

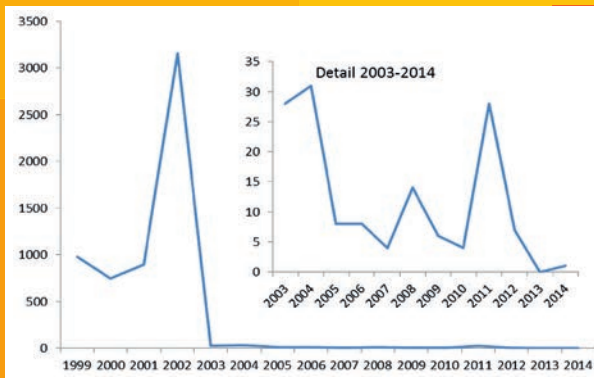
VAKCINOLOGIE

ISSN 1802-3150

INDEXED IN: Embase, Scopus

www.vakcinologieaktualne.cz

4/2015



Zarděnky v České republice – nemocnost v letech 1999–2014

VIRUS ZARDĚNEK ZATÍM NENÍ KANDIDÁTEM PRO CELOSVĚTOVOU ERADIKACI

Z OBSAHU

IMUNOTERAPIE V LÉČBĚ ALZHEIMEROVY CHOROBY

Alzheimerova choroba (AD) je jedním z nejzávažnějších onemocnění moderní doby. Vzrůstající průměrný věk společně s vysokou prevalencí a incidencí AD v seniorské populaci, společně s vysokými náklady na péči o pacienty s AD z ní činí jednu z finančně nejnáročnějších diagnóz vůbec...

MOŽNOSTI PREVENCE NEUROINFEKČÍ

Zánětlivé postižení nervové soustavy vzniká zejména přímo působením virů a bakterií, vzácněji vlivem toxinů nebo na základě imunitní reakce, která je infekčním agens vyprovokována. Rozptyl klinických příznaků je od nezávažných až po život ohrožující onemocnění...

OČKOVÁNÍ PROTI SPALNIČKÁM, PŘÍUŠNICÍM A ZARDĚNKÁM

Zavedením plošného očkování došlo k významnému poklesu incidence různých infekčních onemocnění virového nebo bakteriálního původu, která se v minulosti podílela na zvýšené morbiditě i mortalitě obyvatelstva...

NOVÁ INDIKACE VAKCÍNY SYNFLORIX



Vakcinologie

Vaccinology

Ročník (Volume) 9, 2015, číslo (Number) 4

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 Chlábek, Ph.D.

FVZ UO Hradec Králové

Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.

Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí

2. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

Prof. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.

Ústav epidemiologie LF UK, Plzeň

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)

Petra Tejnická

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

ředitelka marketingu novin a časopisů

Hana Holková

Brand Manager Veronika Zofová

DISTRIBUCE A VÝROBA

ředitelka distribuce a výroby Soňa Štarhová

koordinátor výroby a distribuce divize

Medical Services Monika Šnaidrová

DISTRIBUCE (Distributed by)

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

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

www.mf.cz

Smluvní vztah mezi vydavatelem a předplatitelem se

řídí všeobecnými obchodními podmínkami pro

předplatitele. Předplatné se automaticky prodlužuje.

Tisk (Printed by)

EUROPRINT a. s.

Všechny publikované články procházejí recenzí

(A peer-reviewed journal).

Číslo bylo předáno do tisku 26. 10. 2015.

Časopis je indexován v Embase a Scopus.

Časopis je excerpován v Bibliographia Medica

Čechoslovaca.

Časopis je zařazen Radou pro výzkum, vývoj a inovace

vlády ČR na Seznam recenzovaných neimpaktovaných

periodik vydávaných v České republice.

Vydavatel 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., 2015

Evidenční číslo MK ČR: E 17165

ISSN 1802-3150

Vážení čtenáři, kolegové a kolegyně,

podzimní tóny a kongresové vábení přilákaly na XI. hradecké vakcinologické dny opět rekordní účast, která přesáhla 500 návštěvníků. Jsme nepochybně rádi, že máme tolik příznivců a takováto účast jistě zavazuje i motivuje k tomu, aby program byl co nejatraktivnější a účastníci se u nás nenudili. To, jestli se tento záměr zdařil, musí posoudit oni sami. Vakcinologickým dnům se budeme věnovat nepoměrně podrobněji, proto já o jednotlivých odborných sděleních hovořit nebudu, spíše bych zmínil jednu organizační otázku. V souvislosti s ekonomickými problémy kongresového centra jsme se orientačně tázali, zdali bychom neměli změnit místo konání a nepořádat vakcinologické dny například někde na horách. Odpověď byla však jednoznačná: „Hradec Králové“. V případě našich pochyb tedy máme jasno, za rok přivítáme všechny opět v Hradci Králové.

Celé září jsme řešili i problém očkování seniorů nad 65 let pneumokokovými vakcínami. Legislativní proces pokřivil znění dotčeného paragrafu tak, že dnes umožňuje nejednoznačný výklad. Jistě by to nebyly naše pojišťovny, kdyby si ho nevyložily k obrazu svému, tedy jak uvolnit co nejméně peněz. Celý měsíc dokázaly pojišťovny čekat na stanovení úhrady polysacharidové vakcíny, aby pak mohly prohlásit, že vakcíny jsou vlastně volně zaměnitelné, a proto se bude hradit pouze ekonomicky nejméně náročná varianta (polysacharidová vakcína) a konjugovaná vakcína bude s doplatkem více než 1000 Kč. Je zcela zřejmé, že tento přístup v podstatě eliminuje konjugovanou vakcínu z používání, a ve svém důsledku tedy přináší úhradu pouze polysacharidové vakcíně, i když korektně je třeba říci, že ani tato není nijak dramatická. Naše odborná stanoviska byla opakovaně přecházena taktním mlčením, protože zde je argumentace příliš jednoznačná, a proto byla nepochybně zvolena klasická vyčkávací taktika, a la „oni se vykřičí a stejně bude po našem“. Myslím si, že v takovýchto případech by jasně mělo být formulováno odborné stanovisko, a pokud stát či pojišťovna na podobné opatření nemá prostředky, měla by tato skutečnost být jasně deklarována, je totiž zcela legitimní. Vymýšlet alternativní pseudoodborná řešení musí být totiž pro obě strany dehonestující a pro nás obzvlášť.

Závěrem bych chtěl poděkovat čtenářům časopisu Vakcinologie i všem účastníkům konference v Hradci Králové za setrvalou přízeň, zejména kolegům ze Slovenska, kteří k nám vážili dlouhou cestu. Věřím, že i česká strana se zúčastní ve stejně silné sestavě slovenské konference v Tatrách v lednu příštího roku.

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

EDITORIAL 167**PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEW)**

Imunoterapie v léčbě Alzheimerovy choroby

Immunotherapy in Alzheimer's disease

*PharmDr. Jan Honegr, Ph.D., PharmDr. Ondřej Soukup, Ph.D., Mgr. Ing. Petra Marešová, Ph.D.,**RNDr. Dávid Maliňák, Ph.D., prof. RNDr. Jiří Patočka, DrSc., prof. Ing. Kamil Kuča, Ph.D.* 172

Možnosti prevence neuroinfekcí

Possibilities for prevention neuroinfections

MUDr. Lenka Petroušová, doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc., doc. MUDr. Vilma Marešová 183

Očkovanie pacienta s imunitne podmieleným ochorením v praxi praktického lekára: pacient s autoimunitou

Vaccination of patient with immune mediated diseases in the general practice: patient with autoimmunity

*doc. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, Dott.Ric., MUDr. Peter Bánovčin, CSc.,**MUDr. Ingrid Urbančíková, Ph.D., MPH* 189

Očkování proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám

Measles, mumps and rubella vaccination

*Mgr. Rudolf Kukla, MUDr. Pavel Kosina, Ph.D., Mgr. Radek Sleha, MUDr. Lenka Hobzová,**doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.* 201**AKTUALITY (CURRENT NEWS)**

Import MERS CoV do Jižní Korey – květen 2015

Import MERS CoV to South Korea – May 2015

prof. MUDr. Miroslav Šplího, DrSc., prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D. 210**ZE ZAHRAŇIČNÍ LITERATURY (FROM FOREIGN LITERATURE)**

Novinky ve vakcinologii – vakcíny z rostlin, rostliny s antimikrobiálními účinky

News in vaccinology – vaccines from plants, plants with antimicrobial effects

*doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D., RNDr. Jana Olšovská, Ph.D., Ing. Martin Dušek, Ph.D.,**Mgr. Radek Sleha, Mgr. Rudolf Kukla* 213**DOPORUČENÍ A STANOVISKA (RECOMMENDATIONS AND STANDPOINTS)**

Doporučení České vakcinologické společnosti pro očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním

+ komentář vakcinologa

Recommendation of Czech Society of Vaccinology for invasive meningococcal diseases

+ vaccinologist's commentary 216

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

5. výroční světový mikrobiologický kongres, Šanghaj, Čína

5th Annual World Congress of Microbes (WCM-2015), Shanghai, China*doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D., prof. MUDr. Pavel Boštík, Ph.D.* 219

11. hradecké vakcinologické dny

The 11th Symposium of Vaccinology in Hradec Kralove*doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D.* 221

Nová indikace vakcíny Synflorix New indication of Synflorix vaccine <i>prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.</i>	223
---	-----



EVROPSKÁ IMUNIZAČNÍ SCHÉMATA (EUROPEAN IMMUNIZATION SCHEDULES)

Doporučená imunizační schémata pro klíšťovou encefalitidu Recommended immunization schedules for tick-born encephalitis <i>prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.</i>	224
---	-----



PORADNA (IMMUNIZATION COUNSELLING)

<i>MUDr. Daniel Dražan.</i>	225
-----------------------------------	-----

Imunoterapie v léčbě Alzheimerovy choroby

Immunotherapy in Alzheimer's disease

PharmDr. Jan Honegr, Ph.D.^{1,3,5}, PharmDr. Ondřej Soukup, Ph.D.^{1,4}, Mgr. Ing. Petra Marešová, Ph.D.^{2,3},
RNDr. Dávid Maliňák, Ph.D.^{1,5,6}, prof. RNDr. Jiří Patočka, DrSc.¹, prof. Ing. Kamil Kuča, Ph.D.^{1,2,3}

¹Centrum biomedicínského výzkumu, Fakultní nemocnice Hradec Králové,

²Fakulta informatiky a managementu, Univerzita Hradec Králové,

³Lékařská fakulta, Ostravská univerzita v Ostravě, ⁴Národní ústav duševního zdraví, Klecany,

⁵Fakulta Vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové,

⁶katedra kybernetiky a biomedicínského inženýrství, FEI, VŠB-TU Ostrava

Souhrn:

Alzheimerova choroba (AD) je jedním z nejzávažnějších onemocnění moderní doby. Vzrůstající průměrný věk společně s vysokou prevalencí a incidencí AD v seniorské populaci, společně s vysokými náklady na péči o pacienty s AD z ní činí jednu z finančně nejnáročnějších diagnóz vůbec. Vakcinace je dlouhodobě označována za nákladově nejefektivnější formu terapeutické intervence, proto není divu, že do imunoterapeutických přístupů k terapii AD jsou vkládány velké naděje. V tomto přehledovém článku bychom rádi shrnuli dosavadní imunologické přístupy v terapii AD a prezentovali současné trendy výzkumu, které by v dohledné době mohly přinést posun v terapii nebo prevenci AD.

Klíčová slova: Alzheimerova choroba, imunoterapie, vakcinace, β -amyloid, tau protein, protilátky, tangles, senilní plaky

Summary:

Alzheimer's disease (AD) is one of the plagues of modern era. Increasing mean age of a population in combination with the overall high prevalence and incidence of AD in elderly population and very high both direct and indirect health care costs of the disease, makes AD one of the most expensive diagnosis in the developed countries. Vaccination is one of the best cost effective approaches of the therapeutic interventions. Progresses in immunotherapeutic approaches in AD therapy are watched with great anticipations both by healthcare professionals and general population. In this review we would like to summarize up-to-date immunotherapeutic approaches in clinical development and to present current research trends that could lead to the breakthrough in AD therapy or prevention.

Keywords: Alzheimer's disease, immunotherapy, vaccination, amyloid beta, Tau protein, antibodies, tangles, senile plaques

Vakcinologie 2015;9(4):172–182

Úvod

Současný demografický vývoj zejména ve vyspělých zemích, ale i globálně, je charakteristický stárnutím populace (graf 1). Podle predikce OECD se v následujících 35 letech přepokládá téměř trojnásobný nárůst obyvatel starších 80 let a téměř dvojnásobný nárůst v kategorii starších 65 let za současně stabilního nebo lehce klesajícího počtu obyvatel v produktivním věku.

Riziko AD narůstá s věkem. Zatímco v nižších věkových skupinách se prevalence pohybuje v jednociferných řádech, změna nastává přibližně od 60.–65. roku, kdy

výskyt nemoci přibývá. V nejstarších věkových skupinách nad 80 let pak prevalence AD dosahuje dvojciferného řádu. Každý 25. trpící AD přitom ještě nemá 60 let, naopak každý 8. je starší než 80 let. V České republice je možné odhadnout počet lidí s AD na 143 tisíc. Z tohoto počtu jsou přitom více než dvě třetiny ženského pohlaví. Mužů trpících Alzheimerovou chorobou je ve všech věkových skupinách odhadováno 45,5 tisíce, žen pak 97,7 tisíce (3). Toto rozdělení může opět souviset s demografickým vývojem populace, kdy se ženy dožívají vyššího věku než muži. Se vzrůstajícím průměrným

věkem populace se bude zvyšovat i počet pacientů trpících demencemi. Odhaduje se, že náklady spojené s léčbou pacientů postižených demencí tvoří celosvětově kolem 1 % hrubého domácího produktu. Ze všech případů demence tvoří demence spojené s Alzheimerovou chorobou 60 až 80 %. S daným problémem úzce souvisí otázka nákladů nejen na zdravotní, ale rovněž na sociální péči o tyto osoby. Bohužel zatím není k dispozici žádná kurativní léčba Alzheimerovy choroby. Vzhledem k obrovskému množství prostředků vynakládaných každoročně ve spojitosti s AD

je vývoj nových terapeutických přístupů nezbytný. Nejekonomičtějším přístupem je vždy předcházení vzniku choroby a z tohoto důvodu by se imunoterapie měla stát jedním z klíčových přístupů v prevenci, případně v léčbě Alzheimerovy choroby.

Hlavními neuropatologickými příznaky AD jsou senilní plaky tvořené extracelulárními depozity β -amyloidu a výskyt neurofibrilárních klubek (tangles) v neuronech.

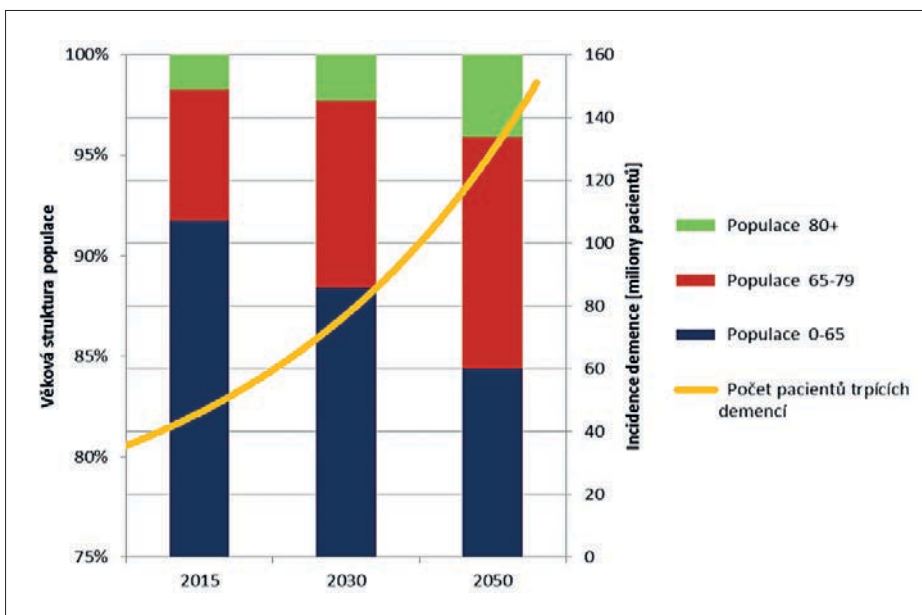
Senilní plaky

Extracelulární depozita proteinu ukládající se v mozku jsou tvořena koagulovaným tzv. **β -amyloidem**. Beta-amyloid ($A\beta$) vzniká z amyloidového prekurzorového proteinu (APP), který je za normálních podmínek štěpen enzymem α -sekretázou přímo uvnitř sekvence formující za patologických podmínek β -amyloid, takže brání jeho vzniku. Navíc tyto fragmenty působí neuroprotektivně a podílí se na neuroplasticitě mozku. Za patologických okolností je však APP štěpen β -sekretázou a následně γ -sekretázou na fragmenty nejčastěji o 40, resp. 42 aminokyselinách ($A\beta_{1-40}$ a $A\beta_{1-42}$). Tyto fragmenty koagulují a polymerují v β -amyloid, který se ukládá v neuropilu, kde vytváří tzv. alzheimerovské plaky (neuritické plaky), a dále v cévách, kde je zodpovědný za amyloidovou angiopatii. V oblasti plaků dochází k neurodegeneraci s odumíráním neuronů, tvorbě gliového lemu a sterilnímu zánětu. Proces ukládání a tvorby fragmentů o délce 42 aminokyselin je pro Alzheimerovu nemoc charakteristický.

Neurofibrilární tangles

Amyloidní plaky nejsou jedinými depozity proteinů, která nacházíme v mozku lidí s touto nemocí. Další útvary zvané neurofibrilární tangles (svazčky, uzlíčky, klubka) se ukládají intracelulárně a jsou tvořeny tzv. **τ -proteinem** (tau proteinem). Tento protein se v nefosforylované či částečně fosforylované formě nachází v každém mozku a vykonává řadu důležitých funkcí, zejména ve spojení s mikrotubuly. Za patologických okolností jsou z τ -proteinu odštěpovány krajní aminokyseliny a zbytek peptidového řetězce je hyperfosforylován. Takto pozměněný τ -protein vytváří v neuronech tzv. neurofibrilární tangles. Intracelulární depozice neurofibrilárních plaků může narušit cytoarchitektoniku buňky a tím způsobit její smrt.

Oba tyto příznaky následně vedou k zániku neuronů a tím k zhoršení kognitivních



Graf 1 Demografický vývoj populace a počtu pacientů trpících demencí ve světě v letech 2015–2050
Zdroj: vlastní zpracování podle statistik OECD(1) a Prince a kol (2)

schopností. Hlavním cílem terapie AD musí proto být vždy zlepšení kognice u pacientů. Jedním z prostředků pro dosažení tohoto cíle se zdá být snížení zátěže neurotoxicnými produkty, tj. $A\beta$ a fosforylovaného τ -proteinu v mozku pacientů s AD pomocí imunoterapie.

Zhodnocení problematiky

Imunologické přístupy v terapii můžeme rozdělit na aktivní a pasivní imunizaci. Při aktivní imunizaci je do organismu podáván přímo antigen, kterým může být například nativní či podjednotkové A, nebo *misfolded*, tělo si potom má vytvořit vlastní protilátky (Ab) proti podanému antigenu. Antigen může být různě formulován pro zvýšení imunitní odpovědi. Druhou variantou je pasivní imunizace. Do organismu je podána přímo protilátka (ať už monoklonální, nebo polyklonální), která interaguje s cílovou strukturou.

Imunoterapie cílená na β -amyloid

První pokusy v oblasti imunoterapie AD na zvířecích modelech se zaměřovaly na redukcii extracelulárních depozit β -amyloidu. V první studii provedené *Schenkem a kol.* v roce 1999 byly využity PDAPP transgenní myši, které ve zvýšené míře exprimovaly mutantní lidský APP gen. Byl jim podán nativní $A\beta_{42}$ společně s kompletním Freundovým adjuvans (CFA) buď před propuknutím (stáří 6 týdnů), nebo po propuknutí (11 měsíců) onemocnění. V této studii se podařilo

prokázat jak protektivní působení vakcíny (snížení množství depozit $A\beta$) u myši imunizovaných před propuknutím onemocnění, tak redukcii amyloidních plaků a zpomalení ukládání $A\beta$ u myši imunizovaných až po propuknutí onemocnění (4). Studie spustila vlnu zájmu o imunologická řešení v léčbě AD.

Úspěch imunoterapie u modelu Alzheimerovy choroby byl velmi překvapivý. Mozek byl dlouhodobě pokládán za imunoprivilegovaný orgán s minimálním imunitním dohledem. Koncentrace protilátek v likvoru (CSF) je přibližně o tři řády nižší než v plazmě. Na základě této minimální přítomnosti byla vypracována teorie mechanismu účinku imunoterapie v anti-amyloidové terapii.

Mechanismus účinku

Snížení zátěže senilními plaky v mozku pomocí imunoterapeutických přístupů je umožněno kombinací několika mechanismů. Vždy se jedná o interakci protilátek s $A\beta$. Rozlišujeme tři hlavní mechanismy účinku:

Rozklad amyloidu. První navržený mechanismus se snaží objasnit redukcii senilních plaků $A\beta$ klasickou rolí protilátek. Předpokládá, že protilátky v dostatečném množství projdou přes hematoencefalickou bariéru do mozku a tam nasedají na senilní plaky agregovaného $A\beta$. Protilátky potom opsonizují amyloid. Fab region imunoglobulinu se naváže na cílovou strukturu $A\beta$ a Fc region protilátky následně aktivuje Fc receptor mikroglialních buněk a to vede následně ke spuštění fagocytózy.

Vakcína	Populace	Sponzor	Výsledek	Typ vakcíny Cesta podání	Reference klinických studií	Fáze	Začátek studie	Konec studie	Reference
AN1792	Mírná až střední AD	Janssen, Pfizer	Fáze II: zastaveno bez zlepšení	Agrogovaný Aβ ₁₋₄₂ Adjungováno QS21 i. m.	NCT00021723	II	09 – 2001	01 – 2002	(9; 10; 12; 13)
CAD106	Mírná až střední AD	Novartis	Fáze I: výsledky nezveřejněny Fáze II: statisticky nevýznamné kognitivní zlepšení	Peptidy Aβ ₁₋₆ , nosič „víru-podobná částice“ z bakteriofágu Qβ. Adjungováno i. m./s. c.	NCT00411580 NCT00733863 NCT00795418 NCT00956410 NCT01023685 NCT01097096	I II II II II II	06 – 2005 07 – 2008 10 – 2008 09 – 2009 12 – 2009 03 – 2010	12 – 2008 02 – 2010 11 – 2010 06 – 2011 02 – 2012 12 – 2012	(18)
V950	Mírná až střední AD	Merck	Výsledky zveřejněny bez statistického vyhodnocení Ukončen vývoj	Složení vakcíny nebylo zveřejněno, pravděpodobně N-terminální B-epitop konjugován s vnější membranou proteinového komplexu meningokoka i. m.	NCT00464334	I	03 – 2007	01 – 2012	(9)
ACC-001 (vanutide crdififcar)	Mírná až střední AD; časná AD	Pfizer	Fáze II: ACC-001 je bezpečná a dobře tolerovaná, japonská kohorta: nebylo dosaženo kognitivního zlepšení	Konjugovaná vakcína složená z Aβ ₁₋₇ a kovalentně vázaného nosiče – inaktivovaného toxinu difterie (CRM 197). Adjungováno QS-21 i. m.	2006-002061-39* 2009-010922-21* NCT00464334 NCT00479557 NCT00498602 NCT00752232 NCT00960531 NCT00959192 NCT00955409 NCT01238991 NCT01284387 NCT01227564	II II II II II II II II II II II II II	04 – 2007 09 – 2009 03 – 2007 05 – 2007 11 – 2007 12 – 2008 07 – 2009 08 – 2009 11 – 2009 12 – 2010 01 – 2011 01 – 2011	01 – 2013 probíhá 01 – 2012 01 – 2013 02 – 2013 07 – 2012 12 – 2013 01 – 2013 12 – 2013 12 – 2013 01 – 2014 02 – 2014	(19)
AFFITOPE AD01	Mírná až střední AD	Affiris AG	Fáze I: vysoký bezpečnostní profil Fáze II: probíhá	Mimotop N-konce Aβ neendogenní s. c.	NCT00495417 NCT00711139 NCT01225809 2009-016504-22*	I Obs. Obs. II	07 – 2007 06 – 2008 09 – 2010 03 – 2010	08 – 2009 11 – 2009 12 – 2010 12 – 2013	(17)
AFFITOPE AD02	Mírná až střední AD; časná AD	Affiris AG/ GSK	Fáze I: vysoký bezpečnostní profil Fáze II: f. Affiris oznámila, že skupina, která dostávala placebo (AD04), dosáhla kognitivního zlepšení oproti všem ostatním skupinám	Mimotop N-konce Aβ neendogenní s. c.	NCT00633841 NCT00711321 NCT01093664 NCT01117818 NCT02008513 2009-016504-22*	I Obs. I II II II	02 – 2008 11 – 2008 10 – 2009 09 – 2010 06 – 2013 03 – 2010	09 – 2009 04 – 2010 07 – 2010 12 – 2013 08 – 2014 12 – 2013	(17; 20)

Vakcína	Populace	Sponzor	Výsledek	Typ vakcíny Cesta podání	Reference klinických studií	Fáze	Začátek studie	Konec studie	Reference
UB311	Mírná až střední AD	United Biomedicals	Ukončeno, výsledky nezveřejněny	Rekombinantní vakcína: Aβ ₁₋₁₄ a rekombinantní epitopy UB1Th® – které jsou navrženy tak, aby upřednostňovaly Th2-odpověď před Th1-odpovědí. Adjuvováno CpG a solemi hlíníku (alum), i. m.	NCT00965588 NCT01189084	I Obs.	02 – 2009 04 – 2010	04 – 2011 Probíhá	(21)
ACI-24	Mírná až střední AD	AC Immune SA	Studie probíhá	Liposomální vakcína, Aβ ₁₋₁₅ zakončen palmitovanými lysiny do liposomu imitace β-struktury amyloidu – konformační epitop, s. c.	2008-006257-40	I/IIa	12 – 2009	Probíhá	(22)
LU AF 20153	Raná stadia AD + protilátky anti-Aβ v CSF	Lundbeck	Probíhá výběr pacientů pro klinickou studii – vakcína je na rozdíl od ostatních cílena na časné stadium AD	Rekombinantní vakcína, která je tvořena třemi B-epitopy Aβ ₁₋₁₂ a ve které jsou T-epitopy Aβ1-42 nahrazeny T-epitopy tetanového toxoidu P2 a P30. Cesta podání neuvedena	NCT02388152	I	03 – 2015	Probíhá	

Tučně jsou vyznačeny aktuálně probíhající studie. Obs. – observační studie

Tab. 1 Přehled aktivních vakcín proti β-amyloidu v klinickém zkoušení

Clearance Aβ z periferie a tím sink Aβ z mozku. Další navržený mechanismus nepovažuje průchod Ab do mozku za kritický faktor. Předpokládá, že přítomnost anti-Aβ Ab v cirkulaci vytváří periferní „sink“ podmínky (vyčítávání Aβ na periférii, tím pokles koncentrace volného Aβ v periférii) a tak posunuje rovnováhu mezi volným Aβ směrem k efluxu z mozku do periferie (5).

Inhibice agregace Aβ. Dalším stupněm inhibiční kaskády je zabránění dalších depozit Aβ. Protilátky cílí na oligomerní (pentamerické, hexamerní) formy β-amyloidu a změnou jejich konformace brání jejich agregaci na proto-fibrilární neurotoxicou formu. Pro zabránění tvorby fibril Aβ je podle *Alcantar a kol.* (6) dostatečný poměr protilátek k Aβ 1 : 1000.

Transport zprostředkovaný neonatálním Fc receptorem. Neonatální Fc receptor (FcRn), známý rovněž jako Brambell receptor, je molekula třídy I hlavního histokompatibilního komplexu, jejíž funkcí je ochrana protilátek proti katabolismu, zprostředkování transportu imunoglobulinů skrz epitelie a předkládání antigenu profesionálním antigen prezentujícím buňkám. Primární funkcí FcRn je umožnit předání mateřských protilátek plodu a novorozenci pro zajištění pasivní imunity (7). Spekuluje se o schopnosti FcRn přítomné v hematoencefalické bariéře (HEB) zprostředkovat eflux imunoglobulinů z mozku do krevního řečiště – tzv. reverzní transcytóza. Při studiích na myších modelech Alzheimerovy choroby se ukázalo, že FcRn v HEB se podílí na odstraňování specifických komplexů IgG-Aβ z mozku starých myší, a tedy se podílí na imunoterapii AD (8). Pro potvrzení tohoto mechanismu u lidských subjektů ovšem bude potřeba ještě detailnější prozkoumání daného fenoménu.

Jednotlivé mechanismy jsou u různých protilátek manifestovány v rozdílné intenzitě. Protilátka, která primárně cílí na oligomerní nefibrilovaný Aβ, bude pravděpodobně vykazovat menší účinnost v aktivaci mikroglie a spouštění fagocytózy, ale bude vykazovat dobrou účinnost v odstraňování amyloidu mechanismem periferního vyplavování. Naopak protilátky, které se vážou na agregovaný Aβ v plátech, budou zřejmě vykazovat větší účinnost na aktivaci fagocytózy, pravděpodobně nebudou inhibovat tvorbu sekundárních struktur, ale rovněž mohou přispívat k efluxu pomocí FcRn mechanismu. Příspěvek jednotlivých mechanismů k účinku dané protilátky se

Vakcína	Populace	Sponzor	Výsledek	Typ vakcíny cesta podání	Reference klinických studií	Fáze	Začátek studie	Konec studie	Ref.
Monoklonální protilátky									
Bapineuzumab AAB-001	Mírná a střední AD; vliv autozo- mální mutace ApoE	Janssen / Pfizer	Fáze II: bez klinického zlepšení Fáze III: bez zlepšení zastaveno	Humanizovaná mono- klonální protilátka 3D6, proti N-konci – Aβ ₁₋₅₇ , šest aplikací, různá dávkovací schémata i. v.	NCT00112073 NCT00174525 NCT00397891 NCT00606476 NCT00575055 NCT00574132 NCT00676143 NCT00667810 NCT00663026 NCT00916617 NCT00937352 NCT00998764 NCT00996918 NCT01254773 NCT00459550	IIa II I II III III III III II II III III III III II I	04 – 2005 04 – 2005 10 – 2006 12 – 2006 12 – 2007 12 – 2007 05 – 2008 05 – 2008 11 – 2008 06 – 2009 07 – 2009 12 – 2009 12 – 2009 12 – 2010 03 – 2007	11 – 2008 11 – 2008 02 – 2010 09 – 2012 04 – 2012 06 – 2012 10 – 2012 04 – 2014 10 – 2010 09 – 2012 09 – 2012 10 – 2012 11 – 2012 01 – 2013 05 – 2011	(5, 26, 27, 31, 33, 34)
GSK933776	Mírná AD	Glaxo	Fáze I: na dávce závislé snížení Aβ v CSF ukončeno	Humanizovaná myšičí IgG1 mAb proti N-konci Aβ. Upraven Fc region pro snížení mikrogliální aktivity i. v.					(35)
Ponezumab	Mírná až střední AD	Pfizer	Fáze II: zvýšení perifer- ního vyplavování, ale neovlivnění amyloidových depozit	Protilátka proti C-konci Aβ ₃₃₋₄₀ cesta podání neuvedena	NCT00455000 NCT00722046 NCT00945672 NCT01005862 NCT01125631	I II II II	03 – 2007 12 – 2008 08 – 2009 03 – 2010 05 – 2010	09 – 2009 08 – 2011 06 – 2011 09 – 2012 08 – 2011	(36–38)
AAB-003	Mírná až střední AD	Janssen / Pfizer	Fáze I: nezveřejněno	Humanizovaná monoklo- nální protilátka 3D6, proti N-konci – Aβ ₁₋₅₇ upravený Fc-region pro snížení ARIA i. v.	NCT00733642 NCT01193608 NCT01369225	I I I	08 – 2008 09 – 2010 07 – 2011	07 – 2009 10 – 2013 08 – 2014	(30)
Crenezumab (MAB5102A)	Mírná až střední AD; autozomální mutace APP, presenilin-1 nebo 2	Genentech	Fáze I: bez ARIA Fáze II: probíhá	Humanizovaná anti-Aβ mAb IgG4 izotypu MAB5102A. Cílí na toxické oligomerní formy a fibrilární formy, k monomernímu Aβ nízká afinita s. c.; i. v.	NCT00736775 NCT00997919 NCT01343966 NCT01397578 NCT01723826 NCT02353598	I I II II II I	08 – 2008 11 – 2009 04 – 2011 08 – 2011 12 – 2012 02 – 2015	05 – 2010 neuvedeno 02 – 2014 04 – 2014 05 – 2017 09 – 2015	(20)

Vakcína	Populace	Sponzor	Výsledek	Typ vakcíny cesta podání	Reference klinických studií	Fáze	Začátek studie	Konec studie	Ref.
Solanezumab	Časná a mírná AD; dědičné autozomální mutace APP, presenilin-1 nebo 2	Eli Lilly	Fáze III: bez celkového zlepšení Sekundární analýza: mírné zlepšení u časně AD – probíhá testování časně a asymptomatické AD	Humanizovaná mAb266 proti střední doméně -Aβ ₁₋₁₆₋₂₄ i. v.	NCT00905372 NCT00904683 NCT01148498 NCT01127633 NCT01900665	III III II III III	05 – 2009 05 – 2009 08 – 2010 12 – 2010 07 – 2013	04 – 2012 06 – 2012 08 – 2012 07 – 2014 10 – 2016	(26, 28)
Gantenerumab	Mírná AD; dědičné autozomální mutace APP, presenilin-1 nebo 2	Hoffmann- La Roche	Fáze II: zastaveno bez úspěchu	Protilátka proti konfor- mačnímu epitopu Aβ. Váže se jak na aminoky- seliny N-konce Aβ ₃₋₁₂ , tak i centrální domény Aβ ₁₈₋₂₇ s. c.	NCT01224106 NCT01656525 NCT01760005 NCT02051608	III I II/II III	11 – 2010 06 – 2012 12 – 2012 03 – 2014	12 – 2015 03 – 2014 01 – 2017 07 – 2018	
Aducanumab	Mírná až střední AD; prodromální AD	Biogen	Fáze I: na dávce závislé odstranění amyloidu, ARIA – na dávce závislé	Plně humánní IgG1 mAb proti konformačnímu epitopu Aβ, neváže monomerní formy Aβ i. v.	NCT01397539 NCT01677572	I I	06 – 2011 10 – 2012	08 – 2013 05 – 2016	
SAR228810	Mírná až střední AD	Sanofi	Fáze I: výsledky zatím nezveřejněny	Humanizovaná myší anti- -Aβ mAb IgG4 izotypu. Cíť na protofibrilární a fibrilární formu Aβ Nízká afinita k Fc regionu mikroglii a neváže komplement C1q prevence ARIA s. c.	NCT01485302	I	01 – 2012	02 – 2015	
LY3002813	Mírná AD	Eli Lilly	Fáze I: probíhá	Humanizovaná myší mAb mE8-IgG2a Specifita na pyroglutamá- tovou formu Aβ, která se agreguje v plátech. s. c.	NCT01837641	I	05 – 2013	07 – 2015	

Vakcína	Populace	Sponzor	Výsledek	Typ vakcíny cesta podání	Reference klinických studií	Fáze	Začátek studie	Konec studie	Ref.
MEDI1814	Mírná až střední AD	AstraZeneca	Fáze I: probíhá určení farmakokinetických a bezpečnostních parametrů	Nezveřejněno i. v.	NCT02036645	I	02 – 2014	01 – 2017	
Dárčovské protilátky									
Gamgard	Mírná až střední AD	Baxter	Fáze III: bez klinického zlepšení zastaveno data neuveřejněna	Směs imunoglobulinů od lidských dárců i. v.	NCT00299988 NCT00818662 NCT01524887 NCT01736579	II III III III	02 – 2006 12 – 2008 01 – 2012 11 – 2012	01 – 2009 12 – 2012 07 – 2013 zastaveno	
Octagam	Mírná až střední AD	Octapharma	Fáze II: bezpečné, bez zlepšení	Směs imunoglobulinů od lidských dárců i. v.	NCT00812565	II	02 – 2009	09 – 2010	
newGam	Mírná až střední AD	Baxter	Fáze II: zatím nezveřejněno	Směs imunoglobulinů od lidských dárců i. v.	NCT01300728	II	01 – 2011	11 – 2014	
Gamunex	Mírná až střední AD	Grifols Biologicals	Klinické hodnocení probíhá	Směs imunoglobulinů od lidských dárců i. v.	NCT01561053	II III	03 – 2012	12 – 2016	

Tučně jsou vyznačeny aktuálně probíhající studie.

Tab. 2 Přehled pasivních vakcín proti β -amyloidu v klinickém zkoušení

následně potom může podílet na rozsahu nežádoucích vedlejších účinků.

