

## Z OBSAHU

### ■ HUMÁNNÍ PTAČÍ CHŘIPKA - MOLEKULÁRNÍ EPIDEMIOLOGIE A EVOLUCE A H5N1 V LETECH 1997 – 2012

V minulém desetiletí jsme zaznamenali lidské infekce vyvolané vysoce patogenním (HPAI) A virem ptačí chřipky H5N1 spojené s těžkým průběhem a často fatálním koncem.

V květnu a následně v listopadu a prosinci 1997 vypukla epizootie ptačí chřipky A H5N1 u kuřat na farmách v Hong Kongu (New Territories).

### ■ SOUČASNÝ POHLED NA ÚČINNOST PNEUMOKOKOVÝCH KONJUGOVANÝCH VAKCÍN PROTI PNEUMOKOKOVÝM ONEMOCNĚNÍM

Pneumokokové konjugované vakcíny vykazují vysokou účinnost v prevenci invazivních pneumokokových onemocnění. Data z surveillancie systémů dokládají rychlé snižování incidence pneumokokových onemocnění vyvolaných vakcinačními sérotypy, ale i náhradu sérotypy, které vakcíny nepokrývají.

### ■ NÁRODNÝ IMUNIZAČNÝ PROGRAM SLOVENSKEJ REPUBLIKY

Imunizácia predstavuje jedno z najvýznamnejších preventívnych opatrení v boji proti prenosným ochoreniam, ktorých medicínsky a spoločenský význam je daný nielen vysokým, neraz i epidemickým výskytom, ale aj závažnými zdravotníckymi následkami, ktoré znižujú kvalitu života a ovplyvňujú sociálne istoty chorého jedinca i jeho okolia.

### ■ VYSKYTUJE SE U NÁS PERTUSE? KAZUISTIKY NEOČKOVANÝCH DĚTÍ

Pertuse - dávivý černý kašel, je vysoce nakažlivé bakteriální onemocnění respiračního traktu, vyvolané ve většině případů bakterií *Bordetella pertussis*. K nejrizikovějším skupinám pro toto onemocnění patří novorozenci, kojenci a imunokompromitovaní jedinci.

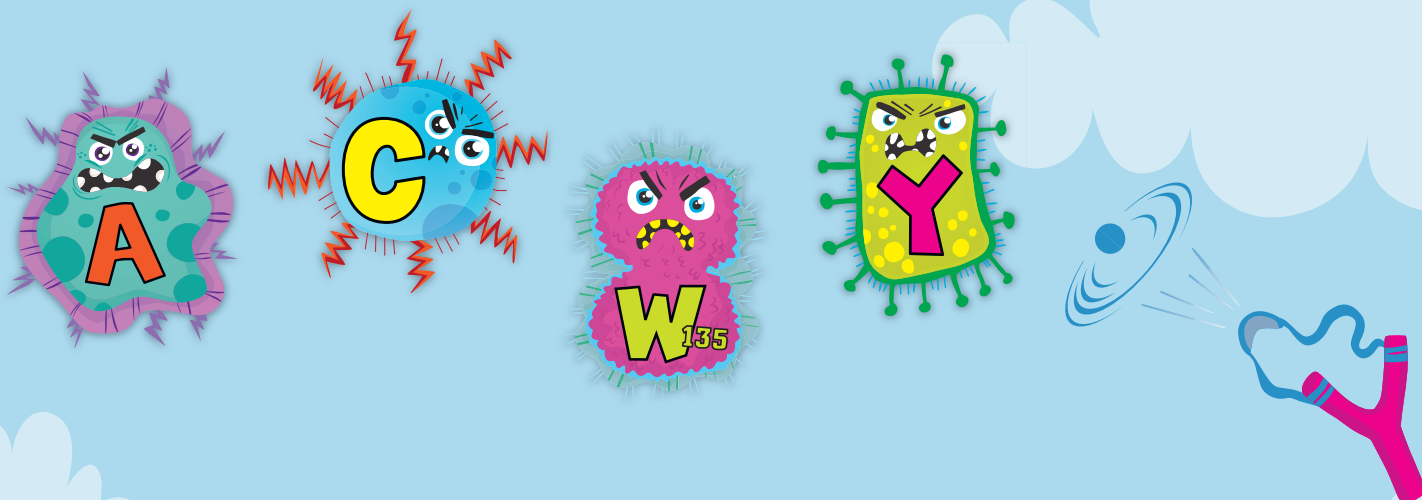
#### INDEXED IN:

Embase  
Scopus



# Nimenrix™

Konjugovaná vakcína proti meningokokům skupin A, C, W<sub>135</sub> a Y



**Nabídněte ochranu dětí již od 12 měsíců věku  
proti invazivním meningokokovým onemocněním<sup>1</sup>**

**Nimenrix™ je jako první a jediná konjugovaná vakcína  
proti séro skupinám A, C, W<sub>135</sub> a Y schválená v Evropě  
pro použití již od 12 měsíců věku<sup>1,2</sup>**

