kontaminovaného vodního zdroje. Další významná epidemie se udála v Číně, v letech 1986–1988, kdy bylo nakaženo více než 120 000 lidí (1).

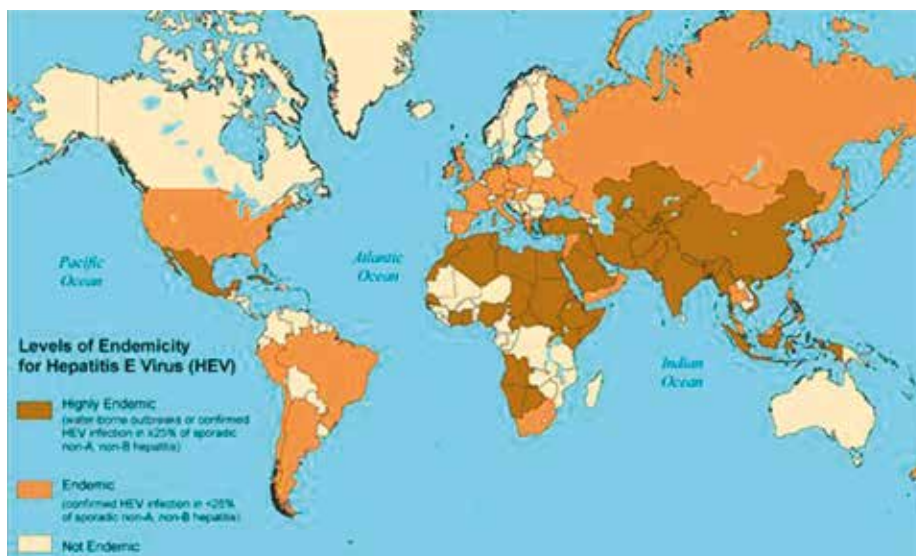
Hepatitida E je závažným virovým onemocněním, které se vyskytuje celosvětově (obr. 1), s maximální prevalencí endemického výskytu v Latinské Americe, Africe, Asii a na Středním východě (2).

Nejčastějším obdobím výskytu viru v tropických zeměpisných šířkách je období dešťů (kvůli kontaminaci vody fekáliemi). Problém se nevyhýbá ani Evropě (3).

Epidemiologie

V posledních letech se v České republice začalo objevovat mnoho případů VHE, které nelze přičíst importům z endemických oblastí, naopak velmi pravděpodobně pocházejí z domácích zdrojů. V České republice bylo diagnostikováno např. v roce 2014 celkem 299 případů akutní hepatitidy, to představuje 2,8 případů na 100 000 obyvatel (4). V Královéhradeckém kraji pak bylo zjištěno 29 pacientů, v roce 2015 bylo v tomto kraji zachyceno případů 26. U nás je v poslední době nákaza přičítána hlavně konzumaci špatně tepelně upraveného masa (jde převážně o vepřové z domácích zabijaček, v obchodní síti pak nejčastěji o metský salám nebo čajovou paštiku, stejně jako nedostatečně zpracovanou zvěřinu typu kančího, jeleního). Promořenost VHE v chovech prasat se u nás pohybuje okolo 37 %. U postižených zvířat nevyvolává virus hepatitidy E klinické onemocnění. Přitom stačí tepelná úprava po dobu dvaceti minut a teplotě minimálně 70 °C. Co se týče importovaných nálezů do ČR, pohybují se každoročně v jednotkách případů (8–10) (4, 5).

Fekálně orální cesta je tedy klasickou cestou přenosu viru. Obdobně se lze nakazit



Obr. 1 Výskyt VHE ve světě, s rozlišením distribuce viru podle charakteru endemicity (2)

kontaminovanými produkty z infikovaných zvířat, transfuzí infikovaných krevních produktů a je znám vertikální přenos z těhotné ženy na plod, a to již intrauterinně při viremii u matky, možný je i přenos ascendentní (ze stolice, přes porodní cesty na plod) (6, 7).

Epidemiologie výskytu VHE ve vyspělých zemích není dosud zcela objasněna. Protilátky proti VHE genotypu 3 a 4 byly nalezeny například u koček, psů, makaků, koní, myši, domácích i divokých prasat, vysoké zvěře nebo škeblí. V chovech prasat v rozvojových i vyspělých zemích byla prokázána vysoká séroprevalence anti-HEV. Virus se našel také v odpadních vodách, v kejďe, která se používá jako hnojivo na pole, v čistírnách odpadních vod, na jatkách. Z Japonska, Nizozemska a USA byly hlášeny případy nákazy po konzumaci nedostatečně tepelně upravených vepřových jater. Ve vyspělých zemích jsou zaznamenány i případy, kdy se prokázala VHE jako nemoc z povolání – ve Španělsku byl nakažen VHE dělník na jatkách zřejmě prostřednictvím jateční odpadní vody. Způsoby nákazy ve vyspělých zemích můžeme dělit na prokázané (profesionální expozice veterinářů, chovatelů prasat, prodejců vepřového

masa), suspektní (konzumace nedostatečně tepelně upraveného masa, transfuze krve) a na možné cesty přenosu (omývání plodin, pití kontaminované vody, expozice jiným savcům) (7).