Aktivní imunizace

I. generace: proteinová vakcína – první neúspěch

AN 1792. Velmi dobré výsledky preklinického testování autorů Schenk a kol. (4) vedly v roce 2000 k první pilotní klinické studii firem Janssen a Pfizer (v té době ještě jako samostatné firmy Elan/Wyeth) na lidských subjektech. Vakcína byla složena z agregovaného A β 1-42 adjuvovaného systémem QS21 (saponoidová frakce z rostliny *Quillaja saponaria*, čeledi *Quillajaceae*). Tento adjuvantní systém byl vybrán, protože má podobné účinky (silná indukce TH1-odpovědi) na imunitní systém jako CFA použitý v Schenkově studii, který ovšem není schválen k užití na lidech. Pilotní studie ve fázi I (n = 80) přinesla velmi slibné výsledky – u více než poloviny pacientů byly potvrzeny specifické protilátky proti A β (9).

Následovala randomizovaná, dvojitě zaslepená studie, s opakovaným podáním s eskalací dávky ve fázi II (n = 372). Bohužel ve II. fázi klinického hodnocení se projevil efekt adjuvancia, vyvolání Th1-odpovědi, jako nevhodný. U části pacientů (6 %) se vyvinula nebezpečná aseptická meningoencefalopatie – zánětlivá reakce v CNS a studie musela být předčasně zastavena (10–12). Přes tento neúspěch se podařilo v jedné z kohort prokázat, že podaná vakcína způsobí produkci protilátek, že tyto protilátky jsou účinné ve snížení hladin A β a v redukci senilních plaků u pacientů a že tato redukce je závislá na titru protilátek. Na druhou stranu kognitivní zhoršení u pacientů a progresse AD nebyly ovlivněny a nekorespondují s redukcí amyloidu v mozku (13–15).

II. generace: peptidové vakcíny

Po neúspěchu proteinové vakcíny AN1792 se v dalších letech výzkum rozdělil do dvou směrů. Potvrzení schopnosti protilátek zmenšit zátěž A β vedlo k vývoji pasivních vakcín – zejména monoklonálních protilátek. Vývoj aktivní imunoterapie se zaměřil na vývoj vakcíny, která by si podržela schopnost vyvolat protilátkovou odpověď proti A β , ale přitom by nezpůsobila nebezpečnou zánětlivou reakci vyvolanou aktivací autoreaktivní T-buněčné odpovědi. Epitopy zodpovědné za aktivaci T-buněk se nacházejí na C-terminální části A β (A β ₁₆₋₃₀) (16). Do fáze I a II klinického výzkumu se tak dostaly vakcíny, které nevyužívají kompletní A β ₁₋₄₂, ale pouze epitopy zodpovědné za aktivaci

B-buněk (např. N-terminální části peptidu – $A\beta_{1-6}$ až $A\beta_{1-15}$) kombinované s nosičem (lidskému organismu cizí protein), který má zajistit T-buněčnou odpověď nezbytnou pro produkci protilátek. Z důvodu nízké imunogenicity podjednotkových vakcín je potřeba antigeny (peptidy) kombinovat s imunogenními adjuvantními systémy.

IIa. generace: vakcíny nevyužívající standardní $A\beta$ -epitop

Protože jsou do organismu podávány peptidy, jež nesou sekvence aminokyselin shodné s nativními proteiny a peptidy, je i u tohoto typu antigenu nebezpečí, že se v organismu podaří vyvolat autoimunitní odpověď. Z tohoto důvodu jsou testovány systémy, které β -amyloid pouze napodobují. Jedním z řešení je využití tzv. mimotopů (vakcíny Affitope AD01 a AD02). Tato technologie využívá peptidů napodobujících části nativního $A\beta_{1-42}$, ovšem nemajících s ním shodnou sekvenci. Mimotopy jsou tedy organismu cizí, což má dva příznivé efekty. Takto konstruované vakcíny mají jednak menší potenciál pro vyvolání autoimunitní odpovědi (např. proti APP nebo jiným lidským proteinům), jednak snáze vyvolají reakci imunitního systému proti „cizímu“ proteinu, protože nejsou přítomny centrální a periferní toleranční mechanismy (17).

Dalším zástupcem jsou vakcíny, jež tvoří konformační B-epitop. V první fázi klinického zkoušení je vakcína ACI-24. Jedná se o lipozomální vakcínu, která je konstruována z antigenu – $A\beta_{1-15}$, a tyto fragmenty jsou ohraničeny peptidy tvořenými palmitovanými lysiny, které zakotvují sekvence do liposomu a pomáhají napodobit β -strukturu amyloidu – čímž je vytvořen konformační epitop.

IIb. generace: vakcíny využívající rekombinantní T-epitopy

Nejnovější generace vakcín pro aktivní imunizaci proti $A\beta$ využívá kombinace nativních $A\beta$ B-epitopů ($A\beta_{1-14}$ a $A\beta_{1-12}$) a rekombinantních proteinů obsahujících tělu cizí T-epitopy, které mají zajistit, aby se nevyvinula autoimunitní odpověď. Vakcína UB-311 obsahuje specifický rekombinantní protein, jenž má zajistit preferenční aktivaci Th2-odpovědi. Zajímavý je rovněž přístup využitý při konstrukci vakcíny Lu AF 20153, ve které jsou T-epitopy $A\beta_{1-42}$ nahrazeny T-epitopy tetanového toxoidu P2 a P30. Vakcína tak využívá existujících paměťových T-buněk pro vyvolání produkce anti- $A\beta$ protilátek. Většina dospělých pacientů

totiž má paměťové T-buňky, které rozeznávají tetanový toxin, neboť proti němu byli očkováni v mladším věku. Tyto vakcíny jsou teprve v první fázi klinického hodnocení, takže na zhodnocení efektivity si budeme ještě muset několik let počkat.

Přehled klinických studií aktivní imunoterapie proti β -amyloidu podává tabulka 1.

Pasivní imunizace

Po předčasném ukončení studie AN1792 výzkumné týmy zaměřily své úsilí na vytěžení pozitivních výsledků získaných v této studii – schopnost protilátek redukovat $A\beta$. V jedné z kohort byl prokázán dobrý vztah mezi koncentrací protilátek proti $A\beta$ a úbytkem plaků v mozku (15). Vývoj pasivních vakcín byl proto logickým vyústěním nezdaru prvotní aktivní vakcíny.

Vzhledem k tomu, že se Alzheimerova choroba většinou rozvíjí ve vysokém věku, má podání pasivní imunizace i své výhody proti imunizaci aktivní. Ve vyšším věku již imunitní systém není zdaleka tak aktivní – projevují se příznaky imunosenescence. V organismu jsou již skoro vyčerpány naivní T lymfocyty a zároveň u nich klesá schopnost produkce lymfokinů (interleukiny, GM-CSF, IFN γ), což dále vede k snížení stimulace B lymfocytů a tím i k horší tvorbě protilátkové odpovědi. Zároveň je organismus náchylnější k vyprovokování autoimunity (23).

Pasivní imunizace má ovšem i svoje nevýhody. Mezi hlavní patří problematický výběr antigenního cíle, velmi vysoké náklady jak na vývoj, tak i na samotnou léčbu, neboť dávky je nutno mnohokrát opakovat, a možnost vyvolání imunitní reakce na podanou protilátku (24).

Při pasivní imunizaci se nepodává do organismu antigen, vakcína obsahuje přímo protilátky. Jedná se buď o směs imunoglobulinů od lidských dárců, nebo o monoklonální protilátky.

Intravenózní dárcovské imunoglobuliny

Na počátku devadesátých let minulého století byly objeveny přirozeně se vyskytující protilátky proti $A\beta$ v lidské krvi. Od té doby se datuje snaha o využití tohoto poznatku v terapii AD. Směs dárcovských intravenózních imunoglobulinů (IVIg) má komplexnější účinek než monoklonální protilátky. Oproti monoklonálním protilátkám obsahuje velké množství různých imunoglobulinů, z nichž pouze malá část interaguje přímo s $A\beta$. Tyto

anti- $A\beta$ protilátky ovšem cílí zejména na neurotoxickou oligomerní a fibrilární formu amyloidu. Díky svému komplexnímu složení mají IVIg rovněž imunomodulační vlastnosti a mohou tak ovlivňovat cytokinový profil pacientů, což má za následek ovlivnění mikroglialní aktivity a zvýšení neurogeneze v hippocampu. Klinické hodnocení IVIg se dostalo až do fáze III, kde bohužel nedošlo k potvrzení účinnosti na kognitivní zlepšení pacientů (25).

Monoklonální protilátky – terapeutické

Pasivní imunoterapie pomocí monoklonálních protilátek (mAb) přitahuje velkou pozornost farmaceutických firem, proto bylo postupně zkoušeno velké množství mAb, jak humanizovaných, tak zcela humánních, jejichž kompletní přehled uvádí tabulka 2. Nejdále v klinickém hodnocení dospěly bapinezumab a solanezumab (26). V obou případech se jedná o humanizované, původně myší protilátky. Bapinezumab je odvozen od protilátky 3D6 namířené proti N-konci $A\beta_{1-5}$, kdežto solanezumab cílí na střední doménu $A\beta_{16-24}$. Bohužel, obě tyto mAb v roce 2014 selhaly ve III. fázi klinického hodnocení, když nedokázaly prokázat dostatečné klinické zlepšení u pacientů pomocí standardizovaných testů – Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog11) a Disability Assessment for Dementia (DAD) (27, 28). Studie bapinezumabu se dále snažila zjistit, zda má na účinnost terapie vliv, pokud jsou pacienti nosiči genetické modifikace genu pro apolipoprotein E (ApoE), ale bez úspěchu (27). Jedním z vedlejších výsledků terapie bapinezumabem bylo zavedení hodnocení abnormalit spojených s anti-amyloidní terapií pomocí zobrazování magnetickou rezonancí (MRI) – tzv. ARIA (amyloid related imaging abnormalities) – které se v současnosti používá jako standard hodnocení bezpečnosti ve studiích cílených na snížení depozit $A\beta$ (29). Na základě zvýšeného výskytu ARIA v terapii bapinezumabem byla vyvinuta protilátka AAB-003, která je od něj odvozená, ale má změněn Fc region tak, aby docházelo k menší aktivaci mikroglie (30).

Studie solanezumabu ukázala lehké kognitivní zlepšení u mírně postižených pacientů, a tato skupina se tak stala cílem nového klinického hodnocení ve III. fázi v naději, že se schopnost mAb ochránit kognitivní schopnosti bude lépe manifestovat u méně postižených pacientů.

Zajímavou látkou napříč pasivními i aktivními vakcínami je ponezumab. Je to humanizovaná protilátka IgG2 δ A, která na rozdíl od většiny ostatních protilátek váže volný C-konec A β ₃₃₋₄₀ u amyloidu A β ₁₋₄₀. Vývoj ponezumabu v terapii AD byl zastaven ve fázi II, když se nepodařilo prokázat snížení zátěže A β v CSF nebo v mozku. Pfizer nicméně pokračuje ve vývoji ponezumabu v terapii cerebrální amyloidní angiopatie (studie NCT01821118).

Dalšími nadějnými látkami jsou gantenerumab a BIIB037, známá také jako aducanumab. Obě tyto látky cílí na konformační epitop, zatímco s monomerní formou A β nereagují. Obě tyto látky postoupily momentálně do III. fáze klinického hodnocení, poté co se ve II. fázi podařilo prokázat snížení depozit v mozku u prodromálních pacientů, kteří byli do studie zařazeni na základě pozitivního potvrzení přítomnosti depozit pomocí MRI a pozitronovou emisní tomografií (PET). Zajímavostí je, že aducanumab je velmi dobře tolerován až do dávky 4 g, přičemž obvyklá dávka ostatních monoklonálních protilátek je v řádu desítek miligramů (31).

Monoklonální protilátky – sekundární prevence

Po selhání velkých klinických studií solanezumabu a bapineuzumabu se pozornost farmaceutických firem obrací směrem k časnějším stadiím onemocnění, případně k specifickým skupinám pacientů (např. vykazujícím genetickou modifikaci ApoE), a nové monoklonální protilátky jsou testovány spíše jako preventivní než kurativní. Ve III. fázi testování sekundární prevence autozomálně dominantních AD mutací jsou momentálně gantenerumab, zcela humánní mAb, která se preferenčně váže na konformační epitop fibrilárního A β , a crenezumab, který cílí zejména na rozpustné oligomerní A β a fibrilární depozita A β . Solanezumab je rovněž testován u presymptomatických pacientů, kteří ještě nevykazují klinické příznaky AD, ale u kterých byla pomocí PET prokázána amyloidní depozita (32).

Všechny výše zmíněné pasivní mAb, s výjimkou crenezumabu, postrádají schopnost vázat oligomerní formu A β , která je zodpovědná za neurotoxické projevy AD. Většina mAb je selektivní k normálním a patologickým konformerům nebo k rozpustnému A β . Nedostatečná specifita těchto mAb k neurotoxické formě A β může být příčinou neúspěchu v dosažení

kognitivního zlepšení, neboť interakce s rozpustným A β má pravděpodobně negativní dopad na jeho fyziologické funkce v ochraně neuronů, v modulaci dlouhodobé potenciace a nespecifické imunitě (31).

Výhled imunoterapie proti A β

Přes obrovské finanční náklady farmaceutických firem zatím veškeré klinické testování jak aktivních, tak pasivních vakcín proti A β vždy skončilo nejpozději ve III. fázi klinického hodnocení, když se žádné z vakcín nebo protilátek nepodařilo dosáhnout kognitivního zlepšení u pacientů. Pravděpodobně to je způsobeno faktem, že většina klinických studií byla zpočátku cílena na populaci s mírnou až střední AD. Neschopnost dosáhnout kognitivního zlepšení při použití imunoterapie proti A β může být způsobena faktem, že zátěž senilními plaky narůstá převážně v období před manifestací klinických projevů AD, a tedy by pravděpodobně bylo nutné začít s imunizací v dřívější fázi onemocnění, případně před jejím plným propuknutím (24, 28). Nezbyvá než doufat, že na tuto otázku přinesou jasnou odpověď právě probíhající studie u asymptomatických pacientů.

Druhou možností je, že depozita A β v mozku jsou jen důsledkem jiného procesu a na celkový stav pacientů nemají vliv, a proto je terapie zaměřená na A β a potažmo celá amyloidní teorie chybná a bude třeba věnovat větší pozornost prevenci rizikových faktorů (26).

Je zde ještě možnost, že vzhledem k tomu, že AD je charakterizována přítomností jak senilních plaků A β , tak fosforylovaným tau, bude muset být úspěšná terapie cílena buď spíše na tau, anebo na oba fenomény současně.

Imunoterapie cílená na tau

Podle nejnovějších výsledků se zdá, že imunoterapie zaměřená na patologii tau by mohla mít lepší výsledky, neboť progresse kognitivního zhoršení u pacientů s AD velmi silně koreluje se vzrůstajícím intracelulárním ukládáním klubek (39). V současné době probíhá několik studií jak aktivní, tak pasivní vakcinace proti fosforylovanému tau.

AADVac1. V červnu 2013 byla zahájena první klinická studie zaměřená na tau s látkou AADVac1. Jedná se o aktivní imunizaci pomocí tau peptidu 294 až 305 tau sekvence (KDNKIKHVPGGGS), který cílí na strukturu misfolded tau. Pomocí 3D modelování byl navržen peptid, který imituje místo, kde

dochází k interakci tau-tau fosforylovaných proteinů. Peptid je dále konjugován s imunogenním nosičem (keyhole limpet hemocyanin), a pro dosažení vyšší účinnosti je adjuvován solemi hliníku. Výsledky preklinického zkoušení prokázaly účinnost na transgenních potkaních a myších modelech. Pilotní výsledky fáze I klinické studie (NCT01850238) po prvním roce ukazují, že vakcína by mohla být bezpečná při použití na lidech (40).

ACI-35 je aktivní lipozomální vakcína, která obsahuje 16 kopií syntetického fragmentu tau, který je patologicky fosforylován na S396 a S404. Tyto fragmenty jsou zakotveny do fosfolipidové membrány, pro lepší dostupnost buňkám imunitního systému. Pro zvýšení imunitní odpovědi je antigen adjuvován monofosforylovaným lipidem A, což je látka stimulující receptor TLR4, odvozená od lipidické části lipopolysacharidu (endotoxin). Látka je podle webových stránek AC Immune v I. fázi klinického hodnocení, protokol není dostupný na clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu ani v registru klinických studií WHO (22).

RG7345 (synonymum R06926496) je humanizovaná monoklonální protilátka, která cílí na fosfoepitop tau při fosforylovaném serinu pS422. Tau fosforylovaný na tomto místě je považováno za patologickou formu spojenou s přemístěním tau z mikrotubulů do somato-dendritického kompartmentu neuronu (41). Preklinické zkoušení aktivní imunizace proti pS442 prokázalo pozitivní vliv na výkonnost myši v Y-bludišti, u Thy-Tau22 transgenního myšního modelu. U trojnásobného transgenního modelu AD bylo prokázáno, že periferní podávání protilátek anti-tau pS422 vedlo k redukci patologie tau (42). V lednu 2015 firma Roche spustila klinické hodnocení (NCT02281786) v první fázi na 48 zdravých dobrovolnících pro zjištění bezpečnosti a farmakokinetického profilu (43).

BMS-986168 je imunopreparát vyvíjený firmou Bristol-Myers Squibb (BMS), jehož mechanismus účinku nebyl oficiálně oznámen. Podle internetového portálu alzforum.org (44) by se mělo jednat o mAb cílenou proti extracelulárnímu N-fragmentovanému tau (eTau), které bylo původně izolováno z pluripotentních kmenových buněk pacientů s familiární AD. Předpokládá se, že eTau je zapojeno v rozvoji patologie tau a tyto protilátky údajně prokázaly schopnost potlačit toxicitu eTau na myších modelech frontotemporální

dementia. V prosinci 2014 BMS oznámilo, že zahájilo první fázi klinického hodnocení na zdravých dobrovolnících, pro určení bezpečnostního profilu a farmakokinetiky (NCT02294851).

Závěr

Jak se prokázalo v případě imunizace proti A β , výsledky ze zvířecích modelů nejsou plně přenositelné do klinické praxe, a proto si na potvrzení účinnosti strategie imunizace proti tau budeme muset počkat. (45). Není pochyb o tom, že náklady na léčbu a ošetřování pacientů s diagnózou AD v dalších letech porostou. Proto je vývoj nových léčiv, která by pomohla předcházet vzniku onemocnění, nezbytný. Po neúspěchu imunoterapie v pokročilém stadiu onemocnění nezbyvá než doufat, že imunoterapeutické zásahy v raném stadiu, případně před jeho propuknutím, prokážou schopnost zastavit progresi AD a přispět tak ke zlepšení zdravotního stavu seniorské populace a potažmo ke snížení nákladů na zdravotní péči. Vzhledem k tomu, že příčina AD je stále ještě nejasná, není ovšem jisté, zda nové přístupy povedou k nalezení účinné vakcíny proti AD. Slibnou oblastí, která by mohla přinést průlom v řešení problémů spojených s AD, je genová terapie, jejíž přístupy cílené na AD se dostávají v poslední době do hledáčku farmaceutických společností (46–48).

Poděkování

Tento článek byl vytvořen za podpory grantu MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906) a dále byl podpořen projektem: Národní ústav duševního zdraví (NUDZ), registrační číslo ED2.1.00/03.0078, financovaným z Evropského fondu pro regionální rozvoj, dlouhodobým rozvojovým plánem LFOU, Interním výzkumným programem Univerzity Hradec Králové – Ekonomicko-manážerské aspekty procesů v biomedicíně, a projektem SP2015/179 Biomedicínské inženýrské systémy XI, Podpora vědy a výzkumu v Moravskoslezském kraji 2014 DT 1 – Výzkumné týmy (RRC/07/2014), financovaným z rozpočtu Moravskoslezského kraje.

Literatura:

1. OECD. Historical population data and projections (1950-2050) [online]. OECD. Available from: <http://stats.oecd.org/Index.aspx?DatasetCode=POP_FIVE_HIST>. Date accessed: 09th September 2015
2. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G-C, Dr Wu Y-T, Prina M, et al. World Alzheimer report 2015: The

global impact of dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London: 2015.

3. Mátl O, Holmerová I, Mátlová M. Zpráva o stavu demence 2014: Existují v krajích České republiky významnější rozdíly? Praha: Česká alzheimerovská společnost, 2014. 26 p. ISBN 978-80-86541-34-1.
4. Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer disease-like pathology in the pdapp mouse. *Nature*. 1999;400 (6740):173-7.
5. Panza F, Frisardi V, Solfrizzi V, Imbimbo BP, Logroscino G, Santamato A, et al. Immunotherapy for Alzheimer's disease: From anti-beta-amyloid to tau-based immunization strategies. *Immunotherapy*. 2012;4(2):213-38.
6. Alcantar NA, Jimenez J, Morgan D. Direct observation of the kinetic mechanisms for A β peptide aggregation: Towards elucidating Alzheimer plaque dissolution. *Alzheimer's & Dementia*, 2010;6(4, Supplement), S247. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2010.05.807>.
7. Kuo TT, Baker K, Yoshida M, Qiao S-W, Aveson VG, Lencer WI, et al. Neonatal Fc receptor: From immunity to therapeutics. *Journal of Clinical Immunology*. 2010;30(6):777-789.
8. Deane R, Sagare A, Hamm K, Parisi M, Larue B, Guo H, et al. Igg-assisted age-dependent clearance of Alzheimer's amyloid beta peptide by the blood-brain barrier neonatal fc receptor. *Journal of Neuroscience*. United States. 2005;25:11495-503.
9. Saudan P, Bachmann MF. 54 - noninfectious disease vaccines. In: Offit, SA, Plotkin, WA, Orenstein, PA eds. *Vaccines (sixth edition)*. London: W.B. Saunders, 2013. p. 1138-1145. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4557-0090-5.00057-4>
10. Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, Fox NC, et al. Clinical effects of a beta immunization (an1792) in patients with ad in an interrupted trial. *Neurology*. 2005;64(9):1553-62.
11. Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, Laurent B, Puel M, Kirby LC, et al. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with ad after a beta 42 immunization. *Neurology*. 2003; 61(1):46-54.
12. Nicoll JaR, Wilkinson D, Holmes C, Steart P, Markham H, Weller RO. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-[beta] peptide: A case report. *Nature Medicine*. 2003;9(4):448-52.
13. Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, et al. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: Follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet*. 2008;372(9634):216-23.
14. Lambrecht-Washington D, Rosenberg RN. Advances in the development of vaccines for Alzheimer's disease. *Discovery Medicine*. 2013;15(84):319-26.
15. Hock C, Nitsch RM. Clinical observations with an-1792 using tapir analyses. *Neurodegenerative Diseases*. 2005;2(5):273-6.
16. Monsonego A, Zota V, Karni A, Krieger JI, Bar-Or A, Bitan G, et al. Increased T cell reactivity to amyloid beta protein in older humans and patients with Alzheimer disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;112(3):415-22.
17. Schneeberger A, Mandler M, Otava O, Zauner W, Mattner F, Schmidt W. Development of Affitope vaccines for Alzheimer's disease (AD) – from concept to clinical testing. *Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2009;13(3):264-7.

18. Graf A, Riviere M-E, Caputo A, Farlow MR, Marotta G, Sanchez-Valle R, et al. Active A β immunotherapy CAD106 phase II dose-adjuvant finding study: Safety and CNS biomarkers. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 10 (4), P274.
19. Arai H, Suzuki H, Yoshiyama T. Vanutide cridificar and the GS-21 adjuvant in Japanese subjects with mild to moderate Alzheimer's disease: Results from two phase 2 studies. In: *Curr Alzheimer Res*. United Arab Emirates. 2015; vol. 12, p. 242-54.
20. Alzforum. In surprise, placebo, not A β vaccine, said to slow Alzheimer's | alzforum 2015 [cited 2015 20 April]. Available from: <http://www.alzforum.org/news/research-news/surprise-placebo-not-avaccine-said-slow-alzheimers>.
21. Wang CY, Finstad CL, Walfield AM, Sia C, Sokoll KK, Chang TY, et al. Site-specific ubith (r) amyloid-beta vaccine for immunotherapy of Alzheimer's disease. *Vaccine*. 2007;25(16):3041-52.
22. Ac immune: Sitemap; 2015 [cited 2015 30th april]. Available from: <http://www.acimmune.com/content/?p=41>.
23. Rychlíková J, Šterzl I. Imunosenescence – vymezení pojmu a možné souvislosti. *Alergie* 2004;6(4):240-7.
24. Wisniewski T, Goni F. Immunotherapeutic approaches for Alzheimer's disease. *Neuron*. 2015; 85(6):1162-76.
25. Relkin N. Intravenous immunoglobulin for Alzheimer's disease. *Clinical and Experimental Immunology*. 2014;178:27-9.
26. Lasko C. Phase 3 trials of solanezumab and bapineuzumab for Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(15):1459.
27. Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*. 2014;370 (4):322-3.
28. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*. 2014;370 (4):311-21.
29. Sperling RA, Jack CR, Black SE, Frosch MP, Greenberg SM, Hyman BT, et al. Amyloid related imaging abnormalities (ARIA) in amyloid modifying therapeutic trials: Recommendations from the Alzheimer's association research roundtable workgroup. *Alzheimer's & Dementia* 2011;7(4):367-85.
30. Crespi GaN, Ascher DB, Parker MW, Miles LA. Crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of the Fab portion of the Alzheimer's disease immunotherapy candidate bapineuzumab complexed with amyloid- β . *Acta Crystallographica Section F*. 2014;70(3):374-7.
31. Panza F, Solfrizzi V, Imbimbo BP, Logroscino G. Amyloid-directed monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease: The point of no return? *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2014;14(10):1465-76.
32. Wisniewski T, Goni F. Immunotherapy for Alzheimer's disease. *Biochemical Pharmacology*. 2014;88(4):499-507.
33. Delrieu J, Ousset PJ, Caillaud C, Vellas B. Clinical trials in Alzheimer's disease: Immunotherapy approaches. *Journal of Neurochemistry*. 2012;120:186-93.
34. Delrieu J, Ousset PJ, Caillaud C, Vellas B. Clinical trials in Alzheimer's disease: Immunotherapy approaches (1471-4159, Electronic),

35. Leyhe T, Andreasen N, Simeoni M, Reich A, Von Arnim CaF, Tong X, et al. Modulation of beta-amyloid by a single dose of GSK933776 in patients with mild Alzheimer's disease: A phase I study. *Alzheimers Research & Therapy*. 2014;6(2).
36. Burstein AH, Zhao Q, Ross J, Styren S, Landen JW, Ma WW, et al. Safety and pharmacology of ponezumab (pf-04360365) after a single 10-minute intravenous infusion in subjects with mild to moderate Alzheimer disease. *Clinical Neuropharmacology*. 2013;36(1):8-13.
37. Landen JW, Zhao Q, Cohen S, Borrie M, Woodward M, Billing CB, Jr., et al. Safety and pharmacology of a single intravenous dose of ponezumab in subjects with mild-to-moderate Alzheimer disease: A phase I, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-escalation study. *Clinical Neuropharmacology*. 2013;36(1):14-23.
38. Miyoshi I, Fujimoto Y, Yamada M, Abe S, Zhao Q, Cronenberger C, et al. Safety and pharmacokinetics of PF-04360365 following a single-dose intravenous infusion in Japanese subjects with mild-to-moderate Alzheimer's disease: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2013, 51 (12), 911-923. doi: 10.5414/cp201816.
39. Herrmann A, Spiers-Jones T. Clearing the way for tau immunotherapy in Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*. 2015;132(1):1-4.
40. Medina M, Avila J. New perspectives on the role of tau in Alzheimer's disease. Implications for therapy. *Biochemical Pharmacology*. 2014;88(4):540-7.
41. Buee L, Bussiere T, Buee-Scherrer V, Delacourte A, Hof PR. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Research Reviews*. 2000;33(1):95-130.
42. Collin L, Bohrmann B, Gopfert U, Oroszlan-Szovik K, Ozmen L, Gruninger F. Neuronal uptake of tau/PS422 antibody and reduced progression of tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. In: *Brain*. England: The Author (2014). Published by Oxford University Press on behalf of the Guarantors of Brain For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com., 2014, vol. 137, p. 2834-46.
43. Rg7345 | alzforum 2015 [cited 2015 30th april]. Available from: <http://www.alzforum.org/therapeutics/rg7345>.
44. BMS-986168 | alzforum 2015 [cited 2015 30th april]. Available from: <http://www.alzforum.org/therapeutics/bms-986168>.
45. Novak M 2014. First-in-man and first-in-class tau vaccine. In: *Proceedings of the Alzheimer's Association International Conference, Copenhagen 2014*.
46. Nobre RJ, De Almeida LP. Gene therapy for Parkinson's and Alzheimer's diseases: From the bench to clinical trials. *Current Pharmaceutical Design*. 2011;17(31):3434-45.
47. Stepanichev MY. Current approaches and future directions of gene therapy in Alzheimer's disease. *Neurochemical Journal*. 2011;5(3):159-68.
48. Nilsson P, Iwata N, Muramatsu S-I, Tjernberg LO, Winblad B, Saido TC. Gene therapy in Alzheimer's disease – potential for disease modification. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2010;14(4):741-57.

PharmDr. Jan Honegr, Ph.D.

Centrum biomedicínského výzkumu
Fakultní nemocnice Hradec Králové
Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

tel.: +420 495 833 447

e-mail: jan.honegr@gmail.com

Možnosti prevence neuroinfekcí

Possibilities for prevention neuroinfections

MUDr. Lenka Petroušová¹, doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.¹, doc. MUDr. Vilma Marešová²¹Klinika infekčního lékařství FN Ostrava²1. infekční klinika 2. LF UK Praha

Souhrn:

Neuroinfekce představují závažná onemocnění s možností rozvoje trvalých následků, případně i úmrtím. Cílem práce bylo stanovit zastoupení potenciálně preventabilních původců vakcinací u pacientů, kteří byli hospitalizováni v letech 2004–2013 na Klinice infekčního lékařství Fakultní nemocnice v Ostravě. Prospektivní studie zahrnovala 1463 pacientů, z toho 283 pacientů s purulentní meningitidou a 1180 pacientů s aseptickou meningitidou. Kritériem pro stanovení diagnózy byl počet elementů v likvoru převyšující $5 \times 10^6/l$. K diagnostice purulentních meningitid byla použita kultivace likvoru i hemokultury, polymerázová řetězová reakce (PCR) k detekci *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* a *Listeria monocytogenes*. V diagnostice aseptických meningitid byla použita sérologická diagnostika k průkazu klíšťové encefalitidy, enterovirů, epidemické parotitidy, *Mycoplasma pneumoniae* a lymeské borreliózy. PCR bylo využito k vyšetření enterovirů, viru chřipky a herpetických virů. V souboru 283 pacientů s purulentní meningitidou byli potenciálně preventabilní původci prokázáni u 124 pacientů (44 %), z toho u 70 pacientů *Streptococcus pneumoniae*, u 51 pacientů *Neisseria meningitidis*, u 7 pacientů *Haemophilus influenzae* typ b, u 1 pacienta *Mycobacterium tuberculosis*. V souboru 1180 pacientů s aseptickou meningitidou způsobili potenciálně preventabilní původci onemocnění u 257 pacientů (22 %), převažovala klíšťová encefalitis u 186 pacientů, u 54 pacientů se jednalo o infekci virem varicella zoster, u 14 pacientů o příušnice a 3 pacienti měli chřipku. Na základě výsledků lze konstatovat, očkování představuje významnou možnost prevence neuroinfekcí a je žádoucí dále zvyšovat proočkovanost hlavně rizikových skupin populace.

Klíčová slova: purulentní meningitida, aseptická meningitida, očkování

Summary:

Neuroinfections are serious diseases. They are associated with frequent development of permanent, debilitating consequences or even death. The aim of this work was to determine potentially preventable agents by vaccinations in patients who were hospitalized in the years 2004–2013 at the Department of Infectious Diseases of the University Hospital Ostrava. The prospective study included 1463 patients, of which 283 patients had purulent meningitis and 1,180 patients had aseptic meningitis. The criterion for the diagnosis was the number of elements in cerebrospinal fluid over $5 \times 10^6/l$. The diagnosis of purulent meningitis was established by cultivation cerebrospinal fluid and blood culture, polymerase chain reaction (PCR) for the detection of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, and *Listeria monocytogenes*. The diagnosis of aseptic meningitis was established by serological tests for tick-borne encephalitis, enterovirus, mumps, *Mycoplasma pneumoniae*, and Lyme disease. PCR was used to investigate enterovirus, influenza virus, and herpes viruses. Among the 283 patients with purulent meningitis, potentially preventable agents were detected in 124 cases (44%), of which 70 cases it was *Streptococcus pneumoniae*, in 51 cases *Neisseria meningitidis*, in 7 cases *Haemophilus influenzae* type b and in 1 case *Mycobacterium tuberculosis*. Among the 1,180 patients with aseptic meningitis potentially preventable agents were detected in 257 cases (22%). Tick-borne encephalitis in 186 cases, 54 cases of varicella zoster virus infection, 14 cases of mumps and 3 cases of flu. From the results we can state that vaccination is an important prevention of neuroinfections and it is desirable to increase immunization coverage especially of risk populations.

Keywords: purulent meningitis, aseptic meningitis, vaccination

Úvod

Zánětlivé postižení nervové soustavy vzniká zejména přímo působením virů a bakterií, vzácněji vlivem toxinů nebo na základě imunitní reakce, která je infekčním agens vyprovokována. Rozptýl klinických příznaků je od nezávažných až po život ohrožující onemocnění (1). Závažné formy neuroinfekcí vedly ke snaze předejít těmto onemocněním a vakcinace je hlavním preventivním opatřením. Součástí základního očkovacího kalendáře jsou vakcíny, jejichž cílem je i prevence neurologického postižení. Očkování proti difterii, tetanu, poliomyelitidě, spalničkám a zarděnkám je současně i prevencí závažných neurologických postižení. Častou komplikací průšnic je aseptická meningitida (2, 3). Výrazný pokrok představuje možnost prevence hemofilové a pneumokokové purulentní meningitidy. Rizikové skupiny jsou očkovány proti *Mycobacterium tuberculosis*, nejzávažnější formou onemocnění je bazilární meningitida. Dobrovolné, ale přitom všeobecně v endemických oblastech doporučované je očkování proti klíšťové encefalitidě (4). Navíc v rámci dobrovolného očkování jsou dostupné vakcíny k prevenci meningokokových onemocnění, chřipky a infekce virem varicella zoster, uvedená očkování je také nutné vnímat jako prevenci závažných neurologických komplikací, které se v průběhu onemocnění mohou rozvinout (2, 5, 6).

V následujícím sdělení prezentujeme vlastní 10leté zkušenosti s neuroinfekcemi na Klinice infekčního lékařství v Ostravě

s přihlédnutím k možnostem prevence závažných forem onemocnění.

Materiál a metody

Soubor tvoří pacienti s diagnózou akutní neuroinfekce, kteří byli hospitalizováni na Klinice infekčního lékařství Fakultní nemocnice Ostrava v období od roku 2004 do konce roku 2013. Kritérium pro stanovení diagnózy byl počet elementů v likvoru převyšující 5×10^6 /L. Jednalo se celkem o 1463 pacientů, z toho 283 pacientů s diagnózou purulentní meningitidy a 1180 pacientů s aseptickou meningitidou.

Při podezření na purulentní meningitidu byl likvor vyšetřen mikroskopicky, latex aglutinací a kultivačně ve Zdravotním ústavu Ostrava, eventuálně ve spádových laboratořích. Vyšetření likvoru polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) likvoru bylo prováděno ve Zdravotním ústavu Ostrava. PCR diagnostika byla použita k rychlé detekci nejčastějších původců komunitních meningitid, které zahrnují *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (do roku 2011 jen sérotyp b, od roku 2011 i non b sérotypy), *Neisseria meningitidis* včetně určení séroskupin a *Listeria monocytogenes*. Typizace pneumokoků byla prováděna v Národní referenční laboratoři (NRL) pro streptokokové nákazy v Státním zdravotním ústavu Praha, typizace hemofilů byla prováděna v NRL pro hemofilové nákazy v Státním zdravotním ústavu Praha.

U pacientů s aseptickou neuroinfekcí vyšetření zahrnovala sérologické vyšetření

a PCR diagnostiku. Vyšetření pomocí PCR byla prováděna ve Zdravotním ústavu Ostrava, sérologická vyšetření se prováděla také ve Zdravotním ústavu Ostrava nebo ve spádových laboratořích. V likvoru byly pomocí PCR stanovovány enteroviry a herpetické viry, a to herpes simplex virus 1 (HSV 1), herpes simplex virus 2 (HSV 2), virus varicella zoster (VZV), výjimečně virus Epstein-Barr (EBV) a cytomegalovirus (CMV). V době chřipkové epidemie byl pomocí PCR vyšetřován virus chřipky ze stěru z nosohltanu a z likvoru. U jednoho pacienta byla PCR metoda použita k diagnostice virové hepatitidy E. Současně byly vyšetřovány protilátky ze séra proti enterovirům, viru klíšťové encefalitidy, viru epidemické parotitidy, *Mycoplasma pneumoniae*. Diagnostika lymeské borreliózy spočívala ve vyšetření protilátek v likvoru a séru metodami ELISA a Western blotem. Neuroborrelióza byla definována průkazem intratekální tvorby protilátek.

