

VAKCINOLOGIE

číslo **2**
ročník 2/2008

Z OBSAHU

■ OČKOVÁNÍ PROTI MENINGOKOKOVÝM NÁKAZÁM

V současné době neexistuje univerzálně účinná meningokoková vakcína ani univerzálně použitelná vakcinační strategie. Při volbě optimální očkovací látky i optimální vakcinační strategie je nezbytné zohlednit požadavky očkovaného jednotlivce či populace a možnosti i limitace jednotlivých meningokokových vakcín.

■ OČKOVÁNÍ CESTOVATELŮ

Se vzrůstajícím počtem osob cestujících do epidemiologicky rizikových oblastí, narůstá nebezpečí nákazy tropickými infekčními chorobami. Proti některým z nich existují účinné očkovací látky nebo medikamentózní profylaxe.

■ DOČKÁME SE VAKCÍNÝ PROTI HIV-1?

Vývoj vakcíny proti infekci HIV-1 je jedním z nejpřesvědčivějších cílů současného biomedicínského výzkumu. Výzkum je veden dvěma směry – jednak k vakcíně preventivní a jednak k vakcíně terapeutické.

Cervarix™

Řekněte NE  cervikálnímu karcinomu



Inovativní vakcína s AS04^{1,2}

Až 100% účinnost přetrvávající zatím 5,5 roku.*

Vysoké hladiny protilátek díky adjuvantnímu systému 04 (AS04)^{1,2,4}

*Dlouhodobé sledování pokračuje



www.cervikalnikarcinom.cz

ZKRÁCENÝ SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU: NÁZEV PŘÍPRAVKU:

Cervarix injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 16, 18] (rekombinantní, adjuvovaná, adsorbovaná).

KLINICKÉ ÚDAJE

Složení: 1 dávka (0,5 ml) obsahuje: Papilomaviri humani typ 16 LI protein 20 mikrogramů a typ 18 LI protein 20 mikrogramů ve formě neinfekčních, viru podobných částic (VLP, virus-like particles), adjuvovaný na AS04 obsahující: 3-O-deacyl-4'-monofosforyl-lipid A (MPL) 50 mikrogramů adsorbovaný na hydroxid hlinitý, hydratovaný (Al(OH)₃) celkem 0,5 miligramu Al³⁺.

Indikace: Cervarix je vakcína určená k prevenci vysokého stupně cervikální intraepiteliální neoplasie (CIN stupně 2 a 3) a cervikálního karcinomu, které jsou kauzálně spojeny s lidským papilomavirem (HPV) typu 16 a 18. Indikace je založena na prokázané účinnosti Cervarixu u žen ve věku 15 až 25 let a na prokázané imuno-genicitě této vakcíny u dívek a žen ve věku 10 až 25 let. Použití Cervarixu musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

Dávkování a způsob podání: Doporučené očkovací schéma je 0, 1., 6. měsíc. Potřeba podání posilovací dávky nebyla stanovena. Doporučuje se, aby osoby, které dostanou jako první dávku Cervarix, dokončily 3-dávkové očkovací schéma rovněž vakcínou Cervarix. Cervarix je určen k intramuskulární aplikaci do oblasti deltového svalu. Cervarix nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně. Údaje o subkutánním podání Cervarixu nejsou k dispozici.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku. Aplikace vakcíny Cervarix musí být odložena u osob trpících akutním vážným horečnatým onemocněním. Přítomnost lehké infekce, jako je nachlazení, není kontraindikací pro imunizaci.

Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Stejně jako u všech injekčních vakcín musí být i po aplikaci této vakcíny pro případ vzácně se vyskytující anafylaktické reakce okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled. Stejně jako u jiných vakcín aplikovaných intramuskulárně musí být i Cervarix podáván opatrně osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoliv poruchou koagulace, protože po intramuskulárním podání může u takových osob dojít ke krvácení. Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u všech očkovacích jedinců dosaženo ochranné imunitní odpovědi. Cervarix chrání proti nemoci způsobené HPV typu 16 a 18. Karcinom děložního čípku však mohou způsobit i jiné onkogenní typy HPV, proto zůstává rutinní cervikální screening kriticky důležitý a mělo by se v něm pokračovat podle místních doporučení. Očkování nenahrazuje pravidelný cervikální screening ani bezpečnostní opatření proti expozici HPV a sexuálně přenosným nemocem. Neprokázalo se, že by Cervarix měl terapeutický efekt. Vakcína proto není určena k léčbě cervikálního karcinomu, cervikální intraepiteliální neoplasie (CIN) nebo jakýchkoli jiných zjištěných lézí souvisejících s HPV. Cervarix nechrání ženy před lézemi souvisejícími s HPV, pokud již byly v době očkování infikovány HPV-16 nebo HPV-18.

Interakce: O současném podání vakcíny Cervarix a jiných vakcín nebyly získány žádné údaje. Není důkaz, že by použití hormonální antikoncepce mělo vliv na účinnost Cervarixu. Podobně jako u jiných vakcín lze očekávat, že u pacientů podstupujících imunosupresivní léčbu nemusí být po očkování dosaženo odpovídající imunitní odpovědi.

Těhotenství a kojení: Speciální studie zabývající se vakcinací těhotných žen nebyly provedeny. Očkování vakcínou Cervarix během kojení by se mělo provádět jen tehdy, pokud možné výhody očkování převáží možná rizika. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějším nežádoucím účinkem pozorovaným po podání vakcíny byla bolest v místě vpichu, která se vyskytla v 78 % všech dávek. Většina těchto reakcí, které netrvaly dlouho, měla mírný až střední průběh. Dále se vyskytovaly: reakce v místě vpichu včetně bolesti, zarudnutí, otoku; únava, bolest hlavy, gastrointestinální symptomy včetně nauzey, zvracení, průjmů a bolesti břicha, svědění/pruritus, vyrážka, kopřivka, myalgie, arthralgie.

FARMACEUTICKÉ ÚDAJE **Inkompatibilita:** Cervarix nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Při uchování lahvičky s vakcínou se může vytvořit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant. To však není známkou znehodnocení vakcíny. Vakcína musí být před aplikací řádně protřepána. Před aplikací musí být obsah lahvičky před i po protřepání vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje jakékoli cizí částice a/nebo jestli nemá změněný vzhled. Je-li patrná jakákoliv změna vzhledu, je třeba vakcínu vyřadit. **Druh obalu a velikost balení:** 0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) s pistovou zátkou (butylpryž), s jehlami nebo bez jehel, o velikosti balení 1 a 10. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI: GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/07/419/001-009. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE:** 20. 9. 2007. **DATUM REVIZE TEXTU:** 20. 9. 2007

Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci pro předepisování najdete v Souhrnu informací pro předepisování nebo se obraťte na adresu společnosti GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 171/1685, 140 21 Praha 4, tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444, www.gsk.cz Verze SPC platná ke dni vydání materiálu (14. 10. 2007).

Reference: 1. SPC Cervarix. 2. Giannini SL et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 LI VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine* 2006; 24: 5937–5949. 3. Gall SA et al. Substantial impact on precancerous lesions and HPV infections through 5.5 years in women vaccinated with the HPV-16/18 VLP AS04 candidate vaccine. Presented at the 2007 meeting of the AACR, Los Angeles, CA, April 14-18, 2007. Abstract 4900. 4. Harper DM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent LI virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247–1255.

DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI: GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/07/419/001-009. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE:** 20. 9. 2007. **DATUM REVIZE TEXTU:** 20. 9. 2007

Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci pro předepisování najdete v Souhrnu informací pro předepisování nebo se obraťte na adresu společnosti GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 171/1685, 140 21 Praha 4, tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444, www.gsk.cz Verze SPC platná ke dni vydání materiálu (14. 10. 2007).

Reference: 1. SPC Cervarix. 2. Giannini SL et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 LI VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine* 2006; 24: 5937–5949. 3. Gall SA et al. Substantial impact on precancerous lesions and HPV infections through 5.5 years in women vaccinated with the HPV-16/18 VLP AS04 candidate vaccine. Presented at the 2007 meeting of the AACR, Los Angeles, CA, April 14-18, 2007. Abstract 4900. 4. Harper DM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent LI virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247–1255.

DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI: GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/07/419/001-009. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE:** 20. 9. 2007. **DATUM REVIZE TEXTU:** 20. 9. 2007

Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci pro předepisování najdete v Souhrnu informací pro předepisování nebo se obraťte na adresu společnosti GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 171/1685, 140 21 Praha 4, tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444, www.gsk.cz Verze SPC platná ke dni vydání materiálu (14. 10. 2007).

DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI: GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/07/419/001-009. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE:** 20. 9. 2007. **DATUM REVIZE TEXTU:** 20. 9. 2007

Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci pro předepisování najdete v Souhrnu informací pro předepisování nebo se obraťte na adresu společnosti GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 171/1685, 140 21 Praha 4, tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444, www.gsk.cz Verze SPC platná ke dni vydání materiálu (14. 10. 2007).



Vakcína proti HPV typu 16 a 18 rekombinantní, adjuvovaná, adsorbovaná



Vakcinologie

Vaccinology

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

Šéfredaktor (Editor-in-Chief)

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

Redakční rada (Editorial Board)

MUDr. Hana Cabrnová
OSPDL Praha

MUDr. Jitka Částková, CSc.
SZÚ Praha

Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.

*Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí
2. LF UK a FN Na Bulovce, Praha*

Doc. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.

Ústav epidemiologie LF UK, Plzeň

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

Vydavatel (Publisher)

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

Periodicita (Periodical)

Čtvrtletník (Quarterly)

Korektury (Copy Editor)

Mgr. Petra Blochová
www.bezchip.cz

Grafická úprava (DTP)

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

Adresa redakce a obchodního oddělení (Editorial Office and Advertising)

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

Tisk (Printed by)

Omikron, s.r.o.

Distribuce (Distributed by)

Česká pošta, s.p.

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

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

Registrováno u Ministerstva kultury ČR
pod číslem MK ČR E 17165, ISSN 1802-3150
Rukopis byl předán do tisku 10. 4. 2008

Časopis je excerpován v Bibliographia Medica
Čechoslovaca.

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory
autorů jednotlivých článků.

Současně si redakce vyhradzuje právo na drobné
stylistické úpravy článků.

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým
souhlasem redakce.

„Kdo seje vítr aneb až se ucho utrhne“

Se zájmem jsem si přečetl úvodník čísla 1/08 časopisu KMIL s honosným názvem Očkování a vakcinologie ve světě medicíny založené na důkazech. Bohužel jsem se ponořil do vaničky plné špíny, a je tedy na místě na soubor účelově podaných faktů reagovat. Autorem je bývalý kolega, u něhož jsem já osobně na rozdíl od valné většiny ostatních dlouho toleroval poklesky lidské ve světle některých výsledků odborných. Tato doba však již pominula. Primárním problémem autora je dvojitý metr, který používá k sobě a k ostatním, a řada protimluvů i v samotném textu. Důvodem sdělení jsou zřejmě ekonomické aspekty odlivu inzerce a přesvědčení, že nové časopisy by neměly ohrožovat ty zavedené. Pokusím se tedy zrekapitulovat pár faktů. Časopis KMIL je primárně časopisem, jak již název říká, mikrobiologickým, infektologickým, ale hlásí se i k jisté mezioborovosti. Jednou za rok vyjde číslo věnované očkování. Ve stávajícím imunizačním čísle je úvodník a dva hlavní přehledové články od téhož autora a jediné další krátké sdělení. Ostatní články se již očkování nevěnují. Omluva tohoto stavu odmítnutím jednoho dalšího osloveného autora pro vytíženost působí přinejmenším zvláštně a skladba příspěvků deklarovaného kvalitního časopisu by asi měla vypadat jinak. Vakcinologie je časopis, který se věnuje monotematicky problematice očkování – a takový v Čechách i na Slovensku chyběl. Jeho cílem je komunikovat praktická témata s širokou odbornou veřejností. Problémem je, že očkování již dlouho nepatří pouze epidemiologům či infektologům, ale zejména pediatrům, a proto vznik sekce pod některou z mateřských společností je velmi diskutabilní zejména pro stávající nemožnost konsenzu. Příklady sekcí v textu jsou zcela mimo realitu. Naším cílem nebylo nikdy povinné masové členství ve společnosti, ale zejména již zmíněná komunikace s praktiky a dalšími představiteli oboru a ta se daří přinejmenším v podobě každoroční konference s účastí kolem 350 osob. A ruku na srdce, která ze zmínovaných mateřských společností či sekcí se tímto může pochlubit? My možná nejsme superodborníky na mikrobiologii, virologii, epidemiologii, vakcinologii, infekční lékařství, tropickou medicínu, cestovní lékařství a imunologii v jedné osobě ani jsme nezachránili Asii před smrtí na vzteklinu, ale jde nám o věc. Vše je především o komunikaci, ne o penězích. Autorské honoráře jsou spíše formální než výrazně motivační a já osobně neznám časopis, který bych odmítl proto, že neplatí honoráře. To, že jsme atraktivnější pro inzerenty, je zcela zřejmé. Jedná se zejména o praktické aspekty sdělení a cílovou skupinu. Zcela kategoricky se však musím ohradit vůči komerčnosti. Reklamy mají přesný řád, nejsou v textu jednotlivých sdělení, která jsou dvojitě recenzována, a vlastní kontrola komerční konkurence je zárukou, že nejsou publikována jednostranná sdělení. Při volání autora po důkladné recenzii působí podivně poděkování šéfredaktorce za publikování textů v nezměněné podobě. Neupřímně působí i apel, aby každý publikoval v oblasti, kterou se zabývá, a má renomé ve světle vlastní publikace s názvem Pneumokokové nákazy, Maxdorf 2006. Naši čtenáři jsou osočováni z toho, že dostávají týdně několik takových časopisů, jako je náš, a podkládají si s nimi stoly. Pokud tomu tak je, napište nám a my budeme distribuovat časopis pouze těm, kteří o něj mají zájem. Velice vítáme otevřenou vědeckou diskuzí a polemiku, ovšem jsme zásadně proti principu „one man show“ bez jakékoliv sebereflexe.

Věřím, že zůstanete našemu časopisu věrni a najdete v něm řadu prakticky využitelných informací. S přáním klidných a bezproblémových jarních měsíců

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





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



První a stále jediná kvadrivalentní vakcína proti rakovině děložního hrdla, genitálním bradavicím, cervikálním dysplaziím vysokého stupně (CIN 2/3) a vulválním dysplaziím vysokého stupně (VIN 2/3) vyvolaných lidskými papilomaviry (HPV) typů 6, 11, 16 a 18.



Zkrácená informace o přípravku:

Silgard® injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 6, 11, 16, 18] (rekombinantní, adsorbovaná) (Papillomaviri humani typus 6, 11, 16, 18 proteinum L1). **Indikace:** prevence vysokého stupně cervikální dysplazie (CIN 2/3), cervikálního karcinomu, vysokého stupně vulválních dysplastických lézí (VIN 2/3) a bradavic zevního genitálu (condyloma accuminata) v příčinné souvislosti s lidským papilomavirem (HPV) typů 6, 11, 16 a 18. Indikace je založena na prokázané účinnosti u žen ve věku 16 až 26 let a na prokázané imunogenitě u 9 až 15letých dětí a dospívajících. **Kontraindikace:** přecitlivělost ke všem komponentám vakcíny, závažné akutní horečnaté onemocnění. **Dávkování:** základní očkování – 3 samostatně 0,5ml dávky podané dle následujícího schématu: 0, 2, 6 měsíců. Všechny dávky musí být podány intramuskulárně během jednoletého období. **Upozornění:** pro případ vzácných anafylaktických reakcí musí být k dispozici odpovídající léčebná opatření. Vakcína není určena k léčbě, nenahrazuje rutinní cervikální screening. Jedinci se sníženou imunitní reakcí nemusí na vakcínu zareagovat. Podávat opatrně jedincům s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace. **Interakce:** při současném podání s vakcínou proti hepatitidě typu B (rekombinantní) nedošlo ke klinicky významným změnám v imunitních odpovědích na obě vakcíny. Použití hormonální antikoncepce neovlivnilo imunitní odpověď. **Těhotenství a kojení:** očkování odložit až na dobu po ukončení těhotenství. Může být podávána kojícím ženám. **Nežádoucí účinky:** velmi často erytém, bolest a otok v místě injekce, pyrexie, často krvácení a pruritus v místě injekce, vzácně kopřivka, velmi vzácně bronchospasmus. **Léková forma:** injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. **Uchování:** v chladničce (2 °C–8 °C), ve vnější krabičce, chránit před mrazem. **Velikost balení:** 0,5ml suspenze v předplněné se dvěma jehlami. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie **Registrační číslo:** EU/1/06/358/003-017 **Poslední revize textu SPC:** 3.10. 2007

Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Dříve, než přípravek předepíšete, seznámte se, prosím, s úplným souhrnem údajů o přípravku.



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

06-09-6RD-2008-CZ-1419-1

www.silgard.cz

EDITORIAL	47
■	
PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEW)	
Očkování proti meningokokovým nákazám Vaccination against meningococcal infection <i>MUDr. Pavla Křížová, CSc.</i>	50
Očkování cestovatelů Vaccination of Travelers <i>MUDr. RNDr. František Stejskal, Ph.D.</i>	57
Dočkáme se vakcíny proti HIV-1? Can we wait to see a vaccine against HIV-1? <i>MUDr. Ondřej Beran, Ph.D., MUDr. Ladislav Machala, Ph.D.</i>	69
■	
KAZUISTIKA (CASE REPORT)	
Nežádoucí reakce po očkování živou oslabenou vakcínou proti dětské přenosné obrně Adverse reaction after vaccination with a live vaccine against polio <i>MUDr. Věra Pellantová, Ph.D., MUDr. Pavel Kosina</i>	75
■	
AKTUALITY (CURRENT NEWS)	
Chikungunya v Evropě; Epidemický výskyt v Itálii – srpen 2007 Chikungunya in Europe; Epidemic occurrence in Italy, August 2007 <i>prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc.</i>	77
■	
EVROPSKÁ IMUNIZAČNÍ SCHÉMATA (EUROPEAN IMMUNIZATION SCHEDULES)	
Bulharské imunizační schéma Bulgarian Immunization Schedule	79
■	
PORADNA (IMMUNIZATION COUNSELLING)	
<i>MUDr. Pavel Kosina</i>	80
■	
POKYNY PRO AUTORY (INSTRUCTIONS FOR AUTHORS)	81

Očkování proti meningokokovým nákazám

Vaccination against meningococcal infection

MUDr. Pavla Křížová, CSc.

Národní referenční laboratoř pro meningokokové nákazy, Státní zdravotní ústav

Souhrn

V současné době neexistuje univerzálně účinná meningokoková vakcína ani univerzálně použitelná vakcinační strategie. Při volbě optimální očkovací látky i optimální vakcinační strategie je nezbytné zohlednit požadavky očkovaného jednotlivce či populace a možnosti i limitace jednotlivých meningokokových vakcín. Do současné doby byly ve světě vyvinuty tři druhy meningokokové vakcíny: polysacharidová, proteinová a konjugovaná. Všechny vakcíny poskytují specifickou imunitu pouze proti těm antigenům (polysacharidovým či proteinovým), z nichž jsou vyrobeny. Z polysacharidových vakcín je v České republice registrována bivačcina A+C. Z konjugovaných vakcín jsou v České republice registrovány vakcíny proti *N. meningitidis* C: NeisVac-C a Menjugate. NRL doporučuje provádění očkování konjugovanou vakcínou C u dětí před ukončením základní školní docházky. Je žádoucí, aby konjugovaná tetračvacína A+C+Y+W-135 byla po centrální evropské registraci dovážena i do České republiky. Dosud vyvinuté zahraniční vakcíny proti meningokoku B nejsou vhodné k použití v České republice vzhledem k nízkému pokrytí nekapsulárních antigenů českých izolátů *N. meningitidis* B. Za současné epidemiologické situace a při současně dostupných meningokokových vakcínách doporučuje NRL pro meningokokové nákazy tuto vakcinační strategii: cílenou vakcinaci rizikové části populace, vakcinaci osob po kontaktu s invazivním meningokokovým onemocněním, vakcinaci osob v pracovním riziku, vakcinaci armády, vakcinaci pacientů s poruchou imunity, vakcinaci cestovatelů, vakcinaci na žádost za úhradu (bez epidemiologické či zdravotní indikace).

Klíčová slova: meningokoková vakcína, polysacharidová vakcína, konjugovaná vakcína

Summary

There is neither universally effective meningococcal vaccine, nor universally applicable vaccination strategy. It is necessary to consider needs of individual vaccine and/or population and possibilities and/or limitation of individual meningococcal vaccines for the selection of optimal one. There have been developed three kinds of meningococcal vaccines so far: polysaccharide, protein and conjugate. All meningococcal vaccines provide a specific immunity against these meningococcal antigens (polysaccharide or protein) from which they were produced. The vaccines registered in the Czech Republic are as follows: polysaccharide – bivalent A+C, conjugate against *N. meningitidis* C – NeisVac-C and Menjugate. The National reference laboratory (NRL) recommends the vaccination with conjugate vaccine C in children before they finish primary school. It is desirable that the conjugate tetravalent A+C+Y+W-135 should be imported also to the Czech Republic after central European registration. The foreign vaccines against *N. meningitidis* B developed so far are not convenient for use in the Czech Republic because of the low coverage of non-capsular antigens of the Czech *N. meningitidis* B isolates. In the actual epidemiological situation and actually available meningococcal vaccines, the NRL recommends a vaccination strategy as follows: targeted vaccination of the population in risk, vaccination of contacts with invasive meningococcal disease, vaccination of persons in professional risk, vaccination of the army, vaccination of the patients with immunological disorders, vaccination of travellers, vaccination on request (without epidemiological or health indication).

Key words: meningococcal vaccine, polysaccharide vaccine, conjugate vaccine

Vakcinologie 2008;2:50-6.

Úvod

Invazivní meningokokové onemocnění je navzdory pokrokům medicíny stále závažné a život ohrožující. I v současné době dokáže způsobit vysokou smrtnost (přes 10%) a postihuje zejména děti a mládež. Onemocnění zpravidla propuká z plného zdraví, kdy se během krátkého času rozvíjejí klinické příznaky závažného

celkového onemocnění.

Onemocnění je způsobeno bakterií *Neisseria meningitidis*, která má velmi bohatou antigenní strukturu. Tato antigenní různorodost meningokoků je hlavní příčinou, proč dosud nebyla vyvinuta univerzálně účinná meningokoková vakcína. Na základě antigenní odlišnosti polysacharidů buněčného pouzdra jsou

určovány kapsulární antigeny – séro skupiny: A, B, C, X, Y, Z, W-135, 29E, H, I, K, L. Ale i přes tuto širokou škálu zůstávají kmeny *N. meningitidis* nezařaditelné do některé ze známých sérologických skupin (NG, non-groupable). Mezi izoláty od zdravých nosičů či z respiračních onemocnění je zjišťováno kolem 30% *N. meningitidis* NG. Na základě antigenní odlišnosti buněčné

stěny proteinů (OMP, outer membrane proteins) jsou určovány nekapsulární antigeny – sérotypy a subtypy.

Metody molekulární biologie (zejména multilokusová sekvenční typizace, MLST) umožňují rozpoznat hypervirulentní klonální komplexy meningokoků, které působí velmi závažné průběhy onemocnění s vysokou smrtností (až 50%).

Charakteristika onemocnění

In vazivní meningokokové onemocnění nejčastěji probíhá formou meningitidy nebo sepsy. Určité procento probíhá jako fulminantní Waterhousův-Friderichsenův syndrom, který je smrtelný, a v sekčním nálezu je typické prokrvácení kůry nadledvín. V souladu s EU definicí potvrzeného případu invazivního meningokokového onemocnění je nezbytné zajistit pozitivitu alespoň jednoho z následujících laboratorních kritérií:

- izolace *N. meningitidis* z klinického materiálu, který je za normálních okolností sterilní;
- detekce DNA *N. meningitidis* z klinického materiálu, který je za normálních okolností sterilní;
- detekce antigenu *N. meningitidis* z likvoru;
- detekce gram-negativních diplokoků z likvoru.

Epidemiologie

In vazivní meningokokové onemocnění se ve světě nejvíce vyskytuje v „pásmu meningitidy“ v zemích rovníkové Afriky, kde zejména meningokok séroskupiny A vyvolává vysokou nemocnost a smrtnost. V některých zemích byla zaznamenána zvýšená nemocnost způsobená hypervirulentním komplexem *N. meningitidis* C, ST-11 komplex (Anglie, Holandsko, Belgie). Tyto země zahájily plošnou vakcinaci konjugovanou vakcínou proti meningokoku C. Jen vzácně byla zaznamenána zvýšená nemocnost způsobená *N. meningitidis* B, příslušejícími do různých komplexů (Norsko, Kuba, Brazílie, Nový Zéland). V těchto zemích byly vyrobeny a plošně aplikovány proteinové vakcíny proti lokálnímu meningokoku B. V novodobé historii poutala pozornost zvýšená nemocnost a smrtnost způsobená mutantním hypervirulentním komplexem *N. meningitidis* W-135, ST-11 komplex,

kteřý vznikl v souvislosti s poutěmi do Mekky a po roce 2001 zachvátil i některé země Evropy. Obranou proti této situaci je aplikace tetrařivakcíny A+C+Y+W-135. Rovněž v novodobé historii poutá pozornost zvýšená nemocnost, a zejména smrtnost invazivního meningokokového onemocnění v USA, způsobená hypervirulentním komplexem *N. meningitidis* Y, ST-23 komplex. V důsledku této situace je konjugovaná tetrařivakcína A+C+Y+W-135 v USA používána k vakcinaci 11–12letých dětí.