Průběh onemocnění je často anikterický, nicméně u těhotných žen může vyvolat potraty (nejnebezpečnější je období třetího trimestru). Nemoc může přejít do chronicity, která bývá často komplikována např. cirhózou jater (8).

Původce nákazy a průběh infekce

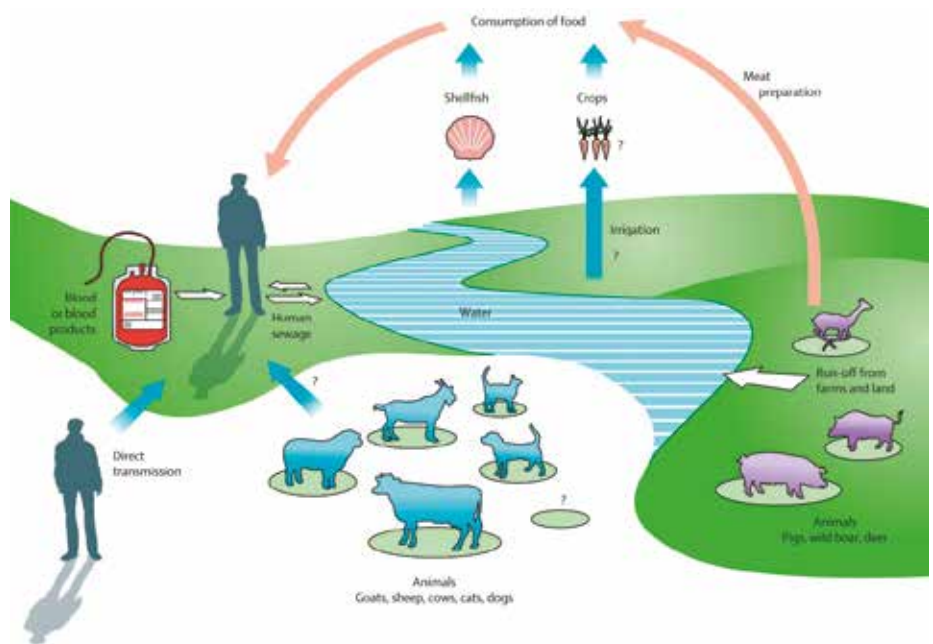
Hepatitidu E vyvolává jednořetězcový (ss) RNA virus z čeledi *Hepeviridae*, rod *Hepevirus*, který dlouhodobě přežívá a úspěšně kontaminuje v zevním prostředí především vodu. Jedná se o neobalený virus, který se vyskytuje v pěti genotypech. Pátý genotyp je ptačí a dosud nebyl prokázán jeho přenos na člověka. Genotypy 1 a 2 jsou výhradně lidské, silně virulentní a přenos infekce je fekálně orální (často kontaminovanou pitnou vodou). Oba dva nacházíme hlavně v rozvojových zemích Asie, Afriky a Jižní Ameriky. Genotypy 3, 4 jsou lidské i zvířecí a jejich přenos se děje prostřednictvím požití nedostatečně tepelně upraveného vepřového

masa nebo zvěřiny. Genotyp 3 je rozšířen naopak ve vyspělých zemích amerického i evropského kontinentu, stejně jako v Japonsku nebo na Novém Zélandu. Genotyp 4 byl izolován v industrializovaných oblastech Číny, Japonska a Tchaj-wanu (9).

Rezervoárem viru hepatitidy E je nemocný člověk, za další rezervoáry jsou považovány některé druhy opic, včetně šimpanzů, stejně jako vepří. Byly provedeny sérologické studie, které zaznamenaly titry protilátek jak u šimpanzů, tak u dalších živočišných druhů (1, 7).

Inkubační doba VHE je 30–40 dnů. Doba nakažlivosti není známa. Klinický průběh akutní virové hepatitidy E bývá většinou těžší a vleklejší, než je tomu při infekci virové hepatitidy A. Není známo, zda dochází po prodělané infekci VHE k získání celoživotní imunity, ale vyskytují se názory, že opakované infekce jsou možné a mají těžší průběh než primoinfekce. K typickým projevům onemocnění patří ikterus, který je popisován až u 85 % případů (2).

Jednou z hlavních zásad prevence by měl být přísun nezávadné nekontaminované pitné vody a správné nakládání s odpadní vodou. Vzhledem k tomu, že je virová hepatitida E původcem značné nemocnosti v rozvojovém světě, klíčovými preventivními opatřeními by bylo zahájení vakcinace účinnou vakcínou (10).