Výsledky

Purulentní meningitidy

V 10letém období bylo hospitalizováno celkem 283 pacientů s purulentní meningitidou, věkový průměr pacientů byl 42 let, 50 pacientů (18 %) zemřelo. Etiologii meningitidy se podařilo určit u 202 pacientů (71 %).

Nejčastějším původcem byl pneumokok, který způsobil onemocnění u 70 pacientů, což je 35 % ze všech objasněných meningitid. Věkový průměr pacientů byl 51 let (9 měsíců – 83 let). Onemocnění proběhlo u 2 kojenců a 6 dětí do 18 let, ostatní pacienti byli dospělého věku. Hospitalizace trvala průměrně 22 dnů (1–65 dnů), 18 pacientů zemřelo (26 %), jednalo se jen o dospělé pacienty. U 8 pacientů (11 %) se rozvinula porucha sluchu, u 6 pacientů se rozvinulo neurologické postižení (9 %). Operační řešení, ať už

Vakcína	Počet pacientů s teoretickým pokrytím vakcínou
PCV 10	12 (44 %)
PCV 13	18 (67 %)
Pneumo 23	22 (81 %)
Nepreventabilní sérotypy	5 (19 %)

Tab. 1 Pokrytí 27 určených sérotypů *Streptococcus pneumoniae* dostupnými vakcínami

Séroskupiny	Počet pacientů	Počet pacientů – podle věku				
		0–1 rok	2–10 let	11–20 let	21–30 let	starší 31 let
Séroskupina B	35 (67 %)	7	8	10	4	6
Séroskupina C	8 (16 %)		2	4	2	
Séroskupina Y	1 (2 %)					1
Jeden z antigenů Y nebo W 135(1)	2 (4 %)					2
Neurčeno	5 (10 %)	1	2	2		

(1) Určeno latexovou aglutinací, blíže se nepodařilo klasifikovat

Tab. 2 Séroskupiny *Neisseria meningitidis* u 51 pacientů

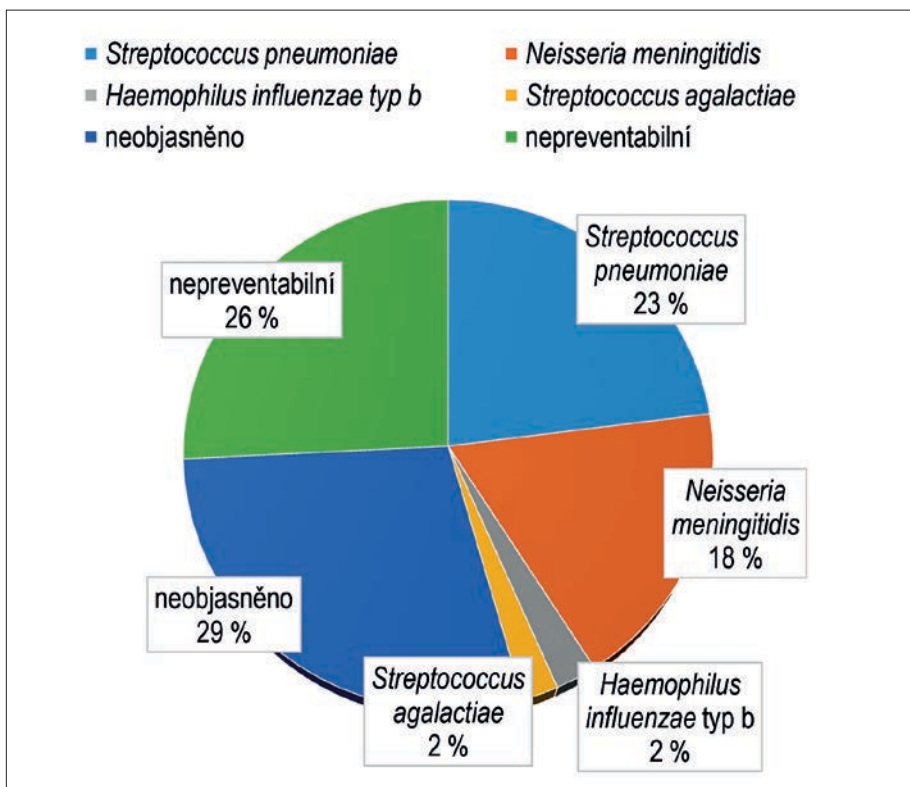
neurochirurgické, nebo zákrok ORL lékařem, bylo nutné u 10 pacientů (14 %). Sérotyp byl určen u 27 pacientů (39 %), jednalo se o sérotypy 3 (3x), 6A, 7F, 9N (2x), 9V (2x), 10A (3x), 14 (2x), 15B, 18C (3x), 19A (2x), 19F (2x), 23F (2x), 34, 35F a 37. Teoretické pokrytí dostupnými vakcínami bylo 81 % (tab. 1). Z našich pacientů byla očkována pouze jedna pacientka po transplantaci jater polysacharidovou 23valentní vakcínou a 1,5 roku po očkování došlo k rozvoji meningitidy způsobené sérotypem 19A. První kojeneček v našem souboru onemocněl v roce 2007, kdy ještě nebyla dostupná pravidelná vakcinace. U dítěte se rozvinula po onemocnění porucha sluchu a psychomotorická retardace. Druhý kojeneček onemocněl v roce 2013 a nebyl očkován z důvodu odmítnutí vakcinace matkou, dítě v důsledku onemocnění ohluchlo na obě uši.

Meningokoková meningitida byla v uvedeném období diagnostikována u 51 pacientů, což odpovídá 25 % ze všech objasněných meningitid. Věkový průměr pacientů byl 15 let (6 měsíců – 75 let). Onemocnění proběhlo u 8 kojenců a dalších 21 dětí do 18 let. Průměrná doba hospitalizace byla 15 dnů (2–45 dnů). Zemřel jeden pacient ve věku 30 let, u 3 pacientů (6 %) byla po onemocnění zjištěna porucha sluchu a jeden vyžadoval dlouhodobější ošetřování kožních defektů. Séroskupina byla určena u 46 pacientů (90 %), převažovala B. Distribuce séroskupin vzhledem k věku je uvedena v tabulce 2. Žádný z našich pacientů nebyl očkován.

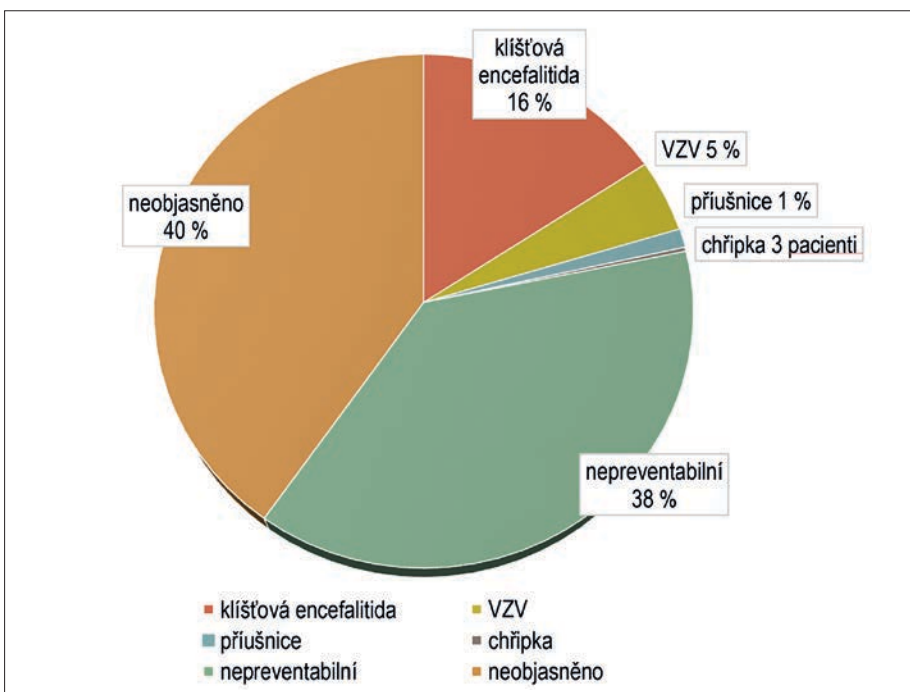
Haemophilus influenzae způsobil onemocnění u 12 pacientů, což jsou 4 % ze všech objasněných meningitid, z toho sérotyp b byl prokázán u 7 pacientů. Věkový průměr pacientů byl 39 let (4 měsíce – 83 let). V souboru byli 2 kojenci a další 2 děti do 18 let, onemocnění bylo u dětí způsobeno sérotypem b. Průměrná doba hospitalizace byla 22 dnů (6–45 dnů). U 8letého dítěte se po onemocnění rozvinula epilepsie a mentální retardace. U 2 dospělých pacientů byla nutná neurochirurgická operace, 2 pacienti (17 %) ve věku 55 a 83 let zemřeli. Distribuci sérotypů ukazuje tabulka 3. Očkováno 3 dávkami vakcíny bylo 9měsíční dítě, sérotyp byl potvrzen v NRL pro hemofilové nákazy, jednalo se o sérotyp b biotyp 1. Uvedený případ byl hodnocen jako selhání vakcinace. Ostatní děti očkovávané nebyly, v té době ještě nebyla dostupná pravidelná vakcinace.

Sérotyp <i>Hemophilus influenzae</i>	Počet pacientů
Sérotyp b	7 (58 %)
Sérotyp f	2 (16 %)
Sérotyp neurčen	3 (25 %)

Tab. 3 Sérotypy *Hemophilus influenzae* u 12 pacientů



Graf 1 Preventabilní purulentní meningitidy u 283 pacientů



Graf 2 Preventabilní aseptické neuroinfekce u 1180 pacientů

Původce	Počet pacientů	Průměrný věk (roky)	Průměrná doba hospitalizace (dny)	Komplikace (počet pacientů)	Úmrtí (počet pacientů)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	70	51	22	15 (21 %)	18 (26 %)
<i>Neisseria meningitidis</i>	51	13	15	4 (8 %)	1 (2 %)
<i>Haemophilus influenzae</i>	12	39	22	3 (25 %)	2 (17 %)

Tab. 4 Porovnání pneumokokové, meningokokové a hemofilové meningitidy

U jediné 24leté pacientky bylo v likvoru prokázáno *Mycobacterium tuberculosis*, pacientka zemřela na bazilární meningitidu.

Mezi další častější původce purulentní meningitidy patřily *Streptococcus agalactiae* u 6 pacientů (2 %) a *Staphylococcus aureus*, který byl prokázán u 14 pacientů (5 %). Jedno až 4 onemocnění způsobily beta-hemolytické streptokokoky skupiny G, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Enterococcus faecium*. U 3 pacientů byla prokázána kryptokoková meningitida, u jednoho pacienta *Actinomyces species*. Spektrum původců je široké, přesto u téměř poloviny pacientů byl prokázán teoreticky preventabilní původce (graf 1). Porovnání průběhu pneumokokové, meningokokové a hemofilové meningitidy u pacientů v našem souboru ukazuje tabulka 4.

Aseptické meningitidy

V 10letém období bylo hospitalizováno celkem 1180 pacientů s aseptickou meningitidou, etiologii se podařilo objasnit u 705 pacientů (60 %). Věkový průměr pacientů byl 33 let, 5 pacientů v celém souboru zemřelo.

Z preventabilních původců převažovalo onemocnění způsobené virem klíšťové encefalitidy, které bylo prokázáno u 186 pacientů, což odpovídá 26 % ze všech objasněných etiologií meningitid. Věkový průměr pacientů byl 38 let (2–84 let), průměrná doba hospitalizace byla 12 dnů (7–30 dnů). U 3 pacientů proběhla bulbární encefalitida, z toho 1 pacient zemřel, u 2 pacientů zůstala po onemocnění kvadruparéza. U dalších 4 pacientů se po onemocnění rozvinuly paretické komplikace a u 1 pacienta postižení sluchu. Žádný z našich pacientů nebyl očkován.

U 54 pacientů byla zjištěna neuroinfekce v průběhu infekce virem varicella zoster, což představuje 8 % všech objasněných meningitid. Průměrná doba hospitalizace byla 12 dnů (7–30 dnů). U 19 pacientů (35 %) se neurologické komplikace rozvinuly při

neštovicích, jednalo se především o děti, věkový průměr 8 let (1–27 let), klinicky dominovala encefalitida s poruchou chůze, u nejstarší 27leté pacientky proběhla těžká forma encefalomyelitidy s poruchou sfinkterů. U 33 pacientů (61 %) provázely neurologické komplikace výsev pásového oparu, věkový průměr pacientů byl vyšší, 49 let (2–83 let). U 11 pacientů bylo paretické postižení hlavových nervů, u 3 pacientů byla přítomna kvalitativní porucha vědomí. U 2 pacientů byl VZV identifikován metodou PCR v likvoru bez přítomného výsevu kožních morf, jednalo se o pacienty s lehčí formou meningitidy. Žádný z našich pacientů nebyl očkován.

U 14 pacientů, což jsou 2 % všech objasněných meningitid, byla vyvolána meningitida virem epidemické parotitidy. Věkový průměr pacientů byl 22 let (10–36 let), průměrná doba hospitalizace byla 7 dnů (5–14 dnů), jednalo se o lehké meningitidy, pouze u jednoho pacienta se rozvinulo postižení vestibulárního aparátu s jednostrannou poruchou sluchu. Očkováno bylo 8 pacientů.

U 3 pacientů v celém souboru bylo zaznamenáno neurologické postižení při chřipce, z toho u dvou pacientů během chřipky B a u jednoho během chřipky A (H1N1). Jednalo se o těžší meningoencefalitidy, u jednoho pacienta byla nutná umělá plicní ventilace z důvodů těžké poruchy vědomí, přitom plicní postižení bylo minimální. Jednalo se o mladší pacienty ve věku 33, 40 a 45 let, průměrná doba hospitalizace byla 20 dnů. Pacienti proti chřipce očkováni nebyli.

Z celkového počtu pacientů 1180 bylo onemocnění potenciálně preventabilními původci zaznamenáno u 257 pacientů (22 %) (graf 2).

Další onemocnění bylo způsobeno zatím vakcínací nepreventabilními původci, jednalo se o *Borrelia burgdorferi* u 271 pacientů (23 %), enteroviry u 139 pacientů (12 %), HSV 1, 2 u 23 pacientů (2 %). Jedno až 3 onemocnění vyvolaly infekce způsobené *Mycoplasma pneumoniae*, EBV, CMV a virem

hepatitidy E. Během 10letého období nebyl v souboru pacientů zaznamenán výskyt vztekliny, tetanu, poliomyelitidy ani neurologické komplikace v rámci spalniček a zarděnek.

Diskuse

Bakteriální meningitidy jsou závažná onemocnění s vysokou smrtností a četnými následky, jak dokladuje i soubor našich pacientů. Jedná se o heterogenní skupinu původců onemocnění, přesto v ní celosvětově převažují hemofilové, pneumokokové a meningokokové meningitidy, stejně jako v našem souboru pacientů (7–9). Vakcinace výrazným způsobem ovlivnila epidemiologii purulentních meningitid. Zavedením vakcinace proti hemofilům, pneumokokům a meningokokům v USA došlo k poklesu incidence všech meningitid za 19leté období (1993–2011) o 21 % a ke změně spektra původců, uvedení původci na začátku sledování vyvolali 41 % onemocnění, v roce 2011 způsobili jen 24 % všech meningitid (9).

V prevenci invazivních pneumokokových onemocnění (IPO) byla od 80. let k dispozici polysacharidová 23valentní pneumokoková vakcína, vzhledem k nemožnosti použít tuto vakcínu u dětí do 2 let byl vývoj směřován ke konjugovaným vakcínám. V USA byla vakcinace konjugovanou 7valentní vakcínou k dispozici od roku 2000 a následně došlo k poklesu incidence vakcinačních kmenů pneumokokových meningitid ve všech věkových skupinách o 92 % a u dětí mladších než 2 roky poklesla incidence všech pneumokokových meningitid o 62 % (10). V České republice byla od roku 2005 k dispozici 7valentní konjugovaná vakcína, od roku 2009 přistoupila 10valentní konjugovaná vakcína. V roce 2010 byla 7valentní vakcína nahrazena 13valentní konjugovanou vakcínou, kterou je nyní možno aplikovat bez věkového omezení. Od roku 2007 byla hrazena vakcinace pro rizikové děti, od roku 2010 pro všechny narozené děti. Dospělí zatím vakcínou hrazenou ze zdravotního pojištění nemají. V ČR došlo k poklesu IPO ve skupině dětí do 1 roku

z 15/100 000 v roce 2000 na 1,8/100 000 v roce 2012. Nový vzestup na 9,2/100 000 byl pozorován v roce 2013, který byl vysvětlován poklesem proočkovaní dětské populace (10). V dospělé populaci zatím výskyt IPO nebyl ovlivněn (10). V našem souboru pacientů dominovali spíše dospělí pacienti, vysvětlením je, že děti s těžkým průběhem onemocnění byly hospitalizovány na jednotce intenzivní a resuscitační péče v rámci Kliniky dětského lékařství.

Meningokokové meningitidy jsou typické pro kojence a adolescenty, o čemž svědčí i náš soubor pacientů. Všeobecně je známo, že smrtnost meningitid je menší než meningokokových sepsí, také v našem souboru pacientů zemřel jen jeden nemocný. Po meningokokovém onemocnění se mohou rozvinout závažné komplikace, hlavně neurologické postižení, postižení sluchu a kožní defekty s nutností chirurgického řešení (1, 12). Vakcinace představuje účinnou prevenci onemocnění. Polysacharidové vakcíny se objevily v 80. letech, v 90. letech následovaly konjugované vakcíny proti *Neisseria meningitidis* séro skupiny C a v polovině 1. dekády 21. století přistoupila tetravalentní konjugovaná vakcína (séro skupiny A, C, Y, W-135). V USA byla tetravalentní vakcína doporučena pro vakcinaci adolescentů v roce 2005 a vedla k poklesu výskytu meningokokových meningitid (9). V ČR byla uvedena vakcína k dispozici od roku 2010, ale vzhledem k malé proočkovanosti a epidemiologické situaci s převahou séro skupiny B se incidence onemocnění zatím nezměnila (6). Vakcína proti séro skupině B je v ČR k dispozici od roku 2014, užití této vakcíny je doporučováno pro nejrizikovější skupiny kojenců a adolescentů (12). Nyní je možné očekávat, že její širší užití povede k poklesu incidence meningokokových onemocnění.

V případě hemofilových meningitid je situace příznivá, nejčastější sérotyp b postihuje hlavně malé děti. Před zavedením rutinní vakcinace konjugovanou vakcínou byl nejčastějším původcem meningitid v USA, neboť vyvolával až 48 % meningitid (13). Po zavedení rutinní vakcinace v roce 1991 došlo v USA do roku 1996 k poklesu incidence o 94 % (7, 9). Stejný trend lze pozorovat i v ČR, i když o 10 let později, protože rutinní vakcinace byla zahájena v červenci 2001. Pokles nemocnosti byl pozorován již následující rok a příznivý trend trvá nadále (14). Důkazem je, že v letech 2009–2013 bylo ve všech věkových

kategoriích zaznamenáno jen 5 invazivních onemocnění způsobených sérotypem b (15). Navíc v případě vakcinace proti hemofilovým onemocněním i pneumokokovým infekcím klesá také nazofaryngeální nosičství invazivních kmenů, což má pozitivní dopad na nenaočkované jedince (9).

Pro úplnost je vhodné zmínit i prevenci infekcí způsobených *Streptococcus agalactiae* u novorozenců a malých dětí. Opatřením je screeningové vyšetření gravidních v 35.–37. týdnu těhotenství, které bylo v ČR schváleno v roce 2004, čímž došlo k poklesu incidence těchto závažných neuroinfekcí u novorozenců a kojenců, i v našem souboru uvedený původce vyvolal onemocnění jen u 6 pacientů (16, 17).

V našem souboru pacientů s purulentní meningitidou nadále dominují pneumokokové meningitidy u dospělých a meningokoková meningitida u dětí a u adolescentů. Výhledově může vakcinace ovlivnit i onemocnění u této skupiny pacientů.

Očkování proti významným původcům aseptických zánětů CNS (spalničky, zarděnky, poliomyelitida) je v ČR součástí základního očkovacího kalendáře, uvedená onemocnění se v našem souboru nevyskytla. Přesto nadále v souboru pacientů s aseptickými meningitidami tvořily preventabilní infekce 22 % všech onemocnění. Z preventabilních původců převažovala klíšťová encefalitida. V ČR incidence posledních 10 let kolísá od 3,9 do 10,0/100 000 v závislosti na klimatických podmínkách (18, 19). Vakcína proti klíšťové encefalitidě byla vyvinuta v 70. letech a představuje účinnou ochranu proti onemocnění (1, 2). Dle doporučení WHO je vakcinace doporučována všem osobám žijícím v endemické oblasti včetně dětí, pokud je incidence vyšší než 5/100 000 (4). Proočkovanost u nás kolísá kolem 20 %, na rozdíl od Rakouska, kde je naočkováno alespoň jednou dávkou až 86 % populace. V důsledku vakcinace bylo v Rakousku v roce 2010 zaznamenáno jen 58 případů onemocnění, jedná se o výrazný pokles z původních 700 případů ročně (20, 21).

U 8 % pacientů v našem souboru proběhla neuroinfekce během infekce virem varicella zoster, jednalo se často o encefalitidy až encefalomyelitidy, úmrtí jsme nezaznamenali. V literatuře jsou popsána úmrtí v souvislosti s varicellou, například v souboru amerických autorů 3 děti s varicelovou encefalitidou zemřely (22). V současnosti je věnována zvýšená pozornost vaskulopatiím

v centrálním nervovém systému (CNS). V souvislosti s infekcí virem varicella zoster byly na magnetické rezonanci pozorovány jak hemoragie, tak ischemie v CNS (23). Vakcinace proti neštovicím u dětí, v ČR k dispozici od roku 2002, a pásovému oparu v dospělosti, v ČR k dispozici od roku 2014, představuje prevenci závažných neurologických komplikací.

Při průšnicích probíhá neuroinfekce většinou jako nezávažná meningitida, stejně jako v souboru našich pacientů (1, 2). Výskyt epidemické parotitidy i u očkovaných souvisí s poklesem imunity a s cirkulací nového genotypu G viru průšnic v Evropě, který byl poprvé zaznamenán v ČR v roce 2006 (24). Komplikace u očkovaných jsou přesto méně časté než u neočkovaných jedinců (3, 24), například v Anglii v souboru pacientů s parotitidou v roce 2002–2006 se meningitida vyskytovala u 0,35 % pacientů s průšnicemi (3).

Rovněž při chřipce se mohou rozvinout neurologické komplikace, častěji v souvislosti s chřipkou A než s chřipkou B, ale může se jednat o závažné encefalitidy s těžkou poruchou vědomí (5, 25).

Závěr

Neuroinfekce představují závažná onemocnění s možností rozvoje trvalých následků, případně i úmrtím. V souboru pacientů sledovaných 10 let teoretické pokrytí dostupnými vakcínami zahrnovalo 124 pacientů (44 %) z 283 pacientů s purulentní meningitidou a 257 pacientů (22 %) z 1180 pacientů s aseptickým zánětem CNS. Onemocnění vakcinovaných osob bylo zaznamenáno ojediněle, a sice v případě parotické meningitidy, dále pak u jednoho imunokompromitovaného pacienta po očkování polysacharidovou pneumokokovou vakcínou a jednoho dítěte po očkování proti *Haemophilus influenzae* typu b. Je žádoucí pokračovat ve vakcinaci a rozšiřovat očkování proti neuroinfekcím, zejména proti pneumokokům, meningokokům, klíšťové encefalitidě a viru varicella zoster.

Literatura

1. Beneš J. Infekční lékařství. 1. vyd. Praha: Galén; 2009.
2. Beran J, Havlík J, a kol. Lexikon očkování. Praha: Maxdorf; 2008.
3. Yung CF, Andrews N, Bukasa A, Brown KE, Ramsay M. Mumps complications and effects of mumps vaccination, England and Wales, 2002–2006. Emerg Infect Dis. 2011;17(4):661–7.

4. Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper-recommendations. *Vaccine*. 2011;29(48):8769-70.
5. Akins PT, Belko J, Uyeki TM, Axelrod Y, Lee KK, Silverthorn J. H1N1 encephalitis with malignant edema and review of neurologic complications from influenza. *Neurocrit Care*. 2010;13(3):396-406.
6. Křížová P, Vacková Z, Musílek M, Kozáková J. Invazivní meningokokové onemocnění v České republice – analýza epidemiologické situace a doporučení k vakcinační strategii. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2013;62(4):138-47.
7. Castellan RL, Lee M, Hasbun R. Epidemiology of bacterial meningitis in the USA from 1997 to 2010: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(9):813-9.
8. Džupová O, Polívková S, Smíšková D, Beneš J. Epidemiologické, klinické a laboratorní charakteristiky purulentní meningitidy u dospělých pacientů. *Klin Mikrobiol Inf Lek*. 2010;16(2):58-63.
9. Pellegrino P, Carnovale C, Perrone V, Salvati D, Gentili M, Brusadelli T, et al. Epidemiological analysis on two decades of hospitalisations for meningitis in the United States. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(9):1519-24.
10. McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B, van de Beek D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet*. 2012;380(9854):1703-11.
11. Kozáková J, Šebestová H, Křížová P. Invazivní pneumokoková onemocnění v České republice v roce 2013. *Zprávy CEM (SZÚ, Praha)*. 2014;23(3):89-97.
12. Doporučení Česká vakcinologická společnost. Dostupné z: <http://www.vakcinace.eu/doporuzeni-a-stanoviska>.
13. Schlech WF, Ward JI, Band JD, Hightower A, Fraser DW, Broome CV. Bacterial meningitis in the United States, 1978 through 1981. The National Bacterial Meningitis Surveillance Study. *JAMA*. 1985;253(12):1749-54.
14. Kriz P, Lebedova V, Benes C. Large decrease in incidence of invasive Haemophilus influenzae b disease following introduction of routine vaccination in the Czech Republic. *Euro Surveill*. 2005;10(7):E050728.4.
15. Lebedová V, Beneš Č, Křížová P. Závažná onemocnění způsobená Haemophilus influenzae v České republice v období 2009–2013. *Zprávy CEM (SZÚ, Praha)*. 2014;5(5):170-4.
16. Měchurová A, Vlk R, Unzeitig V. Doporučený postup při screeningu a léčbě streptokoků skupiny B v těhotenství. *Česká Gynekol*. 2004;69(5):421-2.
17. Šimetka O, Pětroš M, Podešvová H. Prevence časně formy onemocnění novorozenců streptokoků skupiny B: neonatální outcome po zavedení doporučeného postupu. *Česká Gynekol*. 2010;75(1):41-6.
18. Kříž B, Kott I, Daniel M, Vráblík T, Beneš Č. Vliv klimatických změn na výskyt onemocnění klíšťovou encefalitidou v letech 1982–2011 v České republice. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2015;64(1):24-32.
19. Vybrané infekční nemoci v ČR v letech 2005–2014 – relativně, SZÚ. Dostupné z: <http://www.szu.cz/publikace/data/vybrane-infekcni-nemoci-v-cr-v-letech-2003-2012-relativne>
20. Amicizia D, Domnich A, Panatto D, Lai PL, Cristina ML, Avio U, et al. Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in Europe and its prevention by available vaccines. *Hum Vaccines Immunother*. 2013;9(5):1163-71.
21. Zavadská D, Anca I, André F, Bakir M, Chlíbek R, Čížman M, et al. Recommendations for tick-borne encephalitis vaccination from the Central European Vaccination Awareness Group (CEVAG). *Hum Vaccines Immunother*. 2013;9(2):362–74.
22. Science M, MacGregor D, Richardson SE, Mahant S, Tran D, Bitnun A. Central nervous system complications of varicella-zoster virus. *J Pediatr*. 2014;165(4):779-85.
23. Chiang F, Panyaping T, Tedesqui G, Sossa D, Costa Leite C, Castillo M. Varicella zoster CNS vascular complications. A report of four cases and literature review. *Neuroradiol J*. 2014;27(3):327-33.
24. Limberková R, Lexová P. Výsledky genotypizace, laboratorní diagnostika a epidemiologie viru příušnic cirkulujícího v České republice v roce 2012. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2014;63(1):36-42.
25. Petroušová L, Rožnovský L, Mrázek J, Kloudová A. Akutní encefalitida vyvolaná virem chřipky B – kazuistika. *Cesk Slov Neurol N*. 2013;109(4):515-7.

MUDr. Lenka Petroušová
 Klinika infekčního lékařství FN Ostrava
 17. listopadu 1790
 708 52 Ostrava-Poruba
 e-mail: lenka.petrousova@fno.cz

Očkovanie pacienta s imunitne podmieneným ochorením v praxi praktického lekára: pacient s autoimunitou

Vaccination of patient with immune mediated diseases in the general practice: patient with autoimmunity

doc. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, Dott.Ric.¹, prof. MUDr. Peter Bánovčín, CSc.¹,
MUDr. Ingrid Urbančíková, PhD., MPH²

¹Klinika detí a dorastu, Centrum na očkovanie rizikových detí a dorastu, Univerzita Komenského v Bratislave,
Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzitná nemocnica, Martin, Slovensko

²Klinika detí a dorastu, Centrum na očkovanie detí s komplikáciami a kontraindikáciami očkovania,
Lekárska fakulta UPJŠ, Detská fakultná nemocnica, Košice

Súhrn:

Autoimunitné ochorenia predstavujú špecifickú skupinu vo vzťahu k očkovaniu. Vzťah medzi očkovaním, adjuvanciami a indukciou autoimunity je neustále predmetom výskumu, hoci štúdie nepotvrdili, že by očkovanie viedlo vo všeobecnosti k vzniku alebo zhoršeniu už existujúceho autoimunitného ochorenia. Na druhej strane je zrejme, že veľmi malá časť populácie s genetickou predispozíciou je v riziku indukcie autoimunity, ale aj v tomto prípade očkovanie zohráva len čiastočnú úlohu v kombinácii s inými faktormi vonkajšieho ako aj vnútorného prostredia. Autoimunitné ochorenia a reakcie vznikajúce v nadväznosti na expozíciu rôznym adjuvanciam (environmentálnym, mikrobiálnym, vakcinálnym) dostali spoločné pomenovanie ASIA syndróm (autoimunitný zápalový syndróm indukovaný adjuvanciami), pričom boli navrhnuté aj diagnostické kritériá pre tento syndróm. Už dnes je zrejme, že najmä v detskej populácii však bude nevyhnutné zrealizovať ďalšie štúdie a modifikovať navrhnuté diagnostické kritériá. U pacientov s autoimunitnými ochoreniami je potrebný vysoko individuálny prístup pri očkovaní a zváženie pomeru úžitku a rizika očkovania. Na druhej strane je očkovanie vybranými vakcínami súčasťou komplexného manažmentu pacientov s reumatickými a autoimunitnými ochoreniami. V prípade očkovania pacientov s autoimunitou sa odporúča ho zrealizovať v čase stabilizácie základného ochorenia. Nemenej dôležité je brať do úvahy aj dávku a druh podávanej liečby, ktorá môže ovplyvňovať tak možnosť očkovania predovšetkým živými vakcínami, ako aj oslabovať postvakcinačnú imunitnú odpoveď. Vo všeobecnosti sa odporúča očkovanie proti chrípke a invazívnym pneumokokovým ochoreniam, u pacientov s diabetes mellitus aj očkovanie proti hepatitíde B a u pacientov so systémovým lupusom očkovanie proti ľudským papilomavírusom. Inaktivované vakcíny môžu byť aplikované aj počas imunosupresívnej liečby. U pacientov s imunosupresívnou liečbou je vo všeobecnosti neodporúčané očkovanie živými atenuovanými vakcínami, hoci pri zvážení benefitu a rizika a pri zhodnotení dávky imunosupresívnej liečby môže byť aj toto očkovanie realizované. Potrebné sú ďalšie štúdie komplexne hodnotiace vzťah medzi očkovaním a indukciou autoimunity, pričom cieľom výskumu je nielen vývoj bezpečných a efektívnych adjuvancií a vakcín, ale aj identifikácia možných markerov pre selekciu rizikových pacientov s následným možným uplatnením individuálnych očkovacích postupov.

Kľúčové slová: adjuvanciá, autoimunita, ASIA syndróm, genetická predispozícia, očkovanie

Summary:

Autoimmune diseases represent a specific group of disorders in relationship to vaccination. The relationship among vaccination, adjuvants and autoimmunity induction is still under research and investigation, although the studies did not confirm till today that vaccination in general leads to the induction or worsening of already existing autoimmune disease. On the other hand, it is evident, that very small proportion of population with genetic predisposition is at risk of autoimmunity induction, however, even in these cases, vaccination plays only a partial role in combination and interaction with other factors of external and internal environment. Autoimmune diseases and reactions induced by different adjuvants (environmental, microbial, vaccine) have been named "ASIA syndrome" (autoimmune inflammatory syndrome induced by adjuvants) and diagnostic criteria have been already proposed. It is evident today that, especially in children, it is necessary to perform further studies and trials and modify the proposed diagnostic criteria. In patients with autoimmune diseases, a highly individual approach in vaccination is recommended, with rigorous evaluation of the risk/benefit ratio. On the other hand, vaccination with selected vaccines is a part of complex management of these patients. When vaccinating patients with autoimmune issues, it is recommended to perform the vaccine application during stable phases of the disease. Moreover, the kind and dose of applied therapy should

be taken into account, due to potential influence on post-vaccination immune response and due to potential limitations for the application of live attenuated vaccines. In general, in these patients it is recommended to vaccinate against influenza and pneumococcal invasive diseases, in patients with diabetes mellitus against hepatitis B as well and in patients with systemic lupus erythematosus vaccination against human papillomaviruses is indicated on top of that. Inactivated vaccines could be applied during immunosuppressive therapy as well. In patients with immunosuppressants, the vaccination with live attenuated vaccines is not recommended, although after the evaluation of risk/benefit ratio and after the assessment of the immunosuppressive therapy dose, even these vaccines could be applied in selected cases. It is necessary to perform further studies evaluating the relationship between vaccination and autoimmunity induction with the aim to develop new effective and safer adjuvants. Another goal of research is the identification of potential marker for selection of the patients with the risk of autoimmunity induction with the subsequent highly personal approach in vaccination.

Keywords: adjuvants, autoimmunity, ASIA syndrome, genetic predisposition, vaccination

Vakcinologie 2015;9(4):189–200

Autoimunita a autoimunitné choroby

Jednou zo základných vlastností správne fungujúceho imunitného systému je schopnosť rozlišovať medzi vlastnými a cudzími antigénmi. V prípade, že imunitný systém prestane identifikovať vlastné antigény a štruktúry ako vlastné a začne proti nim reagovať, dochádza k rozvoju procesov **autoimunity**. Samotná autoimunita má aj svoje fyziologické funkcie a existuje prirodzene v kontexte normálnej imunitnej reaktivity. Práve „fyziologická“ autoimunita má zásadný význam v udržiavaní homeostázy v organizme. Umožňuje neutralizáciu a odstraňovanie fyziologických autoantigénov (napr. staré, poškodené bunky, infikované bunky, metabolické produkty a pod.) a podieľa sa na regulácii aktivity autoreaktívnych lymfocytov. Pri patologickej autoimunitě dochádza však k imunitnej reaktivite aj voči zdravým a nepoškodeným bunkám a tkanivám s ich následným poškodením. Medzi patologickou a fyziologickou autoimunitou existujú skôr kvantitatívne ako kvalitatívne rozdiely. Titre autoprotilátok sú za fyziologických okolností nižšie, ich afinita ako aj špecificita voči autoantigénom je nižšia a dominantne sú IgM izotypu. Pri patologickej autoimunitě sú titry autoprotilátok vyššie, majú vysokú afinitu ako aj špecificitu voči cieľovým antigénom a sú tvorené najmä izotypom IgG. Kľúčovým okamihom je prelomenie autotolerancie a prechod z fyziologickej do patologickej autoimunity, ktorého dôsledkom je vznik autoimunitného (autoagresívneho) ochorenia. Rozoznávame jednak *orgánovo špecifické autoimunitné ochorenia* (napr. autoimunitné tyreopatie, diabetes mellitus 1. typu, perniciózna anémia), *orgánovo lokalizované formy*, pri ktorých sú prejavy lokalizované na konkrétny orgán či orgánový systém, avšak autoprotilátky

sú orgánovo nešpecifické (napr. Crohnova choroba, celiakia), a *systémové autoimunitné ochorenia* (klasické reumatické ochorenia, ako napr. reumatoidná artritída, systémový lupus erythematosus) (1).

Samotné autoimunitné ochorenie má niekoľko fáz svojho vývoja (**obr. 1**). Podobne ako aj iné imunitne podmienené ochorenia, aj pri vzniku autoimunity je dôležitá genetická predispozícia modifikovaná faktormi vonkajšieho (napr. infekcie, toxíny, polutanty) a vnútorného (napr. hormóny) prostredia. Dedičnosť autoimunitných ochorení je polygénová a nemenej dôležité sú aj epigenetické vplyvy. Aj z toho dôvodu nie je možné identifikovať jeden

samostatný gén, ktorý by bol zodpovedný za vznik väčšiny autoimunitných ochorení. Výnimkou je tzv. **APECED syndróm** (autoimunitný polyglandulárny syndróm I. typu), ktorý vzniká na základe mutácie v géne *AIRE* (autoimunitný regulátor), avšak ide o jedno z mála monogénne podmienených autoimunitných ochorení. Iným príkladom je **syndróm IPEX** (mutácia génu pre transkripčný faktor FoxP3) a **autoimunitné lymfoproliferatívne syndrómy** (mutácie v génoch pre apoptózu) (2).