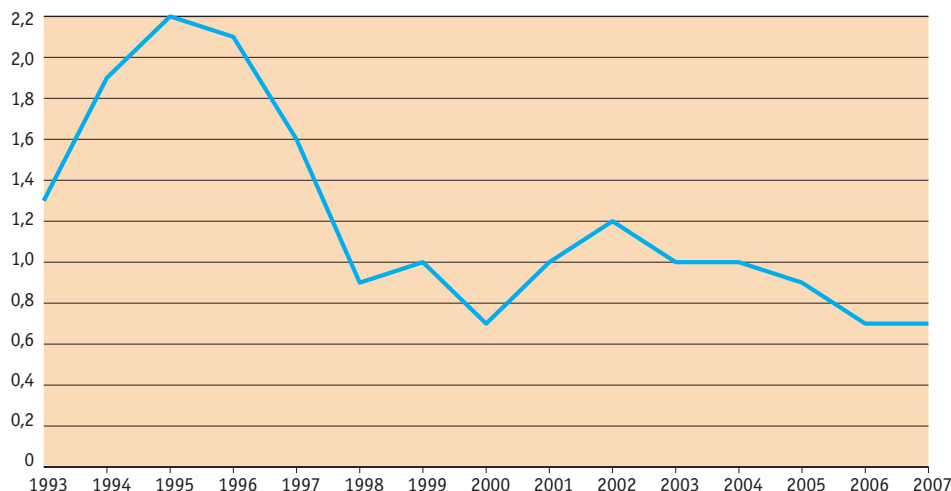
Česká republika patří mezi země, kde se za normální epidemiologické situace invazivní meningokokové onemocnění vyskytuje sporadicky (nemocnost do 1/100 000 obyvatel), má nízkou smrtnost (do 5%) a je převážně způsobeno séroskupinou B (cca 75%). Tato normální situace byla změněna na počátku 90. let, kdy se v České republice objevil nový hypervirulentní klon *N. meningitidis* C, ST-11 komplex, který způsobil zvýšení nemocnosti (Graf 1) a smrtnosti (až 20%), zejména ve věkové skupině 15–19letých.

V době kulminace této situace (1995) nebyla v České republice (ani jinde ve světě) dostupná konjugovaná meningokoková vakcína a polysacharidová vakcína nebyla vhodná k plošné vakcinaci. Proto byla aplikována strategie cílené vakcinace ohrožených částí populace (1). V současné době je konjugovaná vakcína proti meningokoku C v České republice dostupná, avšak nemocnost vyvolaná touto séroskupinou je nízká a není indikací k plošné vakcinaci. Za pozornost stojí zaznamenání výskytu hypervirulentního komplexu *N. meningitidis* Y, ST-23 komplex,

kteřý způsobuje extrémně vysokou smrtnost (50%). Četnost invazivních onemocnění vyvolaných tímto komplexem je v České republice nízká, nicméně aplikace tetrařivakcíny A+C+Y+W-135 je vhodná vzhledem k vysoké smrtnosti. Dovoz polysacharidové tetrařivakcíny (neregistrované v ČR) je však obtížný a perspektivní evropská registrace konjugované tetrařivakcíny A+C+Y+W-135 je žádoucí. Celková nemocnost způsobená meningokokem séroskupiny B má v České republice stabilní trend (0,5/100 000) a dosahuje nejvyšších hodnot v nejnižších věkových skupinách.

Hypervirulentní klon *N. meningitidis* séroskupiny C, který se poprvé objevil v České republice v roce 1993, způsobil významné zvýšení nemocnosti i smrtnosti invazivního meningokokového onemocnění. Celková nemocnost kulminovala v polovině devadesátých let, kdy dosáhla hodnoty 2,2/100 000 obyvatel a séroskupina C způsobovala více než 50% invazivních meningokokových onemocnění. V roce 2000 nemocnost klesla na hodnotu, kterou jsme dlouhodobě znali z období před rokem 1993 (0,7/100 000), smrtnost klesla pod 10% a séroskupina C způsobila jen 15% invazivních meningokokových onemocnění. Nicméně od roku 2001 došlo opět k vzestupu nemocnosti i smrtnosti invazivního meningokokového onemocnění. Zvýšenou nemocnost způsobují kromě hypervirulentních kmenů séroskupiny C i hypervirulentní kmeny séroskupiny B, která od roku 2004 opět převažuje nad séroskupinou C a způsobuje až 75% invazivních meningokokových onemocnění.

Graf 1 Nemocnost invazivním meningokokovým onemocněním Česká republika, 1993–2007
Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy



Meningokokové vakcíny

Vývoj meningokokové vakcíny má již dlouhou historii a je k dispozici řada kvalitativně odlišných vakcín (2, 3, 4). Přesto nelze ani v nejmenším konstatovat, že je k dispozici vakcína univerzálně účinná proti všem meningokokům. Dokonce ani nelze říci, že existuje jednotná vakcinační strategie, která by byla univerzálně aplikovatelná ve všech zemích. Každá z meningokokových vakcín má své limity a své indikace použití. Nejnovější zprávy o vývoji meningokokových vakcín napovídají, že nová vakcína, která by byla univerzálně účinná na všechny meningokoky bez ohledu na jejich kapsulární či nekapsulární antigeny, bude vyvinuta genetickými metodami (reverzní vakcinologie) (5, 6). Tento vývoj však bude trvat ještě řadu let.

Do současné doby byly ve světě vyvinuty tři druhy meningokokové vakcíny: polysacharidová, proteinová a konjugovaná. Všechny vakcíny poskytují specifickou imunitu pouze proti těm antigenům (polysacharidovým či proteinovým), z nichž jsou vyrobeny.

Polysacharidová vakcína

Vznikla extrakcí skupinově specifického pouzdra *N. meningitidis* proti séro skupinám A, C, Y a W-135. Zpočátku byly k dispozici monovakcíny proti jednotlivým séro skupinám, později se výroba ustálila na bivalentní A+C a tetravakcíně A+C+Y+W-135.

Samotný skupinově specifický polysacharid *N. meningitidis* je málo imunogenní. V důsledku toho polysacharidová vakcína vyvolává krátkodobou ochranu: anti-A maximálně 5 let, anti-C maximálně 3 roky. Po uplynutí tohoto období klesají protilátky na nulové hodnoty a další očkování nevyvolává booster efekt. Recentně bylo zjištěno nebezpečí vzniku imunotolerance (7), kdy nedochází ke vzniku ochranných protilátek při čtenější opakované aplikaci polysacharidové vakcíny. Z důvodu nízké imunogenicity samotného polysacharidu není polysacharidová vakcína účinná u dětí pod dva roky věku.

Proteinová vakcína

Proti *N. meningitidis* B není k dispozici polysacharidová, a tudíž ani konjugovaná

vakcína. Vakcína proti *N. meningitidis* B je proteinová a vznikla extrakcí nekapsulárních antigenů (sérotypů a subtypů) ze stěny buněčné *N. meningitidis* B. Tato proteinová vakcína však není univerzálně účinná proti všem meningokokům B.

Meningokoky séro skupiny B jsou antigenně i geneticky velmi heterogenní populace a skupinově specifický polysacharid B je málo imunogenní. Navíc, polysacharid B může odstartovat u některých jedinců autoimunitní reakci (8). Vzhledem k těmto skutečnostem je vakcína proti *N. meningitidis* B vyvíjena z proteinů stěny buněčné, sérotypové a subtypové specifických. Populace *N. meningitidis* B jsou v jednotlivých zemích odlišné a z tohoto důvodu je proteinová vakcína vždy zaměřena na nekapsulární antigeny (typy + subtypy) odpovídajícího epidemického kmene v určité zemi. Do současné doby bylo ve světě vyrobeno šest typově a subtypově specifických vakcín proti *N. meningitidis* B. Pokrytí nekapsulárních antigenů izolátů *N. meningitidis* B působících invazivní onemocnění v České republice v letech 1997–2007 dosud vyvinutými zahraničními vakcínami je nízké (Tab. 1), a proto jejich použití u nás nedoporučujeme. Navíc, populace českých meningokoků B je velmi heterogenní a nelze najít žádný fenotyp, který by ve významném procentu převládal tak, aby bylo účelné vyrobit z něj vakcínu vhodnou pro Českou republiku.

Konjugovaná vakcína

Vznikla navázáním (konjugováním) skupinově specifických polysacharidů *N. meningitidis* na proteinový nosič. Byla vyvinuta nejdříve proti séro skupině C a byla poprvé použita v Anglii v roce 1999 v rozsáhlé vakcinační kampani (9). Na počátku tohoto století byla vyvinuta

trivakcína A+C+W-135 (používaná k vakcinační kampani ve Rwandě) a posléze tetravakcína A+C+Y+W-135, která je registrována v USA a používána k vakcinaci 11–12letých dětí. V současné době probíhá centrální registrace této tetravakcíny pro Evropu.

U konjugované vakcíny je skupinově specifický účinný polysacharid konjugován na proteinový nosič, který sám nemá žádnou antigenní odezvu, způsobuje však významné zvýšení imunogenicity skupinově specifických meningokokových polysacharidů. Konjugovaná vakcína tedy vyvolává dlouhodobou ochranu a je účinná i u malých dětí. U dětí do jednoho roku věku je nutné aplikovat dvě či tři dávky konjugované vakcíny (počet dávek se u jednotlivých výrobců liší). Pojem dlouhodobá ochrana není u konjugované vakcíny v současné době zcela jednoznačně vyjasněn – vakcína je příliš mladá na to, aby trvání ochranné imunity bylo v praxi potvrzeno. Různí výrobci udávají 7–10 roků. Zkušenosti z Anglie ukazují, že trvání ochranné imunity je ovlivněno věkem očkováných: čím nižší věk očkováného, tím kratší doba ochranné imunity. Lze očekávat, že budoucnost přinese přesnější informaci o trvání ochranné imunity a o eventuální potřebě přeočkování k získání celoživotní imunity.

Zkušenosti z vakcinační kampaně v Anglii ukázaly, že konjugovaná vakcína C snižuje procento nosičů *N. meningitidis* C ve zdravé populaci (10). Nosičství *N. meningitidis* ostatních séro skupin a nezařaditelných do některé ze známých sérologických skupin (= typicky nosičských) však zůstává konjugovanou vakcínou C neovlivněno.

Vakcinační strategie ve světě

Polysacharidová vakcína (bivakcína A+C nebo tetravakcína A+C+Y+W-135) se nikde

Tab. 1 Pokrytí fenotypů MenB vakcínami u 383 izolátů *N. meningitidis* B působících invazivní onemocnění v České republice v období 1997–2007

Fenotyp	Země výroby	Procento pokrytí
B:15:P1.7,16	Norsko	3,9
B:4:P1.19,15	Kuba	0
B:15:P1.3	USA – Chile	0
B:P1.5-1,2-2; P1.5-2,10; P1.19,15-1; P1.12-1,13; P1.7-2,4; P1.7,16 (HEXAVAKCÍNĀ)	Holandsko	11,5
B:4:P1.7,4	Nový Zéland	0,3
B:P1.5-1,2-2; P1.5-2,10; P1.19,15-1; P1.12-1,13; P1.7-2,4; P1.7,16; P1.22,14; P1.7-1,1; P1.18-1,3,6 (NONAVAKCÍNĀ)	Holandsko	24,0

nepoužívá k plošné vakcinaci. Je aplikována cestovatelům do oblastí se zvýšenou nemocností invazivního meningokokového onemocnění uvedených séro skupin.

K plošné vakcinaci je vhodná konjugovaná vakcína, ve většině zemí Evropy se však stále plošně neočkuje a nemocnost se zde pohybuje v rozmezí 0,2–3,5/100 000. V zemích, kde bylo na přelomu století zahájeno plošné očkování konjugovanou vakcínou C (Anglie, Belgie, Island, Irsko, Holandsko, Španělsko, Portugalsko), se nemocnost před zahájením vakcinační kampaně pohybovala v rozmezí 2,6–6,4/100 000 obyvatel, což je několikanásobně vyšší než maximální hodnoty v České republice z poloviny devadesátých let. V současné době však nastupuje trend zařazování konjugované meningokokové vakcíny C do očkovacího kalendáře dětí i v zemích, kde nemocnost je na nižší úrovni (Německo). V Evropě se ustálila dvě očkovací schémata:

- „UK typ“ – očkování dětí 2–3 dávkami před dosažením 1 roku věku (11)
- „Holandský typ“ – očkování dětí 1 dávkou po dosažení 1 roku věku (12)

U obou typů jsou kromě očkování malých dětí zároveň prováděny vakcinační kampaně („catch-up“) pokrývající celou dětskou a adolescentní populaci.

V USA je prováděno očkování konjugovanou tetravakcínou A+C+Y+W-135 u 11–12letých dětí.

V zemích se zvýšenou nemocností způsobenou určitým endemickým fenotypem *N. meningitidis* B jsou používány proteinové typové a subtypové specifické B vakcíny k očkování dětí (Norsko, Kuba, Nový Zéland). Tyto vakcíny však nejsou vhodné k použití v jiných zemích. V Holandsku je vyvíjena proteinová subtypově specifická B hexavakcína a nonavakcína, u níž je očekáváno širší použití v evropských zemích. Detailní studium meningokoků B způsobujících onemocnění v České republice však ukázalo, že zde tyto vakcíny nejsou vhodné.

V posledních letech jsou vyvíjeny kombinované „pediatrické“ vakcíny, v nichž je meningokoková složka kombinovaná s ostatními vakcínami zařazenými do očkovacího schématu dětí (12). Registrace a použití těchto vakcín v České republice je žádoucí.

Vakcinační strategie v České republice a dostupné vakcíny

Za současné epidemiologické situace a při současně dostupných meningokokových vakcínách doporučuje NRL pro meningokokové nákazy vakcinační strategii, kterou shrnuje tabulka 2: cílenou vakcinaci rizikové části populace, vakcinaci osob po kontaktu s invazivním meningokokovým onemocněním (po uplynutí jednoho týdne od posledního kontaktu), vakcinaci osob v pracovním riziku, vakcinaci armády, vakcinaci pacientů s poruchou imunity, vakcinaci cestovatelů, vakcinaci na žádost za úhradu (bez epidemiologické či zdravotní indikace). NRL doporučuje provádění očkování konjugovanou vakcínou C u dětí před ukončením základní školní docházky a vítá aktivity některých pojišťoven, které toto očkování finančně podporují.

Tab. 2 Použití meningokokové vakcíny v České republice doporučené NRL pro meningokokové nákazy

- cílená vakcinace rizikové části populace = při epidemiologické indikaci
- vakcinace kontaktů invazivního meningokokového onemocnění vyvolaného séro skupinou, která je obsažena ve vakcíně (až po uplynutí jednoho týdne od kontaktu)
- vakcinace osob v pracovním riziku (mikrobiologické laboratoře)
- vakcinace armády
- vakcinace pacientů s poruchou imunity
- vakcinace cestovatelů
- vakcinace na žádost

Přehled meningokokových vakcín dostupných v České republice uvádí tabulka 3. Z polysacharidových vakcín je v České republice desítky let registrovaná bivačína A+C. Polysacharidová tetravakcína A+C+Y+W-135 není v naší

Tab. 3 Meningokokové vakcíny dostupné v České republice

typ vakcíny	název	výrobce	obsažené antigeny	dostupnost v ČR
polysacharidová	Meningococcal	Sanofi	<i>N. meningitidis</i> A	od 1970
	polysaccharide vaccine A+C	Pasteur	<i>N. meningitidis</i> C	
polysacharidová	Menomune	Sanofi	<i>N. meningitidis</i> A	2004/2005
			<i>N. meningitidis</i> C	
		Pasteur	<i>N. meningitidis</i> Y	
			<i>N. meningitidis</i> W-135	
konjugovaná	NeisVac-C	Baxter	<i>N. meningitidis</i> C	od 2001
konjugovaná	Menjugate	Novartis	<i>N. meningitidis</i> C	od 2003

republiky registrována, pouze přechodně se podařil její dovoz v letech 2004–2005. Z konjugovaných vakcín je v České republice registrována vakcína proti *N. meningitidis* C: od roku 2001 NeisVac-C a od roku 2003 Menjugate.

Jak již bylo řečeno, konjugovaná vakcína je účinná i u dětí do jednoho roku (kdy však je nutno aplikovat dvě či tři dávky – podle výrobce) na rozdíl od polysacharidové vakcíny, která je účinná až od dvou let věku. Při úvahách o očkování malých dětí je však vhodné brát v úvahu tyto okolnosti: přeplněný očkovací kalendář (do něhož je mnohdy obtížné přidat další vakcinaci za dodržení předepsaných intervalů mezi jednotlivými vakcinacemi) a častější výskyt onemocnění působených séro skupinou B. Navíc, zkušenosti po vakcinační kampani v Anglii ukazují, že u malých dětí je přetrvávání ochranných hladin protilátek kratší než u starších dětí. Z těchto důvodů řada pediátrů doporučuje rodičům, aby očkování svých dětí odložili. Rozhodně by však neměly děti vstupovat do období adolescence bez očkování konjugovanou vakcínou. Proto NRL doporučuje, aby děti byly očkovány před ukončením základní školní docházky. Aplikace konjugované vakcíny je vhodnější než aplikace polysacharidové vakcíny vzhledem k dlouhodobějšímu zajištění ochranných hladin protilátek. U malých dětí je aplikace polysacharidové vakcíny nevhodná, i když je podávána ve věku nad 2 roky – imunita je velmi krátkodobá.

Kombinované očkování polysacharidovou a konjugovanou vakcínou se většinou neprovádí. Nicméně kombinace očkování polysacharidovou a konjugovanou vakcínou je možná (13, 14, 15, 16) a díky této kombinaci lze využít výhody poskytované oběma druhy vakcín (širší spektrum u polysacharidové vakcíny a dlouhodobý efekt u konjugované vakcíny). Provedení kombinace očkování polysacharidovou

a konjugovanou vakcínou je doporučováno v tomto časovém sledu: nejprve očkovat polysacharidovou vakcínou (A+C) a na ni (v měsíčním odstupu) navázat konjugovanou vakcínou (C). Tato kombinace má však pouze dočasné opodstatnění. Jakmile bude registrována v Evropě a dovážena do České republiky konjugovaná tetravakcína (A+C+Y+W-135), bude její použití vhodnější než výše uvedená kombinace. Očkování polysacharidovou a následně konjugovanou vakcínou přichází ke slovu u osob, které byly v minulosti očkovány polysacharidovou vakcínou (A+C) a po uplynutí 3 let řeší otázku, jak postupovat dál. Doporučení je jednoznačné: pokračovat konjugovanou vakcínou (prozatím C, výhledově tetravakcínou A+C+Y+W-135). Vzhledem k dlouhodobě zjišťovanému velmi nízkému (téměř nulovému) výskytu invazivního onemocnění působeného *N. meningitidis* A v České republice není očkování proti séro skupině A nezbytné (s výjimkou osob cestujících do oblastí s vysokým výskytem invazivního onemocnění působeného *N. meningitidis* A).

Antimeningokoková imunita naší populace byla sledována od roku 1983 v imunologických přehledech metodou baktericidního testu proti *N. meningitidis* A, B a C. Opakovaně bylo zjišťováno, že dospělá populace (nad 20 let věku) má téměř ve 100% ochranné hladiny protilátek vůči *N. meningitidis* A. Toto vysoké procento sér s ochrannou hladinou protilátek velmi dobře koreluje s prakticky nulovou nemocností způsobenou meningokokem skupiny A v České republice. Tvorba těchto protilátek je pravděpodobně vyvolána nespecificky, jedná se o zkříženou imunitu s *Neisseriemi* a s *E. coli*. Vůči *N. meningitidis* B a C se ochranné hladiny protilátek vyskytují u dospělých maximálně u 20% a dětská a adolescentní populace prakticky nemá ochranné hladiny protilátek. Ke vzniku antimeningokokové imunity populace dochází přirozenou cestou, nosičstvím *N. meningitidis* ve zdravé populaci (17). Výsledky imunologických přehledů umožňují provedení velmi kvalifikovaného odhadu prevakcinační antimeningokokové imunity dle věku, a proto není vyšetření antimeningokokových protilátek před vakcinací indikované. Postvakcinační imunita jednotlivých vakcín byla ověřena v řadě terénních studií, a rovněž tedy není indikováno její ověřování u jednotlivých očkovaných.

Při očkování do zahraničí a při současně dostupných vakcínách je nezbytné aplikovat vakcínu dle cílové země. Očkovací centra mají většinou přesné informace o aktuální situaci v jednotlivých zemích. Do tropů a subtropů je vhodná vakcína se složkou A, do arabských zemí vakcína se složkou W-135, do některých zemí vakcína se složkou C. Jakmile bude k dispozici konjugovaná tetravakcína A+C+Y+W-135, bude vakcínou volby při očkování do zahraničí.

Závěr

V současné době neexistuje univerzálně účinná meningokoková vakcína ani univerzálně použitelná vakcinační strategie. Při volbě optimální očkovací látky i optimální vakcinační strategie je nezbytné zohlednit požadavky očkovaného jednotlivce či populace a možnosti i limitace jednotlivých meningokokových vakcín.

Literatura

- Kříž P, Vlcková J, Bobak M. Targeted vaccination with meningococcal polysaccharide vaccine in one district of the Czech Republic. *Epidemiol Infect.* 1995;15: 411-418.
- Pollard AJ. Global epidemiology of meningococcal disease and vaccine efficacy. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(12 Suppl):S274-S279.
- Poolman JT. Development of a meningococcal vaccine. *Infect Agents Dis.* 1995;4:13-28.
- Zollinger WD. New and improved vaccines against meningococcal disease. In: *New Generation Vaccines*. Levine MM, Woodrow GC, Kaper JB, and Cobon GS, eds. Marcel Dekker, New York. 1997:469.
- Knaust A, Frosch M. Genome-based vaccines. *Int J Med Microbiol.* 2004;294:295-301.
- Mora M, Veggi D, Santini L, Pizzi M, Rappuoli R. Reverse vaccinology. *Drug Discov Today.* 2003;8:459-64.
- Richmond P, Kaczmarski E, Borrow R, et al. Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunologic hyporesponsiveness in adults that is overcome by meningococcal C conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 2000;181:761-4.
- Finne JM, Leinonen M, Makela PH. Antigenic similarities between brain components and bacteria causing meningitis. Implications for vaccine development. *Lancet.* 1983;ii:355-7.
- Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. *J Med Microbiol.* 2002;51:717-22.
- Maiden MC, Stuart JM, UK Meningococcal Carriage Group. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet.* 2002;359:1829-31.
- Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB et al. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine four years after introduction. *Lancet.* 2004; 364:365-7.

12. de Greeff SC, de Melker HE, Spanjaard L et al. Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:79-80.

13. Borrow R, Southern J, Andrews N, et al. Comparison of antibody kinetics following meningococcal serogroup C conjugate vaccine between healthy adults previously vaccinated with meningococcal A/C polysaccharide vaccine and vaccine-naïve controls. *Vaccine.* 2001;19:3043-50.

14. Borrow R, Goldblatt D, Andrews N, et al. Influence of prior meningococcal C polysaccharide vaccination on the response and generation of memory after meningococcal C conjugate vaccination in young children. *J Infect Dis.* 2001;184:377-80.

15. Lakshman R, Burkinshaw R, Choo S, Finn A. Prior meningococcal A/C polysaccharide vaccine does not reduce immune responses to conjugate vaccine in young adults. *Vaccine.* 2002;20:3778-82.

16. Southern J, Deane S, Ashton L, et al. Effects of prior polysaccharide vaccination on magnitude, duration, and quality of immune responses to and safety profile of a meningococcal serogroup C tetanus toxoid conjugate vaccination in adults. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2004;11:1100-4.

17. Kriz P, Kriz B, Svandova E, Musilek M. Antimeningococcal herd immunity in the Czech Republic - influence of an emerging clone, *Neisseria meningitidis* ET-15/37. *Epidemiol Infect.* 1999;123:193-200.

18. Bos JM, Rumke HC, Welte R et al. Combination vaccine against invasive meningococcal B and pneumococcal infection: potential epidemiological and economic impact in the Netherlands. *Pharmacoeconomics.* 2006;24:141-53.

MUDr. Pavla Křížová, CSc.

Národní referenční laboratoř pro

meningokokové nákazy

Státní zdravotní ústav

Šrobárova 48

100 42 Praha 10

tel.: +420 267 082 259

fax: +420 267 311 454

e-mail: pavla.krizova@szu.cz

Invazivní meningokokové onemocnění**Původce:**

Neisseria meningitidis, antigenně velmi variabilní

Inkubační doba:

1–7 dnů

Charakteristika:

Závažné, život ohrožující onemocnění, většinou propuká z plného zdraví, postihuje zejména děti a adolescenty, má vysokou smrtnost.

Epidemiologie – svět:

Nejvyšší výskyt v „pásmu meningitidy“ v Africe (séroskopina A). V ostatních zemích většinou sporadicky, v posledních letech zaznamenány zvýšené výskyty způsobené hypervirulentními komplexy (séroskopiny C a B).

Epidemiologie – ČR:

Za normální epidemiologické situace se zde invazivní meningokokové onemocnění vyskytuje sporadicky (nemocnost do 1/100 000 obyvatel), má nízkou smrtnost (do 5 %) a je převážně způsobeno séroskopinou B. V letech 1993–2004 byla zaznamenána zvýšená nemocnost i smrtnost způsobená hypervirulentním meningokokem C. V posledních letech nemocnost klesla, zvýšil se podíl onemocnění způsobených séroskopinou B, smrtnost však zůstává vysoká.

Registrované očkovací látky v ČR:

Meningococcal polysaccharide vaccine A+C (Sanofi Pasteur)
NeisVac-C (Baxter)
Menjugate (Novartis)

Složení a forma:

Antigeny obsažené v jednotlivých meningokokových polysacharidových a konjugovaných vakcínách dostupných v České republice jsou uvedeny v *tabulce 3*. Současné proteinové B vakcíny pokrývají typy a subtypy meningokoků B působících invazivní onemocnění v České republice minimálně – *tabulka 1*, a proto jejich použití zde není vhodné.

Indikace a dávkování:

Indikace použití meningokokové vakcíny je shrnuta v *tabulce 2*. Polysacharidová vakcína je podávána až od dvou let věku v jedné dávce. Konjugovanou vakcínu lze aplikovat i u malých dětí. Ve věku do 12 měsíců se aplikují dvě nebo tři dávky v intervalech doporučených příbalovým letákem příslušné vakcíny. Nad 12 měsíců věku postačí jedna dávka.

Kontraindikace:

Meningokokové vakcíny nesmí být aplikovány osobám se známou přecitlivělostí na kteroukoliv složku vakcíny nebo jedincům se známkami přecitlivělosti po předchozí injekci meningokokové vakcíny. Očkování meningokokovou vakcínou musí být odloženo při akutním horečnatém onemocnění.

Zvláštní upozornění:

Meningokokové vakcíny nesmí být aplikovány intravenózně. Pro případ zřídka se vyskytující anafylaktické reakce po aplikaci konjugovaných vakcín je třeba mít k dispozici příslušnou léčbu k okamžitému použití. Očkována osoba má zůstat po očkování pod dohledem minimálně 30 minut. Meningokokové vakcíny chrání jen proti séroskopinám, které jsou na nich uvedeny. Konjugované vakcíny nechrání proti nosiči, na nějž je navázán meningokokový séroskopinový polysacharid (tetanický či difterický toxoid). HIV není kontraindikací pro očkování meningokokovou vakcínou.