Obr. 2 Zdroje a cesty přenosu infekce virem hepatitidy E (Kamar N., et al., Lancet 2012, 379: 2477-88)

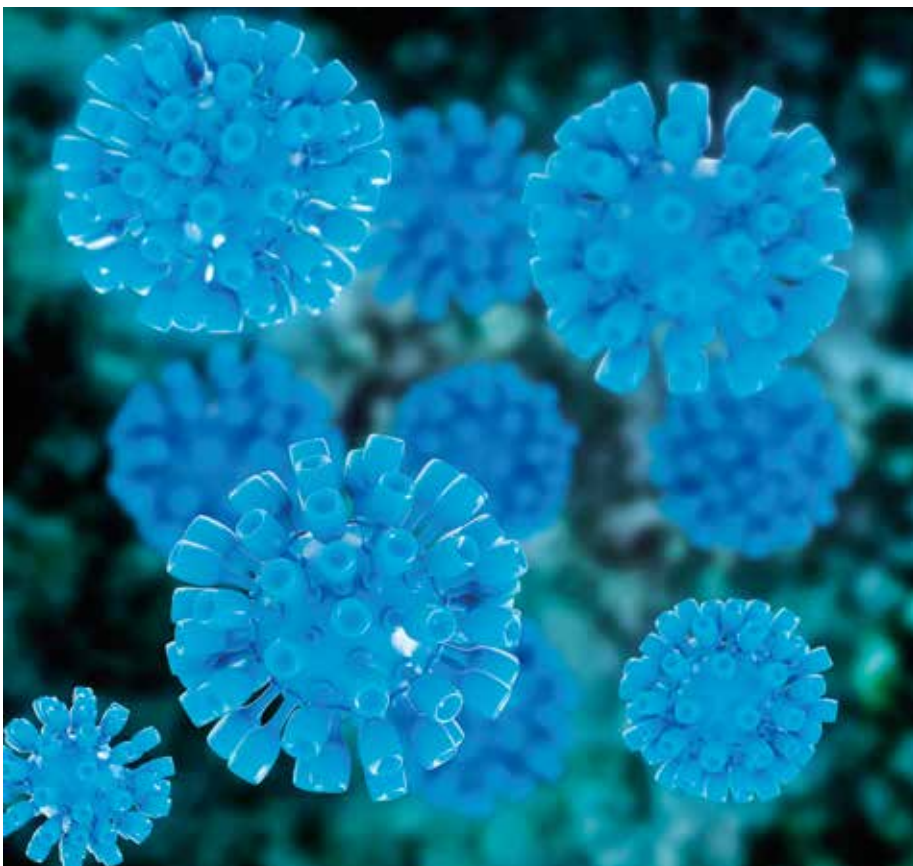
Možnosti vakcinace

Zhang a spol. publikovali v roce 2002 (11) výsledky testování vakcíny založené na rekombinantním proteinu z ORF2 exprimovaném v bakulovirovém systému. Takto připravený protein se samovolně uspořádal do VLP částic. Vakcínou byla imunizována skupina primátů

experimentálně infikovaných různými kmeny VHE. V jejich séru byly prokázány HEV specifické protilátky IgG, IgA a IgM. Bohužel vakcína nezabránila infekci HEV u experimentálních zvířat, pouze omezila vznik klinických příznaků HEV infekce.

Rekombinantní vakcíny jsou vysoce imunogenní – očkované opice byly odolné vůči HEV i po šesti měsících, v některých případech i po roce (11). R. H. Purcell konstruoval vakcínu proti HEV obsahující zkrácenou formu rekombinantního kapsidového proteinu o velikosti 56 kDa (7). Tato vakcína zabránila manifestaci klinických příznaků HEV u rizikové skupiny 1794 nepálských vojáků. Účinnost vakcíny dosahovala 95,5 % po aplikaci třetí dávky. Po podání pouze jedné dávky onemocněli 4 testovaní vojáci. Testování, u kterých byla aplikována víc než jedna dávka vakcíny, si vytvořili specifické HEV protilátky. Pro některé nejasnosti GSK další vývoj této vakcíny pozastavila a výsledky studií byly publikovány až tři roky po jejich ukončení.

Zhang a spol., 2015 popsali výsledky zhruba pětileté studie, která proběhla na skupině zdravých dospělých ve věku od 16 do 65 let. Obdrželi celkem tři dávky vakcíny proti hepatitidě E – Hecolin nebo vakcíně proti hepatitidě B (kontrolní skupina). V obou skupinách bylo po 56 302 jedincích. Vakcíny byly podány v čase 0, 1 a 6 měsíců a 19 měsíců byli sledováni z hlediska účinnosti, imunogenicity a bezpečnosti vakcín. Tato vakcína je v pořadí třetí vyvíjenou látkou proti HVE v laboratořích GSK a Xiamen Innovax Biotech. Všechny zmiňované vakcíny byly konstruovány jako rekombinantní, první dvě byly vyvíjeny jen proti prvnímu genotypu VHE.



Obr. 3 3D model viru hepatitidy

Výsledky obvykle sledovaných parametrů jsou více než povzbudivé.

Další opatření

Světová zdravotnická organizace (WHO) uvádí několik základních preventivních úkonů, které v důsledku stále neexistující světově aplikované vakcíny, neztrácejí na důležitosti. V první řadě kvůli transmisí je nutné mít zajištěny zdroje pitné vody na příslušné hygienické úrovni, obdobně jako systém sanitárního odpadu. Individuální opatření se pak týkají hygienické praxe, jako je mytí rukou bezpečnou vodou, specificky před přípravou a podáváním jídla, v rizikových oblastech vynechat přidávání ledu z neznámé vody do pití a aplikovat detailně pravidla bezpečného zacházení s potravinami dle WHO.