U geneticky vnímavého (predisponovaného) jedinca dôjde za istých okolností na základe rôznych vplyvov k rozvoju predklinickej formy autoimunity – tzv.



Obr. 1 Fázy vývoja autoimunitných ochorení (voľne podľa 1)

autoimunitný laboratórny syndróm, pri ktorom nachádzame pozitívitu rôznych orgánovo-špecifických aj nešpecifických autoprotilátok bez klinických prejavov ochorenia. Prechodnú tvorbu autoprotilátok možno zaznamenať aj po niektorých infekciách či očkovaní, pričom je dočasná a nevedie obvykle ku klinickým prejavom autoimunity. V prípade autoimunitného ochorenia však následne dochádza k zvyšovaniu špecificity autoprotilátok, k vzostupu ich koncentrácie, pričom ochorenie progreduje (*fáza propagácie*). Do istého okamihu je tento proces ešte regulovaný a do istej miery spomaľovaný imunitným systémom (*fáza regulácie*). Následne dôjde na základe rôznych mechanizmov (napr. odstránenie vyvolávajúceho podnetu, pôsobenie regulačných vlastností imunitného systému) buď k odzneniu autoimunity (napr. prechodná autoreaktivita po niektorých infekciách), alebo naopak ochorenie progreduje do klinicky manifestnej autoimunity s postupným poškodením orgánov a tkanív (1).

Očkovanie a indukcia autoimunity

Incidencia autoimunitných chorôb v ostatných rokoch významne stúpa. V súčasnosti trpí na nejakú formu autoimunity približne 7–9 % európskej populácie (3). Tento nárast je vysvetľovaný predovšetkým na základe *komplexných interakcií medzi génmí a faktormi z prostredia*. K rozvoju autoimunity samotná genetická predispozícia nestačí, je potrebný potenciačný vplyv rôznych faktorov z vonkajšieho a/alebo vnútorného prostredia. Aj napriek tomu, že pozorujeme nárast niektorých autoimunitných ochorení, počet jedincov postihnutých klasickými reumatickými ochoreniami je stále nízky v porovnaní s inými nozologickými jednotkami. Vysvetlením by mohla byť práve potrebná genetická predispozícia ako základná podmienka vzniku autoimunity. Na základe toho zároveň možno predpokladať, že reálny výskyt autoimunitných fenoménov indukovaných adjuvanciami, napr. po očkovaní, je v skutočnosti nízky, ale určitú asociáciu nemožno úplne odmietať. Okrem toho je potrebné rozlišovať medzi **autoimunitnou reakciou a autoimunitnou chorobou**. Pri reakcii, ktorá sa môže vyskytovať tak po prirodzených infekciách ako aj po aplikácii vakcín, pozorujeme iba prechodnú tvorbu autoprotilátok (prípadne rozvoj autoreaktívnych lymfocytov), ktorá však postupne odznie a nevyvoláva klinické prejavy. V prípade autoimunitnej choroby

titre protilátok alebo autoagresivita lymfocytov pretrvávajú, u jedinca dochádza k rozvoju klinických prejavov v rôznom časovom intervale od vyvolávajúceho podnetu. Už tu si treba uvedomiť, že počet antigénov vo vakcínach je v porovnaní s počtom antigénov mikroorganizmov pri prirodzenej infekcii oveľa menší, a preto aj potenciál vyvolať autoimunitu je v prípade prirodzených infekcií oveľa vyšší ako po očkovaní (4, 5). Navyše niektoré infekcie a ich komplikácie predstavujú významnú príčinu morbidít ako aj mortality pacientov s autoimunitnými chorobami (6). Akokoľvek, z pohľadu možnej indukcie autoimunity sa rizikovejšie zdajú byť rôzne adjuvancie používané vo vakcínach (napr. soli hliníka).

Adjuvanciá a indukcia autoimunity

Adjuvanciá (lat. *adjuvare* – pomáhať) sú látky organického alebo anorganického pôvodu so schopnosťou potencovať imunitnú odpoveď na súčasne podaný antigén. Vo všeobecnosti možno povedať, že ich úlohou je modifikovať a modulovať imunitnú reaktivitu v smere žiaducej imunitnej odpovede. Ich použitie je žiaduce najmä vtedy, ak je imunitná odpoveď na aplikovaný antigén vo vakcínach nedostatočná a krátkotrvajúca. Koadministráciou daného antigénu s adjuvanciou dochádza k akcentácii postvakcinačnej imunitnej odpovede, zlepšeniu a zefektívneniu imunitnej pamäte, zníženiu dávky konkrétneho antigénu či počtu potrebných dávok danej vakcíny. Imunitná odpoveď po očkovaní s použitím adjuvancia je silnejšia, diverznejšia (širšia), skoršia a zároveň dlhotrvajúcejšia. Na používané adjuvancie v súčasnosti sú kladené vysoké a prísne nároky nielen z hľadiska účinnosti, ale predovšetkým bezpečnosti. Ich použitie môže popri zefektívnení nadobudnutej postvakcinačnej imunity viesť aj k zvýšeniu reaktogenity vakcín a objaveniu sa vedľajších príhod najmä v zmysle lokálnych reakcií (4).

V priebehu vývoja vakcín sa vo výskume objavovali mnohé látky s adjuvantným účinkom, avšak do reálneho klinického použitia sa na základe akceptovateľného pomeru benefitu/rizika dostalo len niekoľko z nich. Medzi najdlhšie používané adjuvancie vo vakcínach patria **soli hliníka** – *hydroxid hlinitý* (presnejšie kryštalický oxyhydroxid hliníka) a *fosforečnan hlinitý* (presnejšie amorfný hydroxyfosfát hlinitý). Z hľadiska ich vlastností je dôležitý veľký povrch molekuly, na ktorú je následne možné naviazať dostatočné množstvo

daného antigénu. V priebehu rokov sa uvažovalo o viacerých mechanizmoch adjuvantného účinku hliníka. Prvým bol **depotný mechanizmus**, ktorý predpokladal, že adsorpciou antigénu na vo vode nerozpustné soli hliníka je možné dosiahnuť dlhšie zotrvanie antigénu v mieste aplikácie s následným pomalým uvoľňovaním a dlhotrvajúcou aktiváciou buniek imunitného systému. Následne sa vypracovala koncepcia **fagocytárneho mechanizmu**, ktorá predpokladala, že adsorpciou na soli hliníka získava antigén takú formu, ktorá je následne lepšie pohltaná špecifickými bunkami imunitného systému s antigén-prezentujúcou funkciou – makrofágmi a dendritickými bunkami (4, 7, 8). Poslednou teóriou, ktorá nadviazala do istej miery na fagocytárny mechanizmus, bol **mechanizmus indukcie zápalu** v mieste aplikácie vakcíny. Práve tento posledný mechanizmus sa javí byť ako najpravdepodobnejší z hľadiska vysvetlenia adjuvantného účinku solí hliníka (9).

Samotná indukcia postvakcinačnej imunity pozostáva z dvoch fáz, ktoré sa dejú sekvenčne a na rôznych miestach organizmu. Hneď v úvode dochádza k reakcii vrodenej nešpecifickej imunity s rozvojom lokálnej zápalovej reakcie. Na základe štúdií boli identifikované jednotlivé faktory indukujúce túto reakciu. Z buniek v mieste aplikácie vakcíny s obsahom solí hliníka sa jednak uvoľní kyselina močová, ktorá v medzibunkovom priestore kryštalizuje. V tejto podobe predstavuje tzv. signál nebezpečenstva – alarmín (*danger-associated molecular pattern*, DAMP), ktorý je rozpoznávaný receptorom označeným ako NLRP3 (kryopyrín), ktorý následne indukuje vznik tzv. inflamazómu. Ten aktivuje vznik funkčných prozápalových molekúl, ako napr. interleukínu 1 či 18, ktoré následne po uvoľnení z bunky vedú k rozvoju lokálnej zápalovej reakcie s pritiahnutím viacerých druhov buniek, ako napr. dendritických buniek (**obr. 2**) (7, 9, 10). Iným možným induktorom reakcií nešpecifickej imunity môže byť DNA uvoľnená z poškodených buniek v mieste aplikácie vakcíny, ktorá následne vedie k aktivácii T- a B-lymfocytov iným, od NLRP3 nezávislým mechanizmom (11), alebo aj ďalšie mechanizmy rozvoja imunitnej reakcie v mieste aplikácie vakcíny (7). Toto „prebudenie“ imunitného systému následne vedie k indukcii špecifickej imunitnej odpovede na úrovni T- a B-lymfocytov, pričom premostujúcim článkom sú práve dendritické bunky. Táto



Obr. 2 Schematické znázornenie indukcie zápalovej odpovede v mieste aplikácie vakcíny s obsahom hlinitých solí (voľne podľa 9)

časť imunitnej odpovede sa deje v regionálnych lymfatických uzlinách a nastupuje za dni až týždne po aplikácii adjuvancia. Za objav a charakterizáciu funkcie dendritických buniek v imunitnom systéme bola v roku 2011 udelená Nobelova cena *Ralphovi M. Steinmanovi*. Tento objav významne prispel aj k pochopeniu komplexnosti mechanizmov postvakcinačnej imunitnej odpovede. Postupné odhaľovanie mechanizmov účinkov hlinitých solí vedie k lepšiemu chápaniu vzniku postvakcinačnej imunity. Tieto nové poznatky však určite nie sú dôvodom na znepokojovanie. Práve naopak, odhaľovanie mechanizmov účinku dáva ideálne predpoklady pre vznik nových účinnejších, bezpečnejších a lepšie charakterizovaných adjuvancií a adjuvantných systémov (7).

ASIA syndróm

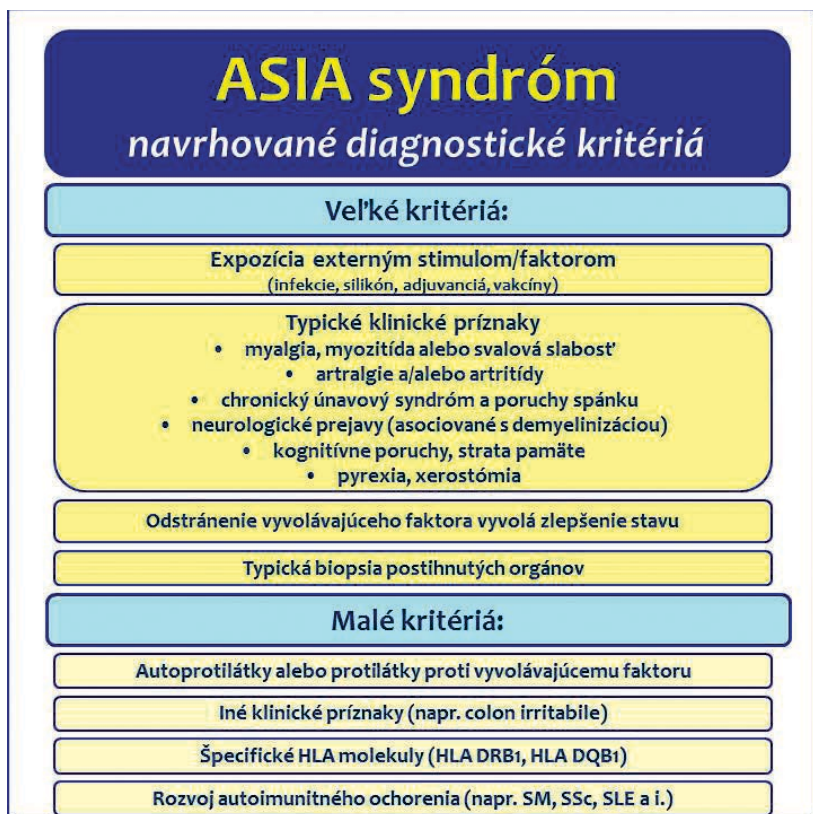
Vo všeobecnosti možno povedať, že väčšina pacientov s rôznymi formami autoimunitných ochorení profituje z očkovania konkrétnymi vakcínami, hoci očkovanie môže prinášať aj isté riziko zhoršenia priebehu základného ochorenia. Samotný vzťah očkovania k indukcii autoimunity je v ostatnom čase diskutovaný. Nedávno bola

vypracovaná koncepcia tzv. **ASIA syndrómu** (*Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants*) – autoimunitný zápalový syndróm indukovaný adjuvanciami (12). Uvedený syndróm predstavuje heterogénnu skupinu stavov a ochorení, ktorých spája vznik zápalového autoimunitného procesu vyvolaného adjuvanciami rôzneho charakteru, pričom za adjuvans sa považuje akákoľvek anorganická či organická látka schopná urýchliť, predĺžiť alebo zosilniť antigén-spezifickú imunitnú odpoveď, ako napr. silikón, tetrametylpentadekán, prístán, soli hliníka či rôzne komponenty a produkty mikroorganizmov. Pôvodne bolo pod tento názov zahrnutých päť klinických situácií: **silikonóza, syndróm Perzského zálivu, syndróm z chorej budovy, makrofágová myofascitída a postvakcinačné autoimunitné reakcie** (13). Postupne sa v odbornej literatúre uvádzajú ďalšie klinické stavy a choroby, pri ktorých možno predpokladať podobný mechanizmus vzniku (syndróm primárneho ovariálneho zlyhania, niektoré formy chronického únavového syndrómu) (14–17). Na zaradenie pacienta do skupiny ASIA syndrómu bolo navrhnuté používať veľké a malé diagnostické kritériá (**tab. 1**),

príčom spoločnými príznakmi sú najmä myalgie, myozitída, artralgie, neurologické prejavy, horúčka, únava či kognitívne poruchy. Využitelnosť niektorých kritérií je však v klinickej praxi diskutabilná, pretože sú prítomné temer v celej populácii, ako napríklad expozícia externým stimulom v prípade infekčných patogénov alebo zlepšenie klinického stavu po odstránení vyvolávajúceho faktora. V detskom veku je zároveň nevyhnutné tieto diagnostické kritériá modifikovať (18).

Proces vývoja, klinických prejavov a komplikácií autoimunitného ochorenia môže trvať mnoho rokov až desaťročí. Očkovanie aplikované v priebehu tohto procesu v prípade následnej manifestácie autoimunity môže byť neskôr nesprávne označené v príčinnej súvislosti s daným chorobným stavom (kauzalita verus koincidencia). Je zrejmé, že u malej časti jedincov na základe špecifických variácií v genetickej informácii môže dôjsť po podaní vakcín, rovnako ako aj po iných podnetoch, k systémovej autoimunitnej odpovedi, hoci celkový počet takýchto jedincov je v celospoločenskom kontexte veľmi malý. Na základe niekoľkých štúdií boli niektoré z týchto genetických variácií detekované v súvislosti s vybranými nozologickými jednotkami, ako napr. makrofágová myofascitída po použití vakcín s obsahom hlinitých solí u jedincov s HLA-DRB1*01 (19) alebo narkolepsia po očkovaní proti pandemickej chrípke H1N1 u jedincov s HLA-DQB1*0602 (20,21). Aj samotní autori koncepcie ASIA syndrómu však uzatvárajú, že *genetická predispozícia je oveľa významnejším faktorom ako samotná konkrétna aplikovaná substancia* (adjuvancium) (13).

Modifikujúci vplyv genetickej predispozície bol pozorovaný aj v niektorých animálnych štúdiách (22). Animálne štúdie síce na jednej strane poskytujú cenné informácie poodhaľujúce jednotlivé aspekty účinku zložiek vakcín, ktoré nie je možné z rôznych dôvodov skúmať u ľudí. Na druhej strane je potrebné pamätať na viaceré obmedzenia aproximácie výsledkov animálnych štúdií (často len na veľmi malom počte zvierat) na ľudskú medicínu, či už v pozitívnom ako aj negatívnom význame, a v žiadnom prípade nemôžu výsledky izolovaných animálnych experimentov viesť k radikálnemu odmietaniu jedného z najvýznamnejších a najúčinnnejších prostriedkov modernej imunológie a medicíny – očkovania.



Tab. 1 Navrhované kritériá pre ASIA syndróm (podľa 13)

Vakcína	autoimunitné alebo imunitne-podmienené ochorenie
Vírusová hepatitída B	polyneuropatia, Guillain-Barrého syndróm, akútna diseminovaná encefalomyelitída (ADEM), sclerosis multiplex, transverzálna myelitída, myastenia gravis, uveitída, Henoch-Schönleinova purpura, polyarteriitidis nodosa, erythema nodosum, pemphigus, imúnna trombocytopenická purpura, reaktívna artritída, reumatoidná artritída, SLE, nešpecifikované ochorenie spojiva
Vírusová hepatitída A	Henoch-Schönleinova purpura, imúnna trombocytopenická purpura
DiTePer	optická neuritída, Guillain-Barrého syndróm, SLE
Chríпка	Guillain-Barrého syndróm, akútna diseminovaná encefalomyelitída, narkolepsia, SLE, reumatoidná artritída, vaskulitída, reaktívna artritída
MMR	imúnna trombocytopenická purpura, Henoch-Schönleinova purpura, akútna diseminovaná encefalomyelitída
Mumps	Guillain-Barrého syndróm, diabetes mellitus 1. typu
Besnota	Guillain-Barrého syndróm, polyneuritída, akútna diseminovaná encefalomyelitída
HPV	SLE, reumatoidná artritída, zmiešané choroby spojiva, Sjögrenov syndróm, systémová skleróza, dermatomyozitída, vaskulitída, akútna diseminovaná encefalomyelitída, syndróm primárneho zlahynia ovárií, sekundárna amenorea
Hib	diabetes mellitus 1. typu
Pneumokoky, meningokoky	Henoch-Schönleinova purpura

Tab. 2 Autoimunitné ochorenia a vedľajšie príhody pozorované po aplikácii vybraných vakcín (upravené podľa 13 a 17)
 Legenda: DiTePer – vakcína proti diftérii, tetanu a pertusis; Hib – Haemophilus influenzae typ b; HPV – ľudské papilomavírusy; MMR – vakcína proti mumpsu, morbilám a rubeole; SLE – systémový lupus erythematoses.

Na druhej strane je potrebné uviesť, že vo veľmi malej skupine jedincov sa môže očkovanie vybranými vakcínami spolupodieľať na vzniku autoimunity. Je zrejme, že autoimunitné ochorenia majú multifaktoriálny pôvod a v malej skupine geneticky predisponovaných jedincov môže dôjsť po očkovaní či už k indukcií vzniku samotného autoimunitného ochorenia alebo k zhoršeniu už existujúceho ochorenia. Zaujímavým príkladom je asociácia niektorých génových polymorfizmov, a to najmä v génoch pre molekuly participujúce na procesoch prezentácie antigénov, s niektorými autoimunitnými postvakcinačnými fenoménmi.

Aplikácia vakcín s obsahom alebo bez obsahu adjuvancií môže mať vo vzťahu k autoimunitnému procesu a chorobám niekoľko rovín (4, 18, 23, 24):

1. *Vakcína s adjuvanciom/bez adjuvancia ako faktor vyvolávajúci vznik samotného autoimunitného ochorenia:* táto možnosť na základe súčasných poznatkov pravdepodobne platí len pre veľmi malú časť populácie, ktorá nesie vysoké genetické riziko rozvoja autoimunitného ochorenia, pričom aj v týchto prípadoch je vakcína pravdepodobne len jedným článkom v mozaike iných príčin vzniku ochorenia. Štúdie však vo všeobecnosti nepreukázali, že by očkovanie viedlo v populácii k signifikantnému nárastu autoimunitných ochorení (25, 26).

2. *Vakcína ako príčina klinickej manifestácie, prípadne zhoršenia priebehu autoimunitného ochorenia:* väčšina prípadov vzniku autoimunitného ochorenia v rôznom časovom intervale po aplikácii vakcín bude pravdepodobne patriť do tejto kategórie. Vakcína bola podaná v čase, keď už bol autoimunitný proces prítomný.

3. *Vakcína ako možný protektívny faktor rozvoja či zhoršenia autoimunitného ochorenia:* napr. efekt BCG vakcíny na progresiu sclerosis multiplex (27).

4. *Vakcína ako možný nástroj prevencie infekčných ochorení a komplikácií,* ktoré majú závažný vplyv na priebeh samotného autoimunitného ochorenia.

V súčasnosti existujú rôzne literárne údaje ohľadom novej asociácie rôznych autoimunitných ochorení s jednotlivými vakcínami (tab. 2). Vo väčšine prípadov však ide o jednotlivé kazuistiky alebo kazuistické série. Aj to podčiarkuje genetický podklad týchto príhod, ktoré sa v realite týkajú len veľmi malej časti populácie. Na základe súčasných vedomostí do skupiny

autoimunitných reakcií asociovaných s očkovaním konkrétnou vakcínou patria:

- **Guillainov-Barrého syndróm** po očkovaní proti *prasacej chrípke A (H1N1)*,
- **imúna trombocytopenická purpura** po očkovaní *MMR vakcínou*,
- **perimyokarditída** po očkovaní proti *varicеле*.

V prípade diskutovanej súvislosti medzi očkovaním proti hepatitíde B a sclerosis multiplex nebola táto súvislosť presvedčivo dokázaná. V prípade diabetes mellitus 1. typu, charakterizovaného rôznymi asociovanými komorbiditami (28, 29), a očkovaním bola príčinná súvislosť vylúčená (30, 31). Vo všeobecnosti však štúdie zásadne nepreukázali zvýšené riziko rozvoja jednotlivých autoimunitných ochorení po očkovaní rôznymi vakcínami (napr. štúdie s HPV vakcínami). Viacerí autori ukázali, že tvorba autoprotilátok po očkovaní je prechodná a nevedie k rozvoju klinických prejavov autoimunitného ochorenia (32).

Očkovanie pacientov s autoimunitou

Očkovanie pacientov s autoimunitnými ochoreniami predstavuje jednu z najdiskutovanejších tém súčasnej vakcinológie, a to predovšetkým z pohľadu možnej indukcie samotnej autoimunity u predisponovaných jedincov či zhoršenia priebehu už existujúceho ochorenia. Pred samotnou aplikáciou konkrétnej vakcíny je nevyhnutné vyhodnotiť a zvážiť nasledovné fakty (4, 33):

- riziko danej konkrétnej infekcie u autoimunitného ochorenia,
- morbiditu a mortalitu danej infekcie u týchto pacientov,
- imunogenitu danej vakcíny v kontexte daného ochorenia,
- bezpečnosť danej vakcíny v tejto skupine pacientov,
- aplikovanú terapiu a jej vplyv na očkovanie.

Vzhľadom na široké spektrum rôznych autoimunitných ochorení, v prípade konkrétnej choroby môžu existovať vo vzťahu k očkovaniu špecifické odporúčania. V nasledujúcom prehľade sa zameriame predovšetkým na pacientov s reumatickými ochoreniami. U pacientov s orgánovo špecifickými či orgánovo limitovanými formami autoimunitných ochorení (diabetes mellitus, tyreopatie, nešpecifické črevné zápal) sa očkovanie nelíši od bežnej populácie, hoci v prípade akútnej dekompenzácie ochorenia je vhodné očkovanie odložiť (4, 34). Vo všeobecnosti

sa však očkovanie pacientov s reumatickými ochoreniami riadi niekoľkými pravidlami a zásadami (4, 18, 33, 35).

1. Očkovanie sa odporúča realizovať počas stabilizovaného štádia autoimunitného ochorenia, pričom pri niektorých ochoreniach (napr. sclerosis multiplex) je vhodné odložiť očkovanie aj pri subklinickom priebehu ochorenia (36). Na druhej strane viaceré štúdie ukázali, že očkovanie vo všeobecnosti nezhoršuje priebeh už existujúceho ochorenia a nevedie paušálne k jeho exacerbácii či zrýchleniu klinického priebehu (6, 37).

2. Samotná pozitívita autoprotilátok bez klinických prejavov ochorenia (tzv. autoimunitný laboratórny syndróm) **nepredstavuje kontraindikáciu** pre očkovanie živými aj neživými vakcínami, avšak v prípade týchto pacientov je potrebná kontrola klinického stavu v pravidelných intervaloch po realizácii očkovania (16).

3. Neživé vakcíny nie sú kontraindikované pri autoimunitných ochoreniach, pričom aj počas imunosupresívnej liečby je očkovanie možné obvykle realizovať. Otázne ostávajú stupeň a efektívnosť dosiahnutej postvakcinačnej ochrany, hoci viaceré štúdie ukázali dostatočnú imunogenitu neživých vakcín aj v tejto skupine pacientov (37).

4. Imunointervenčná liečba (imunosupresíva, kortikosteroidy, biologická liečba) má v závislosti od dávky a druhu použitého lieku zásadné obmedzenia k očkovaniu, a to jednak z hľadiska možnosti jeho realizácie (živé atenuované vakcíny sú kontraindikované počas biologickú liečbu alebo pri vysokodávkovú imunosupresívnej liečbe), efektu dosiahnutej imunitnej odpovede alebo nutnosti modifikácie schémy očkovania (napr. prídanie booster dávky s cieľom zabezpečenia dostatočnej ochrany očkovaného jedinca). Očkovanie neživými vakcínami je možné realizovať aj počas liečby chorobu modifikujúcimi antireumatikami (DMARDs) či inhibítormi TNF- α , ale v prípade liečby monoklonálnou protilátkou proti CD20 molekule na B-lymfocytoch – rituximabom by malo byť realizované optimálne pred jej začiatkom (24). Vo všeobecnosti, v prípade perspektívy začatia akejkoľvek biologickú liečby je vhodné najskôr prehodnotiť očkovací status jedinca a zvážiť doplnenie niektorých očkovaní. Viac sa tejto problematike bude venovať 4. diel série článkov.

5. V prípade niektorých infekčných ochorení je očkovanie proti nim súčasťou

správneho manažmentu pacientov s reumatickými a inými autoimunitnými ochoreniami. Viaceré faktory zvyšujú riziko infekčných komplikácií v tejto skupine pacientov s následným *circulus vitiosus* (obrázok 3), pričom očkovanie je možným prostriedkom prerušenia tohto procesu. Pacienti trpiaci na reumatické ochorenia majú napríklad zvýšené riziko pre vznik chrípky, pneumokokových invazívnych infekcií alebo herpes zoster (38). Pacienti trpiaci na systémový lupus erythematoses sú významne rizikovejší z hľadiska vzniku perzistujúcej HPV infekcie a jej neskorých následkov (39). Pacienti majú zároveň zvýšené riziko závažnejšieho priebehu hepatitídy B, varicely a osýpok (40). Očkovanie proti infekčným ochoreniam je preto odporúčané aj týmto pacientom, pričom očkovanie neživými inaktivovanými vakcínami je možné aj počas imunosupresívnej liečby (hoci v prípade kombinovanej imunosupresie nemusí byť dosiahnutá optimálna ochrana). V prípade živých atenuovaných vakcín sa ich aplikácia u pacientov s reumatickými ochoreniami počas liečby vo všeobecnosti neodporúča, avšak v prípade zváženia pomeru benefitu a rizika je aj toto očkovanie v niektorých prípadoch možné. Obzvlášť sa odporúča zrealizovať očkovanie neimunitných jedincov proti varicеле, MMR alebo aj proti herpes zoster pred začatím plánovanej biologickú liečby alebo vysokodávkovú imunosupresívnej liečby (4, 33, 41). V prípade kontraindikácie očkovania samotných pacientov je pri zvýšenom riziku nákazy infekčným ochorením možné očkovanie bezprostredných kontaktov a blízkych osôb v domácnosti. Očkovanie BCG vakcínou je vo všeobecnosti u týchto pacientov kontraindikované. Univerzálne sa odporúča očkovanie proti chrípke a pneumokokovým invazívnym ochoreniam (35). V prípade pneumokokových vakcín je vzhľadom na prítomnú imunosupresiu vhodnejšie použiť konjugované vakcíny s následným boostrom polysacharidovou vakcínou.

6. Z hľadiska cestovnej medicíny môžu byť pacienti s reumatickými a autoimunitnými ochoreniami vo všeobecnosti očkovaní ako zdraví jedinci inaktivovanými vakcínami. Očkovanie živými atenuovanými vakcínami (napr. proti žltej zimnici) sa vo všeobecnosti neodporúča, iba v prípade prítomného vysokého individuálneho rizika infekčného ochorenia a zhodnotenia aktuálneho stavu imundeficiencie v kontexte ostatnej liečby.

PROFESIONALITA A PRESTIŽ

Elegantní,
sportovní, nebo formální...

Vytvořte si svůj styl
profesního oblékání.

Cadenza.

Přijďte nás navštívit
do naší značkové prodejny Cadenza.

Ulice 1. máje 115,

Čestná ulice,

pražský sídliště,

období 9:00 – 17:00 hodin.


Cadenza®

celenná linka 800 148 830

www.cadenza.cz





PODEZŘENÍ NA
IMUNODEFICIENCI?

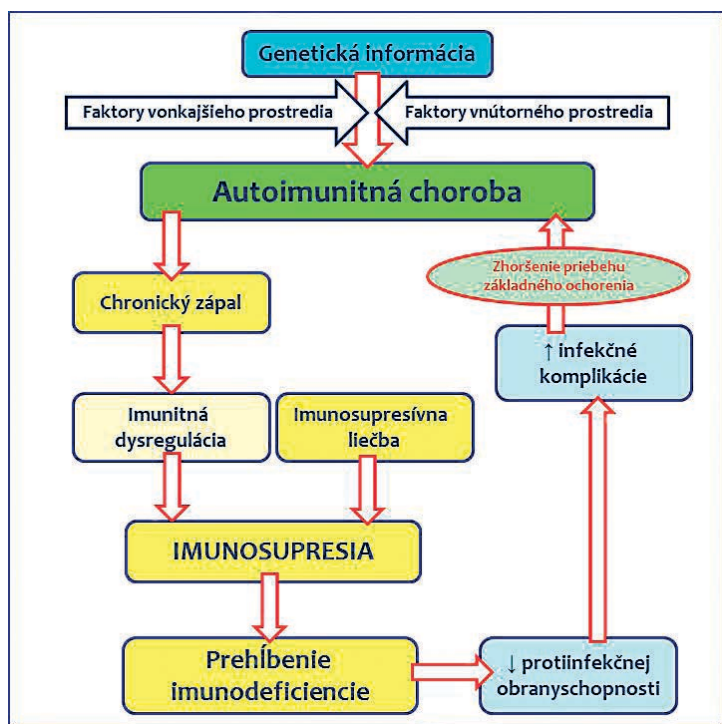
NAŠE SOUPRAVY

PRO STANOVENÍ

- imunoglobulinů, podtitid IgG a IgA
- složek komplementu, funkční způsobilosti klasické a alternativní dráhy a inhibitoru C1 esterázy
- vakcinační odpovědi na Hib, PCP (v IgG, IgG2, IgA a IgM), tetanický a difterický toxoid a virulentní faktor *S. typhi*

POMÁHAJÍ PŘI STANOVENÍ DIAGNÓZY

Kontakt pro ČR a SR:
The Binding Site s.r.o.
Sínkuloва 55, 147 00 Praha 4
Tel.: +420 223 013 988-9
E-mail: info@bindingsite.cz



Obr. 3 *Circulus vitiosus* infekčných komplikácií a zhoršenia autoimunitného ochorenia

Závery pre klinickú prax

- Autoimunitné ochorenia predstavujú špecifickú situáciu vo vzťahu k očkovaniu, pričom v tejto skupine pacientov je potrebný vysoko individuálny prístup a zváženie pomeru úžitku a rizika očkovania.
- Vzťah medzi očkovaním a indukciou autoimunitných ochorení je komplexný a bilaterálny. Očkovanie vo všeobecnosti nevedie k indukcií autoimunitného ochorenia alebo zhoršeniu priebehu už existujúcej choroby, avšak u vybraných geneticky predisponovaných jedincov môže participovať na komplexnej patogenéze autoimunity.
- Autoimunita je po očkovaní vo všeobecnosti veľmi zriedkavá. Tieto individuálne príhody a fenomény niektorí autori v súčasnosti zaraďujú do heterogénnej skupiny tzv. ASIA syndrómu.
- Očkovanie pacientov s autoimunitnými ochoreniami je vhodné realizovať čo najskôr, ideálne pred začiatkom imunosupresívnej liečby, pričom inaktívované vakcíny by sa mali aplikovať v intervale najmenej 2 týždne a atenuované živé vakcíny aspoň 4 týždne pred ordináciou imunosupresívnej liečby.
- Pacienti s autoimunitnými ochoreniami by mali byť očkovaní v klinicky stabilizovanej fáze ich ochorenia. V prípade

pacientov bez užívania imunosupresívnej liečby je očkovanie realizované rovnako ako u zdravých jedincov v určom veku, inaktívovanými ako aj živými vakcínami.

- Asymptomatická pozitívita autoprotilátok alebo pozitívna rodinná anamnéza nie je kontraindikáciou pre očkovanie akoukoľvek vakcínou.
- Očkovanie proti vybraným infekčným ochoreniami je súčasťou komplexného manažmentu pacientov s autoimunitou. Vo všeobecnosti sa odporúča očkovanie proti pneumokokovým invazívnym ochoreniam (preferovať konjugované vakcíny) a každoročné očkovanie proti sezónnej chrípke. U pacientov s diabetes mellitus je navyše odporúčané očkovanie proti hepatitíde B, u pacientov so systémovým lupusom očkovanie proti HPV a u neimúnnych pacientov s perspektívou biologickej liečby očkovanie proti varicelle ako aj očkovanie proti herpes zoster.
- Inaktívované vakcíny môžu byť aplikované aj počas imunosupresívnej liečby, hoci postvakcinačná imunita nemusí byť optimálna.
- U pacientov s imunosupresívnou liečbou je vo všeobecnosti neodporúčané očkovanie živými atenuovanými vakcínami, hoci pri zvažovaní benefitu a rizika a pri

zhodnotení dávky imunosupresívnej liečby môže byť aj toto očkovanie realizované.

- Dôležitým opatrením je rovnako aj očkovanie blízких osôb a kontaktov, napr. žijúcich v jednej domácnosti s pacientmi s autoimunitou, a to najmä proti chrípke, varicelle a MMR.
- Potrebne sú ďalšie štúdie komplexne hodnotiace vzťah medzi očkovaním a indukciou autoimunity, pričom cieľom výskumu je nielen vývoj bezpečných a efektívnych adjuvancií a vakcín, ale aj identifikácia možných markerov pre selekciu rizikových pacientov (napr. vybrané génové polymorfizmy) s následným možným uplatnením individuálnych očkovacích postupov.

Podakovanie: Práca bola podporená grantom VEGA 1/0252/14 a projektom Kompetenčné centrum (ITMS 26220220153), ktorý je spolufinancovaný zo zdrojov EÚ.