## Zkrácená informace o léčivém přípravku Nimenrix™

**Nimenrix™** prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem v předplněné injekční stříkačce. Konjugovaná vakcína proti meningokokům skupin A, C, W-135 a Y. **Složení:** Po rekonstituci 1 dávka (0,5 ml) obsahuje: *Neisseria meningitidis* A polysacharidum 5 µg, *Neisseria meningitidis* C polysacharidum 5 µg, *Neisseria meningitidis* W-135 polysacharidum 5 µg, *Neisseria meningitidis* Y polysacharidum 5 µg. Antigeny konjugovány na proteinový nosič tetanický toxoid 44 µg. **Terapeutické indikace:** Nimenrix™ je indikován k aktivní imunizaci osob od 12 měsíců věku a starších proti invazivnímu meningokokovému onemocnění způsobenému *Neisseria meningitidis* skupiny A, C, W-135 a Y. **Dávkování a způsob podání:** Nimenrix se má podávat v souladu s dostupnými oficiálními doporučeními. Základní očkování: K imunizaci se používá jedna dávka 0,5 ml rekonstituované vakcíny. **Předočkování:** Nimenrix™ lze podat jako druhou (booster) dávku subjektům, které byly dříve očkovány obyčejnou polysacharidovou meningokokovou vakcínou. Nutnost podání druhé dávky u osob primárně očkovanych vakcínou Nimenrix™ nebyla dosud stanovena. **Bezpečnost a účinnost vakcíny Nimenrix™ u dětí mladších 12 měsíců** nebyla dosud stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje týkající se osob ve věku > 55 let. Imunizace se provádí pouze intramuskulární injekcí, nejlépe do deltového svalu. U dětí ve věku 12 až 23 měsíců lze vakcínu rovněž aplikovat do anterolaterální strany stehna. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Nimenrix™ se nesmí za žádných okolností podávat intravaskulárně, intradermálně ani subkutánně. Podle zásad správné klinické praxe předchází očkování zhodnocení anamnézy (zejména s ohledem na předchozí očkování a možný výskyt nežádoucích účinků) a klinické vyšetření. Pro případ vzácné anafylaktické reakce po podání vakcíny musí být vždy k dispozici příslušná lékařská péče a dohled. Očkování vakcínou Nimenrix™ je třeba odložit u osob trpících závažným akutním horečnatým onemocněním. Lehká infekce, jako je např. nachlazení, by neměla být důvodem k odložení očkování. Během jakéhokoliv očkování, nebo dokonce před ním, může dojít zejména u dospívajících v důsledku psychogenní reakce na injekční jehlu k synkopě (mdlobě). Je důležité přijmout příslušná opatření, aby při mdlobách nedošlo k poranění. Nimenrix™ je třeba podávat s opatrností osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou krevní srážlivosti, protože po intramuskulární aplikaci může dojít u těchto osob ke krvácení. Nimenrix™ poskytuje ochranu pouze proti *Neisseria meningitidis* skupiny A, C, W-135 a Y. Tato vakcína nechrání proti žádným jiným skupinám *Neisseria meningitidis*. K vyvolání protektivní imunitní odpovědi nemusí dojít u všech očkovanych osob. Lze očekávat, že u pacientů léčených imunosupresivy nebo u pacientů s imunodeficiencí nemusí dojít k vyvolání odpovídající imunitní odpovědi. Ačkoli po očkování vakcínou Nimenrix™ bylo pozorováno zvýšení koncentrace protilátek proti tetanickému toxoidu (TT), přípravek Nimenrix™ nenahrazuje očkování proti tetanu. Podávání vakcíny Nimenrix™ společně s vakcínou obsahující TT, nebo jeden měsíc před jejím podáním během druhého roku života nemělo vliv na odpověď na TT ani významně neovlivnilo bezpečnost. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Nimenrix™ lze podávat společně s jakoukoli z následujících očkovacích látek: vakcíny proti hepatitidě A (HAV) a hepatitidě B (HBV), vakcína proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (MMRV), vakcína proti spalničkám, příušnicím a planým neštovicím (MMRV), desetiřaditinná pneumokoková konjugovaná vakcína nebo neadijuvovaná vakcína proti sezónní chřipce. Nimenrix™ lze rovněž podávat společně s kombinovanými vakcínami proti záškrtu, tetanu a černému kašli (acelulární pertuse) během druhého roku života, včetně kombinace vakcín DTap s vakcínou proti hepatitidě B, dětské obrně (inaktivovaná vakcína) nebo *Haemophilus influenzae* typu b, jako je vakcína DTap-HBV-IPV/Hib. Kdykoli je to možné, mají se vakcína Nimenrix™ a vakcína obsahující TT, jako je např. vakcína DTap-HBV-IPV/Hib, podávat společně, nebo je třeba přípravek Nimenrix™ podat alespoň jeden měsíc před podáním vakcíny obsahující TT. Pokud se vakcína Nimenrix™ podává spolu s jinou injekční vakcínou, je třeba vakcíny aplikovat do různých míst. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nimenrix™ by se měl v těhotenství a při kojení použít pouze pokud možné výhody převáží možná rizika. Studie se zvířaty nenaznačují na přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na fertilitu. **Nežádoucí účinky:** Ve všech věkových skupinách byly nejčastěji hlášenými lokálními nežádoucími účinky po očkování bolest, zarudnutí a otok. Ve věkových skupinách 12 – 23 měsíců a 2 – 5 let byly nejčastěji hlášené celkové nežádoucí účinky po očkování podrážděnost, spavost, ztráta chuti k jídlu a horečka. Ve věkových skupinách 6 – 10, 11 – 17 a ≥ 18 let byly nejčastěji hlášené celkové nežádoucí účinky po očkování bolest hlavy, únava, gastrointestinální příznaky a horečka. Dalšími hlášenými nežádoucími účinky byly nespavost, pláč, hypestezie, závrať, svědění, vyrážka, myalgie, bolest končetin, malátnost, hematom v místě vpichu injekce, reakce v místě vpichu injekce (včetně indurace, svědění, zteplání a necitlivosti). **Doba použitelnosti:** 3 roky. Po rekonstituci musí být vakcína použita okamžitě. Chemická a fyzikální stabilita byla nicméně po rekonstituci prokázána po dobu 24 hodin při teplotě do 30 °C. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Druh obalu a velikost balení:** Prášek v injekční lahvičce (sklo typu I) se zátkou (butylová pryž) a rozpouštědlo v předplněné injekční stříkačce se zátkou (butylová pryž). Velikost balení 1 a 10, s jehlami nebo bez jehel. Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **Registrační číslo(a):** EU/1/12/767/001-004. **Datum první registrace:** 20. 4. 2012. **Datum revize textu:** 20. 4. 2012. Verze SPC platná ke dni 13. 9. 2012. Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci pro předepisování najdete v Souhrnu údajů o přípravku nebo se obraťte na adresu společnosti: GlaxoSmithKline s.r.o., Praha 4, www.gsk.cz. Případné nežádoucí účinky nám prosím nahláste na cz.safety@gsk.com.

NOVINKA



## Vakcinologie

### Vaccinology

Ročník (Volume) 6, 2012, číslo (Number) 4

#### Šéfredaktor (Editor-in-Chief)

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

#### Redakční rada (Editorial Board)

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

#### International Editorial Board Members

Prof. Zsófia Mészner, M.D.  
Národní ústav dětského zdraví, Budapešť, Maďarsko  
Prof. Vytautas Usonis, M.D.  
Universita Vilnius, Vilnius, Litva

#### Vydavatel (Publisher)

Medakta, s.r.o., Veleslavínská 48/39  
162 00 Praha 6  
www.medakta.cz

#### Periodicita (Periodical)

Čtvrtletník (Quarterly)

#### Korektury (Copy Editor)

Pavčina Špačková  
www.korektury.org

#### Grafická úprava (DTP)

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

#### Adresa redakce a obchodního oddělení

(Editorial Office and Advertising)  
Medakta, s.r.o., Ke Dvoru 777/4  
160 00 Praha 6  
www.medakta.cz, www.vakcinologieaktualne.cz  
Mgr. Veronika Črepová, crepova@medakta.cz,  
tel.: 774 557 416

#### Tisk (Printed by)

Durabo

#### Distribuce (Distributed by)

Česká pošta, s.p.  
Praktickým lékařům, pediatrům a dalším  
odborníkům zabývajícím se očkováním zdarma  
Roční předplatné je 320 Kč + 14 % 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 15. 10. 2012.

Časopis je indexován v Embase a Scopus.

Časopis je excerpován v Bibliographia Medica  
Čechoslovaca.

Časopis je zařazen Radou pro výzkum, vývoj  
a inovace vlády ČR na Seznam recenzovaných  
neimpaktovaných periodik vydávaných v České  
republice.

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory  
autorů jednotlivých článků.

Současně si redakce vyhrazuje právo na drobné  
stylistické úpravy článků.

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým  
souhlasem redakce.