Literatura

1. Kasorndorkbua C, Guenette DK, Huang FF, Thomas PJ, Meng XJ, Halbur PG. Routes of transmission of swine hepatitis E virus in pigs. *Journal of Clinical Microbiology*. 2004;42:5047-5052.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Available from: www.cdc.gov
3. Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Reviews in Medical Virology*. 2006;16:5-36.
4. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Available from: www.szu.cz/publikace/zpravy-epidemiologie-a-mikrobiologie
5. Vašíčková, P, Psikal I, Widen F, Smítalová R, Bendová J, Pavlík I et al. Detection and genetic characterisation of Hepatitis E virus in Czech pig production herds. *Research of Veterinary Science*. 2009;87:143-8.
6. Okamoto H. Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Virus Research*. 2007; 127:216-28.
7. Mushahwar IK. Hepatitis E virus: molecular virology, clinical features, diagnosis, transmission, epidemiology, and prevention. *Journal of Medical Virology*. 2008;80: 646-58.
8. Patra S, Kumar A, Trivedi SS, Puri M, Sarin SK. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Annals of Internal Medicine*. 2007;147: 28-33.
9. Emerson SU, Nguyen H, Graff J, Stephany DA, Brockington A, Purcell RH. In vitro replication of hepatitis E virus (HEV) genomes and of an HEV replicon expressing green fluorescent protein. *Journal of Virology*. 2004;78: 4838-46.
10. World Health Organization. Available from: www.who.int
11. Zhang M, Emerson SU, Nguyen H, Engle R, Govindarajan S, Blackwelder WC et al. Recombinant vaccine against hepatitis E: duration of protective immunity in rhesus macaques. *Vaccine*. 2002;20: 3285-91.

doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.

Katedra epidemiologie
Fakulta vojenského zdravotnictví
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
Tel.: 605 576 278
e-mail: vanda.bostikova@pmfhk.cz

Doporučení ČVS pro očkování těhotných žen proti pertusi v České republice doplnění Národní strategie očkování proti pertusi z 8. prosince 2015

Official statement of the Czech Society of Vaccinology regarding vaccination of pregnant women against pertussis from 8th December 2015

Vakcinologie 2016;10(3):135–136

Pertuse (černý kašel) je akutní bakteriální infekční onemocnění vyvolané *Bordetella pertussis*. Jedná se o vysoce infekční, striktně interhumánní, přenosné onemocnění. Od 80. let dvacátého století narůstá v rozvinutých státech nemocnost pertusí ve všech věkových skupinách. Se vzrůstající nemocností dospívajících a dospělých se zvyšuje riziko onemocnění nejmenších dětí. Onemocnění pertusí je nejrizikovější pro neočkované nebo neúplně očkované malé děti vzhledem k možnému rozvoji závažných komplikací i případnému úmrtí.

Data o pertusi v České republice ukazují dlouhodobě vzestupný trend onemocnění. V roce 2014 dosáhla celková nemocnost hlášených nemocných pertusí 23,98/100 000 obyvatel (2521 případů). Obdobná situace v počtech hlášených případů nebyla zaznamenána od roku 1963.

Nárůst hlášených případů pertuse v populaci je spojen se zvýšenou nemocností nejmenších dětí, včetně hospitalizace a komplikací spojených s onemocněním.

Hlavním cílem očkování v těhotenství je chránit nejmenší děti prostřednictvím posílení transplacentálního přenosu specifických mateřských protilátek na plod a do mateřského mléka.

Dostatečná hladina mateřských protilátek je považována za nejdůležitější faktor ochrany před onemocněním u novorozenců a kojenců do doby, než u nich bude zahájeno očkování. Většina žen fertálního věku byla v dětství proti pertusi očkována, nicméně očkování ani prodělané onemocnění neposkytuje celoživotní ani dlouhodobou ochranu. Očkování v posledním trimestru těhotenství proti pertusi dočasně zvýší ochranné mateřské protilátky, které přechází od matky přes placentu jejímu nenarozenému dítěti. K přestupu mateřských protilátek dochází po 30. týdnu těhotenství a při očkování v průběhu třetího trimestru těhotenství dochází k přenosu nejvyšších koncentrací mateřských protilátek. Přenesené mateřské protilátky pasivně chrání dítě v prvních 2–3 měsících života, než může být očkováno proti pertusi. Při očkování v průběhu těhotenství je dosahováno vyšších hladin specifických protilátek v mateřském mléce než při očkování žen po porodu. Dalším cílem očkování těhotných žen je navození ochrany u samotné ženy a snížení rizika přenosu nákazy na neočkovaného novorozence a kojence. Dosud nebylo prokázáno zvýšené riziko vedlejších reakcí po vakcinaci u těhotných žen ve třetím trimestru a ani u jejich dětí.

Doporučení pro těhotné ženy

Těhotné ženy je doporučeno očkovat jednou dávkou kombinované vakcíny proti pertusi, difterii a tetanu (Tdap, vakcína s tetanickým toxoidem, se sníženým množstvím difterického toxoidu a acelulární pertusovou složkou) během těhotenství, ideálně v třetím trimestru, mezi 28. a 36. týdnem těhotenství.

Ženám, které nebyly očkovány v těhotenství proti pertusi, je doporučeno podání jedné dávky Tdap vakcíny ihned po porodu, aby se minimalizovalo riziko přenosu onemocnění na novorozence.

