

*Výskyt příušnic v České republice
v letech 2005–2015*

V ČR JE POZOROVÁN ZVÝŠENÝ VÝSKYT PAROTITIDY V OČKOVANÉ I NEOČKOVANÉ POPULACI

Z OBSAHU

PAROTITIDA STÁLE S NÁMI – KLINICKÉ PROJEVY A DIAGNOSTIKA V OČKOVANÉ A NEOČKOVANÉ POPULACI

Parotitida je považována za benigní virové onemocnění dětského věku, nicméně může být doprovázena řadou komplikací...

KOADMINISTRACE VAKCÍN Z POHLEDU VAKCINOLOGA

Očkování a jím navozená imunita jedince i kolektivu je jedním z neefektivnějších způsobů prevence vzniku a šíření infekčních nemocí v populaci...

SOUČASNÉ MOŽNOSTI PREVENCE PROTI NOVĚ HROZÍCÍM KOMÁRY PŘENÁŠENÝM IMPORTOVANÝM INFEKČNÍM NÁKAZÁM

Koncem 20. století se zdálo, že antibiotika ve spojení se zásadami veřejného zdravotnictví, včetně pravidelného očkování, pošlou většinu infekčních chorob do propadliště dějin...

MALÁRIE - RTS,S VAKCÍNA - DOPORUČENÍ WHO K VYUŽITÍ

Malárie patří mezi nejrozšířenější parazitární infekce světa...

ÚČINNOST OČKOVÁNÍ DOSPĚLÝCH PROTI PNEUMOKOKOVÝM ONEMOCNĚNÍM

K očkování proti pneumokokovým onemocněním jsou pro dospělé k dispozici vakcíny první generace – 23valentní polysacharidová vakcína, registrovaná v roce 1983, a druhé generace – 13valentní konjugovaná vakcína s indikací pro dospělé od roku 2011...



Vakcinologie

Vaccinology

Ročník (Volume) 10, 2016, číslo (Number) 2

Šéfredaktor (Editor-in-Chief)

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

Redakční rada (Editorial Board)

MUDr. Hana 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 Boštíková, 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)

Jindřiška Bláhová

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. Předplatně se automaticky prodlužuje.

Tisk (Printed by)

EUROPRINT a. s.

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

Číslo bylo předáno do tisku 2. 5. 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, kolegové a kolegyně,
letošní zima nezima již dávno odešla do zapomnění a s nadcházejícím jarem jsme se těšili na novou vyhlášku, která by mohla vyřešit například posun druhé dávky vakcíny proti spalničkám do předškolního věku. Jsem překvapen rezistencí poměrně významné části epidemiologů, která je však značně diskutabilní. Myslím si, že v evropském či evropskounijním kontextu jsme s 6měsíčním intervalem společně s Francií, Německem, Lucemburskem a Lichtenštejnskem naprosto minoritní. Všechny ostatní země mají podstatně delší interval mezi oběma dávkami. To, že v těchto dnech probíhá epidemie příušnic u žáků 3. třídy na Pardubicku, je bohužel také realita. Proto si jednoznačně myslím, že posun je naprosto smysluplný. Ani posun neřeší problém dlouhodobé protekce. Zdá se, že menší četnost přirozených impulzů v proočkované populaci nestimuluje dostatečně imunitu z dlouhodobého hlediska, a pravděpodobným řešením v budoucnosti proto může být přidání třetí dávky tak, jak je to navrhováno například ve Finsku.

Ve dnech 9.–12. dubna proběhla v Amsterdamu mezinárodní konference ECCMID, které se zúčastnilo na 11 tisíc účastníků. Na platformě původně čistě mikrobiologické se počala profilovat i vakcinologie a již před dvěma lety vznikla skupina EVASG, která se zabývá exkluzivně očkováním. Je otevřená všem, ovšem limitací je současné členství v ECCMID. K nejzajímavějším sdělením patřilo „Pro a proti v personalizované vakcinologii“. Ukazuje se, že rozdíly věkové, pohlavní či genetické významně ovlivňují imunogenitu i reaktogenitu organismu. Například ženy ve srovnání s muži odpovídají lépe na antigenní stimulaci, ale mají i vyšší reaktogenitu. Proto je logické personifikovat množství aplikovaného antigenu, počet dávek i objem adjuvantních prostředků. Zatím jsme na počátku celého procesu. Zejména v oblasti genetické ještě nevíme, jaký konkrétní význam mají geny ve vakcinologii. Jistě ale v blízké budoucnosti přijde doba, která toto umožní a změní přístup k očkování. Odpůrci se ovšem ozvali už nyní. Považují za naprosto nepřijatelné, aby jim někdo mapoval genom. Tedy zase špatně.

U nás je nyní hitem odpůrců zpochybňování například očkování těhotných proti pertusi. Zvolili strategii sofistikované vědecké publikace, která naprosto nehovoří o očkování, ale možné konsekvence prodělání závažné infekce, o kterých sdělení je, si bez bázně a hany transponovali do očkování a hlasitě vykřikují, že je třeba očkování těhotných zastavit a počkat na vyřešení těchto pochybností. To je poněkud absurdní a určitě se nejedná o *evidence-based* medicínu, za kterou se dnes každý rád schovává.

Zde je však zbytečné tesknit. Vybuodovali jsme si polarizovanou společnost, která již není schopna nalézt kompromisy a vše řeší agresivním, konfrontačním způsobem.

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

EDITORIAL 55**PŮVODNÍ PRÁCE (ORIGINAL PAPER)**

- Parotitida stále s námi – klinické projevy a diagnostika v očkované a neočkované populaci
 Parotitis still with us – clinics and diagnostics at vaccinated and non-vaccinated population
*MUDr. Dita Smíšková, MUDr. Radomíra Limberková, MUDr. Kristýna Herrmannová, MUDr. Martina Havlíčková, CSc.,
 MUDr. Simona Arientová, Ph.D., doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.* 59

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEW)

- Koadministrace vakcín z pohledu vakcinologa
 Co-administration of vaccines from a vaccinologist's point of view
*MUDr. Lenka Hobzová, prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc., Mgr. Radek Sleha, MUDr. Šárka Rumlarová,
 Mgr. Rudolf Kukla* 65
- Účinnost očkování dospělých proti pneumokokovým onemocněním
 Efficacy of pneumococcal vaccines in adults
prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D., doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D., MUDr. Renáta Šošovičková. 73

MINIREVIEW

- Současné možnosti prevence proti nově hrozcím komáry přenášeným importovaným infekčním nákazám
 Current possibilities for prevention against newly threatening mosquito-borne imported infectious diseases
*doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D., MUDr. Lenka Hobzová, Mgr. Markéta Pasdiorová, PharmDr. Jan Marek, Ph.D.,
 MUDr. Petr Prášil, Ph.D., doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc., Mgr. Radek Sleha, Ph.D., prof. Ing. Kamil Kuča, Ph.D.,
 prof. MUDr. Pavel Boštík, Ph.D.* 85

AKTUALITY (CURRENT NEWS)

- Malárie – RTS,S vakcína – doporučení WHO k využití
 Malaria – RTS,S vaccine, WHO recommendations for use
prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc., prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D. 89

ZE ZAHRANIČNÍ LITERATURY (FROM FOREIGN LITERATURE)

- Potřeba vakcíny proti Zika viru pro těhotné ženy
 The need of Zika virus vaccine for pregnant women
*doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D., prof. Ing. Kamil Kuča, Ph.D., Mgr. Radek Sleha, Mgr. Markéta Pasdiorová,
 PharmDr. Jan Marek, Ph.D., prof. MUDr. Pavel Boštík, Ph.D.* 91

DOPORUČENÍ A STANOVISKA (RECOMMENDATIONS AND STANDPOINTS)

- Doporučený postup České vakcinologické společnosti pro prevenci a očkování proti klíšťové encefalitidě
 + Komentář vakcinologa a epidemiologa
 Recommendation of Czech Society of Vaccinology for prevention and vaccination against tick-born encephalitis
 + Epidemiologist's and vaccinologist's point of view 96

ZPRÁVY, RECENZE, INFORMACE (NEWS, REVIEW, INFORMATION)

- VII. slovenský vakcinologický kongres
 7th Slovakian Congress of Vaccinology
doc. MUDr. Zuzana Krišťůfková 99
- Zápis ze zasedání NIKO ze dne 9. 2. 2016
 The minutes from the NIKO meeting on 9th February 2016 101

■	EVROPSKÁ IMUNIZAČNÍ SCHÉMATA (EUROPEAN IMMUNIZATION SCHEDULES)	
	Doporučená imunizační schémata proti pneumokokovým onemocněním Recommended immunization schedules against pneumococcal diseases	
	<i>prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.</i>	104
■	PORADNA (IMMUNIZATION COUNSELLING)	
	<i>MUDr. Daniel Dražan.</i>	106

Parotitida stále s námi – klinické projevy a diagnostika v očkované a neočkované populaci

Parotitis still with us – clinics and diagnostics at vaccinated and non-vaccinated population

MUDr. Dita Smíšková, Ph.D.^{1,2}, MUDr. Radomíra Limberková³, MUDr. Kristýna Herrmannová¹, MUDr. Martina Havlíčková, CSc.³, MUDr. Simona Arientová, Ph.D.⁴, doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.¹

¹2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze, I. infekční klinika

²Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha

³Státní zdravotní ústav, Centrum epidemiologie a mikrobiologie, Praha

⁴Klinika infekčních nemocí 1. LF UK a ÚVN, Praha

Souhrn:

Cíl práce. I přes vysokou proočkovanosť je v posledních letech v České republice pozorován zvýšený výskyt onemocnění příušnicemi v neočkované i očkované populaci. Důvodem je pravděpodobně vyvanutí imunity po očkování. Cílem této prospektivní studie bylo zhodnocení klinických projevů nemoci a jejích případných komplikací v očkované a neočkované populaci. Hodnocen byl rovněž diagnostický přínos běžných i méně často užívaných laboratorních metod (kultivace viru, PCR-polymerázová řetězová reakce, protilátky IgM, IgA, IgG).

Soubor pacientů a metody. U pacientů se suspektní parotitidou byl proveden stěr ze Stenonova vývodu pro přímou diagnostiku viru a odběr séra pro stanovení protilátek. Do studie byli zařazeni pacienti s laboratorně potvrzenou diagnózou. Za laboratorní průkaz infekce byla považována: a) pozitivní kultivace viru nebo PCR ze sekretu ze Stenonova vývodu nebo b) pozitivní IgM a /nebo IgA protilátky v séru nebo c) významný (čtyřnásobný) vzestup hladin IgG protilátek v párových sérech. U těchto pacientů bylo dále provedeno vyšetření krevního obrazu, zánětlivých markerů a pankreatických enzymů. Byla odebrána vakcinační anamnéza a hodnocen klinický průběh onemocnění. Materiál ze stěrů z bukální sliznice byl testován v RT-qPCR (Mumps Virus RT-PCR kit, Shanghai ZJ Bio-Tech Co). Stanovení protilátek IgM, IgG a IgA bylo provedeno soupravami Enzygnost Anti-Mumps/IgM a /IgG, Siemens a Mastazyme IgA, Mast Diagnostica.

Výsledky. Z 83 laboratorně potvrzených případů bylo 41 (49,4 %) pacientů očkováných, 36 (43,4 %) neočkováných, u 6 (7,2 %) se informace o vakcinaci nepodařilo dohledat. Komplikovaný průběh mělo 21 pacientů (25,3 %), více komplikací bylo v neočkované skupině (13; 36,1 % vs. 8, 19,5 %), rozdíl však není statisticky významný ($p = 0,1993$). U očkováných pacientů byly v akutním séru prokázány IgM protilátky pouze u 36,8 %, IgA u 57,9 % pacientů. U neočkováných bylo IgM pozitivních 77,8 %, IgA pozitivních 81,5 %. Hodnota CRP byla zvýšená převážně u pacientů s orchitidou.

Závěr. V současné době nemá populace v České republice dostatečnou kolektivní imunitu a vyšší incidenci parotitidy je nutno očekávat i nadále. Komplikace parotitidy jsou častější v neočkované populaci, nicméně vyskytují se i u nemalého počtu anamnesticky očkováných nemocných. Pro časně laboratorní potvrzení diagnózy zejména u očkováných pacientů je přínosné vyšetření IgA protilátek, které v našem souboru zvýšilo záchytnost onemocnění o téměř 20 %.

Klíčová slova: parotitida, očkování proti parotitidě, orchitida, IgA, IgM protilátky

Summary:

The aim of the study. Despite of the high vaccination coverage an increased incidence of mumps is observed in the Czech Republic, in both unvaccinated and vaccinated population. The reason is probably the waning immunity after vaccination in the second year of life. The aim of this prospective study was to evaluate the clinical manifestations of the disease and its potential complications in vaccinated and unvaccinated groups. We also evaluated the diagnostic benefit of common and less frequently used laboratory methods (viral culture, PCR, IgM, IgA, IgG).

Patients and Methods. In patients with suspicion of mumps the swab of Stenson duct was taken for direct detection of the virus and blood samples for detection of antibodies, blood count, inflammatory markers and pancreatic enzymes. Only laboratory-confirmed cases were included to the study. Vaccination history and clinical course of the disease were evaluated. Material from the swab was tested in RT-qPCR (Mumps Virus RT-PCR kit, Shanghai ZJ Bio-Tech Co.). The levels of IgM, IgG and IgA were tested by kits Enzygnost Anti-Mumps / IgM / IgG, Siemens and Mastazyme IgA, Mast Diagnostica. Laboratory-confirmed cases had a) a positive viral culture or PCR from secretions of Stenson duct, b) a positive IgM and / or IgA antibodies in the serum, c) a significant (four-fold) increase in the levels of IgG antibodies in paired sera.

Results. Of the 83 patients included, 41 (49.4 %) were vaccinated, 36 (43.4 %) unvaccinated, in 6 (7.2 %) the vaccination

status was unknown. Severe course of the disease had 21 patients (25.3 %), more in the unvaccinated group (13; 36.1 % vs 8, 19.5 %), though the difference was not statistically significant ($p = 0.1993$). In vaccinated group only 36.8 % patients had IgM antibodies detected in acute serum, IgA were positive in 57.9 % of patients. In unvaccinated IgM positive were 77.8 %, 81.5 % positive IgA. CRP was elevated primarily in patients with orchitis.

Conclusion. The population in the Czech Republic has not an adequate collective immunity and a higher incidence of mumps has to be expected in the future. Complications of mumps are more common in unvaccinated population, but they occur also in vaccinated group. The test for IgA antibodies is useful in diagnostics of mumps especially in previously vaccinated patients. In our group it increased the detection rate of nearly 20 %.

Key words: parotitis, mumps vaccination, orchitis, detection of IgA, IgM antibodies

Vakcinologie 2016;10(2):59–64

Úvod

Parotitida je považována za benigní virové onemocnění dětského věku, nicméně může být doprovázena řadou komplikací. Vakcinace proti příušnicím byla v České republice (ČR) zavedena celoplošně v roce 1987, na přelomu let 1985/86 byly monovalentní vakcínou očkované 1,5–3leté děti v kolektivech. Výsledkem byl významný pokles incidence onemocnění. V současné době je očkování proti příušnicím prováděno trivalentní vakcínou Priorix, případně tetraivalentní vakcínou Priorix tetra. První dávka je obvykle aplikována v 15. měsíci věku, další za 6–10 měsíců. Po očkování je předpokládána dlouhodobá protekce.

Z důvodů, které zatím nejsou zcela zřejmé, se s parotitidou, na rozdíl od řady jiných povinně vakcinovaných nemocí, setkáváme v posledních letech opět ve vysokých počtech případů. Onemocnění se objevuje nejen u dospělých neočkovaných osob, ale i u očkovaných adolescentů a dětí. Nelze mluvit o epidemiích, které byly typické pro předvakcinační období, probíhaly v 2–5letých cyklech a postihly až desetitisíce osob ročně. Nicméně po výrazném poklesu

incidence v letech těsně po zavedení povinné vakcinace je pozorován od konce 90. let opět zvýšený výskyt onemocnění v pěti- až šestiletých cyklech, čítající až několik tisíc případů ročně (graf 1).

Původcem onemocnění je RNA virus ze skupiny paramyxovirů. Na podkladě fylogenetické analýzy existuje dvanáct určených genotypů příušnicového viru (A-N) vyjma E a M. Vakcinační kmen Jeryl-Lynn, používaný k vakcinaci v ČR, patří ke genotypu A. Nemoc se šíří kapénkami a slinami, ve kterých je virus přítomen již 7 dní před výskytem klinických projevů a dalších 9 dní poté, případně kontaminovanými předměty (1). Lze jej prokázat také v krvi, moči a mateřském mléce, případně v likvoru. Má výraznou glandulotropní a neurotropní aktivitu (2).

Inkubační doba je 14–25 dní. Ve většině případů má onemocnění mírný průběh, který nevyžaduje hospitalizaci. U téměř třetiny osob proběhne asymptomaticky. Klinicky zjevné onemocnění může začínat prodromálními symptomy (cefalea, myalgie, subfebrilie, nauzea), typickým projevem je však jednostranné nebo oboustranné zduření příušních a vzácněji i podjazykových nebo

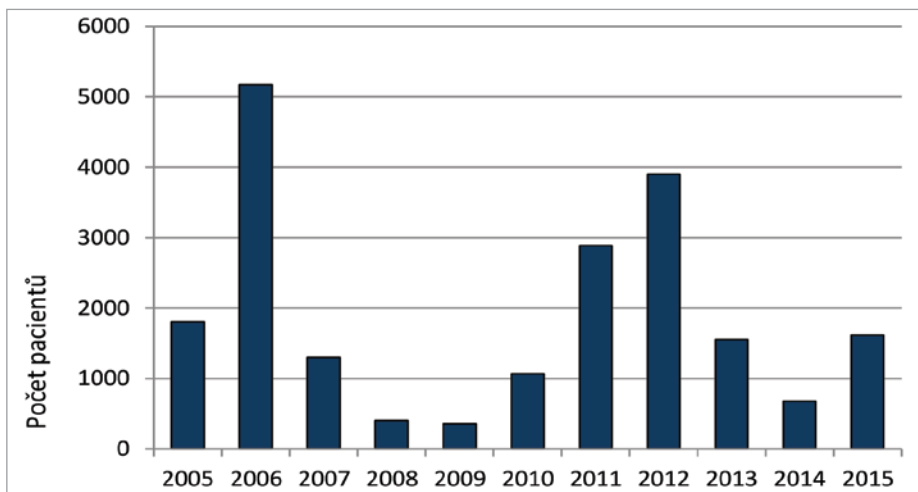
podčelistních slinných žláz. Otok je měkký, těstovitý, bez zarudnutí kůže, bolestivost je variabilní. Na bukalní sliznici v úrovni horních molárů bývá patrné zduření a zarudnutí Stenonova vývodu. Onemocnění se může komplikovat postižením řady dalších orgánů. Velmi častá (až v 50 % případů) je lymfocytární pleocytóza v likvoru, klinické projevy aseptické meningitidy jsou pak pozorovány u téměř 10 % nemocných (3). Encefalitida je vzácná, může však mít trvalé následky, nejčastěji je popisována hluchota. U mužů je častou komplikací jednostranná nebo oboustranná orchitida a epididymitida, u žen pak relativně vzácná ooforitida. Glandulotropismus viru se dále projevuje postižením slinivky, případně štítné žlázy. Popisována je také myokarditida a artritidy.

Standardní diagnostickou metodou je v současné době průkaz IgM protilátek v akutním séru, které však v prvních třech dnech nemoci mohou být negativní. Pacienti, kteří jsou anamnesticky očkovaní, navíc tyto protilátky často nevytvoří vůbec (4, 5). Průkazem akutního onemocnění je také signifikantní vzestup IgG protilátek v párovém séru, obtížné však bývá získání rekonvalescentního vzorku od tou dobou již obvykle zdravého pacienta. K dalším možnostem patří přímá detekce viru ze sekretu Stenonova vývodu. Vyšetření je však časově limitováno, mělo by být provedeno co nejdříve po začátku příznaků, nejpozději 9. den.

Cílem této prospektivní studie bylo zhodnocení klinických projevů nemoci a jejích případných komplikací v očkované a neočkované populaci. Hodnocen byl rovněž diagnostický přínos běžných i méně často užívaných laboratorních metod (kultivace viru, PCR, protilátky IgM, IgA, IgG).

Soubor pacientů a metody

U všech pacientů hospitalizovaných nebo ambulantně vyšetřených na Klinice



Graf 1 Výskyt příušnic v České republice v letech 2005–2015
Zdroj dat: EPIDAT, Státní zdravotní ústav, www.szu.cz

	Celý soubor (N = 83)	Očkování (N = 41)	Neočkovaní (N = 36)	Nejasná vakcinace (N = 6)	Hodnota p *
Průměrný věk/medián	26,6/27	18,9/20	35,4/30	27,5/27	-
Max/min	73/10	25/10	73/18		
Počet mužů (%)	51 (61,4)	28 (68,3)	20 (55,6)	3 (50,0)	-
Počet žen (%)	32 (38,6)	13 (31,7)	16 (44,4)	3 (50,0)	-
Počet dětí** (%)	16 (19,3)	15 (36,6)	1 (2,8)	0	
Počet hospitalizovaných (%)	19 (22,8)	7 (17,1)	12 (33,3)	0	0,1179

*porovnání očkované a neočkované skupiny, **0–18 let

Tab. 1 Základní demografická data a počty hospitalizovaných

infekčních, tropických a parazitárních nemocí Nemocnice Na Bulovce v období dvou let (5/2013–4/2015), kteří měli klinické projevy korelující s epidemickou parotitidou (zduření jedné nebo obou příušních žláz, případně aseptická meningitida s výraznou lymfocytární pleocytózou v likvoru, či orchitida), byl proveden stěr ze Stenonova vývodu pro přímou diagnostiku viru a odběr séra pro stanovení protilátek. Do studie byli zařazeni pacienti s laboratorně potvrzeným onemocněním. U těchto pacientů byly hodnoceny další laboratorní výsledky (krevní obraz, zánětlivé markery a pankreatické enzymy). Byla odebrána vakcinační anamnéza a sledován klinický průběh onemocnění.

Klinické vzorky: Materiál ze stěrů z bukální sliznice byl po izolaci nukleové kyseliny pomocí komerčního izolačního kitu (Invitac RTP DNA/RNA Virus Mini kit), testován v RT-qPCR (Mumps Virus RT-PCR kit, Shanghai ZJ Bio-Tech Co). V obou případech bylo postupováno podle instrukcí výrobce. V případě pozitivního nálezu v RT-qPCR byl proveden izolační pokus na tkáňových kulturách. Pro izolaci viru byly použity Vero buňky (kontinuální linie ledvinných buněk kočkodana zeleného) a jako růstové médium práškové médium pro tkáňové kultury MEM (Gibco) se 2 % bovinního séra pro tkáňové kultury (Bioveta). Po šestidenní kultivaci byla provedena druhá pasáž. Množení viru v napadených buňkách

se projevilo cytopatickým efektem, který byl charakterizován zakulacenými buňkami a tvorbou syncyrií s následnou buněčnou degradací. Identifikace virových izolátů byla provedena pomocí RT-qPCR. Stanovení protilátek IgM, IgG a IgA bylo provedeno soupravami Enzygnost Anti-Mumps/IgM a /IgG, Siemens a Mastazyme IgA, Mast Diagnostika. Za laboratorně potvrzené byly považovány případy, kde byla: a) pozitivní kultivace viru nebo PCR ze sekretu ze Stenonova vývodu nebo b) pozitivní IgM, příp. IgA protilátky v séru nebo c) významný (čtyřnásobný) vzestup hladin IgG protilátek v párových sérech.

Statistické zhodnocení bylo provedeno pomocí Fisherova faktoriálního testu, výsledky byly hodnoceny jako statisticky významné při hodnotě $p < 0,05$.

Výsledky

Do studie bylo zařazeno 83 pacientů s laboratorně prokázanou epidemickou parotitidou. Celkem 41 (49,4 %) bylo očkovaných, 36 (43,4 %) neočkovaných, u 6 (7,2 %) se informace o vakcinaci nepodařilo dohledat. Průměrný věk všech pacientů byl 26,6 let, medián 27 let, v očkované skupině byl průměrný věk výrazně nižší (18,9 vs. 35,4) (tab. 1). U více než pětiny pacientů (19 osob; 22,8 %) si klinický stav vyžádal hospitalizaci. Důvodem byla v 11 případech orchitida, 7x meningitida, jedna pacientka byla hospitalizována pro celkovou alteraci

stavu, ale stav se rychle zlepšil bez dalších komplikací. Dva pacienti s orchitidou byli léčeni ambulantně. Počet hospitalizovaných byl vyšší v neočkované než v očkované skupině (12; 33,3 % vs. 7; 17,1 %), rozdíl však není statisticky významný ($p = 0,1179$). Komplikace byly zaznamenány u 21 pacientů (25,3 %), u 13 se jednalo o orchitidu, u 7 o meningitidu a u jednoho pacienta došlo pravděpodobně k postižení myokardu. Více komplikací bylo v neočkované skupině (13; 36,1 % vs. 8, 19,5 %), rozdíl však není statisticky významný ($p = 0,1993$) (tab. 2).

Porovnáme-li klinický průběh parotitidy u očkovaných a neočkovaných pacientů, nejsou rozdíly v základních klinických projevech (bolest a otok v oblasti příušní žlázy, horečka, artralgie, myalgie, nauzea, zvracení) statisticky významné (tab. 3) Vyšetřované laboratorní hodnoty jsou uvedeny v tabulce 4. Hodnoty CRP (C-reaktivní protein) vyšší nebo rovny 80 mg/l byly zjištěny u 7 (8,4 %) pacientů, častěji ve skupině neočkovaných než očkovaných (13,9 vs. 4,9 %). I zvýšená hodnota leukocytů ($> 10,0 \times 10^9/l$) byla častější u neočkovaných pacientů než u očkovaných (25,0 % vs. 9,7 %). Amyláza v séru byla zvýšená ($> 1,66 \mu\text{kat/l}$) u většiny pacientů, očkovaných i neočkovaných (82,9 %, resp. 83,3 %). Rozdíl mezi těmito laboratorními výsledky nebyl mezi očkovanými a neočkovanými statisticky významný.

	Celý soubor počet (%) (N = 83)	Očkování počet (%) (N = 41)	Neočkovaní počet (%) (N = 36)	Nejasná vakcinace počet (%) (N = 6)	Hodnota p *
komplikace celkem	21 (25,3)	8 (19,5)	13 (36,1)	0	0,1993
orchitida	13 (15,7)	5 (12,2)	8 (22,2)	0	0,361
meningitida	7 (8,4)	3 (7,3)	4 (11,1)	0	0,69
myokarditida	1	0	1	0	-

*porovnání očkované a neočkované skupiny

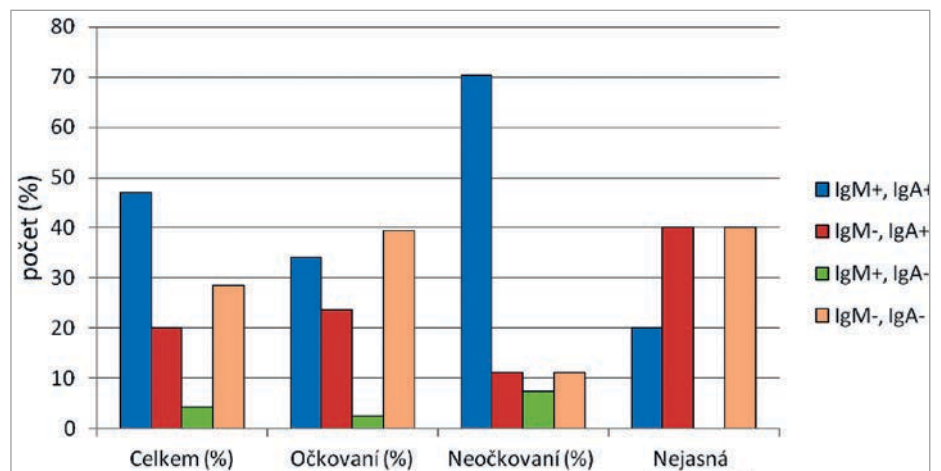
Tab. 2 Komplikace parotitidy

Klinický příznak	Celý soubor počet (%) (N = 83)	Očkování počet (%) (N = 41)	Neočkovaní počet (%) (N = 36)	Nejasná vakcinace počet (N = 6)	Hodnota p *
bolest v oblasti příušní žlázy	74 (89,1)	37 (90,2)	31 (86,1)	6	0,726
otok v oblasti příušní žlázy	77 (92,8)	39 (95,1)	32 (88,9)	6	0,41
oboustranný otok	35 (42,1)	17 (41,5)	16 (44,4)	2	
horečka	49 (59,0)	24 (58,5)	22 (61,1)	3	1
cefalea	26 (31,3)	12 (29,2)	13 (36,1)	1	0,627
meningeální příznaky	7 (8,4)	3 (7,3)	4 (11,1)	0	0,69
artralgie, myalgie	6 (7,2)	3 (7,3)	3 (8,3)	0	1
nauzea, zvracení	14 (16,9)	9 (21,9)	5 (13,9)	0	0,39
otok varlete	13 (15,6)	5 (12,2)	8 (22,2)	0	0,361
tachykardie, dušnost	1	0	1	0	nehodnocen

*porovnání očkové a neočkové skupiny

Tab. 3 Zastoupení jednotlivých klinických projevů

Laboratorně bylo potvrzeno 83 případů epidemické parotitidy, přímý průkaz byl pozitivní u 63 (75,9 %) osob, vyšetření akutního séra potvrdilo infekci u 56 (67,5 %), u 4 pacientů bylo pozitivní až rekonvalescentní sérum. Kompletní diagnostika, tj. přímý i nepřímý průkaz viru, byla provedena u 70 pacientů, ve zbylých 13 případech byl z technických důvodů proveden pouze přímý nebo pouze nepřímý průkaz. Ze 70 pacientů s kompletním vyšetřením bylo 37 očkových, 28 neočkových a 5 s nejasnou vakcinační anamnézou. U 44 pacientů byl pozitivní jak přímý, tak nepřímý průkaz, očkováni i neočkovaní byli zastoupeni přibližně stejně (tab. 5). Celkem 14 osob bylo diagnostikováno pouze přímým průkazem, sérologický nález nespověděl pro akutní infekci, v této skupině jasně převažovali očkováni. U 12 pacientů byl přímý



Graf 2 NRL pro zarděnky, spalničky, parotitidu a parovirus B19.
<http://www.szu.cz/tema/prevence/priusnice>

průkaz viru negativní a pozitivní sérologie, zde naopak převažovali neočkovaní pacienti.

Vyšetření IgM a IgA protilátek v akutním séru bylo provedeno u 70 osob. Z nich bylo 38 očkových, 27 neočkových a u 5 osob

	Celý soubor počet (%) (N = 83)	Očkováni pacienti počet (%) (N = 41)	Neočkovaní pacienti počet (%) (N = 36)	Nejasná vakcinace počet (%) (N = 6)	Hodnota p *	
CRP	nízký (≤ 8 mg/l)	39 (51,8)	23 (56,1)	14 (38,9)	3 (50,0)	0,171
	vysoký (≥ 80 mg/l)	7 (8,4)	2 (4,9)	5 (13,9)	0	0,241
Leukocyty > $10,0 \times 10^9/l$	13 (15,7)	4 (9,7)	9 (25)	0	0,125	
Amyláza > $1,66 \mu\text{kat/l}$	68 (81,2)	34 (82,9)	30 (83,3)	4 (66,6)	1,0	

*porovnání očkové a neočkové skupiny

Tab. 4 Vybrané laboratorní hodnoty

Pozitivní výsledek	Očkovaní počet (%) (N = 37)	Neočkovaní počet (%) (N = 28)	Nejasná vakcinace počet (%) (N = 5)	Celkem počet (%) (N = 70)
přímý průkaz i sérologie	23 (62,2)	17 (60,7)	4 (80,0)	44 (62,9)
pouze přímý průkaz	11 (29,7)	2 (7,1)	1 (20,0)	14 (20,0)
pouze sérologie	3 (8,1)	9 (32,2)	0	12 (17,1)

Tab. 5 Pozitivita diagnostických metod u pacientů s provedeným přímým i nepřímým průkazem viru

byl vakcinační status nejasný. U očkovaných byly IgM protilátky prokázány pouze u 36,8 % a IgA u 57,9 % pacientů. U neočkovaných bylo IgM pozitivních 77,8 % a IgA pozitivních 81,5 % pacientů. Celkem byly IgM protilátky pozitivní u 36 (51,4 %) a IgA u 47 (67,1 %) pacientů. U 20 pacientů (28,6 %), převážně očkovaných, byly v akutním séru pozitivní pouze IgG protilátky. Pozitivita protilátek IgA a IgM je uvedena v grafu 2.