Interakce (kombinovatelnost):

Meningokokové vakcíny nesmí být smíchány s jinými vakcínami v jedné stříkačce. Pokud se podává více vakcín

současně, musí být zvolena různá místa vpichu. Síla imunitní odpovědi není ovlivněna při současném podání meningokokových a jiných vakcín.

Nežádoucí účinky:

Polysacharidové meningokokové vakcíny jsou dobře snášeny. Nežádoucí účinky po aplikaci konjugovaných vakcín mohou být celkové (pláč u malých dětí, závratě, teplota, bolesti hlavy, nevolnost, zvracení) nebo lokální (zarudnutí v místě vpichu, otok, bolest). Velmi vzácně byly hlášeny v souvislosti s aplikací konjugovaných meningokokových vakcín poruchy nervového či imunitního systému.

Imunogenita:

Nevýhodou polysacharidových vakcín je, že nevyvolávají tvorbu protilátek u dětí do dvou let věku, nedochází u nich k vzestupu protilátek po přeočkování (booster efekt) a poskytují pouze krátkodobou ochrannou imunitu (cca 3 roky). Tuto nevýhodu překonaly konjugované vakcíny, které vyvolávají tvorbu protilátek i u malých dětí a poskytují dlouhodobější imunitu (cca 7–10 let). Potřeba revakcinace u konjugovaných vakcín nebyla dosud stanovena.

PŘIHLÁŠKA na IV. HRADECKÉ VAKCINOLOGICKÉ DNY 18. 9. – 20. 9. 2008

Kongresové centrum ALDIS, Hradec Králové

Příjmení, jméno, titul: _____ Datum narození: _____

Pracoviště: _____

Kontaktní adresa (adresa pracoviště): _____

Telefon/Fax: _____ E-mail: _____

Typ účasti: *AKTIVNÍ – PŘEDNÁŠKA *AKTIVNÍ – POSTER *PASIVNÍ

Název příspěvku: _____

Autor a spoluautoři: _____

Účast na satelitních sympóziích dne 18. 9. 2008	*ano / ne	Oběd dne 19. 9. 2008	*ano / ne
Účast na společenském večeru dne 19. 9. 2008	*ano / ne	Oběd dne 20. 9. 2008	*ano / ne

*(nehodící se škrtněte)

Tímto se závazně přihlašuji k účasti na IV. Hradeckých vakcinologických dnech.

Datum: _____ Podpis účastníka: _____

Přihlášku k aktivní účasti zasílejte do 30. 6. 2008, k pasivní účasti do 31. 7. 2008.

Adresa k zaslání přihlášky: sekretariát Fakulty vojenského zdravotnictví, Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové

Očkování cestovatelů

Vaccination of Travelers

MUDr. RNDr. František Stejskal, Ph.D.

Oddělení tropické medicíny, III. klinika infekčních a tropických nemocí 1. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

Souhrn

Se vzrůstajícím počtem osob cestujících do epidemiologicky rizikových oblastí narůstá nebezpečí nákazy tropickými infekčními chorobami. Proti některým z nich existují účinné očkovací látky nebo medikamentózní profylaxe. U řady dalších lze významně snížit riziko nákazy expoziční profylaxí, zvláště používáním moskytiér, repelentů, insekticidů a konzumací nezávadných potravin a vody. Povinná jsou pouze očkování proti žluté zimnici do některých zemí v subsaharské Africe a Jižní Americe a proti meningokokové infekci při cestě poutníků do Mekky. Doporučená očkování zahrnují především hepatitidu A a B, břišní tyfus, cholera, vzteklinu, klíšťovou a japonskou B encefalitidu. Jako pravidelná jsou označována očkování, která se u nás provádí v dětství (tetanus, pertuse, diftérie, poliomyelitida, spalničky, BCG aj.), ale riziko těchto infekcí je v tropech stále vysoké. Dále se před cestou doporučují očkování určitým skupinám, např. chřipkové a pneumokokové vakcíny jsou vhodné pro chronicky nemocné nebo starší osoby.

Klíčová slova: očkování cestovatelů, žlutá zimnice, meningokokové infekce, virové hepatitidy, břišní tyfus, cholera, vzteklinu

Summary

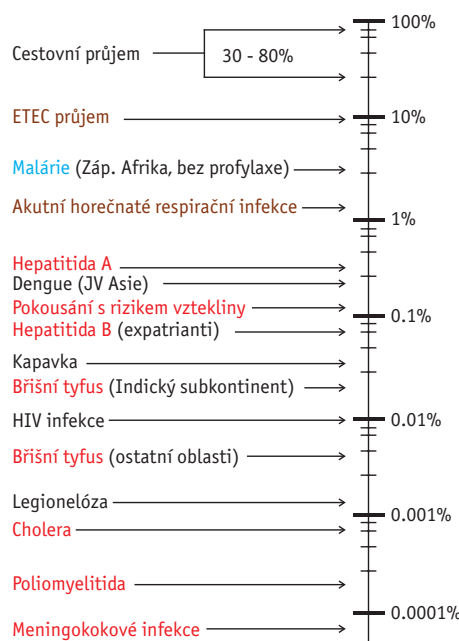
As the number of travelers to the epidemiologically high-risk regions is rising, the exposure to the tropical infectious diseases increases. Very efficient vaccinations and chemoprophylaxis may be used against some of these diseases. Risk of infection may be significantly reduced by exposure prophylaxis, mainly using bed-nets, repellents, insecticides and consuming safe food and water. The only required vaccinations are against yellow fever for travelers to some tropical African and South American countries and against meningococcal meningitis for pilgrims traveling to Mecca. The recommended vaccinations consist first of all hepatitis A and B, typhoid fever, cholera, rabies, tick-borne encephalitis and Japanese B encephalitis. The routine vaccinations are applied in childhood in the Czech Republic (tetanus, pertussis, diphtheria, poliomyelitis, measles, BCG) however the risk of these diseases continues to be high in tropics. The special vaccination may be indicated for some groups of travelers, e.g. vaccinations against influenza and pneumococcal infections are recommended for chronically ill and old persons.

Keywords: traveler's vaccination, yellow fever, meningococcal meningitis, viral hepatitis, typhoid fever, cholera, rabies

Vakcinologie 2008;2:57-68.

Úvod

V posledních letech výrazně vzrůstá počet osob cestujících do epidemiologicky rizikových oblastí. Tím narůstá riziko nákazy vzácnými tropickými nebo u nás eradikovanými infekčními chorobami. Nejčastější zdravotní problémy u cestovatelů představují cestovatelské průjmy, respirační infekce, malárie, virové hepatitidy a další horečnatá, kožní a sexuálně přenosná onemocnění (1, 2). Proti řadě z nich jsou dostupné účinné očkovací látky, medikamentózní profylaxe nebo riziko nákazy lze snížit použitím moskytiér, repelentů a konzumací nezávadné stravy (Obr. 1). Pouze část turistů u nás i ve světě vyhledá odbornou konzultaci před cestou. Celosvětově v roce 2004 překročilo mezinárodní hranice



kolem 763 milionů osob. Z tohoto počtu asi 50 mil. turistů cestuje ročně do zemí tropů a subtropů (3). Stoupá i počet turistických cest našich občanů, dovolenou v zahraničí tráví ročně kolem 4 milionů Čechů. V roce 2005 patřily mezi nejčastější destinace Středomoří (Chorvatsko s 871 tisíci turistů za rok, Itálie – 562 tis., Řecko – 287 tis., Španělsko – 175 tis.) a severní Afrika (Egypt – 163 tisíc turistů za rok, Tunisko – 146 tis.) (4). I v těchto zdánlivě bezpečných oblastech hrozí kromě gastrointestinálních infekcí

Obr. 1 Riziko nákazy infekčními chorobami během měsíčního pobytu v tropech a subtropích a možnosti jejich prevence (23). Červeně – očkování významně chrání; hnědě – očkování částečně chrání; modře – ochrana chemoprophylaxí; ETEC – enterotoxigenní *Escherichia coli*.

a virové hepatitidy A závažné exotické choroby, jako např. viscerální a kožní leishmaniózy, arbovirózy (západonilská horečka, papatači) a rickettsiózy. Cílem tohoto sdělení je poskytnout aktuální informace o možnostech očkování před cestou do zahraničí pracovníkům center cestovní medicíny, praktickým lékařům a pediatrům.

Zásady správného očkování

Aktivní imunizace patří mezi nejúčinnější opatření v prevenci infekčních chorob, ale očkování není bez rizika. V roce 2006 došlo k náhlému úmrtí zdravotní sestry na anafylaktický šok po aplikaci meningokokové vakcíny ve zdravotnickém zařízení. Je nutné dodržovat **zásady správného očkování**: přistupovat individuálně ke každé očkované osobě, zjistit její zdravotní stav včetně alergií a přísně dodržovat kontraindikace očkování (5); před aplikací zkontrolovat stav (nežádoucí zákal a zabarvení) a expiraci vakcíny; do očkovacího průkazu zaznamenat datum, název, výrobce,

šarži, způsob aplikace a dávku; dbát na správnou očkovací techniku, u dospělých vakcínu aplikovat subkutánně nebo intramuskulárně do oblasti deltového svalu, do každé paže současně pouze jednu vakcínu, v případě nutnosti je možno třetí dávku aplikovat do gluteální krajiny. Očkování musí zůstat alespoň 30 minut po očkování pod dohledem lékaře. Při očkování inaktivovanou vakcínou se doporučuje omezení fyzické aktivity a nadměrné konzumace alkoholických nápojů na 48 hodin, po očkování živou očkovací látkou po dobu 14 dnů. Klient je informován o možných lokálních i celkových nežádoucích reakcích a o tom, jak postupovat v případě, pokud se nežádoucí reakce vyskytnou.

Mezi **fyziologické vedlejší lokální reakce** po očkování patří bolest a mírný erytém v místě aplikace nebo celkové reakce (subfebrilie, febrilie, vyrážka, chřipkovité příznaky) především po aplikaci živých očkovacích látek (6). Za **nefyziologické** lokální reakce se považuje výrazný erytém nebo indurace v místě vpichu. Celkové reakce zahrnují únavu, bolesti hlavy

a kloubů, zvýšenou teplotu až horečku, gastrointestinální potíže. Závažné jsou neurologické (postvaccinální encefalitida) a alergické reakce (urtikariální vyrážka, kašel, dušnost, anafylaktický šok).

Očkování je **kontraindikováno** při aktivním infekčním, nádorovém, autoimunním či jiném systémovém onemocnění a při alergii na jakoukoli složku očkovací látky. Očkování se u klientů před cestou obvykle neaplikuje při akutním horečnatém onemocnění, bezprostředně po těžším úrazu nebo chirurgickém zákroku. Při dlouhodobém užívání imunosupresivních preparátů (cytostatika, kortikoidy, interferon) a při aplikaci autovakcín je třeba konzultovat daného specialistu, který o pacienta pečuje. Možné je též kontaktovat specializované pracoviště, které se zabývá očkováním rizikových skupin (např. ambulanci pro očkování při Dětské poliklinice ve FN Motol; tel. 224 433 810). Seznam Center očkování a cestovní medicíny v České republice je dostupný na webové stránce Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP (www.infekce.cz/ockovaci-centra).

Tab. 1 Přehled nejčastěji používaných vakcín u dospělých cestovatelů

Onemocnění	Očkovací látka	DÁVKA/ APLIKACE			PŘEOČKOVÁNÍ - OCHRANA
		1.	2.	3.	
Hepatitida A	AVAXIM 160	0. /i.m.	6 – 18 měs.		minimálně 10 let
	HAVRIX 1440	0. /i.m.	6 – 12 měs.		minimálně 10 let
	VAQTA Adult	0. /i.m.	6 – 18 měs.		minimálně 10 let
					(asi celoživotní ochrana)
Hepatitida B	ENGERIX B 20 µg ^a	0. /i.m.	28. den	6 měsíců	celoživotní
Hepatitida A+B	TWINRIX adult ^b	0. /i.m.	28. den	6 měsíců	celoživotní
Břišní tyfus	TYPHERIX, TYPHIM Vi	0. /i.m.			3 roky
	*VIVOTIF, *TYPHORAL L	0. /p.o.	2. den	4. den	1 rok
					(5 let po 4 dávkách)
Žlutá zimnice	STAMARIL	0. /s.c.			10 let
Meningokokové infekce A + C	MENINGOCOCCAL POLYSACCHARIDE	0. /s.c.			3 roky
	A+C VACCINE, *MENCEVAX A+C				
Meningokokové infekce A, C, Y, W-135	MENOMUNE	0. /s.c.			3 roky
Cholera	DUKORAL	0. /p.o.	1 – 6 týdnů		2 roky
Vzteklina ^c	RABIPUR	0. /i.m.	7. den	21. nebo 28. den	1 rok, dále 5 let ^d
	VERORAB				2 – 5 let ^d
Japonská B encefalitida	*JE-VAX	0. /s.c.	7.	30.	2 roky
		0. /s.c.	7.	14.	1 – 2 roky
Poliomyelitida	IMOVAX POLIO	0. /s.c.	1 - 2 měsíce	1 - 2 měsíce	10 let
Diftérie	ADSORBED DIPHTHERIA VACCINE adult ^e , *TD-PUR ^f	0. /i.m.			10 let

* Vakcíny označené hvězdičkou nejsou v současné době v ČR registrovány

^a Možnost zrychlené vakcinace: 0. den, 1. a 2. měsíc nebo 0., 7. a 21. den; v obou případech nutno podat 4. dávku 12 měsíců po 1. dávce

^b Možnost zrychlené vakcinace: 0., 7. a 21. den; 4. dávku nutno podat 12 měsíců po 1. dávce

^c Po rizikové expozici nutno očkování dokončit dvěma dávkami vakcíny (0. a 3. den)

^d Boosterová dávka by měla být podána při poklesu titru protilátek pod 0,5 IU/ml

^e Očkování osob starších než 5 let

^f Přeočkování dospělých proti tetanu a diftérii

Typy očkování před cestou do epidemiologicky rizikových oblastí

Doporučení pro očkování před cestou do tropů a subtropů se řídí pravidlem tří „R“ vycházejících z anglického „required“ = **povinné**, požadované; „recommended“ = **doporučené**; „routine“ = **pravidelné**, rutinní. V současné době existují pouze dvě požadovaná očkování, proti žluté zimnici a meningokokové meningitidě. Očkování proti žluté zimnici je vyžadováno u osob, které cestují do vyjmenovaných zemí v endemických oblastech a při cestě z endemických oblastí do řady tropických a subtropických zemí, kde se žlutá zimnice nevyskytuje, ale kde je přítomen její specifický přenašeč. Seznamy zemí s povinným očkováním jsou dostupné na webové stránce WHO (www.who.int/ith/en/) a jsou každoročně aktualizovány. Očkování proti meningokokové meningitidě tetravalentní polysacharidovou vakcínou se požaduje pouze u poutníků při cestě do Mekky v době svátků. Dříve požadované očkování proti choleře se již oficiálně nevyžaduje.

Doporučená očkování jsou proti infekcím, které se v rozvinutých zemích nevyskytují nebo jsou vzácná a neprovádí se proti nim rutinní vakcinace v dětství. Patří mezi ně hepatitida A a B, břišní tyfus, cholera, vzteklna, meningokoková meningitida, klíšťová encefalitida, japonská B encefalitida, ale i žlutá zimnice do endemických oblastí, kde očkování není oficiálně vyžadováno. Přehled nejdůležitějších vakcín pro dospělé cestovatele je uveden v Tab. 1.

Jako pravidelná (rutinní) jsou označována očkování, která se provádí v dětství (tetanus, pertuse, difterie, poliomyelitida, spalničky, BCG aj.). U nás se tyto nemoci již prakticky nevyskytují, ale v méně rozvinutých oblastech jsou běžné. Vzhledem k tomu, že přibývají cizinci, kteří u nás mají dlouhodobý pobyt, ale narodili se v zemích, kde rozsah očkování nemusí být v porovnání se zemí Evropské unie kompletní, je nutné ověřit před cestou do rizikových oblastí, zda jsou chráněni. V případě, že není doklad o očkování nebo prodělané infekci, je možné provést vyšetření na přítomnost specifických protilátek ve většině virologických a mikrobiologických laboratořích. Výsledky jsou k dispozici během několika dnů, maximálně do dvou týdnů. Tak je možné ověřit, zda má klient

protilátky po prodělané virové hepatitidě A i B nebo proti spalničkám, zarděnkám či parotitidě, což je často vyžadováno před pracovním pobytem v zahraničí. Dále se před cestou doporučují některá očkování vhodná zejména pro určité skupiny osob, např. chřipkové a pneumokokové vakcíny chronicky nemocným a starším osobám nebo očkování proti varicele dospělým, kteří toto onemocnění neprodělali.

Povinná a doporučená očkování

Žlutá zimnice

Žlutá zimnice je arboviróza vyvolána flavivirem z čeledi Togaviridae přenášená komáry rodu *Aedes* a *Haemagogus*. Onemocnění je rozšířeno v tropických oblastech Afriky a Jižní Ameriky na východ od Panamského průplavu (Obr. 2). Vyskytuje se ve dvou epidemiických formách: 1) pralesní (sylvatické), u níž jsou rezervoárem primáti a vektorem sylvatické druhy komárů, a 2) městské (urbánní) formě, kde jsou rezervoárem infekce lidé a přenašečem synantropní komár *Aedes aegypti*. Městská forma se vyskytuje především v západní Africe, ale po více než 40 letech se v důsledku šíření přenašeče a poklesu proočkování obyvatel znovu objevila v některých oblastech Jižní Ameriky (severní Brazílie, Venezuela, Bolívie). V Paraguayi v únoru 2008 zaznamenali případy žluté zimnice po více než 30 letech. Většina infekcí je asymptomatických nebo mírných. Po

inkubační době 3–6 dnů se náhle objeví horečka, zimnice, bolesti hlavy, kloubů a svalů. Tyto příznaky u většiny pacientů během jednoho týdne odezní. Asi u 15 % postižených nastupuje po několikadenní remisi druhá fáze onemocnění, jež má mortalitu 20–50 % a je charakterizovaná žloutenkou, krvácivými projevy, renálním a hepatálním selháním. Odhaduje se, že v endemických oblastech je ročně nakaženo kolem 200 000 osob a 30 000 jich, především v Africe, umírá (7). Do Evropy je však žlutá zimnice importována velmi vzácně i díky existenci účinné očkovací látky.

K očkování se používají vakcíny odvozené od kmene 17D, jež byl atenuován pasážími na myších a na kuřecích embryích v 30. letech minulého století. V České republice je registrován STAMARIL (Sanofi Pasteur), v USA nese odpovídající vakcína název YF-VAX, ve Velké Británii je registrován mírně odlišný ARILVAX. Jedná se o lyofilizované vakcíny, po rozpuštění v 0,5 ml destilované vody je třeba, aby byly během 1 hodiny aplikovány. Podávají se obvykle subkutánně osobám starším 9 měsíců, u kojenců a batolat je možná intramuskulární injekce do stehna anterolaterálně. Vakcína je účinná 10 dní po aplikaci a protekce je vyšší než 95 %. Očkování je platné 10 let (ochrana je však asi celoživotní) a zaznamenává se do mezinárodního očkovacího průkazu. Od r. 2007 platí nový Mezinárodní zdravotní řád, v jehož souladu byl připraven nový český Mezinárodní očkovací průkaz. Jeho tisk zajišťuje SEVT a.s., Pekařova 4,



Obr. 2 Rozšíření žluté zimnice (www.who.int/ith/maps/en/)

181 06 Praha 8 a je možno jej objednat na e-mailové adrese sevt@sevt.cz (SEVT kód 14802005). STAMARIL lze aplikovat společně s některými neživými vakcínami (hepatitida A, B, břišní tyfus, meningokoková meningitida), aniž by byla negativně ovlivněna imunitní odpověď. Neexistují studie o možných interakcích při současném podání STAMARILU a vakcín proti japonské encefalitidě nebo vzteklině (7). Současně mohou být aplikovány živé vakcíny proti žluté zimnici, spalničkám a BCG. Odstupy při aplikaci vakcín, jestliže nejsou podány současně, jsou uvedeny v Tab. 2. Obecně je minimální interval mezi parenterálně aplikovanými živými vakcínami 4 týdny (8).

Kontraindikace očkování platné pro všechny živé vakcíny jsou gravidita, imunosuprese (např. HIV infekce s CD4 lymfocyty < 400/μl). Dále je STAMARIL kontraindikován u dětí mladších než 6 měsíců a při alergii na některou součást vakcíny, zejména na vaječné bílkoviny, neomycin, polymyxin. Vakcína se dobře snáší a **nežádoucí účinky** nejsou časté. Může se objevit bolest v místě aplikace a mírné chřipkovité příznaky 5–12 dnů po aplikaci (bolesti svalů, bolesti hlavy, vyrážka). Jen výjimečně se lze setkat s lehkou hepatitidou a elevací jaterních testů. V posledních letech však přibývají informace o zvýšeném výskytu závažných viscerotropních a neurologických komplikacích včetně úmrtí, zvláště po očkování starších osob (7). V letech 1996–2006 bylo zaznamenáno asi 36 případů těžkých viscerotropních onemocnění (přibližně 5 případů na 1 milion

očkováných) projevujících se vysokou horečkou, výraznou elevací jaterních transamináz, poruchou renálních funkcí, hypotenzí a šokovým stavem (Hatz, osobní sdělení). Příznaky se objevily 2–8 dnů po očkování a mezi rizikové faktory patřil věk nad 60 let a onemocnění thymu (brzlíku) v anamnéze. Virus izolovaný z pacientů se geneticky nelišil od vakcinačního. Též bylo zaznamenáno kolem 28 případů (4 případy na milion očkováných) závažných neurologických postižení. Potíže se objevily 4–28 dnů po očkování, častěji po první aplikaci a mezi rizikové faktory patřil vyšší věk. U klientů starších 60 let se doporučuje zvážit reálné riziko infekce a riziko vzniku závažných nežádoucích reakcí.

Meningokokové infekce

Meningokokové infekce jsou vyvolány gram-negativními koky *Neisseria meningitidis*. Na základě antigenních rozdílů kapsulárních polysacharidů se dělí na řadu skupin, z nichž nejdůležitější jsou A, B, C, Y a W-135. V České republice převažují typy B a C, v USA je navíc rozšířena skupina Y, která vyvolává sporadické infekce u starších dětí a dospívajících. V subsaharské Africe a na Blízkém východě převažuje skupina A, od roku 2000 se zde však pravidelně objevují epidemie působené skupinou W-135. Meningokoky kolonizují nosohltan zdravých nosičů a infekce se přenáší mezi lidmi kapénkovou infekcí nebo těsným kontaktem. Onemocnění začíná nespecifickými prodromálními příznaky (kašel, bolesti hlavy a bolesti v krku) a klinicky se nejčastěji projevuje jako hnisavá meningitida nebo

meningokokémie s krvácivými projevy a s úmrtností kolem 15% (9). Pouze proti skupině B není vzhledem k nízké imunogenicitě a antigenní diverzitě povrchových polysacharidů k dispozici univerzálně účinná vakcína. Pro turisty jsou určeny dvě „mrtvé“ polysacharidové vakcíny – tetravalentní zahrnující skupiny A, C, Y a W-135 (MENOMUNE, Sanofi Pasteur) a bivalentní vakcína A + C (POLYSACCHARIDE MENINGOCOCCAL VACCINE A + C, Sanofi Pasteur; MENCEVAX A+C, GSK). Tetravakcína je vyžadována u poutníků do Mekky a je vhodnější i při cestách do subsaharské Afriky (oblast meningokokového pásu). V Evropské unii je tetravakcína registrována, lze ji zakoupit v západní Evropě, ale v České republice je dostupnost omezená. Obě polysacharidové vakcíny se aplikují v jedné dávce (0,5 ml) subkutánně osobám starším 2 let a chrání 10–14 dnů po aplikaci po dobu 3 let. Vakcíny se dobře snáší a závažné nežádoucí účinky jsou vzácné. Polysacharidové vakcíny vhodné pro cestovatele je nutné odlišit od nových konjugovaných vakcín s tetanickým nebo difterickým toxoidem proti infekci *N. meningitidis* typu C (NEISVAC-C, MENJUGATE, MENINGITEC). Ty vyvolávají T-buněčnou odpověď a mohou být aplikovány i dětem mladším než 1 rok, mají vyšší a delší účinnost, snižují kolonizaci a přenos infekce (10). Je-li třeba očkovat cestovatele, který byl již očkován konjugovanou vakcínou proti typu C, použije se příslušná polysacharidová vakcína.

Virové hepatitidy A a B

Očkování proti virovým hepatitidám patří mezi nejdůležitější a stále se podceňuje. Hepatitida typu A (infekční žloutenka) patří mezi nejčastěji importovaná infekční onemocnění. Poměr importovaných a autochtonních infekcí v České republice stále stoupá. Dokladem je epidemie hepatitidy A s více než 300 případy u turistů z řady evropských zemí včetně naší, kteří se v roce 2004 nakazili v hotelu v Hurgádě v Egyptě z pomerančové šťávy (11). Hepatitida A je vyvolána enterovirem, přenos je fekálně-orální kontaminovanou potravou a vodou. Promořenost osob v tropických oblastech dosahuje 100% a zdrojem infekce jsou zde především malé děti, u nichž onemocnění probíhá většinou asymptomaticky. Proti hepatitidě A jsou k dispozici monovakcíny HAVRIX (GSK),

Tab. 2 Doporučené časové odstupy při aplikaci živých vakcín a imunoglobulinů (8)

Dvě a více inaktivovaných vakcín	současně nebo
Inaktivovaná a živá vakcína	v libovolném intervalu ^a
1. aplikace	2. aplikace
Žlutá zimnice	Spalničky, OPV
	Břišní tyfus p.o.
Poliomyelitida (OPV)	Žlutá zimnice
	Břišní tyfus p.o.
Břišní tyfus p.o.	Žlutá zimnice, spalničky
	Cholera živá p.o., OPV
Spalničky	Žlutá zimnice, OPV
	Břišní tyfus p.o.
Lidský imunoglobulin	Žlutá zimnice, OPV, břišní tyfus p.o.
	Spalničky, zarděnky
Živé vakcíny	Imunoglobulin

^a Podle platné legislativy v České republice, pokud není provedeno očkování současně, dodržuje se po podání živých látek interval 1 měsíc a po podání neživých očkovacích látek interval 2 týdny, po očkování proti tuberkulóze lze očkovat nejdříve za 2 měsíce. Ve výjimečných případech lze uvedené intervaly zkrátit (24).