Registrované očkovací látky pro očkování těhotných žen

*Adacel, Boostrix

Aplikace vakcíny

Vakcína je aplikována intramuskulárně do horní části paže (deltový sval).

Záznam o očkování je nutné provést do těhotenského průkazu a do zdravotní dokumentace ženy vedené u praktického lékaře.

Komentář vakcinologa

Commentary of a vaccinologist

Pertuse je život ohrožující onemocnění, které se může vyskytnout v každém věku. Za život lze onemocnět i více než jedenkrát. Očkování proti pertusi je součástí všech očkovacích kalendářů zemí Evropské unie, s výjimkou Polska všechny státy používají acelulární vakcínu s celkovou aplikací 5–7 dávek v průběhu dětství (6 dávek v ČR).

Díky očkování došlo za posledních 40 let k významnému poklesu výskytu pertuse nejenom v ČR, ale v celé Evropě. Přesto dochází v současném postvakcinačním období k nárůstu incidence a v ČR je epidemiologická situace již stejná, jako byla v 60. letech 20. století. Necelých 80 %

nemocných dětí do 1 roku věku onemocnělo v průběhu prvních 3 měsíců života a 80 % případů pertuse u dětí do 1 roku věku vyžadovalo hospitalizaci. Necelých 50 % dětí onemocnělo ještě před zahájením aplikace první dávky vakcíny proti pertusi. Příčin nárůstu incidence pertuse je zcela jistě více a stále se diskutuje, které to jsou. Určitě svůj podíl má změna patogenity původce, lepší diagnostika, která zachytí také atypické formy onemocnění, dále vakcinací vyvolaná molekulární adaptace/evoluce *B. pertussis*, neznámá interakce *B. pertussis* s *B. parapertussis* a *B. holmesii*, možný vliv přechodu z celobuněčné (wP) na acelulární vakcíny (aP) a v neposlední

řadě také krátkodobost postvakcinační imunity. Účinnost vakcinace není 100% a klesá s časem od poslední dávky vakcíny. Obecně se účinnost aP vakcín na základě studií z 90. let minulého století uvádí mezi 83–90 % (účinnost wP pak 61–89 %). Australská studie z let 2005–2009 ukázala účinnost vakcinace třemi dávkami aplikovanými v kojeneckém věku na úrovni 84 % u kojenců ve věku 6–11 měsíců, ve věku 1–2 let pak pokles na 80 %, ve 2–3 letech na 71 % a ve 3–4 letech věku na 59% účinnost.

V posledních letech je také stále více a více zaznamenáván nárůst pertaktin negativních kmenů původce. Je otázkou, do jaké míry může

tento deficit pertaktinu ovlivnit účinnost vakcín obsahujících pertaktin jako jeden z vakcinálních antigenů. Současně používané vakcíny se tak stávají méně účinnými, než tomu bylo v jejich počátcích. Do doby, než bude vyvinuta nová, třetí generace pertusových vakcín, nám nezbývá nic jiného než důsledně využívat doporučené strategie kontroly pertuse. Mezi ně patří včasné zahájení očkování kojenců, udržení vysoké proočkovatelnosti v rámci primovakcinace dětí, aplikace předškolního a adolescentního boosteru a nově také očkování těhotných žen proti pertusi.

Národní imunizační komise (NIKO) na svém zasedání dne 8. 12. 2015 schválila strategii očkování těhotných žen proti pertusi také v ČR. V řadě zemí Evropy narůstá počet případů výskytu černého kašle u novorozenců a kojenců, kteří ještě nebyli očkovaní. Tento nárůst je pozorován také v České republice a na Slovensku. Mezi nejohroženější věkové kategorie tak napříč Evropou patří děti do 1 roku věku, adolescenti a mladí dospělí. Primovakcinace proti pertusi bývá většinou zahajována ve 2–3 měsíci věku kojence a s dostatečnou protekcí lze počítat až po dokončené primovakcinaci, tedy cca na půl roce života dítěte. Jednou z efektivních možností jak ochránit malé děti, které ještě nejsou vzhledem k věku dostatečně očkované, je očkovat jejich matky během těhotenství. Očkování těhotných žen přináší minimálně dvojí benefit. Jednak vytváří ochranu před černým kašlem u samotné ženy, jednak dochází k přenosu mateřských protilátek na plod a kojence, čímž novorozenec získává ochranu pro období, kdy ještě nemůže být očkován. Cílem očkování těhotných žen je také zajistit přítomnost dostatečného množství specifických protilátek v mateřském mléce. Ochrana kojenců mateřskými protilátkami není dlouhodobá, proto musí být doplněna očkováním kojenců v souladu s očkovacím kalendářem.

Jako neefektivnější se jeví očkování během třetího trimestru těhotenství, v období mezi 28. a 36. týdnem těhotenství. Při očkování v tomto období dochází k přenosu nejvyšších hladin protilátek na plod. K přenosu protilátek dochází také mateřským mlékem při kojení. Očkování v tomto období se ukázalo efektivnější než očkování žen po porodu. Sledování a doposud provedené studie potvrdily bezpečnost očkování u těhotných žen a také u jejich narozených dětí.