Diskuse

Vysoký výskyt příušnic v ČR je pozorován v opakujících se 5–6letých cyklech již od konce devadesátých let minulého století. Alarmující je vysoký podíl očkované populace mezi nemocnými, v celorepublikových datech přesahující 80 %. V našem sledovaném souboru byl podíl očkovaných o něco menší (49,4 %). S největší pravděpodobností je vysoká nemocnost očkovaných důsledkem postupného slábnutí ochranného účinku očkování (sekundární selhání vakcinace) (5). Podle sérologických přehledů z roku 2013 například ve věkové skupině 10–19 let byly anamnestické protilátky prokázány jen u přibližně třetiny (29,3–42,3 %) vyšetřených osob, zatímco v prvních dvou letech po podání vakcíny (2. a 3. rok života) je séropozitivita více než 80 % (6). V ČR tak zdaleka nejsou dosahovány hodnoty, které by zajistily kolektivní imunitu. Lze tak předpokládat, že zvýšený výskyt parotitidy budeme pozorovat i v dalších letech.

Klinické projevy, které jsme pozorovali v našem souboru pacientů, byly pro toto onemocnění typické a nelišily se mezi očkovanou a neočkovanou skupinou pacientů. Nejčastější byl otok a bolest jedné nebo obou příušních žláz, febrilie byly zaznamenány pouze u necelých 60 % pacientů. Komplikace se v našem souboru vyskytly u 21 pacientů (25,3 %), jednalo se především o menigitidy a orchitidy. Je to více, než uvádí celorepubliková databáze EPIDAT, podle které v letech 2013 a 2014 nepřesahoval počet komplikovaných případů 12 %. Rozdíly jsou však spíše dány menším počtem pacientů v našem souboru

Příušnice – odběr, skladování a transport klinického materiálu

VZORKY PRO SÉROLOGII: srážlivá krev 7–10 ml

optimální doba odběru:

1. vzorek séra (akutní): co nejdříve od podezření na onemocnění příušnicemi (v prvních třech dnech nemusí být IgM protilátky detekovatelné)
2. vzorek séra (rekonvalescentní): za 2 až 3 týdny od odběru akutního vzorku

skladování a transport séra:

do týdne při teplotě +4 °C, dlouhodobě při teplotě –20 °C

VZORKY PRO VIROVOU DETEKCI

Bukálně orální výtěry (sliny)

optimální doba odběru

co nejdříve, nejpozději do 9. dne od nástupu příznaků onemocnění

provedení odběru

30sekundová masáž oblasti kolem Stensenova vývodu příušní žlázy stěr bukální sliznice od horní stoličky k dolní co největší plochou odběrového tamponu zalomení odběrového tamponu do zkumavky se 2 ml standardního virového transportního média (VTM)

zpracování výtěru

nejdříve jednu hodinu od provedení odběru, optimálně do 24 hodin od odběru

skladování a transport

do 24 hodin od odběru při teplotě +4 °C

dlouhodobě optimálně při teplotě –70 °C, při přepravě nesmí rozmrznout (na suchém ledu)

Zdroj: MUDr. Limberková R., SZÚ Praha,

Tab. 6 Doporučení pro odběry klinického materiálu

v porovnání s databází EPIDAT. Vliv má bezpochyby i to, že pacienti s komplikacemi jsou častěji odesíláni na naše pracoviště, zatímco nekomplikované případy zůstávají v péči praktických lékařů. Více komplikací bylo u nás i v EPIDAT zaznamenáno v neočkované skupině. V našem souboru však nebyl rozdíl statisticky významný. Z databáze EPIDAT vyplývá také významný rozdíl mezi počtem orchitid u neočkovaných a očkovaných mužů. V roce 2013 mělo podle EPIDAT orchitidu 30 % neočkovaných a pouze 6 % očkovaných. I v našem souboru bylo více pacientů s orchitidou mezi neočkovanými (22,2 vs. 12,2 %), i když rozdíl nebyl statisticky významný. Roli však hraje i věková skladba těchto dvou skupin.

Mezi očkovanými osobami mužského pohlaví je výrazně vyšší podíl prepubertálních chlapců mladších 15 let, v našem souboru 9 (32,1 %), u kterých jsou orchitidy extrémně vzácné (7). V neočkované skupině nebyl nikdo mladší 15 let. Zajímavé výsledky jsme zaznamenali při hodnocení CRP. U virového onemocnění předpokládáme normální, případně jen lehce zvýšené hladiny tohoto zánětlivého markeru. Přesto byla u 7 pacientů hodnota CRP \geq 80 mg/L, která by svědčila spíše pro bakteriální infekci. V pěti případech se jednalo o pacienty s orchitidou a u všech těchto pacientů byla zahájena antibiotická léčba pro suspekci na bakteriální komplikaci. Elevaci CRP při parotitické orchitidě zmiňují i jiné literární

zdroje. Je uváděna až u 90 % orchitid, ve srovnání s 10 % u meningitidy a pankreatitidy (8). Mechanismus není jasný, k elevaci zánětlivých cytokinů a následně CRP může docházet při drobných nekrotických zárodečného epitelu, způsobených edémem a lymfocytární infiltrací (7, 9). Jestliže elevace CRP souvisí s manifestací parotitické orchitidy, neměla by být podávána antibiotika. Léčba zahrnuje klidový režim, lokální chlazení a nesteroidní antiflogistika. Terapie kortikoidy je v současné době většinou literárních zdrojů spíše odmítána, jako důvod je uváděn vliv na snížení koncentrace testosteronu a naopak zvýšení hladiny folikuly stimulujícího a luteinizačního hormonu, což může prohlubovat testikulární atrofii (1, 10). Jako možnost prevence testikulární atrofie je v literatuře uváděno podání interferonu alfa-2b (11, 12).

V laboratorní diagnostice činí obtíže zejména interpretace sérologických výsledků u očkovaných pacientů. Již bylo opakovaně publikováno, že tito pacienti často netvoří IgM protilátky. Podle našeho sledování měly největší záchytnost přímé metody virové detekce v sekretu ze Stenonova vývodu, především PCR. Nevýhodou však může být cena vyšetření a vyšší nároky na správný odběr, skladování a transport materiálu (13) (tab. 6). V České republice se diagnostika příušnic standardně provádí vyšetřením protilátek z akutního, případně rekonvalescentního séra. Pro klinickou praxi je však optimální získat jednoznačný výsledek již z prvního provedeného vyšetření.

Časně potvrzení diagnózy je důležité také z epidemiologických důvodů (případná izolační opatření). Zde je přínosné doplnit k obvyklému vyšetření (IgM, IgG) ještě průkaz protilátek IgA. Ve sledovaném souboru tato metoda zvýšila záchytnost v akutní fázi o téměř 20 %.

Závěr

Z výsledků sledovaných sérologických přehledů z roku 2013 je zřejmé, že v současné době nemá populace v České republice dostatečnou kolektivní imunitu a vyšší incidenci parotitidy je nutno očekávat i nadále. Komplikace parotitidy jsou častější v neočkované populaci, nicméně vyskytují se i u nemalého počtu anamnesticky očkovaných nemocných. Pro časně laboratorní potvrzení diagnózy zejména u očkovaných pacientů je přínosné vyšetření IgA protilátek, které v našem souboru zvýšilo záchytnost onemocnění o téměř 20 %.

Práce byla podporována grantem IGA MZČR NT 14059-3/2013.

Literatura

1. Hviid A, Rubin S, Muhlemann K. Mumps. *Lancet*. 2008;371(9616):932-44.
2. Krbková L. Příušnice (epidemická parotitida). 1st ed. *Infekční lékařství*, ed. J. Beneš. 2009, Praha: Galén, p.103-105
3. Kimberlin DW, et al. Mumps. 30th ed. *Red Book: 2015*, ed. American Academy of Pediatrics. 2015, Elk Grove Village, IL. p. 564-568.
4. Herrmannová K, Trojáněk M, et al. Nárůst komplikovaných případů parotitidy u dětí a úskalí

interpretace sérologických nálezů. *Vakcinologie*. 2014;8(1):34.

5. Limberkova R, et al. Přínos stanovení protilátek IgA pro laboratorní diagnostiku příušnic ve vysoce proočkované populaci. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2015;64(1): 16-9.

6. Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě, Zdravotní ústav se sídlem v Ústí na Labem, Víceúcelový sérologický přehled. *MZ ČR*. 2013; SZU Praha.

7. Ternavasio-de la Vega HG, et al. Mumps orchitis in the post-vaccine era (1967-2009): a single-center series of 67 patients and review of clinical outcome and trends. *Medicine*. 2010;89(2):96-116.

8. Strati I, Copelovici Y, Selim G. C-reactive protein (Crp) in different clinical forms of mumps infection. *Rev Roum Virol*. 1993;44(3-4):305-6.

9. Niizuma T, et al. Elevated serum C-reactive protein in mumps orchitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(10):971.

10. Lane TM, Hines J. The management of mumps orchitis. *BJU Int*. 2006;97(1):1-2.

11. Erpenbach K, Miller K. Prospective randomized multicenter phase IIB study in patients with mumps orchitis. *Urologe A*. 1992;31(5):317-8.

12. Ku JH, et al. The preventive effect of systemic treatment with interferon-alpha2B for infertility from mumps orchitis. *BJU Int*. 1999;84(7):839-42.

13. Limberková R. Příušnice: příručka pro odběr, skladování a transport klinického materiálu. Available from: <http://www.szu.cz/tema/prevence/priusnice> 2012

MUDr. Dita Smíšková, Ph.D.

1. infekční klinika 2. LF UK

Nemocnice Na Bulovce

Budínova 67/2

Praha 8-Libeň

e-mail: dita.smiskova@fnb.cz

Koadministrace vakcín z pohledu vakcinologa

Co-administration of vaccines from a vaccinologist's point of view

MUDr. Lenka Hobzová^{1,2}, prof. MUDr. Miroslav Špliňo, DrSc.², Mgr. Radek Sleha²,
MUDr. Šárka Rumlarová³, Mgr. Rudolf Kukla⁴

¹Oddělení nemocniční hygieny, Fakultní nemocnice, Hradec Králové

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

³Klinika infekčních nemocí, Fakultní nemocnice, Hradec Králové

⁴Ústav klinické mikrobiologie, Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Souhrn:

Vakcinace představuje jeden z nejefektivnějších způsobů prevence infekčních nemocí. Díky zavedení plošného očkování došlo k významnému poklesu incidence různých infekčních onemocnění ať virového, či bakteriálního původu, které se v minulosti podílely na zvýšené morbiditě i mortalitě obyvatelstva. Načasování a rozmístění dávek očkovací látky jsou klíčové faktory v podání vakcín. Současné podávání vakcín je velmi důležité nejen v očkovacích programech dětí, protože se zvyšuje pravděpodobnost, že bude dítě plně imunizované ve vhodném věku, ale i při očkování v rámci prevence infekčních nemocí u cestovatelů. Vhodně načasované současné podávání vakcín nevede k přetížení imunitního systému.

Klíčová slova: očkování, vakcíny, simultánní podání, koadministrace vakcín

Summary:

Vaccination is one of the most effective ways to prevent the infectious disease. Introduction of universal vaccination cause the significant decrease in the incidence of various infectious diseases either viral or bacterial origin, which in the past contributed to the increased morbidity and mortality of the population. Timing and spacing of doses of vaccines are key factors in the administration of vaccines. Concomitant administration of vaccines is very important not only in children's vaccination programs, because it increases the likelihood that the child will be fully immunized at the appropriate age, but also for vaccination in the prevention of infectious diseases among travelers. Appropriate timing of simultaneous administration of the vaccines does not lead to overloading of the immune system.

Key words: vaccination, vaccines, simultaneous, coadministration of vaccines

Vakcinologie 2016;10(2):65–72

Úvod

Očkování a jím navozená imunita jedince i kolektivu je jedním z nejefektivnějších způsobů prevence vzniku a šíření infekčních nemocí v populaci. Na individuální úrovni chrání člověka proti onemocnění. Pravidelné a plošné očkování zvyšuje imunitu očkovaných osob na úrovni populace. Pokud je proočkovanosť dostatečně vysoká, hovoříme o kolektivní imunitě. Ta brání šíření infekčního původce a ochrání tak i některé neočkované osoby. Díky dříve zavedenému očkování na populační úrovni se v současnosti v České republice vyskytuje jen málo infekčních nemocí, které se běžně vyskytují v rozvojevém světě. Tato skutečnost budí

dojem u laiků, ale někdy i u odborníků, že očkování již není nutné. Ve zdravotnických zařízeních se dnes běžně lékaři nesetkávají s dětskou obrnou, záškrtem, tetanem, spalničkami a v daleko menší míře se diagnostikují zarděnky a příušnice. Pokud se některé z těchto onemocnění objeví, je mu věnována zvláštní pozornost. Zkušenost ukazuje, že vysoký počet očkovaných osob v populaci je nutné udržovat, a to s ohledem na vlastnosti původce nemocí. Například pro přerušení šíření spalniček musí být proočkováno až 95 % populace, pro zamezení šíření chřipky postačuje proočkovanosť okolo 80 %. Kolektivní imunita je důležitá zvláště v posledním desetiletí, kdy se z různých

důvodů snižuje proočkovanosť. Snížení proočkovanosťi vede vždy ke zvýšení počtu nemocných i úmrtnosti na infekční nemoc. Vždy, když bylo očkováno proti infekční nemocí přerušeno, se zvýšily počty nemocných, příkladem je zvýšený výskyt černého kašle po přerušení očkování celobuněčnou očkovací látkou ve Velké Británii a dalších vyspělých zemích koncem 20. století. Teprve poté, co se opět začalo očkovat, počet onemocnění znovu klesal (1, 2).

V očkování proti dané nemocí je třeba pokračovat až do doby, kdy se již žádný případ onemocnění nevyskytuje, poté ještě několik let v očkování pokračovat, teprve pak je možné prohlásit, že se dané onemocnění

podarilo eradikovat. Toto se podařilo zatím jen u pravých neštovic, blízko uvedenému cíli je dětská obrna (1, 6, 7).

V posledních letech nabývají na síle hnutí a kampaně zaměřené proti očkování. Podkladem těchto aktivit jsou různé hypotézy o souvislosti mezi očkováním a změnou zdravotního stavu. Díky internetu se tyto informace velmi rychle šíří. Je třeba říci, že určité asociace mezi podáním očkovací látky a změnou zdravotního stavu existují, nejčastěji se jedná o lokální reakce na podání očkovací látky, závažné reakce po očkování jsou velmi vzácné a není jednoduché prokázat, ani vyloučit, že sledovaná asociace s očkováním je kauzální. Mezi nejčastější argumenty odpůrců očkování patří fakt, že se některá onemocnění několik let téměř nevyskytují, paradoxně právě díky očkování, což zpravidla zmíněno nebývá. Dalším argumentem je, že očkování je zodpovědné za rozvoj a nárůst atopických a dalších imunopatologických reakcí nebo např. autismu v populaci. V případě atopie se jedná o geneticky podmíněnou abnormální reaktivitu imunitního systému, kdy převládá aktivita pomocných lymfocytů Th2 subsetu nad subsetem Th1, což je ovlivněno kombinací mnoha faktorů zevního prostředí, neopomenutelný je vliv vyššího socioekonomického standardu, a tím nižší přirozená expozice mikrobiálním podnětům. V případě autismu chybí důkaz příčinné souvislosti s očkováním (1, 3, 6).

Antivakcinačními kampaněmi může být poškozena stabilita zavedených imunizačních programů, proto je třeba odbornou i laickou veřejnost neustále informovat o všech úspěších dosažených díky očkování, ale i o neúspěších a závažných reakcích, doplněných vysvětlením, proč k nim došlo (1).

Historie očkování

Infekční nemoci provázejí lidstvo od pradávna, vždy měly vliv na růst populace a vždy existovala snaha se infekčním nemocem bránit nebo jim předcházet.

První zmínky o pokusech navodit imunitu očkováním jsou již ze 7. století, kdy byl použit hadí jed k navození ochrany proti účinkům tohoto jedu. V písemných záznamech pocházejících z 10. století z Číny najdeme první zmínky o inokulaci a variolizaci. Lékařské texty z Číny z 18. století popisují používání 4 způsobů variolizace, které byly používány údajně již v 17. století (6).

Za objevitele očkování a zakladatele aktivní imunizace je považován Edward Jenner, který jako první v 18. století provedl očkování proti pravým neštovicím, když použil živý virus kravských neštovic (*Vaccinia*). Infekce tímto virem vyvolala jen mírné onemocnění u vakcinovaných osob a poskytovala ochranu i proti blízce příbuznému viru pravých neštovic.

Pravé neštovice byly první chorobou, kterou se podařilo zásluhou očkování postupně kompletně eradikovat, proto se od konce sedmdesátých let 20. století proti nim již nikde ve světě neočkuje (1).

Od dob Jennera až do současnosti byla do praxe zavedena řada vakcín, v očkování byl zaznamenán v posledních letech nebývalý rozvoj. Zatímco dřívější očkovací látky byly založeny více na empirii, u nových vakcín je kladen důraz na poznání jejich vlivu na imunitní systém a detailní poznání způsobu ochrany (1, 3).

Mezi nové trendy ve vakcinologii patří zavádění nových adjuvantních systémů, nové technologie přípravy vakcinálních antigenů, nové metody aplikace očkovacích látek (slizniční a intradermální aplikace), zaregistrovány byly také první protinádorové vakcíny, které jsou dalším průlomem v možnostech očkování (1, 4, 6).

Díky pochopení imunologických mechanismů jsou zaváděny do praxe některé vakcíny podávané intradermálně. Intradermální podání pravděpodobně v budoucnu může nahradit podání intramuskulární, hlavním důvodem je podstatně vyšší počet buněk prezentujících antigen v kůži než ve svalu, což umožňuje snížit objem antigenu ve vakcíně, ale i objem samotné vakcíny. Ve svalu je třeba mnohem větší množství antigenu nabízet nižšímu počtu dendritických buněk než v kůži, a tak je intradermální aplikace vakcín výrazně efektivnější (1, 4).

Slizniční vakcinace je založena na unikátní propojenosti slizničního imunitního systému v celém těle. Slizniční imunitní systém je vysoce specializovaný kompartment imunitního systému, celkovou imunologickou reaktivitu jedince je možné ovlivňovat aplikací vakcín na sliznici, tak např. vakcína podaná na sliznici střeva ovlivní schopnost sliznice dýchacích cest imunologicky reagovat na konkrétní antigen. Při dobré expozici antigenu dochází k tvorbě slizničních imunoglobulinů třídy A a k tvorbě imunoglobulinů třídy M. Obě třídy imunoglobulinů zabraňují rozvoji infekce (3).

Očkování a jeho vliv na imunitní systém

Očkovací látky jsou používány především preventivně, preexpozičně. Vytvářejí specifickou imunitní odpověď proti určitému mikroorganismu nebo toxinu ještě v době, kdy se organismus s tímto antigenem neseťkal. U onemocnění s relativně dlouhou inkubační dobou a při použití vysoce imunogenní vakcíny s rychlou tvorbou protilátek je možné realizovat i tzv. postexpoziční očkování. Tohoto postupu se využívá např. při očkování jedince po kontaktu s pacientem nemocným virovou hepatitidou A nebo B. Ve výzkumu jsou terapeutické vakcíny určené k léčbě některých infekčních nemocí. Vakcínami indukovaná odpověď humorální i buňkami zprostředkovaná se vytváří v závislosti na věku nemocného a počtu aplikovaných dávek. Vakcíny se v plné dávce a v klasických schématech aplikují jedincům bez zjevného deficitu imunitního systému.

Ideální látka by měla kompletně stimulovat imunitní systém:

1. vytvářet slizniční protilátkovou odpověď prostřednictvím imunoglobulinů třídy A, a tak zamezovat vstupu infekčního agens přes slizniční povrch;

2. vyvolat humorální imunitní odpověď prostřednictvím imunoglobulinů třídy M krátce po vakcinaci a imunoglobulinů třídy G pro dlouhodobou ochranu;

3. aktivovat T-buněčnou složku imunity, a to pomocné Th a cytotoxické Tc a paměťové Tm subtypy T-lymfocytů (2).

Kvalitu i kvantitu specifické imunitní odpovědi na vakcinaci ovlivňují tři skupiny buněčných elementů, a to B-lymfocyty, T-lymfocyty a antigen prezentující buňky (APC). Ty jsou schopny exprimovat komplex HLA (human leukocyte antigens) II. třídy společně s navázaným antigenem ve formě lineárního peptidu. Mezi nejdůležitější APC patří dendritické buňky, funkci APC však mohou vykonávat i makrofágy a B-lymfocyty. Kromě uvedených buněčných elementů se všech reakcí mezi antigenem očkovací látky a imunitním systémem očkování účastní sekreční faktory nazývané cytokiny. Důležitou úlohu při vzniku imunologické paměti má také přetrvávání antigenu na folikulárně dendritických buňkách v mízních uzlinách (2, 4, 5).

Pasivní a aktivní imunizace

Pasivní imunizace. Přirozeně se pasivní imunizace uplatňuje při přestupu mateřských protilátek transplacentárně do krve

plodu. Terapeuticky se používá zvířecích protilátek proti různým toxinům, např. některým bakteriálním – tetanický toxin, botulotoxin atd. Profylakticky se používá lidský imunoglobulin pro ochranu jedinců akutně ohrožených infekcí, např. vzteklinou nebo tetanem. U imunosuprimovaných osob se podává profylakticky imunoglobulin, např. proti cytomegaloviru nebo planým neštovicím, pokud jsou těmito infekcemi ohroženy (4, 6).

Aktivní imunizace je použití antigenu k vyvolání imunitní reakce, která může později chránit před patogenem nesoucím onen antigen (nebo antigen jemu dostatečně podobný).

E. Jenner byl zakladatelem aktivní imunizace pro prevenci neštovic (1, 4).

Vakcinace s sebou nese určitá rizika vyvolání infekce, při použití oslabených živých mikroorganismů u osob s defekty imunity, nebo anafylaktických reakcí. K dosažení optimálního imunogenního účinku je třeba obvykle používat adjuvancia, tj. látky, které napomáhají pohlcení antigenu APC buňkami, popř. které napomáhají nespecifické stimulaci úvodních fází imunitní odpovědi. Adjuvantním prostředkem je např. hydroxid hlinitý, na jehož malé částice se antigeny adsorbují a jsou pak dobře pohlcovány APC. Pro optimální výsledek imunizace je velmi důležitý způsob podání. Je třeba, aby antigen byl imunogenní, vyvolal imunitní odpověď, nikoli toleranci. Imunogenní je typicky podání agregovaného antigenu, resp. antigenu adsorbovaného na vhodný nosič, podkožně.

Většina vakcinačních postupů je profylaktických, vakcína má zabránit možnému budoucímu onemocnění. V některých případech se používá postexpoziční vakcinace, provádí se u pacienta, který již byl infikován mikroorganismem (např. virem vztekliny či virové hepatitidy A nebo B), který vyvolává onemocnění s poměrně dlouhou inkubační dobou. Vhodně zvolený vakcinační postup může způsobit, že imunitní reakce předběhne přirozenou infekci a zabrání vzniku onemocnění (4, 15).

Rozdělení očkovacích látek podle aplikovaného antigenu a imunologického působení

Vakcinální antigen a jeho epitopy obsažené v očkovací látce mohou stimulovat tvorbu imunitní odpovědi různými způsoby najednou, vždy je ale jedna z těchto cest dominantní.

V závislosti na typu antigenu se nakonec utváří určitá úroveň a délka imunitní odpovědi, krátkodobá nebo celoživotní. Běžně užívané očkovací látky můžeme podle převládajícího typu antigenu a jeho stimulace imunitního systému rozdělit do tří základních skupin.

1. TI – na thymu nezávislé vakcinální antigeny – např. polysacharidy pouzder bakterií, které navozují tvorbu specifických protilátek především třídy IgM (imunoglobuliny třídy M) přímou stimulací B-lymfocytů. Imunologická paměť ve skupině Tm (paměťových lymfocytů) se vytváří jen minimálně. Imunitní odpověď přetrvává pouze několik let, obvykle po 3 letech je nutné znovu očkovat. Do této skupiny patří např. nekonjugované vakcíny proti meningokokové meningitidě, břišnímu tyfu.

2. TD-Ex – na thymu závislé exogenní vakcinální antigeny, mezi vakcínami se jedná o ty, které obsahují jako antigeny proteiny virů, bakterií a toxinů navozující tvorbu protilátek jak třídy IgM, tak i IgG (imunoglobuliny třídy G) stimulací B-lymfocytů za přítomnosti buněk prezentujících antigen a Th2 lymfocytů (pomocné lymfocyty subsetu 2). Vytváří se imunologická paměť ve skupině Tm lymfocytů. Imunitní odpověď ve formě detekovatelných IgG protilátek přetrvává většinou jen několik let. Do této skupiny patří většina inaktivovaných očkovacích látek, např. vakcína proti klíšťové meningoencefalitidě, černému kašli, rekombinantní vakcíny proti virové hepatitidě B, toxoidy (např. tetanický, difterický), konjugované vakcíny (např. proti pneumokokům).

3. TD-End – na thymu závislé endogenní vakcinální antigeny – jako antigen obsahují proteiny živých intracelulárních bakterií a virů. Navozují specifickou buněčnou imunitu především prostřednictvím Tc-lymfocytů (cytotoxických lymfocytů), APC buněk a lymfocytů Th1 (pomocné lymfocyty subsetu 1). Vytváří se i protilátková odpověď, ta však nemá dlouhodobé (celoživotní trvání) a v ochraně proti infekci nehraje tak důležitou roli jako Tc a Th1 lymfocyty. Zároveň se vytváří i imunologická paměť prostřednictvím Tm lymfocytů. Paměťová stopa je oproti skupině TD-Ex antigenů výraznější. Buněčná imunitní odpověď je po aplikaci tohoto typu antigenu dlouhodobá, někdy celoživotní, především díky imunologické paměti zprostředkované Tm lymfocyty. Do této skupiny patří BCG vakcína (Bacillus Calmette-Guérin) nebo

MMR vakcína (vakcína proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám) (2).

Rozdělení očkovacích látek podle typu a druhu

Typy očkovacích látek (vakcín)

Typ vakcíny v sobě nese informaci o antigenu vakcíny a ukazuje na jeho původ a zpracování.

Podle typu se dělí očkovací látky na živé oslabené (atenuované) a neživé – inaktivované, toxoidy, subjednotkové a rekombinantní (1, 4).

1. **Živé oslabené (atenuované)** – základem jsou infekční původci s oslabenou virulencí. Tyto očkovací látky vyvolávají silný antigenní podnět, a proto dokážou poskytnout mnohaletou ochranu po aplikaci jedné dávky vakcíny. Nevýhodou je jejich reziduální patogenita, která se může uplatnit při aplikaci imunodeficientním jedincům nebo osobám, které žijí s imunodeficientními jedinci v jedné domácnosti. Další nevýhodou je možnost zpětné reverze nepatogenního vakcinačního kmene v kmen patogenní. I krátkodobé porušení chladového řetězce vede často ke ztrátě antigenních vlastností. V základním schématu se aplikuje jedna dávka vakcíny. Příkladem živé vakcíny je vakcína Stamaril k ochraně proti žluté zimnici (1, 2).

2. **Inaktivované vakcíny** – obsahují bakterie nebo viry, které byly fyzikálně nebo chemicky usmrceny a tím zbaveny možnosti množení v hostitelském organismu. Přitom nesmí být poškozeny důležité povrchové antigeny a klíčové epitopy, které slouží k navození protekce. Inaktivované vakcíny jsou bezpečné, ale vzhledem k množství přítomných antigenů, které jsou nutné k protekci vůči danému onemocnění, mohou být reaktogenní, mohou vyvolávat ve zvýšené míře místní a celkové nežádoucí účinky. Imunogenita inaktivovaných vakcín je dána množstvím specifického antigenu, počtem dávek a intervaly mezi jednotlivými dávkami. Imunitní odpověď na inaktivovanou vakcínu je výrazně nižší než u živé vakcíny, pro základní schéma je nutné aplikovat alespoň 3–4 dávky vakcíny. Pro zvýšení imunogenity se většina inaktivovaných vakcín kombinuje s adjuvantním prostředkem (např. hydroxid hlinitý), který zvyšuje imunitní odpověď. Příkladem inaktivované vakcíny je vakcína Havrix k ochraně proti hepatitidě A (1, 2, 15).

3. **Toxoidy** – bakteriální toxiny k použití pro očkovací látku jsou zbaveny své toxicity

teplem, chemicky nebo jinak, přičemž zůstávají zachovány imunizační schopnosti. Ke zvýšení imunizačního účinku bývají adsorbovány na sloučeniny hliníku s adjuvantním účinkem. Pro navození protektivity vůči toxinu je nutné aplikovat v základním schématu většinou tři dávky vakcíny. Příkladem je inaktivovaná vakcína k ochraně proti tetanu a difterii (TD-PUR) (1, 2).

4. Subjednotkové a konjugované vakcíny – obsahují pouze tu složku z patogenního mikroorganismu, která vyvolává protektivní imunitní odpověď. Eliminací ostatních, z hlediska imunogenity zbytečných komponent se snížil počet vedlejších nežádoucích účinků. Imunoprotektivně významné součásti izolované z infekčního původce se získávají štěpením infekčních původců, např. virionů, nebo rekombinantní technologií a obvykle se adsorbují na minerální nosič s adjuvantními účinky. Někdy se ke zlepšení imunitních vlastností subjednotkové vakcíny používá konjugace subjednotkového antigenu s bílkovinným nosičem (např. tetanický nebo difterický toxoid). Výsledný komplex antigen–toxoid má lepší imunoprotektivní vlastnosti než aplikace samotného antigenu. Subjednotkové vakcíny se v základním schématu musí většinou aplikovat ve třech dávkách.

Subjednotková vakcína je např. vakcína Influvac k ochraně proti chřipce (1, 2, 9).

5. Rekombinantní vakcíny – připravují se metodami molekulární biologie, principem je vložení příslušného genu kódujícího imunoprotektivní antigen do produkčního mikroorganismu.

Rekombinantní vakcíny se v základním schématu většinou aplikují ve třech dávkách, příkladem je vakcína proti virové hepatitidě B – Engerix B (1, 15).

Druhy vakcín

Označení „druh vakcíny“ vyjadřuje kvalitu a kvantitu antigenu. Rozlišujeme očkovací látky **monovalentní a polyvalentní**. Monovalentní jsou namířeny jen proti jednomu původci (např. vakcína Havrix), polyvalentní (např. vakcína Prevenar) mohou být podle počtu antigenů namířeny proti několika sérotypům jednoho původce.

Polyvalentní vakcíny je třeba odlišovat od vakcín kombinovaných.

Kombinované vakcíny obsahují dva a více antigenů proti dvěma nebo více infekčním původcům, příkladem kombinované vakcíny je např. vakcína Twinrix, která chrání proti hepatitidě A i B zároveň (1).