AVAXIM (Sanofi Pasteur), VAQTA (Sanofi Pasteur MSD), EPAXAL (Berna) i vakcíny kombinované s hepatitidou B (TWINRIX, GSK) nebo břišním tyfem (HEPATYRIX, GSK; VIATIM, Sanofi Pasteur) (12, 13). Jedná se o inaktivované, parenterální vakcíny pro děti i dospělé, připravené kultivací viru na buněčných kulturách, který je dále purifikován a inaktivován. Odlišný je EPAXAL (u nás není registrován), virosomální vakcína, jejíž výhodou je rychlá produkce protilátek. Vakcíny proti hepatitidě A je možné vzhledem k dlouhé inkubační době onemocnění podat i krátce před cestou. Jsou určeny v závislosti na výrobci pro osoby od 1 nebo 2 let. Ochrana trvající minimálně 12 měsíců se po první dávce dostavuje u 90% osob po 14 dnech a u téměř 100% osob po 1 měsíci. Po druhé výbavné dávce za 6–18 měsíců imunita přetrvává minimálně 10–20 let, pravděpodobně však celý život. Vakcíny se dobře snášejí, vyšetření přítomnosti protilátek před očkováním není nutné, neboť promořenost české populace do 40 let je pouze 10–17% (13). Lidský imunoglobulin se před cestou již běžně nepodává. Proti hepatitidě B jsou k dispozici rekombinantní (kvasinkové) vakcíny obsahující HBsAg (ENGERIX B a FENDRIX, GSK; HB-VAX-PRO, Sanofi Pasteur). Imunita je celoživotní po třech dávkách. U nás se od roku 2001 celoplošně očkují všichni kojenci a dospívající ve věku 12 let.

Břišní tyfus

Břišní tyfus a paratyfy jsou vyvolány gram-negativními, pohyblivými bacily *Salmonella typhi* a *S. paratyphi* A, B a C. Rezervoárem infekce je pouze nemocný člověk nebo bacilonosič. Zdrojem infekce je většinou kontaminovaná voda nebo potrava. Ve vyspělých zemích se dnes vyskytuje břišní tyfus vzácně. Rozšířen je hlavně v rozvojových zemích: na indickém subkontinentu, v Africe a v Jižní Americe, kde se ročně vyskytuje 13–17 mil. nových případů, na něž umírá kolem 600 000 lidí. Inkubační doba břišního tyfu je 5–24 dnů (průměr 12 dnů), onemocnění bez léčby trvá 4 týdny. Během prvních 5–7 dnů narůstá horečka a bolesti hlavy, 20–40% nemocných má bolesti břicha, zpočátku může být průjem, později zácpa. Diagnostika je založena na hemokultivaci, popř. kultivaci stolice a moči. Narůstajícím problémem je rezistence k antibiotikům

včetně fluorochinolonů, která byla popsána v Indii a ve Vietnamu (12).

Inaktivované celobuněčné vakcíny se pro vysoký výskyt nežádoucích reakcí a nízkou protekci již nepoužívají. V současné době jsou dostupné dva typy vakcín: mrtvé, polysacharidové, parenterální a živé, atenuované, perorální. Účinnost očkování u obou je 50–70%. Prvé obsahují purifikovaný povrchový polysacharidový antigen V_i kmene Ty2 *Salmonella typhi* (TYPHIM Vi, Sanofi Pasteur; TYPHERIX, GSK). Vakcína je určena pro dospělé a děti starší 18–24 měsíců. Podávají se v jedné dávce 0,5 ml intramuskulárně nebo hluboko subkutánně, jsou účinné 10 dnů po aplikaci, booster se doporučuje každé 3 roky. Vakcína je dobře tolerována, asi u 1% očkovaných se může objevit mírná lokální reakce, celkové nežádoucí účinky jsou vzácné.

Živé perorální vakcíny jsou tvořené atenuovaným kmenem Ty21a *S. typhi* (TYPHORAL L, Chiron; VIVOTIF, Berna). Starším dětem a dospělým se podává 1 kapsle nebo sacheta nalačno ob den, 3× nebo 4× (v USA) 1 hodinu před jídlem. Pro děti ve věku 2–6 let je k dispozici tekutá forma. Ochrana nastupuje asi 7 dnů po poslední dávce, imunita trvá 1–3 roky (po 4 dávkách až 5 let). Tyto vakcíny nelze kombinovat s meflochinem, antibiotiky, chemoterapeutiky, ale je možné současně užívání antimalarika MALARONE. Uvedené vakcíny nechrání před paratyfy a dalšími salmonelovými infekcemi. Ve vývoji jsou konjugované polysacharidové vakcíny, které budou mít delší protekci a budou chránit i malé děti (12).

Cholera

Epidemie cholery jsou vyvolány pohyblivými, zakřivenými gram-negativními tyčkami *Vibrio cholerae* seroskupin O1 a O139. Zatím poslední, sedmá pandemie působená biotypem O1 El Tor se objevila v roce 1961 v jižní Asii, v 70. letech se rozšířila do Afriky a v 90. letech do Latinské Ameriky. Od té doby se objevují epidemie v různých tropických oblastech, poslední velká začala v roce 2005 v západní a centrální Africe. V roce 2006 došlo k výraznému nárůstu případů, WHO hlásila 237 tisíc případů s 6311 úmrtími, ale skutečný počet je výrazně větší. Lidé jsou hlavním přirozeným hostitelem, k infekci dochází kontaminovanou vodou nebo potravou. Inkubační doba je několik

hodin až 5 dnů, infekce je vyvolána toxinem a projevuje se těžkými vodnatými průjmy bez horečky, které mohou vést rychle k dehydrataci. Do České republiky byly naposledy importovány dva případy v roce 2002 z Indie a Thajska (14). Diagnóza je založena na kultivačním průkazu vibrí na selektivních půdách (např. TCBS agar) a musí se hlásit WHO. Základem léčby je intenzivní rehydratace a debacilace doxycyklinem.

Inaktivované, injekční celobuněčné vakcíny měly výrazné nežádoucí účinky, nízkou (50%) a krátkou (3–6 měsíců) účinnost a již se nepoužívají. Byly vyvinuty dvě novější perorální vakcíny určené pro osoby starší 2 let. DUKORAL (SBL Vaccines) obsahuje čtyři inaktivované kmény *V. cholerae* O1 a rekombinantní beta podjednotku cholerového toxinu. Vakcína se podává nalačno, po 2 dávkách (u dětí 2–6 let po 3 dávkách) v odstupu 1–6 týdnů chrání 2 roky proti choleře. Ochrana (85–100%) nastupuje 1 týden po druhé dávce. Vzhledem k přítomnosti beta podjednotky cholerového toxinu výrobce deklaruje i ochranu proti průjmům vyvolaným enterotoxigenními kmény *Escherichia coli* po dobu 6 měsíců po očkování. Studie z posledních let však ukázaly pouze asi 2–6% prevenci cestovních průjmů. OROCHOL (MUTACHOL v Kanadě, Berna) je živá, atenuovaná, perorální vakcína. Po 1 dávce chrání týden po podání po dobu 6 měsíců s účinností minimálně 80%. V České republice není běžně dostupná. Proti *V. cholerae* O139 neexistuje komerční vakcína.

Vzteklina

Vzteklina (lyssa, rabies) je virová infekce přenosná na člověka především po kousnutí psy, kočkami, liškami, vlky, primáty, kopytníky a netopýry. Psi jsou zdrojem lidské infekce hlavně ve východní Evropě a v tropických oblastech, kde na tuto nákazu umírá ročně více než 50 tisíc osob. V zemích střední a západní Evropy jsou rezervoárem infekce především lišky. U nás se vzteklina u zvířat kromě netopýrů od roku 2002 nevyskytla. Rizikovým zůstává pokousání nebo kontakt s netopýry a zvířaty v příhraničních oblastech. V těchto případech se doporučuje kontaktovat příslušné antirabické středisko při infekčních klinikách. Preexpozici profylaxe se doporučuje zejména při delších cestách do Asie, Afriky a Latinské Ameriky.

Tři dávky vakcíny RABIPUR (Chiron) nebo VERORAB (Sanofi Pasteur) se aplikují 0., 7., 21. nebo 28. den, první booster po 1 roce, dále každých 2–5 let (Tab. 1). Toto očkování však zcela nechrání, po kousnutí infikovaným či podezřelým zvířetem je třeba imunizaci dokončit dvěma dávkami vakcíny 0. a 3. den. Antirabický hyperimunní globulin již není třeba aplikovat (15).

Japonská B encefalitida

Japonská B encefalitida je arboviroza působená flavivirem (čeleď Togaviridae) a přenášená komáry rodu *Culex*. Je rozšířena v severovýchodní a jihovýchodní Asii (Obr. 3). V Thajsku, Kambodže, Laosu a Vietnamu se vyskytuje celoročně, v okrajových oblastech pouze v monzunovém období (na severní polokouli od června do září). Přírodními hostiteli jsou ptáci, dobytek a prasata. Klinický průběh je těžší než u naší klíšťové encefalitidy.

K vakcinaci se používá inaktivovaný, purifikovaný virus (kmen Nakayama) kultivovaný v mozku myši (JE-VAX, Biken, Japonsko). Aplikuje se 1 ml očkovací látky subkutánně (u dětí od 1 do 3 let 0,5 ml). K primárnímu očkování se používají tři dávky ve schématu 0., 7. a 30. den. Ve zkráceném schématu je možno 3. dávku dát 14. den. Ochrana nastupuje od 10. dne po 2. dávce, účinnost očkování se obtížně stanovuje, ale podle tvorby protilátek se odhaduje na 90%. První booster se dává po 1–2 letech, další obvykle po 3 letech. Naše zkušenosti s touto vakcínou jsou

omezené, ale nezaznamenali jsme více nežádoucích účinků než u jiných vakcín. V literatuře se udávají lokální komplikace u 1–31% (bolest, zarudnutí, otok) a celkové u 10% očkovaných (horečka, bolesti hlavy, vyrážka). Riziko vzniku encefalopatie je 1:2,3 mil. očkovaných (10). Očkování se doporučuje při pobytu delším než jeden měsíc v lesnatých částech endemických oblastí v období dešťů. V České republice ani v Evropě není v současné době vakcína dostupná. Osobám, které očkování vyžadují, musí být aplikováno po příjezdu do endemických oblastí.

Pravidelná očkování u cestovatelů

Přeočkování proti **tetanu** se u nás v současnosti provádí každých 10–15 let, nebo je-li hladina protilátek nižší než 0,01 IU/ml. V tropech hrozí výrazně vyšší riziko této infekce. Proti **pertusi** se dospělé osoby před cestou do rizikových oblastí obvykle nepřeočkovávají. Bylo však prokázáno, že postupně dochází k poklesu titru ochranných protilátek. Dospělé osoby, které infekce významně neohrožuje (může vyvolat protrahovaný kašel), mohou představovat významný zdroj infekce pro neočkované děti. Proto se v poslední době ve vyspělých zemích zvažuje zařadit přeočkování adolescentů a dospělých proti pertusi do rutinní praxe. **Diftérie** se trvale vyskytuje v tropech a subtropích, v posledních letech probíhají epidemie též v zemích bývalého Sovětského Svazu. Incidence v Rusku je kolem 30 případů na 100 000 obyvatel.

Přeočkování se doporučuje u dospělých osob nad 30–40 let, které vyjíždějí do těchto oblastí nebo jsou v kontaktu s uprchlíky. Používá se difterický anatoxin v 5–10× nižší koncentraci než u kojenců a batolat. K dispozici je monovakcína ADSORBED DIPHTERIA VACCINE adult Behring (Chiron) a přeočkování se provádí každých 10 let. Česká republika je jednou ze zemí, kde se pokračuje v plošném očkování BCG vakcínou proti **tuberkulóze** (16). V zemích, kde se rutinně BCG neočkuje, se doporučuje vakcinace dětí i dospělých při dlouhodobém pobytu v tropech. Očkování proti **spalničkám** se u dospělých, kteří infekci neprodělali a nebyli očkovaní, aplikuje na rozdíl od dětí pouze v jedné dávce. Není-li dostupná monovakcína (MOVIVAC, Sevapharma), je možné použít trivakcínu (TRIVIVAC, Sevapharma; PRIORIX, GSK) i u osob, které byly očkovány nebo prodělaly zarděnky a parotitidu (17).

Poliomyelitida

Od roku 1988, kdy Světová zdravotnická organizace (WHO) vyhlásila program Globální eradikace poliomyelitidy, došlo k výraznému poklesu výskytu paralytických forem poliomyelitidy (18). V roce 2007 cirkuloval divoký poliovirus typu 1 a 3 pouze ve čtyřech endemických oblastech: v severní Indii především ve státě Uttar Pradesh (844 případů v roce 2007), v příhraničních oblastech mezi Pákistánem (severozápad, 32 případů) a Afghánistánem (severovýchod, 17 případů) a v severní Nigérii (282 případů). V Indii došlo k nárůstu typu 3 vzhledem k intenzivní vakcinaci monovalentní orální vakcínou (OPV) proti typu 1. Z Nigérie se v letech 2003–2006 kvůli poutníkům a turistům virus rozšířil do řady afrických a asijských zemí, ale i zde se díky očkování situace výrazně zlepšila. Od listopadu 2007 přenos importovaných divokých poliovirů pokračoval pouze v Nigeru, Čadu, DR Kongo a Nepálu, tedy v zemích, které bezprostředně sousedí s endemickými oblastmi a kde riziko importu stále trvá (19). Problémem zůstává riziko paralytické poliomyelitidy spojené s vakcinací OPV a cirkulací derivovaných poliovirů. Tyto případy se v posledních dvou letech objevily v Nigérii, Číně, Kambodže a Barmě. Je úkolem WHO, jakou strategii zvolit k definitivní eradikaci poliomyelitidy.

U neočkovaných osob nad 18 let se vzhledem k vyššímu riziku nežádoucích

Japanese encephalitis, 2005



Obr. 3 Rozšíření japonské B encefalitidy (www.who.int/ith/maps/en/)

Source: WHO, 2004

I VAŠI PACIENTI MOHOU BÝT CHRÁNĚNI PROTI HEPATITIDÁM A a B



Twinrix™
První kombinovaná vakcína
proti hepatitidě A a B

Twinrix – pouze 3 dávky a Vaši pacienti mohou být dlouhodobě chráněni – u imunokompetentních jedinců není nutné přeočkování¹

Zkrácená informace o přípravku

NÁZEV PŘÍPRAVKU

Twinrix Adult, Twinrix Paediatric, injekční suspenze v předpřipravené injekční stříkačce. Vakcína proti hepatitidě A (inaktivovaná) a proti hepatitidě B (rDNA) (HAB), adsorbovaná.

KLINICKÉ ÚDAJE

Složení: Jedna dávka **Twinrix Adult** (1 ml) obsahuje: Hepatitis A virus (inactivatum) 720 ELISA jednotek Antigenum tegiminis hepatitis B 20 mikrogramů. Jedna dávka **Twinrix Paediatric** (0,5ml) obsahuje: Hepatitis A virus (inactivatum) 360 ELISA jednotek Antigenum tegiminis hepatitis B 10 mikrogramů.

Indikace: **Twinrix Paediatric** se používá k imunizaci neimunizovaných kojenců, dětí a mladistvých od 1 roku do 15 let a **Twinrix Adult** k imunizaci dospělých a mladistvých nad 16 let, kteří jsou vystaveni riziku nákazy způsobené virem hepatitidy A a hepatitidy B.

Dávkování a způsob podání: V rámci standardní základní imunizace se aplikují tři dávky vakcíny **Twinrix Adult** i **Twinrix Paediatric** ve schématu 0., 1., 6. měsíc. Ve výjimečných případech lze u dospělých podat tři intramuskulární injekce **Twinrix Adult** podle schématu 0., 7. a 21. den. Při tomto vakcinačním schématu je doporučeno aplikovat ještě čtvrtou dávku **Twinrix Adult**, a to 12 měsíců po první dávce. **Twinrix Adult** je určen pro intramuskulární aplikaci, přednostně do deltoidní oblasti.

Twinrix Paediatric je určen pro intramuskulární aplikaci, přednostně do deltoidní oblasti u dospívajících a dětí nebo do anterolaterální části stehna u kojenců.

Vakcína **Twinrix Adult, Twinrix Paediatric** by se neměla aplikovat intradermálně ani intramuskulárně do gluteálního svalu, protože v tomto případě může dojít k suboptimální imunitní odpovědi na vakcínu.

Pacientům s trombocytopenií nebo s poruchami krevní srážlivosti lze výjimečně vakcínu **Twinrix Adult, Twinrix Paediatric** podat subkutánně, ale tento způsob podání nezajišťuje optimální imunitní odpověď.

VAKCINA NESMÍ BÝT V ŽÁDNÉM PŘÍPADĚ APLIKOVÁNA INTRAVASKULÁRNĚ.

Přeočkování: Titry anti-HBs a anti-HAV protilátek pozorované po ukončení základní vakcinace provedené touto kombinovanou vakcínou **Twinrix Adult, Twinrix Paediatric** odpovídají titrům protilátek, které byly zjištěny po vakcinaci monovalentními vakcínami. Obecná doporučení pro aplikaci posilovací dávky lze proto odvodit na základě zkušeností s monovalentními vakcínami.

Hepatitida B U některých skupin zdravých jedinců nebo pacientů vystavených bezpeční nákazy virem hepatitidy B (např. hemodialyzovaní pacienti nebo pacienti s poškozeným imunitním systémem) je třeba zajistit protektivní hladinu protilátek ≥ 10 IU/l.

Hepatitida A Dosud nelze jednoznačně určit, zda se má podat posilovací dávka vakcíny imunokompetentním osobám, u nichž se vyvinula imunitní odpověď na vakcinaci proti hepatitidě A, protože ochrana může být zajištěna i v případě absence detekovatelného množství protilátek díky existenci tzv. imunologické paměti.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv z pomocných látek nebo na neomycin, nebo po předchozím očkování vakcínami proti hepatitidě A a/nebo hepatitidě B. Aplikace vakcíny by se měla odložit při akutním závažném horečnatém onemocnění.

Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Vzhledem k délce inkubační doby hepatitidy A i B je možné, že očkovaná osoba by mohla být v průběhu vakcinace již nositelem infekce. V takových případech není známo, zda chrání vakcinace přípravkem **Twinrix Adult, Twinrix Paediatric** proti infekci hepatitidou A a hepatitidou B. Vakcína nechrání proti infekci vyvolané virem hepatitidy C a hepatitidy E, ani proti jiným patogenům, které infikují játra. Přípravek se nedoporučuje k postexpozici profylaxi (např. po poranění infikovanou jehlou). U hemodialyzovaných pacientů a osob s poškozeným imunitním systémem se po ukončení základní imunizace nemusí docílit odpovídajícího titru anti-HAV a anti-HBs protilátek. U těchto pacientů je možné, že bude nutná aplikace dalších dávek vakcíny. U těch subjektů, u nichž je riziko, že se po kompletním očkování vakcínou **Twinrix Adult** nebo **Twinrix Paediatric** nedocílí séroprotektce, by se mělo zvážit sérologické testování. U osob, které neodpovídají nebo mají suboptimální odpověď na vakcinaci, se může zvážit podání dalších dávek.

Podobně jako u všech jiných injekčních vakcín musí být pro případ, že se po aplikaci vakcíny vzácně vyvine anafylaktická reakce, okamžitě dostupná lékařská pomoc.

Vakcína **Twinrix Adult, Twinrix Paediatric** obsahuje stopové množství thiomersalu (organické sloučeniny rtuti) pocházejícího z výrobního procesu, proto se u jedinců precitlivělých na tuto látku může vyvinout reakce z precitlivělosti. Podobně jako u jakékoliv vakcíny nemusí dojít u všech očkovaných k vyvolání protektivní imunitní odpovědi.

Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce: Údaje o současném podání vakcíny **Twinrix Adult** nebo **Twinrix Paediatric** a specifických imunoglobulinů proti hepatitidě A nebo B nejsou k dispozici. Současná aplikace přípravku **Twinrix Adult** nebo **Twinrix Paediatric** s jinými vakcínami nebyla specificky studována, ale předpokládá se, že pokud budou vakcíny aplikovány různými injekčními stříkačkami do různých míst, nedojde k vzájemným interakcím. Je třeba očekávat,

že u imunodeficitních pacientů nebo pacientů podstupujících imunosupresivní léčbu vakcína nemusí být dosaženo odpovídající protilátkové odpovědi.

Těhotenství a kojení: Klinické údaje o podávání vakcíny těhotným ženám nejsou k dispozici. Při podávání vakcíny **Twinrix Adult, Twinrix Paediatric** kojícím ženám je nutné zvážit, jestli se má pokračovat/přerušit kojení nebo pokračovat/přerušit očkování, přičemž se má vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos očkování pro ženu.

Nežádoucí účinky: V kontrolovaných klinických studiích prováděných s přípravkem **Twinrix Adult** a **Twinrix Paediatric** byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky reakce v místě vpichu jako bolest, zarudnutí a otok.

FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

Inkompatibilita: Studie kompatibility nebyly provedeny, proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

Doba použitelnosti: 3 roky.

Zvláštní opatření pro uchování: Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Při uchování vakcíny se může oddělit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant. Vakcína musí být před použitím řádně protřepána, aby vznikla mírně opalescentní bílá suspenze a vizuálně zkontrolována na přítomnost cizorodých částic a/nebo na změnu vzhledu. Pokud vakcína vzhledově nevyhovuje, musí být vyřazena.

Druh obalu a velikost balení: **Twinrix Adult** - velikost balení 1, 10 a 25 injekčních stříkaček s jehlami nebo bez jehel. **Twinrix Paediatric** - velikost balení 1, 10 nebo 50, s jehlami nebo bez jehel. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline Biologicals s.a., rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgique

REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/96/020/001, EU/1/96/020/002, EU/1/96/020/003, EU/1/96/020/007, EU/1/96/020/008, EU/1/96/020/009, EU/1/97/029/001, EU/1/97/029/002, EU/1/97/029/006, EU/1/97/029/007, EU/1/97/029/008, EU/1/97/029/009, EU/1/97/029/010

DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE 09/11/2001

DATUM REVIZE TEXTU 28.8.2006

Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím si přečtěte úplnou informaci SPC, kterou získáte v Souhrnu informací pro předepisování nebo se obraťte na zastoupení společnosti GlaxoSmithKline s.r.o.

Verze SPC platná ke dni vydání materiálu (1. 9. 2007).

Literatura: 1. Van Damme P., Van Herck K.: A review of the long-term protection after hepatitis A and B vaccination, *Travel Med Infect Dis*, 2007, 5(2), 79–84

GlaxoSmithKline

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

www.vakciny.cz

TW01010907

IV. HRADECKÉ VAKCINOLOGICKÉ DNY

18. 9. - 20. 9. 2008

Hradec Králové

Kongresové centrum ALDIS

pořádají:

Česká vakcinologická společnost ČLS JEP

ve spolupráci s

Fakultou vojenského zdravotnictví Univerzity obrany v Hradci Králové,
Vakcinačním centrem - sdružením pro klinické hodnocení očkovacích látek,
pod záštitou

primátora města Hradce Králové Ing. Otakara Divíška
a hlavního hygienika ČR MUDr. Michaela Víta, Ph.D.



PŘEDBĚŽNÝ PROGRAM

Čtvrtek 18. 9. 2008

15,00 - 16,30: 1. satelitní sympóziu
17,00 - 18,30: 2. satelitní sympóziu

Pátek 19. 9. 2008

od 08,00: registrace
09,00 - 09,30: slavnostní zahájení
09,30 - 12,00: 1. BLOK
12,00 - 13,00: oběd
13,00 - 14,30: 2. BLOK
15,00 - 16,20: 3. BLOK
16,30 - 17,30: 3. satelitní sympóziu
od 19,00: společenský večer v prostorách ALDISU

Sobota 20. 9. 2008

09,00 - 10,30: 4. BLOK
11,00 - 12,00: 5. BLOK
12,00 - 13,00: oběd
13,00 - 14,30: 6. BLOK

Vědecký a organizační výbor:

prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.
doc. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.
prof. MUDr. Miroslav Šplího, DrSc.

Sekretariát:

Mgr. Ivana Komárková
Vlasta Vrbová

Kontakt:

Fakulta vojenského zdravotnictví
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
tel.: 973 253 101, fax: 495 513 018
e-mail: vakcidny@pmfhk.cz

Doporučujeme: Pro přihlášení prosím využijte nejlépe „**On-line registraci**“ na www stránkách FVZ UO: <http://www.pmfhk.cz/>, kde můžete průběžně sledovat aktualizace.

Při registraci obdržíte **registrační číslo**, které využijte při komunikaci s organizátory konference a jako **variabilní symbol** při platbě registračního poplatku. Předědte tím nedorozuměním při registraci na počátku konference. K přihlášení můžete také využít příložený formulář papírové přihlášky. Přihlášku v této formě zašlete na adresu sekretariátu konference. Vaši úspěšnou registraci si můžete (u papírové přihlášky s odstupem několika dnů) ověřit nahlédnutím do seznamu přihlášených osob na <http://www.pmfhk.cz>.

Přihlášky k aktivní účasti zasílejte do 30. 6. 2008, k pasivní účasti do 31. 7. 2008.

FORMY SDĚLENÍ

Většina přednášek bude vyžádaných od předních odborníků. Součástí konference budou i volná sdělení - přednášky a posterová sdělení (max. velikost posteru 110×90 cm).

POKYNY PRO AUTORY

V případě Vaší aktivní účasti (přednáška, poster) zasílejte abstrakta nejpozději do 30. 6. 2008 na adresu chlibek@pmfhk.cz.

Pokyny pro autory najdete na <http://www.pmfhk.cz/>.

REGISTRAČNÍ POPLATEK

Registrační poplatek pro účast na konferenci činí **1100,- Kč**. Registrační poplatek uhradte do **31. 7. 2008** na účet číslo **177505303/0300** (účet na Vakcinační centrum, U Koruny 1173, 500 02 Hradec Králové, IČ: 682 47 583, DIČ: CZ-682 47 583), jako variabilní symbol uveďte Vaše registrační číslo (on-line registrace) nebo jméno do zprávy pro příjemce („papírová“ přihláška). Potvrzení o provedené platbě předložte při registraci. Prosíme o dodržení termínu úhrady poplatku. Poplatek je také možné uhradit v hotovosti při registraci na počátku konference. V tomto případě je výše registračního poplatku **1300,- Kč**.