Ve Velké Británii, kde rutinně očkují těhotné ženy již od roku 2012, zaznamenali pozitivní efekt této strategie na výskyt černého kašle u malých dětí. Ve studii s více než 20 tisíci očkovaných těhotných žen potvrdili bezpečnost tohoto očkování. V porovnání s neočkovanou kontrolní skupinou nezaznamenali žádné vyšší riziko poškození plodu, ohrožení průběhu těhotenství nebo riziko předčasných porodů v porovnání s neočkovanou skupinou těhotných žen (Donegan K et al. *BMJ* 2014;349:g4219). Po zavedení očkování těhotných proočkovatelnost v USA vzrostla z počátečních 18,8 % (rok 2012) na současných 41,7 % (rok 2013). Nejvíce očkovaných žen bylo v třetím trimestru těhotenství. Analyzovaná skupina žen na bezpečnost očkování zahrnovala 53 885 očkovaných těhotných žen a 109 253 neočkovaných těhotných žen jako kontrolu. Ve skupině očkovaných žen nebyl zaznamenán žádný nárůst nežádoucích reakcí po očkování po dobu 42 dnů od očkování. V porovnání s kontrolní neočkovanou skupinou, nebyl u těhotných žen očkovaných po 20. týdně těhotenství zaznamenán vyšší výskyt neurologických poškození, žilních trombóz, nálezů bílkovin v moči, výskyt cukrovky nebo onemocnění srdce. Výskyt embolizací nebo poklesu krevních destiček byl dokonce u očkovaných žen o něco nižší než u neočkovaných kontrol. V této velké skupině očkovaných těhotných žen tak dle publikací autorů nebyl zaznamenán žádný nebezpečný signál v bezpečnosti očkování v průběhu těhotenství.

Že je očkování těhotných žen bezpečné také pro jejich novorozence a kojence, ukazují data publikovaná ze sledování v USA (Keller-Stanislawski B et al. *Vaccine* 2014;32:7057-7064). Velkou diskusí v poslední době vyvolala práce publikovaná v časopise *Science* (Choi GB et al. *Science* 2016;351(6276):933-939), která popisuje výsledky experimentu simulace virové infekce na modelu těhotných myší se sledováním případných vývojových změn mozkové kůry u plodů infikovaných myší. Aby navodili stav podobný infekci, aplikovali těhotným myším syntetickou RNA, která měla imitovat živý virus. Autoři experimentu dospěli k závěru, že virová infekce v průběhu těhotenství může mít vztah k poruše autistického spektra u potomků myší z důvodu poškození vývoje mozkové kůry plodu. Této publikace hned využili odpůrci očkování,

kteří lživě označili výsledky práce jako potvrzení souvislosti očkování těhotných žen s autismem narozených dětí a požadují okamžité zastavení očkování těhotných žen proti pertusi. Není sporu, že imunitní systém fyziologicky i patofyziologicky zasahuje do fungování a struktury CNS. Výsledky experimentu ovšem nelze jednoduše interpretovat v kontextu člověka. Experiment byl proveden na extrémním modelu geneticky upravených myší, disponovaných k rozvoji poškozujícího zánětu mozku. Primárně se používá jako model experimentální autoimunitní encefalopatie a je desítky let studován jako myší „korelát“ k roztroušené skleróze. Dále je nutné také vzít v potaz odlišnosti v materno-fetálním rozhraní mezi člověkem a myší. Imunitní reakce při virové infekci není totožná s imunitní reakcí, ke které dochází po očkování. Proto není možné tvrdit, že to, co způsobí infekce, způsobí také očkování. V publikaci nikde autoři nedospěli k závěru, že by práce naznačovala možnou souvislost očkování a autismu. Práce a její výsledky směřují spíše k možnému vývoji léků proti poruchám autistického spektra, kdy by bylo možné terapeutické ovlivnění T_H17 buněk s aplikací protilátek, které blokují IL-17 u těhotných žen v případech, že onemocní např. virovou infekcí.

Očkování těhotných žen je v současné době preferovanou strategií ochrany kojenců před pertusí. V porovnání s „cocoon“ strategií očkování osob v blízkém kontaktu s novorozenci a kojenci nebo v porovnání se strategií očkování žen po porodu nebo přeočkování v dospělosti, je očkování těhotných žen účinnější a ekonomicky nejvýhodnější metoda prevence pertuse u malých dětí. Ve Velké Británii v období 2012–2015 zemřelo 12 dětí na potvrzenou pertusi. 11 těchto dětí se narodilo neočkovaným matkám. Tyto skutečnosti jenom potvrzují význam očkování těhotných žen proti pertusi, které chrání nejenom novorozence a kojence, ale také samotné matky.