Vážení čtenáři, kolegové a kolegyně,

Právě skončily VIII. Hradecké vakcinologické dny. První dojmy jsou velmi pozitivní a potvrzují se, že největší devízou této konference je dostatečný prostor na diskuzi, kdy je možno detailně rozebrat řadu problémů i z praktického hlediska. I nadále chceme tento model rozvíjet a zároveň pokrývat celé spektrum aktuálních problémů české i světové vakcinologie. V letošním roce je možné konstatovat, že prakticky všechna odborná sdělení měla velmi vysokou úroveň. Někdy lze však v různých sděleních vysledovat rozdílná doporučení, a to je oblast, kdy naše odborná společnost musí hledat případný společný konsenzus. Dostatečný prostor byl věnován i odpíračům očkování a aktivitám antivakcinologů. Bohatou diskuzi spustila i obě mezinárodní sdělení, kdy bylo možno vyslechnout řadu argumentů obou táborů hodnotících účinnost konkurenčních pneumokokových konjugovaných vakcín.

Hned v následujícím týdnu byla připravena tisková konference o proočkování proti chřipce. Proběhla pod oficiální záštitou ministerstva zdravotnictví a za přímé účasti pana ministra Leoše Hegera. Dopad byl vesměs velice pozitivní. Jedinou výjimkou byl přístup České televize, která vytvořila až neuvěřitelný prostor velmi vyhraněné odpůrkyni očkování paní „MUDr.“ Elekové. Paní doktorka negovala zcela zásadně nejen očkování proti chřipce, ale očkování obecně. Očkování v jejím pojetí je škodlivé a oslabuje imunitní systém. Je to další příklad, jak je možno pomocí údajů vytržených z kontextu a díky Cochrane Reviews o chřipce vytvořit naprosto dekadentně negativistický náhled a pokoušet se ovlivňovat masy diváků. Tyto pseudovědecké a konspirační teorie musíme všichni zásadním způsobem vyvracet.

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

# STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

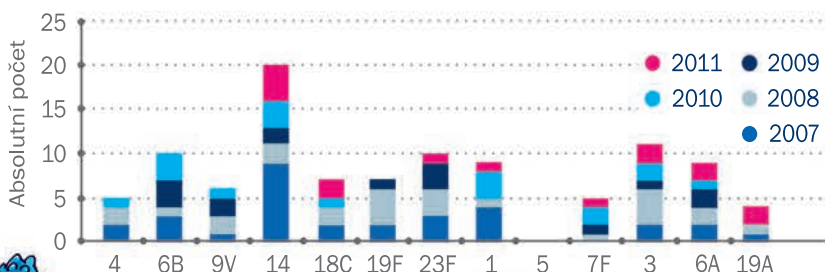
## Seznamte se...



sérotyp  
**19A**

- V řadě zemí významná příčina invazivních pneumokokových onemocnění<sup>1,2,3</sup>
- Jako příčina IPO u dětí do 5 let zachycen i v ČR<sup>4</sup>
- Častá příčina akutních otitis media<sup>1,5,6</sup>
- Spojen s vyšší rezistencí na antibiotika, izolovány i multirezistentní formy<sup>1,5,6</sup>

Distribuce sérotypů *S. pneumoniae*, zahrnutých v konjugovaných vakcínách, děti pod 5 let věku, IPO, ČR, 2007–2011, data NRL<sup>4</sup>



Graf adaptován dle Motlová et al., 2012<sup>4</sup>



**Prevenar 13**  
je jediná pneumokoková konjugovaná vakcína, která pokrývá sérotyp 19A<sup>7,8,9</sup>

# Prevenar 13

Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13valentní, adsorbovaná)

**Zkrácená informace o přípravku - Prevenar 13 injekční suspenze.** Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13valentní, adsorbovaná). • **Léčivá látka:** Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje: Pneumococcale polysacharidum sérotypus 1\* (2,2 µg), 3\* (2,2 µg), 4\* (2,2 µg), 5\* (2,2 µg), 6A\* (2,2 µg), 6B\* (4,4 µg), 7F\* (2,2 µg), 9V\* (2,2 µg), 14\* (2,2 µg), 18C\* (2,2 µg), 19A\* (2,2 µg), 19F\* (2,2 µg), 23F\* (2,2 µg). \* Konjugován s nosným proteinem CRM<sub>197</sub> a adsorbován na fosforečnan hlinitý (0,125 mg). **Indikace:** Aktivní imunizace

k prevenci invazivních onemocnění, pneumonie a akutní otitis media, vyvolaných *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 5 let. Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění způsobených *Streptococcus pneumoniae* u dospělých ve věku 50 let a starších. **Dávkování:** Imunizační schémata přípravku Prevenar 13 by měla být založena na oficiálních doporučeních. **Kojenci ve věku 6 týdnů - 6 měsíců:** Tři dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. První dávka se obvykle podává ve věku 2 měsíců. Čtvrtou dávku se doporučuje podat ve věku 11 až 15 měsíců. **Dříve nenáčkovaní kojenčí a děti ve věku ≥ 7 měsíců:** Kojenci ve věku 7–11 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem 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 intervalem nejméně 2 měsíce mezi nimi. **Děti ve věku 2–5 let:** Jedna samostatná dávka 0,5 ml. **Očkovací schéma pro Prevenar 13 u kojenců a dětí dříve očkovaných přípravkem Prevenar (7valentní)** (*Streptococcus pneumoniae* sérotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F): Kojenci a děti, u nichž bylo očkování zahájeno přípravkem Prevenar, mohou být převedeni na Prevenar 13 v kterémkoli stadiu očkování. Malé děti (ve věku 12–59 měsíců) očkované přípravkem Prevenar (7valentní) v kompletním schématu: Malé děti, které byly kompletně imunizované přípravkem Prevenar (7valentní), by měly dostat jednu dávku po 0,5 ml přípravku Prevenar 13, pro navození imunitní odpovědi vůči 6 dalším sérotypům. Tato dávka přípravku Prevenar 13 by měla být podána nejméně 8 týdnů po poslední dávce přípravku Prevenar (7valentní). **Dospělí ve věku 50 let a starší:** Jedna samostatná dávka. Potřeba revakcinace následnou dávkou přípravku Prevenar 13 nebyla stanovena. Bez ohledu na stav předchozí pneumokokové vakcinace, pokud je použito 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny považováno za vhodné. Prevenar 13 by měl být podán jako první. **Způsob podání:** Vakcína se má podávat formou intramuskulární injekce. Přednostním místem podání je anterolaterální část stehna (*m. musculus vastus lateralis*) u kojenců nebo deltový sval horní části paže u malých dětí. **Kontraindikace:** Precitlivlost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na difterický toxoid. Podobně jako u jiných vakcín i aplikace přípravku Prevenar 13 má být odložena u jedinců trpících akutním závažným horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce jako je nachlazení, by ale neměla být příčinou oddálení očkování. **Zvláštní upozornění:** Prevenar 13 nesmí být aplikován intravaskulárně. Tato vakcína nesmí být podána jako intramuskulární injekce kojencům nebo dětem s trombocytopenií nebo s jinými poruchami koagulace, které jsou kontraindikací pro intramuskulární aplikaci, ale může být podána subkutánně v případě, že potenciální přínos jasně převáží nad rizikem podání. Prevenar 13 chrání pouze proti těm sérotypům *Streptococcus pneumoniae*, které vakcína obsahuje a nechrání proti jiným mikroorganismům, které způsobují invazivní onemocnění, pneumonii nebo zánět středního ucha. Podobně jako jiné vakcíny nemůže ani Prevenar 13 ochránit všechny očkované jedince před pneumokokovým onemocněním. **Interakce:** Prevenar 13 může být podáván současně s jinými dětskými vakcínami podle doporučených očkovacích schémat. Přípravek Prevenar 13 může být podán současně se sezónní trivalentní inaktivovanou chřipkovou vakcínou (TIV). Různé injekční vakcíny musí být vždy podány každá do jiného místa očkování. **Těhotenství a kojení:** Neexistují údaje o použití pneumokokového 13valentního konjugátu u těhotných žen. Není známo, zda je pneumokokový 13valentní konjugát vylučován do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u dětí patřily reakce v místě očkování, horečka, podrážděnost, nechutenství, zvýšená spavost a/nebo nespavost. U dospělých osob artralgie, myalgie, bolesti hlavy, průjem, vyrážka, zimnice, nevolnost, zarudnutí v místě aplikace, indurace/otok v místě aplikace, bolest/přecitlivlost místa aplikace, omezená pohyblivost paže, snížení chuti k jídlu. **Předávkování:** Předávkování přípravkem Prevenar 13 není pravděpodobné vzhledem ke způsobu balení v předplněné injekční stříkačce. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Chraňte před mrazem. **Balení:** 0,5 ml injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce s pístovou zátkou a ochranným krytem hrotu. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Ltd., Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Velká Británie. **Registrační čísla:** EU/1/09/590/001-6. **Datum poslední revize textu:** 3.7.2012. **Výdej léčivého přípravku** je vázán na lékařský předpis. **Přípravek Prevenar 13 je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro děti splňující podmínky dané zákonem č.48/1997/Sb. v aktuálním znění. Před předepsáním se, prosím, seznamte s úplnou informací o přípravku.**