Literatúra

1. Hořejší V, Bartůňková J, Brdička T, et al. Základy imunologie. Praha: Triton, 5. vyd., 2013.
2. Jeseňák M, Bánovčín P, et al. Vrodené poruchy imunity. Bratislava: A-medi management; 2014.
3. Cooper GS, Bynum MLK, Somers EC. Recent insights in the Epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun.* 2009;33:197-207.
4. Jeseňák M, Urbančíková I, et al. Očkovanie v špeciálnych situáciách. Praha: Mladá fronta; 2013.
5. Nováková E, Kompaníková J, Neuschlová M, et al. Autoimunita a očkovanie. *Rev. medicíny v praxi.* 2010;8:14-16, 24.
6. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Borrow R, et al. Vaccination of paediatric patients with auto-immune rheumatic diseases: a systemic literature review for the European League against Rheumatism evidence-based recommendations. *Autoimmunity Rev* 2011;11:112-22.
7. HogenEsch H. Mechanism of immunopotentialiation and safety of aluminium adjuvants. *Front Immunol.* 2013;3:1-13.
8. Jeseňák M, Urbančíková I, Bánovčín P. Nový pohľad na mechanizmy adjuvantného účinku solí hliníka. *Lekárnik.* 2014;19:18-9.
9. Buc M. Základná a klinická imunológia. Bratislava: VEDA, 2012, p. 183-200 a p. 703-4.
10. Li H, et al. Aluminium hydroxide adjuvants activate caspase-1 and induce IL-1 β and IL-18 release. *J Immunol.* 2007;178:5271-6.
11. Marichal T, et al. DNA released from dying host cells mediates aluminium adjuvant activity. *Nature Med.* 2011;17:996-1003.
12. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' – Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmunity.* 2011;36:4-8.
13. Perricone C, Colafrancesco S, Mazar RD, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: unveiling the pathogenic,

- clinical and diagnostic aspects. *J Autoimmun.* 2013;47:1-16.
14. Agmon-Levin N, Zafir Y, Kivity S, et al. Chronic fatigue syndrome and fibromyalgia following immunization with hepatitis B vaccine: another angle of the 'autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants' (ASIA). *Immunol Res.* 2014;60:376-83.
15. Colafrancesco S, Perricone C, Tomljenovic L, et al. Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Am J Reprod Immunol.* 2013;70:309-16.
16. Soriano A, Neshet G, Shoenfeld Y. Predicting post-vaccination autoimmunity: who might be at risk? *Pharmacol Res.* 2015;92:18-22.
17. Esposito S, Prada E, Mastrolia MV, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): clues and pitfalls in the pediatric background. *Immunol Res.* 2014;60:366-75.
18. Neshet G, Soriano A, Shlomai G, et al. Severe ASIA syndrome associated with lymph node, thoracic, and pulmonary silicone infiltration following breast implant rupture: experience with four cases. *Lupus.* 2015;24:463-8.
19. Guis S, et al. HLA-DRB1*01 and macrophagic myofasciitis. *Arthritis Rheum.* 2001;46:2535-7.
20. Dauviliers Y, et al. Post-H1N1 Narcolepsy-cataplexy. *Sleep.* 2010;33:1428-30.
21. Saariaho AH, Vuorela A, Freitag TL, et al. Autoantibodies against ganglioside GM3 are associated with narcolepsy-cataplexy developing after Pandemrix vaccination against 2009 pandemic H1N1 type influenza virus. *J Autoimmun.* 2015; doi: 10.1016/j.aut.2015.07.006.
22. Khan Z, et al. Slow CCL2-dependent translocation of biopersistent particles from muscle to brain. *BMC Med.* 2013;11:99.
23. Offit PA, Hackett CJ. Addressing parents' concerns: do vaccines cause allergic or autoimmune diseases? *Pediatrics.* 2003;111:653-9.
24. Bijl M, Agmon-Levin N, Dayer JM, et al. Vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases requires careful benefit-risk assessment. *Autoimmunity Rev.* 2012;11:572-6.
25. Grimaldi-Bensouda L, Duillemot D, Godeau B, et al. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Inter Med.* 2014;27:398-408.
26. Chao C, Klein NP, Velicer CM, et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med.* 2012;271:193-203.
27. Ristori G, Romano S, Cannoni S, et al. Effects of Bacille Calmette-Guerin after the first demyelinating event in the CNS. *Neurology.* 2014;82:41-8.
28. Varechova S, Durdik P, Cervenkova V, et al. The influence of autonomic neuropathy on cough reflex sensitivity in children with diabetes mellitus type 1. *J Physiol Pharmacol.* 2007;58:705-15.
29. Vojtkova J, Ciljakova M, Turonova L, et al. Hypovitaminosis D in children with type 1 diabetes mellitus and its influence on biochemical and densitometric parameters. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2012;55:18-22.
30. De Stefano F, Mulloly JP, Okoro CA, et al. Childhood vaccination, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2012;108:e112.
31. Madar R, Benesova D, Brandejska D, et al. Vaccination of patients with diabetes mellitus – a retrospective study. *Centr Eur J Public Health.* 2011;198:98-101.
32. Toplak N, Acin T. Vaccination of healthy subjects and autoantibodies: from mice trough dogs to human. *Lupus.* 2009;158:1186-91.
33. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:414-22.
34. Havlicekova Z, Szepeova R, Ciljakova M, et al. Bone mineral density in pediatric patients with Crohn's disease. *Lekarsky Obzor.* 2013;62:315-20.
35. Gluck T, Muller-Ladner U. Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1459-65.
36. Ristori G, Mechelli R, Salvetti M. Association between vaccines and neuroinflammation: time, risks, and benefits. *JAMA Neurology.* 2015;72:605.
37. Conti F, Rezai S, Valesini G. Vaccination and rheumatic diseases: is there still a dilemma? *Curr Rheumatol Rev.* 2007;3:79-91.
38. Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *J Epidemiol Community Health.* 2012;66:1177-81.
39. Feldman CH, Kim SC. Should we target patients with autoimmune diseases for human papillomavirus vaccine uptake? *Expert Rev Vaccines.* 2014;13:931-4.
40. Vonkeman H, ten Napel C, Rasker H, van de Laar M. Disseminated primary varicella infection during infliximab treatment. *J Rheumatol.* 2004;31:2517-8.
41. Keat A, et al. Immunisation of immunosuppressed patients with rheumatic diseases. Reports on the Rheumatic Diseases Series 5 – Topical Reviews. 2007;12:1-12.

MUDr. Ingrid Urbančíková, PhD., MPH
 Klinika detí a dorastu LF UPJŠ a DFNSP
 Trieda SNP 1
 040 11 Košice
 Slovenská republika
 tel. +421-55-235-2882
 fax: +421-55-235-2883
 e-mail: urbancikova@dfnkosice.sk

Očkování proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám

Measles, mumps and rubella vaccination

Mgr. Rudolf Kukla¹, MUDr. Pavel Kosina, Ph.D.², Mgr. Radek Sleha³, MUDr. Lenka Hobzová⁴,
doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.³

¹Ústav klinické mikrobiologie, Fakultní nemocnice, Hradec Králové,

²Klinika infekčních nemocí, Fakultní nemocnice, Hradec Králové,

³Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové,

⁴Oddělení nemocniční hygieny, Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Souhrn:

Zavedením plošného očkování došlo k významnému poklesu incidence různých infekčních onemocnění virového nebo bakteriálního původu, která se v minulosti podílela na zvýšené morbiditě i mortalitě obyvatelstva. U spalniček, zarděnek, ale také příušnic se vzhledem k výlučně mezilidskému přenosu a antigenní stálosti předpokládá, že by v budoucnosti mohly být eradikovány podobně jako pravé neštovice. K tomu je však zapotřebí zařazení vakcín do národních imunizačních programů zemí, které proti těmto nálezům prozatím neočekují, a podpořit zvýšení imunizace ve státech s nízkou proočkovaností. Živé očkovací látky proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím jsou k dispozici již více než 40 let a v současnosti poskytují vysokou protektivitu s minimem nežádoucích účinků.

Klíčová slova: spalničky, příušnice, zarděnky, očkování

Summary:

The introduction of universal vaccination has led to significant decrease of infectious diseases incidence either of bacterial or viral origin, which had been a factor in increased morbidity and mortality of population. Measles, rubella and also mumps viruses are supposed to be future candidates for eradication similarly to smallpox due to their human-to-human transmission and antigenic stability. However, it is necessary to introduce vaccination in national immunization programs of countries where vaccination against measles, mumps and rubella is not established and improve immunization rate in countries with low vaccination coverage. Live attenuated vaccines against measles, mumps and rubella diseases have been available for more than 40 years and currently provide strong protection with minimum side effects.

Keywords: measles, mumps, rubella, vaccination

Vakcinologie 2015;9(4):201–209

Úvod

Spalničky, zarděnky a příušnice jsou významná virová onemocnění vyvolávající u člověka nejčastěji exantémové infekce kůže nebo zduření žláz s lehčím průběhem. Vzácně se mohou vyskytnout komplikace, z nichž závažné jsou záněty v oblasti centrální nervové soustavy. Nejúčinnějším a zároveň nejvýznamnějším preventivním nástrojem v ochraně před těmito nálezami zůstává očkování, které chrání jedince před infekcí a v případě vysoké proočkovanosti, jíž se dosáhne kolektivní imunity, je zamezeno cirkulaci infekčního agens v populaci. Spalničky, zarděnky a příušnice jsou nákazy

známé již od starověku, nicméně první validní popisy infekcí se objevily v 18. století. Uvedená infekční onemocnění se vyskytují pouze u lidí a jsou vysoce nakažlivá. Spalničky se řadí mezi nejnakažlivější infekce vůbec (1).

Právě očkování proti spalničkám a dalším infekcím bylo součástí třífázového Rozšířeného programu imunizace, který byl vyhlášen Světovým zdravotnickým shromážděním v Ženevě v roce 1974 (2). V zemích, kde bylo zavedeno pravidelné očkování, došlo k výraznému poklesu počtu těchto onemocnění, často o více než 99 %. Současná víze Světové zdravotnické organizace (WHO)

ohledně spalniček a zarděnek je v rámci tzv. Global Measles and Rubella Strategic Plan 2012–2020 taková, že koncem roku 2020 by měla být tato onemocnění eliminována nejméně v pěti ze šesti WHO regionů a mělo by být dosaženo 95% proočkovanosti v každé zemi (3). V současnosti WHO dává vyšší prioritu prevenci spalniček a zarděnek (respektive kongenitálnímu zarděnkovému syndromu) před příušnicemi (4).

Vzhledem k více než čtyřicetileté historii existence živých očkovacích látek proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám došlo v průběhu let k postupnému zvyšování jejich účinnosti. Současné vakcíny jsou bezpečné

a dobře tolerované s minimálním výskytem závažných nežádoucích účinků. Je nutné uvést, že očkování celosvětově každý rok zachrání životy více než 2 milionů dětí, v budoucnu by tato čísla mohla být navýšena (5).

Očkování proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím je v naší zemi prováděno dvěma dávkami kombinované trivalentní vakcíny (MMR vakcíny). V očkovacím kalendáři pro rok 2014 byla první dávka podávána v 15. měsíci věku dítěte a druhá v 21.–25. měsíci. Časový harmonogram podání 1. dávky je ve státech Evropské unie (EU) podobný, kolísá v rozmezí 11–18 měsíců věku dítěte. Druhá dávka MMR vakcíny je ve většině států EU podávána nejdříve ve 3.–4. roce života a nejpozději v 13. roce života. Výjimku tvoří Česká republika (ČR), Rakousko, Francie, Německo, Lichtenštejnsko a Lucembursko, kde je druhá dávka podávána nejpozději do 25. měsíce věku dítěte (tab. 1). V dětském očkovacím kalendáři ČR pro rok 2015 je posun podání druhé dávky MMR vakcíny do sedmého roku života dítěte ve stadiu projednávání (5).

V ČR jsou dostupné 2 MMR vakcíny, a to PRIORIX (GlaxoSmithKline), kterou se v současnosti imunizuje podle schématu v očkovacím kalendáři, a TRIVIVAC (Sevapharma), která má však registraci

pozastavenou. Toto očkování se řadí mezi povinné a je hrazeno ze státního rozpočtu. Dále je registrována trivalentní vakcína M-M-RVAXPRO (Sanofi Pasteur). Kombinované tetravakcíny PROQUAD (Sanofi Pasteur) a PRIORIX TETRA, které chrání i proti planým neštovicím, nehradí pojišťovny, jelikož nejsou zahrnuty legislativou v určeném povinném očkovacím kalendáři. Očkovací dávka MMR vakcíny (0,5 ml) se podává subkutánně, nejčastěji do deltového svaly, u malých dětí lze využít i horní část anterolaterální oblasti stehna. Vakcínu lze podat i intramuskulárně (6, 7). V současné době platí očkovací schéma podle platné legislativy dané vyhláškou Ministerstva zdravotnictví č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem.

Spalničky

Virus spalniček je taxonomicky zařazen do řádu *Mononegavirales*, čeledi *Paramyxoviridae*, podčeledi *Paramyxovirinae*, rodu *Morbillivirus*. Genom viru příušnic je tvořen nesegmentovanou jednořetězcovou RNA o negativní polaritě, tvořenou 15 894 nukleovými bázemi. Jedná se o obalený virus s helikální symetrií, který na svém povrchu exprimuje dva druhy proteinů, fúzní protein (F) a hemaglutinin (H). Virus spalniček patří mezi relativně velké

viry. Velikost virionu se pohybuje mezi 100–200 nm (8, 9).

Jedná se o jediný virus z rodu *Morbillivirus*, který je patogenní pro člověka (10). Do uvedeného rodu dále patří viry patogenní pro zvířata, a to virus psinky nebo původce moru u skotu. Právě s původcem moru skotu je virus spalniček úzce příbuzný a pravděpodobně se z něho i vyvinul v oblastech, kde spolu v minulosti žili lidé a skot. Předpokládá se, že spalničky se ve větší míře u lidí vyskytly asi před 5000 lety na Středním východě v okolí velkých řek, kde počet lidí dosahoval množství dostatečného pro úspěšné šíření viru (11).

Anglický ekvivalent slova spalničky „measles“ je teutonského původu, kdy kořen slova „mas“ nebo „meas“ lze volně přeložit jako skvrnu či pupínek. První popis infekce pravděpodobně způsobené uvedeným agens pochází z 10. století z území tehdejší Persie, dnešního Íránu, kdy perský lékař Abu Bekr zvaný Rhazes rozeznal spalničky od pravých neštovic. Na další kontinenty se spalničky začaly šířit v 16. století prostřednictvím španělských dobyvatelů v rámci objevných plaveb. Pro tisíce původních obyvatel zejména amerického kontinentu, jejichž imunitní systém nebyl na tuto nákazu připraven, končily spalničky fatálně. Podobně tomu bylo i u planých neštovic (12, 13).

Stát	1. dávka	2. dávka	Stát	1. dávka	2. dávka
Rakousko*	11.–23. M		Lotyšsko	12.–15. M	4.–5. R
Belgie	12. M	10.–13. R	Lichtenštejnsko	12. M	15.–23. M
Bulharsko	13. M	12. R	Litva	15.–16. M	6.–7. R
Chorvatsko	12. M	5.–7. R	Lucembursko	12. M	15.–23. M
Kypr	13.–15. M	4.–6. R	Malta	13. M	3.–4. R
Česká republika	15. M	21.–25. M	Nizozemsko	14. M	9. R
Dánsko	15. M	4. R	Norsko	15. M	11. R
Estonsko	12. M	13. R	Polsko	13.–14. M	10. R
Finsko	12. M	6. R	Portugalsko	12. M	5.–6. R
Francie	12. M	16.–18. M	Rumunsko	12. M	7. R
Německo	11.–14. M	15.–23. M	Slovensko	14.–17. M	10. R
Řecko	12.–15. M	4.–6. R	Slovinsko	12.–18. M	5.–6. R
Maďarsko	15. M	11. R	Španělsko	12. M	3.–4. R
Island	18. M	12. R	Švédsko	18. M	6.–8. R
Irsko	12. M	4.–5. R	Velká Británie	12.–13. M	3. R
Itálie	13.–15. M	5.–6. R			

Tab. 1 Vakcinační kalendář pro spalničky, zarděnky a příušnice v 31 členských státech Evropské unie

M – měsíce, R – roky, * časové období alespoň 4 měsíce mezi 1. a 2. dávkou

Tučně jsou zvýrazněny státy, ve kterých je druhá dávka MMR vakcíny podávána do dvou let věku dítěte

Převzato a upraveno z: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>

Spalničky byly považovány za závažné infekční onemocnění, Jerome Frascator je v 16. století spolu se střevní chřipkou, pneumonií, tyfem a morem zahrnul do své knihy *De Morbis Contagiosis*. Epidemiologické charakteristiky spalniček poprvé popsal v roce 1846 Peter L. Panum při epidemii na Faerských ostrovech. Tam byla zavlečena nemoc po 65 letech a během krátké doby onemocněla celá ostrovní populace kromě starců, kteří nemoc prodělali v dětství před zmíněnými 65 lety. Tímto způsobem ověřil celoživotní odolnost po překonání spalniček a zjistil, že inkubační doba je 14 dní (12).

Virus spalniček poprvé izolovali John Enders a Thomas Peebles z krve Davida Edmonstona v roce 1954 (11).

Spalničky se řadí mezi nejvíce nakažlivá onemocnění přenosná mezi lidmi (14). Nakazit se mohou i primáti, nicméně vzhledem k jejich relativně nízkému počtu je šíření onemocnění velmi nepravděpodobné (15, 16). Spalničky se přenáší vzdušnou cestou, nejčastěji kapénkami infekčního aerosolu, člověk je infekční asi 4 dny před nástupem a 4 dny po nástupu vyrážky. Virus se masivně vylučuje sekrety při kýchnutí a kašli v katarálním období spalniček a nakažlivost klesá, jakmile se objeví Koplikovy skvrny a vyrážka. Ještě nedávno byly za primární cíl viru považovány epiteliální buňky respiračního traktu, ale podle nejnovějších studií se s vysokou pravděpodobností jedná o makrofágy a dendritické buňky v dýchacích cestách (11, 12, 17).

Po inkubační době trvající 8–12 dní u vnímavých jedinců nastává katarální stadium, které se projevuje nejprve zvýšenou teplotou až horečkou (39–40,5 °C), kašlem, bolestí v krku a zvýšenou produkcí sekretů nosní sliznice imitující rýmu. Obvykle den před výsevem exantému se na 2–3 dny objevují zejména na bukalní sliznici tzv. Koplikovy skvrny, lehce vyvýšené 2–3 mm léze. Uvedené příznaky nabývají na síle a po 2–4 dnech onemocnění s další vlnou horečky přechází do druhé, exantémové fáze, kdy dochází k výsevu typické makulopapulární vyrážky nejprve na obličej a krku a v průběhu dalších 2–3 dnů i na trupu a v distálních částech končetin, kde zároveň dochází ke splývání ložisek vyrážky. Za 3–7 dní exantém ustupuje a dochází k postupnému vyblednutí vyrážky ve směru počátku výsevu, občas doprovázenému mírnou deskvamací postižených míst. Horečka většinou přetrvává 2–3 dny po výsevu, kašel

až deset dní. Prodělané onemocnění obvykle zanechává dlouhodobou imunitu (11, 18).

U neočkovaných dětí dochází až v 15 % ke vzniku komplikací. Mezi komplikace spalniček patří bakteriální otitidy, ale i pneumonie. Pneumonie často u predisponovaných jedinců vzhledem k imunosupresivnímu účinku viru na organismus končí fatálně, jsou vyvolány buď primárně virem, nebo ve více než 50 % případů sekundární bakteriální infekcí. Pneumonie se rozvíjely zejména u nemocných kojenců a zodpovídaly za více než 60 % úmrtí asociovaných se spalničkami. Dále se mohou méně často vyskytnout enteritidy či encefalitidy (2, 12–19). Závažnou, avšak velice vzácnou komplikací je subakutní sklerozující panencefalitida (SPE), což je progresivní fatální onemocnění centrálního nervového systému, kterému předchází perzistentní infekce virem spalniček. Po infekci virus přetrvává v mozku, doba latence se pohybuje mezi 7–10 lety, pacient obvykle umírá po 1–3 letech od prvních projevů SPE (20).

Terapie spalniček je symptomatická, specifická antivirová terapie není k dispozici. Nemocnému jedinci, kterého je nutné izolovat do sedmého dne od výskytu exantému, je zajištěn dostatečný příjem potravy a tekutin. Z důvodů vyvarování se komplikací je horečka snižována antipyretiky. Doporučována je suplementace vitamínem A vzhledem k prokazatelnému vlivu na snížení poškození zraku a mortality. V případě sekundární bakteriální infekce jsou pacientovi podávána vhodná antibakteriální léčiva (21, 22).

Před zavedením plošného očkování proti spalničkám živou atenuovanou vakcínou v roce 1963 bylo celosvětově ročně hlášeno 135 milionů případů onemocnění a 6 milionů úmrtí kauzálně asociovaných se spalničkami (2). Vývoj vakcíny proti spalničkám byl umožněn izolací viru z lidských a opičích renálních buněk, které byly experimentálně infikovány krví nakažených pacientů. První atenuovaná vakcína proti spalničkám (kmen Edmonston-B) vyvinutá kultivací na kuřecích embryonálních fibroblastech získala licenci pro použití v roce 1963. Uvedená vakcína však byla podávána společně s gamaglobuliny pro zamezení častého výskytu postvakcinačních reakcí. V průběhu roku 1965 byl kmen Edmonston-B pasážován 40x na kuřecích embryonálních fibroblastech, čímž došlo k jeho další atenuaci a vzniku vakcinačního kmene Moraten s minimem vedlejších účinků, který se jako

jediný používá v USA. Uvedený atenuovaný kmen získal licenci pro očkování v roce 1968. Atenuací kmenu Edmonston-A byl získán vakcinační kmen Schwarz, kterým se vakcinuje i v České republice. Vakcinační kmen Schwarz je součástí v současnosti používané MMR vakcíny Priorix (10, 11).

V roce 1971 byly v USA publikovány výsledky imunizace jednou dávkou kombinované trivalentní vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám. Jednalo se o směs tří atenuovaných kmenů virů s 96%, 95%, respektive 94% protektivitou (10).

V roce 1974 byl na Světovém zdravotnickém shromáždění zahájen třífázový Rozšířený program imunizace, do kterého spadá také očkování proti spalničkám (později zarděnkám a příušnicím). První fáze znamenala snahu o rutinní imunizaci proti spalničkám alespoň 80 % dětí v 9. měsíci věku v každé zemi do roku 1990, což mělo významný efekt na pokles jejich mortality (2). Během druhé fáze v průběhu let 1990–1999, kdy se očkování jedinou dávkou ustálilo mezi 70–80 %, mnoho vyspělých zemí (prvně v roce 1989 v USA) zavedlo rutinně očkování dětí druhou dávkou vakcíny kolem 6. roku života dítěte. Na přelomu nového milénia začala fáze třetí, kdy se WHO a UNICEF zaměřily na 45 rozvojových zemí především na území rovníkové Afriky a Dálného východu. V těchto oblastech se totiž podle celosvětových statistik zaznamenává více než 90 % úmrtí na spalničky, proto je zde implementována strategie pro rychlou a stálou redukci úmrtnosti dětí na uvedené onemocnění (2). V roce 2000 Světové zdravotnické shromáždění stanovilo za cíl snížit do roku 2010 počet úmrtí zaviněných virem spalniček o 90 % (23). Reálná čísla ukazují, že skutečně došlo k výraznému snížení počtu úmrtí z 562 400 v roce 2000 na 122 000 v roce 2012, tedy o 78 % (24).

V naší zemi se pravidelné plošné očkování proti spalničkám zavedlo v roce 1969, druhá dávka byla zařazena v roce 1976. V roce 1982 se začalo imunizovat kombinovanou vakcínou proti spalničkám a příušnicím. Od roku 1995 se v ČR očkuje kombinovanou vakcínou proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám. Administrativní kontrolou proočkovanosti provedenou v roce 2010 byla u dětí narozených v roce 2007 zjištěna 98% proočkovanost dvěma dávkami MMR vakcíny (25). Česká republika spolu se Slovenskem měla v roce 2010 nejvyšší proočkovanost ve střední Evropě, situace se nadále vyvíjí

obdobným způsobem. V Polsku a Německu byla v roce 2010 zjištěna 94%, respektive 90% proočkovanost. Zajímavá je situace v Rakousku, kde byla v roce 2009 zjištěna 64% proočkovanost proti spalničkám (26).

Vakcinace je nejdůležitějším nástrojem v prevenci spalniček – imunita, respektive produkce antigen specifických protilátek daná vznikem paměťových B-lymfocytů přetrvává dlouhodobě, udává se až několik desítek let (27). Očkováním se snížila frekvence výskytu této nákazy v ČR na minimum, což je dobře patrné v grafu 1. V roce 1969, kdy očkování proti spalničkám začalo, bylo v tehdejší ČSR zaznamenáno téměř 59 000 případů spalniček, v roce 1981 už to bylo „pouze“ 939 případů (28). Za posledních deset let byly u nás zaznamenány pouze jednotky, maximálně desítky případů spalniček, které jsou často importovány ze zemí s nízkou proočkovaností (19). Nicméně na počátku roku 2014 se v Ústeckém kraji vyskytla lokální epidemie spalniček, kdy mezi únorem a srpnem 2014 bylo zjištěno a laboratorně potvrzeno 186 nákaz, celorepublikově se jednalo o více než 200 případů (29). Zdrojem infekce byl nemocný muž po návratu z Indie. Tato situace byla také výrazně medializována. Na žádost Krajské hygienické stanice Ústeckého kraje byl hlavním hygienikem ČR udělen souhlas s vyhlášením mimořádného očkování proti spalničkám u vytypovaných osob pracujících v nemocnici v Ústí nad Labem z důvodu zamezení rizika šíření nákazy mezi zdravotnickým personálem a pacienty (30). Úmrtí na onemocnění spalničkami nebylo na našem území zaznamenáno od roku 1980, ještě v roce 1971 bylo hlášeno 20 případů úmrtí (31).

V rámci Evropského regionu WHO byl za poslední 4 roky nejvyšší výskyt spalniček s počtem 22 005 onemocnění zaznamenán v Bulharsku v roce 2010 a ve Francii s počtem 15 206 onemocnění v roce 2011 (26). V roce 2013 bylo hlášeno v evropském regionu celkem 26 385 onemocnění, v roce 2014 bylo zaznamenáno 16 159 případů spalniček. V rámci regionů WHO bylo v roce 2013 nejvíce případů spalniček zaznamenáno v západopacifickém regionu (31 706 případů) s významným nárůstem v roce 2014, kdy bylo hlášeno 118 707 výskytů spalniček (24).

Přestože je očkování v prevenci spalniček nejúčinnějším nástrojem, k malým epidemiím může dojít, i když je proočkováno více než 95 % obyvatelstva, jelikož v určitých

oblastech s nízkou socio-ekonomickou úrovní se může vyskytovat velká část neimunizovaných obyvatel. Dokladem toho je studie z Nizozemska, kde na základní škole se 7% proočkovaností onemocnělo 138 (54 %) z 255 dětí. Průměrně však proočkovanost v Nizozemsku dosahuje více než 90 % (26, 32).

Příušnice

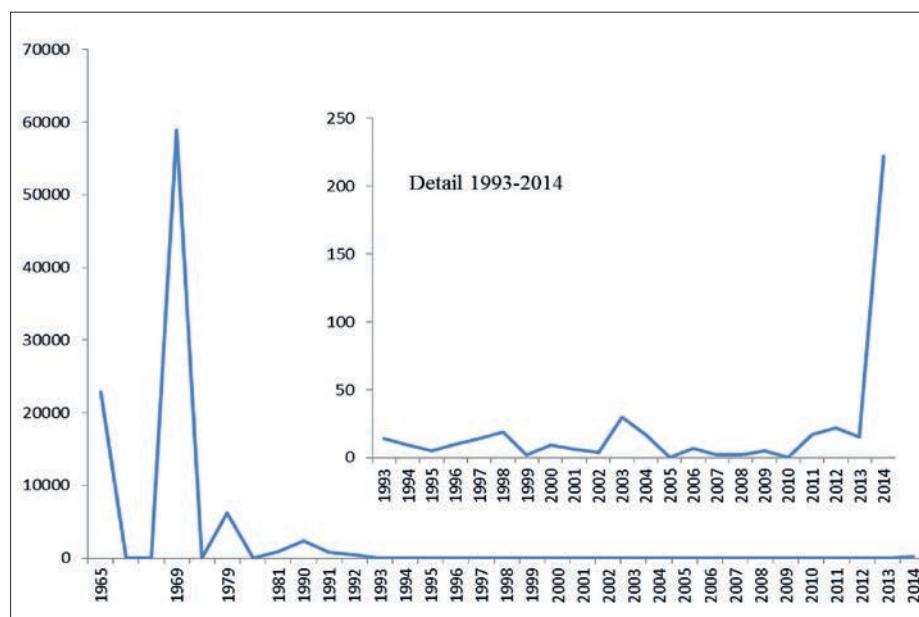
Virus příušnic je taxonomicky řazen do řádu *Mononegavirales*, čeledi *Paramyxoviridae*, podčeledi *Paramyxovirinae*, rodu *Rubulavirus*. Tento rod sdružuje sedm virů včetně příušnic. Patří tedy do stejné podčeledi jako virus spalniček, je úzce příbuzný s virem parainfluenzy (33, 34). Genom viru příušnic je tvořen nesegmentovanou jednořetězcovou RNA negativní polarity o velikosti 15 384 nukleotidů, jejichž 7 genů kóduje 9 proteinů, z nichž důležitou úlohu v indukci imunitní odpovědi mají hemaglutinin-neuraminidáza a fúzní protein nacházející se v obalu (35). Virus příušnic je pleomorfní, velikostí virové částice 100–300 nm se řadí mezi velké viry (36).

Anglický překlad slova příušnice – mumps je pravděpodobně odvozen ze starého anglického slova „grimace“ (česky grimasa), což reflektuje účinek příušnic na mimiku postiženého (37). O první dochovaný popis parotitidy a orchitidy, tedy typických klinických příznaků příušnic, se zasloužil před více než 2500 lety Hippokrates (38). Hamilton v roce 1790 poprvé popsal

postižení centrálního nervového systému včetně neuropatií v případech, kdy postižený jedinec s příušnicemi na toto onemocnění zemřel (36). V roce 1934 bylo Johnsonem a Goodpasturem definitivně potvrzeno, že onemocnění je virové etiologie, a to prostřednictvím pokusů na lidech a opicích (17).

Virus příušnic je pantropní, postihuje převážně slinné žlázy, gonády, nervový systém a slinivku břišní (36, 39). Jediným zdrojem infekce je člověk s akutním onemocněním, který je zároveň jediným přirozeným hostitelem. Virus se přenáší vzdušnou cestou, přímým kontaktem a vzácně kontaminovanými předměty (40). Virus napadá buňky horních cest dýchacích a odtud se šíří do regionálních mízních uzlin, což vede k viremii. Přestože virus v těle napadá různé systémy, v krvi je detekován pouze vzácně. Množení viru v příušních i dalších slinných žlázách vede k zánětlivé infiltraci postižené žlázy monocyty, edému a nekróze buněk acinárních a epitelálních vývodů (17).

Inkubační doba onemocnění kolísá v rozmezí 14–23 dnů, nejčastěji trvá 16–18 dní (41, 42). U poloviny až dvou třetin infikovaných jedinců se po inkubační době rozvíjí onemocnění začínající únavou, malátností, vysokou teplotou až horečkou (38–41 °C) a pocitem tlaku v oblasti příušních žláz. U třetí čtvrtin pacientů s příušnicemi jsou postiženy obě příušní, u 10 % i ostatní slinné žlázy. Otok druhé příušní žlázy se většinou rozvíjí s časovým odstupem 1–4 dnů od otoku první a přetrvává asi týden od počátku



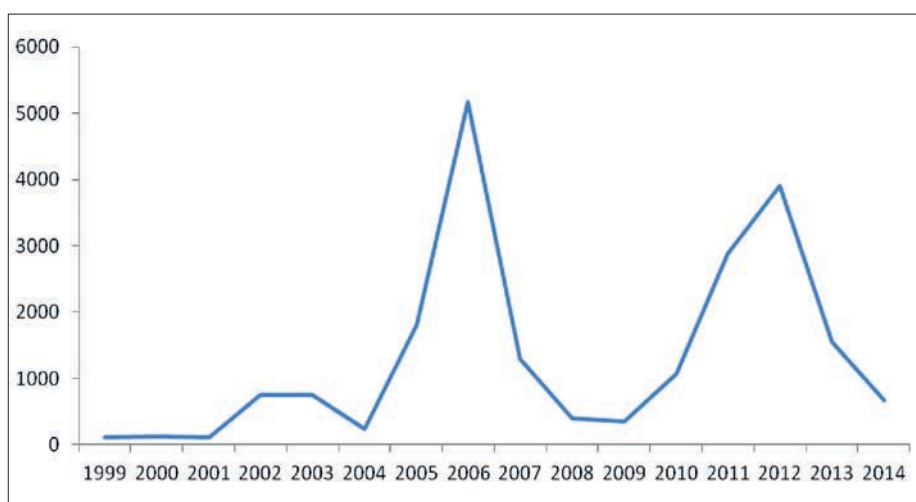
Graf 1 Spalničky v České republice – nemocnost v letech 1965–2014 vyjádřená v absolutních číslech
Převzato a upraveno z: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary

jeho vzniku. Charakteristická je zvýšená bolestivost při otevírání úst, vzácněji se může vyskytnout znemožnění mluvení nebo trismus. Příznaky onemocnění mizí asi po týdnu (40, 41). Nemocný jedinec vylučuje virus průšnicí slinami 7 dní před nástupem klinických příznaků a asi 9 dní po počátku onemocnění. Virus může být přítomen ve slinách jedinců, u kterých probíhá onemocnění inaparentně, případně se slabými projevy postižení respiračního traktu s mírně zvýšenou teplotou. Vzhledem k tomu, že virus postihuje i ledviny, dochází také k virurii a infekční agens může nemocný vylučovat močí 10–14 dní od prvotních příznaků (17, 43).

Častou komplikací u nemocných jedinců mužského pohlaví s průšnicí je orchitida, případně epididymo-orchitida, která se manifestuje podle různých studií u 15–40 % mužů v postpubertálním věku (37, 39, 41). V České republice byla orchitida za období 2007–2011 zaznamenána přibližně u 10 % nemocných mužů (31). Orchitida se může rozvinout 10 dní, vzácněji až 6 týdnů od počátku onemocnění, a je charakterizována otokem šourku, zvětšením varlete s jeho zvýšenou teplotou a mírnou bolestivostí. Příznaky mohou přetrvávat až 14 dnů. Orchitida je většinou unilaterální, v 15–30 % případů dochází k bilaterální orchitidě. V případě oboustranné orchitidy může dojít vzhledem k otoku k ischemizaci tkáně a tím k atrofii varlat, jež může vyústit ve sterilitu postiženého (37, 39).

Průšnice jsou závažnou komplikací v těhotenství, u více než čtvrtiny žen v prvním trimestru vede infekce ke spontánnímu potratu. Podle studie s velkou kohortou těhotných žen je počet samovolných potratů u pacientek s průšnicí v prvním trimestru vyšší než u pacientek se zarděnkami (41). Mezi další komplikace, které se vyskytují v menší míře jak u mužů, tak žen, se řadí aseptická meningitida, vzácně encefalitida, pankreatitida, hluchota (jednostranná) a u žen ooforitida (17, 39).

V předvaccinační éře byl výskyt onemocnění průšnicí vysoký, běžně se jednalo o více než 100 případů na 100 000 obyvatel za rok. Incidence vyšší než 6000 onemocnění na 100 000 byly zaznamenány u vojáků. V zemích, kde se neočkují proti průšnicí, zůstává vysoká incidence onemocnění s vrcholy maxima výskytu každých 2–5 let. Srovnání výskytu průšnic v některých zemích Evropy v době před zavedením vakcinace (1977–1979)



Graf 2 Příušnice v České republice – nemocnost v letech 1999–2014 vyjádřená v absolutních číslech
Převzato a upraveno z: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary

a po zavedení vakcinace (1993–1995) poukazuje na redukci z několika stovek případů na jednotky i méně případů na 100 000 obyvatel, což je často o více než 99 %, zejména pokud byla vakcína podávána ve dvoudávkovém schématu (41). V zemích, kde se očkuje jednou dávkou vakcíny, došlo ke snížení výskytu průšnic o 88–98 % (41, 43). Dnes se ve většině zemí očkuje dvěma dávkami vakcíny, liší se však časové rozmezí mezi podáním první a druhé očkovací látky. Je tedy vhodné stanovit a ustálit přibližný věk pro podání druhé dávky (43).

Některé studie zmiňují neobvykle krátký interval mezi podáním první dávky (15. měsíc věku) a druhé dávky vakcíny proti průšnicí (21.–25. měsíc věku) v rámci dvoudávkového schématu očkování MMR vakcínou v ČR i v jiných státech Evropy (tab. 1) (44). Eriksen et al. 2013 uvádí, že pravděpodobnost výskytu epidemie průšnic klesá, pokud je druhá dávka podávána déle než 4 roky od první dávky (45). Na Slovensku je první dávka podávána ve 14. měsíci věku dítěte, druhá v 10. roku věku. Epidemie průšnic zde nebyla zaznamenána více než 20 let (46). Ročně se na Slovensku vyskytuje 10–30 případů onemocnění průšnicí, což odpovídá 0,2–0,6 nemocných s průšnicí na 100 000 obyvatel za rok (47). Výjimkou byl rok 2013, kdy bylo hlášeno 218 případů. V ČR se předpokládá posunutí aplikace druhé dávky MMR vakcíny proti spalničkám, průšnicí a zarděnkám do pozdějšího věku, zřejmě na konec 7. roku života (48).

Oproti dlouhodobě příznivému stavu na Slovensku byla v Polsku v roce 2004 zaznamenána epidemie s nejvyšším počtem případů za posledních 15 let, kdy

bylo hlášeno 135 179 nemocných, tj. nemocnost 350,8 na 100 000 obyvatel, která je z celosvětově hlásících zemí jedna z nejvyšších, v Evropě nejvyšší. Další vyspělou zemí s vysokou nemocností bylo v roce 2010 Japonsko se 142,1 případu na 100 000 obyvatel. Asi nejvyšší počet případů průšnic byl zaznamenán v Číně v roce 2012, a to 479 518 nemocných, nicméně vzhledem k vysokému počtu obyvatel byla nemocnost 35,3 případu na 100 000 obyvatel. V ČR byla za posledních 15 let nejvyšší nemocnost 49,3 nemocných na 100 000 obyvatel zaznamenána v roce 2006, kdy došlo k vzestupu počtu nálezů až na 5172 případů. Mnoho postižených jedinců byli mladiství ve věku 15–19 let, především v moravských krajích. Příčinou bylo nesprávné skladování vakcíny při posledním přeočkování (12, 49). V dalších letech už počty hlášených nálezů pohybuje se ve stovkách až tisících nedosáhly tak vysoké incidence jako v roce 2006 (graf 2). Pravděpodobnost vyššího počtu případů průšnic je vyšší v zemích s nižší než 95% proočkovaností MMR vakcínou.