Akce je zařazena do systému celoživotního vzdělávání lékařů/sester (1 certifikát/6 kreditů).

Upozornění: V případě nedodržení výše uvedeného postupu (např. provádění plateb institucemi za více zaměstnanců bez řádné identifikace platby) se mohou vyskytnout problémy při registraci na počátku konference.

UBYTOVÁNÍ, STRAVOVÁNÍ

Ubytování si zajišťuje a hradí každý účastník individuálně (viz příložená nabídka hotelů). Při rezervaci v předem oslovených hotelech nahláste heslo „VAKCINACE“. Možnost obědů na základě objednání a úhrady na místě.

DOPRAVA, RŮZNÉ

Kongresové centrum se nachází nedaleko historického centra, v klidném prostředí - na nábřeží řeky Labe. Klientům a návštěvníkům je k dispozici parkoviště s kapacitou cca 110 parkovacích míst přímo u Kongresového centra Aldis. Další parkování je v blízkém okolí.

V bezprostřední blízkosti nabízí své služby 50 m plavecký bazén a Městské lázně, kde je k dispozici sauna, vířivka, bazén s umělým vlnobitím apod. V pěší vzdálenosti je historické a administrativní centrum města, budova Filharmonie Hradec Králové, Muzeum východních Čech a další historické budovy.

MOŽNOST DOPRAVY MHD OD NÁDRAŽÍ K ALDISU:

- č. 3: nastupte ve směru Slezské Předměstí - výstup: zastávka MUZEUM
- č. 5: směr Slezské Předměstí - výstup: zastávka ALDIS
- č. 7: směr Malšovice - výstup: zastávka MUZEUM
- č. 11: směr Malšovice - výstup: zastávka ALDIS
- č. 13: směr Rusek - výstup: zastávka MUZEUM i ALDIS
- č. 16: POZOR! nastupte ve směru do Roudničky - výstup: zastávka MUZEUM

GPS souřadnice Aldisu: 15,83022 x 50,21516



- Amber hotel Černigov ①
- Hotel Alessandria ②
- Penzion Nové Adalbertinum ③
- Pod Věží ④
- Hotel Gami ⑤
- Hotel Stadion ⑥

Přihlášku
na IV. Hradecké vakcinologické dny
naleznete na **str. 56**



Chrání životy

Prevenar*
Pneumokoková sacharidová konjugovaná vakcína, adsorbovaná

Streptococcus pneumoniae je původcem závažných onemocnění: meningitida, sepse, pneumonie.

Onemocnění způsobená *Streptococcus Pneumonie* jsou celosvětově závažným problémem.¹

Stanovisko WHO: konjugovaná pneumokoková vakcína by měla být urychleně zařazena do národních programů očkování dětí.²

Prevenar

jediná prevence pneumokokových onemocnění
již od 2. měsíce věku



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

Složení: Jedna 0,5 ml dávka obsahuje: Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 4* 2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 6B* 4 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 9V* 2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 14* 2 mikrogramy, Pneumococcale oligosaccharidum sérotypus 18C* 2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 19F* 2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 23F* 2 mikrogramy. *Konjugován s nosným proteinem CRM197 a adsorbován na fosforečnan hlinitý (0,5 mg). **Terapeutické indikace:** Aktivní imunizace proti onemocněním vyvolaným *Streptococcus pneumoniae* sérotypů 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F (zahrnujícím sepse, meningitidy, pneumonie, bakteremie a akutní otitis media) u kojenců a dětí ve věku od 2 měsíců do 5 let. **Dávkování a způsob podání:** Vakcína se má podávat formou intramuskulární injekce. Přednostním místem podání je anterolaterální část stehna (musculus vastus lateralis) u kojenců nebo deltový sval horní části paže u malých dětí. Děti ve věku 2–6 měsíců: Tři dávky po 0,5 ml, s přestávkami nejméně 1 měsíc mezi dávkami. První dávka se obvykle podává ve věku 2 měsíců. Čtvrtou dávku se doporučuje podat ve druhém roce života. Dříve neočkovaní starší kojenci a děti: Kojenci ve věku 7–11 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml, s přestávkou nejméně 1 měsíc mezi nimi. Třetí dávku se doporučuje podat ve druhém roce života. Děti ve věku 12–23 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml s přestávkou nejméně 2 měsíce mezi nimi. Děti ve věku 24 měsíců – 5 let: jedna samostatná dávka. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na difterický toxoid. **Zvláštní varování a zvláštní opatření pro použití:** Tato vakcína nemá být podávána kojencům nebo dětem s trombocytopenií nebo s jinými poruchami hemokoagulace, které jsou kontraindikací pro intramuskulární aplikaci, pokud ovšem potenciální přínos jasně nepřevažuje nad rizikem podání. Prevenar nechrání proti těm sérotypům *Streptococcus pneumoniae*, které vakcína neobsahuje, ani proti jiným mikroorganizmům, které způsobují stejná invazivní onemocnění nebo zánět středního ucha. **Interakce s jinými léčivými:** Prevenar může být podáván současně s jinými dětskými vakcínami podle doporučených očkovacích schémat. Různé injekční vakcíny musí být vždy podány každá do jiného místa vpichu. **Inkompatibility:** Prevenar nesmí být mísen s žádnými jinými léčivými přípravky do jedné injekce. **Nežádoucí účinky:** Nechutenství, zvracení, průjem, exantém. Reakce v místě vpichu (jako erytém, zatvrdnutí/otok, bolest/citlivost), horečka $\geq 38^{\circ}\text{C}$, podrážděnost, ospalost, neklidný spánek. **Doplňující klinické údaje:** Účinnost proti pneumonii: V Kaiserově Permanentní studii pneumonií s bakteremií, vyvolaných kmeny sérotypů *S. pneumoniae*, obsaženými ve vakcíně, byla účinnost 87,5 % (95% CI: 7, 99). Účinnost proti akutní otitis media (AOM): Pneumokok je odpovědný za 30–40% všech bakteriálních AOM a za větší podíl závažných AOM. Teoreticky by Prevenar mohl zabránit pneumokokovým AOM, které jsou vyvolány přibližně 60–80% sérotypů. Odhaduje se, že by Prevenar mohl předcházet 6–13% všech klinických případů AOM. **Druh obalu a velikost balení:** 0,5 ml injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typ I) s pístním táhlem z polypropylénu. **Velikost balení:** 1 a 10 se samostatnou injekční jehlou nebo bez samostatné injekční jehly. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte při 2°C – 8°C (v chladničce). Chraňte před mrazem. **Držitel registrace:** Wyeth Lederle Vaccines S.A., Belgie. **Registrační čísla:** EU/1/00/167/001 až 007. **Datum revize textu:** 11. 12. 2007.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Před použitím si prosím pečlivě přečtete Souhrn údajů o přípravku.

Reference: 1), 2) WHO, Weekly epidemiological record; No. 12, 2007, 82, str. 93–104.

Wyeth®

Wyeth Whitehall Czech s. r. o.
Novodvorská 994, 142 21 Praha 4

Tel.: 267 294 111
Fax: 267 294 199

www.prevenar.cz

účinků po OPV doporučuje používat inaktivovanou parenterální vakcínu (IPV) IMOVAX POLIO (Sanofi Pasteur). Při cestách do rizikových oblastí se booster doporučuje každých 10 let.

Perorální živé atenuované vakcíny POLIO SABIN (GSK) a ORAL POLIOMYELITIS VACCINE (Sanofi Pasteur) jsou vyhrazeny k očkování dětí, ale i u nás se v současnosti přechází na IPV (18). Vzhledem k vysoké proočkovánosti naší populace (kolem 98%) a používání OPV dosahuje prevalence neutralizačních protilátek u dospělých osob proti všem třem typům viru 95–100%. U osob nad 60 let je séroprevalence nižší, ale přesahuje 90% (20). Potřebu přeočkování našich cestovatelů je proto nutné zvážit na základě aktuální epidemiologické situace a reálného rizika infekce.

Očkování pro určité skupiny cestovatelů a specifické destinace

Respirační infekce patří mezi nejčastější zdravotní potíže u cestovatelů (Obr. 1). V posledních letech se stále častěji doporučuje očkování proti **chřipce** i turistům, kteří mají zvýšené riziko infekce během cesty v letadle a pobytu na přelidněných letištích a nádražích. Odlišný je sezonní výskyt chřipky v různých geografických oblastech (21). V tropech se vyskytuje po celý rok, na jižní polokouli hlavně od června do září. Při cestě směrem na východ (do jihovýchodní Asie, Austrálie nebo Jižní Afriky) je též nutné vzít v úvahu, že složení vakcíny by mělo odpovídat aktuálnímu výskytu epidemických kmenů. Vhodné vakcíny však v České republice nebývají ještě k dispozici a vakcína používaná proti kmenům z předešlého roku poskytuje pouze částečnou ochranu.

Očkování proti **klíšťové encefalitidě** je doporučováno při cestách do střední a východní Evropy a na Sibiř (22). Vakcíny nechrání před japonskou B encefalitidou, ale vzhledem ke genetické příbuznosti očkování poskytuje ochranu i proti kmenům klíšťové encefalitidy z Dálného východu.

Závěr

Konzultace a preventivní opatření před cestou do epidemiologicky rizikových oblastí je nutné provádět s dostatečným předstihem. Zkontrolují se všechna rutinní očkování, především přeočkování proti tetanu. Doporučená očkování zahrnují virové hepatitidy A a B, meningokokové infekce, břišnímu tyfus, cholera, vzteklinu, klíšťovou a japonskou B encefalitidu. Očkování proti žluté zimnici je povinné při cestách do některých zemí subsaharské Afriky a Jižní Ameriky. Jejich seznam je uveden na webových stránkách WHO a je každoročně aktualizován. Zvláště u cestovatelů do subsaharské Afriky, Amazonie, Indie a jihovýchodní Asie, kdy se aplikuje více vakcín, je často třeba zahájit očkování 2–3 měsíce před cestou. Je důležité poučit cestovatele o dalších rizicích a možnostech vhodné expoziční ochrany (oděv, repelenty, insekticidy, moskytiéry) a správném chování turistů. Je nutné vyvarovat se konzumace závadné vody a syrových potravin, zvláště zeleniny a plodů moře. Kontakt se sladkou vodou je rizikem infekce schistosomózou, strongyloidózou a ankylostomózou. V moři hrozí popálení medúzami a poranění ježovkami, která jsou velmi bolestivá a mohou představovat vstupní bránu pro bakteriální infekce včetně atypických mykobakterií a vibrií. Proti malárii pro turisty účinná vakcína neexistuje, v indikovaných případech je vhodné užívat profylakticky antimalarika.

Literatura

1. Stejskal F. Importované tropické infekce. Čas Lék Čes. 2007;146(2):115-21.
2. Stejskal F. Importované tropické horečnaté infekce. Prakt Lék. 2008;88(1):31-5.
3. Hill DR. The burden of illness in international travelers. N Engl J Med. 2006;354(2):115-7.
4. Statistická ročenka České republiky 2006. Available from: <http://www.czso.cz/csu/2006edicniplan.nsf/publ/10n1-06-2006>
5. Beran J. Správná imunizace a správná očkovací technika. In: Beran J, et al. Očkování. Praha: Galén; 2005. p. 183-5.
6. Beran J. Reakce po očkování. In: Beran J, et al.

Očkování. Praha: Galén; 2005. p. 187-92.

7. Cetron MS, Marfin AA, Julian KG, et al. Yellow fever vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2002. MMWR. 2002;51(RR17):1-10.
8. Atkinson WL, Pickering LK, Watson JC, et al. General immunization practice. In: Plotkin SA, et al. Vaccines. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2004. p. 91-122.
9. Roháčová H. Očkování v dospělosti. Practicus. 2006;5(1):9-11.
10. Kirkpatrick BD, Alston WK. Current immunizations for travel. Curr Opin Infect Dis. 2003;16:369-74.
11. Frank C, Walter J, Muehlen M, et al. Major outbreak of hepatitis A associated with orange juice among tourists, Egypt, 2004. Emerg Infect Dis. 2007;13(1):156-8.
12. Ambrožová H. Břišní tyfus a současné možnosti prevence. Vakcinologie. 2007;1(2): 102-9.
13. Chlábek R, Smetana J. Očkování proti virovým hepatitidám. Vakcinologie. 2007;1(3): 140-55.
14. Petráš P. Cholera v roce 2002. Zprávy CEM, SZÚ, Praha. 2002;11:216-9.
15. Beneš J, Kümpel P, Matouch O. Profylaxe lyssy: Konsenzus představitelů infekčních pracovišť v ČR a NRL pro vzteklinu. Klin mikrobiol inf lék. 2003;9(4):186-96.
16. Wallenfels J. Očkování proti tuberkulóze. Vakcinologie. 2007;1(1):28-47.
17. Šejda J. Očkování proti spalničkám. Vakcinologie. 2008;2(1):7-11.
18. Částková J, Košťálová J. Vakcinace proti poliomyelitidě. Vakcinologie. 2007;2(2):80-8.
19. Wild Poliovirus Weekly. Available from: <http://www.polioeradication.org/cascount.asp>
20. Matyášová I, Rainetová P, Částková J. 2001 serological survey in the Czech Republic - poliomyelitis. Cent Eur J Public Health. 2003;11: S31-S35.
21. Kynčl J, Havlíčková M, Otavová M. Chřipka a možnosti její prevence. Vakcinologie. 2007;1(3):156-66.
22. Prymula R, Kosina P, Krausová J, et al. Klíšťová meningoencefalitida a současné možnosti očkování. Vakcinologie. 2007;1(1):18-27.
23. Steffen R, Ericsson CD. Travel medicine. Introduction. Clin Infect Dis. 2000;30:809-10.
24. Beran J. Očkování a imunizace před cestou do zahraničí. In: Beran J, et al. Základy cestovního lékařství. Praha: Galén; 2006. p. 83-101.

MUDr. RNDr. František Stejskal, Ph.D.

Oddělení tropické medicíny,
III. klinika infekčních a tropických nemocí,

1. LF UK a FN Na Bulovce

Studnickova 7

128 00 Praha 2

Tel.: 224 968 523, fax: 224 968 525

e-mail: fstej@lf1.cuni.cz

Očkování cestovatelů

Ročně cestuje do zemí tropů a subtropů asi 50 milionů turistů. Mezi jejich nejčastější zdravotní problémy patří střevní a respirační infekce, virové hepatitidy, malárie a další horečnatá, kožní a sexuálně přenosná onemocnění. Přestože jsou proti řadě z nich dostupné účinné očkovací látky, pouze část turistů vyhledá konzultaci před cestou. Očkování před cestou do tropů a subtropů se dělí na **povinná** (požadovaná), **doporučená**, **pravidelná** (rutinní) a speciální. Povinná jsou očkování proti žluté zimnici do některých zemí v subsaharské Africe a Jižní Americe a proti meningokokové meningitidě při cestě poutníků do Mekky. Seznamy zemí s povinným očkováním jsou dostupné na webové stránce WHO (www.who.int/ith/en/).

STAMARIL (Sanofi Pasteur) je živá, atenuovaná, lyofilizovaná vakcína proti **žluté zimnici**, která se podává osobám starším 9 měsíců. Očkování se zaznamenává do Mezinárodního očkovacího průkazu, je účinné za 10 dnů po aplikaci a platí 10 let. Proti **meningokokovým infekcím** jsou pro turisty určeny dvě polysacharidové vakcíny: 1) tetravalentní MENOMUNE (Sanofi Pasteur) zahrnující skupiny A, C, Y a W-135, vyžadovaná u poutníků do Mekky a vhodná zvláště při cestách do subsaharské Afriky; 2) bivalentní MENINGOCOCCAL POLYSACCHARIDE A + C VACCINE (Sanofi Pasteur). Obě se aplikují v 1 dávce osobám starším 2 let, chrání 10–14 dnů po aplikaci po dobu 3 let.

Doporučená očkování zahrnují hepatitidy A a B, břišní tyfus, cholera, vzteklinu, meningokokovou meningitidu, japonskou B encefalitidu.

Proti virovým **hepatitidám A a B** existují monovakcíny i kombinovaná vakcína a očkování patří mezi nejdůležitější při cestách do oblastí s nižším hygienickým standardem.

K očkování proti **břišního tyfu** se používají mrtvé, polysacharidové, injekční vakcíny TYPHIM Vi (Sanofi Pasteur) nebo TYPHERIX (GSK) a živá, atenuovaná, perorální vakcína VIVOTIF (Berna). Jsou určeny dospělým a dětem nad 2 roky při cestách do tropických oblastí Asie, Afriky a Jižní Ameriky. Poskytují ochranu kolem 70 % po dobu 1–3 let.

DUKORAL (SBL Vaccines) je inaktivovaná, perorální vakcína proti **choleře**. Dvě dávky podané s odstupem 1–6 týdnů poskytují u osob starších 2 let ochranu na 2 roky.

Preexpozici profylaxe **vztekliny** se doporučuje zejména při delších cestách do Asie a Afriky. Tři dávky vakcíny RABIPUR (Chiron) nebo VERORAB (Sanofi Pasteur) se aplikují 0., 7., 21. nebo 28. den. K vakcinaci proti **japonské B encefalitidě** se používá inaktivovaná vakcína JE-VAX (Biken), která není v současnosti v ČR ani v Evropě dostupná. Dospělé osoby je možné při cestách do rizikových oblastí každých 10 let přeočkovávat proti **poliomyelitidě** inaktivovanou parenterální vakcínou IMOVAX POLIO (Sanofi Pasteur) a proti **diftérii** monovakcínou ADSORBED DIPHTERIA VACCINE adult (Chiron) nebo kombinovanou vakcínou s tetanickým toxoidem TD-PUR (Chiron).

Martin Vokurka, Jan Hugo a kolektiv

Velký lékařský slovník, 7. vyd.

Maxdorf 2007, 1096 str., ISBN: 978-80-7345-130-1

cena: 1495 Kč, formát: B5, váz.

Sedmé, rozšířené a aktualizované vydání lékařského výkladového slovníku obsahuje 38 000 hesel ze všech oborů a oblastí medicíny. Slovník je *odbornou úrovní* vhodný pro lékaře, zdravotníky a studenty medicíny, svou *srozumitelností* však vychází vstříc tradičnímu zájmu české veřejnosti o medicínu. Ostatně u předchozích šesti vydání zakoupili laici přes polovinu z dosud prodaných 21 000 výtisků.

Lékařům slovník umožňuje držet krok se závratným tempem vědeckého pokroku, který přináší ročně cca 30 až 60 nových pojmů. Současná medicína zná např. celou skupinu *mitochondriálních nemocí*, přesné pochopení podstaty mnoha „tradičních“ nemocí vyžaduje mj. znalost *selektinů*, *kadherinů* či *interginů*. Řada moderních léků funguje na principu zásahu do funkcí *cytoskeletu*. Podobných pojmů z posledních 15 let slovník obsahuje přibližně 3000.

Laické veřejnosti slovník umožňuje porozumět tomu, co lékaři říkají a píší, slovník obsahuje prakticky veškeré pojmy užívané v lékařské dokumentaci (chorobopisech, zprávách, žádankách), včetně velkého počtu jinak málo srozumitelných zkratk. Velký lékařský slovník tak podporuje koncepci otevřeného vztahu mezi lékařem a pacientem založeném na právu na informace o svém zdraví. K naplnění tohoto práva však nestačí pouze *informace sdělit*, ale také mít možnost jim *porozumět*.

Sedmé vydání je doplněno rozsáhlou přílohou normálních laboratorních hodnot.

**VELKÝ
LÉKAŘSKÝ
SLOVNÍK**

7. vydání / 38 000 hesel

Martin Vokurka, Jan Hugo a kolektiv



JESSENIUS
MAXDORF

Dočkáme se vakcíny proti HIV-1?

Can we wait to see a vaccine against HIV-1?

MUDr. Ondřej Beran, Ph.D.¹, MUDr. Ladislav Machala, Ph.D.²

¹ III. klinika infekčních a tropických nemocí, Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Na Bulovce

² Infekční klinika Fakultní nemocnice Na Bulovce, katedra infekčních nemocí IPVZ Praha

Souhrn:

Vývoj vakcíny proti infekci HIV-1 je jedním z nejprestižnějších cílů současného biomedicínského výzkumu. Výzkum je veden dvěma směry – jednak k vakcíně preventivní a jednak k vakcíně terapeutické. V různých fázích vývoje bylo dosud několik desítek kandidátních vakcín, bohužel žádná z nich nebyla dostatečně účinná, a jejich vývoj byl proto zastaven. Jednou z hlavních příčin neúspěchu je skutečnost, že stále dosud dostatečně nerozumíme imunopatogenezi HIV-1 infekce. V současné době je blíže uvedení do praxe některý typ vakcíny terapeutické a výzkum problematiky vakcíny preventivní bude zřejmě vyžadovat ještě dlouhou dobu.

Klíčová slova: HIV-1, SIV, vakcína, očkování

Summary:

The development of a vaccine against HIV-1 is one of the most prestigious goals of present biomedical research. The research is conducted in two directions: on the one hand towards a preventive vaccine, on the other hand towards a therapeutic vaccine. Several candidate vaccines reached different stages of clinical trials up to now, but none of them proved a sufficient efficacy and thus their development was stopped. One of the major reasons of that failure is the fact, that we still do not understand sufficiently the immunopathogenesis of HIV-1 infection. At present time, some candidates of therapeutic vaccines are closer to introduction to the clinical practice, but the development of a preventive vaccine will probably require much more time.

Key words: HIV-1, SIV, vaccine, vaccination

Vakcinologie 2008;2:69-74.

Úvod

Když byl v roce 1983 odhalen původce onemocnění AIDS, nikdo nepředpokládal, že ani po 25 letech nebude proti této infekci k dispozici účinné očkování. Profesor Jonas Salk, který v 50. letech 20. stol. připravil vakcínu proti poliomyelitidě, prohlásil v roce 1990 na mezinárodní konferenci o AIDS v San Franciscu: „Vakcínu proti AIDS budeme mít do 5 let.“ Od té doby uplynulo již skoro 18 let a profesor Salk mezitím zemřel. Přestože naše znalosti o problematice infekce virem lidské imunodeficiency (HIV-1) ohromně narostly a do výzkumu očkování proti HIV-1 se ročně investuje kolem 680 milionů amerických dolarů (1), k průlomovému objevu na poli výzkumu očkování proti HIV-1 infekci zatím nedošlo, a největším úspěchem tak stále zůstává antiretrovirová terapie (ART).

Do současné doby se do různých fází klinického zkoušení dostalo na 30 různých

druhů vakcín proti HIV-1, ovšem všechny tradiční způsoby vývoje vakcín v případě HIV-1 infekce dosud selhaly a příčin je zřejmě celá řada. Jedním z hlavních problémů, který brání úspěšnému vývoji vakcíny, je skutečnost, že stále ještě dostatečně nerozumíme imunitním pochodům v průběhu HIV-1 infekce, které u naprosté většiny lidí nedokážou zajistit dlouhodobou kontrolu replikace HIV-1. Jednou z příčin neúspěchu vývoje vakcíny je také skutečnost, že stále nemáme dostatečně věrný experimentální model infekce HIV-1. Virem HIV-1 lze kromě člověka infikovat jedině šimpanze, u kterých však dochází pouze ke vzniku latentní infekce bez progresu do imunodeficitu, a modelové infekce nižších druhů opic pomocí viru opičí imunodeficiency (SIV) nevystihují dostatečně věrně situaci u lidí. Druhým hlavním okruhem problémů je vysoká míra replikace HIV-1 spojená

s extrémní schopností mutovat, což vede k velké genetické variabilitě viru.

V současné době probíhá vývoj možností očkování proti HIV-1 ve dvou hlavních směrech – jednak směrem k vakcíně preventivní, která by měla chránit před infekcí virulentními kmeny HIV-1, a jednak směrem k vakcíně terapeutické, která by byla používána v léčbě již infikovaných osob a jejíž aplikace by měla zlepšit imunologickou kontrolu virové replikace.

Virus HIV-1 a jeho replikace

Při zvažování strategie vývoje preventivní vakcíny je třeba vzít v úvahu několik specifických rysů přenosu HIV-1 a jeho replikace. HIV-1 se přenáší pohlavním stykem nebo krevní cestou a virus tak zahajuje infekci přestupem přes slizniční bariéru nebo přímým vstupem do T lymfocytů či buněk monocytární/

makrofágové linie v periferní krvi. Vakcína tedy musí zajistit vznik jak slizniční, tak i systémové imunitní odpovědi. Protože se virus v těle šíří v podobě volných virových partikulí nebo uvnitř napadených buněk, musí být protektivní imunitní odpověď schopna působit na extracelulární i intracelulární virové partikule (2). K efektivní zábraně infekce virem je tedy evidentně nutná jak humorální, tak i buněčná imunitní odpověď.

Klíčovou roli sehrává také skutečnost, že virus má díky nepřesnému mechanismu replikace tendenci k tvorbě četných mutací. Při zahájení replikačního cyklu musí nejprve dojít k reverzní transkripci virového genomu z jednovláknové RNA do provirové DNA. Tento proces je nepřesný, protože reverzní transkriptáza udělá přibližně 1 chybu na genom a HIV-1 nedisponuje opravným mechanismem. Z tohoto důvodu každá nově infikovaná buňka obsahuje virus, jehož genom se odlišuje přibližně o jeden nukleotid od genomu viru, který do buňky vstoupil. Výsledkem je vznik velkého množství virových kvazispécií, které jsou nesmírně antigeně heterogenní (3). Díky této genetické diverzitě je virus schopen rychle měnit cukerné struktury povrchových virových antigenů, a tak účinně unikat imunitnímu dozoru. Tyto antigeny jsou navíc překryty postranními cukry a peptidovými smyčkami, které vytváří efektivní maskující štít viru. Ačkoliv mohou být jednotlivé virové izoláty extrémně rozdílné, lze je na základě genetické analýzy rozdělit do několika skupin označovaných jako subtypy označované velkými písmeny abecedy. V Evropě a Severní Americe například dosud prevaluje subtyp B, v subsaharské Africe subtypy A, C a D, v jihovýchodní Asii subtyp E. Při vývoji účinné preventivní vakcíny musí být vzata v úvahu i tato antigenní diverzita HIV-1 (4).