**Reference:** 1. Dinleyici EC, Yargic ZA. Expert Review Vaccines 2009; 8(8): 977-986. 2. van Gils EJM, Veenhoven RH, Hak E et al. JAMA. 2010;304(10):1099-1106. 3. Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL et al. Pediatrics 2010;125:429-436. 4. Motlová J, Beneš Č, Kozáková J, Krížová P. Zprávy ČEM (SZU, Praha) 2012; 21(2): 51-58. 5. Fenoll A, Aguilar L, Vicioso MD et al. BMC Infectious Diseases 2011, 11:239. 6. Dagan R, Givon-Lavi N, Leibovitz E et al. J. Infect. Dis. 2009;199(6):776-85. 7. SPC Prevenar 13. 8. SPC Synflorix. 9. SPC Prevenar

Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5  
tel.: +420 283 004 111, fax: +420 251 610 270, www.pfizer.cz

www.prevenar13.cz



Pracujeme společně pro zdravější svět™

www.pfizer.cz

PRV-2012.01.140

**EDITORIAL** ..... 139**PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEW)**

Humánní ptačí chřipka – Molekulární epidemiologie a evoluce A H5N1 v letech 1997 – 2012  
 Human bird flu – Molecular epidemiology and evolution of A H5N1 in the years 1997 – 2012  
*prof. MUDr. Miloslav Šplíňo, DrSc., doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D., prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.,  
 MUDr. Jan Smetana, Ph.D., RNDr. Irena Hanovcová, CSc.* ..... 142

Současný pohled na účinnost pneumokokových konjugovaných vakcín proti pneumokokovým onemocněním  
 Current views on pneumococcal conjugated vaccines efficacy against pneumococcal diseases  
*prof. MUDr. Roman Prymula, Ph.D., CSc.* ..... 152

Národní imunizační program Slovenskej republiky  
 National Immunisation programme of the Slovak Republic  
*prof. MUDr. Henrieta Hudečková, Ph.D., MPH.* ..... 158

**KAZUISTIKA (CASE REPORT)**

Vyskytuje se u nás pertuse? Kazuistiky neočkovaných dětí  
 Do people in the Czech Republic contract pertussis? Two case reports of unvaccinated children  
*MUDr. Zuzana Vančíková, CSc.* ..... 167

**AKTUALITY (CURRENT NEWS)**

Schmallenberg virus – nový orthopoxvirus izolovaný od přežvýkavců v EU  
 Schmallenberg virus – New Orthobunyavirus isolated from cattle and small livestock  
*prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc., doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.* ..... 173

**ZE ZAHRANIČNÍ LITERATURY (FROM FOREIGN LITERATURE)**

Novinky ve vakcinologii  
 News in vaccinology  
*Doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D., MUDr. Petr Prášil, Ph.D., MUDr. Miloslav Salavec, CSc.* ..... 176

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

VIII. Hradecké vakcinologické dny  
 The 8th Symposium of Vaccinology in Hradec Králové  
*MUDr. Jan Smetana, Ph.D.* ..... 179

Setkání s prof. Keithem P. Klugmanem  
 Meeting with Professor Keith P. Klugman ..... 181

15th International Congress on Infectious Diseases, Bangkok, Thajsko  
*Doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.* ..... 183

In memoriam MUDr. Jindřišky Galliové (28. 7. 1913 – 26. 3. 2012)  
*MUDr. Milan Kubín, DrSc.* ..... 184

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

Norské imunizační schéma  
 The Norway Immunization Schedule ..... 185

**PORADNA (IMMUNIZATION COUNSELLING)**

*MUDr. Pavel Kosina* ..... 186

## Humánní ptačí chřipka - Molekulární epidemiologie a evoluce A H5N1 v letech 1997 – 2012

### Human bird flu - Molecular epidemiology and evolution of A H5N1 in the years 1997 – 2012

prof. MUDr. Miroslav Šplíno, DrSc., doc. RNDr. Vanda Boštková, Ph.D., prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.,  
MUDr. Jan Smetana, Ph.D., RNDr. Irena Hanovcová, CSc.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

#### Souhrn:

V minulém desetiletí jsme zaznamenali lidské infekce vyvolané vysoce patogenním (HPAI) A virem ptačí chřipky H5N1 spojené s těžkým průběhem a často fatálním koncem.

V květnu a následně v listopadu a prosinci 1997 vypukla epizootie ptačí chřipky A H5N1 u kuřat na farmách v Hong Kongu (New Territories). V průběhu epizootií onemocnělo 18 lidí, z nichž 6 osob zemřelo. Epizootie byla likvidována utracením 1,5 milionu kuřat v Hong Kongu a zavedením odpovídajících izolačně-karanténních opatření. Žádný další případ lidského onemocnění nebyl zaznamenán až do roku 2003, kdy byl laboratorně potvrzen případ ptačí chřipky v Hong Kongu.

Od znovuobjevení viru HPAI A H5N1 v roce 2003 v jihovýchodní Asii došlo k rozsáhlým epizootiím u drůbeže, které byly příčinou desítek hlášených humánních případů ptačí chřipky s vysokou mortalitou. Globální šíření epizootií HPAI A H5N1 u drůbeže v letech 2004 až 2006 vyvolalo celosvětově obavu z pandemického šíření ptačí chřipky v lidské populaci.