Primární a sekundární imunitní odpověď na antigenní podnět

Vakcinální antigeny v závislosti na způsobu aplikace jsou pohlcovány v různé intenzitě dendritickými buňkami. Aferentními lymfatickými cévami se dostávají vlivem chemokinů do regionálních mízních uzlin, již v průběhu migrace dendritické buňky vyžívají a zpracovávají pohlcený antigenní materiál, v lymfatické uzlině jsou antigenní fragmenty navázány na molekuly HLA I. nebo II. třídy a jsou předkládány T-lymfocytům. Dochází ke klonální expanzi T-lymfocytů a migraci efektorových i paměťových T-lymfocytů do kůže, sliznic, jater a dalších částí těla, kde existuje pravděpodobnost setkání s přirozenou mikrobiální infekcí nebo dalším antigenním stimulem. Při opakovaném setkání se shodným antigenem jsou nejprve aktivovány lokální efektorové a paměťové buňky T-lymfocytů. Pokud nestačí lokální obranná reakce, podobně jako při primární odpovědi, dochází k migraci dendritických buněk do lymfatických uzlin. Zde dochází ke klonálnímu pomnožení dlouhodobých paměťových T-lymfocytů, které poté migrují zpět do tkání a zajišťují vysoce účinnou a rychlou imunitní odpověď (2, 4).

Adjuvantní prostředky

Adjuvantní prostředky (AP) jsou součástí očkovacích látek a patří ke složkám vakcíny, které aktivně působí na imunitní systém. AP umožňují použití menšího množství antigenu nebo např. antigenu subjednotkového, rekombinantního, vysoce purifikovaného, bezpečnějšího a zároveň zprostředkování kvalitní imunitní odpovědi. AP obecně zesilují odpověď na antigen vakcíny. Mezi adjuvantní prostředky patří sloučeniny obsahující hliník, olejové emulze, lipopoly-sacharidy aj.

Hydroxid hlinitý je jedním z nejběžněji užívaných a nejstarších AP, stimuluje imunitní odpověď přímou a/nebo nepřímou stimulací dendritických buněk, aktivací komplementu a indukci uvolňování cytokinů, jeho limitací je neschopnost stimulovat tvorbu specifických cytotoxických lymfocytů.

Při vývoji nových AP je důraz kladen zejména na schopnost stimulace specifických klonů Th1- a Th2-lymfocytů a na indukci celulární odpovědi zprostředkované Tc-lymfocyty, což je jednou z největších překážek při vývoji protinádorových vakcín a vakcín

proti některým intracelulárním organismům (16, 17, 18, 19, 20).

Vakcinační schémata

Složení a způsob aplikace vakcín jsou zaměřeny na produkci systémových protilátek. Imunizace se provádí jako aplikace dávek základního schématu a „booster“ – dávek posilujících.

Schémata vakcinace by měla být dodržena tak, jak doporučuje výrobce. Někdy u základních schémat nemůžeme dodržet předepsané odstupy zejména z důvodu relativních kontraindikací očkováných osob. Zkušenost ukazuje, že u klasických základních schémat vakcinace můžeme termíny vakcinace prodloužit na dvojnásobek nebo zkrátit na polovinu předepsané doby bez výrazného vlivu na imunitní odpověď. Pokud nelze dodržet ani toto, doporučuje se aplikovat doporučené dávky tak, jak to stav očkování dovolí, poté je nutné provést kontrolu imunitní odpovědi, nejlépe měsíc po aplikaci poslední dávky (15, 23, 25).

Zrychlená schémata vakcinace, která se používají z důvodu potřeby dosažení protektivity co nejdříve, musejí být zpravidla doplněna aplikací čtvrté dávky vakcíny za rok od ukončení základního očkování.

U zdravých osob jsou protilátky detekovatelné již za dva týdny po vakcinaci první dávkou vícedávkového schématu a vrcholí mezi 4. až 6. týdnem (15).

Základy správné imunizace

Dodržováním zásad správné imunizace se může snížit úroveň fyziologických postvakcinačních nežádoucích účinků. Základem je dodržování principů správné očkovací techniky, dodržení chladového řetězce při transportu a správné skladování vakcín. Většina vakcín se skladuje při teplotě 2–8 stupňů v původním obalu, aby se chránily před světlem, požadavky na způsob transportu a uchovávání vakcín jsou uvedeny v SPC (souhrn informací o přípravku) a příbalové informací. Očkovací látky je možné aplikovat intramuskulárně, subkutánně, intradermálně, sublingválně, perorálně, způsob aplikace je uveden v SPC a příbalové informací (1).

Simultánní podávání očkovacích látek

V České republice upravuje možnosti kombinování očkovacích látek legislativa, vyhláška 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem ve znění pozdějších předpisů, konkrétně § 14, odstavec 2:

„Současné lze očkovat na různá místa těla živé i neživé očkovací látky. Pokud není provedeno současně, dodržuje se po podání živých očkovacích látek interval 1 měsíc a po podání neživých očkovacích látek interval 14 dní, po očkování proti tuberkulóze lze očkovat nejdříve za 2 měsíce, avšak vždy po zhojení prvotní reakce. Ve výjimečných případech, vyžaduje-li to zdravotní stav očkované osoby nebo potřeba navození požadovaného stavu odolnosti, lze uvedené intervaly zkrátit“ (43).

Podle doporučení ACIP (Advisory Committee for Immunization Practices) se mohou v týž den nebo v jakémkoli časovém intervalu podat dvě neživé nebo jedna živá a jedna neživá vakcína. I dvě živé lze při nedostatku času aplikovat v jeden den. To platí především pro živé vakcíny s rozdílnou cestou aplikace, jako je tomu u perorální vakcinace proti dětské obrně a zároveň subkutánní aplikace vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám. Při postupné aplikaci dvou živých vakcín je vhodné ponechat interval 4 týdnů. Interval pro aplikaci jakékoli vakcíny od očkování proti tuberkulóze je osm týdnů, pokud je vyhojená chránička (1, 23, 24, 25, 26).

Důvodem očkování dítěte nebo dospělé osoby simultánním podáním více očkovacích látek bývá nejčastěji cesta do zahraničí, kdy je třeba kombinovat několik vakcín v krátkém časovém období z důvodu co nejrychlejšího navození potřebné imunitní odpovědi ještě před cestou do zahraničí. Dnešní očkovací látky jsou vyráběny moderními technologiemi a jsou vysoce čištěné, málo reaktogenní, a proto je možné je mezi sebou kombinovat při dodržení určitých pravidel.

Při nedostatku času je možné aplikovat/nakombinovat v jeden den několik vakcín.

Simultánní podání (kombinování, koadministrace) vakcín je třeba odlišit od kombinovaných vakcín, které jsou jako kombinované již vyrobeny a při simultánní aplikaci jsou chápány jako jedna očkovací látka. Kombinované vakcíny poskytují výhody dvojí nebo vícenásobné protekce v jedné vakcíně. Podáním kombinované vakcíny se snižuje počet aplikací v porovnání s monovalentními vakcínami. Použití kombinovaných vakcín představuje úsporu času a financí při menším počtu návštěv u lékaře, jednodušší dodržování schémat vakcinace, nepřekrývání aplikací monovalentních vakcín. Aplikace kombinovaných očkovacích látek zajišťuje

stejnou ochranu ve srovnání s podáním monovalentních vakcín. Při relativní kontraindikaci se vakcinace jednou kombinovanou očkovací látkou lépe posouvá v porovnání s podáním více monovalentních vakcín. Kombinované vakcíny jsou obecně výhodnější než simultánní podávání očkovacích látek jednotlivých komponent (1, 22, 23).

Pravidla simultánního podávání (koadministrace) očkovacích látek

1. Vakcíny se nemísí v jedné stříkačce

Až na výjimky uvedené v SPC není možné dvě odlišné vakcíny smíchat a aplikovat do jednoho aplikačního místa, dříve bylo povoleno rekonstituovat lyofilizovanou vakcínu vakcínou tekutou, jako tomu bylo u vakcín proti žluté zimnici a břišnímu tyfu. Tento postup se nově podle platného SPC neprovádí.

2. Aplikace do různých aplikačních míst

Pokud se mají v jeden den aplikovat dvě rozdílné očkovací látky, je třeba je aplikovat na dvě rozdílná místa. Nejčastěji to bývá pravý a levý deltový sval, který se vybírá především proto, že se antigen očkovací látky rychle přenáší do axilárních mízních uzlin.

Ty vytvářejí jednu z nejlepších imunitních odpovědí, která je v každém případě vyšší než imunitní odpověď indukovaná v tříselných uzlinách. Proto je lepší se vyhnout aplikaci vakcíny do gluteální krajiny. Výjimkou je aplikace vakcíny proti tetanu, která má tuto cestu aplikace popsánu v SPC. Pro podání jednotlivých dávek vakcíny podle základního schématu téže očkovací látky je vhodné používat stejnou deltovou oblast. Výjimkou je očkování několika dávkami atenuovaných vakcín, jako např. proti planým neštovicím. Každá ze dvou dávek vakcíny se musí aplikovat do jiné aplikační oblasti. Při aplikaci dvou vakcín do stejného svalu je potřeba vakcíny aplikovat alespoň 2,5 cm od sebe.

3. Respektování typu/skupiny vakcíny, tj. souběžné podání vakcín živých a neživých – viz typy vakcín (1, 22, 23, 24, 26).

Výhody simultánního podání vakcín

Výhody u dětí – imunizujeme dítě tak rychle, jak jen je to možné, v nejvulnerabilnějším věku života, vakcína poskytuje ochranu od nejranější fáze života, předejdeme tak možnému vzniku onemocnění dítěte. Vždy je třeba respektovat doporučení SPC, a zejména

věkovou hranici dítěte pro podání vakcíny. Současné podání více vakcín je velmi důležité v očkovacích programech (6, 22, 39).

Výhody u dospělých – souběžné podání vakcín u dospělých se využívá často u cestovatelů k dosažení včasné imunity cestovatele před cestou do zahraničí z důvodu prevence infekčních nemocí (6).

Bezpečnost simultánního podání vakcín

Simultánní podání vakcín je bezpečné za předpokladu dodržení základních pravidel koadministrace vakcín. Imunitní odpověď při simultánní vakcinaci je stejná jako při aplikaci jednotlivých vakcín odděleně.

Nebylo prokázáno, že současné podání více vakcín přetěžuje imunitní systém nebo zvyšuje riziko vzniku autismu u dětí. Aplikace několika očkovacích látek současně nemá negativní účinek na normálně vyvinutý imunitní systém dítěte (22, 26, 28, 37, 39, 40).

Kontraindikace simultánního podání vakcín

Kontraindikováno je simultánní očkování živými perorálními vakcínami proti dětské přenosné obrně a břišnímu tyfu, neboť obě vakcíny spolu negativně interferují a snižuje se jejich imunitní odpověď (15).

Simultánní podání očkovacích látek u dětí

Aplikace několika očkovacích látek současně nemá negativní účinek na normálně vyvinutý imunitní systém dítěte. Děti vytvářejí stejnou imunitní odpověď po aplikaci více vakcín ve stejnou dobu, jako když se vakcíny podávají odděleně. Ačkoli děti dostávají v dnešní době více vakcín, jsou exponovány menšímu počtu antigenů než v minulosti díky změnám ve výrobě vakcín. Při koadministraci vakcín u dětí platí stejná pravidla jako u dospělých osob.

Vakcíny se nemísí v jedné stříkačce, aplikace do různých aplikačních míst, kombinace podle typu vakcíny.

Aby bylo možné vyhodnotit případné nežádoucí účinky souběžné podaných vakcín, vyplatí se pečlivě zaznamenávat místa aplikace jednotlivých vakcín a přiřazovat k místu aplikace a odpovídající vakcíně konkrétní nežádoucí účinky. V případě, že deltoidní sval nelze k vakcinaci použít pro nedostatek svalové hmoty svalu, např. u menších dětí do 2 let věku, používá se anterolaterální sval stehna. Od věku 3 let se obvykle používá aplikace do deltového svalu (1, 18, 24, 28, 41).

Možnosti simultánní aplikace u nejčastěji podávaných vakcín

Vakcína proti pertusi

Vakcínu lze aplikovat současně s jinými inaktivovanými vakcínami, je možná simultánní aplikace s vakcínou proti pneumokokům, ale byl pozorován vyšší výskyt horečky než po samostatném očkování (1, 9).

Vakcína proti dětské obrně

Inaktivovanou vakcínu je možné aplikovat souběžně s jinými neživými nebo živými vakcínami. Kontraindikováno je simultánní očkování živými perorálními vakcínami proti dětské přenosné obrně a břišnímu tyfu, neboť obě vakcíny spolu negativně interferují a snižuje se jejich imunitní odpověď (9, 15).

Vakcína proti *Haemophilus influenzae* typ b (HiB)

Může být podávána současně s jinými očkovacími látkami.

Vakcína proti virové hepatitidě A (VHA)

Vakcínu je možné simultánně aplikovat s ostatními inaktivovanými i živými vakcínami. Je prokázána dostatečná účinnost při simultánní aplikaci do jiných míst s vakcínami proti žluté zimnici, břišnímu tyfu, virové hepatitidě B (VHB) a pravděpodobně i s dalšími vakcínami. Dá se předpokládat, že souběžné podání s jinými vakcínami nevede k interferenci v imunitní odpovědi. Současná aplikace s imunoglobuliny neovlivňuje sérokonverzi, pouze může dojít ke snížení titru postvakcinačních protilátek. Vzhledem k rychlosti tvorby protilátek a délce inkubační doby VHA se doporučuje aplikace vakcíny místo imunoglobulinu v případě postexpoziční profylaxe (1, 9, 21).

Vakcína proti virové hepatitidě B (VHB)

Vakcínu proti VHB je možné aplikovat simultánně s jinými živými nebo neživými vakcínami, při tomto podání nedošlo k významné negativní interferenci jednotlivých složek vakcíny s protilátkovou odpovědí, nebylo pozorováno klinicky významné zvýšení reaktogenity nebo negativní ovlivnění imunogenity. Je možné ji aplikovat simultánně i se specifickým imunoglobulinem (9, 38).

Vakcína proti lidskému papilomavíru

Lze podávat současně s kombinovanou booster vakcínou proti difterii, tetanu a pertusi se složkou nebo bez složky proti poliomyelitidě (inaktivovaná poliovakcína). Imunitní odpověď na HPV vakcínu nebyla ovlivněna při současném podání vakcíny Silgard a rekombinantní vakcíny proti hepatitidě B. V případě anti-HBs protekce (protilátky proti povrchovému antigenu viru hepatitidy B) nedošlo ke změně, ale byl

zaznamenán pokles průměrných geometrických títů anti-HBs protilátek, klinická významnost není známa (9, 22, 41).

Vakcína proti chřipce

Lze podávat současně s jinými živými nebo inaktivovanými vakcínami. Pandemickou vakcínu lze simultánně aplikovat se sezonní chřipkovou vakcínou.

Živá vakcína proti chřipce neinterferuje s imunitní odpovědí při souběžném podání s vakcínou proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám nebo s vakcínou proti varicelle (9, 10, 11, 36).

Vakcína proti japonské encefalitidě

Dá se předpokládat, že vakcínu lze simultánně podávat s jinými inaktivovanými nebo živými vakcínami bez ovlivnění imunologické reakce. Může být simultánně podávána např. s vakcínou proti hepatitidě A (9).

Vakcína proti klíšťové meningoencefalitidě

O možnosti simultánní aplikace vakcín s jinými vakcínami chybí dostatek údajů, ale dá se předpokládat, že současné podání je možné (9, 15).

Meningokokové vakcíny

Meningokokové polysacharidové vakcíny mohou být současně podané s vakcínami proti tetanu, záškrtu a dětské obrně (inaktivovaná poliovakcína), břišnímu tyfu (polysacharidová vakcína) s BCG vakcínou nebo vakcínou proti žluté zimnici. Očkovací látky konjugované Menjugate nebo NeisVac-C mohou být kombinovány s vakcínami proti poliomyelitidě (živou i neživou), záškrtu, tetanu, černému kašli (acelulární nebo celobuněčnou), s vakcínou proti onemocnění způsobenému *Haemophilus influenzae* typ b, hepatitidě B, spalničkám, příušnicím a zarděnkám (9, 15).

Vakcína proti pásovému oparu

Souběžné podání je možné s inaktivovanou vakcínou proti chřipce, 23valentní polysacharidovou vakcínou proti pneumokokům, pro jiné kombinace nejsou dostupné údaje (9).

Vakcína proti pneumokoku

Polysacharidové vakcíny se mohou podávat současně s jinými vakcínami bez omezení, konjugované vakcíny současně podávané s kombinovanými vakcínami v kojeneckém a batolecím věku zvyšují četnost výskytu febrilních reakcí (9, 29, 32, 42).

Vakcína proti příušnicím, spalničkám, zarděnkám

Aplikace souběžně s neživými vakcínami – běžně se nepoužívá pro nedostatek dat.

Souběžné podání s jinými živými vakcínami – obecně vzhledem k možnosti virové interference se doporučuje podávat tentýž den současně s jinou živou vakcínou nebo dodržet 4týdenní odstup. Vakcinace proti spalničkám vyvolává přechodný útlum buňkami zprostředkované imunity. U neživých vakcín není třeba dodržovat žádné intervaly.

Spalničková složka přechodně potlačuje kožní reakci na tuberkulin, po dobu 6 týdnů po aplikaci vakcíny se nesmějí používat salicyláty (9, 14, 32).

Tetanus

Simultánní aplikace monovalentních vakcín proti tetanu s jinými očkovacími látkami je možná. Současné podání Infanrixu Hexa a pneumokokové konjugované vakcíny při základní vakcinaci třemi dávkami nevede u žádného z antigenů ke klinicky relevantnímu ovlivnění protilátkové odpovědi (9).

Vakcína proti tuberkulóze

Po BCG vakcinaci lze provést další očkování za 12 týdnů, po revakcinaci za 8 týdnů, předpokladem je zhojená chránička. Očkovat je možné nejdříve za dva týdny po rekonvalescenci, za 6 týdnů po prodělané pertusi nebo spalničkách, za 6 měsíců po prodělané hepatitidě nebo infekční mononukleóze (9).

Vakcína proti vzteklině

Simultánní aplikace s ostatními inaktivovanými vakcínami je možná, současné podání vakcíny a specifického imunoglobulinu je také možné, ale opět s aplikací do různých míst.

U osob s imunosupresí může dojít k sehlání vakcinace, u těchto osob se doporučuje kontrola imunitní odpovědi za 4 týdny po vakcinaci (9, 15).

Záškrt

Simultánní podání s jinými neživými nebo živými vakcínami je bez omezení (9, 15).

Žlutá zimnice

Vakcína proti žluté zimnici se smí podávat současně s jinými vakcínami, imunitní odpověď na vakcínu proti žluté zimnici není inhibována souběžným podáním jiné vakcíny. Vakcína proti spalničkám, příušnicím a žluté zimnici může být kombinována se zajištěním plné účinnosti všech složek. BCG vakcína a vakcína proti žluté zimnici mohou být podány taktéž bez interference, četnost nežádoucích účinků po vakcinaci se zvyšuje při souběžném podání výše zmíněných živých vakcín. Pokud nejsou vakcíny podány současně v jeden den, je třeba dodržet 4týdenní odstup.

Simultánní podání inaktivované parenterální vakcíny proti choleře a vakcíny proti žluté zimnici vedlo ke sníženému účinku obou očkování, a proto se doporučuje zachovat minimálně třítydenní interval mezi oběma očkováními. Tato interference se nepotvrdila v případě souběžného podání perorální vakcíny proti choleře a parenterální proti žluté zimnici.

Nedoporučuje se podávat vakcínu do 3 měsíců po aplikaci krve nebo plazmy, při podání imunoglobulinu nebyla pozorována nižší imunitní odpověď než v kontrolní skupině (9, 12, 13, 15, 31, 35).

Plané neštovice (varicella)

Simultánní podání vakcíny proti planým neštovicím s jinými živými nebo neživými vakcínami je možné. U vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (MMR) je třeba vakcínu podat v tentýž den anebo dodržet odstup 30 dnů. Při nedodržení tohoto odstupu po podání MMR vakcíny může být snížena účinnost vakcíny proti varicelle, významně se zvyšuje riziko průlomové infekce (onemocnění varicellou). Simultánní podání obou vakcín v tentýž den nezvyšuje riziko vzniku průlomové infekce. Podání varicellové vakcíny s menším odstupem než 30 dní po ostatních vakcínách taktéž nezvyšuje riziko vzniku průlomové infekce (9, 30, 34).

Simultánní podání vakcín a protilátek

Pokud to situace vyžaduje, očkovat lze souběžně s léčbou nebo pasivní imunizací imunoglobuliny, krevními deriváty nebo plazmou. Při simultánním podání vakcíny a imunoglobulinu je třeba použít různá aplikační místa, nejlépe svaly na různých končetinách. Simultánní podání imunoglobulinu a vakcíny snižuje imunogenitu vakcíny, proces imunizace interferuje s pasivně získanými protilátkami, ale např. u VHA hladiny indukovaných protilátek bývají natolik vysoké, že to neovlivňuje získanou postvakcinační ochranu. Navíc tato kombinovaná imunizace vede ke vzniku bezprostřední protekce.

Živé vakcíny by se standardně měly aplikovat v určitém časovém odstupu po podání imunoglobulinů, plazmy nebo krevní transfuze, řádově 3 až několika měsíců podle podané živé vakcíny.

Doporučuje se provést kontrola stavu imunity 2–4 týdny po poslední dávce vakcíny v rámci vakcinačního schématu (12, 15, 28).

Závěr

Zavádění a registrace nových vakcín, upřesňování počtu dávek, délky postvakcinační ochrany a potřeby přeočkování se odráží ve změnách imunizačních schémat. Roste počet vakcín, které jsou k dispozici v rámci primární prevence, objevují se očkování nepovinná, kdy rozhodnutí o podání vakcíny je ponecháno na rodičích dítěte nebo na dospělé osobě.

Imunogenita vakcín je závislá na různých faktorech, z nichž k významným patří typ vakcíny, věk a imunitní stav očkovaného. Očkovací schéma vzniká na základě věkové specifického rizika nemoci, komplikací, imunogenity vakcíny a možnosti interference s mateřskými protilátkami. Všeobecně platí, že se vakcíny podávají v nejnižším možném věku, ve kterém existuje riziko infekce a pro který byla prokázána bezpečnost a účinnost vakcinace. Maximální účinnosti vakcinace a současně maximální bezpečnosti je dosaženo dodržováním doporučených intervalů při podávání vakcín. Nejdůležitějšími parametry očkovacích schémat jsou minimální věk pro aplikaci první dávky a minimální interval mezi dávkami.

Současně, ale do jiného aplikačního místa, je možné podat dvě nebo více vakcín, je nutné respektovat SPC.

Koadministrace vakcín umožňuje včasné dosažení imunity, čehož se využívá nejčastěji u dětí a cestovatelů v rámci prevence infekčních nemocí.

Pro dítě znamená méně „bolestivých“ návštěv u lékaře. Simultánní aplikace více vakcín zvyšuje pravděpodobnost, že bude dítě řádně, ve vhodném věku a včas očkováno.

Koadministrace šetří čas a peníze lékařů i rodině. Kombinované vakcíny šetří počet nutných injekcí a je možné je použít, kdykoli je indikována některá složka vakcíny a žádná složka vakcíny není kontraindikována.

Vhodně načasované simultánní podávání vakcín nevede k přetížení imunitního systému dětí ani dospělých.

Literatura

- Beran J, Havlík J, et al. Lexikon očkování. Praha: Maxdorf; 2008.
- Beran J, Havlík J, Vonka V. Očkování. Minulost, přítomnost, budoucnost. Praha: Galén; 2005.
- Krejsek J, Kopecký O. Klinická imunologie. Nukleus HK; 2004.
- Hořejší V, Bartůňková J, Brdička T, Špišek R. Základy imunologie. Praha: Triton; 2013.
- Ferenčík M, Rovenský J, Mařha V. Imunitní systém. Praha: Grada; 2005.

- Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines. 4th edition. Philadelphia: Saunders; 2004.
- Plotkin SA. Rubella eradication. Vaccine. 2001;19:3311–3319.
- Felsefeld O, Wolf RH, Gyr K, et al. Simultaneous vaccination against cholera and yellow fever. Lancet. 1973;1:457–8.
- Chlíbek R, Smetana J, Kosina P. Lexikon očkovacích látek dostupných v ČR. Olomouc: Solen; 2010.
- Havlík J, Beran J. Chřipka – klinický obraz, prevence a léčba. Praha: Maxdorf; 2002.
- Beran J, Havlík J. Chřipka – průvodce ošetřujícího lékaře. Praha: Maxdorf; 2005.
- Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <http://www.cdc.gov/travel/yellow-book/2014/chapter-2-the-pre-travel-consultation/general-recommendation-for-vaccination-and-immunophylaxis-Chapter-2-Consultation>
- Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5907a1.htm>
- Defense Health Agency. Available from: http://www.vaccines.mil/documents/Smallpox_QA.pdf
- Petráš M, Lesná Ivana K, Manuál očkování. Praha; 2010.
- Güven E, Duus K, Laursen I, Hjørup P, Laursen I, Houen G. Aluminium hydroxide adjuvant differentially activates the three complement pathways with major involvement of the alternative pathway. PLoS One. 2013;8(9):e74445.
- Perrie Y, Mohammed AR, Kirby DJ, McNeil SE, Bramwell VW. Vaccine adjuvant systems: enhancing the efficacy of sub-unit protein antigens. Int J Pharm. 2008;364(2):272–80.
- Degen WG, Jansen T, Schijns VE. Vaccine adjuvant technology: from mechanistic concepts to practical applications. Expert Rev Vaccines. 2003;2(2):327–35.
- HogenEsch H. Mechanisms of stimulation of the immune response by aluminium adjuvants. Vaccine. 2002;20 Suppl 3:S34–9.
- Kool M, Fierens K, Lambrecht BN. Alum Adjuvant: some of the tricks of the oldest adjuvant. J Med Microbiol. 2012;61(Pt 7):927–34.
- Havlík J. Deset let zkušeností s inaktivovanou látkou proti virové hepatitidě A. KMIL. 2002:193–197.
- Vaccine Administration Practices. Available from: <http://www.phac.aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p01-07-eng.php>.
- Centers for Disease Control and Prevention. Available from: www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6002a1.htm
- Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html>
- Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/recs-emergency.html>
- Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/safety/default.htm>
- Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6411a3.htm>
- Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/multiplevaccines.htm>
- Vaccine Administration Practices. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-pneu-eng.php>

30. Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5047a4.htm>
31. Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001620.htm>
32. Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4708.pdf>
33. Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001387.htm>
34. Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00022947.htm>
35. Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00031094.htm>
36. Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00022941.htm>
37. Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <http://wonder.cdc.gov/wonder/prevguid/p0000348/p0000348.asp>
38. Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5416a3.htm>
39. American Academy of Pediatrics. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/109/1/124.full>
40. Offit PA, Quarles J, Gerber MA, Hackett CJ, Marcuse EK, Kollman TR, et al. Addressing Parents' Concerns: Do Multiple Vaccines Overwhelm or Weaken the Infant's Immune System? *Pediatrics*. 2002;109(1):124-9.
41. Giammanco G, Li Volti S, Mauro L, Bilancia GG, Salemi I, Barone P, et al. Immune response to simultaneous administration of a recombinant DNA hepatitis B vaccine and multiple compulsory vaccines in infancy. *Vaccine*. 1991;9(10):747-50.
42. Beran J, Havlík J. Pneumokokové nákazy a možnosti očkování proti nim. Praha: Maxdorf; 2006.
43. Vyhláška 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem.

MUDr. Lenka Hobzová
Oddělení nemocniční hygieny
FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
E-mail: Hobzova7@seznam.cz

Účinnost očkování dospělých proti pneumokokovým onemocněním

Efficacy of pneumococcal vaccines in adults

prof. MUDr. Roman Chlíbaek, Ph.D., doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D., MUDr. Renáta Šošovičková
Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Souhrn:

K očkování proti pneumokokovým onemocněním jsou pro dospělé k dispozici vakcíny první generace – 23valentní polysacharidová vakcína, registrovaná v roce 1983, a druhé generace – 13valentní konjugovaná vakcína s indikací pro dospělé od roku 2011. Důležitým kritériem u dospělých je účinnost vakcín proti invazivním formám, ale také proti častějším, neinvazivním komunitním pneumoniím. Na rozdíl od polysacharidové vakcíny s nepřesvědčivými výsledky účinnosti v prevenci pneumonií konjugovaná vakcína dosáhla u osob ≥ 65 let 75% účinnosti proti invazivním onemocněním a 45% účinnosti proti komunitním pneumoniím. Výsledky podporují kombinované použití obou vakcín u starších nebo imunokompromitovaných osob a zahájení vakcinace konjugovanou vakcínou. Svůj význam mají intervaly mezi aplikacemi, nejširší sérotypové pokrytí polysacharidové vakcíny a vyšší imunogenita/účinnost, včetně produkce paměťových buněk u konjugované vakcíny. Absence nepřímého efektu očkování dětí zvyšuje potřebu očkování starších a rizikových osob.

Klíčová slova: pneumokok, dospělý, pneumonie, konjugovaná vakcína, polysacharidová vakcína

Summary:

There are two types of vaccines available for the adult vaccination against pneumococcal diseases, the first generation – 23valent polysaccharide vaccine, registered in 1983 and the second generation – 13valent conjugate vaccine with adult indication since 2011. An important criterion is vaccine efficacy in preventing invasive disease, but also against frequent, non-invasive community-acquired pneumonia. Despite the controversial polysaccharide vaccines efficacy against pneumonia, the conjugate vaccine demonstrated 75% efficacy against invasive disease and 45% efficacy against community-acquired pneumonia in adults aged ≥ 65 years. The results support the combined use of both vaccines for elderly or immunocompromised adults with the initiation of vaccination by conjugate vaccine. The optimal interval between doses, broader serotypes protection in polysaccharides vaccine and higher immunogenicity/efficacy, including the production of memory cells in a conjugate vaccines have importance. The absence of herd immunity in case of children vaccinations increases the importance of vaccination need for elderly and the risk group of adults.

Key words: pneumococcus, adult, pneumonia, conjugate vaccine, polysaccharide vaccine

Vakcinologie 2016;10(2):73–84

Úvod

Historie boje proti pneumokokovým onemocněním je logicky spjata s objevením jejich původce *Streptococcus pneumoniae* Sternbergem a Pasteurem v roce 1881. První celobuněčné vakcíny byly dostupné již v roce 1911. Hlavním cílem vyvíjených vakcín bylo snížení zátěže populace a incidence pneumokokových onemocnění u dospělých a dětí. Jistě zlomovým okamžikem bylo objevení penicilinu v roce 1928 a jeho intenzivní zavedení do klinické praxe těsně po skončení druhé světové války. Nicméně to nemělo očekávaný výrazný dopad na

epidemiologii a snížení úmrtnosti. V poválečném období sice začaly přicházet na trh první polyvalentní (tetra-/hexa-) očkovací látky, přes poměrně významné pokroky se ale v té době statistické údaje týkající se epidemiologie a úmrtnosti stále neměnily k lepšímu tak, jak bylo předpokládáno. V 70. a 80. letech minulého století byly licencovány první subjednotkové, polysacharidové vakcíny, 14valentní (rok 1977) a 23valentní (rok 1983). 23valentní polysacharidová vakcína (PPSV23) je používána do současnosti. Pneumokokové infekce se vyskytují převážně u kojenců a dětí předškolního věku

a u starších osob. Přitom v těchto věkových kategoriích není účinnost polysacharidové vakcíny zcela optimální, u dětí do 2 let věku je dokonce neúčinná. Proto u výskytu invazivních (IPO) i neinvazivních pneumokokových onemocnění (a úmrtnosti na ně) stále nedocházelo k průlomům. Zejména v dětské populaci nebylo v té době dosaženo takového pokroku, jaký byl požadován. Polysacharidové vakcíny obsahují na thymu nezávislé antigeny, schopné přímo stimulovat B lymfocyty bez zapojení T pomocných lymfocytů. Nezralost buněčné složky imunity kojenců v B lymfocytární složce

způsobuje neúčinnost polysacharidových vakcín. Proto byly vyvíjeny nové generace subjednotkových konjugovaných pneumokokových vakcín, které jsou dostatečně imunogenní již u kojenců od 6. týdne věku. Tyto vakcíny obsahují na thymu závislé antigeny, zapojující do postvakcinační imunitní odpovědi pomocné T lymfocyty, které jsou v kojeneckém věku již plně zralé. Teprve příchod prvních konjugovaných přípravků znamenal opravdu výrazný posun v četnosti výskytu dětských pneumokokových onemocnění. V roce 2000 byla zaregistrována 7valentní konjugovaná pneumokoková vakcína (PCV7). Postupně došlo k navyšování počtu vakcinačních sérotypů *S. pneumoniae* v podobě 10- a 13valentní konjugované vakcíny (PCV10 a PCV13) zaregistrovaných v roce 2009. Docházelo nejenom k navyšování valentnosti konjugovaných vakcín, ale také k postupnému rozšiřování věkových indikací. V současnosti pro očkování proti pneumokokům v dospělosti jsou tak dostupné dva typy vakcín, polysacharidová a 13valentní konjugovaná vakcína. 10valentní vakcína je registrovaná jenom pro děti, od 6 týdnů do 5 let věku.