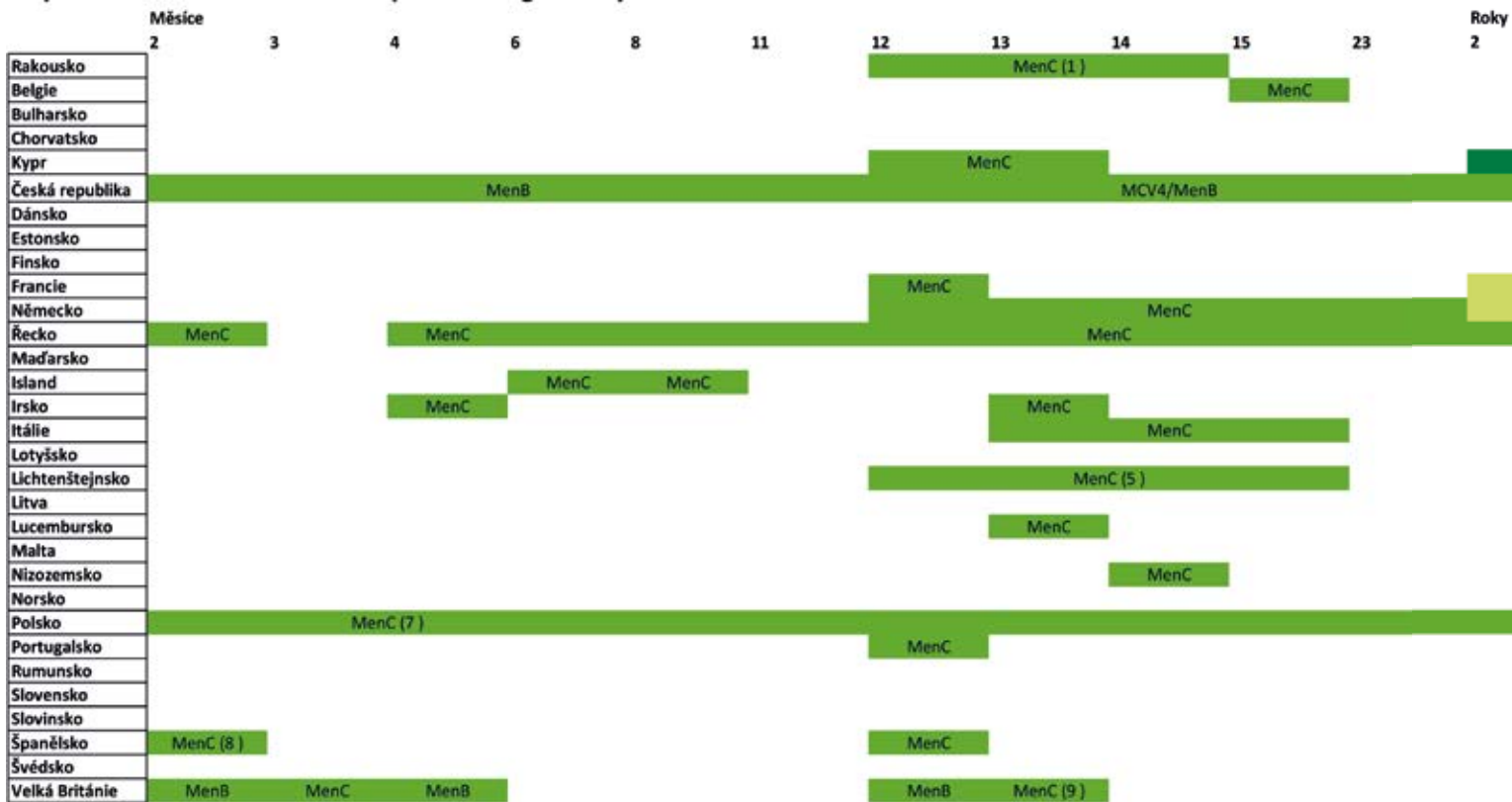
prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.

Katedra epidemiologie
Fakulta vojenského zdravotnictví UO
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
tel.: 973 253 128
e-mail: roman.chlibek@unob.cz

Doporučená imunizační schémata proti meningokokovým onemocněním

Recommended immunisation schedules against meningococcal diseases

Vakcinologie 2016;10(3):138–139



Poznámky:

- 1: Od 12 měsíců, pouze jedna dávka. Primární očkování je možné od 3 měsíců. Konjugovaná kvadrivalentní meningokoková vakcína může být použita rovněž.
- 2: Vakcíny aplikovány pouze ve specifických indikacích.
- 3: 1 dávka do 24 let.
- 4: Pouze pro ty, u nichž nebylo očkování v anamnéze.
- 5: Není součástí základního očkovacího schématu, catch-up možný do 5 let věku.
Adaptováno podle <http://ecdc.europa.eu/en/pages/legalnotice.aspx> k 2016-01-17, 17:34.
- 7: Doporučené, ale ne povinné.
- 8: Pro kompletní informaci o MenC doporučeních navštivte <http://www.msssi.gob.es/profesionales/>

saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenC.pdf

- 9: 1 dávka – Hib/MenC kombinované vakcíny - podána ve 12/13 měsíci.
- 10: Zavedení během akademického roku 2013/14. Dávka má být podána kolem 14 let věku.
- 11: Vakcína nabízena mezi 17 a 25 lety věku těm, kteří vstupují na univerzitu. Podrobnější informace: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/336171/MenC_information_for_healthcare_professionals_V7_.pdf

Adaptováno podle <http://ecdc.europa.eu/en/pages/legalnotice.aspx> 2016-07-12 at 04:42.