Všechny vakcíny musejí být nejprve vyzkoušeny na zvířatech, aby bylo možno zvolit optimální postup pro studie na lidech. Virus HIV-1 patří mezi lentiviry s úzkou specifitou hostitelů, na kterých jsou schopny replikace, a proto nemohou být ke studiím využita běžná laboratorní zvířata, jako jsou např. myši (5). Virus HIV-1 se není schopen množit ani na většině opic. Lze jím sice infikovat šimpanze, ale replikační aktivita v těchto hostitelích je velmi nízká a nestačí k vyvolání klinických projevů onemocnění (6).

Existuje několik typů SIV, které mají značnou genetickou homologii s HIV-1 a u asijských makaků dokážou infikci aktivovaných CD4 T lymfocytů vyvolat onemocnění svým průběhem velmi podobné lidskému AIDS. V laboratorních byly vyvinuty tzv. chimérické viry SHIV (simian human immunodeficiency virus) s genetickým základem SIV a obalovými proteiny HIV-1, které jsou rovněž schopné vyvolat onemocnění AIDS u makaků (7). Infekce makaků SHIV je tak v současné době modelem, který se nejvíce blíží přirozené infekci HIV-1 u člověka.

Imunitní kontrola a kinetika diseminace HIV-1 infekce

Kinetika replikace HIV-1 *in vivo* je charakterizovaná prudkým rozvojem virové replikace během prvních týdnů po infekci. Jelikož se HIV-1 obvykle váže vedle CD4 receptoru na CC-chemokínový receptor 5 (CCR5), infikuje a destruuje virus zejména paměťové CD4 T lymfocyty. Tato časná intenzivní replikace je náhle ukončena nástupem specifické imunitní odpovědi a zřejmě také destrukcí cílových buněk. Útlum virové replikace však není kompletní a prakticky u všech chronicky infikovaných osob je přítomna trvalá replikace HIV-1 (8).

Předpokládá se, že antivirové protilátky nehrají zásadní roli v kontrole šíření HIV-1 během primární či chronické infekce. Ačkoliv u infikovaných osob dojde ke vzniku neutralizačních protilátek, tato odpověď je slabá, a navíc se objevuje poměrně dlouho po nástupu částečné kontroly replikace v průběhu časně infekce. Navíc například u opic zbavených B buněk pomocí infuze specifických anti-CD20 protilátek dochází po nákaze SIV k normálnímu vymizení infekce v rané fázi infekce (9). Zajímavé zjištění je, že přítomnost specifických protilátek vede k selekci mutant HIV-1, které nejsou citlivé k neutralizaci protilátkami (10). Je vytvářeno velké množství virových mutací a analogicky podobně jako v případě selekce mutant rezistentních na ART vzniká situace, že evolučně zvýhodněné jsou klony, které nejsou významně ovlivňovány přítomností protilátek. Ovšem nástup tohoto úniku z vlivu neutralizačních protilátek není přímo spojen s klinickou progresí HIV-1 infekce. Navíc studie, ve kterých byly osobám s chronickou HIV-1

infekcí podávány monoklonální protilátky, které měly *in vitro* neutralizační efekt, ukázaly, že *in vivo* tyto protilátky replikaci viru prakticky neovlivňovaly. Příčinou je zřejmě neschopnost neutralizačních protilátek zasáhnout intracelulární virový rezervoár (11).

Jelikož tedy neutralizační protilátky mají jen malý vliv na kontrolu virové replikace, zásadní význam pro zástavu virové replikace a eradikaci infekce má imunita buněčná. Data podporující tento rozpor poskytla různá pozorování jak u primární, tak i chronické HIV-1 infekce. CD8 T lymfocyty z infikovaných jedinců dokážou inhibovat replikaci HIV-1 nebo SIV v autologních CD4 T lymfocytech. Tato inhibice je uskutečněna jak přímou cytotoxickou reakcí, tak i solubilními antivirovými mediátory včetně β -chemokínů, jako jsou CC-chemokínové ligandy 3 (CCL3), CCL4 a CCL5. Časný útlum replikace HIV-1 a SIV u akutně infikovaných jedinců je dočasně spojen s nástupem odpovědi specifických cytotoxických CD8 T lymfocytů a vysoké počty cirkulujících cytotoxických CD8 T lymfocytů jsou rovněž asociovány s dobrým klinickým stavem jedinců s chronickou infekcí. U opic s deplecí CD8 T lymfocytů navozenou podáním monoklonálních anti-CD8 specifických protilátek nedojde ke kontrole replikace SIV v průběhu primární infekce a u zvířete se rozvine rychle progredující fatální onemocnění (12). Navíc dominantní epitopově specifické cytotoxické CD8 T lymfocyty mohou být selektovány pro varianty HIV-1 a SIV, které unikají imunitnímu dohledu, a právě objevení se těchto únikových variant bývá spojeno s akcelerací virové replikace a klinickým zhoršením. Tato pozorování dokládají, že účinná vakcína musí být schopná navodit silnou buněčnou imunitní odpověď (13–15).

Prototypy preventivních vakcín

Navzdory značnému úsilí, které bylo vloženo do vývoje preventivní vakcíny proti HIV-1, byl dosud v klinických zkouškách na lidech zkoušen pouze jediný prototypový imunogen. Tato vakcína, která obsahovala rekombinantní obalový glykoprotein gp120 aplikovaný s hliníkovým adjuvans, dokázala u šimpanzů navodit ochranu před infekcí atenuovanými kmeny HIV-1, nebyla ovšem účinná u lidí (16). Většina expertů, kteří se zabývají vývojem vakcíny proti

HIV-1, nebyla tímto výsledkem překvapena. Vakcína vyvolala tvorbu specifických anti-gp120 protilátek, ale tyto protilátky nedokázaly virus HIV-1 v krvi neutralizovat, protože tento typ antigenu není schopen indukce cytotoxické odpovědi (17).

Jiný typ vakcíny, který je zkoušen v režimu prime-boost, je založen na stejném imunogenu v kombinaci s rekombinantním vektorem, kterým je canarypox virus (vCP) exprimující geny HIV-1. Tento virus je schopen *in vitro* v lidských buňkách exprese genů HIV-1, nicméně specifická protilátková i buněčná odpověď je vždy slabá a převažuje odpověď proti vektoru. Podobně neuspokojivé výsledky byly dosaženy i v experimentech s jinými nosiči, jako např. virem vakcinie, adenoviry, salmonelami či laktobacily.

Zkoušeno bylo i použití atenuovaného viru HIV-1 a v experimentech na opicích byla s tímto typem vakcíny dosažena nejlepší protilátková i buněčná imunitní odpověď. Vzhledem k extrémní genetické instabilitě HIV-1 však panují značné obavy z možné reverze atenuovaného na plně virulentní virus.

K cíli dosud nevedly ani experimenty s použitím DNA vakcinace, protože následkem nedostatečné produkce antigenů nedochází k efektivní stimulaci humorální a buněčné imunity (18).

Dosud nejvíce nadějí bylo vkládáno do kandidátní vakcíny V520, která byla vyvíjena firmou Merck a jejíž vývoj byl ukončen ve II. fázi klinické studie STEP v září 2007. Základem této vakcíny byl atenuovaný adenovirus typu 5 s vloženými syntetickými strukturními geny HIV-1 *gag* a *pol* a genem regulačním *nef*. Do této dvojité slepé studie bylo zahrnuto 3000 účastníků a ukázalo se, že ve skupině osob, kterým byla podána očkovací látka, byl počet nově akvírovaných infekcí HIV-1 vyšší než ve skupině s placebem, a že tedy podání této vakcíny dokonce zvyšuje vnímavost k HIV-1 infekci (19, 20).

V současné době tak panuje ohledně dalšího vývoje preventivních vakcín proti HIV-1 určitá skepse a úspěch lze v nejbližší budoucnosti očekávat spíše v oblasti výzkumu vakcín terapeutických (21).

Terapeutická vakcinace

Zavedení ART umožnilo významné snížení morbidity a mortality ve vztahu k HIV-1 infekci, nicméně přes tyto úspěchy

není možné pomocí ART eradikovat virus z organismu (22, 23). Současná terapie je navíc asociována s rozvojem rezistence viru k antiretrovirotikům, lékovou toxicitou a v neposlední řadě vysokými náklady. Proto je potřeba nadále vyvíjet nové terapeutické postupy, mezi něž patří i vývoj terapeutických vakcín (24). Terapeutická imunizace by měla sloužit jako adjuvantní strategie ke snížení potřeby podávání léků a k prevenci progresu nemoci pomocí zlepšení imunologické kontroly HIV-1 infekce.

Jako předpoklad pro nalezení účinné terapeutické vakcíny je nutné co nejpodrobnější poznání imunopatogenetických mechanismů HIV-1 infekce, zejména s ohledem na vztah HIV-1-specifické imunitní odpovědi a replikaci viru. V současné době je známo, že samotná ART dokáže obnovit imunitní odpověď proti HIV-1 pouze částečně. Pokud je však nasazena již v době akutní HIV-1 infekce, umožní zachovat významnou subpopulaci HIV-1-specifických CD4 T lymfocytů (25, 26). Neúplná imunitní rekonstituce při ART zřejmě odráží nedostatečnou stimulaci HIV-1-specifických efektorových T lymfocytů při sníženém množství přítomných virových antigenů. Proto byly v minulých letech prováděny studie, při kterých byla snaha stimulovat HIV-1-specifickou imunitu pomocí přerušování ART. Výsledky těchto studií ale byly poměrně nepříznivé, protože se nepodařilo zabránit virové proliferaci a progresi imunodeficiency (27, 28). Naopak předpokladem použití účinné terapeutické HIV-1 vakcíny současně s ART je zlepšení kontroly viru pomocí stimulace virus-specifických T lymfocytů, jak to bylo původně dokumentováno na opicích modelech (29). V následujícím textu budou prezentovány vakcíny a způsoby jejich testování v posledních letech se zhodnocením povzbudivých výsledků z těchto studií.

Jedním ze základních problémů, který není stále vyřešen, je určení imunitních korelátů protekce. Některé již byly definovány, ale stále nedostatečně (30). Stanovení zastoupení HIV-1-specifických CD4 a CD8 T lymfocytů pomocí MHC (major histocompatibility complex) tetramerů nebo sledování produkce interferonu (IFN)- γ metodami, jako je například ELISpot, neprokázalo absolutní korelaci těchto parametrů s virovou

kontrolou (31, 32). Tyto buňky korelovaly s plazmatickou viremíí pouze v některých studiích a při určitém rozmezí virové produkce (33, 34). Těsnější vztah byl zaznamenán mezi pomalejší progresí infekce a vyšším zastoupením subpopulace HIV-1-specifických T lymfocytů, které jsou schopny produkovat kromě IFN- γ i interleukin (IL)-2 (35, 36). Podobně důležitá je u HIV-1-specifických T lymfocytů i schopnost jejich proliferace (37, 38). V této souvislosti byla dokumentována asociace exprese některých receptorů charakteristických pro diferencující se paměťové buňky s vysokou proliferací kapacitou (např. CD27) a imunitní kontrolou HIV-1 infekce (39, 40). Dále se předpokládá, že podobně jako u jiných virových infekcí hraje významnou roli i diverzita z hlediska reakce proti více antigenům a funkční výbava HIV-1-specifických T lymfocytů (41). Proto pouhé zvýšení počtu efektorových T lymfocytů pomocí terapeutické vakcinace nebude schopné zajistit efektivní kontrolu HIV-1 infekce (42).

Další důležitou otázkou je, kdy a jak by měly být konkrétní vakcíny podávány. Perzistující replikace HIV-1 způsobuje chronickou aktivaci imunitního systému až jeho vyčerpání. Za této situace by mohla být stimulace po podání dalších antigenů neúčinná, nebo dokonce škodlivá. Aby mohla být imunizace efektivní, považuje se za důležité před podáním vakcíny snížit replikaci viru a co nejvíce obnovit efektivní antivirovou imunitní odpověď pomocí ART. Následně současné podávání vakcíny a ART by mělo teoreticky indukovat trvalou specifickou imunitní odpověď, která bude schopna po vysazení ART zabránit opětovnému nekontrolovatelnému vzestupu viremie (24, 25, 43). Úspěšná terapeutická imunizace by tak umožnila dobře tolerované přerušování ART se snížením dlouhodobých nežádoucích účinků (44). Pro potvrzení správnosti konceptu terapeutické imunizace se často považuje za optimální okamžik pro podání vakcíny primární HIV-1 infekce. V tomto období před rozvojem imunodeficiency je ještě dostatečně zachován počet i funkce CD4 T lymfocytů, a tyto buňky tedy mohou přispět k lepší efektivitě podané vakcíny (43). Problémem je, že účinná imunizace v době primární infekce by byla prospěšná pouze pro 5% HIV-1 pozitivních osob, protože drtivá většina infekcí je diagnostikována

až v pozdějších stadiích. Při zvažování vhodných kritérií pro iniciaci terapeutické vakcinace u chronické HIV-1 infekce se nejčastěji posuzuje bazální hladina CD4 T lymfocytů, virová nálož a rovněž rychlost poklesu CD4 lymfocytů. Důležitá je i definice tzv. endpointů klinických vakcinačních studií. Je jasné, že i mírný benefit z podání vakcíny může prodloužit délku života a zlepšit výsledky léčby.

Typy terapeutických vakcín a výsledky klinických studií

V době, kdy není dosud k dispozici účinná preventivní vakcína, se předpokládá, že optimální terapeutická imunizace musí být zaměřena hlavně na indukci T buněčné imunity. Vakcíny založené na podání neutralizačních protilátek nicméně v některých studiích rovněž vykazaly určitý pozitivní efekt a naznačily, že přinejmenším u primární HIV-1 infekce mohou hrát protilátky významnou roli (45). Nejčastěji testované jsou živé, atenuované vakcíny vyvinuté pomocí rekombinantních technik a virových vektorů, u kterých se předpokládá silná aktivace buněčné imunity skrze receptory na dendritických buňkách (46). Tyto vakcíny je třeba podávat ve více dávkách, což může vést k indukci vektor-specifické imunity a snížení efektivity imunizace. Neživé vakcíny, mezi něž patří inaktivované viry, viru podobné partikule, proteiny, peptidy nebo polynukleotidy, jsou rovněž zkoušeny. Pro zvýšení jejich schopnosti indukce imunitní odpovědi musejí být kombinovány s účinnými adjuvans.

Dosud bylo zkoušeno několik vakcín v klinických zkouškách, a to buď samostatně, nebo v kombinaci s ART. Posuzován byl jejich efekt na trvání následného, tzv. analytického přerušení terapie (APT) a pokles virové nálože.

Neživé vakcíny

Částečně úspěšné byly vakcíny obsahující inaktivované virové partikule, HIV-1 peptidy a samotnou HIV-1 DNA, zatímco rekombinantní obalový virový protein nebo viru podobné partikule prakticky nevykázaly žádný efekt (47, 48). Preparát Remune obsahující virus zbavený obalového proteinu (gp120) nebyl sice ve 2. fázi klinického zkoušení schopen zvýšit počty IFN γ produkujících HIV-1-specifických

T lymfocytů, ale podařilo se snížit riziko virologického selhání o 34% (48). HIV-1 peptidy p24 podané intradermálně spolu s rekombinantním GM-CSF (faktor stimulující granulocyty a monocyty) jako lokálním adjuvans prokázaly určitou imunogenicitu a schopnost zlepšení kontroly virové replikace (49). Potenciální využití zmíněných vakcín bude pravděpodobně v kombinaci s dalšími preparáty. Pilotní studie s DNA vakcínami obsahujícími plazmidy s vloženými strukturálními i regulačními geny v různých kombinacích vykazaly rovněž potenciál k indukci antigen-specifických CD4 i CD8 T lymfocytů a určitou protektivitu dokumentovanou nižším výskytem virologického selhání (50, 51). Na základě studií na opičím modelu se předpokládá, že inzerce dalších genů například pro cytokiny IL-2, GM-CSF, IL-12, IL-15 nebo IL-7 by mohla efektivitu DNA vakcín dále zvýšit. Další novou strategií je kombinace DNA vakcín s manosylovanými partikulami, které by měly zlepšovat prezentaci antigenu dendritickými buňkami (51). U makaků chronicky infikovaných SIV se po intradermální aplikaci zvýšilo zastoupení SIV-specifických T lymfocytů a zvýšila kontrola viremie během APT (52).

Živé rekombinantní vakcíny

Dosud zkoušené živé vakcíny používají nereplikující se virové vektory ze skupiny poxvirů. Zejména vakcíny obsahující vCP kombinovaný s geny *env*, *gag* a *nef* jsou široce zkoušeny a byla prokázána jejich dobrá tolerance u HIV pozitivních osob. Co se týče jejich efektivity, vykazují silnou imunogenicitu CD4 a CD8 T lymfocytů jak u akutní, tak chronické HIV-1 infekce. Multicentrická, randomizovaná a dvojité slepá studie QUEST prokázala na souboru 79 pacientů s akutní HIV-1 infekcí léčených ART výrazný vzestup HIV-1-specifických CD4 a CD8 T lymfocytů po imunizaci samotnou vakcínou ALVAC-HIV vCP 1452 nebo v kombinaci s Remune, nicméně dokumentován nebyl vliv na medián virové nálože a počet CD4 lymfocytů 6 měsíců po APT (53). Podobně nepříznivý byl i výsledek studie PRIMOVAC, kde bylo rovněž u pacientů s akutní HIV-1 infekcí použito schéma kombinující 4 aplikace ALVAC-HIV-vCP 1433 a aplikaci HIV-1 lipopeptidů následovaných injekcí IL-2 (54). Ani v této studii nebyla pozorována

indukce specifické imunity, která by přinesla klinický benefit.

Tyto nepříznivé výsledky poněkud kontrastují se závěry studií u chronické HIV-1 infekce. Ve studii VAC-IL-2, ANRS 095 byl na 70 léčených pacientech prokázán signifikantní vzestup zastoupení HIV-1-specifických lymfocytů schopných proliferace a produkce IFN- γ po podání vakcíny ALVAC-HIV vCP 1433 spolu s IL-2 a zároveň byla pozorována nižší virová nálož po APT ve srovnání se skupinou, která byla léčena samotnou ART (55). Vakcínou indukovaná imunita zprostředkovaná CD4 T lymfocyty rovněž korelovala s kontrolou virové replikace (56).

Otázkou vyplývající z uvedených výsledků studií s živými vakcínami je, proč došlo k takovému rozdílu v efektivitě vakcín mezi pacienty s akutní a chronickou HIV-1 infekcí. Předpokládá se, že by se zde mohl uplatnit zejména odlišný status imunitního systému. U akutně infikovaných pacientů byly dokumentovány vyšší frekvence HIV-1-specifických CD4 T lymfocytů a naopak nižší zastoupení HIV-1-specifických CD8 T lymfocytů než u chronicky nemocných (56). Například ve studii QUEST bylo množství HIV-1-specifických CD4 T lymfocytů produkujících IFN- γ u pacientů s akutní HIV-1 infekcí při vstupu do studie srovnatelné s nálezem u HIV-1 pozitivních osob bez dlouhodobé progresse nemoci (tzv. long-term non-progressors), naopak zastoupení HIV-1-specifických CD8 T lymfocytů bylo nízké (53). V případě chronicky infikovaných pacientů se tedy na efektivní imunizaci může podílet lepší stimulace proliferace paměťových HIV-1-specifických CD8 T lymfocytů ve srovnání s osobami s akutní infekcí, u kterých je časně během sérokonverze nasazena ART a indukce specifické cytotoxické imunity je limitována.

Hodně nadějí je vkládáno do nových živých atenuovaných vakcín obsahujících virový kmen MVA (modified vaccinia Ankara) nebo poxvirus NYVAC (29). Virus MVA byl vytvořen pasážováním viru vakcinie za účelem bezpečnějšího očkování proti variole a není schopen se v lidském organismu replikovat. Studie s vakcínami založenými na rekombinantních MVA nebo NYVAC konstruktech obsahujících geny *env*, *gag*, *nef* a gen pro reverzní transkriptázu jsou v současné době vyhodnocovány. U některých dalších potenciálních vektorů

(např. adenovirus) je potřeba počítat s problémem preexistující vektor-specifické imunity, která může limitovat vakcinační efekt.

Vakcíny založené na dendritických buňkách

Účinnost HIV-1 vakcín vytvořených z autologních dendritických buněk obsahujících *ex vivo* manipulaci autologní inaktivovaný virus byla poprvé popsána na studii chronicky infikovaných pacientů bez ART se stabilní viremíe o 80 %, což korelovalo se zvýšením počtu HIV-1-specifických CD4 T lymfocytů produkujících IL-2 a IFN- γ a gag specifických cytotoxických CD8 T lymfocytů. V následné kontrolované studii byl na skupině chronicky infikovaných pacientů léčených ART prokázán vliv podání vakcíny z dendritických buněk na kontrolu virové replikace. Obě studie tak ověřily potenciál těchto vakcín indukovat efektivní imunitní odpověď. Tento koncept je nadále rozvíjen dalšími vědeckými týmy, nicméně relativní náročnost a náklady přípravy těchto vakcín může jejich budoucí klinické využití zejména v rozvojových zemích limitovat.

Závěr

Jaký je tedy výhled do budoucna? Terapeutická imunizace proti HIV-1 se může v dohledné době stát efektivní imunomodulační léčebnou strategií, která bude doplňovat konvenční ART a umožní lepší a trvalejší kontrolu HIV-1 infekce. Zatím ale není jednoznačný a snadný ani samotný způsob hodnocení účinku terapeutických vakcín a zůstává zde řada problémů k vyřešení.

A preventivní imunizace? Lze dělat v současné době kvalifikované odhady, kdy bude skutečně účinná vakcína zabraňující infekci HIV-1 k dispozici? Když v roce 1993 pobýval jeden z autorů článku na Kalifornské univerzitě v San Franciscu v laboratoři prof. Jay Levyho, který se jako jeden z předních světových imunologů věnuje bádání v oblasti vývoje vakcín proti HIV-1, odpověděl prof. Levy na otázku, kdy bude k dispozici vakcína proti HIV-1, že to nebude dříve než za 20 let. Když mu byla stejná otázka položena minulý rok, Levy odpověděl: „Give me, please, another

twenty years.“ To není příliš optimistická vyhlídka, a tak zůstává objev účinné vakcíny jedním z neprestížnějších cílů současného biomedicínského výzkumu.

Jedinou účinnou prevencí před infekcí HIV-1 a jejími důsledky tak i nadále musí být nerizikové chování, které lze stimulovat pomocí „sociální vakcíny“ – podporou vzdělání a výchovou ke zodpovědnosti.

Práce byla podpořena grantem GAUK Nr. 18/06 a výzkumným záměrem MSM 0021620806.

Literatura

1. Letvin N. Progress and obstacles in the development of an AIDS vaccine. *Nat Rev Immunol* 2006;6:930-9.
2. Phillips D, Zacharopoulos V, Tan X, Pearce-Pratt R. Mechanisms of sexual transmission of HIV: does HIV infect intact epithelia? *Trends Microbiol.* 1994;2:454-8.
3. Malim M, Emerman M. HIV-1 sequence variation: drift, and attenuation. *Cell.* 2001;104:469-72.
4. Finnefrock A, Liu X, Opalka D, Shiver J, Casimiro D, Condra J. HIV type 1 vaccines for worldwide use: predicting in-clade and cross-clade breadth of immune responses. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2007;23:1283-92.
5. Borkow G. Mouse models for HIV-1 infection. *IUBMB Life.* 2005;57:819-23.
6. Sharp P, Shaw G, Hahn B. Simian immunodeficiency virus infection of chimpanzees. *J Virol.* 2005;79:3891-902.
7. Reimann K, Li J, Veazey R, Halloran M, Park I, Karlsson G, et al. A chimeric simian/human immunodeficiency virus expressing a primary patient human immunodeficiency virus type 1 isolate *env* causes an AIDS-like disease after *in vivo* passage in rhesus monkeys. *J Virol.* 1996;70:6922-8.
8. Mattapallil J, Douek D, Hill B, Nishimura Y, Martin M, Roederer M. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature.* 2005;434:1093-7.
9. Schmitz J, Kuroda M, Santra S, Simon M, Lifton M, Lin W, et al. Effect of humoral immune responses on controlling viremia during primary infection of rhesus monkeys with simian immunodeficiency virus. *J Virol.* 2003;77:2165-73.
10. Wei X, Decker J, Wang S, Hui H, Kappes J, Wu X, et al. Antibody neutralization and escape by HIV-1. *Nature.* 2003;422:307-12.
11. Letvin N. Correlates of immune protection and the development of a human immunodeficiency virus vaccine. *Immunity.* 2007;27:366-9.
12. Jin X, Bauer D, Tuttleton S, Lewin S, Gettie A, Blanchard J, et al. Dramatic rise in plasma viremia after CD8(+) T cell depletion in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *J Exp Med.* 1999;186:991-8.
13. Huber M, Trkola A. Humoral immunity to HIV-1: neutralization and beyond. *J Intern Med.* 2007;262:5-25.
14. Trkola A, Kuster H, Rusert P, von Wyl V, Leemann C, Weber R, et al. *In vivo* efficacy of human immunodeficiency virus neutralizing antibodies:

estimates for protective titers. *J Virol.* 2008;82:1591-9.

15. Dubey S, Clair J, Fu T, Guan L, Long R, Mogg R, et al. Detection of HIV vaccine-induced cell-mediated immunity in HIV-seronegative clinical trial participants using an optimized and validated enzyme-linked immunospot assay. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45:20-7.

16. Cohen J. Public health. AIDS vaccine trial produces disappointment and confusion. *Science.* 2003;299:1290-1.

17. Gilbert P, Peterson M, Follmann D, Hudgens M, Francis D, Gurwith M, et al. Correlation between immunologic responses to a recombinant glycoprotein 120 vaccine and incidence of HIV-1 infection in a phase 3 HIV-1 preventive vaccine trial. *J Infect Dis.* 2005;191:666-77.

18. Graham B, Mascola J. Lessons from failure - preparing for future HIV-1 vaccine efficacy trials. *J Infect Dis.* 2005;191:647-9.

19. Pantaleo G. HIV-1 T-cell vaccines: evaluating the next step. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:82-3.

20. Sekaly R. The failed HIV Merck vaccine study: a step back or a launching point for future vaccine development? *J Exp Med.* 2008;205:7-12.

21. Steinbrook R. One step forward, two steps back - will there ever be an AIDS vaccine? *N Engl J Med.* 2007;357:2653-5.

22. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338(13):853-60.

23. Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, Margolick JB, Chadwick K, Pierson T, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med.* 1999;5(5):512-7.