Analýza křivky incidence IPO v České republice (ČR) v letech 2000–2014 jednoznačně potvrzuje rychlý pokles výskytu po zavedení očkování malých dětí proti invazivním formám pneumokoků v roce 2010, zejména u jedinců do 1 roku a v předškolním věku. Na pneumokoková onemocnění se ale nejvíce umírá v dospělé věkové kategorii. Data týkající se věkově specifické smrtnosti na IPO v ČR jasně ukazují na skupinu starších 65 let. Téměř polovina všech případů onemocnění IPO (46 %, 154 případů) v roce 2014 byla hlášena v kategorii ≥ 65 let a 94 % úmrtí bylo mezi dospělými, z toho 58 % ve skupině ≥ 65 let. Přitom vzhledem k zastoupeným sérotypům se více než třem čtvrtinám případů (77 %) dalo zabránit vakcinací (1). Za posledních více než 5 let je nejvyšší incidence IPO u dospělých, dominantně u osob starších 65 let. V roce 2015 došlo k vzestupu IPO proti roku 2014 z celkové hodnoty 3,2/100 tisíc na hodnotu 3,9/100 tisíc obyvatel.

Navzdory tomu, že jsou dnes už děti proti pneumokokům očkovány, zůstávají nejčastějším zdrojem infekcí pro dospělé. Na rozdíl od některých jiných zemí nebyl u nás dosud v rizikové skupině osob starších 65 let zaznamenán tzv. nepřímý efekt vakcinace. Nedošlo zde k poklesu výskytu IPO ani ke zlepšení nepříznivé epidemiologické situace

u dospělých. Jako hlavní zdroj nákazy pro dospělé jsou považovány děti, které vykazují vysoké procento nosičství. O nosičství pneumokoků mezi staršími dospělými se toho moc neví. Nicméně v posledních 5 letech přibývá prací potvrzujících nosičství právě u seniorů. Po zavedení konjugovaných vakcín do očkovacího kalendáře dětí v USA byla prokázána prevalence nosičů 13,8 % u osob ≥ 65 let (2). Nosičství u seniorů bylo potvrzeno také např. v Itálii, sice na malém souboru, celkem 417 osob starších 65 let, nicméně výsledky ukázaly, že kolonizace v této věkové kategorii je poměrně častá. Nosičství bylo zaznamenáno u 9,8 % seniorů. Ve většině případů se jednalo o sérotypy zastoupené v PCV13 vakcíně, přičemž nejčastější byl sérotyp 19F. Méně nosičů se vyskytovalo u osob s chronickými komorbiditami (3).

Nejčastější formy pneumokokových onemocnění se liší podle věku. U dětí se nejvíce vyskytují pneumokokové meningitidy, akutní otitidy a bakteriemie. Naopak u dospělých jsou nejčastějším klinickým projevem pneumonie – nejen bakteriemické, ale hlavně neinvazivní, non-bakteriemické komunitní pneumonie (CAP). Opět nejhroženější jsou v tomto smyslu lidé starší 65 let, protože jejich incidence CAP je asi 14× vyšší než celková incidence osob starších 15 let v Evropě (14,0 versus 1,07/1000 osob/rok), a je dokonce vyšší než u HIV pozitivních (12,0/1000 osob/rok) (4).

Účinnost pneumokokových vakcín

U pneumokokových vakcín se sleduje jejich účinnost v prevenci nejenom invazivních pneumokokových onemocnění (IPO), ale dnes již také v prevenci daleko častějších, neinvazivních forem onemocnění (NIPO). Formy pneumokokových onemocnění se v dětství a dospělosti mění. Zatímco u dětí se nejčastěji objevují akutní otitidy (AOM) a sleduje se vliv vakcinace na AOM, u dospělých převládající formou jsou pneumonie. *Streptococcus pneumoniae* způsobuje až 51 % všech komunitních pneumonií (5). Proto zásadní otázkou je také míra účinnosti konjugovaných vakcín v prevenci neinvazivních pneumokokových onemocnění, zejména pneumokokových pneumonií u dospělých a seniorů.

Účinnost polysacharidových vakcín

První generace polysacharidových vakcín, 23valentní vakcína (PPSV23), pokrývá více než 90 % sérotypů izolátů

pneumokoka vyvolávajících IPO v dospělosti (6, 7). Observační studie prokázaly účinnost PPSV23 v prevenci IPO u imunokompetentních dospělých, včetně osob s komorbiditami a seniorů, v rozsahu od 50 % do 80 % (8). Metaanalýza deseti dalších randomizovaných klinických studií poskytla celkovou 74% účinnost PPSV23 v prevenci IPO (9). Vzhledem k vysoké valentnosti vakcíny by vakcína měla mít také protektivní efekt v ochraně proti neinvazivním, v dospělosti daleko častějším formám – komunitním pneumoniím. Nicméně výsledky účinnosti PPSV23 právě v prevenci komunitních pneumonií v dospělosti nejsou zcela přesvědčivé a často jsou kontroverzní. Účinnost v nejrizikovější věkové skupině dospělých starších 65 let je nejasná (10, 11). Metaanalýza výsledků 32 provedených studií po celém světě (Austrálie, Španělsko, Kanada, Izrael, Švédsko, USA, Tchaj-wan, Finsko, Itálie, Nikaragua, Jižní Korea, Japonsko) u osob ≥ 50 let věku ukázala účinnost PPSV23 v prevenci IPO jako 50% (95% IS: 21–69 %) v kohortových studiích a 54% (95% IS: 32–69 %) ve studiích případů a kontrol. Účinnost polysacharidové vakcíny v prevenci komunitních pneumonií byla v klinických studiích pouze 4% (95% IS: 26–26 %), v kohortových studiích 17 % (95% IS: 26–45 %) a 7% (95% IS: 10–21 %) ve studiích případů a kontrol (12). Jiná metaanalýza výsledků 7 randomizovaných klinických studií zahrnujících více než 150 tisíc dospělých osob (ze západní Evropy, USA a Japonska) dospěla k závěru, že PPSV23 poskytuje protekci v prevenci komunitních pneumonií u imunokompetentních osob, včetně osob starších 65 let a osob ve vyšším riziku pneumonie, ale tato ochrana je slabá. Účinnost vakcíny byla 13,1 % v prevenci výskytu jakékoli komunitní pneumonie, bez určení původce (relativní riziko = 0,87), v prevenci pneumokokové pneumonie byla účinnost 42,3 % (relativní riziko = 0,54) a 32,8 % v prevenci úmrtí na pneumonie (relativní riziko = 0,67). Neprokázala se účinnost v poklesu celkové úmrtnosti. Tyto výsledky musí být vzhledem k malému počtu analyzovaných studií hodnoceny s opatrností (13). V jiné metaanalýze čtyř randomizovaných kontrolovaných studií hodnotících účinnost PPSV23 v prevenci CAP u osob ≥ 60 let neprokázala polysacharidová vakcína účinnost v prevenci jakékoli komunitní pneumonie, ani pneumokokové CAP (14).

Riziková skupina/komorbidity	Interval mezi PCV13 – PPSV23 podle věku			Interval mezi PPSV23 – PCV13 podle věku		
	2–18 let	19–64 let	≥ 65 let	2–18 let	19–64 let	≥ 65 let
Bez rizika/komorbidity	N	N	≥ 1 rok	N	N	≥ 1 rok
Imunokompetentní osoby	≥ 8 týdnů do 6 let	N	≥ 1 rok	≥ 8 týdnů do 6 let	N	≥ 1 rok
chronické onemocnění srdce						
chronické onemocnění plic						
diabetes mellitus						
alkoholismus						
chronické onemocnění jater, cirhóza						
kouření						
Imunokompetentní osoby	≥ 8 týdnů	≥ 8 týdnů	≥ 8 týdnů	≥ 8 týdnů	≥ 1 rok	≥ 1 rok
únik mozkomíšního moku						
kochleární implantát						
Osoby s asplenií/hyposplenií	≥ 8 týdnů	≥ 8 týdnů	≥ 8 týdnů	≥ 8 týdnů	≥ 1 rok	≥ 1 rok
Imunokompromitované osoby	≥ 8 týdnů	≥ 8 týdnů	≥ 8 týdnů	≥ 8 týdnů	≥ 1 rok	≥ 1 rok
vrozený/získaný imunodeficit						
HIV infekce						
chronické renální selhávání						
nefrotický syndrom						
leukemie						
lymfom						
Hodgkinova choroba						
generalizovaný maligní tumor						
transplantace orgánů						
mnohočetný myelom						

N = neaplikovatelné, PCV13 = 13valentní konjugovaná pneumokoková vakcína, PPSV23 = 23valentní polysacharidová pneumokoková vakcína

Tab. 1 Přehled doporučených intervalů mezi vakcínami pro osoby s indikací PCV13 a PPSV23 podle věku a rizika/komorbidity (42)

Účinnost konjugovaných vakcín

Druhá generace pneumokokových vakcín potvrdila účinnost konjugovaných vakcín jak v prevenci invazivních pneumokokových onemocnění, tak i pneumonií u dětí. Chyběly informace o účinnosti v dospělosti, zejména v prevenci pneumonií u seniorů, kteří patří mezi nejrizikovější skupiny osob. Z tohoto důvodu byla limitujícím faktorem použití v dospělosti chybějící indikace pro prevenci pneumokokových pneumonií. Indikace konjugované vakcíny pro prevenci pneumonií byla zaregistrována na základě výsledků účinnosti vakcíny u seniorů ve studii CAPITA (Community Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults). Studie probíhala od září 2008 do srpna 2013. Výsledky byly publikovány až po 7 letech od zahájení studie (15). Do studie

bylo celkem zařazeno více než 84 tisíc dospělých osob ve věku od 65 let, průměrný věk byl 72,8 let (SD 5,7). Účinnost konjugované vakcíny byla sledována u osob běžné populace této věkové skupiny, tedy osob zdravých, ale také (42 % osob) s chronickým onemocněním srdce, plic, jater, pacientů s diabetem mellitem nebo s bronchiálním astmatem apod. Jednalo se o randomizovanou, placebem kontrolovanou klinickou studii, která byla jednou z největších prospektivních účinnostních studií doposud provedených u dospělých. Výhodou realizace studie v Holandsku bylo, že probíhala mezi seniory, kteří nebyli v minulosti proti pneumokokům nikdy očkovaní. V důsledku absence národního doporučení k očkování starých osob proti pneumokokům byla proočkovánost jakoukoli pneumokokovou

vakcínou u starších osob v Holandsku v době zahájení studie minimální. Do sledování tak nebyly zařazeny osoby, které byly někdy v minulosti proti pneumokokům očkované. Komunitní pneumonie byly potvrzeny rentgenovým vyšetřením plic, vyšetřením antigenu v moči a/nebo kultivací a pozitivitou klinických kritérií. Pro potvrzení pneumokokového antigenu v moči byla v této studii použita sérotypově specifická metoda detekce vyvinutá výrobcem vakcíny, schopná detekovat pouze 13 ve vakcíně obsažených sérotypů pneumokoka. V porovnání s kontrolní placebovou skupinou byla prokázána 45,56% (95% IS: 21,82–62,49) účinnost PCV13 vakcíny proti potvrzené komunitní pneumonii vyvolané vakcínálními sérotypy pneumokoka. Při sledování potvrzené komunitní pneumonie bez

bakteriemie vyvolané vakcinálními sérotypy byla prokázána 45% (95% IS: 14,21–65,31) redukce pneumonií u očkovaných seniorů v porovnání s neočkovanými. Součástí sledování bylo také vyhodnocení účinnosti konjugované vakcíny u seniorů proti invazivním pneumokokovým onemocněním s prokázanou vysokou 75% účinností (95% IS: 41,43–90,78) (15–17). Tato vysoká účinnost v prevenci IPO potvrzuje vysokou imunogenicitu vakcíny také u osob starších 65 let věku. Právě této věkové skupině byla od 1. září 2015 přiznána v ČR úhrada vakcíny ze zdravotního pojištění. Nejčastěji zastoupeným sérotypem podílejícím se na výskytu komunitních pneumonií u starších osob byl ST 3, 7F a 19A. Účinnost konjugované vakcíny v prevenci pneumonií byla stabilní po celou dobu sledování. Průměrná délka sledování byla necelé 4 roky. Nejčastější hlášenou lokální reakcí byla u očkované, respektive kontrolní skupiny bolest v místě vpichu (36,1, resp. 6,3 %), následovaná omezením hybnosti paže (14,1, resp. 3,2 %), otokem (6,8, resp. 1,2 %) a zarudnutím (4,9, resp. 1,2 %). Byla také prokázána bezpečnost pneumokokové vakcíny u starších osob. Výskyt celkových reakcí po očkování byl srovnatelný u očkované a kontrolní skupiny, v 39,5 % versus 34,7 %. Statisticky významný rozdíl byl pouze ve vyšším výskytu vyrážky a myalgií v porovnání s kontrolní skupinou. Vyrážka se u očkované skupiny vyskytovala pouze u 3,3 % a myalgie u 18,4 % očkovaných. Horečka po očkování byla hlášena u méně než 3 % očkovaných a nejčastější celkovou reakcí byla únava (18,8 %). Výskyt závažných nežádoucích reakcí do 28 dnů po očkování byl minimální a zcela srovnatelný s kontrolní placebovou skupinou (0,8 % versus 0,7 %). Také bezpečnostní profil vakcíny u starších osob je přijatelný. Výskyt jakékoli lokální reakce byl u 38,4 % očkovaných osob ve srovnání s 8,4% výskytem u kontrolní skupiny.

Bohužel se nepodařilo prokázat účinnost proti všem případům pneumonií bez ohledu na původce a účinnost na pokles úmrtnosti, pravděpodobně z důvodu nízkého podílu pneumonií způsobených vakcinálními typy pneumokoků a malého počtu úmrtí ve sledovaném souboru osob (18). Z analýzy 21 randomizovaných kontrolovaných klinických studií, do kterých bylo zařazeno celkem více než 360 tisíc osob (sledování v letech 1995–2008), se potvrdilo, že konjugované vakcíny jsou méně účinné v prevenci infekcí

vyvolaných nevakcinálními sérotypy, jako jsou jakékoli případy pneumonií, kde je uváděna účinnost mezi 5–55 %. Analýza potvrdila neúčinnost konjugovaných vakcín v redukci celkové úmrtnosti (19).

Konjugované vakcíny, konkrétně 7valentní vakcína (PCV7), prokázaly také účinnost v prevenci IPO u imunokompromitovaných osob. Výsledky randomizované kontrolované studie u HIV pozitivních dospělých osob v Malawi potvrdily 75% účinnost (95% IS: 29–92 %) v prevenci IPO. Navíc studie ukázala 25% účinnost vakcíny v prevenci jakékoli pneumonie také u těchto osob s oslabenou imunitou (20). Podobně výsledky čtyř studií s PCV7 u 699 HIV pozitivních pacientů prokázaly imunogenitu PCV7, která byla stejná nebo pro některé sérotypy lepší než po aplikaci PPSV23 (21–24).

Doporučené vakcíny pro prevenci pneumonií u dospělých

Poslední dobou stále více odborných společností a národních imunizačních komisí evropských i světových zemí upřednostňuje používání konjugovaných pneumokokových vakcín jako standardních vakcín pro seniory (25). Hlavním důvodem je na rozdíl od opakovaně potvrzené účinnosti polysacharidových nekonjugovaných vakcín v prevenci pneumokokové bakteriemie a IPO jejich nedostatečná účinnost proti nebakteriemickým pneumoniím u starších osob. Hlavní důvody, které vedly německou národní imunizační komisi (STIKO) a německé odborné společnosti k vydání doporučení pro PCV13 u osob starších 60 let, jsou skutečnosti, že hlavní a nejčastější formou u seniorů je nebakteriemická pneumonie, že PCV13 vykazuje evidenci vyšší klinické účinnosti v prevenci pneumonií, že délka protekce, která u PPSV23 začíná klesat již po 2 letech od aplikace, u PCV13 nebyla zaznamenána zatím ani po 4 letech sledování ve studii CAPITA a že nepřímý efekt na incidenci IPO u dospělých pozorovaný po očkování dětí vakcínou PCV7 nelze extrapolovat na vakcínu PCV13 a NIPO (26). Stále více zemí v Evropě i ve světě mění svá doporučení ve prospěch používání konjugované vakcíny a její aplikace jako první v pořadí u rizikových skupin dospělých a u seniorů (27).

Konjugovaná vakcína pokrývá celé věkové spektrum

První schválení a registrace PCV13 byly realizovány v roce 2009 Evropskou lékovou

agenturou (EMA) pro děti od 6 týdnů do 5 let věku, o rok později následovali Evropu i Američané (Ústav pro kontrolu potravin a léčiv, FDA). V roce 2011 přibyla na obou kontinentech indikace pro kategorii starších 50 let, v roce následujícím se vakcína stala dostupnou pro děti ve věku 6–17 let. V roce 2013 schválila FDA a EMA souběžně použití pro věkové rozmezí 18–49 let. V roce 2015 se v Evropě zásadně rozšířila indikace PCV13 pro prevenci vzniku komunitních pneumokokových pneumonií u dospělých. V tuto chvíli tak konjugovaná vakcína pokrývá celé věkové spektrum. Při celosvětovém pohledu na používání konjugovaných vakcín neexistuje jednotný postup. Pneumokoková vakcinace je nicméně součástí dětských národních imunizačních programů (NIP) v řadě zemí, globálně přitom převažuje 13valentní přípravek. Některé státy, Českou republiku nevyjímaje, mají nastavený model, kdy si lze vybrat. V očkovacím kalendáři máme dostupné obě konjugované očkovací látky (10- i 13valentní) a obě jsou také zařazeny do NIP dětí.

Fakta podporující používání PCV13 u dospělých

Hlavní argumenty podporující používání konjugované vakcíny v dospělosti jsou její imunogenita a účinnost v prevenci IPO a pneumonií. Ve dvou randomizovaných, multicentrických imunogenicitních studiích probíhajících v USA a v Evropě u osob ve věku 50 a více let byla porovnávána protilátková odpověď na PCV13 a PPSV23. Jeden měsíc po očkování byly porovnávány funkční protilátky s využitím analýzy aktivity opsonofagocytózy (OPA). U dospělých byla imunitní odpověď na vakcínu PCV13 statisticky signifikantně vyšší pro většinu společných sérotypů a pro ST 6A. U osob ve věku 60 – 64 let, před tím neočkovaných proti pneumokokům, byly geometrické průměry titrů postvakcinačních protilátek proti 12 vakcinálním sérotypům srovnatelné nebo vyšší po aplikaci PCV13 než po PPSV23. U 8 z 12 společných sérotypů byla pozorována vyšší imunitní odpověď po PCV13 (28). Imunogenita PCV13 u osob ve věku 50–59 let nebyla horší v porovnání s osobami ve věku 60–64 let. U dospělých ve věku ≥ 70 let, imunizovaných nejméně před 5 lety PPSV23, byla imunitní odpověď na PCV13 v porovnání s PPSV23 noninferiorní u 12 sérotypů společných u obou vakcín. Odpověď na PCV13 byla oproti PPSV23

Imunokompromitovaní jedinci a lidé proti pneumokokům dosud neočkovaní by měli být po dosažení 65 let věku očkováni jednou dávkou PCV13 a s odstupem 2–6 měsíců (ACIP doporučuje ≥ 1 roku pro imunokompetentní a ≥ 8 týdnů pro imunokompromitované pacienty) také jednou dávkou PPSV23, k rozšíření spektra pokrytých sérotypů a navýšení imunitní odpovědi

Osoby starší 60 let, které byly v minulosti očkovány PPSV23, by měly být s odstupem více než 1 roku, ale maximálně do 5 let očkovány jednou dávkou PCV13

Ti, kteří byli před 65. rokem věku očkováni PPSV23, by po dosažení 65 let měli být s odstupem nejméně 1 roku přeočkováni PCV13 a následně, opět s odstupem 2–6 měsíců, i PPSV23. Celková doba od původního očkování PPSV23 (před 65. narozeninami) až do opětovné vakcinace pomocí PPSV23 by měla být nejméně 5 let (kvůli snížení rizika hyporesponzibility při opětovném podání polysacharidové očkovací látky)

Tab. 2 Doporučení Národní imunizační komise a České vakcinologické společnosti

statisticky signifikantně vyšší pro většinu společných sérotypů a 6A. PCV13 vyvolává superiorní imunitní odpověď u osob ve věkových skupinách nad 70 let (29).

Dostupná imunogenní data PCV13 ukazují, že konjugovaná vakcína je u dospělých schopna indukovat srovnatelnou nebo pro některé sérotypy dokonce lepší imunitní postvakcinační odpověď než polysacharidová vakcína (18). Konjugovaná vakcína poskytuje delší přetrvávání protekce, které je nezbytné pro signifikantní populační dopad v kontrole výskytu pneumokokových onemocnění (30). Z hlediska ekonomického se v podmínkách USA prokázala záměna PPSV23 vakcínou PCV13 u osob starších 65 let jako finančně efektivnější než zavedení další dávky PCV13 v 50 nebo 60 nebo 65 letech s ponecháním stávajícího používání PPSV23 (31). Výhodou vakcíny je na rozdíl od polysacharidové vakcíny stimulace buněčné imunitní odpovědi s tvorbou paměťových buněk, nezbytných pro dlouhodobé přetrvávání protekce.

Fakta podporující používání PPSV23 u dospělých

V řadě studií byla potvrzena vysoká účinnost a efektivita polysacharidové vakcíny v prevenci IPO jak ve zdravé mladé dospělé populaci, tak u seniorů. Proto její použití pro prevenci nejzávažnějších forem pneumokokových onemocnění u dospělých je doporučováno a lze jej považovat za účinné a efektivní. Naproti tomu v prevenci nejčastějších forem onemocnění v dospělosti – nebakteriemických pneumonií – bylo dosaženo rozporuplných výsledků. Metaanalýza výsledků čtyř starších studií potvrdila 75% účinnost proti pneumokokovým pneumoniím způsobeným vakcínálními typy (9). Limitací této metaanalýzy je použití PPSV stávajícího

složení pouze v jedné ze čtyř hodnocených studií. Ale právě v této studii se účinnost proti pneumonii neprokázala (32). Jiná randomizovaná studie prokázala 64% účinnost proti pneumokokové pneumonii mezi pacienty v léčebnách pro dlouhodobě nemocné (33). Limitací této studie je její krátkodobé sledování (26 měsíců) a nižší poměr výskytu invazivních a neinvazivních pneumokokových pneumonií, než bývá obvyklé. Nerandomizovaná observační tříletá studie na malém počtu dospělých prokázala 48% účinnost v prevenci nebakteriemické pneumonie (34). Vysoké účinnosti bylo dosaženo v prevenci IPO u starších imunokompetentních dospělých s přidruženými komorbidity. Výhodou polysacharidové vakcíny je její vysoká účinnost v prevenci IPO a nejširší sérotypové pokrytí z dostupných pneumokokových vakcín. Pokrytí je v ČR navýšeno o 20–30 % v porovnání s PCV13 v závislosti na podílu jednotlivých sérotypů na IPO v daném roce.

Použití konjugované i polysacharidové vakcíny

Převažující formou pneumokokového onemocnění v dospělosti je neinvazivní pneumokoková pneumonie. Proto je ke kontrole této formy onemocnění nezbytná vakcína s prokázaným účinkem proti pneumoniím. Zároveň věkově specifická nemocnost a smrtelnost je v ČR nejvyšší u osob ve věku 65 let a starších. Vhodná vakcína musí být tak účinná také u seniorů. Výsledky studie CAPITA potvrdily takovou účinnost u PCV13. V roce 2013 a 2014 se vyskytlo v ČR u osob 65+ celkem 180, resp. 154 případů IPO, z toho 45,0 %, resp. 46,7 % případů bylo vyvoláno sérotypy zastoupenými v PCV13, které mohly být preventovány konjugovanou vakcínou. Další 26,6 %, resp. 30,5 % případů bylo vyvoláno sérotypy, které jsou

navíc v PPSV23 (1, 35). Na základě těchto výsledků podílu jednotlivých sérotypů z aktivní surveillace poskytuje polysacharidová vakcína PPSV23 sérotypově širší protekci, zvláště proti IPO. Výsledky imunogenity/účinnosti vakcín a sérotypové zastoupení podporují kombinované použití jak konjugované, tak polysacharidové vakcíny u osob starších 65 let.

Při použití obou vakcín je důležité pořadí aplikovaných vakcín. Osoby, které byly nejprve očkovány polysacharidovou vakcínou (PPSV23) a poté konjugovanou vakcínou (PCV13), dosáhly nižších hladin funkčních protilátek než osoby očkované konjugovanou vakcínou jako první v pořadí (36). Podobných výsledků bylo dosaženo také u imunokompromitovaných dospělých jedinců (HIV pozitivních), kdy vyšší protilátkové odpovědi bylo dosaženo u osob očkovaných nejprve PCV13 a teprve poté PPSV23 (37).

Interval mezi vakcínami

Interval mezi aplikacemi obou vakcín je ovlivněn řadou faktorů. Imunitní odpovědi, bezpečnosti, imunologickým oknem pro sérotypy obsažené jenom v PPSV23 mezi aplikacemi obou vakcín, frekvencí návštěv u lékaře apod. Žádná z dosud provedených imunologických studií nehodnotila optimální interval mezi oběma vakcínami. Proto většina národních doporučení pro tento interval vychází z dostupných dat imunogenitních studií. Byly provedeny studie, které hodnotily bezpečnost a imunitní odpověď po aplikaci PCV7 nebo PCV13 s následnou aplikací PPSV23 s 2, 6, 12 měsíci nebo 3–4 roky. Výsledky potvrdily, že po aplikaci PPSV23 s uvedenými intervaly od předchozí aplikace PCV došlo k požadované imunitní odpovědi, která nebyla horší než po aplikaci pouze PCV (37–40). Obecně lze říci, že delší interval vede k lepší imunitní odpovědi na aplikovanou vakcínu. Studie hodnotící imunogenitu po aplikaci PCV7 následované aplikací PPSV23 s 1ročním odstupem potvrdila lepší imunitní odpověď v porovnání s aplikací jedné dávky PPSV23 (41). Určení optimálního intervalu mezi aplikacemi není ovšem jenom otázkou imunitní odpovědi, ale také bezpečnosti aplikací. Ve studii, která přímo porovnávala dva intervaly mezi aplikací PCV13 a PPSV23 vakcín, interval 2 versus 6 měsíců, se ukázalo, že zatímco imunitní odpověď byla srovnatelná u obou intervalů, pak při kratším rozestupu (2 měsíce) byla

zaznamenána vyšší reaktogenita, zejména lokální reakce v podobě otoků (39). Při srovnání intervalů rozestupu 1 rok versus 3–4 roky byla imunitní odpověď na většinu vakcinálních sérotypů lepší při delším rozestupu (37, 38). Na základě provedených studií s aplikací obou vakcín v různých rozestupech u dospělých imunokompetentních osob lze shrnout, že: a) kratší interval (např. 8 týdnů) může být spojen s vyšší lokální reaktogenitou v porovnání s delším intervalem, b) delší interval (např. 1 rok a více) může vést k lepší imunitní odpovědi proti vakcinálním sérotypům v obou vakcinách v porovnání s odpovědí na aplikaci samotné PCV13 nebo PPSV23 (42). Proto americký poradní sbor pro očkování (ACIP) změnil doporučení délky intervalu mezi vakcínami z původních 6 měsíců na ≥ 1 rok (tabulka 1).

Přesto, že v českém národním doporučení Národní imunizační komise (NIKO) zatím přetrvává doporučený interval 2–6 měsíců, lze se domnívat, že interval 1 rok a více je vhodný také pro naše podmínky. Delší interval naopak není vhodný pro dospělé osoby s imunokompromitujícími chronickými onemocněními, jako je vrozená či získaná imunoprese, HIV infekce, chronické renální selhávání, nefrotický syndrom, leukémie, lymfom, Hodgkinova choroba, generalizovaný maligní tumor, myelom, stav po transplantaci orgánů, dále pro pacienty s hypospleníí či aspleníí a pacienty s únikem cerebrospinálního moku nebo kochleárnímí implantáty. U všech těchto osob se doporučuje interval mezi PCV13 a PPSV23 ≥ 8 týdnů. Aplikace obou vakcín, PCV jako první a PPSV23 s rozstupem 4–8 týdnů statisticky významně zvyšuje imunitní odpověď také u HIV pozitivních pacientů v porovnání s aplikací pouze PPSV23 (21, 22). Doporučený interval 8 týdnů mezi vakcínami minimalizuje riziko imunologického okna v prevenci IPO způsobené sérotypy obsaženými navíc v PPSV23 u takto vysoce rizikových a vnímavých pacientů. Obě vakcíny by neměly být aplikovány simultánně, v jeden den.

Úhrada pneumokokových vakcín

Novela zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, zavedla k 1. září 2015 úhradu očkování seniorů nad 65 let věku proti pneumokokovým infekcím podle schváleného očkovacího schématu. Termín použitý v zákoně „podle schváleného

očkovacího schématu“ je natolik nejasný, že si ho jinak vykládají zdravotní pojišťovny a jinak odborné společnosti. Zdravotní pojišťovny za schválené schéma považují SPC pneumokokových vakcín, které umožňují v dospělosti použití polysacharidové vakcíny, a odborné společnosti považují za schválené schéma to, které bylo schváleno Národní imunizační komisí MZ (tabulka 2) (43). Podle stávajícího stavu poznání je zlatým standardem v této věkové skupině očkování pneumokokovou konjugovanou vakcínou. Diskuse se stále vedou o tom, zda by při tomto základním očkování mělo ještě následně dojít k očkování vakcínou polysacharidovou, nebo nikoli. Aplikace konjugované vakcíny jako první je zřejmá. Očkování pouze polysacharidovou vakcínou má u této věkové skupiny velmi nízkou účinnost a vakcíny jsou v tomto slova smyslu naprosto nezaměnitelné (účinnost ve vztahu k délce ochrany a nutnosti přeočkování, mechanismus účinku na imunitní systém).

Vize zdravotních pojišťoven, že bude hrazena ekonomicky nejméně nákladná varianta (ENNV), nedává smysl. Výše úhrady je v současnosti stanovena zdravotními pojišťovnami do částky 482,33 Kč. Polysacharidová vakcína, která má velmi nízkou cenu, je tak hrazena zcela. Na konjugovanou vakcínu si musí senior dopláct více než 1000 Kč, což je částka pro seniory velmi vysoká a vede logicky k tomu, že o konjugovanou vakcínu, kterou měl zákonodárce v případě formulace zákona nepochybně na mysli, je malý zájem a dopad na výskyt pneumokokových infekcí tak může být nižší, než se předpokládal.