■ Všeobecné doporučení

■ Doporučení pro specifické skupiny

■ Catch-up (např. pokud byla předchozí dávka opominuta)



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

Na otázky odpovídal a článek připravil MUDr. Daniel Dražan
praktický lékař pro děti a dorost, Jindřichův Hradec

Vakcinologie 2016;10(3):140-142

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

Otázky týkající se nedodržených intervalů mezi dávkami

Mám v péči 15letou pacientku, která zahájila očkování Silgardem ve svých 13 letech. První dávku dostala v listopadu 2013. Nyní projeví rodiče zájem doočkovat ji. Doporučil byste očkovat úplně znovu, nebo doočkovat ve schématu 2+1, eventuálně 3+1? A proplatí pojišťovna tyto vakcíny, když zahájila očkování mezi 13. a 14. rokem života? (Pozn.: v otázce je chyba, dotaz se týká 2- nebo 3dávkového schématu).

Vzhledem k tomu, že první dávka byla podána ve 13 letech, je možné využít dvou-dávkové schéma, což by znamenalo aplikaci ještě jedné dávky vakcíny. Samozřejmě je možné využít i schéma třídávkové, které by znamenalo aplikaci 2 dávek, mezi kterými by musel být interval nejméně 12 týdnů. Schéma 3+1 (tedy 4 dávky) nepřichází v úvahu. O úhradě by bylo lepší se dohodnout přímo s VZP. Věřím, že ještě jednu dávku uhradí.

Jaký nejdelší interval může být mezi 1. a 2. dávkou vakcín proti HPV u 13.–14. dívky? Eventuálně jak postupovat v následujícím případě: dívka se k aplikaci 2.

dávky Cervarixu dostavila za 14 měsíců od 1. dávky – očkovat 2. dávkou, nebo začít znovu?

Maximální interval není definován. I když se uvádí, že by všechny 3 dávky měly být podány během 1 roku, pokud se to z jakéhokoli důvodu nepovede, aplikují se pouze zbývající dávky. Konkrétně v případě vaší pacientky můžete použít 2dávkové schéma, což znamená co nejdříve jí aplikovat 1 (poslední) dávku vakcíny, nebo 3dávkové schéma, což by znamenalo co nejdříve podat 1 dávku vakcíny a pak ještě další dávku po nejméně 12 týdnech (nebo později).

Obracím se na vás s dotazem ohledně doočkování vakcínou FSME-Immun jun. Pacient absolvoval základní očkování 3 dávkami, poslední v 10/07. Dále na přeočkování nedošlo. Je třeba začínat vakcinací od začátku?

Stačí doplnit chybějící 1 dávku vakcíny. Pokud budete chtít mít jistotu, můžete 1–2 měsíce po aplikaci zkontrolovat hladinu IgG protilátek proti klíšťové encefalitidě. Velmi pravděpodobně vyjdou pozitivní.

Jakou očkovací látku zvolit u dítěte ve věku 6 let 7 měsíců k přeočkování záškrtu, tetanu a černého kašle? Infanrix, či raději Boostrix? V příbalovém letáku Infanrix je uvedeno „mezi 5. a 6. rokem“.

V tomto věku je ještě vhodnější podat Infanrix.

Dítě nar. 2014 absolvovalo neideální očkovací schéma Prevenaru 13 (nemocnost, přechodná změna pobytu). I. – 11. 11. 2014, II. – 16. 4. 2015, III. – 12. 11. 2015. Je vhodné podat IV. dávku?

Pokud nemá dítě žádný rizikový faktor, 4. dávka není indikována.

V péči mám dítě narozené 7/2012. Problematická komunikace při rozpadu rodiny – chybí booster dávka Infanrix Hexa. I. – 30. 10. 2012, II. – 28. 11. 2012, III. – 27. 2. 2013. Vzhledem k aktuálnímu věku 3,5 roku nemohu aplikovat Infanrix Hexa ani Hexacimu, INF-HiB – dle SPC není doporučena aplikace boosteru dávky po 2. roce, Boostrix až od 4 let. Je tedy nutné vyčkat do 4. roku věku?

Při špatném očkování je třeba hledat nejlepší ze špatných možností. Navrhují:

1. co nejdříve Infanrix Hexa a pak standardně Infanrix v 5 letech

2. nebo počkat do 4 let dítěte se suboptimální protekcí a co nejdříve po 4. narozeninách podat poslední Infanrix Hexa (off-label), další Infanrix již nebude třeba. Samozřejmě aplikovat i ostatní vakcíny indikované v tomto věku.

Holčička nar. 29. 12. 2014 byla očkována vakcínou Infanrix Hexa 15. 5. 2015 a 21. 7. 2015. Další dávka nebyla aplikována. Bude platné schéma 2+1, když 6 měsíců po 2. dávce podám dávku třetí (mezi 1. a 2. dávkou nejsou 2 měsíce)

Vhodnější je aplikace 3. dávky co nejdříve a 4. dávky 6 měsíců po 3. dávce.

Otázky týkající se současné aplikace vakcín

Mohu klientovi aplikovat současně vakcínu proti břišnímu tyfu (Typhim) a 2. dávku Havrixu? Odjíždí za 18 dnů do Thajska a má naočkován jen 1x Havrix.

TyphimVi a Havrix je možné aplikovat současně, do jiného aplikačního místa – nejlépe do každého ramene 1 vakcínu.