Virus průšnic existuje v jediném antigenním typu, na základě odlišnosti v SH genu je v současnosti známo 13 genotypů uvedeného agens (37, 50). Otázkou zůstává, zda nižší protektivita po vakcinaci není způsobena poměrně vysokým počtem genotypů. Různé genotypy jsou dnes však spíše spojovány s jejich mírou schopnosti vyvolat onemocnění a invadovat do nervového systému (50, 51).

Počátek vývoje živé atenuované vakcíny proti průšnicí je spojen se jménem nemocného chlapce Jeryla Lynna, od něhož byl virus izolován týmem amerických vědců

v roce 1963. Následným pasážováním viru v kuřecím embryu byl získán vakcinační kmen viru. Atenuovaný kmen viru příušnic Jeryl Lynn získal licenci pro vakcinaci v roce 1967 (41, 52). Sérokonverze po první dávce dosahuje hodnot 80–100 %, podle jiných zdrojů 63–97 %. Postvakcinační ochranný účinek kolísá v rozmezí 70–95 %. Bylo však prokázáno, že s časovým odstupem od očkování ochranný účinek vakcíny klesá (7, 41). Z vakcinačního kmene Jeryl Lynn byl odvozen další vakcinační kmen RIT 4385, který má velice dobré protektivní účinky a je lépe snášen. RIT 4385 je součástí MMR vakcíny Priorix, kterou se očkuje v rámci povinného očkovacího kalendáře v ČR (6, 53).

Podle různých studií některé z dalších vakcinačních kmenů, tj. Leníngrad 3, z něho odvozený L-Zagreb a dále v Japonsku vyvinutý kmen Urabe, zajišťují spolehlivou sérokonverzi a dobré protektivní účinky, ale představují vyšší riziko výskytu aseptické meningitidy po očkování. V některých zemích (Kanada, Japonsko a Spojené království) se proto tyto kmeny přestaly k imunizaci používat.

Další živou očkovací látku, kmen Rubini, WHO nedoporučuje sdruženým zemím zařazovat do imunizačních programů vzhledem k nízkému protektivnímu účinku (53, 54). Ve Švýcarsku, kde tato živá očkovací látka získala licenci pro imunizaci v roce 1985, byla později po zvýšeném výskytu příušnic stanovena protektivní účinnost vakcinačního kmene Rubini na 6 % ve srovnání s kmenem Urabe (73 %) a Jeryl Lynn (62 %) (41). Podobné výsledky byly hlášeny i ze Singapuru, kde byl v roce 1999 vakcinační kmen Rubini nahrazen kmenem Jeryl Lynn a během několika let došlo k výraznému poklesu výskytu onemocnění příušnicemi. Vakcinační kmen viru příušnic Rubini byl vyvinut pasážováním na lidských diploidních buňkách, dále pasážováním v kuřecím embryu s následnou adaptací na lidských fibroblastech. Možným vysvětlením pro jeho nízkou protektivní účinnost je vysoký počet pasáží (více než 30), jelikož se opakovaným pasážováním snižuje nejenom virulence, ale i imunogenita viru (55).

Mezi další, méně používané vakcinační kmeny příušnic patří Miyahara, Hoshino, Torii, NK M-46, S-12 a Sofia-6 (54, 56). Pro doplnění je vhodné zmínit, že do 70. let se také používala inaktivovaná vakcína viru příušnic, která sice poskytovala vysokou sérokonverzi, ale postvakcinační účinek byl krátkodobý a nedostatečný (7).

Zarděnky

Virus zarděnek se taxonomicky řadí do čeledi *Togaviridae*, rodu *Rubivirus*. Genom viru zarděnek obsahuje jednořetězcovou RNA pozitivní polaritou o délce přibližně 9760 nukleotidů, obklopenou kapsidou a lipoproteinovým obalem. Kapsida je složena z kapsidového proteinu, obal tvoří dva glykoproteiny E1 a E2, které se velkou mírou podílejí na indukci imunitní odpovědi. Virus existuje v jediném antigenním typu, genetickou analýzou byly identifikovány 2 subtypy, mezi nimiž je rozlišováno na 13 genotypů (28, 57, 59, 60). Jedná se o virus poměrně choulostivý, který lze inaktivovat detergenty. Současně je citlivý vůči extrémním teplotám či pH (58). Velikost virové partikule kolísá v rozmezí 50–85 nm (61).

Zarděnky, latinsky rubeola, anglicky rubella, které byly původně považovány za „hybrid“ spalniček a spály, poprvé popsali v polovině 18. století němečtí lékaři de Bergen a Orlow, kdy onemocnění získalo pojmenování „Rötheln“ a později bylo spíše známé jako „german measles“. V různých jazycích mají zarděnky různá označení, která většinou vyjadřují barvu vyrážky. V anglicky mluvících zemích se označovaly jako třetí nemoc (první nemocí jsou spalničky, druhá spála), nyní jako german measles. V dalších zemích označení vyjadřují narůžovělou barvu exantému – např. slovensky ružienka, česky zarděnky (12). První dokumentovaný epidemický výskyt zarděnek byl zaznamenán v roce 1841 v Indii, kdy tamní skotský lékař Veale nazval hromadné vyrážkové onemocnění v chlapecké škole „rubeola“, což latinsky znamená růžový nebo málo červený. Jako samostatné onemocnění byly zarděnky uznány v roce 1881.

V roce 1941 australský oftalmolog Gregg zjistil u skupiny dětí vrozený šedý zákal, některé z nich měly vrozené srdeční vady. Většina matek takto postižených dětí žijících v Novém Jižním Walesu v anamnéze uváděla onemocnění zarděnkami v prvních měsících těhotenství (62, 63). Zarděnky byly do této doby považovány za onemocnění výlučně s lehkým průběhem. V roce 1962 byl virus zarděnek poprvé izolován z tkáňové kultury (61).

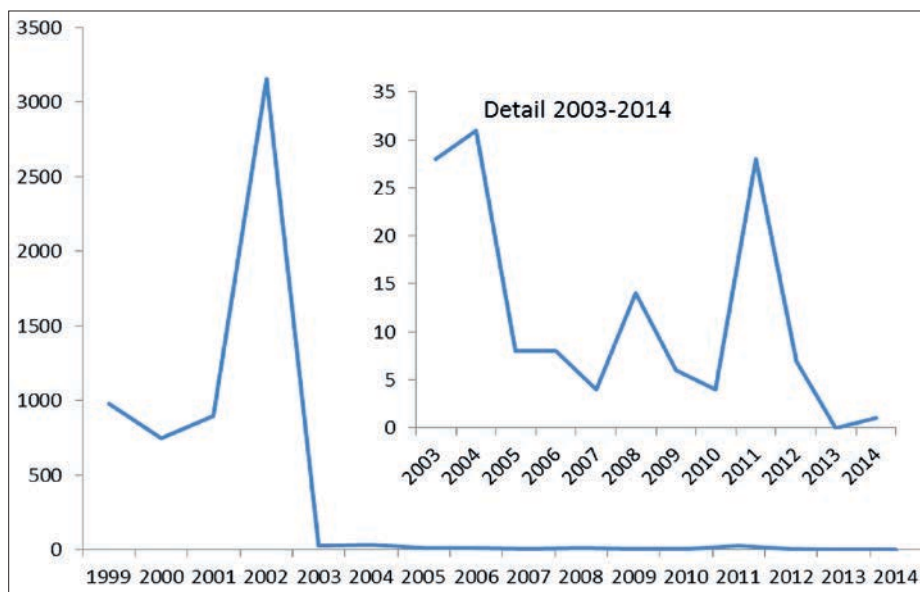
Zarděnky patří mezi lehká virová onemocnění dětí a dospělých. Podobně jako u předchozích onemocnění je člověk jediným rezervoárem infekce. Onemocnění se přenáší buď infekčním aerosolem a přímým kontaktem (získané zarděnky), nebo

transplacentárně (kongenitální zarděnky). Vstupní branou infekce je sliznice horních cest dýchacích, virus se začíná replikovat v krčních mizních uzlinách, odkud se dále dostává do krve a cirkulací se šíří do cílových orgánů (63, 64, 66).

Po inkubační době trvající 12–23 dnů dochází u 50–80 % jedinců k nespecifickým příznakům, z nichž nejnápadnější je exantém, dále postaurikulární nebo subokcipitální lymfadenopatie, artralgie, konjunktivitida a mírně zvýšená teplota. Makulopapulární exantém růžovočervené barvy se obvykle rozvíjí na obličej, dále se šíří na trup a během 24 hodin se objevuje na končetinách, kde je však méně nápadný. Exantém přetrvávající 2–3 dny je méně intenzivní než u spalniček, nedochází k deskvamaci zasažených částí pokožky. Postižené uzliny jsou zvětšené a bolestivé. Přechodná artralgie, případně artritida je běžná spíše u dospělých, zejména žen. Na sliznici měkkého patra se mohou objevit petechie, tzv. Forchheimeovy skvrny.

Komplikace jsou poměrně vzácné, trombocytopenie se vyskytuje asi u jednoho na 3000 případů a encefalitida u 1 na 6000 případů zarděnek. Velice vzácně se může v souvislosti se zarděnkami rozvinout autoimunitní onemocnění postihující periferní nervovou soustavu neboli Guillainův-Barréův syndrom (58, 66, 67, 68). Jedinec se zarděnkami je infekční asi 8 dní před výskytem a 8 dní po výskytu příznaků onemocnění (65). Virus může být z nazofaryngu izolován asi 8 dní před a 14 dní po vzniku symptomů, z krve asi týden před výsevem vyrážky. Imunita po proběhlém onemocnění je považována za trvalou, nicméně byly zaznamenány případy reinfekce (61, 66).

Virus zarděnek je teratogenní, pokud se matka nakazí v průběhu těhotenství, virus může být přenesen transplacentárně cestou na plod. Nenařazený jedinec je nejvíce ohrožen při onemocnění matky v prvních 12 týdnech těhotenství. U těchto žen hrozí vyšší riziko potratu, narození mrtvého dítěte či vážné poruchy vývoje plodu s trvalými následky pro postižené dítě. Většina abnormálně spojena s kongenitálním zarděnkovým syndromem (KZS), dochází ke sluchovým, očním, srdečním a neurologickým defektům. U více než 85 % dětí narozených matkám, které onemocněly během prvních 8 týdnů gravidity, se objevují různé vady. Pokud matka onemocní po 20. týdnu těhotenství, vrozené vady se vyskytují zřídka (31, 66). Děti s vrozeným zarděnkovým syndromem



Graf 3 Zarděnky v České republice – nemocnost v letech 1999–2014 vyjádřená v absolutních číslech. Převzato a upraveno z: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary

mohou vylučovat virus až jeden rok, a jsou tak potenciálním zdrojem infekce pro své okolí. Narození takto postiženého dítěte je mimořádná událost, která podléhá hlášení příslušným orgánům a WHO (31).

Před implementací vakcíny proti zarděnkám do imunizačních programů se KZS vyskytoval u 0,1–0,2 na 1000 novorozenců, během epidemií dokonce u 0,8–4,0 na 1000 novorozenců. Například v průběhu let 1964–65 proběhla v USA velká epidemie zarděnek s 12,5 miliony případů, tj. onemocnělo 6,5 % obyvatel USA. Z uvedeného počtu bylo evidováno více než 20 000 novorozenců s KZS, v jehož důsledku bylo 8000 dětí postiženo hluchotou, 3580 dětí hluchotou a slepotou a na 1800 dětí bylo mentálně retardovaných. Vedle KZS bylo více než 2000 nemocných postiženo encefalitidou a došlo k více než 11 250 potratům (61).

Vzhledem k vážným dopadům epidemií zarděnek mnoho vědeckých pracovišť začalo vyvíjet vakcínu proti této nákaze. Historie vývoje živé očkovací látky spadá do 60. let, kdy byl virus zarděnek izolován z různých klinických materiálů a následně pasážován a atenuován na tkáňových kulturách (61, 69). V letech 1969–70 byla v USA udělena licence pro tři vakcíny proti zarděnkám, jednalo se o vakcinační kmen HPV-77, atenuovaný buď na buňkách kachního embrya, nebo na buněčné linii psích ledvin, a kmen Cendehill, který byl oslaben na buňkách ledvin králíka. V téže době získala licenci dnes nejpoužívanější vakcína s označením RA27/3 v Evropě, kde byl kmen zarděnek izolovaný z infikovaného

plodu pasážováním atenuován na lidských diploidních buňkách. Vakcinační kmen RA27/3 získal v USA licenci v roce 1979, jelikož do této doby nebylo americkým regulačním úřadem povoleno používat očkovací látky pasážované na lidských buněčných liniích (61, 69, 70).

Nevýhodou vakcinačních kmenů zarděnek získaných z buněčných linií zvířat byla nižší účinnost a vyšší reaktogenita, po aplikaci se častěji vyskytovaly kloubní komplikace. Vakcinační kmen RA27/3 je považován za bezpečnou očkovací látku s vysokou účinností (70). Vakcinační kmen viru zarděnek RA27/3 navozuje silnou humorální i buněčnou imunitní odpověď (61). Aby byl titr protilátek považován za protektivní, jejich koncentrace by měla převyšovat 10 IU/ml. Měření rubella-specifických protilátek může být falešně pozitivní u pacientů, kteří prodělali onemocnění způsobené parvoviry nebo virem Epstein-Barrové. Sérokonverze po dvou dávkách MMR vakcíny dosahuje 99 % a protilátky přetrvávají minimálně 21 let. Při výpočtu poločasu existence protilátek se dospělo k teoretické hodnotě 114 roků, což znamená, že protilátky proti zarděnkám mohou přetrvávat po celý život (61).

Během 70. let řada zemí evropského regionu implementovala do svého imunizačního programu očkování proti zarděnkám. Ve snaze redukovat incidenci KZS byly očkovány zejména adolescentní dívky. V průběhu 80. let se k implementaci postupně připojovaly další státy. V roce 2005 WHO pro evropský region přijala usnesení o eliminaci zarděnek, a tudíž prevenci KZS

s cílem v zemích Evropy dosáhnout více než 95% proočkovanosti dvěma dávkami MR (spalničky a zarděnky) nebo MMR vakcíny. V roce 2009 všechny státy evropského regionu měly ve svých imunizačních programech zařazeno očkování proti zarděnkám, ať už ve formě bivalentní, nebo trivalentní vakcíny (71). V roce 2002 celosvětově 123 zemí či území používalo vakcínu proti zarděnkám, 91 nikoli (63). V roce 2013 se proti zarděnkám očkovalo ve 132 státech, v dalších 12 je a byla vakcinace v plánu v průběhu let 2013–2015. V dalších 50 zemích není vakcinace proti zarděnkám do roku 2016 plánována, ze zbývajících zemí nejsou dostupné informace (61).

S nástupem živé očkovací látky proti viru zarděnek incidence tohoto onemocnění dramaticky poklesla. Očkování proti zarděnkám chrání proti získané infekci a obávanému KZS. Ve vyspělých zemích je stanovena frekvence výskytu zarděnek na 1,3 případu na 100 000 obyvatel. V USA dokonce 0,0 na 100 000 obyvatel, z čehož je patrné, že zarděnky jsou v této zemi prakticky eliminovány, sporadické případy se vyskytují u emigrantů ze zemí, kde se proti zarděnkám rutinně neočkují.

V zemích EU se přes velké snahy prozatím nepodařilo nákazy vyvolané zarděnkami eliminovat tak jako v USA (65). V roce 2012 bylo z 26 zemí EU hlášeno 27 276 případů, většina z Rumunska (20 772) a více než pětina z Polska (6259). V roce 2013 byl počet výskytů zarděnek v EU ještě vyšší, 38 832 případů, z toho drtivá většina připadla na výše jmenované Polsko (72). Právě v Polsku, Rumunsku, ale také Japonsku byly původně očkovány proti zarděnkám pouze ženy, velká část populace mužského pohlaví se zarděnkami nakazila a virus tak mohl v populaci dále cirkulovat (61).

V tehdejší Československu bylo v roce 1982 očkování proti zarděnkám nejprve zaměřeno na 12leté dívky. Od roku 1986 bylo zahájeno plošné očkování všech dětí ve věku dvou let. Kombinovanou MMR vakcínu v dvoudávkovém schématu se v České republice očkuje od roku 1995 (31). Za posledních deset let se počet onemocnění zarděnkami pohybuje pouze v jednotkách, maximálně desítkách za rok (nejvíce 31 v roce 2004, viz graf 3). Avšak v roce 2002 bylo zaznamenáno 3156 případů zarděnek. V roce 2011 se v České republice po několika desítkách let objevil kongenitální zarděnkový syndrom, jednalo se o 2 děti neočkovaných matek vietnamského původu, které

se pravděpodobně nakazily ve své domovině, tedy o nákazu importovanou (31).

Virus zarděnek zatím není kandidátem pro celosvětovou eradikaci, přestože člověk je jediným přenašečem a virus zarděnek má také nižší reprodukční rychlost než například virus spalniček. K dispozici je živá oslabená vakcína s více než 95% účinností po jedné dávce. Mezi další pozitiva patří dostupnost přesných a rychlých diagnostických a molekulárních metod. Například v USA byl endemický přenos viru zarděnek přerušeno v roce 2009 (61). Samozřejmě vzhledem k velmi lehkému a často bezpříznakovému průběhu získaných zarděnek by snahy měly nejprve směřovat k eradikaci KZS. Někteří autoři navrhují očkovat univerzální MMR vakcínou ve 12–18 měsících, poté ve 4–12 letech a konečně v průběhu dospívání či v dospělosti (73). Na druhou stranu jiné studie poukazují na vyšší reaktogenitu druhé dávky MMR vakcíny, pokud je podána ve věku dítěte 11–12 let ve srovnání se 4.–5. rokem života (74).

Závěr

V současnosti se pozornost WHO ve spolupráci s členskými zeměmi soustředí na eliminaci a eradikaci dětské obrny. V těsném závěsu jsou do budoucna vhodnými kandidáty na eliminaci a eradikaci právě spalničky a zarděnky, případně i příušnice. Uvedená onemocnění by bylo možné v budoucnu eradikovat, jelikož se tyto nákazy přenáší pouze mezi lidmi, člověk je jediným zdrojem infekce a existují v jediném antigenním typu. Za více než 40 let existence živých očkovačích látek proti uvedeným nálezům jsou dobře známy jejich vlastnosti, současné vakcíny poskytují vysokou protektivitu s minimem závažných nežádoucích účinků. Stejně tak surveillance spalniček, příušnic a zarděnek je na velmi dobré úrovni, zejména ve vyspělých zemích. To vše umocňuje potenciální úspěšnost snahy o eradikaci uvedených onemocnění.

Vzhledem k setrvávajícímu poklesu výskytu většiny infekčních onemocnění, která jsou zařazena v národních imunizačních programech, narůstá počet skupin osob, jež považují vakcinaci za nevhodnou a zbytečnou. K uvedenému přispěl na konci milénia rukopis Wakefielda, který uvedl spojení mezi MMR vakcínou a výskytem autismu nebo Crohnovy choroby. Přestože byly výsledky malého souboru pacientů (12 dětí) prokazatelně mylné, tyto informace reproduované zejména médii posílily vliv odpůrců

vůči očkovaní. Ve Velké Británii kvůli této dezinformaci došlo ke snížení proočkovanosti dětí MMR vakcínou a v roce 2008 byly v Anglii a Walesu prohlášeny za endemické spalničky. Je proto žádoucí přiblížit širší veřejnosti zdravotní i ekonomické dopady, které by mohly nastat v důsledku masivního návratu některého, nebo dokonce i více infekčních onemocnění, v případě porušení integrity očkovačích kalendářů.

Literatura

1. Oldstone MB, Lewicki H, Thomas D, Tishon A, Dales S, Patterson J, et al. Measles virus infection in a transgenic model: virus-induced immunosuppression and central nervous system disease. *Cell*. 1999;98:629-40.
2. Wolfson LJ, Strebel PM, Gacic-Dobo M, Hoekstra EJ, McFarland JW, Hersh BS. Measles Initiative. Has the 2005 measles mortality reduction goal been achieved? A natural history modelling study. *Lancet*. 2007;369:191-200.
3. World Health Organization. Available from: http://www.who.int/immunization/newsroom/Measles_Rubella_StrategicPlan_2012_2020.pdf
4. History of vaccines. Available from: <http://www.historyofvaccines.org/content/articles/mumps>
5. Česká vakcinologická společnost ČLS JEP. Available from: http://www.vakcinace.eu/data/files/brozura_ockovani_aifp.pdf
6. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
7. Internetové informační centrum očkování: Available from: http://www.vakciny.net/pravidelne_ockovani/MMR.htm
8. Liljeroosa L, Huiskonen JT, Oraa A, Susic P, Butcher SJ. Electron cryotomography of measles virus reveals how matrix protein coats the ribonucleocapsid within intact virions. *PNAS*. 2011;108:18085-90.
9. Bankamp B, Liu C, Rivailier P, Pera J, Shrivastava S, Kirkness EF, et al. Wild-Type Measles Viruses with Non-Standard Genome Lengths. *PLOS ONE*. 2014;9:1-7.
10. Buczkowski H, Muniraju M, Parida S, Banyarda AC. Morbillivirus vaccines: Recent successes and future hopes. *Vaccine*. 2014;32:3155-61.
11. Moss WJ, Griffin DE. Global measles elimination. *Nat Rev Microbiol*. 2006;4:900-8.
12. Beran J, Havlík J, et al. Lexikon očkování. Praha: Maxdorf; 2008;210-7,227-34,289-96.
13. Daszak P, Cunningham AA, Hyatt AD. Emerging infectious diseases of wildlife-threats to biodiversity and human health. *Science*. 2000;287:443-9.
14. Orenstein WA, Papania MJ, Wharton ME. Measles elimination in the United States. *J Infect Dis*. 2004;189:S1-3.
15. Jones-Engel L, Engel GA, Schillaci MA, Lee B, Heidrich J, Chalise M, Kyes RC. Considering human-primate transmission of measles virus through the prism of risk analysis. *Am J Primatol*. 2006;68:868-79.
16. Bellini WJ, Rota PA. Biological feasibility of measles eradication. *Virus Res*. 2011;162:72-9.
17. Rubin S, Eckhaus M, Rennick LJ, Bamford CG, Duprex WP. Molecular biology, pathogenesis and pathology of mumps virus. *J Pathol*. 2015;235:242-52. doi: 10.1002/path.4445.
18. Perry RT, Halsey NA. The clinical significance of measles: a review. *J Infect Dis*. 2004;189:54-16.

19. Škovránková J. Očkování proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám. *Pediatr pro Praxi*. 2007;8:387-8.
20. Bellini WJ, Rota JS, Lowe LE, Katz RS, Dyken PR, Zaki SR, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: more cases of this fatal disease are prevented by measles immunization than was previously recognized. *J Infect Dis*. 2005;192:1686-93.
21. Kosina P, Dostál V. Spalničky – choroba stále ještě nevytěsněná. *Pediatric pro praxi*. 2004;3:159-160.
22. Batirel A, Doganay M. Clinical Approach to Skin Eruption and Measles: A Mini Review. *J Gen Pract*. 2013;1:1-4.
23. Sudfeld CR, Navar AM, Halsey NA. Effectiveness of measles vaccination and vitamin A treatment. *Int J Epidemiol*. 2010;39:148-55. doi: 10.1093/ije/dyq021.
24. World Health Organization. Available from: http://www.who.int/immunization/newsroom/measles_rubella/en/
25. Lexová P. Spalničky – význam onemocnění a jeho výskyt v Evropě. *Zprávy CEM (SZÚ, Praha)* 2011;20:103-6.
26. European Center for Disease Prevention and Control. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/measles/epidemiological_data
27. Amanna IJ, Carlson NE, Slika MK. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. *N Engl J Med*. 2007;357:1903-15.
28. Šejda J. Control of measles in Czechoslovakia (CSSR). *Rev Infect Dis*. 1983;5(3):564-7.
29. Česká vakcinologická společnost ČLS JEP. Available from: http://www.vakcinace.eu/data/files/hradecke_2014/trmal.pdf
30. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Available from: http://www.szu.cz/tema/prevence/mimoradne_ockovani-proti-spalnickam
31. Lexová P, Částková J, Kynčl J, Kríž B. Výskyt infekčních nemocí preventabilních očkováním v České republice v roce 2011. *Zprávy EM (SZÚ, Praha)* 2012;21:139-44.
32. van den Hof S, Meffre CM, Conyn-van Spaendonck MA, Woonink F, de Melker HE, van Binnendijk RS. Measles outbreak in a community with very low vaccine coverage, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:593-7.
33. International Committee on Taxonomy of Viruses. Available from: <http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>
34. Ulane CM, Rodriguez JJ, Parisien JP, Horvath CM. STAT3 ubiquitylation and degradation by mumps virus suppress cytokine and oncogene signaling. *J Virol*. 2003;77:6385-93.
35. Xu P, Chen Z, Phan S, Pickar A, He B. Immunogenicity of novel mumps vaccine candidates generated by genetic modification. *J Virol*. 2014;88(5):2600-10. Doi: 10.1128/JVI.02778-13. Epub 2013 Dec 18.
36. Hilleman MR. The Development of Live Attenuated Mumps Virus Vaccine in Historic Perspective and Its Role in the Evolution of Combined Measles-Mumps-Rubella. (207-218) *IN History of Vaccine Development by Stanley A. Plotkin*. ISBN 978-1-4419-1338-8 e-ISBN 978-1-4419-1339-5. DOI 10.1007/978-1-4419-1339-5. Springer New York Dordrecht Heidelberg London. 2011.
37. Davis NF, McGuire BB, Mahon JA, Smyth AE, O'Malley KJ, Fitzpatrick JM. The increasing incidence of mumps orchitis: a comprehensive review. *BJU Int*. 2010;105:1060-5. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.09148.x. Epub 2010 Jan 11.

38. Cameron NA. When, and how, should we introduce a combination measles-mumps-rubella (MMR) vaccine into the national childhood expanded immunization programme in South Africa? *Vaccine*. 2012;30:C58-60. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.02.082
39. Rožnovský L, Orságová I, Martinková I, Beneš Č. Epidemická parotitida – pokračující epidemie na východě ČR. *Pediatr pro Praxi*. 2007;3:148-151.
40. Senanayake SN. Mumps: a resurgent disease with protean manifestations. *Med J Aust*. 2008;189:456-9.
41. Galazka AM, Robertson SE, Kraigher A. Mumps and mumps vaccine: a global review. *Bull World Health Organ*. 1999;77:3-14.
42. Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <http://www.cdc.gov/mumps/clinical/qa-disease.html>
43. Hviid A, Rubin S, Mühlemann K. Mumps. *Lancet*. 2008;371:932-44.
44. Chlábek J, Smetana J, Boštková V, Šplího M, Hanovcová I. Očkovací kalendář v ČR versus EU. *Vakcinologie*. 2013;7:108-14.
45. Eriksen J, Davidkin I, Kafatos G, Andrews N, Barbara C, Cohen D, et al. Seroepidemiology of mumps in Europe (1996-2008): why do outbreaks occur in highly vaccinated populations? *Epidemiol Infect*. 2013;141:651-66. doi: 10.1017/S0950268812001136. Epub 2012 Jun 12.
46. European Centre for Disease Control and Prevention. Annual epidemiological report 2014 vaccine-preventable diseases. 2014. Available from: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/AER-2014-VPD-FINAL.pdf>
47. Epidemiologický informační systém. Available from: <http://www.epis.sk/InformacnaCast/IndexAZ.aspx#Mumps>
48. Česká vakcinologická společnost ČLS JEP. Available from: <http://www.vakcinace.eu/novinky>
49. World Health Organization. Available from: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidencemumps.html
50. Echevarría JE, Castellanos A, Sanz JC, Martínez de Aragón MV, Rey IP, et al. Mumps Virus Genotyping: Basis and Known Circulating Genotypes. *The Open Vaccine Journal*. 2010;3:37-41.
51. Fabiánová K, Macková B. Informace z NRL a odborných pracovišť CEM. 25. Pečenkovy epidemiologické dny, Harrachov, 18.-20. 9. 2012
52. Bennett AD, Modlin J, Orenstein WA, Brandling. Current status of mumps in the United States. *J Infect Dis*. 1975;132:106-9.
53. Lim FS, Han HH, Bock HL. Safety, reactogenicity and immunogenicity of the live attenuated combined measles, mumps and rubella vaccine containing the RIT 4385 mumps strain in healthy Singaporean children. *Ann Acad Med Singapore*. 2007;36:969-73.
54. Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD004407. doi: 10.1002/14651858.CD004407.pub3.
55. Ong G, Goh KT, Ma S, Chew SK. Comparative efficacy of Rubini, Jeryl-Lynn and Urabe mumps vaccine in an Asian population. *J Infect*. 2005;51:294-8.
56. Rubin SA, Afzal MA. Neurovirulence safety testing of mumps vaccines—historical perspective and current status. *Vaccine*. 2011;29:2850-5. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.02.005. Epub 2011 Feb 18.
57. Cheng WY, Wang HC, Liu MT, Wu HS. Molecular surveillance of rubella viruses in Taiwan from 2005 to 2011. *J Med Virol*. 2013;85:745-53. doi: 10.1002/jmv.23451.
58. Best JM. Rubella. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2007;12:182-92.
59. Abernathy ES, Hübschen JM, Muller CP, Jin L, Brown D, Komase K, et al. Status of global virologic surveillance for rubella viruses. *J Infect Dis*. 2011;204:S524-32. doi: 10.1093/infdis/jir099.
60. Zhu Z, Chen MH, Abernathy E, Zhou S, Wang C, Icenogle J, Xu W. Genomic analysis of the Chinese genotype 1F rubella virus that disappeared after 2002 in China. *J Med Virol*. 2014;86:2114-21. doi: 10.1002/jmv.23936. Epub 2014 Jun 24.
61. Lambert N, Strebel P, Orenstein W, Icenogle J, Poland GA. *Lancet*. 2015. pii: S0140-6736(14)60539-0. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60539-0.
62. Young SEJ, Ramsay AM. Diagnosis of Rubella. *Br Med J*. 1963;2(5368):1295-6.
63. Banatvala JE, Brown DWG. Rubella. *Lancet* 2004;363:1127-37.
64. Lee J-Y, Bowden DS. Rubella Virus Replication and Links to Teratogenicity. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:571-87.
65. Bouthry E, Picone O, Hamdi G, Grangeot-Keros L, Ayoubi JM, Vauloup-Fellous C. Rubella and pregnancy: diagnosis, management and outcomes. *Prenat Diagn*. 2014;34:1246-53. doi: 10.1002/pd.4467. Epub 2014 Sep 16.
66. Meissner HC. Rubella. In Book: Griffiths J, Maguire JH, Heggenhougen K, Quah SR. Elsevier. 2010:512.
67. Garcia JJG. Differential Diagnosis of Viral Exanthemas. *The Open Vaccine Journal*. 2010;3:65-8.
68. Figueiredo CA, Klautau GB, Afonso AM, Castrignano SB, Oliveira MI, Curti SP, et al. Isolation and genotype analysis of rubella virus from a case of Guillain-Barré syndrome. *J Clin Virol*. 2008;43:343-5. Doi: 10.1016/j.jcv.2008.07.015. Epub 2008 Sep 16.
69. Ueda K. Development of the rubella vaccine and vaccination strategy in Japan. *Vaccine*. 2009;27:3232-3. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.02.076.
70. Plotkin SA. The history of rubella and rubella vaccination leading to elimination. *Clin Infect Dis*. 2006;43:S164-8.
71. Zimmerman LA, Muscat M, Jankovic D, Goel A, Bang H, Khetsuriani N, Martin R. Status of rubella and congenital rubella syndrome surveillance, 2005-2009, the World Health Organization European Region. *J Infect Dis*. 2011;204:S381-8. doi: 10.1093/infdis/jir104.
72. World Health Organization. Available from: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidencerubella.html
73. Plotkin SA. Rubella eradication. *Vaccine*. 2001;19:3311-9.
74. Virtanen M, Peltola H, Paunio M, Heinonen OP. Day-to-day reactogenicity and the healthy vaccinee effect of measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics*. 2000;106:E62.

Mgr. Rudolf Kukla
Fakultní nemocnice Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: rudolf.kukla@fnhk.cz

Import MERS CoV do Jižní Koreje – květen 2015

Import MERS CoV to South Korea – May 2015

prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc., prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.
Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové

Vakcinologie 2015;9(4):210–212

První případ onemocnění vyvolaného MERS CoV byl popsán v Saúdské Arábii v září 2012. Průběh incidence MERS CoV v roce 2013 a 2014 v zemích Blízkého východu již byl publikován ve *Vakcinologii* č. 4/2014 (1, 26).

Od té doby byly sporadické případy importovány do více než 20 zemí v Evropě. Byly potvrzovány a léčeny případy, které byly přímo nebo nepřímo spojeny s cestou do zemí Středního východu. Klinické příznaky jednotlivých případů se manifestovaly v širokém rozmezí od asymptomatických průběhů až po těžké pneumonie s akutním respiračním syndromem – ARDS, septickým šokem a multiorgánovým selháním se smrtelným koncem. Těžký průběh byl zaznamenán u imunosuprimovaných osob a u polymorbidních stavů starších osob (3, 13).

Dominantní cestou přenosu MERS CoV v zemích Blízkého východu – v Saúdské Arábii a ve Spojených arabských emirátech – je kontakt s velbloudy a nozokomiální přenos infekce. Je prokázáno, že dromedáři jsou hlavním rezervoárem a hostitelem viru a mohou hrát důležitou roli v přímém či nepřímém přenosu infekce na člověka (<http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/coronavirus-infections/mers-factsheet/Pages/default.aspx#sthash.tTUYgixK.dpuf>) (2, 5).

Od začátku roku 2015 dochází ve Spojených arabských emirátech k dalšímu nárůstu počtu potvrzovaných případů MERS CoV. Podle WHO k datu 26. 2. 2015 bylo v Saúdské Arábii a dalších zemích Arabského poloostrova diagnostikováno celkem 912 případů a zaznamenáno 388 úmrtí. Onemocnění je spojováno s pozitivní anamnézou kontaktu s velbloudy u ošetřovatelů dromedárů, pastevců a pracovníků na jatkách. Převážně jsou mezi postiženými muži (1, 4).

Současná epidemiologická situace Jižní Koreje

Dne 20. 5. 2015 korejský úřad CDC hlásil WHO první potvrzovaný případ MERS CoV u 68letého muže s rozsáhlou recentní cestovní anamnézou po zemích Středního východu: Období 18. 4. až 3. 5. 2015 cesta po Bahrajnu, Spojených arabských emirátech, Saúdské Arábii a Kataru. Do Soulu přiletěl z Kataru 4. 5. 2015 s pozitivními symptomy při přeletu. **V anamnéze nebyl zaznamenán kontakt s velbloudy nebo nemocnými MERS CoV a prokazatelně v zemích pobytu nenavštívil zdravotnické zařízení.**

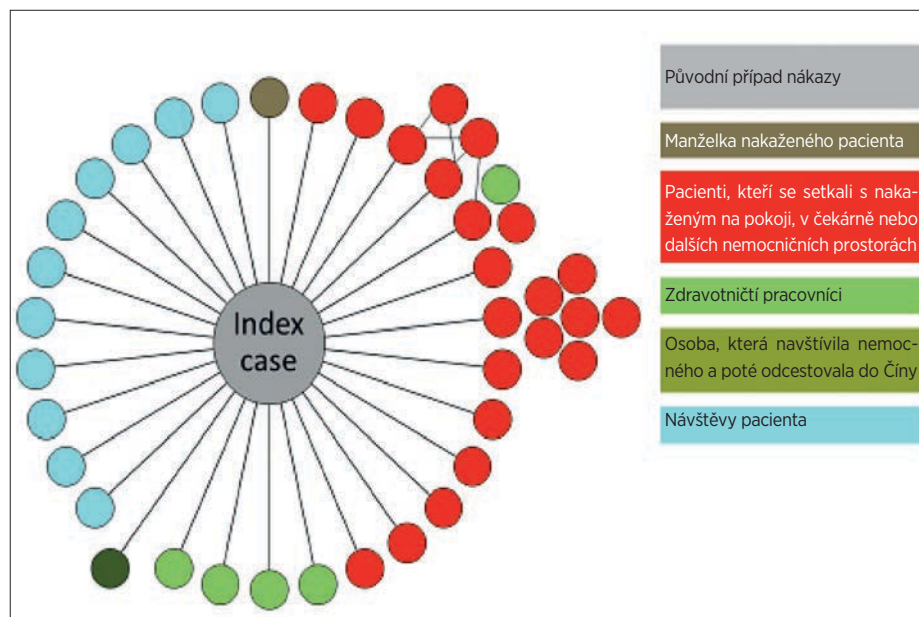
Tento „indexový případ“ vedl v krátké době k manifestaci 30 sekundárních případů, ke kterým došlo ve zdravotnickém zařízení při příjmu indexového případu. Z 30 sekundárních případů bylo 13 osob přijato na stejný pokoj (nozokomiální přenos),

4 osoby byli zdravotničtí pracovníci, kteří byli při příjmu a ošetřování indexového případu. Další 13 osob byli rodinní příslušníci kontaktů nebo návštěvníci, kteří navštívili pokoj s indexovým případem.