Z těchto důvodů nelze souhlasit s aplikací modelu ENNV u naprosto nesrovnatelných vakcín. Reálným dopadem schváleného paragrafu by měl být model plné úhrady obou vakcín, v krajním případě pouze konjugované vakcíny. Bohužel odborné stanovisko je v tuto chvíli významně odsunuto do pozadí obavou z vyšších nákladů v důsledku prudkého nárůstu proočkování, který je však podle zkušeností nepravděpodobný, jak dokládá letitá zkušenost s očkováním proti chřipce v této věkové kategorii.

Očkování proti pneumokokům v dospělosti může být uhrazeno pro vybrané skupiny osob v souladu s vyhláškou o očkování 537/2006 Sb. Očkování je ve smyslu této vyhlášky plně hrazeno v rámci pravidelného očkování pouze pro:

*osoby umístěné v léčebnách pro dlouhodobě nemocné a v domovech pro seniory,

*osoby umístěné v domovech pro osoby se zdravotním postižením nebo v domovech se zvláštním režimem, ale pouze tehdy, pokud tyto osoby trpí chronickým nespecifickým onemocněním dýchacích cest, chronickým onemocněním srdce, cév nebo ledvin nebo diabetem léčeným inzulínem.

Vzhledem k tomu, že se jedná o pravidelné očkování ve smyslu vyhlášky, je toto očkování ve skutečnosti pro tyto osoby povinné. Povinnost přeočkování je ve vyhláске stanovena jako postup v souladu s platným SPC. U polysacharidové vakcíny je to každých 3–5 let, u konjugované vakcíny potřeba revakcinace dosud nebyla stanovena (SPC obou vakcín). Na základě dostupných údajů se přesto ani u polysacharidové vakcíny nedoporučuje více než jedno přeočkování, vzhledem k možné hyporesponzivité na další přeočkovací dávky.

Závěr

Aplikace konjugovaných pneumokokových vakcín v dospělosti je z hlediska imunitní odpovědi a délky trvání protekce výhodnější než aplikace polysacharidových vakcín v prevenci pneumokokových infekcí vyvolaných vakcinálními sérotypy. Pneumokokové konjugované vakcíny indukují u dospělých osob, které nebyly v minulosti očkovány proti pneumokokům, lepší funkční protilátkovou odpověď než polysacharidové vakcíny a vedou k produkci specifických paměťových buněk.

Bylo potvrzeno významné nosičství pneumokoků také u starších dospělých, kteří tak mohou, kromě dětí, být dalším zdrojem nákazy pro ostatní dospělé. Převažující sérotypy kolonizující nazofaryng seniorů jsou zároveň vakcinálními PCV13 sérotypy. Bude nutné do budoucna sledovat, zda používání konjugované vakcíny u seniorů ovlivní nosičství a posílí populační účinnost vakcinace, či nikoli. Dosud nám stále chybí vysvětlení, proč v ČR nedochází k nepřímému efektu vakcinace dětí konjugovanými vakcínami na pokles incidence IPO v dospělé a seniorské populaci, jako je zaznamenáváno v jiných zemích. V USA za 3 roky po zavedení PCV13 do očkování dětí došlo k 58–72% poklesu IPO u dospělých osob (44). Předpokládá se, že největší dopad na redukci pneumokokových onemocnění u dospělých lze očekávat v krátkém horizontu po zavedení konjugované vakcíny do programu

XII. HRADECKÉ VAKCINOLOGICKÉ DNY



6.–8. 10. 2016

Kongresové centrum Aldis Hradec Králové

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

Vědecký výbor kongresu

prof. MUDr. Roman Chlíbaek, Ph.D.

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

MUDr. Hana Cabrnachová

doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D.

MUDr. Pavel Kosina, Ph.D.

MUDr. Pavla Křížová, CSc.

prof. MUDr. Jiří Beran, CSc.

doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.

Organizační výbor kongresu

prof. MUDr. Roman Chlíbaek, Ph.D.

doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D.

Martina Malíková

Lenka Košťálová

Ivana Srbová

Hlavní témata

- Novinky v očkování v roce 2016
- Novinky v očkování proti pneumokokům
- Novinky v očkování proti meningokokům
- Očkování proti HPV
- Očkování proti rotavirovým nákazám
- Očkování chronicky nemocných osob
- Klíšťová encefalitida a další flaviviry
- Očkování při cestování s dětmi
- Nestandardní situace v očkovací praxi
- Variabilita intervalů mezi dávkami
- Koadministrace vakcín, rozložená očkování
- Bezpečnost očkování
- Mýty a předsudky v očkování
- Kontroverze v očkování
- Nové kandidátní vakcíny pro děti a dospělé
- Varia

Sekretariát kongresu

GUARANT International

Na Pankráci 17, 140 21 Praha 4

Tel.: 284 001 444, fax: 284 001 448, e-mail: vakcidny2016@guarant.cz

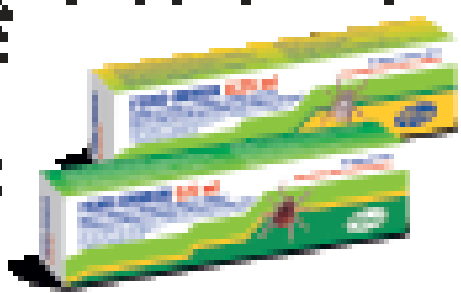
www.vakcidny.cz

Nabídněte Vašim pacientům vakcínu s 99% účinností prokázanou v reálné praxi



FSME MINIUM je vakcína určená pro děti od 12 měsíců věku, která poskytuje ochranu před onemocněním FSME (encefalomyelitidou) způsobenou klíšťovou encefalitidou (Borna'ska nemoc). Vakcína je vyrobena z inaktivovaných kmenů klíšťkové encefalitiskeho viru (Borna'ska nemoc) a je bezpečná a účinná. Vakcína je dostupná v baleních 0,5 ml a 1,0 ml. Vakcína je určena pro děti od 12 měsíců věku, které byly očkovány podle doporučeného schématu. Vakcína poskytuje ochranu před onemocněním FSME (encefalomyelitidou) způsobenou klíšťovou encefalitidou (Borna'ska nemoc). Vakcína je vyrobena z inaktivovaných kmenů klíšťkové encefalitiskeho viru (Borna'ska nemoc) a je bezpečná a účinná. Vakcína je dostupná v baleních 0,5 ml a 1,0 ml. Vakcína je určena pro děti od 12 měsíců věku, které byly očkovány podle doporučeného schématu.

Vakcína je určena pro děti od 12 měsíců věku, které byly očkovány podle doporučeného schématu. Vakcína poskytuje ochranu před onemocněním FSME (encefalomyelitidou) způsobenou klíšťovou encefalitidou (Borna'ska nemoc). Vakcína je vyrobena z inaktivovaných kmenů klíšťkové encefalitiskeho viru (Borna'ska nemoc) a je bezpečná a účinná. Vakcína je dostupná v baleních 0,5 ml a 1,0 ml. Vakcína je určena pro děti od 12 měsíců věku, které byly očkovány podle doporučeného schématu.



očkovaní dospělých, za předpokladu vysoké proočkovanosti. Kvůli absenci registru očkovaných v ČR nemáme relevantní data o proočkovanosti dospělých, nicméně ze zkušenosti proočkovanosti proti chřipce lze usuzovat, že proočkovanost seniorů proti pneumokokům bude velmi nízká. V zemích s vysokou proočkovaností dětí proti pneumokokům a s potvrzeným nepřímým účinkem na dospělé může z dlouhodobého hlediska dopad vakcinace dospělých na incidenci pneumokokových onemocnění klesat. Proto je nezbytné přijatá doporučení pravidelně aktualizovat. K tomu musí být zaveden monitoring výskytu pneumokokových onemocnění a proočkovanosti v cílové populaci starších 65 let. K posouzení benefitu konjugovaných versus polysacharidových vakcín je nutné sledovat výsledky postlicenčních účinnostních studií u těchto osob, včetně účinku na nosičství. Sledování distribuce jednotlivých sérotypů pneumokoka u dětí i dospělých umožní hodnotit vliv selektivního tlaku vakcín a případný vývoj vícevalentních vakcín. Řešením může být také vývoj proteinových vakcín nebo inaktivovaných celobuněčných vakcín, které navodí širší, sérotypově nezávislou protekci.

Očkování proti pneumokokům u seniorů, včetně očkování imunokompromitovaných dospělých osob mladšího věku, je součástí imunizačních programů řady zemí v Evropě i na celém světě. Pro rizikové pacienty má benefit aplikace jak konjugované, tak polysacharidové vakcíny. Očkování proti pneumokokovým onemocněním je zcela zásadním a často život zachraňujícím preventivním opatřením u imunokompromitovaných osob. Ve vyspělých zemích světa bývá pro tyto pacienty plně hrazeno. ČR má v tomto velkém dluhu a jako hrazené očkování je poskytováno pouze dětem do 15. měsíce věku, seniorům starším 65 let a vybraným skupinám institucionalizovaných osob. V návrhu novelizace vyhlášky č. 537/2006 Sb. je zařazeno nově pravidelné očkování pro vyjmenované kategorie imunokompromitovaných. Ti by proti pneumokokům měli být očkováni pravidelně a bez ohledu na věk. Týká se to zejména aspleniků, jedinců po transplantacích hemopoetických buněk a se závažným imunodeficitem, s poruchou komplementu a po prodělané IPO. Nicméně potřebná novelizace vyhlášky zatím chybí a na konečnou podobu si budeme muset počkat.

Mezi priority očkování proti pneumokokům v dospělosti by tak mělo patřit větší

uplatnění národního doporučení v praxi, očkování osob od 65 let věku a hrazené očkování imunokompromitovaných osob bez ohledu na věk. Přes dostupná imunologická a účinnostní data a závažnost pneumokokových onemocnění je prevence v podobě očkování v dospělém věku stále nedocněna a proočkovanost je nesrovnatelně nižší, než je tomu u kojenců.

Práce byla podpořena dlouhodobým záměrem rozvoje organizace 1011.

Literatura

1. Kozáková J, Šebestová H, Křížová P. Invazivní pneumokokové onemocnění v České republice v roce 2014. Zprávy CEM (SZÚ Praha) 2015;24(3):96–101.
2. Scott JR, Millar EV, Lipsitch M, Moulton LH, Weatherholtz R, Perilla MJ, et al. Impact of more than a decade of pneumococcal conjugate vaccine use on carriage and invasive potential in Native American communities. *J Infect Dis.* 2012;205:280–8.
3. Esposito S, Mari D, Bergamaschini L, Orenti A, Terranova L, Ruggiero L, et al. Pneumococcal colonization in older adults. *Immunity & Ageing.* 2016;13:2,doi 10.1186/s12979-016-0057-0.
4. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax.* 2013;68(11):1057–65.
5. Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, Deloria-Knoll M, O'Brien KL, Andreo F, et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLOS ONE.* 2013;8:e60273.
6. Debbaiche K, Varon E, Hicheri Y, Legrand P, Donay JL, Ribaud P, et al. The epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in onco-haematology and haematopoietic stem cell transplant patients in France. Are the serotypes covered by the available anti-pneumococcal vaccines? *Clin Microbiol Infect: Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;15(9):865–8.
7. Kyaw MH, Clarke S, Edwards GF, Jones IG, Campbell H. Serotypes/groups distribution and antimicrobial resistance of invasive pneumococcal isolates: implications for vaccine strategies. *Epidemiol Infect.* 2000;125:561–72.
8. WHO. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2008;83:373–84.
9. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;1:CD000422.
10. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD000422.
11. Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *Can Med Assoc J.* 2009;180:48–58.
12. Kraicer-Melamed H, O'Donnell S, Quach C. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2016;34:1540–50.

13. Diao W, Shen N, Yu P, Liu B, He B. Efficacy of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing community-acquired pneumonia among immunocompetent adults: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Vaccine.* 2016;34:1496–1503.
14. Schiffner-Rohe J, Witt A, Hemmerling J, von Eiff C, Leverkus F-W. Efficacy of PPV23 in Preventing Pneumococcal Pneumonia in Adults at Increased Risk – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2016;11(1):e0146338. doi:10.1371/journal.pone.0146338.
15. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med.* 2015;372(12):1114–25.
16. Hak E, Grobbee DE, Sanders EA, et al. Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *Neth J Med.* 2008;66(9):378–83.
17. Bonten M, Bolkenbaas M, Huijts S, et al. Community-acquired pneumonia immunisation trial in adults (CAPITA). *Pneumonia.* 2014;3(Mar (9–13)):95.
18. Pilishvili T, Bennett NM. Pneumococcal Disease Prevention Among Adults-Strategies for the Use of Pneumococcal Vaccines. *Am J Prev Med.* 2015;49(6S4):S383–S390.
19. Ewald H, Briel M, Vuichard D, Kreutle V, Zhydkov A, Gloy V. The Clinical Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccines. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113:139–46.
20. French N, Gordon SB, Mwalukomo T, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med.* 2010;362(9):812–22.
21. Feikin DR, Elie CM, Goetz MB, et al. Randomized trial of the quantitative and functional antibody responses to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and/or 23-valent polysaccharide vaccine among HIV-infected adults. *Vaccine.* 2001;20(3–4):545–53.
22. Lesprit P, Pedrono G, Molina JM, et al. Immunological efficacy of a prime-boost pneumococcal vaccination in HIV-infected adults. *AIDS.* 2007;21(18):2425–34.
23. Penaranda M, Payeras A, Cambra A, Mila J, Riera M. Majorcan pneumococcal study G. Conjugate and polysaccharide pneumococcal vaccines do not improve initial response of the polysaccharide vaccine in HIV-infected adults. *AIDS.* 2010;24(8):1226–8.
24. Crum-Cianflone NF, Huppler Hullsiek K, Roediger M, et al. A randomized clinical trial comparing revaccination with pneumococcal conjugate vaccine to polysaccharide vaccine among HIV-infected adults. *J Infect Dis.* 2010;202(7):1114–25.
25. Isturitz RE, Schmoele-Thoma B, Scott DA, Jodar L, Webber C, Sings HL, et al. Pneumococcal conjugate vaccine use in adults. *Expert Rev Vaccines.* 2016;15(3):279–93.
26. Pletz MW, Ewing S, Heppner HJ, Welte T. Position Paper on Adult Pneumococcal Vaccination: Position Paper of the German Respiratory Society and the German Geriatric Society. *Pneumologie.* 2015;69(11):633–7.
27. Cilloniz C, Amaro R, Torres A. Pneumococcal vaccination. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(2):187–96.
28. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine.* 2013;31(35):3577–84.
29. Jackson LA, Gurtman A, Rice K, et al.

Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine*. 2013;31(35):3585–93.

30. Paradiso PR. Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults: Let`s See What Happens. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;Feb 22:PMID: 26901618.

31. Stoecker C, Kim L, Gierke R, Pilishvili T. Incremental Cost-Effectiveness of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine for Adults Age 50 Years and Older in the United States. *J Ger Intern Med*. 2016;14 March:doi:10.1007/s11606-016-3651-0.

32. Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009;180(1):48–58.

33. Maruyama T, Gabazza EC, Morser J, et al. Community-acquired pneumonia and nursing home-acquired pneumonia in the very elderly patients. *Respir Med*. 2010;104(4):584–92.

34. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged ≥ 60 years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study. *Clin Infect Dis*. 2014;58(7):909–17.

35. Kozáková J, Šebestová H, Křížová P. Invazivní pneumokoková onemocnění v České republice v roce 2013. *Zprávy ČEM (SZÚ Praha)*. 2014;23(3):89–97.

36. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent

pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine*. 2013;31(35):3594–602.

37. Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60–64 years of age. *Vaccine*. 2014;32(20):2364–74.

38. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine*. 2013;31(35):3594–602.

39. Miernyk KM, Butler JC, Bulkow LR, et al. Immunogenicity and reactogenicity of pneumococcal polysaccharide and conjugate vaccines in Alaska native adults 55–70 years of age. *Clin Infect Dis*. 2009;49(2):241–8.

40. Goldblatt D, Southern J, Andrews N, et al. The immunogenicity of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine versus 23-valent polysaccharide vaccine in adults aged 50–80 years. *Clin Infect Dis*. 2009;49(9):1318–25.

41. de Roux A, Schmöle-Thoma B, Siber GR, et al. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in

elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1015–23.

42. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, Almandares O, Moore MR, Whitney CG, et al. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(34):944–7.

43. Chlíbek R, Smetana J, Boštíková V, Hanovcová I, Šplíno M. Očkování proti pneumokokovým onemocněním v dospělosti. *Vakcinologie*. 2014;8(3):118–24.

44. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(3):301–9.

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

Současné možnosti prevence proti nově hrozícím komáry přenášeným importovaným infekčním nákazám

Current possibilities for prevention against newly threatening mosquito-borne imported infectious diseases

doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.¹, MUDr. Lenka Hobzová^{1,4}, Mgr. Markéta Pasdíorová^{1,5}, PharmDr. Jan Marek, Ph.D.^{1,5}, MUDr. Petr Prášil, Ph.D.², doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc.³, Mgr. Radek Sleha¹, Ph.D., prof. Ing. Kamil Kuča, Ph.D.^{5,6}, prof. MUDr. Pavel Boštík, Ph.D.¹

¹Katedra epidemiologie, FVZ UO, Hradec Králové

²Klinika infekčních nemocí, FN a LF UK, Hradec Králové

³Klinika nemocí kožních a pohlavních, FN a LF UK, Hradec Králové

⁴Oddělení nemocniční hygieny, Fakultní nemocnice, Hradec Králové

⁵Centrum biomedicínského výzkumu, Fakultní nemocnice, Hradec Králové

⁶Katedra toxikologie a vojenské farmacie, FVZ UO, Hradec Králové

Vakcinologie 2016;10(2):85–88

Koncem 20. století se zdálo, že antibiotika ve spojení se zásadami veřejného zdravotnictví, včetně pravidelného očkování, pošlou většinu infekčních chorob do propadliště dějin. Nicméně to byl předčasný optimismus. Navzdory úspěchu, který Evropa zaznamenala v prevenci různých chorob, je v současnosti stále přenosným chorobám přičítáno kolem 10 % z celkového počtu onemocnění (1).

Infekční choroby neznají hranice a nelze proti nim bojovat pouze na místní či národní úrovni. Problematika boje s infekčními chorobami zahrnuje imunizační strategie, připravenost na klimatické změny a na zdravotní hrozby nových infekcí. Povaha infekčních chorob se soustavně vyvíjí a seznam pravidelně sledovaných infekcí je nutné revidovat. V současnosti Evropa zaznamenává stovky případů žluté zimnice, dengue a chikungunya, a to včetně fatálních případů, ročně. V důsledku tohoto jevu stoupají v Evropě obavy z autochtonních arbovirových transmisí, specificky pak v jižní Evropě, kde jsou klimatické podmínky velmi vhodné ke kolonizaci exotickými invazivními druhy komárů (obr. 1) (2–5). V tuto chvíli se již jedná o závažný nejen medicínský, ale i ekologický problém (6–9).

Cesty importu komárů z tropů jsou různé, jedním z nejznámějších je dovoz okrasných rostlin – bambusu, tzv. lucky bamboo, botanicky *Dracaena sanderiana*, z Číny. Rostliny jsou dováženy v nádobách s vodou, což je

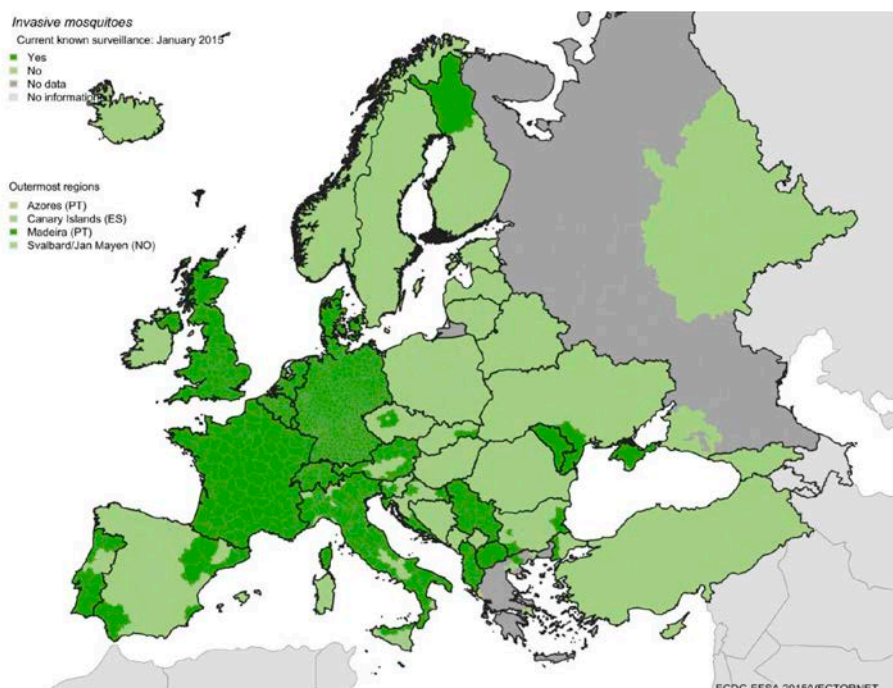
ideální biotop pro komáry. Masivní distribuce směřuje jak do USA, tak do Evropy, a to převážně do Holandska, odkud se rostliny rozvážejí do celé Evropy (6, 10).

Preventabilní opatření – dostupnost vakcín, dezinfekční postupy

Problematika onemocnění přenášených invazivními druhy komárů je velmi široké

téma. Bohužel z hlediska boje proti těmto nemocem nemáme dosud k dispozici velkou paletu preventabilních opatření typu očkovacích látek (11, 12). Výzkum a testování na různých stupních jsou v běhu a je pravdou, že informace o nich by vydala na dlouhý článek.

Podívejme se tedy blíže na situaci týkající se **žluté zimnice**, malárie a horečky dengue.



Obr. 1 Mapa Evropy ukazující výskyt invazivních druhů komárů v lednu roku 2015 (http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/vectors/vector-maps/Pages/VBORNET_maps.aspx).

V současné době je k prevenci žluté zimnice dostupná živá, atenuovaná vakcína Stamaril Pasteur, výrobce Sanofi Pasteur, která je určena pro aktivní imunizaci osob cestujících do endemických oblastí s výskytem žluté zimnice, dále pro cestující projíždějící endemickou oblastí nebo pro cestující do jakékoli země, kde je toto očkování vyžadováno – existuje více než 100 zemí, které vyžadují imunizaci proti žluté zimnici. Brání se tak zavlečení žluté zimnice, protože u nich existují dobré podmínky pro přenos vhodným typem komára (vhodný vektor). Očkování se doporučuje také osobám manipulujícím s potenciálně infekčním materiálem (pracovníci v laboratořích).

Základní očkování u dospělých a dětí od 9 měsíců věku představuje jedna dávka 0,5 ml rekonstituované vakcíny. Očkování dětí ve věku 6–9 měsíců se provádí jen ve zvláštních případech při pečlivém zhodnocení rizika a benefitu. Očkování by mělo být provedeno nejméně 10 dnů před vstupem do endemické oblasti, přeočkování se doporučuje každých 10 let jednou dávkou vakcíny (13, 14).

Vývoj antimalarické vakcíny čelí několika překážkám, mezi něž patří zejména technická

obtížnost vývoje jakékoli vakcíny proti parazitům, kteří jsou geneticky složití a produkuje tisíce potenciálních antigenů (15).

Registrovaná vakcína proti malárii v současné době není k dispozici, ve vývoji je více než tucet kandidátních vakcín. Velmi slibně v tuto chvíli vypadá antimalarická vakcína RTS,S/AS01 (RTS,S) proti *Plasmodium falciparum*, vyvíjená ve spolupráci GlaxoSmithKline Biologicals (GSK) a PATH Malaria Vaccine Initiative (MVI), s podporou nadace Billa a Melindy Gatesových. Zdá se, že půjde o první vakcinační nástroj, který umožní kontrolu nad šířením nemoci v Africe. Testovací fáze III zahrnuje 15 000 dětí ze sedmi států subsaharské Afriky – Burkína Faso, Gabon, Ghana, Keňa, Malawi, Mosambik, Tanzanie. RTS,S vakcína je podávána ve čtyřech dávkách – první tři v měsíčních odstupech, čtvrtá pak o 18 měsíců později (1, 16).

Podle dostupných údajů vakcína poskytuje ochranu proti malárii, ale je třeba zároveň nadále dodržovat nastavená **preventivní opatření** jako používání moskytiér, repelentů, insekticidů, léků proti malárii. Údaje o tom, jak funguje u malých dětí (ve věku 6–12 týdnů) a jak dlouho vakcína poskytuje ochranu proti onemocnění, zatím



Obr. 2 Dobrovolník demonstruje účinnost DEET chemikálie v repelentu proti komárům (www.rsc.org/chemistryworld/News/2008/May/27050801.asp).

chybí. Plán vývoje vakcín proti malárii je podporován WHO (Světová zdravotnická organizace) a má dva hlavní cíle:

1. Vyvinout a zaregistrovat vakcínu snižující riziko vzniku těžkého, závažného onemocnění malárii a úmrtí o 50 % a chránící déle než jeden rok.

2. Vyvíjet vakcínu, která by měla protektivní účinnost více než 80 procent a která by poskytovala ochranu proti onemocnění po dobu delší než čtyři roky (1, 16).

Obdobně jsou ve vývoji **vakcíny proti horečce dengue**. Cílem je vyvinout vakcínu bezpečnou, dobře tolerovanou, efektivní, která by ochránila miliardy lidí žijících nebo cestujících do oblastí s endemickým výskytem horečky dengue.

Tetravalentní kandidátní vakcína DENVax obsahuje klonované izoláty oslabeného DEN-2 PDK-53 viru a tři chiméry, probíhá klinické testování.

Kandidátní čtyřvalentní živá, oslabená vakcína firmy Sanofi Pasteur CYD tetravalent dengue vaccine (TDV) se dostala do fáze III klinického testování. Podle dostupných údajů je vakcína dobře tolerována a je dostatečně imunogenní, dochází k sérokonverzi proti všem sérotypům po 3 dávkách vakcíny. Probíhají klinické zkoušky ověřující účinnost vakcíny u dětí (11, 17–22).

Nejnovější zpráva pochází z února 2016. Na Filipínách začala první očkovací kampaň novou vakcínou proti čtyřem sérotypům horečky dengue. Vakcína je určena pro populaci ve věku od 9 do 45 let. Tři dávky vakcíny se aplikují v šesti měsíčních

intervalech. Nová vakcína je v současné době registrovaná i v Brazílii, Mexiku a Salvadoru, kde je hlášeno 83 % všech případů dengue na americkém kontinentu (16). Kromě očkování a případných léčiv zasahujících přímo patogen je velmi důležité a účinné bránit se přerušением cesty nákazy právě přes vektory, kterými jsou nejčastěji výše zmínění komáři všech rozmanitých druhů či další zástupci hmyzu. Obzvláště ve chvílích, kdy jsou očkovací látky teprve ve vývoji nebo nejsou vůbec dostupné, nabývá tato cesta velké důležitosti.

Obecně se tak proti komárům můžeme bránit několika způsoby. Mezi ně patří například **vhodný oděv**, kdy je doporučováno nosit dlouhé rukávy, dlouhé nohavice a ponožky během venkovní aktivity. Komáři ovšem mohou člověka snadno bodnout přes tenkou vrstvu oblečení, proto bychom se měli pojistit také postříkáním oděvu pomocí repelentu obsahujícího permethrin nebo jiným EPA-registrovaným repelentem (EPA – Agentura pro ochranu životního prostředí) (23).

Dalším způsobem, jak se chránit před moskyty, je aplikace sítí proti hmyzu do oken a dveří. Pokud jsou však sítě otevírány během dne nebo pokud nedokážeme všechna vstupní místa do domu sítí zabezpečit, nezaručí tak vysokou ochranu. Tímto řešením mohou být permanentní sítě. Chránit se můžeme i sítěmi proti insektu nad postelemi. Také klimatizace v pokojích je účinnou formou ochrany proti hmyzu. Neméně důležité je vyvarovat se pobytu

v osídlených oblastech během nejvyšší hmyzí aktivity (nejčastěji od soumraku do úsvitu, ale u každého druhu se doba může lišit) (24–26).

Nejúčinnější ochranou jsou tedy jistě již výše zmíněné **repelenty**. Ty jsou obvykle určeny pro aplikaci přímo na kůži nebo pak na různý materiál. Další možnost zahrnuje repelenty obsahující permethrin, který není primárně určen na kůži, ale občas se na ni v kombinaci s dalšími látkami používá. Na pokožku můžeme aplikovat produkty s aktivními složkami DEET (obr. 2), IR3535, picaridin nebo PMD, které poskytují dlouhotrvající protekci. Aktivní složky DEET a picaridin jsou podle EPA charakterizovány jako „konvenční repelenty“, zatímco PMD a IR3535 jako „pesticidní repelenty“ (27, 28). Zajímavostí je, že některé účinné látky, schválené například pro Spojené státy, není povoleno používat v Evropě. Mnohé komerční výrobky pak obsahují specifikace, pro který typ biotopu jsou určeny, a od toho se také odvíjejí obsahy a druhy účinných látek v nich obsažených.

Permethrin je neurotoxicky působící syntetická látka ze skupiny pyrethroidů. Užívaný jako repelent, akaricid či insekticid je téměř netoxický pro savce (kromě koček) a ptáky. Velmi toxický je pak pro ryby a vodní bezobratlé (29). Permethrin se velmi hojně používá také v zemědělství na ochranu mnoha polních plodin (kukuřice, bavlna atd.). Jak už bylo zmíněno, permethrin se také používá k impregnaci textilu ke zvýšení účinnosti proti hmyzu (30). Lze ho použít i v roztoku na kůži např. proti svrabu. Kožní reakce nejsou obvyklé (31).

DEET (*N,N*-diethyl-*m*-toluamid) je v současnosti nejpoužívanější složkou repelentů. Aplikuje se na textil či kůži na odpuzení hmyzu (především komárů). Původně vyvinutý pesticid se díky použití americkou armádou stal velmi rozšířeným již v 50.–60. letech minulého století (32).

IR3535 (3-[*N*-butyl-*N*-acetyl]-aminopropionová kyselina, ethyl ester) je v Americe vyvinutý a používaný repelent označovaný jako biopesticid. Do Evropy pronikl až po roce 1999. Poskytuje protekci proti komárům a klíšťatům. Jelikož základem je přírodní beta-alanin, je velmi často používán v přípravcích pro děti (33).

Picaridin či Icaridin (1-methylpropylester kyseliny 2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-karboxylové) je bezbarvá a bezpachová látka s širokými repelentními účinky. Oficiální jméno dle WHO je Icaridin. Účinky

a použití má srovnatelné s látkou DEET, avšak za použití vyšších koncentrací (34).

PMD (para-menthane-3,8-diol; olej z eukalyptu citronového) je látka vůní podobná mentholu, taktéž používaná jako aktivní složka repelentů. Její výhodou je přírodní původ a dlouhotrvající protekce (35).

Materiál jako oblečení, pokrývky hlavy, obuv, kempingové vybavení či síť proti hmyzu nad postel může být pro zvýšenou ochranu ošetřen permethrinem. Ten musí být aplikován 24–48 hodin před použitím materiálu, aby vše zaschlo. Takovýto materiál si zachovává repelentní a insekticidní aktivitu i po opakovaném praní, ale měl by být znovu ošetřován tak, jak je psáno na etiketě, aby poskytoval ochranu i nadále. Například u materiálu ošetřeného složkou DEET je třeba častěji aplikovat tuto složku než u zmíněného permethrinu.