Nové antigenní subtypy A viru chřipky se průběžně vyskytovaly v lidské populaci a vyvolávaly rozsáhlé globální pandemie u vnímavých osob s vysokou úmrtností. Tyto pandemie přímo souvisely s genetickým reassortmentem mezi lidskými a ptačími chřipkovými viry. Ve 20. století byly zaznamenány tři pandemie chřipky. V roce 1918–1919 to byla „španělská chřipka“ vyvolaná kmenem A H1N1. V letech 1957–1958 vyvolal „asijskou chřipku“ kmen A H2N2. Poslední pandemie proběhla v letech 1968–1969, jednalo se o „hongkongskou chřipku“ a byla vyvolána kmenem A H3N2.

Na přelomu roku 2005/2006 došlo k masivnímu šíření ptačí chřipky A H5N1 z jihovýchodní Asie severozápadní cestou z jezera Quinghai (přes Mongolsko, Kazachstán, Turecko, dunajskou deltu) do Evropy. Na cestě šíření byl zaznamenáván úhyn divokých ptáků a následně byl v laboratoři izolován a potvrzen virus HPAI A H5N1. V této souvislosti došlo k ohrožení velkochovů drůbeže v Holandsku, Belgii a Německu. Od roku 2006 až doposud jsou průběžně zaznamenávána endemická ohniska kmenů ptačí chřipky v Egyptě, Kambodži, Indonésii a Vietnamu.

Cirkulace viru mezi ptáky a drůbeží stále probíhá a relativně ojediněle je ptačí chřipka přenosná na lidi. Je však stále „neefektivní“ pro přímé pandemické šíření, tj. šíření kapénkovou infekcí z člověka na člověka. Pandemický vývoj cirkulujících ptačích subtypů A viru nelze předem predikovat. Jen cílená a efektivní surveillance může vést ke včasnému zachycení adaptace a reassortmentu nového subtypu A viru.

**Klíčová slova:** ptačí chřipka, přenos, epizootie drůbeže

#### Summary:

In the past decade we have seen a human infection of highly pathogenic (HPAI) H5N1 bird flu virus associated with severe course and often fatal.

In May and then in November and December 1997 an epidemic outbreak of avian influenza A H5N1 in chickens on farms in Hong Kong (New Territories) appeared. During epidemics 18 people became sick, 6 people of them died. 1.5 million chickens in Hong Kong were killed. The appropriate quarantine measures were introduced. No further case of human disease has been recorded until 2003, when the laboratory confirmed case of bird flu in Hong Kong was detected.

In 2003, in Southeast Asia, HPAI A H5N1 virus reappeared and there was a widespread epidemic in poultry. That caused dozens of reported human cases of avian influenza with high mortality. Global spread of H5N1 HPAI epidemics in poultry in the years 2004 to 2006 caused worldwide concern about the pandemic spread of bird flu in humans. New antigenic subtypes of influenza A virus is continuously occurring in the human population. They caused extensive global pandemic, fueled in susceptible individuals with high mortality. That pandemic directly related to genetic reassortment between human and bird flu viruses. In the 20th century, three pandemics of influenza reported. In 1918 - 1919 it was the „Spanish flu“ induced by H1N1 strain. In the years 1957 - 1958 H2N2 strain A caused „Asian flu“. The last pandemic happened in 1968 - 1969 „Hong Kong flu“ and was triggered by strain A H3N2.

At the turn of 2005/2006 there was a massive spread of avian influenza A H5N1 from Southeast Asia through the north-west way of Lake Quinghai (via Mongolia, Kazakhstan, Turkey, the Danube delta) to Europe. Deaths of wild birds were recorded. Later HPAI

virus A H5N1 was isolated and confirmed in the laboratory. In this context, the farms of poultry were at risk in the Netherlands, Belgium and Germany. Since 2006 until now, endemic outbreaks of HPAI and LPAI strains of bird flu are continuously recorded in Egypt, Cambodia, Indonesia and Vietnam.

Circulation of the virus among birds and poultry is still ongoing. Bird flu is transmitted to humans relatively rare. It is still „ineffective“ for the direct pandemic spread (spread by droplets infection from human to human). Pandemic development of circulating avian subtypes of A virus cannot be predicted. Only targeted and effective surveillance may lead to the capture of adaptation and reassortment of new subtype of A virus.

**Keywords:** avian influenza, transmission, outbreak

*Vakcinologie 2012;6:142-51.*

## Úvod

Chřipkové viry jsou pleomorfní obalené RNA viry řadící se do čeledi *Orthomyxoviridae*. Z lipidového obalu viru vystupují dva odlišné glykoproteiny – hemaglutinin (HA) a neuraminidáza (NA). Hemaglutinin viru se váže na receptory kyseliny sialové hostitelských buněk a umožňuje vstup viru do buněk. Je nejdůležitější antigenní determinantou a tvoří základní komponentu všech současných vakcín. Neuraminidáza (NA) je druhým hlavním antigenem viru, který vyvolává tvorbu neutralizačních protilátek. Glykoprotein NA brání agregaci virionu a umožňuje uvolňování viru z infikovaných buněk. Inhibice tohoto procesu reprezentuje doposud nejefektivnější působení antivirové strategie a léčby. Třetím antigenem je membránový protein M2, který je přítomen u všech chřipkových A virů a působí jako iontový kanál, který je nezbytný pro odpláštění viru v průběhu časné fáze virové replikace.

Genom chřipkových virů je segmentovaný, skládá se z 8 jednovláknových RNA molekul, které kódují 10 proteinů. RNA segmenty jsou obsaženy v obalu virionu a spojeny nukleoproteinem (NP) a třemi subjednotkami virové polymerázy (PA, PB1 a PB2), které spolu tvoří ribonukleoproteinový komplex nutný pro RNA replikaci a transkripci. Dalším proteinem virionu, včetně M2, je jaderný exportní protein (NEP), který umožňuje pučení a export proteinu z jádra buňky.

Na základě antigenního složení v NP a M proteinech se chřipkové viry dělí na tři typy – A, B, C. Všechny viry ptačí chřipky se řadí do skupiny A. Další rozdělení do subtypů je založeno na různé kombinaci povrchových glykoproteinových antigenů (HA a NA). V současné době rozlišujeme 16 subtypů hemaglutininu (H1–H16) a 9 subtypů neuraminidázy (N1–N9). Chřipkové viry B a C nevytváří další subtypy (1).

Přirozenými rezervoáry ptačí chřipky A viru jsou vodní ptáci a drůbež, u kterých

virus dosáhl optimální úrovně adaptace na hostitele (2). Přenos mezi ptáky se realizuje přímou či nepřímou cestou: fekáliemi kontaminovaným aerosolem, vodou, krmivem, hlínou a jinými materiály. Příznaky onemocnění u ptáků a drůbeže jsou široké: od asymptomatické infekce, mírného postižení respiračního traktu až po těžké a rychle probíhající systémové postižení a úhyn.