V období od 2. do 5. 6. 2015 orgány zdravotnické služby v Jižní Koreji hlásily dalších 10 případů bez anamnézy kontaktu s indexovým případem, ale v anamnéze měli pozitivní kontakt se sekundárními případy. Následně byla hlášena 4 úmrtí (obr. 1).

Dne 30. 5. 2015 hlásil první případ MERS CoV úřad WHO v Číně. Indexovým případem byl 44letý muž z Jižní Koreje, který navštívil svého otce v nemocnici. Otec sdílel pokoj s indexovým případem v Jižní Koreji.

K datu 20. 6. 2015 byl v Jižní Koreji hlášen celkový počet případů 166 a 24 úmrtí. V 71 % byli postiženi muži, v 29 % ženy. Vysoké riziko bylo zaznamenáno



Obr. 1 Řetěz přenosu potvrzovaných 41 MERS CoV případů v Jižní Koreji a Číně – hlášených od 20. května do 5. června 2015

Zdroj: ECDC. Rapid risk assessment – Severe respiratory disease associated with Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – 16th update

u osob nad 70 let věku, u případů malignit, chronických kardiovaskulárních onemocnění a chronických respiračních chorob. **Z celkového počtu postižených bylo 80 případů nozokomiálních infekcí, v 62 případech onemocněli návštěvníci zdravotnických zařízení a 33 zdravotnických pracovníků.** K datu 14. 7. 2015 bylo celkem zdokumentováno 186 případů MERS CoV a 36 úmrtí, při celkovém CFR 19,4 % (5, 6, 7, 8, 9).

Saúdská Arábie

V období od 8. 3. 2015 do 5. 6. 2015 bylo v Saúdské Arábii zachyceno a hlášeno 81 nových případů. Z tohoto počtu bylo 5 zdravotnických pracovníků, 31 suspekt-ních kontaktů ve zdravotnických zařízeních nebo v komunitě. U 11 osob byl zaznamenán animální kontakt, 10 osob příznalo požívání syrového velbloudího mléka nebo kontakt s velbloudy a u 47 případů nebyla exaktně prokázána cesta přenosu (obr. 2).

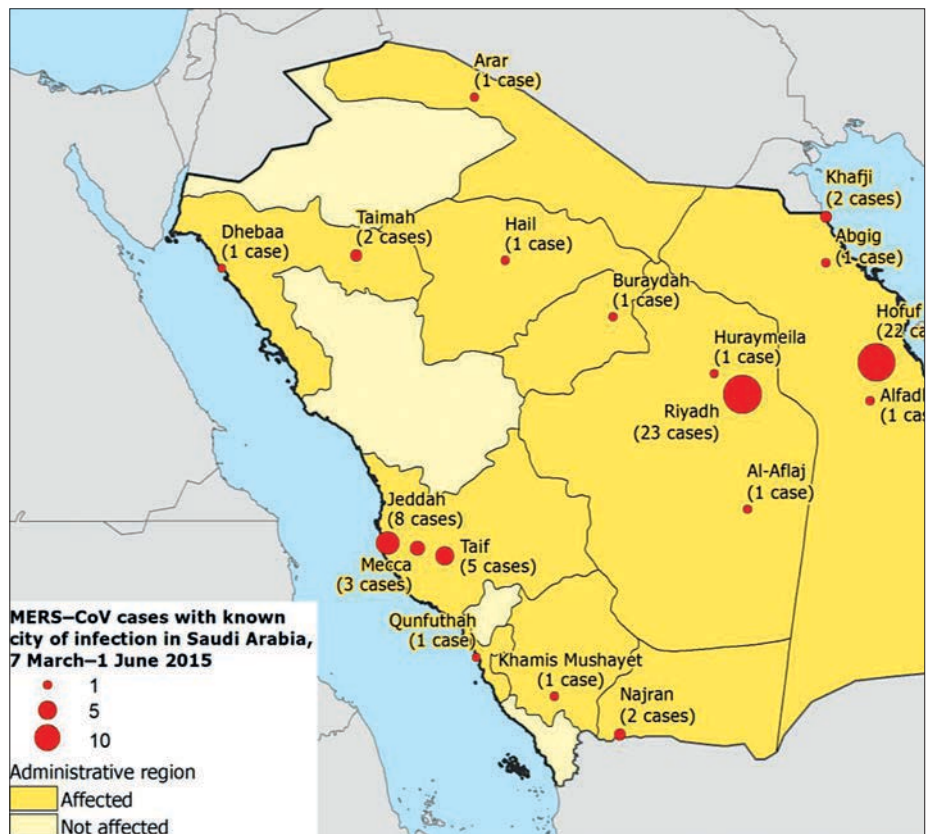
K datu 17. 6. 2015 bylo WHO hlášeno 1035 MERS CoV infekcí/458 úmrtí (CFR 44,3 %). Průběžný sporadický nárůst dalších případů v Saúdské Arábii pokračuje. Začátkem července byl zaznamenán pouze sporadický výskyt 1 až 2 případů týdně v oblasti Hufoof. K 14. 7. 2015 bylo hlášeno celkem 1047 případů/460 úmrtí (10, 11, 12, 23).

Diskuse

V průběhu epidemie MERS CoV v Jižní Koreji se kontakty, jako nepoznané infekce, dostaly celkem do 83 zdravotnických zařízení. K 18. 6. 2015 bylo v nemocniční péči hospitalizováno 124 nemocných, z nichž 18 v těžkém nestabilizovaném stavu. V izolaci bylo umístěno 6500 osob. Zvyk rodinných příslušníků ošetřovat a navštěvovat nemocné je významným faktorem, který vedl k rychlému šíření infekce MERS CoV v Jižní Koreji. Z diagnostikovaných 162 případů bylo 134 rodinných příslušníků nemocných pacientů. Celkem 90 % osob s prokázanou MERS CoV infekcí trpělo závažným chronickým onemocněním, které zhoršilo průběh infekce (CHOPN, hypertenze, bronchiektazie a chronická renální insuficience) (8, 9, 10).

Stanovisko WHO k epidemiologické situaci MERS CoV ze 17. 6. 2015 (9th Meeting of the IHR Emergency Committee). Komise posoudila hlavní faktory, které ovlivnily průběh epidemie v Jižní Koreji:

- Nedostatek pozornosti a bdělosti zdravotnického personálu nemocnic a vše-



Obr. 2 Hlášené případy MERS CoV v Saúdské Arábii v období 8. 3. až 2. 6. 2015
Zdroj: ECDC

obecné pozornosti k infekci MERS.

- Nedostatečná průběžná preventivní opatření v řadě nemocnic, která jsou nezbytná k zamezení šíření infekcí.
- Těsný a dlouhodobý kontakt nemocných MERS pacientů na pokojích s mnoha lůžky.
- Lokální zvyky označované jako „doctor shopping“, tj. průběžná konzultace odborníků současně v několika zdravotnických zařízeních, doprovázená četnými návštěvami příbuzných a přátel.

Na základě zjištěných skutečností WHO doporučila co nejrychlejší identifikaci kontaktů, jejich karanténizaci a plnou implementaci preventivních opatření k rychlé likvidaci epidemie.

Genetická studie genomu izolovaných kmenů MERS CoV v Jižní Koreji v porovnání s kmeny ze Saúdské Arábie neprokázala významné změny v genomu. V této epidemii byl přenos MERS spojen s pobytem osob ve zdravotnických zařízeních a s průběžným šířením infekce v první až páté generaci kontaktů. **WHO potvrdila, že nebyl zaznamenán soustavný přenos infekce, tj. komunitní šíření.** Důraz byl položen na důslednou kontrolu a sledování kontaktů (15, 17).

ECDC – epidemie ukázala na vysokou mobilitu populace současného světa a na trvalé nebezpečí podcenění rychle se šířících infekcí. Upozorňuje na nutnost racionální spolupráce různých sektorů, včetně leteckých společností a komunikačních informačních sítí. WHO upozornila na nastávající ramadán v arabských zemích, který je spojen se zvýšeným putováním muslimů do Mekky (13, 14).

Doposud bylo ve světě diagnostikováno 1300 případů/455 úmrtí. Bylo potvrzeno, že velbloudí dromedáři jsou přirozeným hostitelem MERS CoV. Zvíře vždy nemusí projevovat manifestní příznaky infekce. V zemích Blízkého východu je ubikvitární výskyt velbloudů a jejich všeobecná obliba (závody, velbloudí maso a mléko). Konzumace nepasterizovaného mléka je jedním z možných faktorů přenosu a zasluhuje další surveillance (18).

V srpnu 2015 byly publikovány první výsledky použití experimentální MERS CoV vakcíny na souboru opic a velbloudů. Vakcína byla připravena v institutu NIH na univerzitě v Pensylvánii (spolupráce National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Division of Intramural Research, Public Health Agency of Canada, Inovio

Pharmaceuticals, University of Washington a University of South Florida) (20, 21).

Experimentální DNA vakcína obsahuje imunogenní spaikové proteiny, které po aplikaci pokusným zvířatům (skupina makaků a velbloudů) vedly k navození buněčné imunity a tvorbě specifických neutralizačních protilátek. Studie prokázala, že syntetické spaikové proteiny vakcíny navozují odpovídající protektivní odpověď proti následné virové zátěži (21, 25).

Závěry

Import MERS CoV do Jižní Koreje není zcela neočekávaným epidemiologickým faktem. Případy MERS CoV infekcí spojené s historií cestování z Arabského poloostrova byly diagnostikovány v zemích Středního východu i v Evropě již dříve.

Příčinou rychlého šíření MERS CoV v Jižní Koreji byl nedostatečný přístup k izolaci nemocných ve zdravotnických zařízeních, nedostatečný management a režimová opatření v izolaci. Izolace byla realizována v domácím prostředí nebo ve zdravotnických zařízeních.

Indexový případ v Jižní Koreji (výskyt primárních kontaktů – Korean cluster) nevykazoval v anamnéze kontakt s velbloudy a také nepotvrdil pobyt ve zdravotnickém zařízení na Arabském poloostrově. Podle WHO klinický průběh onemocnění MERS CoV v současné době nevykazuje žádné významné rozdíly od případů na Arabském poloostrově a nebyl prokázán soustavný interhumánní přenos.

ECDC po proběhlé epidemii MERS CoV v Jižní Koreji konstatovala, že MERS CoV v současné době představuje pro jiné země nízké riziko. Kontinuálním rizikem importu do Evropy je expozice na Středním východě – nozokomiální přenos ve zdravotnickém zařízení, kontakt s velbloudy nebo požití kontaminovaného masa a mléka.

WHO doporučuje léčbu všech suspekt-ních a potvrzených případů MERS CoV

v izolovaných boxech s odpovídající bezpečnou filtro-ventilací. V rámci preventivního nemocničního standardu musí zdravotnický personál u pravděpodobných a potvrzených případů infekcí používat kompletní ochranné prostředky.

Od začátku dubna 2012 do 3. září 2015 bylo celosvětově hlášeno WHO 1549 případů onemocnění MERS CoV a 590 úmrtí. Sporadické nové případy MERS CoV jsou hlášeny v Saúdské Arábii. Zásadním přínosem do budoucna pro prevenci MERS CoV infekcí je příprava DNA vakcíny, které bude možno využít k vakcinaci osob i zvířat.

Literatura

1. ProMED mail post. MERS-COV (38): Saudi Arabia, new fatalities, serosurvey. ProMED-Mail 2015. Accessed 10-16 April 2015.
2. ProMED mail post. MERS-COV (55): South Korea, Saudi Arabia, WHO, Viral sequences. ProMED-Mail 2015. Accessed 4 June 2015.
3. ECDC Rapid risk assessment – Severe respiratory disease associated with Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – 16th update. Accessed 5 June 2015.
4. ProMED mail post. MERS-COV (56): South Korea, China, Saudi Arabia, Oman, WHO. ProMED-Mail 2015. Accessed 4 June 2015.
5. ECDC Communicable disease threats report – Week 24, 7–13 June 2015. ECDC 2015. Available from www.ecdc.europa.eu.
6. ProMED mail post. MERS-COV (57): South Korea, Saudi Arabia, WHO, Viral sequencing. ProMED-Mail 2015. Accessed 7 June 2015.
7. ProMED mail post. MERS-COV (58): South Korea, Saudi Arabia. ProMED-Mail 2015. Accessed 8 June 2015.
8. ProMED mail post. MERS-COV (59): South Korea, Saudi Arabia, WHO, Viral sequencing. ProMED-Mail 2015. Accessed 9 June 2015.
9. ProMED mail post. MERS-COV (60): South Korea, Saudi Arabia, WHO. ProMED-Mail 2015. Accessed 10 June 2015.
10. ProMED mail post. MERS-COV (61): Saudi Arabia, United Arab Emirates, WHO. ProMED-Mail 2015. Accessed 11 June 2015.
11. ProMED mail post. MERS-COV (63): Animal reservoir, bat. ProMED-Mail 2015. Accessed 11 June 2015.

12. ProMED mail post. MERS-COV (64): South Korea, Saudi Arabia, WHO, Request for Information. ProMED-Mail 2015. Accessed 13 June 2015.

13. ECDC Communicable disease threats report – Week 25, 14–20 June 2015. ECDC 2015. Available from www.ecdc.europa.eu.

14. ProMED mail post. MERS-COV (67): South Korea, Saudi Arabia. ProMED-Mail 2015. Accessed 16 June 2015.

15. ProMED mail post. MERS-COV (69): South Korea, Saudi Arabia, WHO Not PHEIC. ProMED-Mail 2015. Accessed 18 June 2015.

16. ProMED mail post. MERS-COV (81): South Korea, Saudi Arabia, Request for Information. ProMED-Mail 2015. Accessed 29 June 2015.

17. ProMED mail post. MERS-COV (83): South Korea, Saudi Arabia, WHO. ProMED-Mail 2015. Accessed 1 July 2015.

18. ProMED mail post. MERS-COV (84): South Korea, Saudi Arabia, Request for Information. ProMED-Mail 2015. Accessed 2 July 2015.

19. ProMED mail post. MERS-COV (90): South Korea, Saudi Arabia, Thailand, Philippines, WHO. ProMED-Mail 2015. Accessed 10-13 July 2015.

20. ProMED mail post. MERS-COV (91): South Korea, Saudi Arabia. ProMED-Mail 2015. Accessed 14 July 2015.

21. ProMED mail post. MERS-COV (113): Saudi Arabia, Experimental vaccine, Increasing cases. ProMED-Mail 2015. Accessed 22 August 2015.

22. ECDC Communicable disease threats report – Week 35, 23–29 August 2015. ECDC 2015. Available from www.ecdc.europa.eu.

23. ProMED mail post. MERS-COV (121): Jordan, Saudi Arabia. ProMED-Mail 2015. Accessed 31 August 2015.

24. ECDC Communicable disease threats report – Week 36, 30 August – 5 September 2015. ECDC 2015. Available from www.ecdc.europa.eu.

25. Muthumani K., Falzarano D, Reuschel EL, et al. A synthetic consensus anti-spike protein DNA vaccine induces protective immunity against Middle East respiratory syndrome coronavirus in nonhuman primates. *Sci Transl Med.* 2015, Aug 19; 7(301):301ra132.

26. Šplíno M, Chlíbek R. MERS CoV – možné šíření v EU. *Vakcinologie.* 2014;8(4):188-90.

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

Novinky ve vakcinologii – vakcíny z rostlin, rostliny s antimikrobiálními účinky

News in vaccinology – vaccines from plants, plants with antimicrobial effects

Doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.¹, RNDr. Jana Olšovská, Ph.D.², Ing. Martin Dušek, Ph.D.²,
Mgr. Radek Sleha¹, Mgr. Rudolf Kukla³

¹Katedra epidemiologie, FVZ UO, Hradec Králové

²Výzkumný ústav pivovarský a sladařský, Praha

³Ústav klinické mikrobiologie, Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Vakcinologie 2015;9(4):213–215

Příprava vakcín v rostlinách je založena na myšlence pocházející z konce minulého století. Velkou výhodou je, že nedochází ke kontaminaci vakcín savčími toxiny a patogeny. Pro první experimenty byly využity rostliny tabáku a petúnií. Cizorodá DNA je zaváděna do rostlinného genomu a vzniklé transgenní rostliny pak tuto DNA produkují. Tímto způsobem bylo do současnosti modifikováno několik desítek rostlinných druhů. Ideálně se nabízí k využití orální imunizace, což zjednodušuje a zlevňuje imunizační programy, obzvláště pro země třetího světa (1).

Použijí-li se celé rostliny, můžeme v nich připravit antigeny buď tranzientní (dočasnou) expresí při použití vektorů odvozených od rostlinných virů, nebo permanentní (trvalou) transformací z transgenních rostlin. Produkce vakcín v celých rostlinách je nenáročná na primární vstupy (světlo, živiny, voda) či sklizeň, umožňuje jednoduché a rychlé zvýšení produkce v závislosti na poptávce zvětšením osázené plochy. Nevýhodou použití celých rostlin je u transgenních rostlin dlouhý proces výběru linie s požadovanými vlastnostmi, stejně jako kontrola bezpečnosti použití rostlin z hlediska úniku transgenů do okolí a možné kontaminace potravinového řetězce. Toto riziko je daleko menší při použití dočasné exprese pomocí nové generace rostlinných virových vektorů. Tím se minimalizuje možnost samovolného úniku do okolního prostředí, kdy bezpečnost je znásobena ještě dále jejich použitím v uzavřených sklenících (2).

Z hlediska využití transgenních rostlin a jiných geneticky upravených organismů

jsou jednou z možností *chemovakcíny*. Tyto očkovací látky připravené z izolovaných protekčních antigenů jsou však velmi náročné na přípravu. Obzvláště obtížná je jejich izolace a čištění.

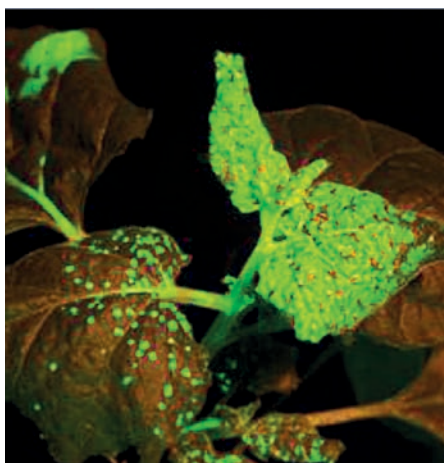
Další možností jsou tzv. *jedlé vakcíny* (edible vaccine), podávané perorálně, které indukují systémovou a slizniční imunitu. Rostlina je geneticky modifikována a její části jsou pak schopny produkovat specifické komponenty – antigeny daného patogenu, proti kterým chceme danou osobu či zvíře očkovat. Antigenní proteiny jsou v transgenních rostlinách produkovány nerovnoměrně a v poměrně malém množství, do 0,5 % celkových rozpustných proteinů. Tyto technické obtíže lze překonat pomocí některých modifikací genů, například

optimalizací kodonů nebo integrací do genomu rostlinných virů nebo do chloroplastové DNA. Takto lze zvýšit přítomnost produktu rekombinantního genu až na 46 % všech rozpustných proteinů rostliny (3). Schopnost vyvolat účinnou protilátkovou i buněčnou imunitní odpověď pomocí rostlinných vakcín byla prokázána v preklinických modelech na myších (1, 4, 5).

Příkladem je příprava transgenního včelího bobu (*Lupinus luteus* L.), který umí exprimovat povrchový antigen HBsAg (Hepatitis B Surface Antigen, tj. povrchový antigen hepatitidy typu B). Myši krmené tímto transgenním bobem vykazovaly významnou hladinu specifických protilátek proti HBsAg. Na základě zvířecích studií byl vypěstován také transgenní salát (*Lactuca sativa* L.),



Obr. 1 Transgenní kukuřice
(<http://uroda.cz/dalsi-transgenni-kukurice-v-testech/>)



Obr. 2 Tabák *Nicotiana benthamiana* napadený virem tabákové mozaiky. Virus byl označen zeleně světélkující bílkovinou (snímek Tomáš Moravec, <http://www.ueb.cas.cz/cs/content/vakciny-z-rostlin-nova-era-mediciny>)

produkcující HBsAg pro lidskou konzumaci. První rostlinné vakcíny namířené proti infekčním onemocněním již byly testovány v klinických zkouškách. Po požití tří dávek 100 g nevařených brambor obsahujících asi 0,85 mg HBsAg bylo detekováno zvýšení protilátek proti HBsAg u 10 z 16 (62,5 %) dobrovolníků (6).

V další studii se po třech dávkách 2,1 g upravené transgenetické kukuřice (obr. 1) podařilo vyvolat protilátky IgG proti podjednotce LT-B enterotoxinu *E. coli* u sedmi z devíti (78 %) dobrovolníků (7).

Jsou připravovány i jedlé rostlinné vakcíny pro prevenci dalších infekcí, např. vakcína založená na HPV VLPs pro prevenci infekce HPV (8, 9), rostlinné vakcíny produkující nádorové antigeny pro imunoterapii nádorů a rostlinné vakcíny pro léčbu autoimunitních onemocnění (3).

Jako alternativa pro běžnou imunoterapii při alergii na roztoče byla vyvinuta jedlá vakcína ze zrn transgenetické rýže, která exprimuje alergen způsobující alergii na domácí prach Der p1 (10). Tento alergen se kumuluje v endospermu zrna. Výsledky ukazují na to, že zrna transgenetické rýže, která produkují protein Der p1, nejsou zdravě škodlivá, a jsou tedy potenciálním kandidátem pro využití jako jedlá vakcína proti tomuto typu alergii.

Rostlinné systémy jsou také využívány k produkci rekombinantních proteinů. Mají schopnost provádět nezbytné posttranslační úpravy, což bakteriální systémy neumí. Rostlinný systém, který se dnes nejvíce používá k produkci imunoglobulinů, je

tabák (*Nicotiana*) (obr. 2). Protilátka je plně využita ve spojení s lehkými a těžkými řetězci, dokáže se navázat a tím neutralizovat patogen.

Je patrné, že rostlinné vakcíny ještě potřebují prodělat určitý pokrok (11). Měla by se zvýšit jejich imunogenita, čemuž by mohla napomoci některá z vyvíjených metod zvýšení produkce antigenu v rostlinách (3), a dále by antigeny měly být produkovány v rostlinách, které se běžně konzumují syrové, jako jsou například banány (12).

Rostliny nejsou pouze hitem z hlediska využitelnosti na poli vakcinologie. Už od starověku se lidským povědomím prolínají informace o léčivých účincích vybraných zástupců rostlinné říše. V našem povědomí je to například chmel, samozřejmě na první pohled velmi úzce spojený hlavně s pivovarnictvím. Nicméně jeho účinky jsou předmětem zájmu výzkumů zabývajících se například jeho antimikrobiálními účinky (13).

Chmel otáčivý (*Humulus lupulus* L.) patří do čeledi konopovitých (*Cannabaceae*). Planě se vyskytuje téměř po celé Evropě.

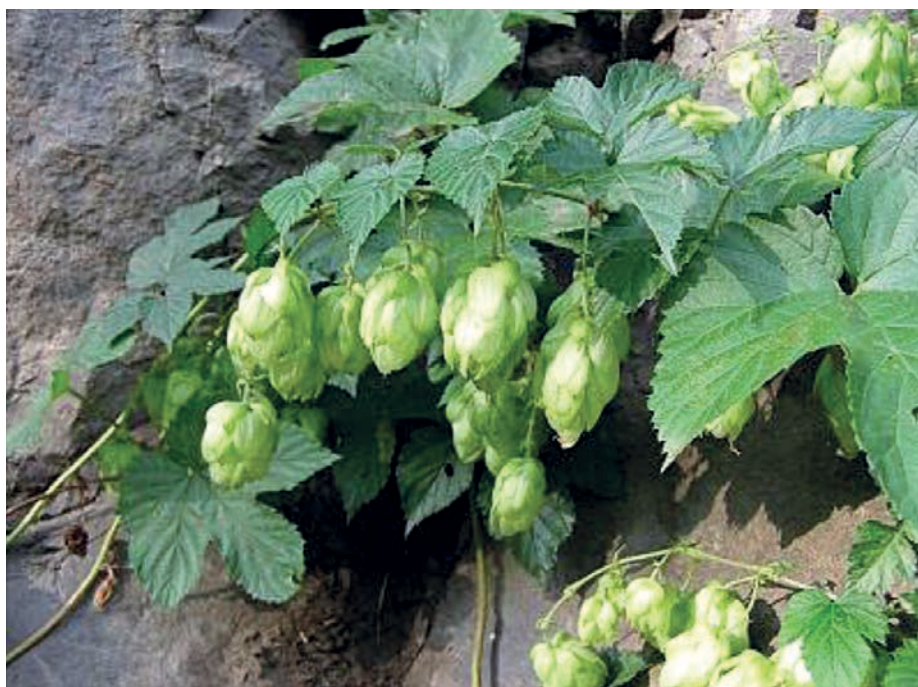
Účinné látky chmele jsou nahromaděny hlavně v tzv. lupulinových žlázkách. Chmelové šišťice (obr. 3) a žlázky jich obsahují celou řadu. Patří mezi ně hořčiny, sílice a třísloviny a další účinné složky. Některé z obsahových látek nejsou stále a během skladování snadno podléhají

oxidaci. Delším skladováním vzniká 3-metylbut-2-en-1-ol, jako degradační produkt hořčin, který má sedativní účinky. Chmelové šišťice se používají nejčastěji ve formě extraktů jako mírné sedativum při poruchách spánku či stavech neklidu. Dále se chmel využívá jako stomachikum-amarum a mírné spasmolytikum při žaludečních potížích, které se projevují křečemi hladkého svalstva trávicího traktu a nechutenstvím. Mechanismy účinku těchto látek jsou v současnosti předmětem výzkumů (14, 15).

Zvláštní skupinu chmelových polyfenolů tvoří tzv. prenylované flavonoidy. Tato skupina látek, spolu se svým hlavním zástupcem xanthohumolem, se při biosyntéze vylučuje společně s chmelovými pryskyřicemi a sílicemi do lupulinových žláz. Díky svým bioaktivním účinkům se staly v posledních letech předmětem lékařského a farmaceutického výzkumu.

Z dalších zástupců se ve chmelu nachází desmethylxanthohumol, isoxanthohumol a 8-prenylnarigenin. U těchto látek byly prokázány například protirakovinné, protizánětlivé, estrogenní a antimikrobiální účinky. Obsah a složení chmelových prenylflavonoidů závisí na odrůdě, zralosti chmele, skladovacích podmínkách a způsobu zpracování po sklizni (16, 17).

Podporováno grantem GAČR č. 14-10233S



Obr. 3 Chmel otáčivý – šišťice (http://www.prirodopis.eu/mobil/soubory/chmel_otacivy.htm)

Literatura

1. Streatfield SJ, Howard JA. Plant production systems for vaccines. *Expert Review of Vaccines*. 2003;2:763-75.
2. Koprowski H, Yusibov V. The green revolution: plants as heterologous expression vectors. *Vaccine*. 2001;19:2735-41.
3. Sala F, Rigano M, et al. Vaccine antigen production in transgenic plants – strategies gene constructs and perspectives. *Vaccine*. 2003;21:803-8.
4. Franconi R, Di Bonito P, et al. Plant-derived HPV 16E7 oncoprotein induces immune response and specific tumor protection. *Cancer Res*. 2002;62:3654-8.
5. Frey J. Biological safety concepts of genetically modified live bacterial vaccines. *J Vaccine*. 2007;25:5598-605.
6. Thanavala Y, Mahoney M, et al. Immunogenicity in humans of an edible vaccine for hepatitis B. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:3378-82.
7. Tacket O. Garden variety vaccines- antigens derived from transgenic plants. *Expert Rev Vaccines*. 2004;3:529-31.
8. Clough J. Edible vaccines against HPV. *Drug Discov Today*. 2002;7:886-7.
9. Warzecha H, Mason HS. Benefits and risks of Ab and vaccine production in transgenic plants. *J Plant Physiol*. 2003;160:755-64.
10. Yang WY, Wan DG. Resources of Chinese Herbs Sang in Sichuan and strategies for development and utilization. *ZZYZZ*. 2008;33:2871-5.
11. Vermij P. Edible vaccines not ready for main course. *Nat Med*. 2004;10:881.
12. Bawa AS, Anilakumar KR. Genetically modified foods, safety, risks and public concerns. *J Food Sci Technol*. 2013;50:1035-46.
13. Zanoli P, Zavatti M. Pharmacognostic and pharmacological profile of *Humulus lupulus* L. *J Ethnopharmacology*. 2008;116:383-96.
14. Almaguer C, Schönberger C, Gastl M, Arendt EK, Becker T. *Humulus lupulus* – a story that begs to be told. A review. *J Inst Brew*. 2014;120:289-314.
15. Buckwold VE, Wilson RJ, Nalca A. Antiviral activity of hop constituents against a series of DNA and RNA viruses. *Antiviral Res*. 2004;61:57-62.
16. Wohlfart R, Wurm G, Hansel R, Schmidt H. Detection of sedative hypnotic active ingredients in hops. *Arch Pharm*. 1983;316:132-7.
17. Stevens JF, Page JE. Xanthohumol and related prenylfavonoids from hops and beer: to your good health! *Phytochemistry*. 2004;65:1317-30.

doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.
Katedra epidemiologie
Fakulta vojenského zdravotnictví
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
tel. 605 576 278
e-mail: vbostik@pmfhk.cz

Doporučení České vakcinologické společnosti pro očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním

The recommendation of the Czech Society of Vaccinology for vaccination against meningococcal diseases

Vakcinologie 2015;9(4):216–218

Meningokoková onemocnění jsou striktně interhumánně přenosná infekční onemocnění vyvolaná gramnegativním diplokokem *Neisseria meningitidis*. Jsou známé klinické projevy onemocnění v rozsahu od asymptomatického nosičství až po závažná invazivní onemocnění. *N. meningitidis* zůstává v současnosti hlavní příčinou bakteriálních meningitid a septikemií. Tato invazivní meningokoková onemocnění mívají perakutní průběh, kdy k úmrtí může dojít již během prvních 24–48 hodin po vzniku příznaků. Onemocnění může být pozdě rozpoznáno pro své počáteční nespecifické symptomy s následnou špatnou odpovědí na léčbu již rozvinutého stadia nemoci. Jedná se o závažná onemocnění, bez adekvátní léčby většinou fatální s rizikem trvalých následků v podobě amputací končetin, hluchoty, mentální retardace.

Dostupné vakcíny

K očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním je v současnosti v ČR nejběžněji používaná konjugovaná tetra vakcína proti čtyřem séro skupinám A, C, Y, W pro použití u dětí od 12 měsíců věku a u dospělých (NIMENRIX) nebo u dětí od 2 let věku a u dospělých (MENVEO). Konjugovaná tetra vakcína je nejvhodnější z dostupných vakcín pro zajištění co nejširší dostupné ochrany zejména při častém cestování mladých osob. Složka Y obsažená v tetra vakcíně navíc zajišťuje ochranu proti meningokoku séro skupiny Y, která i v České republice způsobuje nejvyšší smrtnost ze všech séro skupin. Další zaregistrovanou vakcínou je rekombinantní čtyřkomponentní vakcína proti séro skupině B, vakcína MenB (BEXSERO) pro použití u dětí od 2 měsíců věku a u dospělých, která je jedinou registrovanou vakcínou proti nejčastější skupině meningokoka (přibližně 75 % případů) vyvolávající onemocnění a úmrtí v ČR. Vzhledem k variabilitě antigenů séro skupiny B nemůže

očkování vytvořit ochranu proti všem meningokokům skupiny B. V České republice se předpokládá u nově registrované MenB vakcíny 74% pokrytí.

Doporučení

Vzhledem k aktuální epidemiologické situaci v České republice, kdy incidence invazivních meningokokových onemocnění je nízká (0,5–1,0/100 tisíc obyvatel za posledních 10 let), vstupuje do popředí význam individuální ochrany a očkování rizikových skupin populace. Cílem je zajistit co nejkompaktnější a nejdelší imunitu očkované osoby. Dokud nebude vyvinuta univerzálně účinná vakcína proti všem séro skupinám meningokoků, je doporučena kombinace konjugované tetra vakcíny A, C, Y, W a vakcíny MenB. Aplikace obou vakcín je doporučena v odstupu minimálně 14 dnů, v případě potřeby lze aplikovat současně, avšak do odlišných míst. K udržení dlouhodobé imunity je doporučeno u obou vakcín přeočkování. U konjugované tetra vakcíny A, C, Y, W v pětiletých intervalech. U MenB vakcíny jedno přeočkování u dětí do 2 let věku, u osob starších 2 let interval přeočkování není dosud stanoven.

Očkování je zejména doporučeno pro:

- děti ve věku od 2 měsíců do 2 let proti séro skupině B, aplikace se upřednostňuje v průběhu prvního půlroku života;
- děti ve věku od 13 do 15 let;
- adolescenty a mladé dospělé, zejména před vstupem na vysokou školu, zařízení internátního typu a s ohledem na zvýšení individuálního rizika (účast na hudebních festivalech, hromadných akcích, pobyt ve velkých kolektivech);
- osoby cestující nebo plánující trvalý pobyt v zemích s hyperendemickým nebo epidemickým výskytem meningokokových onemocnění;
- osoby se zdravotními indikacemi:

- pacienty s porušenou či zaniklou funkcí sleziny (hyposplenismem/asplenií) nebo poruchou komplementu;
- pacienty po autologní a alogenní transplantaci kmenových hemopoetických buněk;
- pacienty s primárními nebo sekundárními imunodeficity, včetně deficitu komplementu;
- osoby po prodělané bakteriální meningitidě a septikemií;
- pacienty před zahájením léčby eculizumabem;
- osoby v profesionálním riziku nákazy.

Vakcinační strategie

Česká vakcinologická společnost na základě dat surveillance invazivního meningokokového onemocnění v České republice, v souladu se současnými poznatky a dostupností vakcín doporučuje následující vakcinační strategii pro Českou republiku:

MenB vakcína

1. U kojenců ve věku 2 až 5 měsíců aplikace rekombinantní vakcíny MenB ve třech dávkách s odstupem minimálně 1 měsíce a přeočkováním jednou dávkou vakcíny mezi 12 a 23 měsíci věku.
2. U dětí od 6 měsíců do 2 let věku aplikace dvou dávek rekombinantní vakcíny MenB s odstupem minimálně 2 měsíců. Přeočkování se provede:
 - a) u dětí primovakcinovaných v 6.–11. měsíci věku aplikací jedné dávky v druhém roce života, nejdříve však za 2 měsíce od primovakcinace
 - b) u dětí primovakcinovaných ve 12.–23. měsíci věku aplikací jedné dávky v druhém až třetím roce života, s odstupem 12–13 měsíců od primovakcinace.
3. U preadolescentů ve věku 13–15 let, u adolescentů a u dospělých aplikace dvou dávek rekombinantní vakcíny MenB

- s odstupem minimálně 1 měsíce na základě posouzení individuálního rizika, zejména před nástupem do kolektivu. Potřeba přeočkování není stanovena.
4. U dětí od 2 do 10 let věku aplikace dvou dávek rekombinantní vakcíny MenB s odstupem minimálně 2 měsíců na základě posouzení individuálního rizika (nástup do kolektivu, jeslí, společná cvičení s malými dětmi, plavání kojenců a batolat), zejména před nástupem do kolektivu. Potřeba přeočkování není stanovena.
- Kombinace MenB vakcíny s hexavalentní vakcínou či pneumokokovou konjugovanou vakcínou může vést k vyšší frekvenci febrilních reakcí. Aby bylo možno podávat tyto vakcíny zejména ve věkové kategorii od 2 do 5 měsíců simultánně, je možné profylakticky aplikovat paracetamol. Po takovéto profylaxi studie vykazují významně nižší frekvenci

febrilních reakcí. Imunitní odpověď po MenB není ovlivněna vůbec a mírný pokles u ostatních komponent nemá jakýkoli klinický význam či praktické dopady.

Konjugovaná tetravakcína A, C, Y, W

1. U preadolescentů ve věku od 13 let, nejpozději do 15 let věku, aplikace jedné dávky konjugované tetravakcíny A, C, Y, W. Toto očkování by bylo přeočkováním u preadolescentů, kteří již byli očkováni v dětském věku meningokokovou konjugovanou či polysacharidovou vakcínou, a primovakcinací u těch, kteří v dětském věku očkováni nebyli.
2. Očkování jednou dávkou meningokokové konjugované tetravakcíny A, C, Y, W je možné aplikovat u malých dětí, zpravidla ve věku 1–2 let s ohledem na zvážení individuálního rizika (nástup do kolektivu,

jeslí, společná cvičení s malými dětmi, plavání kojenců a batolat), zejména před nástupem do kolektivu.

3. U předškolních dětí ve věku 5–6 roků je možné provést očkování (přeočkování) jednou dávkou konjugované tetravakcíny A, C, Y, W, které je vhodné provést za 5 let od aplikace první dávky konjugované tetravakcíny. Toto očkování by bylo přeočkováním u dětí, které již byly očkovány meningokokovou konjugovanou či polysacharidovou vakcínou, a primovakcinací u těch, které očkovány nebyly.
4. Očkování (přeočkování) jednou dávkou tetravakcíny A, C, Y, W je možné také u dospělých osob, zejména u mladých dospělých (před vstupem na vysokou školu) a s ohledem na zvážení individuálního rizika (účast na hudebních festivalech, cestování, pobyt v kolektivech).