Repelenty mohou být také použity spolu s opalovacími krémy či sprejem. Obecně je doporučováno nejdříve aplikovat opalovací krém, teprve pak repelent. Není doporučováno používat produkty kombinující repelent s opalovacími krémy v jednom přípravku, protože opalovací krém je někdy třeba aplikovat častěji a ve větším množství než repelent. Prokázalo se totiž, že jedna třetina slunečního ochranného faktoru poklesla po aplikaci opalovacího krému a následném použití repelentu obsahujícího DEET.

Většina repelentů může být aplikována na děti ve věku nad 2 měsíce. Produkty obsahující olej z eukalyptu citronového by neměly být užity pro děti mladší 3 let. Další doporučení týkající se dětí a těhotných žen EPA neuvádí.

Obecně platí, že vyšší koncentrace produktu vydrží déle. Produkty s méně než 10 % aktivní složky mohou poskytnout pouze limitovanou protekci, často 1 až 2 hodiny působení (36).

Závěr

Závěrem bychom chtěli podotknout, že výše rozebíraná problematika arboviróvých infekcí, v důsledku etablování jejich vektorů v Evropě, ukazuje na nutnost úzké spolupráce několika vědních biomedicínských oborů. K dispozici je zatím velmi omezená škála vakcín, většina je ve vývoji.

Projekt VectorNet, evropská síť výměny informací a sdílení dat týkajících se geografické distribuce antropoidních vektorů, transmise infekčních agens mezi lidskou populací a zvířaty, vývoj strategických

plánů boje s tímto problémem, vakcinační politika jsou hlavními úkoly, obdobně jako vývoj a aplikace nových dezinfekčních prostředků.

Práce byla podpořena grantem 15-31847A Vývoj nových dezinfekčních činidel proti patogenům vyskytujícím se v nemocničním prostředí.

Literatura:

1. World Health Organization. Available from: www.who.int
2. Mari RB, Peydro RJ. Re-emergence of malaria and dengue in Europe. *Trop Med Internat Health*. 2007;12(9):1087-95.
3. Reiter P. Yellow fever and dengue: a threat to Europe? *Euro Surveill*. 2010; 15(10):19509.
4. Weaver SC, Reisen WK. Present and future arboviral threats. *Antiviral Res*. 2010; 85(2):328-45.
5. Holstein M. Dynamics of *Aedes aegypti* distribution, density and seasonal prevalence in the Mediterranean area. *Bull World Health Organ*. 1967;36(4):541-3.
6. Medlock JM, Hansford KM, Versteirt V, Cull B, Kampen H, Fontenille D, et al. An entomological review of invasive mosquitoes in Europe. *Bulletin of Entomological Research*. 2015;23:1-27.
7. Schaffner F, Angel G, Geoffroy B, Hervy JP, Rhaïem AJB. The mosquitoes of Europe. Montpellier, France: IRD Edition and EID Méditerranée; 2001.
8. Sainz-Elise S, Latorre JM, Escosa R, Masia M, Fuentes MV, Mas-Coma S. Malaria resurgence risk in southern Europe: climate assessment in an historically endemic area of rice fields on the Mediterranean shore of Spain. *Malar J*. 2010;9:221.
9. Sinka ME, Bangs MJ, Manguin S, Coetzee M, Mbogo CM, Hemingway J. The dominant *Anopheles* vectors of human malaria in Africa, Europe and the Middle East: occurrence data, distribution maps and bionomic precis. *Parasit Vectors*. 2010;3:117.
10. Ramsdale C, Snow K. Distribution of the genus *Anopheles* in Europe. *Eu Mosq Bull*. 2000;7:1-26.
11. Becker N, Petric D, Zgomba M, Boase C, Madon M, Dahl C. Mosquitoes and their control. Second Edition ed. Berlin: Springer Verlag; 2010.
12. Moore CG, McLean RG, Mitchell CJ, Nasci TF, Calisher CH, Marfin AA. Guidelines for arbovirus surveillance programs in the United States. Fort Collins, Colorado: Division of Vector-Borne Infectious Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, 1993.
13. Juliano SA, Lounibos LP. Ecology of invasive mosquitoes: effects on resident species and on human health. *Ecol Lett*. 2005;8(5):558-74.
14. Reinert JF, Harbach RE, Kitching IJ. Phylogeny and classification of *Finlaya* and allied taxa (Diptera: Culicidae: Aedini) based on morphological data from all life stages. *Zool J Linn Soc-Lond*. 2006;148(1):1-101.
15. Ho C. Study of the adult Culicidae of Peiping. *Bulletin Fan Memorial Institute of Biology*. 1931;11:107-75.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Available from: www.cdc.gov
17. Juliano SA, Lounibos LP. Ecology of invasive mosquitoes: effects on resident species and on human health. *Ecol Lett*. 2005;8(5):558-74.

18. Osorio JE, Huang CY, Kinney RM, Stinchcomb DT. Development of DENVax: achimeric dengue-2 PDK-53-based tetravalent vaccine for protection against dengue fever. *Vaccine*. 2011;29(42):7251-60.
19. Sabchareon A, Lang J, Chanthavanich P, Yoksan S, Forrat R, Attanath P, et al. Safety and immunogenicity of tetravalent live-attenuated dengue vaccines in Thai adult volunteers: role of serotype concentration, ratio, and multiple doses. *Am J Trop Med Hyg*. 2002;66(3):264-72.
20. Guy B, Barrere B, Malinowski C, Saville M, Teyssou R, Lang J. From research to phase III: preclinical, industrial and clinical development of the Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine. *Vaccine*. 2011;29(42):7229-41.
21. Beran J, Havlík J. Lexikon očkování. Praha: Maxdorf; 2008.
22. Petráš M, Lesná I. Manuál očkování. Praha; 2010.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <http://www.cdc.gov/yellowfever/prevention/>
24. Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <http://www.cdc.gov/yellowfever/prevention/>
25. The National Center for Biotechnology Information. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25625483>
26. *Malaria Journal* 2014;13:344 . DOI: 10.1186/1475-2875-13-344. Available from: <http://www.malariajournal.com/content/13/1/344>
27. Mayo Clinic. Available from: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/yellow-fever/basics/prevention/con-20032263>
28. United States Environmental Protection Agency. Available from: <http://www2.epa.gov/insect-repellents/skin-applied-repellent-ingredients>
29. Malik R, Ward MP, Seavers A, Fawcett A, Bell E, Govendir M, et al. Permethrin spot-on intoxication of cats: Literature review and survey of veterinary practitioners in Australia. *Journal of Feline Medicine & Surgery*. 2010;12(1):5-14.
30. Appel KE, Gundert-Remy U, Fischer H, Faulde M, Mross KG, Letzel S, et al. Risk assessment of Bundeswehr (German Federal Armed Forces) permethrin-impregnated battle dress uniforms (BDU). *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2008;211:88-104.
31. Stafford KC. Tick Bite Prevention. Connecticut Department of Public Health, February 1999.
32. Hilburn ME. DEET (Diethyltoluamide). In: *Encyclopedia of Toxicology (Third Edition)*, edited by Philip Wexler, Oxford:Academic Press, 2014, 1147-1149.
33. Naucke TJ, Lorentz S, Werner HV. Laboratory testing of the insect repellents IR3535T and DEET against *Phlebotomus mascittii* and *P. duboscqi* (Diptera: Psychodidae). *International Journal of Medical Microbiology* 2006; Supplement 1:230-232.
34. Lupi E, Hatz C, Schlagenhauf P. The efficacy of repellents against *Aedes*, *Anopheles*, *Culex* and *Ixodes* spp. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2013;11(6):374-411.
35. Drapeau J, Rossano M, Touraud D, Obermayr U, Geier M, Rose A, et al. Green synthesis of para-Menthane-3,8-diol from *Eucalyptus citriodora*: Application for repellent products. *Comptes Rendus Chimie*. 2011;14:629-35.
36. Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/chapter-2-the-pre-travel-consultation/protection-against-mosquitoes-ticks-and-other-insects-and-arthropods>

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

Malárie – RTS,S vakcína – doporučení WHO k využití

Malaria – RTS,S vaccine, WHO recommendations for use

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

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové

Vakcinologie 2016;10(2):89–90

Malárie patří mezi nejrozšířenější parazitární infekce světa. Jako klinické případy malárií se označují infekce s přítomností malarického parazita v krvi s manifestací klinických příznaků. U mírných forem malárie je zaznamenávána řada symptomů – včetně horečky, třesavky, zvracení a bolesti hlavy. V endemických oblastech může u malých dětí perzistovat parazit v krevním oběhu i bez příznaků onemocnění. U těžkých forem malárie dochází k rozvoji akutních příznaků ohrožujících život. Jsou zaznamenávány těžké anemie, neurologické příznaky a křeče s následným rozvojem kómatu. Neléčené případy končí smrtí (1).

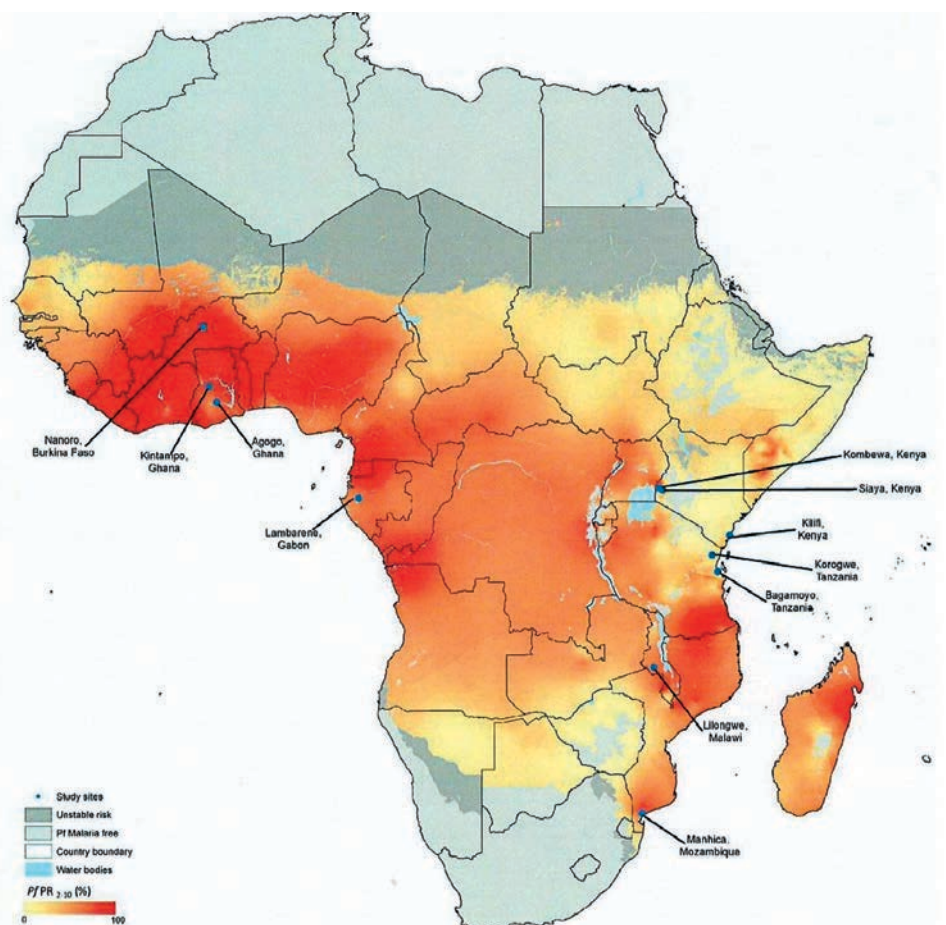
V současné době malárie vyvolaná *Plasmodium falciparum* vede v subsaharské Africe k úmrtí více než 584 000 osob ročně, především dětí do 5 let. U malých dětí v subsaharských oblastech Afriky je největší nemocnost a specifická smrtnost na malárii. Zásadním požadavkem je posílení preventivních opatření, která by vedla k výraznému snížení incidence malárie. K prevenci malárie u kojenců a malých dětí žijících v endemických oblastech výskytu malárie byla konstruována a vyvinuta nová kandidátní vakcína (1, 2).

Vakcína RTS,S

Kandidátní vakcína RTS,S je složenou vakcínou. „R“ představuje část antigenního komplexu *Plasmodium falciparum* – centrální repetitivní oblast označovaná jako circumsporozoitový protein (CSP). „T“ představuje T-buněčné epitopy circumsporozoitového proteinu a „S“ buněčný epitop pro hepatitid B povrchového antigenu HBsAg. Po fúzi jednotlivých složek vzniká „single fusion protein (RTS)“, který je exprimován v buňkách kvasinek s volným HBsAg. RTS protein a S protein spontánně vytváří RTS,S částice (1).

Malarická kandidátní vakcína RTS,S má po předchozích studiích největší předpoklad pro globální využití. Je první vakcínou, která v klinických studiích potvrdila protektivní účinnost u malých dětí (v roce 2004) a u kojenců (v roce 2007). Studie byla provedena v endemických malarických oblastech Afriky k prevenci malárie vyvolané *Plasmodium falciparum*. Cílem studie bylo stanovení efektivní protekce proti manifestaci klinických projevů a těžkých forem malárie po vakcinaci u malých dětí (2, 3, 4).

Třetí fáze klinické studie byla realizována v rizikových oblastech v 7 afrických státech s různým stupněm incidence *Plasmodium falciparum*: Burkina Faso, Gabon, Ghana, Keňa, Malawi, Mosambik a Tanzanie. Sledovaný soubor zahrnoval 8923 dětí ve věku od 5 do 17 měsíců. Ve druhém sledovaném souboru bylo 6537 kojenců ve věku 6 až 12 týdnů v době podání první dávky vakcíny. Studie byla realizována „vedoucím africkým výzkumným centrem“ ve spolupráci s GlaxoSmithKline a PATH Malaria Vaccine Initiative (obr. 1, 4).



Obr. 1 Místa provedení studií a malarická endemita v Africe

Zdroj: PLOS Medicine, July 2014, Volume 11, Issue 7 (www.plosmedicine.org)

Publikované výsledky studie tolerance a bezpečnosti RTS,S vakcíny u kojenců a malých dětí prokázaly dobrou toleranci a bezpečnost. Nežádoucí příznaky, jako je lokální bolestivost, otok v místě vpichu a horečka, byly zaznamenány ve stejném rozsahu jako u jiných testovaných vakcín. Po podání první dávky vakcíny při srovnání s jinými konvenčními vakcínami byl u zkoumaného souboru zaznamenán vyšší výskyt zvýšené teploty. U souboru dětí po čtvrté booster dávce byly zaznamenány febrilní reakce spojené s výskytem generalizovaných křečí v 2,5 % na 1 000 dávek. V malém rozsahu sledovaného souboru při ukončení třetí fáze sledování bezpečnosti a účinnosti vakcíny bylo hlášeno několik případů starších dětí s rozvojem meningeálních příznaků. Výskyt meningitid u vakcinovaných dětí bude předmětem další podrobně plánované studie ve fázi IV (4, 5).

Výsledky protekce vakcíny proti *Plasmodium falciparum* u souboru dětí ve věku 5–17 měsíců byly publikovány po ukončení studie v New England Journal of Medicine v listopadu 2011 a u souboru kojenců ve věku 6–12 týdnů v prosinci 2012 (4).

Publikované výsledky dokumentují, že aplikace tří dávek RTS,S vakcíny redukuje výskyt klinických případů malárie a hospitalizací pro malárii přibližně u poloviny dětí ve věku 5 až 17 měsíců. U kojenců ve věku 6–12 týdnů byla klinická malárie redukována přibližně v jedné třetině souboru (3, 4).

První tři dávky vakcíny se doporučují aplikovat s odstupem 1 měsíce, a po 18měsíčním intervalu je doporučena aplikace čtvrté dávky vakcíny. Bez podání čtvrté dávky nedochází k významné redukci těžkých závažných průběhů malárie. Otázkou zůstává vypracování nejvhodnějších schémat aplikace vakcíny, kterou upřesní projekty IV. fáze pilotních studií.

Výsledky III. fáze klinických studií byly předloženy European Medicines Agency (EMA) v červnu 2014, jako první krok

v licenčním řízení. **Pozitivní doporučení EMA komise pro lékařské produkty v humánní medicíně bude předloženo WHO** pro vlastní schvalovací proces, který by měl být realizován v průběhu roku 2016.

WHO, Strategic Advisory Group of Experts on Immunization a Malaria Policy Advisory Committee společně doporučují další pilotní projekty (fáze IV), které by měly vést k upřesnění nejvhodnějšího použití kandidátní vakcíny k dosažení protektivního účinku proti malárii u malých dětí. Tento historický mítník dvou hlavních odborných komisí WHO byl zveřejněn WHO 23. října 2015.

Kandidátní vakcína nechrání očkované děti proti malárii vyvolané *Plasmodium vivax*, které je rozšířeno v řadě zemí mimo africký kontinent. **Využití vakcíny se předpokládá jako účinný prostředek v prevenci a kontrole malárie vyvolané *Plasmodium falciparum*, ale nenahrazuje základní preventivní, diagnostická ani terapeutická opatření.**

Pozitivní rozhodnutí licenčního procesu EMA a WHO ovlivní národní regulační aktivity v zemích subsaharské Afriky. Umožní to implementaci vakcíny do národních imunizačních programů afrických zemí. Čas realizace projektů WHO a zavedení vakcíny do praxe afrických zemí závisí na výsledcích pilotních studií v následných několika letech.

Článek 58 EMA požadavků pro licenční proces medicínských produktů k humánnímu použití umožňuje licencování a exkluzivní použití vakcíny mimo Evropskou unii. Tento postup dovoluje WHO začlenit vakcínu do WHO Expanded Programme on Immunization for protection against a public healths priority disease (nízká cena, bezplatné použití).

Závěry

Souhrnné výsledky klinické studie III. fáze kandidátní antimalarické vakcíny byly publikovány v dubnu 2015 v Lancetu. Protektivní účinnost vakcíny pro malé děti

byla prokázána ve 36 % souboru, kterým byla po základním schématu (3 dávky s měsíčním odstupem) aplikována booster dávka, a ve 28 % souboru, kterým nebyla aplikována booster dávka po 48 měsících od zahájení vakcinace.

Vyšší protektivní účinek vakcíny proti těžkým formám malárie byl na konci sledovaného období zaznamenán u starších dětí, které obdržely booster dávku.

RTS,S kandidátní vakcína je předurčena k celosvětovému využití jako efektivní opatření k již existujícím preventivním opatřením v boji proti malárii, jako jsou indoor lůžka s moskytiérou a reziduální postřiky prostředí insekticidy. Účinná malarická vakcína představuje významný potenciál v prevenci milionů případů onemocnění.

Nejefektivnější využití vakcíny v prevenci malárie u malých dětí mají objasnit projekty IV. fáze klinických studií.

Literatura

1. ProMED mail post. Malaria: RTS,S Vaccine, WHO recommendations for use. ProMED-Mail 2015. Accessed 23 October 2015.
2. The RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and Safety of the RTS,S/AS01 Malaria Vaccine during 18 Months after Vaccination: a Phase 3 Randomized, Controlled Trial in Children and Young Infants at 11 African Sites. PLOS Med 2014,11(7), e1001685, doi:10.1371/journal.pmed.1001685.
3. The RTS,S Clinical Trials Partnership. First Results of Phase 3 Trial of RTS,S/AS01 Malaria Vaccine in African Children. N Engl J Med 2011; 365(20): 1863-75.
4. The RTS,S Clinical Trials Partnership. A Phase 3 Trial of RTS,S/AS01 Malaria Vaccine in African Children. N Engl J Med 2012; 367(24): 2284-95.
5. The PATH Malaria Vaccine Initiative. RTS,S Frequently Asked Questions. Available from: http://www.malariavaccine.org/sites/www.malariavaccine.org/files/content/page/files/RTSS%20FAQs_FINAL.pdf

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

Potřeba vakcíny proti Zika viru pro těhotné ženy

The need of Zika virus vaccine for pregnant women

doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.¹, prof. Ing. Kamil Kuča, Ph.D.^{2,3}, Mgr. Radek Sleha¹,
Mgr. Markéta Pasdiorová^{1,2}, PharmDr. Jan Marek, Ph.D.^{1,2}, prof. MUDr. Pavel Boštík, Ph.D.¹

¹Katedra epidemiologie, FVZ UO, Hradec Králové

²Centrum biomedicínského výzkumu, Fakultní nemocnice, Hradec Králové

³Katedra toxikologie a vojenské farmacie, FVZ UO, Hradec Králové

Vakcinologie 2016;10(2):91–95

Před rokem se na naší fakultě medicíny pátého ročníku dozvěděli, že existuje jakýsi Zika virus, v rámci přehledu zmiňovaného v přednáškách věnovaných novým a nově se objevujícím infekcím. To bylo víceméně vše. Letos nastala po „zice“ obrovská sháňka a proč, to víme všichni, kdo nemáme svodky PubMedu a mainstreamové informační kanály. Přitom poprvé byl Zika virus identifikován již 18. 4. 1947 u tří opic (*Macaca mulata*) v ugandském pralese Zika (odtud pochází název viru). V roce 1952 byl pak virus objeven u lidí v Ugandě a v Tanzanii.

Zika a gravidita

V současnosti nás trápily či trápí tři globální epidemie infekčních nemocí – H1N1 chřipka, Ebola a Zika, které mají všechny specifické dopady na těhotné ženy a jejich potomky. Profesor Saad B. Omer, epidemiolog a pediatr z Emory University v Atlantě, USA, opakovaně hovoří o nutnosti překonat určité bariéry a zaměřit se na vývoj nových vakcín, specifických právě vůči těmto infekčním chorobám, pro rizikovou skupinu těhotných žen a jejich dosud nenarozených dětí. Jde nepochybně v první řadě o etické bariéry, stejně jako o fakt, že je zde mezera v existenci vakcín podávaných v časném období gravidity. V rámci randomizovaných klinických studií máme k dispozici jen omezené množství dat pro první trimestr a časné období druhého trimestru. Nicméně právě Zika virus postihuje negativně vývoj plodu v časném období těhotenství, a je proto třeba se na tento problém zaměřit. Dosud neexistuje konzistentní „guideline“ pro těhotné a kojící matky, ale i na tom momentálně FDA (Food and Drug Administration) pracuje. Ukazuje se, že bude navíc nezbytné vypracovat a odlišit „guidelines“ pro

pacientky z různých oblastí světa z důvodu specifík lokálních výskytů daných nemocí (1, 2).

Vývoj vakcíny

K březnu 2016 je aktivních celkem 15 různých vědeckých základen či farmaceutických firem, které pracují na vývoji vakcíny proti Zika viru. Zároveň se urychleně pracuje na vylepšení diagnostických testů.

Inovio Pharmaceuticals řeší problém vakcíny konstruktem založeným na vakcíně obsahující výsek virové nukleové kyseliny. NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) otevřel vlastní projekt pro vývoj očkovací látky. Velkým hráčem se zdá být indická biotechnologická „Bharat company“, která začala vyvíjet vakcínu proti Zika viru v době, kdy byl tento virus na okraji zájmu. Firma má k dispozici dvě kandidátní vakcíny – jednu rekombinantní, druhou inaktivovanou. Obě jsou ve stadiu zahájení preklinických testů na zvířatech. Ty mají trvat odhadem asi pět měsíců, poté by se podle výsledků mohlo zahájit testování na lidech. Přesto se firma domnívá, že uplynou ještě roky, než bude vakcína běžně k dispozici na trhu. Inaktivovaná vakcína je konstruována z celých partikulí viru, ale

neschopného replikace a infekce, nicméně teď je zásadní otázkou, jakou úroveň stimulace imunitního systému bude schopen tento konstrukt vyvolat.

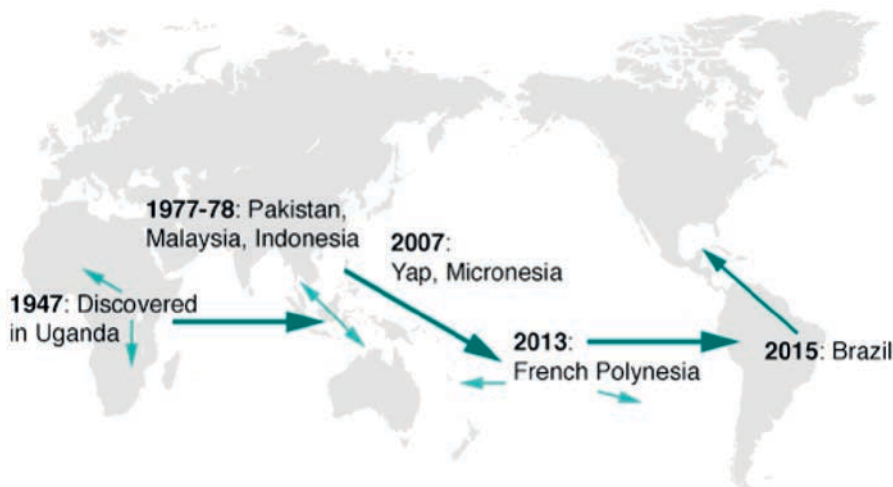
Dalším možným přístupem v boji proti epidemii Zika viru je genetická modifikace vektoru, tj. komára. Britští vědci se zaměřili na genetickou modifikaci komářích samečků, která ovlivní první generaci jejich potomstva tak, že toto potomstvo v přírodě uhne bez rozmnožení se (2).



Varování Centra pro kontrolu nemocí

Zdroj: <http://www.cdc.gov/zika/fs-posters/index.html>

How Zika virus spread from Africa



Obr. 1 Schematické znázornění šíření Zika viru (<http://www.bbc.com/news/health-35370848>)

Dosavadní výskyt

Shrňme si v krátkosti základní ověřená fakta o Zika viru. Tento virus patří spolu s virem žluté zimnice, dengue, virem západonilské horečky a japonské encefalitidy mezi viry skupiny flavivirů. Původně cirkuloval v Africe, jihovýchodní Asii, oblastech Pacifiku. Dnes jeho výskyt hlásí z více než 40 zemí světa – Nikaragua, Kostarika, Panama, Panenské ostrovy, Dominikánská republika, Jamajka, Martinik, Nový Zéland. Evropa se potýká s importovanými nákazami, které hlásí Portugalsko, Švédsko, Itálie, Holandsko, Španělsko, Švýcarsko, Dánsko či Rakousko (3).

Poprvé, mimo Afriku či Asii, byly informace o tomto onemocnění dány do souvislosti s epidemií na ostrově Yap (Mikronésie) v roce 2007. Zde bylo laboratorně potvrzeno celkem 185 nemocných. V letech 2013 a 2015 proběhly masivní epidemie Zika virem ve Francouzské Polynésii (32 000 infekcí v populaci o 270 000 lidech, 80 % infekcí proběhlo asymptomaticky) a v Brazílii, stejně jako v Kolumbii a v Africe (Cape Verde) (obr. 1). Vědci se domnívají, že virus se dostal do Brazílie z Francouzské Polynésie během mezinárodního závodu kánoí v srpnu 2014 (4).

Klinické projevy

Nově byly zaznamenány neurologické a autoimunitní komplikace přičtené působení Zika viru. V tuto chvíli je to Brazílie, která informuje o vyšším výskytu novorozenců trpících mikroencefalíí, konkrétně ze severovýchodní části země. V roce 2014 to bylo 150 případů, k 22. 10. 2015 je to celkem 4700 případů. Nicméně

jen zhruba 500 případů bylo do této chvíle potvrzeno, zbytek na potvrzení čekají. WHO se proto zaměřila na studium vztahu mezi tímto výskytem a virem jako jeho původcem – stále hovoří o silně suspektním vztahu, nikoli o jistotě. Je ale faktem, že například u dítěte, které zemřelo, byl Zika virus detekován jak v mozku, tak v placentě a amniotické tekutině. Bylo vydáno doporučení, aby těhotné ženy necestovaly do zasažených oblastí. Zika virus je považován za nebezpečný pro matku a plod po celou dobu těhotenství (5, 6).

Brazílské ministerstvo zdravotnictví vydalo informaci o možnosti vztahu mezi

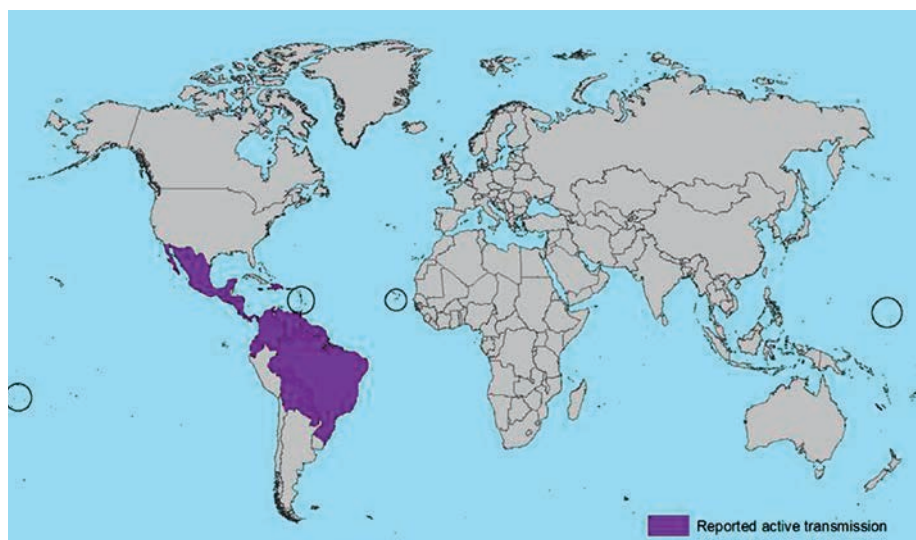
infekcí Zika virem a zvýšeným výskytem Guillainova-Barréova syndromu (autoimunitní onemocnění, při včasné léčbě vyvolává dočasnou paralýzu). Jedná se o opět hypotézu, jejíž potvrzení či vyvrácení prověřuje americké CDC (7).

Současný výskyt a přenašeči

Většina případů mikrocefalií v Brazílii pochází ze severovýchodní části země, v dalších několika desítkách zemí, kde nyní epidemie Zika viru probíhá, se mikroencefalie dosud neobjevily, je to přičítáno faktu, že musíme čekat na vyhodnocení příslušně časově realizovaných porodů. Současné rozšíření Zika viru ukazuje obrázek 2.

Unikátnímu postavení atlantského CDC vděčí USA v takovýchto případech, jako je epidemie Zika viru, za obvykle skvěle podchycená epidemiologická data hned na počátku problémů. Následující mapa na obrázku 3 zachycuje stav výskytu Zika viru v období mezi 1. 1. 2016 – 2. 3. 2018, kdy importovaných případů bylo v celé kontinentální Unii zachyceno 153, žádný případ nebyl získán přímo od vektoru. Nicméně v amerických teritoriích je situace opačná – s cestovatelskou historií čili importem je znám v daném časovém úseku jeden případ, zato lokálně získaných infekcí je v těchto oblastech 107 případů (8).

Přenašečem (vektorem) Zika viru jsou komáři rodu *Aedes* (*A. aegypti*, *A. albopictus*, *A. africanus*, *A. luteocephalus*, *A. vitattus*, *A.*



Obr. 2 Mapa ukazující všechna v současnosti známá místa s aktivní transmisí Zika viru (stav k 10. 3. 2016). Vyznačená místa zahrnují: Aruba, Barbados, Bolívie, Bonaire, Brazílie, Kolumbie, Portoriko, Kostarika, Ekvádor, El Salvador, Francouzská Guyana, Guadeloupe, Guatemala, Guyana, Haiti, Honduras, Jamajka, Nikaragua, Panama, Paraguay, St. Martin, St. Vincent a Grenadíny, Svatý Martin, Surinam, Trinidad a Tobago, Curacao, Dominikánská republika, Martinik, Mexiko, Panenské ostrovy, Venezuela, Samoa, Marshallovy ostrovy, Nová Kaledonie, Americká Samoa, Tonga, Cape Verde (<http://www.cdc.gov/zika/geo/active-countries.html>)

furcifer). Rezervoár dosud znám není. Největší obavy v souvislosti s globálním rozšířením viru vyvolávají komáři druhů *A. aegypti* a *A. albopictus*. Oba tyto druhy jsou schopny globální migrace a přizpůsobení se změnám klimatu (obr. 4) (4, 5).