Většina izolovaných virů ptačí chřipky od ptáků je avirulentní. Cirkulují v populaci a vyvolávají asymptomatickou formu onemocnění. Jiné subtypy ptačí chřipky jsou vysoce patogenní (HPAI). Vyvolávají těžké formy epizootií u drůbeže. V současné době jsou to především subtypy H5 a H7. Dominantní klinické příznaky HPAI – snížení snůšky vajec, excesivní lakrimace, respirační symptomy, edém hlavy, průjmy a neurologická symptomatologie končící úhynem.

Subtypy HA a NA cirkulující v vodních ptáků a drůbeže mohou překročit druhovou bariéru a vyvolat limitovanou cirkulaci u savců. Pouze 3 HA a 2 NA subtypy (H1-3 a N1-2) cirkulují v lidské populaci od roku 1918. Od prasat byly izolovány pouze subtypy H1, H3, N1 a N2. Molekulární, genetické, biologické a ekologické faktory určují subtypově specifickou schopnost viru překonávat druhovou bariéru – vazbu na sialové receptory buněk dýchacího traktu.

Lidské subtypy A viru se dominantně vážou na receptory kyseliny sialové (galaktóza  $\alpha$  2,6 receptor), zatímco ptačí subtypy se preferenčně vážou na galaktózový receptor kyseliny sialové  $\alpha$  2,3 vazbou (3, 4). Epitel horních cest dýchacích u lidí dominantně obsahuje  $\alpha$  2,6 kyseliny sialovou – galaktózovou vazbu, zatímco epitel dýchacích cest u ptáků a koní dominantně obsahují  $\alpha$  2,3 vazby (5). Buňky respiračního traktu prasat obsahují oba receptory ( $\alpha$  2,3 a  $\alpha$  2,6 vazby), což vysvětluje vnímavost prasat jak k humánním, tak ptačím chřipkovým virům (6). Slouží jako neselektivní hostitel, ve kterém dochází k rekombinaci ptačích a humánních

kmenů (viz pandemické šíření H1N1 v roce 2009/2010).

## Ptačí chřipka – potenciální pandemická hrozba

Introdukce viru ptačí chřipky s novým hemaglutininovým HA genem do lidské populace vytváří potenciál pandemického šíření v případě, kdy reasortanta viru získá schopnost efektivního přenosu kapénkovou infekcí z člověka na člověka. V průběhu 20. století se to přihodilo třikrát. V roce 1918, 1957 a 1968 – celosvětově došlo k úmrtí milionů lidí.

V minulém desetiletí byl v průběhu epizootií zaznamenán výskyt humánních případů ptačí chřipky vyvolaných subtypem A H5N1.

V květnu 1997 propukla epizootie chřipky A H5N1 na třech chovných farmách drůbeže v Hong Kongu. Následně v listopadu a prosinci roku 1997 vypukla v Hong Kongu epizootie A H5N1 u kuřat. V průběhu epizootie se nakazilo 18 osob, z nichž 6 zemřelo (7). Epizootie byla likvidována utracením 1,5 milionu kuřat v Hong Kongu a realizací odpovídajících izolačně-karanténních opatření a následnou surveillance. Žádný další případ lidského onemocnění nebyl zaznamenán až do roku 2003, kdy byl laboratorně potvrzen případ v Hong Kongu (8).

V prosinci 2003 vypukly epizootie A H5N1 u drůbeže v Koreji (9). Následovaly další epizootie vyvolané antigenně příbuznými A H5N1 viry, které byly hlášeny v Thajsku, Vietnamu, Japonsku, Číně, Kambodži, Laosu, Malajsií a Indonésii. Výskyt v těchto zemích byl přikládán migrujícím divokým ptákům, jejichž kadavery byly nacházeny v průběhu migračních cest (10).

V letech 2003 – 2005 potvrdily WHO a CDC epizootie A H5N1 u drůbeže v 8 zemích Asie: Kambodža, Čína, Indonésie, Japonsko, Laos, Jižní Korea, Thajsko a Vietnam. Došlo k úhynu či utracení více než 100 milionů vodní a domácí drůbeže.

Byl vysloven předpoklad, že epizootická vzplanutí ptačí chřipky v Asii budou pravděpodobně pokračovat. Jedna studie potvrdila, že kachny, ve srovnání se slepicemi, vylučují virus bez symptomů onemocnění mnohem delší dobu. Byl potvrzen výskyt infekce A H5N1 u prasat v Číně a pozitivní průkaz viru u domácích koček v Holandsku a izolace A H5N1 viru u infikovaných tygrů a leopardů v Thajsku (11).

### Cirkulace viru A H5N1 v Asii

WHO (Global Influenza Program Surveillance Network) prezentovala v roce 2005 výsledky v souhrnné zprávě. Od roku 2004 proběhly epizootie HPAI A H5N1 u drůbeže v 9 asijských zemích a usmrtily více než 52 osob ve Vietnamu, Thajsku a Kambodži. Genomová analýza HA, NA a M2 transmembránového proteinu izolovaných od drůbeže, ptáků a lidí potvrdila cirkulaci **dvou distinktních subtypů**: subtyp clade 1 a subtyp clade 2. **Clade 1** cirkuloval ve Vietnamu, Thajsku, Kambodži a byl izolován od lidí a ptáků. **Clade 2** byl izolován výlučně od ptáků v Číně, Indonésii, Japonsku a Jižní Koreji.

V roce 2005 bylo prokázáno, že u průběžně cirkulujících kmenů došlo ke změně aminokyselin v receptorové části hemaglutininu, která mohla výrazně ovlivnit antigenitu a přenos viru. Fylogenetická analýza 8 genomických segmentů subtypů 1 a 2 potvrdila, že všechny geny jsou ptačího původu.

K rozšíření A H5N1 došlo v květnu 2005 z provincie Quinghai v Číně. V této provincii se nachází největší slané jezero v Číně, které slouží jako hnízdiště a transportní stanoviště na severozápadní cestě ptáků migrujících z Asie do Evropy. V září 2005 došlo k šíření A H5N1 na západ do sibiřské oblasti (2000 mil od jezera Quinghai) infikovanými migrujícími divokými kachnami a husami (12, 13, 14).

### Evropa 2005 – odhad reálného rizika a preventivní opatření

Koncem roku 2005 ECDC vyhodnotilo riziko pandemického šíření ptačí chřipky v Evropě jako malé. Ptačí virus cirkuloval již v deltě Dunaje, Turecku a Rumunsku. V té době se riziko vztahovalo na rodinné farmy, pracovníky farem s infikovanou drůbeží a pracovníky, kteří prováděli likvidaci infikované drůbeže a ptáků. Riziko představovali

infikovaní divocí ptáci, kteří byli nalézáni uhynulí v okolí domácích chovů. Na přelomu roku 2005/2006 byl potvrzen letální průběh ptačí chřipky u 60 druhů ptáků.

ECDC doporučilo základní principy prevence: omezení expozice při manipulaci s uhynulou drůbeží, karanténní opatření v postižených lokalitách, zákaz exportu vajec a živé drůbeže, dodržování vysokých hygienických standardů, používání ochranných oděvů, vakcinace pracovníků na farmách proti sezónní chřipce, provádění komplexní surveillance ptačí chřipky v postižené oblasti a odběr vzorků k laboratorním vyšetřením (15, 16).