Komentář vakcinologa

Vaccinologist's commentary

MUDr. Pavla Křížová, CSc.

Centrum epidemiologie a mikrobiologie, Státní zdravotní ústav, Praha

Invazivní meningokokové onemocnění (IMO) patří celosvětově stále mezi nejnebezpečnější infekční nemoci, vzhledem k přetrvávající vysoké smrtnosti. Některé tzv. hypervirulentní klony meningokoků mohou způsobovat více než 20% smrtnost. Další záležitostí meningokoků je jejich „rychlá akce“: z plného zdraví se může člověk ocitnout ve stavu vážného, život ohrožujícího onemocnění. Očkování proti meningokokům je nejúčinnější zbraní proti tomuto onemocnění.

Vývoj vakcín proti meningokokům má již dlouhou historii (započal v 60. letech minulého století) a stále není k dispozici univerzální vakcína, která by byla účinná proti všem antigenním variantám meningokoků. V posledních letech však již máme v České republice k dispozici dvě vakcíny, jejichž kombinací a při vhodném očkovacím schématu spolu s přeočkováním lze dosáhnout téměř univerzální a celoživotní ochrany: konjugovaná tetravakcína A, C, Y, W a MenB vakcína. Paradoxně však

tyto vakcíny jsou k dispozici v době, kdy je zaznamenán pokles nemocnosti IMO. V době poklesu nemocnosti IMO je obtížné prosazovat zařazení meningokokových vakcín do očkovacího kalendáře. Pokud nebudou meningokokové vakcíny zařazeny do očkovacího kalendáře, bude proočkovatost populace nízká, a nebude proto možno spoléhat se na kolektivní imunitu, kdy jsou ochráněni i neočkovaní jedinci. Ochrana těch, kteří si přejí být chráněni (v případě dětí jde o přání jejich zodpovědných rodičů), musí tedy být co nejširší a co nejdéší. Národní referenční laboratoř pro meningokokové nákazy (NRL) dala podnět Národní imunizační komisi (NIKO) k vypracování doporučení očkování proti meningokokovým onemocněním, které by poskytlo informace odborné veřejnosti o co nejlepší aplikaci meningokokových vakcín tak, aby byla dosažena maximální ochrana jednotlivců.

Doporučení České vakcinologické společnosti pro očkování proti invazivním

meningokokovým onemocněním bylo vypracováno ve spolupráci NRL s Českou vakcinologickou společností ČLS JEP (ČVS), posléze bylo schváleno NIKO a je k dispozici na webových stránkách těchto institucí (www.mzcr.cz/Verejne/dokumenty/doporuzeni-ceske-vakcinologicke-spolecnosti-pro-ockovani-proti-invazivnim-mening_8893_1985_5.www.vakcinace.eu/). Doporučená strategie očkování proti meningokokovým onemocněním je dostupná i mezinárodně na stránkách ECDC (<http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>) a NRL (www.szu.cz/uploads/IMO/Recommendation_for_vaccination_IMD.pdf).

V doporučení je uvedeno v obecné části zdůvodnění nutnosti očkování a zdůrazněny rizikové skupiny. Ve druhé části doporučení jsou pak detailně popsány postupy očkování konjugovanou tetravakcínou A, C, Y, W a MenB vakcínou v jednotlivých věkových skupinách.

Děkuji všem, kdo pomohli vzniku tohoto doporučení i za situace, kdy nemocnost

IMO má klesající trend, že vnímají přetrvávající vysokou smrtnost IMO, jakož i skutečnost, že ve věkové skupině dětí mladších než jeden rok je nemocnost IMO způsobeného séro skupinou B setrvale vysoká. Jsem velmi ráda, že v České republice nedošlo k analýzám „cost effectiveness“, jako se tomu stalo v některých zemích. Tyto země však brzy zjistily, že u IMO takové analýzy vedou k podcenění nebezpečí a následků tohoto závažného onemocnění, přehodnotily svoje negativní stanovisko k očkování MenB vakcínou a v současné době usilují o zařazení této vakcíny do národních imunizačních programů.

Česká republika je nyní v situaci, že má kvalitní doporučení pro očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním, chybí však řešení úhrady této vakcinace. Za situace, kdy úhrada vakcinace zůstává na žadatelích, dostává se očkování proti meningokokům do kategorie vysokých nákladů pro rodinu, vzhledem k vysoké ceně vakcíny, nutnosti více dávek u malých dětí a vhodnosti přeočkování. Řada sociálně slabších rodin na úhradu vakcinace proti meningokokovým onemocněním nedosáhne a je přitom prokázáno, že IMO více ohrožuje právě sociálně slabší vrstvy obyvatelstva. Je proto žádoucí, aby v České republice, podobně jako v řadě jiných zemí, začal

fungovat systém úhrady vakcinace pojišťovny u těch vakcín, které byly doporučeny NIKO. Je potěšující, že některé pojišťovny zařazují úhradu meningokokových vakcín do svých programů již nyní, jako nabídku výhod svým klientům.

MUDr. Pavla Křížová, CSc.
vedoucí Národní referenční laboratoře pro meningokokové nákazy
Státní zdravotní ústav, Praha
Centrum epidemiologie a mikrobiologie
Státní zdravotní ústav
Šrobárova 48
100 42 Praha 10
e-mail: pavla.krizova@szu.cz

5. výroční světový mikrobiologický kongres (WCM-2015), Šanghaj, Čína

BIT – 5th Annual World Congress of Microbes (WCM-2015), Shanghai, Čína

doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D., prof. MUDr. Pavel Boštík, Ph.D.

Vakcinologie 2015;9(4):219–220

Sanfu (the dog days of summer) je termín označující třicet každoročních nejteplejších dnů v Číně, podle místního lunárního kalendáře. Letos toto období připadlo na interval od 13. července do 13. srpna. Číňané věří, že v tomto období *fu* **představující** *yin*, tj. chladnou energii, je upozaděno a potlačeno převažující horkou energií *yang*.

A právě v tomto čase se konal 5. světový mikrobiologický kongres (WCM 2015), tentokrát v Šanghaji, kde venkovní teploty vysoce přesahovaly třicet devět stupňů Celsia a spolu s vysokou vlhkostí vzduchu bylo až životu nebezpečné přebývat jinde než v klimatizovaném hotelu či kongresovém centru.

O Číně lze hovořit dlouhé hodiny, z mnoha různých úhlů, a přesto je obtížné tuto zemi detailně popsat a analyzovat, **už jen její rozlehlost a rozmanitost tuto snahu komplikují**. Současnost na poli biomedicíny je také velmi bohatá a je charakterizována snahou rozšiřovat výměnu informací prostřednictvím kongresů a sympozií, na nichž by se scházeli odborníci z celého světa.

Iniciativě sdružené pod systém BIT se to již pátým rokem daří. Každoročně zvládá uspořádat asi 75 konferencí s 50 000 účastníky z 50 zemí. Mezi ně patří i světový mikrobiologický kongres. Letos tvořili jeho scientific advisory board zástupci z České republiky (prof. Boštík), Polska (prof. Helmin-Basa), Izraele (prof. Zilberstein), USA (prof. Zhang), Brazílie (prof. Pereira), Rakouska (prof. Funchs), Tchaj-wanu (prof. Wen-Bin Yang) a Číny. Tradičně jsme se po úvodní přednášce rozdělili do paralelních fór, kterých je každoročně šest a týkají se témat, jako jsou viry a infekce, molekulární a klinická virologie, hepatitidy, bakteriologie a infekční nemoci, tuberkulóza, bakteriální infekce dětí či parazitologie.

Profesor Pavel Boštík vedl první fórum týkající se virů a infekčních nemocí (obr. 1). Letošní přednášky byly zaměřeny na výzkum z hlediska globální virové epidemiologie, prevence a následných opatření.

V této sekci se řešila problematika doporučení WHO a CDC pro ochranu proti ebolě, přednesená dr. Andersenem z norského Osla, následovaná velmi zajímavým sdělením

o surveillance rotavirových gastroenteritid v Maroku. Doktor Mohammed (obr. 2) nás seznámil s prospektivní studií, která zahrnovala několikaleté sledování ve třech



Obr. 1 prof. Pavel Boštík



Obr. 2 Dr. Mohammed

vybraných nemocnicích – jedná se o lokality v Tangeru, Oujdě a o centrálně položený BeniMellal. Poslední nemocnice byla vybrána díky své spádovosti a faktu, že každý rok jí projde na pět set malých pacientů s gastrointestinálními potížemi. V Maroku se ročně narodí okolo 640 000 dětí a v tuto chvíli v této zemi žijí tři miliony dětí ve věku pod pět let. V roce 1998 se zde podařilo odsouhlasit a posléze uskutečnit národní studii, která ukázala, že dětská úmrtnost v Maroku postihuje v 50 procentech právě dětskou věkovou skupinu pod pět let. Z toho je 35,5 procent úmrtí přičítáno akutním respiračním chorobám, zatímco úmrtí na průjmky představují 33 procent. WHO doporučilo Maroku vakcinaci proti rotavirovým infekcím v roce 2009. Očkuje se monovalentním Rotarixem a ve třech výše zmíněných vybraných nemocnicích probíhá studie dopadu této očkovací kampaně. V případě, že očkované dítě onemocní průjmek, je nejprve testována přítomnost rotavirů pomocí sérologického testu ELISA, a pokud je tento pozitivní, je klinický materiál sekvenován za účelem stanovení genotypu daného rotaviru. V období před započítáním vakcinační kampaně bylo ročně hospitalizováno na průjmky okolo 1800

dětí. Toto číslo díky očkování kleslo na 500 (data z let 2006 a 2014). Genotypový obraz zastoupení rotavirů se v důsledku očkování také pravděpodobně mění, studie ale není dokončena. Nicméně částečná vyhodnocení ukazují, že před očkováním převažoval v Maroku kmen G1P8, zatímco po zavedení očkování je spektrum nalézaných kmenů mnohem bohatší, s převahou dvou, G2P4 a G9P8. Současné úvahy o možném zavedení očkování širokospektrálnější vakcínou se opírají právě o probíhající studii.

Následující dny byly vyplněny množstvím dalších zajímavých sdělení, včetně našich prezentací týkajících se například rozboru klinického případu pacientky s cystickou fibrózou, nálezem atypického kmene viru varicella zoster či přednáškou na téma účinku přímých virových infekcí na signální dráhy T buněk. V tomto případě byl diskutován model HIV a herpetické infekce.

K jedné z nejzajímavějších prezentací patřila bezesporu přednáška dr. Cheng-feng Qina, ředitele oddělení virologie Státní laboratoře pro patogeny a biologickou bezpečnost z pekingského Institutu mikrobiologie a epidemiologie. Téma znělo *Design and Creation of a Thermotolerant Virus Vaccine by Bioinspired Silicification* (Projekt a výroba

termotolerantní virové vakcíny pomocí bio-inspirované silicifikace). Přednáška začala konstatováním, že zhruba 17 milionů lidí zemřelo v důsledku neaplikování vakcíny pro preventabilní onemocnění. V diskusi však padl názor, že toto číslo by mohlo být dvojnásobně až trojnásobně vyšší. Dále bylo detailně rozebráno téma termostability současných očkovacích látek a výzkum dr. Qina zabývající se biomineralizačním procesem (vápník nebo silika), který je schopen odbourat problém se senzitivitou vůči teplotě.

Přednášky na téma likvidace dosud nejhorší epidemie eboly v Západní Africe, která ještě stále přináší nové oběti, konstatovaly, že nové nákazy se pohybují v desítkách případů a staly se jakýmsi mementem o nutnosti dále pracovat na virologické tematice, stejně jako si nadále vyměňovat zkušenosti z různých kontinentů.

doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.
katedra epidemiologie
Fakulta vojenského zdravotnictví
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
tel. 605 576 278
e-mail: vbostik@pmfhk.cz



XI. hradecké vakcinologické dny 2015 The 11th Symposium of Vaccinology in Hradec Králové

doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Vakcinologie 2015;9(4):221–222

V prvních říjnových dnech (1.–3. 10.) se v Hradci Králové konaly Hradecké vakcinologické dny, 11. ročník tohoto již tradičního setkání. Kongres přitáhne každým rokem řadu odborníků se zájmem o problematiku vakcínami preventabilních onemocnění a očkování napříč různými zdravotnickými odbornostmi. Stejně tak tomu bylo letos, kdy se kongresu zúčastnilo 550 odborníků z České i Slovenské republiky, především praktických lékařů pro děti a dorost, infektologů, epidemiologů, lékařů vakcinačních center a všeobecných praktických lékařů pro dospělé. Bohaté zastoupení různých odborností poskytuje širokou možnost intenzivní výměny názorů na diskutovaná témata. Hlavním pořadatelem kongresu byla Česká vakcinologická společnost ČLS JEP, záštitu nad kongresem převzal ministr zdravotnictví MUDr. Svatopluk Němeček, MBA, a hlavní hygienik České republiky MUDr. Vladimír Valenta, Ph.D.

Letošní kongres byl rozdělen do 11 odborných bloků, přidružena byla dvě satelitní sympozia. Součástí programu bylo i sympozium všeobecných praktických lékařů,

specificky zaměřené na otázky očkování dospělých osob. V průběhu akce zaznělo 53 přednášek a prezentovaná byla řada posterových sdělení. Hlavními tématy byly samozřejmě novinky v očkování dětí a dospělých v roce 2015 v České republice i ve světě, dále pak epidemiologie a možnosti vakcinace u tuberkulózy, pertuse, meningokokových a pneumokokových onemocnění, varicelly a herpes zoster. Stranou neůstalo očkování v mimořádných situacích, kontroverze v očkování či prevence infekčních onemocnění při cestách do zahraničí.

Před zahájením kongresu se uskutečnila dvě firemní sympozia. V prvním z nich s titulem *Nové příležitosti a zdolávání překážek v očkování aneb prevence závažných infekcí je důležitá v každém věku* zazněly tři přednášky. V prvním se R. Chlíbek věnoval možnostem pneumokokové vakcinace v dětském a dospělém věku, následně L. Petroušová hovořila o rizicích klíšťové encefalitidy v jednotlivých věkových skupinách populace. Sympozium uzavřel R. Maďar doporučením, jak komunikovat očkování s rodiči v době internetu. V rámci druhého sympozia *Moderní ochrana*

proti bakteriálním meningitidám aneb o čem se nám před 10 lety (ne)snilo? vystoupila H. Cabrnchová s popisem možností ochrany proti hemofilovým meningitidám v rámci pravidelného očkování. Následně I. Vojtek hovořil o možnostech ochrany proti pneumokokovým meningitidám a docent Maďar se věnoval otázce ochrany proti meningokokovým meningitidám.

Hlavní program kongresu byl zahájen zástupci České vakcinologické společnosti, Slovenskej epidemiologickej a vakcinologickej spoločnosti, Odborné společnosti praktických dětských lékařů, České společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii. Úvodní odborný blok kongresu byl zaměřen na novinky v roce 2015. R. Prymula hovořil o současné strategii očkování v České republice z pohledu Ministerstva zdravotnictví. Aktuality v očkování v roce 2015 v ČR prezentovala H. Cabrnchová a následně prof. Prymula stejné téma přiblížil z celosvětového pohledu. Odborný blok ukončilo vystoupení Z. Křišťůvkové s poukazem na aktuální problémy povinného očkování na Slovensku.

V druhém bloku, který se věnoval otázce očkování proti pertusi, vystoupila s úvodním sdělením Z. Blechová, která se věnovala pertusi jako mezigeneračnímu problému. Následně K. Fabiánová poukázala na současné možnosti a trendy v očkování těhotných žen proti pertusi a sekci uzavřel P. Šebo srovnáním současných očkovacích látek a přiblížením trendů vývoje nových vakcín proti pertusi. V následujícím odborném bloku se přednášející věnovali současnosti tuberkulózy a očkování proti TBC. J. Wallenfels přiblížil epidemiologii TBC v ČR a v okolních zemích a M. Vašáková popsala současné klinické obrazy tuberkulózy pohledem pneumologa. Sekci uzavřel R. Chlíbek výčtem výhod a nevýhod očkování proti tuberkulóze.

Odpolední část odborného programu zahájil blok věnovaný sérologickým přehledům 2013 a jejich vlivu na očkovací praxi. Vystoupila v něm E. Jílková s popisem provedených sérologických přehledů, následně D. Fránová hovořila o nesérologických výsledcích přehledů. Výsledky sérologie příušnic popsal P. Pazdíora a dopad závěrů sérologických přehledů na očkovací praxi nastínila H. Cabrnchová. Následný odborný blok byl věnován kontroverzím v očkování proti varicelle a herpes zoster. R. Prymula a R. Chlíbek v něm poukazovali na možná proč a proti v problematice očkování proti uvedeným onemocněním. Odpolední program pokračoval problematikou očkování v mimořádných situacích. Vystoupil M. Jeseňák s tématem očkování a imunointervenční léčby a poté I. Urbančíková s problematikou očkování a hematologických abnormalit. Nejčastější reakce po očkování popsal Z. Jirsenská a závěrem P. Kosina popsal možnosti postexpoziciční profylaxe u infekčních chorob.

Následoval odborný blok věnovaný pneumokokovým a meningokokovým onemocněním. V něm J. Kozáková seznámila s výsledky surveillance invazivních pneumokokových onemocnění v České republice a následně se M. Trojánek věnoval možnostem očkování proti pneumokokovým nákazám v dětském i dospělém věku. Blok uzavřela P. Křížová s tématem očkování proti meningokokovým onemocněním. Odpolední program uzavřely otázky a odpovědi z očkovací praxe. V rámci této části R. Prymula, H. Cabrnchová, R. Chlíbek a P. Kosina odpovídali na otázky účastníků kongresu.

Sobotní část odborného programu zahájil blok věnovaný bezpečnosti očkování. V něm R. Prymula vystoupil se současným



pohledem na problematiku bezpečnosti očkování a E. Jirsová prezentovala nežádoucí účinky vakcín v evidenci Státního ústavu pro kontrolu léčiv. Druhý sobotní blok byl věnován varicelle a herpes zoster. V. Marešová se zamýšlela nad benigností nebo závažností varicelly a následně M. Salavec přiblížil klinickou manifestaci a komplikace herpes zoster. Š. Rumlarová poté hovořila o možnostech prevence varicelly v praxi a sekci uzavřel J. Smetana prezentací současných možností očkování proti herpes zoster. Poslední část odborného programu byla tvořena prezentacemi různých témat. T. Ondříga popsal antivakcinační hnutí na internetu. Z. Jágrová hovořila o vyšetřování IgG protilátek u osob po očkování proti virové hepatitidě A a L. Petroušová popsal neurologické komplikace infekce virem varicella-zoster. Na případ komplikované hemofilové meningitidy u kojence poukázala D. Bartková. Závěrem R. Čiupek popsal hromadný výskyt pneumokokových infekcí na plicním oddělení.

Paralelně s hlavním programem probíhalo sympozium všeobecných praktických lékařů pro dospělé. V sobotní úvodní části byl program věnován novinkám v očkování dospělých. Na počátku J. Beran popsal fyziologii imunitní odpovědi na očkování. Následně se R. Chlíbek věnoval současným možnostem očkování dospělých v České republice a J. Smetana přiblížil nové možnosti očkování v dospělosti. Poté R. Šošovičková prezentovala aktuální rizika a možnosti prevence virové hepatitidy A. Blok uzavřel R. Maďar s komunikačními typy u nehrázeného očkování. V druhém

odborném bloku byly přednášky zaměřeny na problematiku prevence infekčních onemocnění při cestách do zahraničí. Úvodem M. Jones hovořil o očkování cestovatelů s alergií. A. Kalavská prezentovala spektrum importovaných nákaz zaznamenaných na Poliklinice cizokrajních nemocí v Bratislavě v posledních 15 letech. Poté se M. Schejbalová věnovala charakteristice zahraničních výjezdů českých cestovatelů a R. Maďar prezentoval novinky z cestovní medicíny 2015. Diagnostiku a léčbu schistosomózy popsal M. Jones a v poslední prezentaci symposia P. Slezák hovořil o možnostech očkování na poslední chvíli.

Hradecké vakcinologické dny v rámci svého bohatého programu umožnily prezentaci aktuálních poznatků na poli vakcinologie a epidemiologie. Současně poskytly široký prostor pro diskusi nad novými tématy. Vedle toho byly i dobrou setkání kolegů, známých a přátel. Těm, kteří se již nyní těší na další ročník kongresu, mohu oznámit, že příští Hradecké vakcinologické dny se budou konat ve dnech 6.–8. 10. 2016.

Prezentace, jejichž autoři dali svolení, budou zveřejněny na webových stránkách České vakcinologické společnosti (www.vakcinace.eu).

Foto: archiv autora

doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D.
katedra epidemiologie
Fakulta vojenského zdravotnictví
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: jan.smetana@unob.cz

Nová indikace vakcíny Synflorix

New indication of Synflorix vaccine

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

katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové

Vakcinologie 2015;9(4):223

Od registrace vakcíny Prevenar 13 se diskutoval přínos obou konjugovaných vakcín v ochraně proti pneumokokovému onemocnění a hlavní výhodou Prevenaru 13 se jevila jednoznačně přítomnost sérotypu 19A v portfoliu této vakcíny. Historicky se předpokládala zkřížená protektivita mezi sérotypy 19F a 19A, nicméně praxe po zavedení sedmivalentní konjugované vakcíny Prevenar ukázala, že tato protektivita není dostatečná a v řadě zemí došlo právě k nárůstu invazivních pneumokokových onemocnění (IPO) způsobených sérotypem 19A. Při hledání vysvětlení tohoto fenoménu se zjistila sice vysoká celková hladina protilátek měřená metodou ELISA, avšak funkčních protilátek měřených metodou OPA bylo dramaticky méně. Následné diskuse se vedly na téma, jestli sérotyp 19F ve vakcíně Synflorix má lepší parametry než sérotyp 19F u vakcíny Prevenar 13. I když se připouštělo, že tento sérotyp ve vakcíně Synflorix má větší schopnost zkříženě reagovat se sérotypem 19A než sérotyp 19F obsažený v Prevenaru 13, diskuse vždy končila u skutečnosti, že je to sice pravda a důvodem je zřejmě odlišná metoda konjugace tohoto sérotypu (cyanylace), avšak přímá odpověď na vlastní 19A ve vakcíně je nepoměrně kvalitnější a robustnější. Další nejasnou otázkou bylo, jestli nižší účinek dosažený zkříženou protekcí může být dostatečný k tomu, aby na populační úrovni byl schopen kontrolovat výskyt IPO vyvolaných tímto sérotypem. Tyto diskuse mohla vyřešit pouze reálná data z klinických studií a surveillance ze zemí, kde byla desetivalentní vakcína zavedena do praxe.

Výsledky sledování

V Brazílii byla vakcína Synflorix zavedena do národního očkovacího programu (NIP) za použití očkovacího schématu 3 + 1 u kojenců (2, 4, 6 měsíců a přeočkování ve věku 12 měsíců) se záchytnou (catch-up) kampaní u dětí do 2 let. Na základě téměř 3 roky trvajících sledování po zavedení vakcíny Synflorix strukturálně vyvážená studie případů a kontrol zaznamenala výrazný pokles kultivačně nebo PCR potvrzených IPD způsobených 19A o 82,2 % s 95% intervalem spolehlivosti 10,7–96,4. Tato adjustovaná účinnost představuje procento snížení IPO ve skupině očkované vakcínou Synflorix ve srovnání s neočkovanou skupinou, při kontrole zavádějících faktorů.

Ve Finsku byla vakcína Synflorix zavedena do NIP v očkovacím schématu 2 + 1 u kojenců (3, 5 měsíce a přeočkování ve věku 12 měsíců) bez záchytné (catch-up) kampaně. Srovnání před a po NIP naznačuje významné snížení výskytu IPO způsobených sérotypem 19A. Při srovnání incidence 5,5 na 100 000 osoboroků před zavedením očkování versus 2,1 po zavedení očkování dosáhlo relativní snížení 62 % s 95% intervalem spolehlivosti 20–85. Relativní snížení incidence ukazuje, o kolik byla incidence IPD snížena v kohortě dětí ≤ 5 let očkovanych vakcínou Synflorix (sledované po dobu 3 let po zavedení do národního očkovacího kalendáře) proti věkem a sezonou párovaným neočkovaným historickým kohortám (každá sledovaná po dobu 3 let před zavedením vakcíny Synflorix).

V kanadském Quebecu byl Synflorix zaveden do imunizačního programu kojenců (2 základní dávky kojencům mladším 6 měsíců a posilující dávka ve 12 měsících)

po 4,5letém užívání sedmivalentní vakcíny Prevenar. Na základě 1,5letého sledování po zavedení vakcíny Synflorix s více než 90% pokrytím věkové skupiny způsobilé k očkování bylo prokázáno, že Synflorix indukuje imunitní odpověď na zkříženě reaktivní sérotyp 19A. Celkem 48,8 % očkovanych (95% interval spolehlivosti 42,9–54,7) dosáhlo titru OPA ≥ 8 jeden měsíc po podání posilovací dávky. Podání čtvrté (posilovací) dávky ve druhém roce života indukovalo anamnestickou protilátkovou odpověď měřenou metodou ELISA a OPA i pro zkříženě reaktivní sérotyp 19A. To potvrzuje indukci imunitní paměti po třech dávkách základního očkování.

Tato data o účinnosti vakcíny Synflorix i proti sérotypu 19A vedla CHMP k rozšíření indikace této vakcíny právě o sérotyp 19A. Rozšíření indikace bylo schváleno 23. 7. 2015. Ukazuje se, možná překvapivě, že i nižší zkříženě protektivní účinek může mít velmi významný dopad v účinnosti vakcíny.

Literatura

1. Poolman, J, Frasch, C, Nurkka, A, et al. Impact of the Conjugation Method on the Immunogenicity of Streptococcus pneumoniae Serotype 19F Polysaccharide in Conjugate Vaccines. Clin Vaccine Immunol. 2011;18(2): 327–336.
2. SPC Synflorix na <http://www.ema.europa.eu/ema/>

prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.
katedra epidemiologie
Fakulta vojenského zdravotnictví
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: roman.prymula@unob.cz

Doporučená imunizační schémata pro klíšťovou encefalitidu

Recommended immunization schedules for tick-born encephalitis

Vakcinologie 2015;9(4):224

	Roky	Měsíce					Rok				
		13	14	20-23	3	5	10	15	18	≥ 19	
Rakousko		TBE ¹	TBE ¹	TBE ¹		TBE ¹	TBE ¹	TBE ¹			
Belgie											
Bulharsko											
Chorvatsko											
Kypr											
Česká republika									TBE ²		
Dánsko											
Estonsko											
Finsko					TBE ³						
Francie											
Německo	TBE ⁴										
Řecko											
Maďarsko											
Island											
Irsko											
Itálie											
Lotyšsko	TBE										
Lichtenštejnsko											
Litva											
Lucembursko											
Malta											
Nizozemsko											
Norsko											
Polsko											
Portugalsko											
Rumunsko											
Slovensko											
Slovinsko											
Španělsko											
Švédsko											
Velká Británie											

Poznámky:

- 1: Primární imunizace 3 dávky (0/1–3 měsíce/5–12 měsíců). Booster dávka po 3 letech a každých 5 let do 60 let. Poté booster dávka každé 3 roky.
- 2: Odkaz na doporučení pro počet dávek a odstup od posilovací dávky. Primární schéma obvykle koresponduje s 3 dávkami a následná booster dávka každých 3 až 5 let podle věku.
- 3: TBE očkování pro ty, kteří trvale žijí na ostrově Åland

4: Doporučení pro specifické skupiny:

- a osoby žijící nebo pracující v rizikových oblastech, kde jsou exponovány riziku přisátí klíštěte
- b osoby, které žijí z jiných důvodů v rizikových oblastech nebo jsou exponovány klíšťatům. Pro více informací navštivte: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/21_15.pdf?_blob=publicationFile

Hodnocení rizik je založeno na devíti konsektivních plovoucích 5letých incidencích v krajích (administrativní region 3. stupně), beroucích v potaz incidentní případy v sousedních krajích. Pro poslední vyhodnocení byly zahrnuty 5leté intervaly od 2002–2006 končící 2010–2014.

Podle www.ecdc.europa.eu

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 2015;9(4):225-226

**OTÁZKY TÝKAJÍCÍ SE PŘEKROČENÍ DOPO-
RUČENÉHO INTERVALU MEZI JEDNOTLI-
VÝMI DÁVKAMI VAKCÍN**

Platí všeobecné pravidlo, že každá dávka je platná. Očkovací schémata se nezahajují od začátku. Co nejdříve se doplní chybějící dávka a dále se pokračuje podle standardního schématu. Rizikové období pro nedostatečnou protekci je od doby, kdy měla být dávka podána, do doby, kdy byla skutečně podána.

Jak doočkovat Cervarix, když první dávka byla aplikována 14. 5. 2014 a druhá dávka měla být aplikována do měsíce 11–12/2014? V říjnu a počátkem prosince byla viróza a akutní zánět nosohltanu. Potom i po opakovaném pozvání se pacientka k očkování nedostavila. K dnešnímu dni (1. 2. 2015) je 8 měsíců a 18 dnů po aplikaci první dávky Cervarixu. Dívka je narozena v květnu 2001 (v květnu 2014 dovršila 13 let věku). Dokdy lze aplikovat druhou dávku dvoudávkového schématu Cervarix nebo jaké jiné schéma doporučujete, aby očkování bylo účinné?

V tomto případě je možné zvolit dvoudávkové i třídávkové schéma. Dvoudávkové: co nejdříve dejte 1 dávku vakcíny, tím to končí. Třídávkové: co nejdříve 1 dávku vakcíny, 3. dávku 5 měsíců po 2. dávce (zhruba, ne dříve než 12 týdnů po 2. dávce).

Mám čerstvě 15letou pacientku. V listopadu 2013 dostala 1. dávku Cervarixu, 12/2013 podána 2. dávka. Od té doby na přeočkování nepřišli. Dnes je to rok a měsíc od poslední dávky. Je možné ještě doočkovat 3. dávku, nebo je nutné začít s novým očkováním?

Nic se neděje, co nejdříve podejte 3. (poslední) dávku.

Očkuje se vakcína Silgard stále ve třídávkovém schématu? Jde mi o očkování dívek od 13 let, hrazené (částečně) ZP.

Odpověď na tuto otázku není jednoduchá. EMA (Evropská léková agentura): schváleno ve dvoudávkovém schématu. WHO (Světová zdravotnická organizace): doporučení dvoudávkového schématu při aplikaci 1. dávky dříve než v 15 letech. FDA (Úřad pro kontrolu potravin a léčiv): není schváleno v dvoudávkovém schématu a nechystá se. ACIP (americký poradní sbor pro imunizaci), CDC: doporučení třídávkového schématu, ale zvažuje i dvoudávkové. Úhrada pojišťovnamí: hradí pouze dvoudávkové schéma, a na něj tedy asi padne volba rodičů i vaše. Samozřejmě je možné použít i schéma třídávkové (v tom případě ale jednu dávku hradí rodiče).

Mám dotaz ohledně očkování FSME Imun 0,25 ml inj. Dítě nar 7. 4. 2004 bylo očkováno 20. 3. 2008 (1. dávka), 21. 4. 2008 (2. dávka), 7. 4. 2009 (3. dávka). Dále rodiče zapoměli. Jak dále postupovat? Má ještě dítě dostatečnou hladinu protilátek a lze očkovat jako „po 3 letech“, nebo mám odebrat hladiny protilátek?

Jedna dávka vakcíny podaná co nejdříve by měla stačit. Další až za dalších 3–5 let. Vyšetření protilátek potom nepokládám za nezbytné.

Lze přeočkovat jednou dávkou FSME-Immun jun. dítě narozené v prosinci 2007 po aplikovaných dávkách: 30. 11. 2009, 12. 1. 2010 a 17. 12. 2010? Nebo musím začít od začátku, tj. všechny 3 dávky?

Jedna dávka na přeočkování stačí, dítě by po ní mělo vytvořit protilátky.

Šestnáctiletá dívka nebyla očkována ve 14 letech TAT. Poslední TAT v rámci DITEPE měla ve 5 letech. Doporučuji naočkovat vakcínou Boostrix. Je třeba provést kontrolu protilátek proti tetanu?

Jedna dávka vakcíny Boostrix-polio by měla být dostačující. Bez laboratorní kontroly.

Téměř 5leté dítě bylo očkováno řádně, ve zdravotní dokumentaci a dle tvrzení matky však byla aplikována pouze 3x hexavakcína po měsíci, očkování bylo započato v 5 měsících věku dítěte. Chybí 4. dávka hexavakcíny. Za několik měsíců by mělo být dítě očkováno Infanrixem při 5leté prohlídce. Je to dostatečné?

Vzhledem ke krátkému intervalu mezi 2. a 3. dávkou nemusí být toto schéma dostatečně imunogenní a doporučuji nahradit vakcínu Infanrix vakcínou Infanrix Hexa. Dále by mělo být dítě očkováno 2 dávkami MMR. Další vakcíny, které bych rodině doporučil: PCV13 (Prevenar 13 – 1 dávka, pokud nebylo očkováno), vakcína proti chřipce, varicelle (pokud neprodělalo), klíšťové encefalitidě, eventuálně proti hepatitidě A.

Mám dotaz týkající se přeočkování vakcínou Infanrix Hexa u dítěte nar. v 12/2008. Bylo očkováno v cizině – 2/2009, 6/2009, 8/2009 a přeočkováno až v 4/2013. Mohu provést další přeočkování?

Pokud tomu dobře rozumím, dítě mělo 4 dávky Hexy a je mu 6 let? Stačí ho tedy přeočkovat Infanrixem (DTaP).

OTÁZKY TÝKAJÍCÍ SE NEDODRŽENÍ MINIMÁLNÍHO INTERVALU MEZI JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI VAKCÍNY

Platí všeobecné pravidlo, že dávka aplikovaná po kratším intervalu, než je minimální interval, je neplatná (nepočítá se). Další řádnou dávku je potřeba doplnit po dalším dodržení minimálního intervalu od neplatně podané dávky.

Pacientka nar. 27. 1. 2013 byla řádně v termínech očkována 2x Rotarixem, 4 dávkami Infanrix Hexa a Synflorixem, 2x Priorixem. 9. 6. 2014 očkována Nimenrix, 6. 8. Havrix Jun. Očkování 2. dávkou Havrixu plánováno na únor, ale matka se objednala na očkování hned měsíc po 2. Priorixu na 12. 12. 2014. Koukla jsem na kartu na datum 9. 6. 2014 a přehlédla, že se nejednalo o Havrix, ale Nimenrix. Takže 2. dávku Havrix Jun. jsem naočkovala už 4 měsíce po 1. dávce. Moje nepozornost mě neomlouvá, matku jsem o tom informovala, jde o zdravotní sestru, mávla nad tím rukou. Jak postupovat? Nabrat nyní, nebo později protilátky?

Nic problematického se nestalo. Druhá dávka Havrixu je aplikována v intervalu kratším, než je minimální interval, a tudíž je neplatná. Správně by dítě mělo dostat ještě jednu dávku, a to minimálně 6 měsíců po aplikaci 2. dávky (takže nejdříve 12. 6. 2015). Odběr protilátek je zbytečný, na postupu nic nemění a výsledek je značně předvídatelný (protilátky budou pozitivní). V případě, že bude matka souhlasit s tímto postupem, vakcínu byste měla uhradit (protože to byla vaše chyba). Pokud se další dávka již nedá, nic moc se neděje, dítě bude mít velmi pravděpodobně dlouhodobou protekci po 2 dávkách, které dostalo, a v našich epidemiologických podmínkách pro něj bude riziko získání hepatitidy A zanedbatelné (dávku je možné doplnit kdykoli v budoucnosti).

Byla jsem se synem (16 měsíců) pozvána na pravidelné očkování. Po aplikaci hexavakcíny pediatřička zjistila, že se spletla a místo povinných 4 dávek aplikovala synovi 5. dávku hexavakcíny. Lékařka tvrdí, že to není na závadu

a synovi se jen zvýší obranyschopnost. Mám však obavu, aby to synovi nezpůsobilo nějaké zdravotní problémy. Podle mě je to zvýšená zátěž pro dětský organismus.

Ačkoli na jednu stranu je třeba připustit, že paní doktorka udělala chybu, na druhou stranu je důležité, že se skutečně nic vážného nestalo. Chyba se občas přihodí každému. S tvrzením vaší paní doktorky je možné souhlasit: žádné dlouhodobé problémy to nemůže způsobit, o „zátěži pro dětský organismus“ nelze hovořit a skutečně je pravděpodobné, že po další dávce vytvoří vyšší hladiny protilátek (a může mít tedy lepší, resp. déle trvající imunitu).

Problémy s tím spojené: 1. injekce navíc mohla způsobit zbytečnou bolest a zbytečné přechodné nezávažné krátkodobé nežádoucí účinky, 2. je to ekonomicky nevýhodné, protože vakcína stojí peníze a její prospěch není jasně určen (úhrada pravděpodobně dopadne na distributora vakcín nebo na stát, méně pravděpodobně na zdravotní pojišťovnu). Zdravotní problémy dítěti nadbytečná vakcinace nezpůsobí.