24. Hoff R, McNamara J. Therapeutic vaccines for preventing AIDS: their use with HAART. *Lancet.* 1999;353(9166):1723-4.

25. Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science.* 1997;277(5322):112-6.

26. Oxenius A, Price DA, Easterbrook PJ, O'Callaghan CA, Kelleher AD, Whelan JA, et al. Early highly active antiretroviral therapy for acute HIV-1 infection preserves immune function of CD8+ and CD4+ T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97(7):3382-7.

27. Carcelain G, Tubiana R, Samri A, Calvez V, Delaugerre C, Agut H, et al. Transient mobilization of human immunodeficiency virus (HIV)-specific CD4 T-helper cells fails to control virus rebounds during intermittent antiretroviral therapy in chronic HIV type 1 infection. *J Virol.* 2001;75(1):234-41.

28. Kaufmann DE, Lichtenfeld M, Altfeld M, Addo MM, Johnston MN, Lee PK, et al. Limited durability of viral control following treated acute HIV infection. *PLoS Med.* 2004;1(2):e36.

29. Hel Z, Venzon D, Poudyal M, Tsai WP, Giuliani L, Woodward R, et al. Viremia control following antiretroviral treatment and therapeutic immunization during primary SIV251 infection of macaques. *Nat Med.* 2000;6(10):1140-6.

30. Pantaleo G, Koup RA. Correlates of immune

protection in HIV-1 infection: what we know, what we don't know, what we should know. *Nat Med.* 2004;10(8):806-10.

31. Betts MR, Ambrozak DR, Douek DC, Bonhoeffer S, Brenchley JM, Casazza JP, et al. Analysis of total human immunodeficiency virus (HIV)-specific CD4(+) and CD8(+) T-cell responses: relationship to viral load in untreated HIV infection. *J Virol.* 2001;75(24):11983-91.

32. Bartovska Z, Beran O, Rozsypal H, Holub M. HIV-1-specific CD8(+) T cells do not correlate with viral load in HIV-1-positive patients. *Acta Virol.* 2007;51(1):59-61.

33. Deeks SG, Martin JN, Sinclair E, Harris J, Neilands TB, Maecker HT, et al. Strong cell-mediated immune responses are associated with the maintenance of low-level viremia in antiretroviral-treated individuals with drug-resistant human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis.* 2004;189(2):312-21.

34. Alatrakchi N, Duvivier C, Costagliola D, Samri A, Marcelin AG, Kamkamidze G, et al. Persistent low viral load on antiretroviral therapy is associated with T cell-mediated control of HIV replication. *Aids.* 2005;19(1):25-33.

35. Boaz MJ, Waters A, Murad S, Easterbrook PJ, Vyakarnam A. Presence of HIV-1 Gag-specific IFN-gamma+IL-2+ and CD28+IL-2+ CD4 T cell responses is associated with nonprogression in HIV-1 infection. *J Immunol.* 2002;169(11):6376-85.

36. Younes SA, Yassine-Diab B, Dumont AR, Boulassel MR, Grossman Z, Routy JP, et al. HIV-1 viremia prevents the establishment of interleukin 2-producing HIV-specific memory CD4+ T cells endowed with proliferative capacity. *J Exp Med.* 2003;198(12):1909-22.

37. Martinez V, Costagliola D, Bonduelle O, N'go N, Schnuriger A, Theodorou I, et al. Combination of HIV-1-specific CD4 Th1 cell responses and IgG2 antibodies is the best predictor for persistence of long-term nonprogression. *J Infect Dis.* 2005;191(12):2053-63.

38. Migueles SA, Laborico AC, Shupert WL, Sabbaghian MS, Rabin R, Hallahan CW, et al. HIV-specific CD8+ T cell proliferation is coupled to perforin expression and is maintained in nonprogressors. *Nat Immunol.* 2002;3(11):1061-8.

39. Kaech SM, Tan JT, Wherry EJ, Konieczny BT, Surh CD, Ahmed R. Selective expression of the interleukin 7 receptor identifies effector CD8 T cells that give

rise to long-lived memory cells. *Nat Immunol.* 2003;4(12):1191-8.

40. Papagno L, Spina CA, Marchant A, Salio M, Rufer N, Little S, et al. Immune activation and CD8+ T-cell differentiation towards senescence in HIV-1 infection. *PLoS Biol.* 2004;2(2):E20.

41. Sacre K, Carcelain G, Cassoux N, Fillet AM, Costagliola D, Vittecoq D, et al. Repertoire, diversity, and differentiation of specific CD8 T cells are associated with immune protection against human cytomegalovirus disease. *J Exp Med.* 2005;201(12):1999-2010.

42. Hess C, Altfeld M, Thomas SY, Addo MM, Rosenberg ES, Allen TM, et al. HIV-1 specific CD8+ T cells with an effector phenotype and control of viral replication. *Lancet.* 2004;363(9412):863-6.

43. Autran B, Carcelain G. AIDS. Boosting immunity to HIV--can the virus help? *Science.* 2000;290(5493):946-9.

44. Autran B, Costagliola D, Murphy R, Katlama C. Evaluating therapeutic vaccines in patients infected with HIV. *Expert Rev Vaccines.* 2004;3(4 Suppl):S169-77.

45. Trkola A, Kuster H, Rusert P, Joos B, Fischer M, Leemann C, et al. Delay of HIV-1 rebound after cessation of antiretroviral therapy through passive transfer of human neutralizing antibodies. *Nat Med.* 2005;11(6):615-22.

46. McMichael AJ, Hanke T. HIV vaccines 1983-2003. *Nat Med.* 2003;9(7):874-80.

47. Lindenburg CE, Stolte I, Langendam MW, Miedema F, Williams IG, Colebunders R, et al. Long-term follow-up: no effect of therapeutic vaccination with HIV-1 p17/p24:Ty virus-like particles on HIV-1 disease progression. *Vaccine.* 2002;20(17-18):2343-7.

48. Fernandez-Cruz E, Moreno S, Navarro J, Clotet B, Bouza E, Carbone J, et al. Therapeutic immunization with an inactivated HIV-1 Immunogen plus antiretrovirals versus antiretroviral therapy alone in asymptomatic HIV-infected subjects. *Vaccine.* 2004;22(23-24):2966-73.

49. Kran AM, Sommerfelt MA, Sorensen B, Nyhus J, Baksas I, Bruun JN, et al. Reduced viral burden amongst high responder patients following HIV-1 p24 peptide-based therapeutic immunization. *Vaccine.* 2005;23(31):4011-5.

50. Dorrell L, Yang H, Iversen AK, Conlon C, Suttill A, Lancaster M, et al. Therapeutic immunization of

highly active antiretroviral therapy-treated HIV-1-infected patients: safety and immunogenicity of an HIV-1 gag/poly-epitope DNA vaccine. *Aids.* 2005;19(12):1321-3.

51. MacGregor RR, Boyer JD, Ugen KE, Tebas P, Higgins TJ, Baine Y, et al. Plasmid vaccination of stable HIV-positive subjects on antiviral treatment results in enhanced CD8 T-cell immunity and increased control of viral „blips“. *Vaccine.* 2005;23(17-18):2066-73.

52. Lisiewicz J, Trocio J, Xu J, Whitman L, Ryder A, Bakare N, et al. Control of viral rebound through therapeutic immunization with DermaVir. *Aids.* 2005;19(1):35-43.

53. Kinloch-de Loes S, Hoen B, Smith DE, Autran B, Lampe FC, Phillips AN, et al. Impact of therapeutic immunization on HIV-1 viremia after discontinuation of antiretroviral therapy initiated during acute infection. *J Infect Dis.* 2005;192(4):607-17.

54. Goujard C, Marcellin F, Hengel-Chavez H, Burgard M, Meiffredy V, Venet A, et al. Interruption of antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection: impact of a therapeutic vaccination strategy combined with interleukin (IL)-2 compared with IL-2 alone in the ANRS 095 Randomized Study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2007;23(9):1105-13.

55. Levy Y, Gahery-Segard H, Durier C, Lascaux AS, Goujard C, Meiffredy V, et al. Immunological and virological efficacy of a therapeutic immunization combined with interleukin-2 in chronically HIV-1 infected patients. *Aids.* 2005;19(3):279-86.

56. Levy Y, Durier C, Lascaux AS, Meiffredy V, Gahery-Segard H, Goujard C, et al. Sustained control of viremia following therapeutic immunization in chronically HIV-1-infected individuals. *Aids.* 2006;20(3):405-13.

57. Lu W, Arraes LC, Ferreira WT, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for chronic HIV-1 infection. *Nat Med.* 2004;10(12):1359-65.

MUDr. Ondřej Beran, Ph.D.

III. klinika infekčních a tropických nemocí

1. LF UK a FN Na Bulovce

Budínova 2

180 81 Praha 8

Tel./Fax: + 420 266 082 717

E-mail: ondrej.beran@lf1.cuni.cz

Nežádoucí reakce po očkování živou oslabenou vakcínou proti dětské přenosné obrně

Adverse reaction after vaccination with a live vaccine against polio

MUDr. Věra Pellantová, Ph.D., MUDr. Pavel Kosina

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

Shrnutí:

Autoři předkládají kazuistiku 19měsíční dívky s nepříliš často popisovanou reakcí po podání živé očkovací látky proti dětské přenosné obrně zahrnovanou pod obraz únavového syndromu dolních končetin. Shrnují možnosti vyšetření těchto pacientů a jejich dalšího očkování.

Klíčová slova: dětská přenosná obrna, nežádoucí reakce, očkování

Summary:

The authors present the casuistics of a 19-month-old girl with not often described adverse reaction after administering a live vaccine against polio as occurrence of fatigue syndrome affecting the lower limbs. This paper gives a range of examination types appropriate for such patients and their further vaccination program.

Key words: polio, adverse reaction, vaccination

Vakcinologie 2008;2:75-6.

Úvod

Příčinou dětské přenosné obrny je infekce virem dětské obrny, který se vyskytuje ve třech antigenních typech (I, II, III). Jediným přirozeným hostitelem viru je člověk, přenáší se fekálně-orální cestou. Nákaza je možná přímou cestou, ale i kontaminovanou vodou či potravinami (1).

Od roku 1960, kdy bylo zavedeno očkování v České republice, nebyl zaznamenán žádný případ onemocnění (1). Stále však existuje možnost zavlečení této nákazy z některých států, ve kterých se dětská přenosná obrna vyskytuje, a to zejména v důsledku narůstající migrace obyvatelstva. Například v letech 2003 až 2005 byl virus zavlečen do 25 států, které byly předtím nemoci prosté. Endemickými oblastmi výskytu dětské přenosné obrny zůstávají v roce 2008 Pákistán, Indie, Nigérie, Afghánistán (2).

Do roku 2007 se v ČR provádělo povinné očkování živou oslabenou perorální vakcínou (OPV), která obsahuje všechny tři antigenní typy viru, a to v jarních měsících roku.

Počátkem roku 2007 se do pravidelného

očkovacího kalendáře v České republice zavedlo očkování šestivalentní vakcínou, jejíž součástí je inaktivovaná parenterální forma vakcíny proti dětské přenosné obrně. Jako monovakcína se bude používat v rámci pravidelného přeočkování v 11. roce života pro děti narozené po 1. 1. 2007 a ve 13. roce života pro děti narozené v období od května 1993 do dubna 1996. Tato vakcína postupně nahradí používání vakcíny OPV, která se v současné době používá pro doočkování dětí narozených v roce 2006 (3).

Kazuistika

19měsíční holčička narozená 3. 8. 2005 navštívila 29. 3. 2007 v doprovodu otce naše pracoviště pro nejistou chůzi a motání.

Děvče je z dvojčat, těhotenství proběhlo bez komplikací, porod a poporodní adaptace byla normální. Nebyla dosud vážněji nemocná. Očkování probíhala doposud řádně a bez komplikací. V roce 2006 byla již podána jedna dávka živé vakcíny proti dětské přenosné obrně.

Při návštěvě našeho pracoviště udal otec

podání druhé dávky živé očkovací látky proti dětské přenosné obrně 14. 3. 2007, tj. 15 dnů před vyšetřením v naší ambulanci. V době očkování byla dívka zcela zdráva. 23. 3. 2007, tj. 9. den po očkování, si rodiče povšimli podivné chůze o široké bázi (popisovali jako kachní chůze), občas se holčička zamotala a asi jednou spadla. Jinak se chovala přiměřeně, hrála si, měla chuť k jídlu, na bolest nohou si nestěžovala, teplotu rodiče neměřili. V den návštěvy ordinace nastalo první den zlepšení stavu, tzn. šestý den od prvního nástupu obtíží.

Obvodní lékařka neuvažovala o možné souvislosti s očkováním, doporučila ortopedické vyšetření, které však nepomohlo k objasnění obtíží. Otec poté na základě vlastní úvahy konzultoval ještě naše pracoviště.

V ordinaci byla patrna pouze nejistá chůze o široké bázi s možným občasným zamotáním, ostatní klinická vyšetření byla normální. Vyšetřili jsme krevní obraz, protilátky proti poliovirům 1, 2, 3 a postupně byly odebrány tři vzorky stolice, které jsme odeslali do Státního zdravotního ústavu do Národní referenční laboratoře pro enteroviry k izolaci enterovirů.

Stav jsme pracovně uzavřeli jako únavový syndrom dolních končetin s možnou souvislostí s očkováním. Byly domluveny další kontroly v následujících dnech, při zhoršení stavu doporučeno vyšetření na neurologii. Při kontrole 30. 3. 2007 a následné kontrole 3. 4. 2007 se stav zlepšoval, chůze se upravila, další obtíže rodiče neudávali. Obtíže tedy dle rodičů a našich vyšetření trvaly zhruba 8–10 dnů.

Za šest týdnů po očkování byly odebrány opět protilátky proti poliiovirům a kvantitativní imunoglobuliny.

Dostupné laboratorní výsledky byly v mezích normy, pokus o izolaci enterovirů ze stolice negativní a virusneutralizační protilátky proti poliio dostatečné (viz tab. 1).

Tab. 1

Datum	VNT Polio 1	VNT Polio 2	VNT Polio 3
10. 4. 2007	1:64	1:32	1:16
30. 4. 2007	1:128	1:32	1:64

Doporučili jsme další očkování proti dětské přenosné obrně neživou vakcínou s časovým odstupem a zatím nepodávat živé očkovačké látky.

Diskuze

V posledních třech letech jsme zaznamenali několik málo případů obdobných reakcí, které byly s naším pracovištěm pouze telefonicky konzultovány. Jednalo se vesměs o obtíže typu únavy, kulhání a bolesti dolních končetin zhruba do 7 až 10 dnů po podání orální vakcíny proti dětské přenosné obrně. Je třeba zdůraznit, že u všech dětí včetně popisované pacientky se jednalo o podání druhé až čtvrté dávky vakcíny. Symptomy se upravily během několika málo dnů a konzultace proběhla vždy v době, kdy děti byly již zcela bez obtíží. Děti nebyly vyšetřeny neurologem či ortopedem, ojediněle byl proveden pokus o kultivaci viru ze stolice (s negativním nálezem), proběhlo základní vyšetření krevního

obrazu a protilátkové imunity, stanovení titru virusneutralizačních protilátek. Vždy jsme doporučili další očkování neživou vakcínou proti dětské přenosné obrně a prozatím vyčkat s podáním živých očkovačkových látek. Symptomy jsme zahrnuli pod termín únavový syndrom dolních končetin či únavový stav s dočasnou poruchou chůze.

Také naše pacientka nebyla nakonec vyšetřena neurologem vzhledem k rychlé úpravě stavu po návštěvě naší ambulance. Nástup obtíží byl v delším odstupu od očkování a celková doba trvání obtíží byla v porovnání s ostatními nemocnými poměrně dlouhá. V průběhu zmiňovaných šesti dnů však nedocházelo k žádnému zhoršování stavu. Z imunologického vyšetření bylo provedeno pouze vyšetření kvantitativních imunoglobulinů s normálním výsledkem, s ostatním imunologickým vyšetřením jsme se rozhodli zatím vyčkat.

Vyloučili jsme symptomy paralytické poliomyelitidy po aplikaci OPV vakcíny, která je velmi vzácná (zhruba 1 případ na 1 000 000 až 10 000 000 podaných dávek) (4). Objevuje se v odstupu 3–42 dnů po očkování nejčastěji u imunodeficientních dětí po prvé dávce vakcíny (5). Při klinickém vyšetření nacházíme obraz chabé parézy způsobené postižením periferní nervové tkáně buď vakcinálním virem, nebo virem, u kterého došlo při replikaci k mutaci a částečné reverzi do neurovirulentní formy (6).

Námi předkládané postvakcinační projevy jsou popisovány také v práci pražských autorů (5), se kterými jsme naše první případy konzultovali. V souhrnu údajů o přípravku (SPC) uváděny nejsou. Dle dostupných informací nejsou tyto reakce způsobeny „virovým“ zánětem periferního nervového systému u očkovaných jedinců. Pravděpodobným důvodem je vznik imunokomplexů při dobré imunitní odpovědi na opakované podání vakcíny. Terapeuticky stačí podat protizánětlivé léky a zajistit klidový režim dítěte (5).

Závěr

Hodnocení nežádoucích reakcí po očkování obecně je vždy velmi obtížné vzhledem k individualitě jedince a specifickým okolnostem provázejícím jednotlivá očkování. V tomto případě se rovněž nejedná o typickou reakci uváděnou např. v SPC. V případě reakce popisované a jí obdobných je žádoucí provést vyšetření krevního obrazu, základní imunologické vyšetření, vyšetření virusneutralizačních protilátek a pokusit se o izolaci viru ze stolice. K dalšímu očkování používáme neživou očkovačkou látku proti dětské přenosné obrně (5).

Počátkem roku 2007 se do pravidelného očkovacího kalendáře v ČR zavedla inaktivovaná parenterální forma vakcíny proti dětské přenosné obrně, proto je zde předpoklad, že se nadále s obdobnými reakcemi po očkování již nebudeme setkávat.

Literatura

- Havlík J, et al. Infekční nemoci. Praha: Galén; 2002.
- World health organization. Poliomyelitis. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs114/en/index.html>
- Ministerstvo zdravotnictví České republiky. Vyhláška č. 537/2006 Sb. ze dne 29. listopadu 2006 o očkování proti infekčním nemocem, § 20, 21; 2006.
- Petráš M. Očkování proti dětské přenosné obrně. Available from: http://www.vakciny.net/pravidelne_ockovani/OPV.htm
- Škovránková J, Komárek V, Haberlová J. Vedlejší reakce po očkování živou poliiovakcínou: chabost a myalgie dolních končetin. *Pediatric pro praxi*. 2005;1:33-4.
- Hidalgo S, García Erro M, Cisterna D, Freire MC. Paralytic poliomyelitis caused by a vaccine-derived polio virus in an antibody-deficient Argentinean child. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22(6.):570-1.

MUDr. Věra Pellantová, Ph.D.
Centrum očkování a cestovní medicíny,
Klinika infekčních nemocí
Fakultní nemocnice Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
Tel.: 495 832 220
E-mail: PellantovaV@lfhk.cuni.cz

Chikungunya v Evropě Epidemický výskyt v Itálii – srpen 2007

Chikungunya in Europe Epidemic occurrence in Italy, August 2007

prof. MUDr. Miroslav Šplíno, DrSc.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví UO Hradec Králové

Vakcinologie 2008;2:77-8.

Horečka Chikungunya (CHKN) je virové onemocnění přenášené na člověka komáry rodu *Aedes*. Původcem je alfavirus z čeledi *Togaviridae*. Virus je přenášen inokulací slin komára při bodnutí a sání krve, podobně jako je tomu u jiných závažných nemocí – malárie, West Nile virus aj. Infekce se vyskytuje v endemických oblastech Afriky, na ostrovech jihovýchodní Asie a na indickém subkontinentu. První případ byl popsán v Tanzanii v roce 1953; virus byl izolován z krve pacienta v průběhu „mírné formy epidemie“ dengue. Název horečky je odvozen od slova „kungunya“ z jazyka kmene Makonde v jihovýchodní Tanzanii a v severním Mosambiku a znamená „být zkroutěn bolestí“. Virus cirkuluje v endemických oblastech Afriky mezi nonhumánními primáty a moskyty rodu *Aedes species* (*Ae. aegypti*, *Ae. albopictus*, *Ae. africanus*). Komár *Aedes albopictus* pro svoji vysokou aktivitu v průběhu celého dne bývá označen jako „Asian tiger mosquito“. Člověk je mezihostitelem viru CHKN, mezilidský přenos zatím nebyl prokázán s výjimkou transfuze (1, 3, 6).

Inkubační doba CHKN je 2–12 dnů, obvykle 3–7 dnů. Pro onemocnění je charakteristická vysoká horečka, schvácenost, bolesti svalů a kloubů, přítomný je erytém, makulopapulózní exantém, zánět spojivek a světloplachost. V průběhu horečky se mohou vyskytnout četné hemoragické a neurologické komplikace. Vyskytují se i abortivní formy bez manifestace příznaku. Terapie je symptomatická, klinický průběh je většinou mírný až středně těžký. Onemocnění trvá od několika dnů do několika týdnů. Bolesti kloubů mohou přetrvávat několik týdnů až měsíců. Záleží na virulenci kmene CHKN, která je podmíněna genetickou výbavou (3, 7).

V roce 2000–2004 cirkuloval v Indii původní kmen s nižší virulencí Yawať,

kteřý byl v roce 2005–2007 vystřídán kmenem s vyšší virulencí ESCA, který původně cirkuloval v Africe (6, 7). Od roku 2005 proběhla rozsáhlá epidemiologická vzplanutí CHKN na ostrovech v Indickém oceánu a v Indii. Od února 2005 do dubna 2006 bylo hlášeno 255 000 nemocných na ostrově Réunion s 213 úmrtími, Mayotte 5834, Seychely 8818, Maurícius 6000, v Indii a Malajsii více jak 100 000 (1, 3, 6). Epidemie CHKN v letech 2005–2007 dosáhla v jihovýchodní Asii ohromného rozsahu. V jejím průběhu byla izolována řada kmenů virů CHKN, které dlouhodobě cirkulovaly především v Africe. Pracovníci Pasteurova ústavu provedli genetickou analýzu více než 127 kmenů izolovaných z oblasti Indického oceánu. Identita mezi jednotlivými kmeny dosáhla 99,9 % (bodové mutace).

Na ostrově Réunion v roce 2005 a 2006 nebyl nalezen komár *Aedes aegypti*. V té době se zde adaptoval komár *Aedes albopictus* a došlo k jeho kolonizaci na ostrovech jihovýchodní Asie. V prosinci 2007 pracovníci texaské univerzity prokázali, že vzplanutí epidemie CHKN na ostrově Réunion vyvolal virus CHKN po jednobodové mutaci genomu, po které došlo ke zvýšení virulence viru a k narůstání těžkých forem CHKN včetně stovek úmrtí. Podobná změna virulence byla dříve zaznamenána již v roce 1983 u kmene CHKN izolovaného v Africe, který vykázal schopnost infikovat vektor *Aedes albopictus* (6, 7).

Turistika Evropanů do endemických oblastí (2005–2006) vedla k nákaze infikovanými komáry a k importu CHKN do domovských zemí. V průběhu epidemie bylo v Evropě diagnostikováno nejvíce případů ve Francii (celkem 307), tomu odpovídaly i nejvyšší počty turistů z Francie, kteří vycestovali na ostrov Réunion. Autochtonní přenos ve Francii nebyl v té době prokázán.

Od poloviny roku 2006 Ministerstvo zdravotnictví ve Francii nařídilo povinné hlášení horečky. V té době Německo zaznamenalo 17 případů, Velká Británie 9, Belgie 12, ČR 3, Norsko 1 (1, 5).

Do roku 2007 se autochtonní přenos horečky v Evropě neprokázal, i když výskyt komára *Aedes albopictus* byl zaznamenán. V současné době výskyt komára *Aedes albopictus* je prokazován v celé řadě zemí Evropy: Belgie, Bosna a Hercegovina, Chorvatsko, Řecko, Holandsko, Srbsko a Černá Hora, Slovinsko, Španělsko a Švýcarsko, Francie, Itálie, Portugalsko a Albánie (1, 5).

Epidemie CHKN v Itálii (srpen 2007)

Možné rychlé rozšíření CHKN v evropských zemích potvrdilo vzplanutí CHKN v srpnu 2007 v provincii Ravenna, v oblasti Emilia-Romagna v severní Itálii. V oblasti byl zaznamenán vysoký počet „nejasných febrilních stavů“ ve dvou malých vesnicích Castiglione di Cervia a Castiglione di Ravenna, rozdělených řekou, kde bylo zaznamenáno v první fázi 197 případů. Další případy byly hlášeny z předměstí města Cesena a Cervia, ale nebyly v epidemiologické souvislosti s hlavním ohniskem výskytu (1, 2).

Referenční laboratoř v Římě vyslovila podezření na možnou arbovirovou infekci. V září na základě sérologického vyšetření a konfirmace PCR byla stanovena diagnóza horečky Chikungunya a potvrzeno 197 případů. V místě výskytu u odchycených komárů *Aedes albopictus* byl prokázán genom původce CHKN (4).

Indexovým případem byl pravděpodobně turista, který se vrátil z Indie (stát Kerale) 21. 6. 2007. V průběhu dalších dvou dnů se u něj projevil vysoká horečka spojená s výsevem exantému. K narůstání velkého počtu horečnatých stavů stejné

symptomatologie došlo v průběhu srpna a začátkem září. Vzniklá epidemie CHKN dosáhla svého vrcholu ve 3. srpnovém týdnu, poté epidemická křivka pozvolna klesala. Sporadické případy byly diagnostikovány i mimo postiženou oblast. Poslední výskyt byl zaznamenán 28. září v Rimini; v říjnu již nebylo hlášeno žádné onemocnění. Ke dni 22. 11. 2007 z celkového počtu 334 suspektních a pravděpodobných CHKN v epidemii bylo komplexně vyšetřeno 281 a z toho u 204 laboratorně PCR a HIT potvrzeno onemocnění.

Celkový klinický průběh CHKN byl mírný až středně těžký (vysoká horečka spojená s bolestmi kloubů a exantémem). Výsev exantému byl pozorován cca u 50% postižených. Bolesti drobných kloubů často dlouho přetrvávaly i po odeznění horeček a několik týdnů v rekonvalescenci. Bylo zaznamenáno jedno úmrtí 83letého muže s těžkým základním onemocněním.