Laboratorně byla potvrzena A H5N1 v UK, České republice, Německu, Rumunsku a Turecku. V Evropě v tu dobu nebyly prokázány žádné suspektní ani konfirmované humánní případy.

ECDC a veterinární služba se obávaly možnosti zavlečení ptačí chřipky do chovů prasat, které obvykle slouží jako „mixing vessels“ pro chřipkové viry typu A. Hrozba zavlečení byla vyhodnocena jako závažná, protože většina chovů prasat v EU je ve venkovních chovech (odhadem 30–35 %). V tomto období již EU uvažovala o vytvoření zásob antivirotik (oseltamivir, zanamivir) a zabezpečení přípravy prepandemické vakcíny (17).

Za další možné nebezpečí bylo pokládáno zavlečení A H5N1 do venkovních chovů drůbeže u největších chovatelů v Evropě (Holandsko, Belgie a Německo). Národním státům EU bylo doporučeno přijmout opatření k zajištění chráněných vnitřních chovů a k ochraně vodních zdrojů (zabránění kontaktu drůbeže s migrujícími divokými ptáky).

Především veterinární služba Holandska v souvislosti s průběhem epizootie ptačí chřipky A H7N7 v roce 2003 v chovech drůbeže a prasat zavedla preventivní opatření v indoor chovech drůbeže a prasat. Německo přijalo opatření na realizaci indoor chovů a EU prováděla epidemiologickou surveillance A H5N1 u drůbeže. V jižní Evropě cirkulovaly vysoce patogenní viry A H5N1, ale i nízkopatogenní viry ptačí chřipky pro drůbež i člověka – H5 a H7 s různými subtypy neuraminidázy (H7N1, H7N3, H5N2). Průběžně byly izolovány kmeny od divokých hus, kachen, racků, labutí aj.

V tomto období při probíhajících epizootiích v jihovýchodní Asii uhynulo nebo bylo utraceno již více než 140 milionů kusů drůbeže. V Číně hlásila WHO 6 humánních

případů a 2 úmrtí. Bylo rozhodnuto o masivní vakcinaci drůbeže v chovech. Čína vyvinula první rekombinantní bivalentní živou vakcínu proti ptačí chřipce A H5N1. Byla využita k prevenci a kontrole epizootií ptačí chřipky v jihovýchodní Asii. Hlavním cílem bylo navození imunity u drůbeže a snížení rozsáhlých ekonomických ztrát (17, 18, 19).

### Epidemiologie ptačí chřipky

Ptačí chřipka je primární zoonóza. Viry ptačí chřipky H5 a H7 vyvolávají onemocnění především u ptáků a drůbeže – od mírných forem až po decimující epizootie. K onemocnění lidí dochází zpravidla zřídka, především při opakované expozici a těsném kontaktu s infikovanou nebo uhynulou drůbeží.

### Zdroj nákazy

Zdrojem nákazy pro člověka jsou infikovaní ptáci, vodní a domácí drůbež vylučující velké množství viru trusem, který přímo kontaminuje okolní zevní prostředí: prach, hlínu, vodu, klece, nářadí aj. V zevním prostředí přežívají viry týdny až měsíce v závislosti na vlhkosti a okolní teplotě. Virus A H5N1 může přežít v trusu divokých ptáků a drůbeže a ve studené vodě (při 4 °C) více než měsíc a při vysokých teplotách přibližně týden. Divocí ptáci a drůbež mají velmi často společný zdroj vody i potravy a představují tím častý zdroj nákazy. Infekce u ptáků způsobuje systémové pomnožování viru ve vejcích, tkáních i orgánech. Přenos infekce mezi ptáky probíhá přímým a nepřímým kontaktem, fekálně kontaminovaným aerosolem, potravou a vodou.

### Cesta přenosu

Ve většině humánních případů ptačí chřipky došlo k nákaze při manipulaci s infikovanou drůbeží, při přímé expozici s živou drůbeží nebo uhynulými ptáky. K manifestaci onemocnění dochází zpravidla do 1 týdne po expozici (20). Ze studie ptačí chřipky v roce 1997 při epizootii drůbeže v Hong Kongu vyplývá, že k nákaze osob došlo při návštěvě trhu s živou drůbeží, a k manifestaci příznaků po 1 týdnu. V případech, kdy se neprokázala přímá expozice s infikovanou nebo uhynulou drůbeží, byl prokázán kontakt s kontaminovanými předměty (klece, nádoby s krmivem a vodou, vejce aj.) (21).

V jihovýchodní Asii jsou častým zdrojem



ptačí chřipky H5 a H7 infikované kachny. U kachen infekce probíhá obvykle asymptomaticky, ale dlouhodobě vylučují vysoké koncentrace virů – déle než ostatní drůbež. Kontaminovaná voda v rybnících a kanálech, na kterých hnízdí velké množství kachen, je na venkově v Asii často užívána ke koupání a pití. Voda je pokládána za významný faktor šíření a cirkulace mezi vodní drůbeží a divokými ptáky (22).

#### Vnímavost

Vnímavost člověka k virům H5 a H7 je relativně vysoká, ale nedochází vždy k rozvoji těžkých forem onemocnění. Podobně jako u lidské chřipky dochází k nákaze kapénkovou infekcí při opakovaném těsném kontaktu. V několika ojedinělých případech byl popsán přímý přenos ptačí chřipky z člověka na člověka při dlouhodobém těsném nechráněném kontaktu s infikovanými pacienty (20).

Byly zaznamenány i atypické formy průběhu ptačí chřipky. Jednalo se o těžká průjemová onemocnění, která představují možnou nerespirační cestu přenosu (21).

**Preventivní opatření** zahrnují používání ochranných prostředků při manipulaci s drůbeží na farmách (ochranné masky, pláště, galoše, rukavice), omezení přímých a nepřímých kontaktů s drůbeží a uhynulými ptáky. Při rozsáhlé epizocii drůbeže je obvykle realizováno utracení všech postižených chovů drůbeže v dané lokalitě. K prvnímu hromadnému utracení infikované drůbeže došlo v Hong Kongu v roce 1997, dále v Holandsku a Kanadě. Ze zkušeností a veterinární praxe však vyplývá, že samotné utracení drůbeže nevede k likvidaci epizocii a eliminaci viru (20).

#### Klinický obraz humánní ptačí chřipky

Mezi rizikové skupiny patří obyvatelé venkovských oblastí žijící v nejtěsnějším kontaktu s drůbeží, pracovníci komerčních trhů s živou drůbeží, pracovníci na chovných farmách, sanitární pracovníci provádějící likvidaci uhynulé drůbeže, veterináři a zdravotničtí pracovníci primární péče.

Inkubační doba byla zaznamenávána v rozmezí 2–8 dnů. U nemocných dochází v průběhu 5 dnů k rozvoji pneumonií, k respiračnímu selhávání a multiorgánové dysfunkci.