Historicky se *A. aegypti* stěhoval z kontinentu na kontinent plachetnicemi. Dnes je transportován kamionovou a námořní dopravou. V Holandsku se detailně sleduje jeho výskyt na skládkách starých ojetých pneumatik, které se proto ošetřují chemickými postřiky.

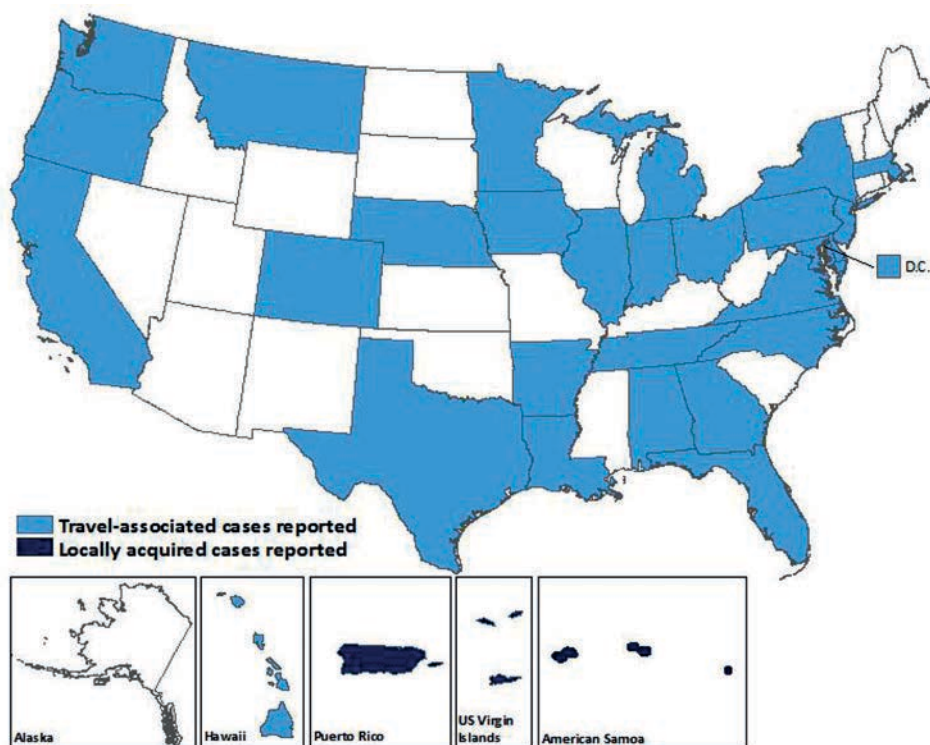
Pro onemocnění Zika virem (stejně jako žlutou zimnicí, ale pro tu máme účinnou vakcínu) funguje *A. aegypti* jako tzv. přenosující vektor, umožňující přenos viru mezi různými živočišnými druhy. V praxi přenos funguje tak, že komár sají na jednom druhu zvířete, kde se nakazí, a později na jiném druhu či na člověku, na které virus přeneše. To vede k mezidruhové cirkulaci patogenu. Infikovaný komár může přenést nákazu z člověka na člověka – původně nenakažený komár sají na dříve infikovaném člověku a tímto způsobem může na dalšího dosud zdravého člověka při opakovaném sání přenést virus. Je proto velmi důležité, aby se i již nakažení jedinci chránili před komáry.

A. albopictus patří mezi nejagresivnější se šířící druhy invazivních tropických komárů. Je velmi přizpůsobivý změnám klimatu, nicméně nevyhledává brakickou či slanou vodu. Sají na člověku, domácích zvířatech, plazech, ptácích, obojživelnících.

V roce 1987 byl tento druh nalezen v americkém státě Texas, ale dnes osidluje prakticky celé USA. Pravděpodobně se sem dostal ze severní Asie, spolu s importovanými pneumatikami a podle mapových záznamů se primárně šířil podél systému dálnic. Proto jsou od roku 1988 veškeré pneumatiky z oblastí, kde se vyskytují invazivní druhy komárů, před dovozem do USA ošetřeny chemickými postřiky. V Evropě se *A. albopictus* rozšířil pravděpodobně s distribucí bambusových rostlin, dovážených z Číny. Komár byl již dříve zaznamenán i na našem území, konkrétně na jižní Moravě v oblasti Mikulova (8).

Diagnostika a terapie

Inkubační doba onemocnění způsobeného Zika virem se odhaduje na několik dnů. Symptomy zahrnují (podobně jako u jiných arboviróz) horečku, kožní vyrážku, konjunktivitidu, bolesti kloubů a svalů, nevolnost,



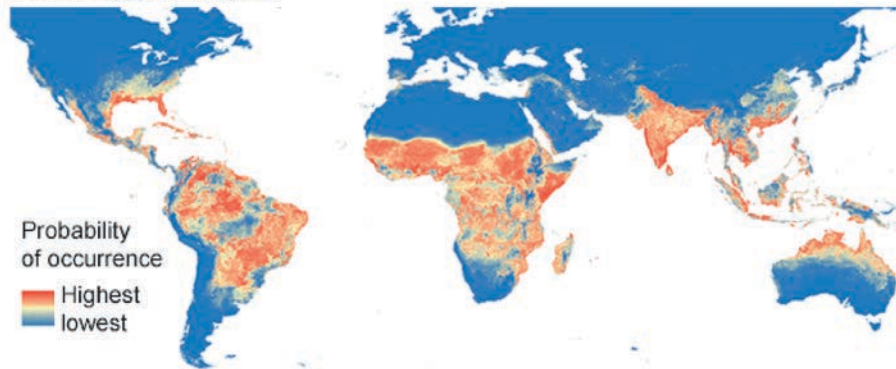
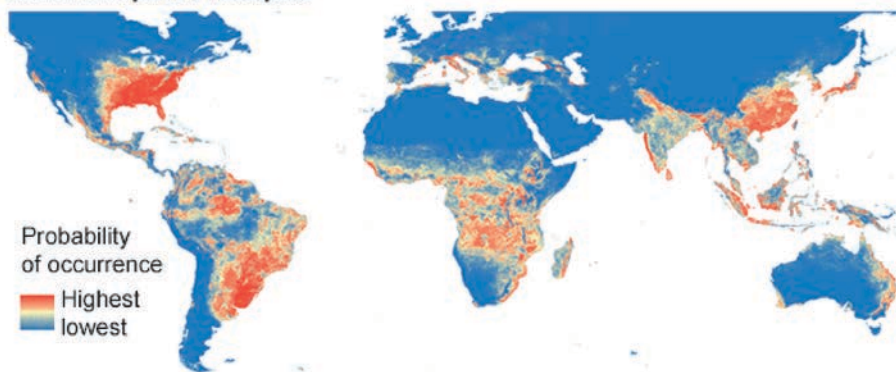
Obr. 3 Výskyt Zika viru v USA a jeho teritoriích. Světle modrá barva vyznačuje importované případy, tmavě modrá lokálně nakažené (<http://www.cdc.gov/zika/geo/united-states.html>)

výrazné bolesti zad a hlavy. Obvykle tento stav přetrvává dva dny až týden. Typicky onemocní každý pátý virem infikovaný člověk. Z hlediska terapie je třeba nemocným zajistit dostatek odpočinku, pacienta hydratovat a snažit se snížit bolestivost a horečku klasickými medikacemi. Nicméně se nedoporučuje podávat aspirín a nesteroidní protizánětlivá farmaka (naopak velmi vhodné je podání acetaminofenu). Zmínované léky by mohly při podání na počátku rozvíjející se infekce zamezit rozlišení mezi Zika virem a dengue onemocněním. V případě nerozeznání dengue a nesprávné léčby by mohlo dojít k fatálnímu ohrožení pacienta na životě. Z tohoto důvodu je velmi důležitá včasná laboratorní diagnostika. Virus Zika lze detekovat v krvi pacienta během prvního týdne infekce. Vyšetření lze provést pomocí molekulárně genetického testu PCR, který detekuje přítomnost Zika virové RNA. V tuto chvíli není dostupný komerčně vyráběný test, vyšetření provádí specializovaná laboratoř CDC v Atlantě, kam lze vzorky zaslat. Pro vyšetření novorozenců požadují buď sérum, či plazmu z pupečnickové krve, eventuálně vzorek cerebrospinálního moku. Dokážou vyšetřit i placentu (imuno-histochemickým barvením tkáně). Existují testy ELISA detekující IgM protilátky proti Zika viru, nicméně tato metoda vykazuje

zkříženou reaktivitu s dengue, žlutou zimnicí a západonilskou horečkou. Vakcína proti Zika viru není k dispozici. V současné době panuje názor, že po prodělání tohoto onemocnění je člověk vůči další infekci imunní (9, 10).

Transmise Zika viru

Postupně se rozšiřují znalosti o transmisí viru (obr. 5), kdy kromě již podrobně diskutovaného přenosu pomocí komářích vektorů byl Zika virus detekován v mateřském mléce, ale zatím nebyl tímto způsobem potvrzen přenos na kojené dítě. Spojené státy vydaly 2. února 2016 informaci o přenosu Zika viru pohlavním stykem u pacienta z texaského Dallasu. Došlo k přenosu od partnera, který si přivezl Zika z tropické oblasti po kousnutí komárem. CDC vydalo následně doporučení o používání kondomů u mužů, kteří cestovali či cestují do oblastí s výskytem infikovaných komárů a doporučení k sexuální abstinenci s těhotnými partnerkami. Tento tak diskutovaný přenos pohlavní cestou není ve skutečnosti prvním známým případem. V roce 2008 infikoval americký vědec, zabývající se problematikou virů přenášených moskyty v Senegalu, svoji ženu a publikoval tuto informaci v rámci své studie vydané v roce 2011. Taktéž je popsán případ, kdy se v roce 2014 vrátil muž z Cookových ostrovů

Aedes aegypti mosquito**Aedes albopictus mosquito**

Obr. 4 Globální rozšíření dvou nejvýznamnějších vektorů Zika viru (<http://www.bbc.com/news/health-35370848>).

a jeho ejakulát byl pozitivní na Ziku po dobu 62 dnů od té chvíle, kdy onemocnění vypuklo. Jsou publikovány první informace o přítomnosti Zika viru ve slinách a moči, ale patogenese je dosud neznámá (11, 12).

Další druh přenosu oznámilo brazilské Sao Paulo 3. února 2016, a to krvní transfuzí. Dárci krve v Brazílii začali být proto okamžitě dotazováni na svoji cestovatelskou historii. Červený kříž zatím svoji kontrolní agendu vzhledem k Zika viru nemění, ale změny se očekávají.

Preventivní opatření

Základním preventivním opatřením je likvidace komárů a lokalit, ve kterých se mohou úspěšně množit, stejně jako maximální opatření pro zamezení kontaktu mezi komárem a člověkem (WHO vypracovalo seznam chemikálií, které hubí i komáři larvy). To znamená aktivní používání repelentů, věnování dostatečné pozornosti oblečení, přednostně světlejších barev a s dlouhými rukávy a nohavicemi, používání moskytiér, sítí v oknech a ve dveřích. Pomáhá i zapnutá klimatizace, protože proudění vzduchu nemá tento hmyz v oblibě. Při pobytu v tropech se doporučuje nejprve aplikovat

krémy na opalování a poté na tato místa nanést repelenty.

Děti vyžadují zvláštní opatření. Pokud jsou mladší dvou měsíců, není vhodné

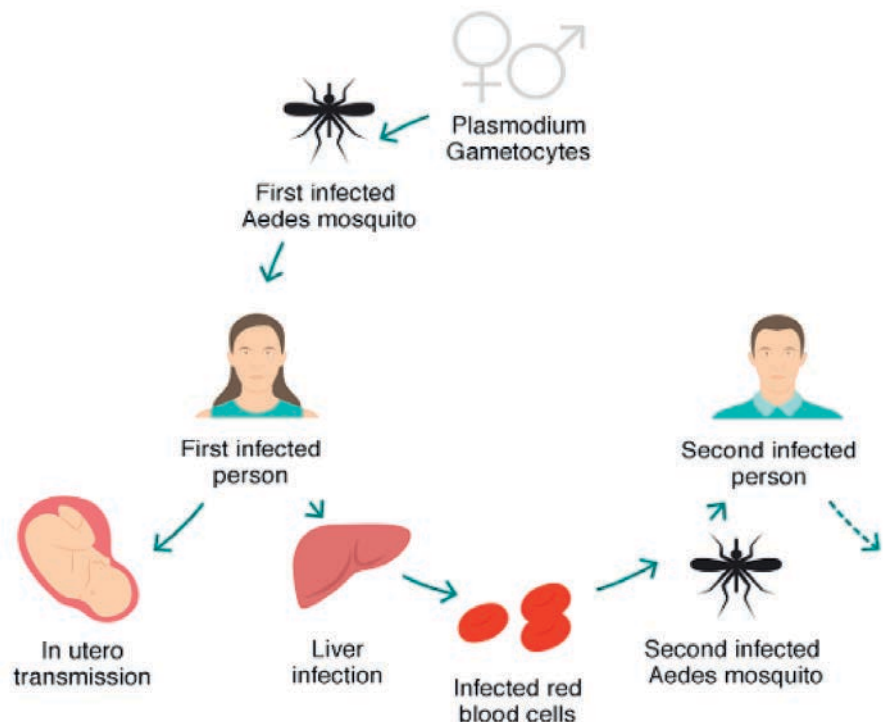
repelenty používat. Děti je třeba opět vhodně oblékat, zakrývat končetiny, postýlky, kolébky překrývat sítí. V případě že dítě je starší dvou měsíců, aplikuje dospělý repelent na své ruce a rozetře vše na dětský obličej, s výjimkou úst a očních víček.

Kojící ženy by měly používat pouze repelenty označené jako vhodné pro tuto skupinu.

Zika virus spolehlivě zabíjí roztok manganistanu draselného, teploty nad 60 o C, naopak nulovou účinnost vykazují desetiprocentní roztok etanolu.

Literatura

1. Omer SB. Pregnancy in the time of Zika: Addressing barriers for developing vaccines and other measures for pregnant women. JAMA, 2016 DOI: 10.1001/jama.2016.2237
2. Cabrera-Gaytan DA. Clinical features of Zika virus. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2016;54:225-9.
3. Borchardt RA. Zika virus: A rapidly emerging infectious disease. JAAPA. 2016, March 7.
4. Ai JW, et al. Zika virus outbreak: a perfect storm. Emerg Microbes Infect. 2016 Mar 9;5:e21. doi: 10.1038/emi.2016.42.
5. Carteaux G, et al. Zika virus associated with meningoencephalitis. N Engl J Med. 2016 Mar 9. [Epub ahead of print].
6. Broutet N, et al. Zika virus as a cause of neurologic disorders. N Engl J Med. 2016 Mar 9. [Epub ahead of print].
7. Teixeira MG, et al. The epidemic of Zika virus related microcephaly in Brazil: detection, control, etiology and future scenarios. Am J Public Health. 2016;4:601-5.
8. Duchin JS. US Public Health preparedness for Zika and other threats remains vulnerable. Disaster Med



Obr. 5 Dosud známé transmise Zika viru (<http://www.bbc.com/news/health-35370848>)

Public Health Prep. 2016 Mar 8:1-2. [Epub ahead of print].

9. Bell BP, et al. Preventing Zika virus infections in pregnant women: an urgent public health priority. Am J Public Health. 2016;106:589-90.

10. Rodrigues LC. Zika: the tragedy and the opportunities. Am J Public Health. 2016; 106:582.

11. Zumla A, et al. Zika virus outbreak and the case for building effective and sustainable rapid diagnostics laboratory capacity globally. Int J Infect Dis. 2016 Mar 4;45:92-4.

12. Mayor S. Zika infection in pregnancy is linked to range of fetal abnormalities, data indicate. BMJ. 2016 Mar 7;352:i1362. doi: 10.1136/bmj.i1362.

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

Doporučený postup České vakcinologické společnosti pro prevenci a očkování proti klíšťové encefalitidě

Recommendation of Czech Society of Vaccinology for prevention and vaccination against tick-born encephalitis

Vakcinologie 2016;10(2):96–98

Klíšťová encefalitida (dále KE) je závažná akutní neuroinfekce působená RNA virem ze skupiny klíšťových encefalitid (rod Flavivirus, čeleď Flaviviridae), jehož hlavním přenašečem v našich podmínkách je klíště obecné, *Ixodes ricinus*.

Onemocnění má ve většině případů dvě fáze. První příznaky se objeví obvykle po inkubační době 7–14 dní (s maximem 28 dní). V prvním období trvajícím 2–7 dní má nemoc chřipkový charakter (zvýšená teplota, únava, slabost, bolesti kloubů a svalů, bolest hlavy). S odstupem 4–10 dnů se rozvíjí druhá fáze onemocnění, při níž je zasažena centrální nervová soustava. Podle závažnosti a klinického obrazu jde v této druhé fázi o formu meningitickou, meningoencefalitickou, meningo-encefalomyelitickou nebo nejzávažnější formu bulbární. Klinický průběh u dětí bývá zpravidla mírnější na rozdíl od dospělých a starších osob, u nichž je větší pravděpodobnost komplikací včetně dlouhodobých komplikací neurologického charakteru, výjimečně i smrti. Naopak u části infikovaných probíhá onemocnění inaparentně či abortivně.

Výskyt na našem území je v poslední době prakticky plošný. Infikovaná klíšata se vyskytují ve všech regionech České republiky, včetně horských oblastí a městských parků. Míra rizika se v jednotlivých krajích a okresech liší.

DOPORUČENÁ NESPECIFICKÁ PREVENCE

Cílem preventivních opatření je minimalizovat riziko přenosu nákazy na člověka v ohnisku prostřednictvím:

- Nošení vhodného oblečení světlé barvy s dlouhými nohavicemi a rukávy.
- Používání repelentů na nekruté části těla a oblečení a insekticidů k hubení hmyzu.
- Častého prohlížení kůže těla (včetně vlasaté části) po návratu z přírody, aby bylo možno včas odstranit lezoucí nebo již přisáté klíšě. Prohlédnout je třeba i oděv a psa nebo jiné zvíře, které bylo v přírodě.

- Bezprostředního odstranění přisátého klíšete. První krok při odstranění klíšete musí spočívat v jeho potření nebo postříkání dezinfekčním roztokem s obsahem alkoholu. Ten musí působit asi 3–5 minut, pokud vyschne, musí se postup opakovat. Používání rukavic není bezpodmínečně nutné. Klíšě se nejlépe odstraňuje tenkou pinzetou. Je třeba je uchopit co nejbližší bodavého ústrojí, tj. co nejtěsněji u kůže, a pomalu, ale vytrvale táhnout (případně mírně viklat). Vzhledem k riziku vyšší reurgitace slin do rány a tím větší pravděpodobnosti přenosu nákazy se nedoporučuje klíšě jakkoli dráždit olejem, agresivními látkami či ho pálit. Ani vytáčení po směru či proti směru hodinových ručiček nemá faktické opodstatnění. Riziko kontaminace a infekce hrozí i při odstraňování klíšat ze zvířat.

- Vytváření přechodových zón bez vegetace v parcích a zahradách vede k omezení pohybu klíšat.

Virus může být přítomen také v mléce, zejména kozím nebo ovčím. Při požití takto kontaminovaného a tepelně nezpracovaného mléka nebo produktů z něho může dojít k přenosu původce onemocnění na člověka. Inaktivace viru pasterizací lze docílit při teplotě 72–85 °C již za 10 sekund.

DOPORUČENÁ SPECIFICKÁ PREVENCE

Nejúčinnější specifickou prevencí je očkování. Očkování je doporučeno všem osobám dočasně nebo trvale pobývajícím v endemických oblastech výskytu KE, včetně osob odstraňujících přisátá klíšata ze zvířat.

Indikace a dávkování

Vakcíny slouží k aktivní imunizaci osob proti všem 3 subtypům viru (evropský, sibiřský a dálnovýchodní). Základní klasické (konvenční) očkování se skládá ze 3 dávek, aplikovaných do deltového svalu (u dětí do 18 měsíců do stehenního svalu)

podle schématu: první dávka v den 0, druhá dávka za 1–3 měsíce (alternativně za 14 dní – vakcína Encepur) a třetí dávka za 5–12 měsíců (vakcína FSME-IMMUN) nebo 9–12 měsíců (vakcína Encepur) po druhé dávce. První přeočkování jednou dávkou po 3 letech, následně po 5 letech. U vakcíny Encepur u osob ≥ 50 let opět po 3 letech, u vakcíny FSME-IMMUN toto platí u osob > 60 let. Největšího benefitu lze dosáhnout z očkování zahájeného konvenčním schématem kdykoli v průběhu roku a s maximálním uplatněním intervalů mezi dávkami. Lze použít i zrychlené schéma ve dnech 0–14 a třetí dávka za 5–12 měsíců (vakcína FSME-IMMUN) nebo ve dnech 0–7–21 (vakcína Encepur), kdy se první přeočkování aplikuje za 12–18 měsíců po třetí dávce.

V případě výpadku v dodávkách očkovacích látek je možno zaměnit vakcíny jak v základním konvenčním schématu, tak i v rámci přeočkování. Vakcíny nelze zaměňovat u zrychlených schémat.

Promeškané intervaly očkování – postup

Pokud není dodržen standardní interval daný souhrny údajů o přípravku (SPC), může ochrana proti KE u daného jedince poklesnout.

Imunokompetentní jedinec:

Promeškaný interval v rámci základního očkování:

- Mezi 1. a 2. dávkou: lze pokračovat aplikací opomenuté dávky za předpokladu, že od 1. dávky neuplynulo více než 12 měsíců. Interval mezi 2. a 3. dávkou by pak měl být 5–12 či 9–12 měsíců podle typu vakcíny.
- Mezi 2. a 3. dávkou: lze pokračovat aplikací opomenuté dávky za předpokladu, že od 2. dávky neuplynulo více než 3 roky. První přeočkování se aplikuje za 3 roky od 3. dávky.

Promeškaný interval v rámci přeočkování:

- Aplikovat pouze jednu promeškanou booster dávku v případě, že od poslední

dávky neuplynulo více než 10 let. Následně pokračovat s doporučeným přeočkováním po 3 nebo 5 letech podle věku pacienta a použité očkovací látky.

Pokud jsou promeškané intervaly základního schématu či přeočkování delší než výše uvedené, pak je vhodná kontrola protilátkové odpovědi za 4 týdny po aplikaci opomenuté dávky, ideálně pomocí virus neutralizačního testu. V případě nedosta- tečných hladin protilátek se zahajuje celé základní konvenční schéma očkování.

Rutiní kontroly protilátek po základním očkování ve zrychleném schématu u imuno- kompetentních osob ve věku 59 let a star- ších nejsou v kontextu tohoto doporučení nezbytně nutné.

U osob s prokázanou či očekávanou imunodeficiencí je doporučeno přísné dodržování očkovacího schématu podle SPC a preferovat konvenční schéma vakcinace. V případě nedodržení intervalů je doporu- čeno celé očkovací schéma zahájit znovu.

Přísáté klíště během očkovacího schématu

Zahájení očkování po přísátí klíštěte u neočkovaného jedince nemá smysl, neboť je velmi nepravděpodobné, že by došlo k vytvoření dostatečné imunitní odpovědi před uplynutím inkubační doby

onemocnění. Obecně se aplikace 1. či 2. dávky doporučuje s odstupem minimálně 28 dnů od přísátí klíštěte (možná inkubační doba onemocnění).

Pokud dojde k přísátí klíštěte v intervalu 14 a více dnů po druhé dávce, je možno očekávat dostatečnou imunitní odpověď.

Očkování po prodělaném onemocnění KE

V případě klinicky potvrzeného, la- boratorně doloženého onemocnění KE v anamnéze není nezbytné pacienta proti KE již očkovat.

Kontraindikace

Kontraindikací je přecitlivělost na složky vakcíny, na vaječnou či kuřecí bílkovinu, akutní horečnaté onemocnění. Nezbytnost očkování je ale také třeba zvážit u osob s postižením mozku a s autoimunitním onemocněním.

Interakce (kombinovatelnost)

Vakcína se nesmí vzájemně mísit s jinými vakcínami. Není dostatek údajů o možnostech simultánní aplikace s jinými vakcínami, ale předpokládá se tato možnost bez omezení. V případě nutnosti simultánní vakcinace je nezbytná aplikace do různých míst.

Bezpečnost a nežádoucí účinky

Po očkování se může vyskytnout horečka, bolest v místě aplikace, bolesti hlavy, zarudnutí, zduření přilehlých lymfatických uzlin. Děti je možné očkovat od 1 roku, je třeba ale brát v úvahu vyšší výskyt horečnatých reakcí u dětí ve věku do 2 let.

Imunogenita

K sérokonverzi dochází 2 týdny po druhé dávce až u 98 % očkovaných, po třetí dávce až u 99 % očkovaných. V případě zrychle- ného schématu je sérokonverze až 90 % po druhé a až 99 % po třetí dávce.

Perzistence odpovědi

Pokles hladin protilátek záleží na řadě faktorů. Nejdůležitější je věk, kdy bylo pro- vedeno základní schéma očkování. Pokles je rychlejší po základním schématu. Po 4 a více dávkách je pokles možno odhadnout jako 1% ztrátu sérokonverze ročně.

Doporučení bylo schváleno výborem České vakcinologické společnosti ČLS JEP dne 8. 2. 2016 a zároveň odsouhlaseno výborem Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP.

Komentář epidemiologa a vakcinologa

Epidemiologist's and vaccinologist's point of view

Tento komentář bych mohla uvést a záro- veň ukončit zvoláním – sláva, konečně má země s jedním z nevyšších výskytů klíšťové meningoencefalitidy (KME) v Evropě do- poručení pro širokou odbornou veřejnost. Nicméně konsekvence jsou daleko širší a stojí za to se u nich pozastavit.

Česká republika patří k zemím s endemic- kým výskytem KME. V Evropě se dokonce řadí po pobaltských republikách k zemím s nej- významnějším výskytem. Proočkovanost populace sice roste, ale kontrast s naším jižním sousedem – Rakouskem, je zřejmý: dosáhl proočkovanosti kolem 90 %, čímž nemocnost klesla téměř 10x. Tento rozdíl v epidemiologické situaci je prezentován na většině mezinárodních vědeckých fór, která se KME věnují.

Národní doporučení přes všechna kome- tovaná fakta dlouhá léta chybělo i přesto, že

očkování proti KME patří mezi lékaři k těm nejčastějším. Důležitou informací zároveň je, že SPC obou registrovaných, účinných a bezpečných očkovacích látek neřeší situace z běžné praxe, s nimiž se často a opakovaně setkávají všeobecní praktičtí lékaři a lékaři pro děti a dorost, kteří tato očkování rutinně provádějí. Zejména pro ně je schválený doporučený postup určen a z tohoto pohledu kvitují tento počin velmi pozitivně.

Sama, jako očkující lékař, jsem opako- vaně svědkem neodůvodněného zahájení vakcinace při nedodržení intervalů mezi 1. a 2. dávkou, 2. a 3. dávkou, ale stejně i při nedodržení intervalů přeočkování. S těmito situacemi se snoubí i časté rozpaky a obavy lékařů v terénu zahajovat očkování proti KME v období aktivity klíšťat, tedy v pozd- ním jaru a během léta.

Odborné doporučení je oporou pro široký terén, jak v nejasných situacích postupovat. Snad povede k tomu, že odborně neopod- statněné zábrany pro zahájení a nejasnosti se správným časováním očkování a přeočko- vání budou odstraněny a prostor pro zvýšení proočkovanosti se rozšíří.

Odborná doporučení vycházejí z výsledků klinických studií. Jejich výsledky je nutné kontinuálně sledovat. Česká vakcinologická společnost JEP je odbornou autoritou, do jejíž gesce výše zmíněné náleží.

Jak je to s očkováním proti KME v ČR? První zájemci byli očkováni v roce 1990 a k dispozici byla pouze očkovací látka pro dospělé, přitom nejvíce byly očkovány osoby v profesionální riziku a následně dětská populace. Částečně se tak dělo i z důvodu, že děti se prostě očkují. Informovanost o možnostech primární prevence nebyla

v tu dobu velká, a tak podíl očkovaných osob narůstal pozvolna. Určitý zlom nastal v polovině 90. let, kdy se podíl očkovaných dospělých osob začal zvyšovat. Kolem roku 2005 byl zaznamenán nárůst proočkovanosti u starších osob. U KME nedochází k humánnímu šíření, a i když část odborné veřejnosti vnímá KME jako problém veřejného zdravotnictví, v případě očkování se jedná o individuální ochranu nebo přesněji prevenci. Z tohoto pohledu by očkování měly podporovat především zdravotní pojišťovny a největší podpora by měla být směřována na zájemce o zahájení očkování. Realita tomu zdaleka neodpovídá.

Očkování proti KME patří mezi očkování vyžádaná (vyhláška MZ ČR 537/2006 Sb.

v platném znění) a problému KME se věnuje i vyhláška MZ ČR 275/2010 Sb. o systému epidemiologické bdělosti pro vybrané infekce. Surveillance infekcí by zcela určitě měla zahrnovat kontinuální sledování proočkovanosti a také zaručit správné nastavení systému, jak proočkovanost sledovat. V případě, že nelze využít data zdravotních pojišťoven, je nutné systém nastavit jiným způsobem. Otázkou je jak – jako sentinel? Nebo spojit sledování proočkovaností proti KME v rámci sledování proočkovanosti stanovené hlavním hygienikem, které provádí KHS (týká se ale pouze dětské populace v určitých věkových skupinách).

WHO doporučení z roku 2011 je přitom jasně formulováno – země s vysokou

endemicitou > 5/100 000/rok jsou země s vysokým individuálním rizikem infekce: očkování má být nabízeno všem, včetně dětí (WER, No 24, 10. června 2011). ČR má dlouhodobě vyšší incidenci KME, pouze v posledních dvou letech byla hlášená nemocnost nižší, spíše v souvislosti se suchými léty než velmi pomalým nárůstem proočkovanosti (WER, NO 24, 10 JUNE 2011).

MUDr. Eva Jílková
vedoucí oddělení očkování a cestovní medicíny

Zdravotní ústav se sídlem v Ústí nad Labem
Moskevská 15

400 01 Ústí nad Labem

e-mail: eva.jilkova@zuusti.cz

VII. slovenský vakcinologický kongres

7th Slovakian Congress of Vaccinology

doc. MUDr. Zuzana Krištúfková, Ph.D., Justína Gereová

Katedra epidemiologie, Fakulta verejného zdravotníctva, SZU Bratislava

Vakcinologie 2016;10(2):99–100

V dňoch 14.–16. januára 2016 sa v kongresovej sále hotela Patria na Štrbskom Plese konal v poradí už siedmy Slovenský vakcinologický kongres. Odborný program sa skladal z dvanástich sekcií, odznelo v nich 45 prednášok, diskutovalo sa pri 19 posteroch. Tradičnými účastníkmi okrem slovenských lekárov boli aj kolegovia z Českej republiky.

Úvodná slávnostná prednáška patrila prof. Ing. Ivanovi Čižnárovi, DrSc. z katedry epidemiológie Fakulty verejného zdravotníctva SZU v Bratislave. V nej sa pán profesor zamýšľal nad **súčasným stavom a možnosťach prevencie cholery**. Zdôraznil stúpajúci výskyt epidémií, vyvolaných baktériou *Vibrio cholerae*, biotyp El Tor, serogrupina O1. Poukázal nielen na častejší výskyt, ale aj na intenzitu a dĺžku ich trvania. Výskyt cholery predstavuje reálnu globálnu hrozbu, nakoľko jediným rezervoárom *Vibrio cholerae* je človek. Doteraz zaznamenané epidémie a pandémie súviseli s masívnym presunom veľkého počtu osôb, predovšetkým vojakov, pútnikov, ale aj obchodnej dopravy a migračných vln vyvolaných vojnovými konfliktami. Značným úspechom v boji proti cholere je objav orálnej rehydratačnej terapie a v súčasnosti podávanie cholerových vakcín s geneticky modifikovanými kmeňmi vibrií a orálne vakcíny. Podporuje sa vývoj nových vakcín.