Protiepidemická opatření

Aktivní surveillance „nejasných horeček“ byla nařízena orgánem veřejného zdraví u praktických lékařů a na emergentních příjmech (od 29. srpna) v celém regionu. Byl přerušen příjem dárců na transfuzních stanicích, dárcovství orgánů a tkání v celé provincii Ravenna. V postižené oblasti v rámci protiepidemických opatření bylo použito insekticidů a antilarválních přípravků v okolí do 100 metrů od bydliště nemocných, na veřejných i soukromých lokalitách. Aktivní surveillance vektoru *Aedes albopictus* v celé postižené oblasti probíhala již dříve od r. 2006 včetně opatření ke snížení množení komárů (likvidace nádob s vodou, použité pneumatiky, kontejnery a jiné možné drobné rezervoáry stojaté vody). Mimo hlavní oblast byla prokázána další čtyři malá ohniska v malých městech vzdálených 8–49 km od postižených vesnic. K nákaze došlo při návštěvě primárního ohniska, nebo v případě, že osoby s virem navštívili jiné místo.

Možná vysvětlení autochtonního přenosu CHKN

Předpokládá se souběh více faktorů:

- V Itálii byla hlavní příčinou vysoká denzita vektoru *Aedes albopictus* v době příchodu indexového případu (primární zdroj s vysokou viremíí)
- Dalším podpůrným faktorem byla délka

a způsob pobytu v zevním prostředí (vysoká agresivita komára)

V ČR byl první případ popsán u 43leté ženy po návratu z turistického pobytu na ostrově Mauricius v únoru 2006. Vzhledem k tomu, že může CHKN probíhat v mírné formě či symptomaticky, je nutno věnovat pozornost osobám vracějícím se z endemických oblastí (praktičtí lékaři a jiná zdravotnická zařízení). Při diferenciální diagnóze je nutno brát v úvahu i jiné arboviróvé horečky. Dle WHO a ECDC je epidemie CHKN prvním autochtonním přenosem horečky v Evropě (2, 5).

Doporučení pro cestovatele do rizikových oblastí

- Poskytnutí souhrnných informací všem osobám cestujícím do endemických oblastí
- Používání účinných repelentů v kombinaci s vhodným oděvem (aktivita komárů v průběhu celého dne)
- Po návratu z endemické oblasti při projevech horečky a bolestech kloubů do 5–12 dnů navštívit svého praktického lékaře

Po proběhlé epidemii zůstává řada otázek nezodpovězena

- Proč nedošlo k autochtonnímu šíření CHKN v zemích EU již dříve v roce 2005, 2006, když v této době se z ostrova Réunion vrátili desítky infikovaných osob?
- Byla epidemie CHKN v Itálii eradikována? Nebo se objeví znovu s nastávající sezonou při přežití infikovaných komárů *Aedes albopictus*?
- Jaká je pravděpodobnost, že v zemích EU, které jsou kolonizovány komárem *Aedes albopictus*, se mohou vyskytnout i jiné tropické nemoci, např. dengue a West Nile virus?

Cirkulující kmeny CHKN v Africe a jihovýchodní Asii

Na základě genetické analýzy lze rozdělit CHKN viry do 3 skupin:

- Cirkulující kmeny v západní Africe – tvoří jeden cluster
- Kmeny CHKN z východní a centrální Afriky, označují se jako ESCA
- Kmeny viru CHKN dříve v Indii (kmen Yawat)

CHKN a jiné tropické nemoci přenášené vektory byly dlouhodobě historicky ohraničené na tropické oblasti. Ale jak ukázal průběh epidemie v Itálii v roce 2007, mohou být přenesené při optimální přítomnosti vektorů do Evropy. Poslední epidemiologické údaje dokumentují mezinárodní význam možnosti šíření tropických nemocí i v oblastech, ve kterých se dříve nevyskytly. Příčiny: migrace populace, průběžné oteplování, kolonizace vektoru v nových oblastech a jiné důležité faktory pro globalizaci nemoci.

Z výše uvedených skutečností vyplývá důležitost surveillance *Aedes albopictus* a jiných vektorů, zajištění včasné diagnostiky a v budoucnu možné využití specifických antivirových preparátů, event. vakcinace.

Literatura

1. Chikungunya – Italy (Emilia Romagna). Eurosurveillance. 2007. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2007/070906.asp#>; <http://www.eurosurveillance.org/ew/2007/071122.asp#2>
2. Angelini R, Finarelli AC, Angelini P. An outbreak of chikungunya fever in the province of Ravenna, Italy. Eurosurveillance. 2007;12(9). Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2007/070906.asp>
3. Depoortere E, Coulombier D, on behalf of the ECDC et al. Chikungunya risk assessment for Europe: recommendations for action. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060511.asp>
4. Donoso Mantke O, Niedrig M, on behalf of the ENIVD members et al. Laboratory capacity for detection of chikungunya virus infections in Europe. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2007/070913.asp>
5. Kubíniová M, Kynčl J. Aktuálně k výskytu onemocnění Chikungunya. Zprávy CEM. SZÚ Praha. 2007;16(9):407-9.
6. Chikungunya – outbreak overview (VBSC: A1548A91AC4). Available from: <http://www.isid.org>
7. Chikungunya virus: genetic change (VBSC: A15380744CA). 2007. Available from: <http://www.promedmail.org>

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

Bulharské imunizační schéma Bulgarian Immunization Schedule

Vakcinologie 2008;2:79.

	DTP	IPV	HepB	MMR	DT	BCG	dT
Při porodu			X			X	
1 měsíc			X				
2 měsíce	X	X					
3 měsíce	X	X					
4 měsíce	X	X					
6 měsíců			X				
7 měsíců						X ²	
13 měsíců				X			
14 měsíců		X					
2 roky	X						
7 let		X			X	X ³	
11 let						X ³	
12 let				X			X
17 let						X ³	X ⁴

Tab. 1 Bulharské imunizační schéma platné k 23. lednu 2007

- 1 DTaP nebo DTwP
- 2 pouze pro děti bez jizvy po první dávce a Mantoux negativní (za použití PPD)
- 3 pouze pro Mantoux negativní (za použití PPD)
- 4 dT očkování doporučováno v 25 letech a každých 10 let poté

Historické změny:

Spalničky, parotitida, zarděnky (MMR):
 1969: V Bulharsku zavedena spalničková vakcína.
 1969–1971: Catch-up kampaň cílená na všechny děti ve věku 1 až 8 let bez spalniček v anamnéze.
 1972: Zavedení plošné vakcinace proti spalničkám.
 1972–1982: Rutinní očkování jednou dávkou spalničkové vakcíny v 10 či více měsících věku.
 1972: Zavedení monovalentní vakcíny proti příušnicím.
 1972–1981: Rutinní jednodávkové očkovací schéma s monovalentní vakcínou proti

příušnicím pro všechny děti ve věku 1 až 12 let.

1976 a 1981: Follow-up kampaně proti spalničkám pro 2–14leté a 2–6leté děti bez ohledu na jejich vakcinační status.

1982–1985: Očkování proti příušnicím dočasně přerušeno.

1983: Plošné očkování proti spalničkám 2 dávkami vakcíny.

1983–1992: Rutinní očkování proti spalničkám 2 dávkami vakcíny – 1. dávka ve 12 měsících věku a 2. dávka ve 24 měsících věku.

1986–1992: Rutinní imunizace jednou dávkou monovalentní vakcíny proti příušnicím u dětí ve věku 1 až 12 let.

1988: Představení monovalentní vakcíny proti zarděnkám.

1988: Selektivní vakcinační program pro dívky ve věku 16–18 let v několika okresech.

1989–1991: Rutinní očkování 13–15letých dívek jednou dávkou monovalentní vakcíny proti zarděnkám.

1992–2000: Rutinní očkování 12letých dívek monovalentní vakcínou proti zarděnkám.

1993: Zavedena kombinovaná MMR vakcína.

1993: Zavedení MMR vakcíny do národního očkovacího kalendáře s dávkou ve 13 měsících u chlapců i dívek.

1993–2000: Rutinní imunizace dvěma dávkami – 1. dávka MMR ve 13 měsících a 2. dávka monovalentní vakcíny proti spalničkám ve 12 letech věku.

2001–2002: Zavedení MMR vakcíny do národního očkovacího kalendáře pro 2. dávku ve 12 měsících věku.

Od 2002: Rutinní dvoudávkové imunizační schéma s MMR – 1. dávka MMR ve 13 měsících a 2. dávka MMR ve 12 letech.

Tento sumární přehled je národním očkovacím kalendářem Bulharska na základě „Vyhlášky č. 2 pro druhy očkování v Republice Bulharsko a limity pro jeho provedení“, vydané v roce 2000 bulharským Ministerstvem zdravotnictví.

Zdroj: www.euvac.net

MUDr. Pavel Kosina

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

Vakcinologie 2008;2:80.

Dotaz 1: 11leté dítě mělo těžší úraz po pádu ze stromu a v rámci chirurgického ošetření byla podána 1 dávka očkování proti tetanu (v době ošetření rodiče zřejmě nebyli schopni doložit, že je řádně očkováno). Nyní je mu 14 let – má být přeočkováno podle pravidelného očkovacího kalendáře proti tetanu?

Odpověď: Jestliže v době úrazu bylo v minulosti skutečně podáno celkem 5 dávek vakcíny proti tetanu, jak vychází z pravidelného očkovacího kalendáře (s podáním poslední dávky okolo 5. roku života), očkování na chirurgické ambulanci nebylo indikováno, neboť u dětí do 15 let se uznává očkování jako vysoce účinné i v případě těžkých úrazů. Očkovací látka proti tetanu je vysoce imunogenní ve všech u nás registrovaných vakcínách a v některých evropských i zámořských státech jsou intervaly mezi jednotlivými přeočkováními i více než 20 let. I z těchto důvodů byl i v naší zemi prodloužen interval přeočkování u osob mladších 60 let s normálním stavem imunity až na 15 let. Proto tedy toto očkování ve 14 letech neprovádějte – další dávka stačí za 10–15 let od posledního podání. V neposlední řadě je třeba vysvětlit rodičům, že příliš časté přeočkování naopak může vést k vystupňované imunitní odpovědi na podkladě imunokomplexové reakce s rozvojem celkové nebo místní nežádoucí reakce.

Dotaz 2: Ve své ambulanci mám registrované dítě, které nebylo v útlém věku očkováno proti dráždivému kašli z důvodu nespecifických, resp. neobjasněných poruch psychomotorického vývoje. Epileptické projevy nikdy nemělo a od zahájení školní docházky je již vyřazeno z neurologického sledování. Matka má obavy z event. onemocnění touto chorobou – jsou její obavy opodstatněné a je možné dítě, kterému je nyní 13 let, nějakým způsobem doočkovat?

Odpověď: Očkování proti černému, resp. dráždivému kašli bylo skutečně v éře celobuněčné pertusové vakcíny zamítáno

u mnoha dětí – i u těch, kde bylo vyřazení z vakcinace přinejmenším diskutabilní. Pertusi se do dnešní doby nepodařilo vymýtit – naopak počet onemocnění má spíše vzestupnou tendenci především u kojenců do 3 měsíců věku a školních dětí. Částečně je to způsobeno poklesem protektivity po očkování, která se v našem státě provádí naposledy cca v 5 letech života. Děti s více než 10letým odstupem po očkování mají nízkou nebo nulovou hladinu protilátek a mohou mít tzv. mitigovaný průběh pertuse a jsou pak zdrojem pro své spolužáky a pro kojence před zahájenou vakcinací. Obdobná situace se projevila i v jiných státech, a proto byly vyvinuty vakcíny s redukováným množstvím pertusových antigenů určené k očkování starších dětí (ADACEL, BOOSTRIX), neboť běžné kombinované dětské vakcíny proti pertusi nejsou pro děti starší šesti let vhodné. V některých evropských státech a zámoří jsou již obě tyto vakcíny obsahující zároveň difterickou i tetanickou složku dostupné a přeočkování starších dětí je tam doporučováno. U nás byla v nedávné době zaregistrována vakcína BOOSTRIX, která bude jistě v brzké době na trhu dostupná. Vakcína ale není hrazena z veřejného zdravotního pojištění a v tomto případě byste ve 14 letech již nepodávala samostatnou vakcínu proti tetanu, aby nedošlo k nadměrné imunizaci proti tetanu.

Dotaz 3: 4měsíční dítě prodělalo v novorozeneckém věku podle závěrečné zprávy z fakultní nemocnice purulentní streptokokovou meningitidu se sepsí. Psychomotorický vývoj se zdá zcela normální, matka má zájem o očkování proti pneumokoku, kdy je nejdříve možné očkovat?

Odpověď: Obecné doporučení pro očkování po prodělaných hnisavých meningitidách je dodržet odstup cca 3 měsíce pro očkování neživými vakcínami, v indikovaných případech i dříve – očkování je tedy možné zahájit. Navíc dítě splňuje indikační kritéria dle přílohy vyhlášky 537/2006 Sb. pro poskytnutí konjugované pneumokokové vakcíny (PREVENAR) zdarma. Vakcínu je možno vyžádat na spádovém zdravotním ústavu, event. se domluvit s příslušnou očkovací ambulancí při příjmu do infekčního oddělení nebo klinice (bývají obvykle součástí těchto pracovišť) se zajištěním očkování v rámci dispenzarizace po prodělané neuroinfekci.



ČASOPIS VAKCINOLOGIE

POKYNY PRO AUTORY

Instructions for authors

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

Vakcinologie 2008;2:81-2.

Časopis přijímá příspěvky do těchto rubrik:

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

Náležitosti rukopisu:

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

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

Titulní strana:

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

Souhrn:

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

Klíčová slova:

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

Text publikace:

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

Obrazová dokumentace:

Je možno zaslat e-mailem v elektronické podobě:

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

Etické aspekty:

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

Statistika:

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

Seznam literatury:

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

Příklady správných forem citací:

- Článek v seriálových publikacích:**

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

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

- Tištěná monografická publikace:**

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

- Kapitola v monografické publikaci:**

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

- Článek v elektronické seriálové publikaci:**

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

Zasílání rukopisů:

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

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

Recenzní řízení:

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

Průběh recenzního řízení:

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

Potvrzení o přijetí k tisku:

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

KONJUGOVANÉ VAKCÍNY
POSKYTUJÍ ÚČINNOU OCHRANU PŘED INFEKČÍ
NEISSERIA MENINGITIDIS C



NeisVac-C



OCHRÁNÍ

! děti ! dospívající ! dospělé

PŘEDNOSTI VAKCÍNY

! účinná u dětí od 2 měsíců věku
! dlouholetá ochrana ! jednoduchá
aplikace z předplněných stříkaček



MENINGOKOK C MŮŽE ZPŮSOBIT ŽIVOT OHROŽUJÍCÍ ONEMOCNĚNÍ

ZKRÁCENÉ INFORMACE O PŘÍPRAVKU **Název přípravku:** NeisVac-C, injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Konjugovaná adsorbovaná polysacharidová vakcína proti infekci vyvolané meningokoky séro skupiny C. **Složení:** Neisseria meningitidis C polysacharidum (stírpe CT1) 10 µg, konjugováno s tetani anatoxinum (10–20 µg), adsorbováno na aluminii hydroxidum (0,5 mg Al³⁺), pomocné látky: chlorid sodný, voda na injekci. **Indikace:** Aktivní imunizace dětí od 2 měsíců věku, adolescentů a dospělých k prevenci invazivního onemocnění vyvolaného Neisseria meningitidis séro skupiny C. **Dávkování:** Kojencům od 2 měsíců věku do 12 měsíců by měly být aplikovány 2 dávky po 0,5 ml s minimálním intervalem dva měsíce mezi dávkami. Dětem od 1 roku věku, adolescentům a dospělým se aplikuje 1 dávka 0,5 ml. **Přeočkování:** U kojenců se doporučuje přeočkování po dokončení základního očkování. Potřeba revakcinace u osob očkových jednou dávkou (tj. starších 12 měsíců při první imunizaci) nebyla dosud stanovena. **Způsob podání:** Přípravek NeisVac-C je určen k intramuskulární aplikaci, nejlépe do anterolaterální oblasti stehna u kojenců a do oblasti musculus deltoideus u starších dětí, adolescentů a dospělých. U dětí ve věku 12–24 měsíců může být vakcína aplikována do oblasti musculus deltoideus nebo do anterolaterální oblasti stehna. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na kteroukoliv složku vakcíny včetně tetanického toxoidu. Stejně jako u jiných vakcín je třeba odložit podání přípravku NeisVac-C u osob s akutním závažným horečnatým onemocněním. **Upozornění:** Pro případ zřídka se vyskytující anafylaktické reakce je třeba mít k dispozici příslušnou léčbu k okamžitému použití. Z tohoto důvodu by měla očkována osoba zůstat po dostatečně dlouhou dobu po očkování pod dohledem. NeisVac-C nesmí být za žádných okolností aplikován intravenózně. Pacientům s trombocytopenií nebo jakoukoliv poruchou koagulace je třeba vakcínu aplikovat se zvýšenou opatrností. U osob s nedostatečnou tvorbou protilátek nemusí tato vakcína indukovat ochranou hladinu protilátek po očkování. Imunizace touto vakcínou nenahrazuje rutinní imunizaci proti tetanu. Vakcína NeisVac-C poskytuje ochranu pouze proti Neisseria meningitidis séro skupiny C a nemusí zcela zabránit vzniku onemocnění vyvolaného meningokoky séro skupiny C. **Interakce:** Přípravek NeisVac-C nesmí být mísen s jinými vakcínami ve stejné stříkačce. Pokud se podává více vakcín současně, musí být zvolena různá místa vpichu. **Nežádoucí účinky:** U vakcíny NeisVac-C byly nejčastěji pozorovány tyto nežádoucí účinky: reakce v místě vpichu, bolest hlavy, bolest paže u starších dětí, pláč a podrážděnost u kojenců a batolat, spavost/somnolence/zhoršený spánek u kojenců a batolat, zvracení/nauzea/průjem u kojenců a dětí, ztráta chuti k jídlu u kojenců. **Podrobně viz SPC. Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě 2°C až 8°C (v chladničce). Nezmrazujte. V průběhu vyznačené doby použitelnosti může být přípravek uchováván při pokojové teplotě po samostatné období nepřesahující 9 měsíců. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Baxter AG, Industriestrasse 67, A-1221 Viedeň, Rakousko. **Registrační číslo:** 59/308/02-C. **Datum revize textu:** 25. 7. 2007. **Úplný text SPC najdete na:** www.baxter.cz

Výdej humánního léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Vakcína není hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Vakcínu aplikuje lékař. Čtěte pozorně příbalový leták.

BEZPLATNÉ LINKY: 800 331 170, 800 202 0100

Baxter Czech, spol. s r. o. | Opletalova 55, 110 00 Praha 1

Tel.: 225 774 111 fax: 225 77 42 50 www.baxter.cz

Evidenční číslo: 2007059

Baxter
BioScience



Byl jsem 2 týdny v nemocnici na infekčním oddělení,
teď **MUSÍM** ještě chodit na odběry krve,
NESMÍM do školky, chodit na plavání,
hrát s klukama fotbal, ach jo...
A to jsem si myl ruce, jak máma říkala.



Mýt si ruce nestačí!

Jediná účinná ochrana před žloutenkou typu A je očkování.^{1,2}

HavrixTM
Vakcína proti hepatitidě A

20% SLEVA
platí od 1. 3. do 31. 5. 2008

HV01020208

Zkrácená informace o přípravku

NÁZEV PŘÍPRAVKU: HavrixTM 720 Junior monodose, HavrixTM 1440. **KLINICKÉ ÚDAJE: Složení:** Havrix je standardisovaný, aby se zabezpečil minimální obsah virového antigenu 1440 ELISA jednotek (EL.U.) v dávce 1 ml pro HavrixTM 1440 a 720 EL.U. virového antigenu v dávce 0,5 ml pro HavrixTM 720 Junior monodose. Havrix je vakcína proti hepatitidě A obsahující purifikovanou sterilní suspenzi formaldehydem inaktivovaného viru hepatitidy A. **Indikace:** Vakcína HavrixTM 720 Junior monodose, HavrixTM 1440 je určena pro aktivní imunizaci proti infekci virem hepatitidy A (HAV) – HavrixTM 720 Junior monodose pro věk 1–15 let, HavrixTM 1440 od 16 let. Vakcína je určena zvláště těm, kteří jsou vystaveni zvýšenému riziku nákazy nebo přenosu viru. Vakcína je indikována k použití i v případech, kdy je nutné zvládnout epidemii hepatitidy A. **Dávkování a způsob podání:** K primární imunizaci se intramuskulárně podává jedna dávka vakcíny HavrixTM 720 Junior monodose nebo HavrixTM 1440. Ta vyvolá tvorbu anti-HAV protilátek, které stačí na ochranu proti hepatitidě A na dobu nejméně jednoho roku. K zabezpečení dlouhodobé ochrany (nejméně na dobu 10 let) se doporučuje podat posilovací dávku, a to kdykoli v době od 6 do 12 měsíců po první dávce. Vakcína HavrixTM 720 Junior monodose, HavrixTM 1440 je určena pro intramuskulární aplikaci. Měla by se podat do deltoidní oblasti. Vakcína se v žádném případě nesmí podávat intravenózně! Vakcína se nemá podávat do gluteální oblasti, subkutánně ani intradermálně, protože v tomto případě nemusí vzniknout optimální imunitní odpověď. **Kontraindikace:** Vakcína nesmí být aplikována osobám se známou přecitlivělostí na kteroukoliv složku vakcíny nebo jedincům, u nichž se po předchozím očkování touto vakcínou projevil známky přecitlivělosti. Podobně jako u jiných vakcín i aplikace této vakcíny musí být odložena u osob trpících vážným akutním horečnatým onemocněním. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Stejně jako u každého jiného očkování musí být i při aplikaci

kteřkoli vakcíny Havrix pro případ rozvoje anafylaxe okamžitě k dispozici odpovídající medikace (například adrenalin) a lékařská péče. Vzhledem k délce inkubační doby hepatitidy A je možné, že očkovávaná osoba by mohla být v průběhu vakcinace již virem hepatitidy A infikována. V takových případech není známo, chrání-li vakcína proti infekci. U hemodialyzovaných pacientů a u osob s poškozeným imunitním systémem se po jedné dávce nemusí docílit odpovídajícího titru anti-HAV protilátek. U těchto pacientů může být vhodná aplikace další dávky vakcíny HavrixTM 720 Junior monodose ani HavrixTM 1440 nezajišťuje ochranu proti infekcím, které jsou způsobeny virem hepatitidy B, C a E, ani proti ostatním patogenům způsobujícím infekce jater. Vakcína může být podána HIV pozitivním osobám. Pacientům s trombocytopenií nebo poruchami krvetvornosti se musí vakcína podávat opatrně, neboť u nich po intramuskulární aplikaci může dojít ke krvácení. V případě, že ke krvácení došlo, má být přiložen na dobu nejméně 2 minut tlakový obvaz bez škrtidla. Vakcína obsahuje stopová množství formaldehydu a neomycinu. Tyto látky mohou u citlivých osob vyvolat alergickou reakci. **Interakce:** Současné podání vakcíny Havrix s imunoglobuliny neovlivňuje poměr sérokonverze vůči Havrixu. Může však dojít ke snížení titru protilátek. Předběžné údaje týkající se současného podávání vakcíny Havrix s rekombinantní vakcínou proti hepatitidě B naznačují, že nedochází k vzájemné interferenci v imunitní odpovědi. Pokud je nutná současná vakcinace s jinými vakcínami, musí se různé přípravky aplikovat do různých míst. **Těhotenství a kojení:** Odpovídající údaje o používání vakcíny v průběhu těhotenství u žen ani odpovídající reprodukční studie prováděné na zvířatech dosud nejsou k dispozici. I když lze předpokládat, že riziko vakcinace je, podobně jako u všech inaktivovaných vakcín, pro plod zanedbatelné, má se v době těhotenství tímto přípravkem očkovat jen v případě nutnosti. Dosud nejsou k dispozici ani odpovídající údaje o používání vakcíny u kojících žen, ani odpovídající reprodukční studie prováděné na zvířatech. I když se předpokládá, že riziko vakcinace

je pro kojence zanedbatelné, má se v době kojení touto vakcínou očkovat jen v případě nutnosti. **Nežádoucí účinky:** Nežádoucí účinky jsou zpravidla mírné a vyskytují se během prvních dnů po očkování. Nejčastěji se vyskytuje mírná a přechodná bolestivost, zarudnutí a zatvrdnutí v místě vpichu. Méně často se vyskytují celkové nežádoucí účinky, které však nemusí být spojeny s očkováním. Patří sem bolest hlavy, horečka, nevolnost, únava, nauzea, průjem, snížená chuť k jídlu a vyrážka. Velmi vzácně se vyskytuje artralgie, myalgie, křečové stavy a alergické reakce včetně anafylaktoidních reakcí. **FARMACEUTICKÉ ÚDAJE: Inkompatibility:** Vakcína Havrix nesmí být smíchána s jinými vakcínami ani s imunoglobuliny v těže injekční stříkačce. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Vakcína musí být uchovávána při teplotě od +2 do +8 °C. Pokud vakcína zmrzne, musí být znehodnocena. Havrix je bílá opalescentní suspenze. Během uchování se může vytvořit jemná bílá usazenina s bezbarvým supernatantem. Před aplikací vakcíny je nutné obsah lahviček nebo stříkaček protřepat. Před použitím musí být vakcína vizuálně zkontrolována na přítomnost cizorodých částic a na vzhled. Jestliže vakcína nevyhovuje, je nutné ji vyřadit. **Druh obalu a velikost balení:** HavrixTM 720 Junior monodose 1 x 0,5 ml v předplněné stříkačce, HavrixTM 1440 1 x 1 ml v předplněné injekční stříkačce. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** HavrixTM 720 Junior monodose 59/690/96-C, HavrixTM 1440 59/691/96-C. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE:** 13. 11. 1996 / 7. 11. 2001. **DATUM REVIZE TEXTU:** 8. 8. 2007. Přípravek je vydáván na lékařský předpis a není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci o přípravku najdete v Souhrnu informací pro předepisování nebo se obraťte na zastoupení společnosti GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444, www.vakciny.cz, www.gsk.cz Verze SPC je platná ke dni vydání materiálu (28. 2. 2008).

Reference: 1. Anthony E. Fiore. Hepatitis A Transmitted by Food. CID 2004; 38: 705–15. 2. CDC. Hepatitis A Fact Sheet.

gsk GlaxoSmithKline

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

www.vakciny.cz