Nasledujúci blok prednášok sa venoval **Preventívnej starostlivosti o migrantov**. Upozornil na nákazy, ktoré sa môžu stať predmetom šírenia medzi migrantmi a následne medzi domácou populáciou. Dôležitá je včasná diferenciálna diagnostika, ktorá je zárukou prijatia včasných protiepidemiických opatrení na zabránenie šírenia týchto nákaz. Súčasťou diskutovanej problematiky migrácie v ČR bol prezentovaný záchyt infekčných chorôb u cudzincov a žiadateľov o azyl v ČR. O postupoch pri prijímaní nových migrantov na Slovensku



informovala zástupkyňa Ministerstva vnútra SR. Zdravotnú hrozbu pre kontinentálnu Európu v rámci utečeneckej krízy v roku 2015, vyvrátila prezentácia priamych účastníkov zdravotníckej pomoci v záchytných táboroch a na hraničných prechodoch. Prvý blok prednášok uzavrela prednáška analyzujúca ako vnímajú médiá vzťah medzi utečencami a ohrozením zdravia verejnosti so záverom, že príchod utečencov vyvoláva skôr obavy o všeobecnú bezpečnosť a strach z radikalizácie domácej scény, ako z ohrozenia zdravia.

V treťom bloku sa riešili **riziká spojené s migráciou**. Zdôraznil sa fakt, že dnešná populácia, ako lekárska tak laická, vďaka očkovaniu takmer nepozná klasické detské infekčné ochorenia, ani riziká ich komplikácií. Vzniká tak v posledných rokoch pocit, že očkovanie je zbytočné. Hodnotilo sa riziko vzniku osýpok na Slovensku. Pokles zaočkovanosti následkom odmietania, spolu s rizikovou rómskou populáciou a nárastom počtu migrantov, predstavuje vážny problém ohrozujúci stav eliminácie osýpok na Slovensku. Ďalšia prezentácia poskytla prehľad o možnostiach mikrobiologickej diagnostiky bakteriálnych a vírusových infekcií, ktoré sa u nás nevyskytujú, alebo sa vyskytujú sporadicky. Preberal sa aj pokrok globálnej eradikácie a nové problémy

s poliomyelitídou, vrátane možného post-poliomyelitického syndrómu. Posledná prednáška v bloku odpovedala na otázky spojené s azyľantmi a migrantmi z pohľadu infektológa. V diskusii bolo konštatované, že aj keď Slovensko nie je cieľovou krajinou väčšiny z migrantov, je však súčasťou EÚ, v ktorej sa naši občania pohybujú bez akýchkoľvek obmedzení, tak ako sa v nej pohybujú aj migranti. Zhodnotili sa riziká, s ktorými sú presuny veľkého počtu ľudí spojené. Súčasná kríza je dôkazom toho, že prevenciu žiadneho ochorenia nemôžeme podceňovať len preto, že sa na Slovensku už nevyskytuje.

Nasledujúci blok prednášok bol venovaný **tuberkulóze a jej rizikám v súčasnosti**. Úvodom odznela prezentácia venovaná TBC v Čechách pred 100 rokmi. Ďalej bola prezentovaná epidemiologická situácia vo výskyte detskej TBC na Slovensku so zameraním na marginalizované spoločenstvá v oblasti východného Slovenska a potreba ich aktívnej imunizácie proti TBC ako neoddeliteľnej súčasť prevencie ťažkých foriem detskej TBC a závažných netuberkulózných mykobakteriôz. Diskutované boli návrhy na opätovné zavedenie celoplošného očkovania novorodencov proti tuberkulóze. Doc. MUDr. Ivan Solovič, PhD., predseda Európskeho regiónu Medzinárodnej únie



boja proti tuberkulóze a pľúcny m chorobám, však účastníkom vysvetlil, že to nie je odborne odôvodnené. Potrebné je však zabezpečiť očkovanie novorodencov z rizikových osád, tak ako bolo stanovené pred zrušením povinného očkovania.

Blok venovaný **možnostiam očkovania proti chrípke**, otvorila prednáška o projekte „Chráňme našich pacientov“ zameranom na očkovanie zdravotníckych pracovníkov. Projekt ukázal pozitívnejší postoj k očkovaniu proti chrípke u ambulantných zdravotníkov v porovnaní s nemocničnými. Na ňu nadviazala prezentácia o manažmente očkovania v ambulancii všeobecného lekára, z ktorej vyplynulo, že najúčinnější forma pozvania na očkovanie proti chrípke je oslovenie zdravotnou sestrou, potom lekárom. Potvrdila sa dôležitosť pozitívneho postoja zdravotníkov k očkovaniu a osobného individuálneho prístupu k pacientovi. V poslednej prezentácii tohto bloku boli podané výsledky pilotnej časti projektu zameraného na prípady chrípky v ČR, ktoré potrebovali hospitalizáciu v sezóne 2014–2015. Očkovanie proti chrípke výrazne znižuje riziko vzniku závažného priebehu chrípky a v chránení zdravia chronicky chorých pacientov by mali byť aktívnejší ako praktickí lekári, tak aj špecialisti.

Druhý deň kongresu začínal blokom o **manažmente vedľajších príhod po očkovaní**. Najprv boli účastníci oboznámení so systémom priebežného sledovania a vyhodnocovania bezpečnosti vakcín v rámci Európskej liekovej agentúry a Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv. Ďalej nasledovali prednášky o celkových a lokálnych vedľajších príhodách po očkovaní, o alergických reakciách a o manažmente závažných komplikácií, vrátane anafylaxie. V závere sa rozoberali príčiny vzniku horúčky po očkovaní spojenj

s rizikom vzniku febrilných kŕčov, pričom bolo zdôraznené, že očkovanie výrazne znižuje incidencia samotnej horúčky vrátane trvalých neurologických porúch, ako komplikácií po prekonaných ochoreniach preventabilných očkovaní

Do siedmeho bloku prednášok, o **možnostiach očkovania proti invazívnym neuroinfekciám**, boli zaradené 3 prednášky. Prvá o stratégii očkovania proti meningokokovým ochoreniam v Čechách a odporúčaných postupoch ECDC, druhá o aktuálnom výskyte invazívnych pneumokokových ochorení na Slovensku, tretia prezentovala dve kazuistiky závažného priebehu invazívnych pneumokokových infekcií u očkovaných detí vyšetovaných Úradom pre dohľad. V prvej išlo o trojročné dieťa, riadne očkované podľa očkovacieho kalendára Prevenarom 13, u ktorého purulentná meningitída spôsobená pneumokokom serotypu 3 skončila úmrtím. V druhej kazuistike išlo o maloleté dieťa, riadne očkované Synflorixom u ktorého sa rozvinula obojstranná pneumónia so sepsou, spôsobená pneumokokom serotypu 19A. Tento sérotyp nie je obsiahnutý v uvedenej vakcíne.

V ôsmom bloku sa rozoberal **populačný dopad plošného očkovania**. Prvá prezentácia sa pokúsila odpovedať na otázku Čo možno očakávať od očkovania proti Herpes zoster v Slovenskej republike, zdôraznená bola potreba posilnenia surveillance tohto ochorenia vrátane vyhodnocovania jeho komplikácií. Ďalej sa diskutovali riziká vzniku epidémie mumpsu v ČR z hľadiska výsledkov sérologických prehľadov a kontroly preočkovanosť, riziká nákaz v zdravotníctve v súvislosti s migračnou vlnou v Európe a vplyv pneumokokových konjugovaných vakcín na zdravie verejnosti

V deviatom bloku sa mapovali **možnosti prevencie sexuálne a krvou prenosných chorôb očkovaním**. Analyzovali sa súčasné problémy pri realizácii profylaxie hepatitídy B u novorodencov HBsAg pozitívnych matiek, environmentálna odolnosť vírusu HPV a možnosti jeho prenosu nesexuálnou cestou. Dôkazom o efektívnosti očkovania proti HPV, a paradoxne nízkej zaočkovanosťi v SR sa venovala tretia prezentácia, po ktorej nasledovala informácia o novej 9-valentnej vakcíne prichádzajúcej na trh.

Desiaty blok bol venovaný **materskému mlieku, dojčeniu a očkovaniu**. Otvorila ho prezentácia o materskom mlieku z pohľadu prenosu infekčných ochorení, nasledovali informácie o vplyve materského mlieka na imunitu dieťaťa, o očkovaní matiek počas dojčenia a očkovaní tehotných žien proti pertussis.

V nasledovnom bloku venovanom **pertussis**, boli prezentácie zamerané na pertussis ako medzigeneračný problém, mapovala sa ochota tehotných žien dať sa očkovať, ako aj možnosti zosúladienia laboratórnej diagnostiky tohto ochorenia.

Posledný dvanásť blok poukázal na aktuálny problém povinného očkovania v neštandardných situáciách. Nasledovala kazuistika o fatálnom prípade kliešťovej encefalitídy. Posledná prednáška v tomto bloku ako aj na kongrese bola venovaná parotitíde, stále aktuálnemu problému na východnom Slovensku. V **plagátovej sekcii** sa živo diskutovalo na rôzne témy pri 19 posteroch.

Témy VII. Slovenského vakcinologického kongresu zaujali takmer 400 epidemiológov, vakcinológov, pediatrov, praktických lekárov pre dospelých, gynekológov, imunológov, infektológov a ďalších medicínskych odborníkov zo Slovenska a Čiech. Účastníci mali možnosť zapájať sa do diskusie prostredníctvom interaktívnej aplikácie Slido. Slovenská epidemiologická a vakcinologická spoločnosť pozýva všetkých záujemcov na **VIII. Slovenský vakcinologický kongres**, ktorý sa uskutoční v Hoteli Patria na Štrbskom Plese v dňoch 19.–21. 1. 2017.

doc. MUDr. Zuzana Krištúfková, Ph.D.
Katedra epidemiológie
Fakulta verejného zdravotníctva SZU
Limbová 14
833 03 Bratislava
tel: +421 2 59 370 564
e-mail: kristufkova@gmail.com

Zápis z jednání NIKO ze dne 9. února 2016

The minutes from the NIKO meeting on 9th February 2016

Vakcinologie 2016;10(2):101–102

1. Projednání finální podoby Doporučení Národní imunizační komise (NIKO) k pravidelnému očkování nedonošených dětí na základě stanoviska České neonatologické společnosti ČLS JEP a České společnosti alergologie a klinické imunologie ČLS JEP.

Návrh byl vypracovaný a předložený výše uvedenými odbornými lékařskými společnostmi na základě žádosti NIKO ze dne 8. dubna 2015 s cílem nastavit postup při pravidelném očkování nedonošených dětí, který není celostátně jednotný. NIKO se ztotožňuje se závěry z jednání výboru České vakcinologické společnosti ČLS JEP (ČVS) dne 8. února 2016, se kterými byla obeznámena a podle kterých je nezbytné ještě dále diskutovat o některých sporných ustanoveních návrhu a předložit potřebné důkazy charakteru „evidence based“ včetně relevantních citací. Z uvedených důvodů NIKO požádala ČVS, aby iniciovala projednání návrhu doporučení pod záštitou České lékařské společnosti JEP za účasti zástupců Odborné společnosti praktických dětských lékařů ČLS JEP (OSPDL), ČVS, České pediatrické společnosti ČLS JEP, České společnosti infekčního lékařství ČLS JEP, České neonatologické společnosti ČLS JEP a České společnosti alergologie a klinické imunologie ČLS JEP s cílem nalezení konsenzu mezi zúčastněnými odbornými společnostmi. NIKO požádala ČVS o zaslání informace o výsledku uvedeného jednání na adresu předsedy nejpozději do 10 dní ode dne projednání.

2. Projednání stanoviska NIKO k tiskové zprávě Společnosti pacientů s následky očkování, z. s. „Očkování těhotných žen proti černému kašli“.

NIKO byla informována o tiskové zprávě Společnosti pacientů s následky po očkování, z. s. ze dne 22. prosince 2015, která rozporuje Doporučení pro očkování těhotných žen proti pertusi v České republice, vydané NIKO dne 8. prosince 2015. Tisková zpráva je dostupná na webových stránkách společnosti. NIKO vzalo uvedenou tiskovou

zprávu na vědomí s tím, že členové s jejím obsahem jednohlasně nesouhlasí.

3. Projednání žádosti o stanovisko k simultánní aplikaci dvou či více vakcín kojencům a batolatům Společnosti pacientů s následky po očkování, z. s.

NIKO obdržela žádost Společnosti pacientů s následky po očkování, z. s., o stanovisko k současnému podávání 2 či více vakcín simultánně do dvou odlišných aplikačních míst. Z pohledu žadatele o stanovisko toto nelze považovat za *lege artis* postup. NIKO na základě dostupných vědeckých informací považuje simultánní aplikaci očkovacích látek za postup *lege artis* a příslušné rozhodnutí o tomto způsobu očkování záleží vždy na individuálním posouzení očkujícím pediatrem ve spolupráci s rodičem očkovaného dítěte. Simultánní aplikaci připouští SPC jednotlivých očkovacích látek a je běžnou praxí v okolních státech, a to i ve větším rozsahu než pouze 2 očkovacích látek současně. Očkující lékař se musí řídit platnými doporučeními pro aplikaci jednotlivých očkování a v rozsahu SPC o nich informovat rodiče včetně uvedení informace o možných reakcích po očkování. Rodiče by měli dostat před vlastním očkováním informaci o možnostech aplikace očkovací látky včetně doporučených intervalů mezi jednotlivými aplikacemi.

4. Projednání stanoviska NIKO k aplikaci a úhradě přípravku Neohepatect u novorozenců HBsAg pozitivních matek v riziku nákazy tuberkulózou.

Předseda NIKO obdržel podnět KHS Libereckého kraje se sídlem v Liberci, kterým je upozorněno na opakované problémy spojené s aplikací lidského imunoglobulinu proti hepatitidě B, v ČR dostupného pod názvem Neohepatect. Konkrétně se jedná o aplikaci uvedeného přípravku novorozencům žen, u kterých došlo v těhotenství k onemocnění virovou hepatitidou B, nebo novorozencům žen, u nichž byla v průběhu těhotenství zjištěna HBsAg pozitivita.

Vzhledem k tomu, že preparát je určen k intravenóznímu podání, a to opakovanému, nastává problém potřebného souběhu podmínek pro takovou aplikaci a možností úhrady preparátu zdravotní pojišťovnou. Pro ordinace praktických dětských lékařů se jedná o výjimečnou potřebu objednání nákladného léku a jeho následnou intravenózní aplikaci. Vzhledem k tomu, že se nejedná o očkování, kdy je výkon vázán pouze na odbornost 002, ale o intravenózní aplikaci příslušné látky, mělo by být umožněno podání v rámci ambulance lůžkových pediatrických oddělení. NIKO požádá kategorizační komisi MZ o řešení dané diskrepance.

5. Různé.

*Projednání dalšího postupu praktického lékaře pro děti a dorost při ukončení činnosti ordinace a dalším využití nespoteřebovaných vakcín pro státem hrazenou vakcinaci.

NIKO byla informována o písemném hlášení praktického lékaře pro děti a dorost, kterým bylo MZ oznámeno předání nespoteřebovaných vakcín jinému lékaři z důvodu ukončení činnosti v oboru. NIKO k uvedenému konstatuje, že výše uvedený postup nelze akceptovat, protože praktický lékař, který ordinaci převzal po jiném kolegovi, nemůže garantovat, že bylo s převzatými vakcínami nakládáno v souladu s pokyny SÚKL DIS-15 verze 1, platnost od 15. 1. 2009 (Sledování a kontrola teploty při skladování a přepravě léčiv) a DIS-11 verze 1, platnost od 15. 1. 2009 (Pokyny pro správnou distribuční praxi humánních léčivých přípravků).

Zůstatek nespoteřebovaných očkovacích látek je nutné nahlásit za uvedené období do systému hlášení skladových zásob Národnímu referenčnímu centru (nově Centrum mezistátních úhrad), jedná se o nespoteřebované očkovací látky. Situaci, kdy dojde k likvidaci nespoteřebovaných očkovacích látek, je možné předcházet průběžným objednávkami menšího počtu očkovacích látek, protože závoz ordinací je ze strany distribuční společnosti vždy

průběžný v týdenních intervalech, je-li to potřeba.

***Stanovisko NIKO k návrhu materiálu OSPDL, kterým je předkládán rozbor kontraindikací očkovacích látek.**

OSPDL vypracovalo na základě podnětu, který vzešel z jednání Pracovní komise pro problematiku očkování, návrh materiálu k problematice kontraindikací očkování. NIKO považuje návrh za cenný, ale zároveň konstatuje, že finální podoba vyžaduje ještě další úpravy. NIKO požádala ČVS o zpracování připomínek k návrhu a jejich zaslání NIKO do konce dubna 2016.

***Projednáání stanoviska OSPDL k očkování proti HPV u chlapců.**

NIKO byla informována o stanovisku OSPDL k očkování proti HPV u chlapců, které bylo zasláno hlavnímu hygienikovi ČR dopisem ze dne 16. prosince 2015. Stanovisko vychází ze závěrů zasedání výboru OSPDL s regionálními zástupci OSPDL a je v něm vyjádřena podpora očkování 13letých chlapců proti HPV ve stávajícím nepovinném režimu plošného očkování kohorty 13letých dětí.

NIKO v souladu se současnými vědeckými poznatky podporuje strategii zavedení vakcinace proti HPV u chlapců v budoucnu také v ČR, a to v kontextu opatření přijímaných v zemích EU/EEA.

***Návrh aktivit v rámci Evropského imunizačního týdne**

Evropský imunizační týden proběhne od 25. do 30. dubna 2016. NIKO navrhuje v daném týdnu uspořádat seminář Parlamentu ČR na téma očkování pod záštitou Výboru pro zdravotnictví Poslanecké sněmovny. NIKO dále navrhuje uspořádat tiskovou konferenci ČLS k problematice očkování v ČR. NIKO požádala výbor ČVS o oslovení ČLS v této věci a o odbornou garanci uvedených akcí.

V Praze dne 17. února 2016

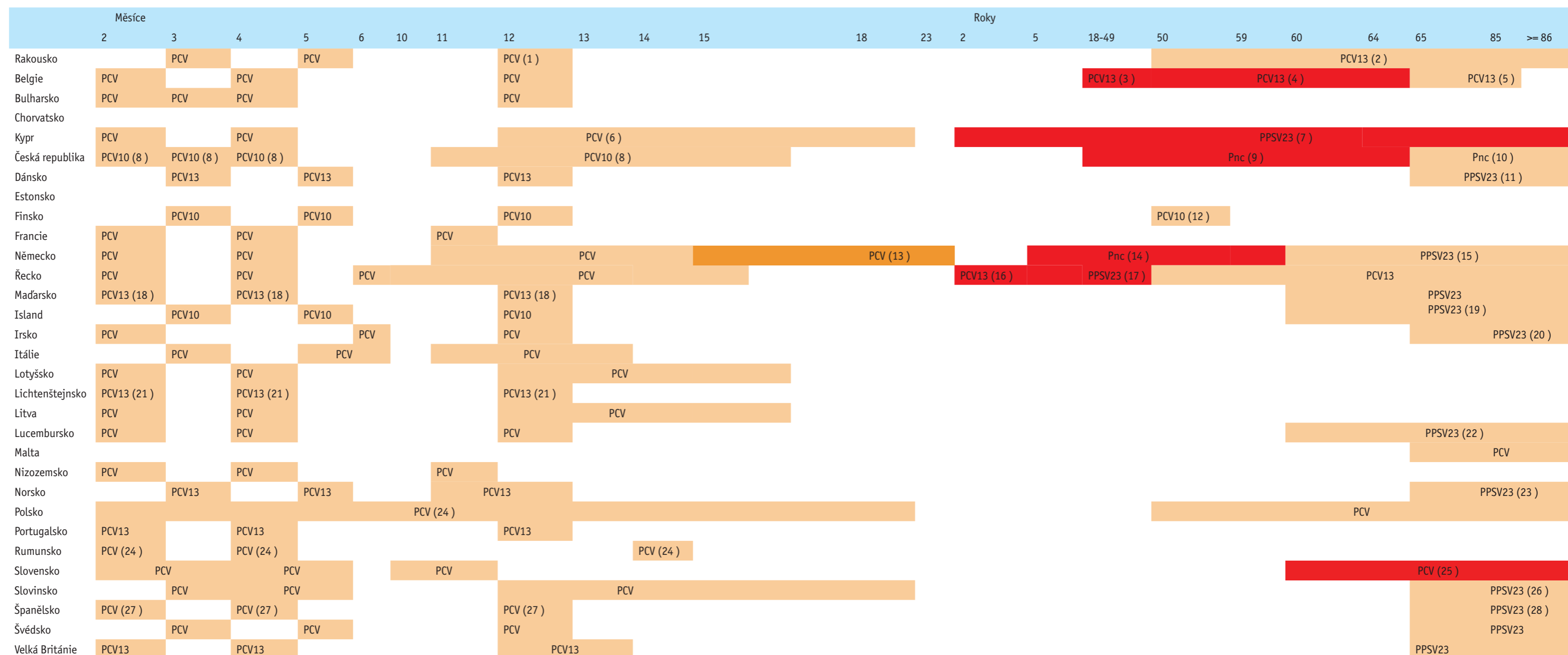
Zapsal: MUDr. Jozef Dlhý, Ph.D.

Verifikoval: prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.

Doporučená imunizační schémata proti pneumokokovým onemocněním

Recommended immunization schedules against pneumococcal diseases

Vakcinologie 2016;10(2):104–105



Poznámky:

- 1: Nejdříve 6 měsíců po druhé dávce.
- 2: Pokud není předchozí vakcinace, 1 dávka PPSV23 po jednom roce. Pokud předchozí vakcinace s PPSV23, 1 dávka PCV13 o 2 roky později. Pokud předchozí dávka PCV13, 1 dávka PPSV23 po dvou letech.
- 3: Dospělí od 19 do 50 let se zvýšeným rizikem pneumokokové infekce. Očkování s PCV13, následně PPSV23 po alespoň 8 týdnech. PPSV23 každých 5 let.
- 4: Dospělí od 50 do 65 let s komorbiditami. Očkování PCV13, následovně PPSV23 po alespoň 8 týdnech.
- 5: Zdraví dospělí od 65 do 85 let. Očkování PCV13, následovně PPSV23 po alespoň 8 týdnech.
- 6: Catch-up (záchranné očkování) možné do 6 let pokud byla praxešná předchozí dávka.
- 7: Vakcíny aplikovány pouze ve specifických indikacích.
- 8: PCV 10 může být nahrazena PCV 13, avšak náklady na PCV 13 jsou hrazeny pacientem. PCV vakcíny mohou být podány simultánně s hexavalentní vakcínou nebo odděleně během 1 roku života. 3 dávky v jednoměsíčním intervalu.

- 9: Doporučeno PCV nebo PPSV23.
 - 10: 1 dávka PCV a 1 dávka PPSV23.
 - 11: PCV 13 je také doporučována.
- For recommendations from Statens Serum Institut for vaccination of people within at-risk groups refer to <http://www.ssi.dk/English/News/EPI-NEWS/2012/No%2051b%20-%202012.aspx> (the english version). There are no official recommendations from the Danish Health and Medicines Authority for use of PPV23 or PCV 13, but there is, however, reimbursement for defined at-risk groups.
- 12: Doporučené, ale ne hrazené, další informace jsou na http://www.thl.fi/fi_FI/web/rokottajankasikirja-fi/pneumokokkikonjugaattirokotukset
 - 13: Počet nezbytných dávek kolísá podle věku.
 - 14: Pro osoby se specifickými chronickými onemocněními. Jedna dávka buď PCV13 nebo PPV23. V některých případech mohou být třeba další dávky.
 - 15: Doporučena jedna dávka. Booster pouze pro specifické indikace.
 - 16: U dříve neočkovaných dětí nebo dětí dříve očkovaných PCV7 nebo PCV10.
 - 17: PCV13 + PPSV 23.
- One or two doses for high-risk groups only.

- 18: Povinné pro ty narozené od 30.06.2014 (schéma 2, 4, 12 měsíců).
 - 19: 1 dávka každých 10 let (každých 5 let years pro osoby v riziku závažných onemocnění, polysacharidová vakcína.
 - 20: Vakcína je bezplatná, ale administrativní poplatky mohou být kalkulovány pacientům (na základě příjmu a indikace pro bezplatnou péči)
 - 21: Není součástí základního očkovacího kalendáře.
 - 22: Osoby v riziku mají booster každých 5 let.
 - 23: Jedna dávka, pokud nebylo očkování v posledních deseti letech.
 - 24: Doporučené, ale nepovinné.
 - 25: Pouze doporučeno.
 - 26: PCV13 může být použita, ale za úhradu.
- further information on pneumococcal disease vaccination policy available at http://www.ivz.si/cepljenje/strokovna_javnost/navodila_in_prijporocila?pi=18&_18_view=item&_18_newsId=2230&pl=253-18.0
- 27: Implementace v regionech od prosince 2016.

- 28: Revakcinace pouze u rizikových skupin (asplenie, chronické onemocnění ledvin, nefrotický syndrom a imunos uprese).
- Obsah viz. ECDC: <http://ecdc.europa.eu/en/pages/legalnotice.aspx>. Adaptováno k 2016-04-15.

- Všeobecné doporučení
- Doporučení pouze pro specifické skupiny
- Catch-up (například pokud byly zmeškány předchozí dávky)

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(2):106

Otázky týkající se nestandardních očkovacích schémat a kontraindikací.

Na úvod je asi dobré připomenout, že každé nestandardní schéma je špatné, respektive výběrem mezi špatnými variantami. Většina nestandardních schémat vznikla na základě chybných kontraindikací stanovených lékařem nebo chybného očkovacího schématu, které si stanovoval sám rodič. Proto bych rád apeloval na řádné očkování ve standardních schématech a eliminaci chybných kontraindikací. Též je třeba rodičům dětí stále vysvětlovat, že není možné, aby laici vytvářeli svá vlastní nijak neověřená očkovací schémata. Nestandardní očkovací postupy mohou mít významný negativní dopad na zdravotní stav dítěte především nedostatečnou nebo pozdní ochranou, ale také zvýšeným rizikem nežádoucích reakcí vakcín.

Otázka položená nelékařem: Na internetu jsem našla váš článek o kontraindikaci očkování. Obracím se na vás proto s dotazem. Můj syn, stáří 3 měsíce, je na neocatu asi 1 měsíc pro podezření na ABKM. Za zatím potvrzena nebyla, nicméně naše paní doktorka si myslí, že když jsme na neocatu, musíme tu alergii mít. Budu trvat na dalším odborném vyšetření. Jde mi ale o to, zda je možné při této alergii, v případě, že by se potvrdila, očkovat hexavakcínou. Ve vašem článku se o tomto nezmiňujete, ale říkám si, že pokud je to imunologická odpověď organismu, mohla by to být kontraindikace. Dále jsem na zahraničních webech – např. Institute for Vaccine Safety – našla, že Infanrix obsahuje kasein a hovězí protein. To jsou přece v případě ABKM alergenů. Nejsem odpůrce očkování, ale v tomto případě se opravdu bojím syna naočkovat. Jedna pražská alergoložka mi napsala, že je obecně známo, že jakékoli očkování tuto alergii může zhoršit. Jaký je prosím na toto váš názor?

Alergie na bílkoviny kravského mléka nejsou kontraindikací žádné vakcíny. Podle

všech dostupných dat vakcíny nevyvolávají ani nezhoršují alergická onemocnění. Naopak vakcíny chrání proti onemocněním, která jsou někdy velmi nebezpečná i život ohrožující a vaše dítě by mělo být řádně a včas očkováno hexavakcínou i ostatními vakcínami určenými pro kojenecký věk (pneumokoková, rotavirová, pokud se stihne podat, případně meningokokové vakcíny a v 6 měsících věku vakcína proti chřipce).

Je možné očkovat Infanrixem chlapce nar. 1/2011 s blíže nezařazenou myopatií, diagnostikovanou v 8/2015? A lze očkovat jeho 3letého sourozence Priorixem první dávkou? V krvi byl obraz myopatie – ve zprávě neurologa. Složitá spolupráce s rodinou, původem ze Sýrie.

Termín „obraz myopatie v krvi“ není příliš přesný, ale lze předpokládat, že má chlapec zvýšené hodnoty CK? Hyperkreatinínazemie ani skutečná myopatie není kontraindikací žádné vakcíny. Naopak myopatie i další neuromuskulární nemoci jsou důvodem k řádnému očkování a ochraně před respiračními onemocněními (chřipka, pneumokoky), která pro takto vážně nemocné děti mohou být kritická. Tento 5letý chlapec by měl být očkován Infanrixem i ostatními vakcínami indikovanými v jeho věku. Stejně tak u jeho mladšího sourozence není důvod k odkládání jakékoli vakcíny a MMR (event. MMRV) už měl mít dávno očkované. I zde platí doporučení doočkovat MMR a ostatní pro věk určené vakcíny co nejdříve.

Dítě se narodilo ve 27. týdnu, 1065 g/35 cm. Závažná perinatální anamnéza (RDS, BPD, posthemoragický hydrocefalus vyžadující VP drenáž, křeče, opakované apnoe). V dalším průběhu opakované obstrukční bronchitidy a nízké hladiny IMG kromě Igm. V současné době užívá Phenaemaletten 15 mg, Ecobec 100 µg, je rehabilitován. Neurologicky vývoj – nález začátek II. trimenonu,

kvadrupostžení. Nyní neurolog povoluje očkování „nejdříve DiTePe, dále dle snášenlivosti“. Jaký postup byste doporučili? Bylo by vhodné přidat i očkování proti hemofilům? Dítěti je nyní 13,5 měsíce.

Takto nemocné dítě má vysoké riziko získání a komplikací preventabilních infekčních onemocnění. Odkládání vakcinace je minimálně velmi problematické (pro dítě nebezpečné). Pokud je dítě stabilizované, s jednoznačně stanovenou diagnózou a zavedenou terapií, je nutné jej co nejdříve naočkovat všemi vakcínami pro daný věk i s ohledem na jeho vysoce rizikové faktory. Dítě by tedy mělo být co nejdříve očkované těmito vakcínami:

1. DTaP-HepB-IPV-Hib (hexavakcína) (omezení na DTaP nemá žádný smysl, omezuje ochranu a nesnižuje nijak riziko nežádoucích reakcí a rozhodně jej nedoporučuji)
2. konjugovaná pneumokoková vakcína
3. MMR (Priorix)
4. chřipka (velmi důležité, vysoce rizikové dítě pro komplikace chřipky) + očkování blízkých kontaktů (rodičů...) proti chřipce
5. plané neštovice
6. klíšťová encefalitida v závislosti na možnosti expozice
7. hepatitida A
8. meningokokové vakcíny.

Vzhledem k vysokému počtu vakcín, které by dítě mělo dostat, je vhodné očkovat vždy více najednou. Při první návštěvě by neměla chybět vakcína proti chřipce (otázka byla položena v lednu).

Mohu naočkovat Priorixem 2,5letou dívku, když je t. č. na zajišťovací terapii Unasynem pro stav po pyelonefritidě 08/2015? Od té doby je v pořádku, dilatace na UZ ledvin není.

Antimikrobiální profylaxe ani prodělaná pyelonefritida nejsou kontraindikací žádné vakcíny ani s očkováním nijak nesouvisí. Dítě samozřejmě můžete naočkovat Priorixem i všemi ostatními indikovanými vakcínami.