Humánní případy při probíhajících epizociích u drůbeže v jihovýchodní Asii byly poprvé hlášeny začátkem roku 2004

ve Vietnamu a Thajsku, poté v Kambodži a Indonésii. V této době celkový počet potvrzených humánních případů dosáhl 112 osob – z toho 57 úmrtí. Zpráva uvádí, že pravděpodobně nebyly zachyceny všechny případy (23, 24).

Většina případů ptačí chřipky probíhá u lidí pod obrazem těžkého chřipkového onemocnění s vysokou horečkou. Onemocnění je v první fázi obtížné odlišit od běžné sezónní chřipky. Přítomna je vysoká horečka (38 °C a více), kašel, výrazná dechová nedostatečnost a rozvoj pneumonie. Často jsou postiženy oba laloky plic s výraznou oboustrannou infiltrací. Plicní infiltrace u přežívajících nemocných přetrvávají i několik měsíců. U nejtěžších stavů byly pozorovány: difúzní alveolární poškození plic s intersticiální fibrózou, lobulární nekrózy jater a akutní renální tubulární nekróza. Kromě přítomnosti respiračních symptomů byly u malých dětí zaznamenány průjmy, zvracení a bolesti břicha (8, 25).

Klinický průběh chřipky u závažných forem byl charakterizován rychlým rozvojem oboustranné pneumonie, která vyžaduje již v začátku onemocnění arteficiální ventilaci. Jako komplikace se vyskytují akutní respirační distress, selhání ledvin a multiorgánové selhání. V méně častých případech, kdy nebyl rozvinut syndrom postižení plic, bylo zaznamenáno postižení CNS. Subtypy H5N1 byly izolovány z nazofaryngeálních a rektálních výtěrů, z krve a vzorků mozkomíšního moku (21).

U humánních případů vyvolaných subtypy H7 nebo H9 byla pozorována pouze symptomatologie flu-like s rozvojem konjunktivitidy.

Neurotropizmus HPAI A H5N1 virů byl kromě člověka popsán u dalších savců – koček, myší, tygrů v zoologických zahradách v Thajsku, kteří byli krmeni infikovanou drůbeží. Jeví se, že v některých případech genetická predispozice hostitele hraje svoji roli při rozvoji postižení CNS. U nejtěžších forem postižení byly na začátku přítomny lymfopenie s výraznou inverzí v poměru CD4+/CD8+, trombocytopenie a zvýšené hladiny sérových transamináz, dále vysoké hladiny cytokinů a chemokinů a přehnaná imunitní patologická reakce (26, 27).

#### Definice případu ptačí chřipky

V průběhu roku 2006 CDC a WHO pro zvýšení hodnověrnosti registrovaných

případů kladly důraz na epidemiologickou surveillance, odhad reálného rizika a management nemocných ptačích chřipkou. Jako podklad pro monitoring globální evoluce kmenů ptačí chřipky, odhad rizika a predikci pandemického šíření WHO definovala pojmy podezřelý, pravděpodobný a potvrzený případ ptačí chřipky a přijala rozhodnutí o hlášení pouze pravděpodobných a potvrzených případů (28).

**Podezřelý případ A H5N1** = náhlé akutní postižení respiračního traktu, horečka vyšší než 38 °C, rychlý rozvoj symptomů v následujících 7 dnech. V anamnéze těsný kontakt s uhynulou drůbeží, ptáky či nemocnými, manipulace s uhynulou drůbeží nebo ptáky, úprava a konzumace syrové nebo nedokonale tepelně upravené drůbeže či drůbežích produktů. Těsný kontakt s potvrzeným případem H5N1 infekce (divocí ptáci, drůbež, prasata, kočky aj.).

**Pravděpodobný případ A H5N1** = osoba splňující kritéria pro podezřelý případ s rtg prokázanou akutní pneumonií, známkami hypoxemie a tachykardie s pozitivním laboratorním průkazem A H5N1. Dále se za pravděpodobný případ považuje úmrtí na neobjasněné akutní respirační selhání nebo případ splňující následující epidemiologické souvislosti: osoba, místo, čas, pravděpodobná expozice a potvrzený případ.

**Potvrzený případ A H5N1** (hlášení WHO) = osoba splňující kritéria pro podezřelý a pravděpodobný případ s pozitivní izolací viru H5N1 a pozitivní H5 PCR (s použitím více přímerů specifických pro chřipku A a H5 hemaglutinin), čtyřnásobný nebo větší vzestup neutralizačních protilátek H5N1 (první vzorek 7. den od začátku symptomů – titer 1:80 a vyšší), mikroneutralizační test H5N1 1:80 a vyšší (14. den od začátku onemocnění) a konfirmace H5 specifický Western blot pozitivní test. V roce 2009 WHO upřesnila doporučení pro léčbu a management ve zdravotnických zařízeních a laboratorní testování odebraných vzorků u suspektních případů HPAI A H5N1.

#### Laboratorní diagnostika ptačí chřipky

##### Izolace viru H5N1

Izolace viru zůstává stále zlatým standardem v exaktní diagnostice. Podobně jako viry humánní A chřipky mohou být izolovány viry ptačí chřipky na kuřecích vejcích nebo buněčných kulturách. Např. tkáňová kultura Madin Darby Canine Kidney (MDCK) nebo

buňky opičích ledvin (LLC-MK2). Z důvodu bezpečnosti vyžaduje izolace HPAI kmenů ptačí chřipky práci v laboratořích úrovně BSL-3. K základní identifikaci A virů se užívá testu imunofluorescence s protilátkou proti nukleoproteinu. Další HA a NA subtypizace se provádí subtypově-specifickou RT PCR v supernatantu buněk nebo HIT – inhibicí hemaglutinace a inhibicí neuraminidázy (využití panelových referenčních anti-sér různých sérotypů). U humánních případů se vyšetřuje materiál z konjunktiválního výtěru, nasálních výtěrů, nazofaryngeálních výtěrů nebo výplachů (21).

K průkazu protilátek u A virových infekcí se využívá komerčně připravovaných ELISA kitů, které detekují konzervativní část nukleoproteinu.

Již v roce 2005 se WHO zaměřila na vývoj detekčního testu rychlého specifického průkazu subtypů ptačích virů (29).

#### Sérologie A H5N1

V průběhu epidemie ptačí chřipky se tvoří subtypově specifické protilátky, které mají zásadní význam pro epidemiologická šetření. Hemaglutinační inhibiční test (HIT) je stále zlatým standardem pro detekci specifických protilátek proti humánním virům chřipky. Využití testu u viru ptačí chřipky u savců (včetně člověka) je poněkud limitováno. Jednou z možných příčin je nízká imunogenita ptačích virů nebo nízká senzitivita při průkazu nízkých titrů protilátek. Bylo prokázáno, že HIT se subjednotkovým hemaglutininem HA umožňuje detekci protilátek proti ptačím virům (30, 31).

Neutralizační protilátky proti viru je možno prokázat v reakci s intaktním virem. Využití mikroneutralizačního testu u osob s A H5N1 infekcí v roce 1997 při epidemii v Hong Kongu se ukázalo jako dostatečně senzitivní. Později bylo k průkazu protilátek v nepřímém ELISA testu použito rekombinantních hemaglutininů kmene H5N1/97. Na základě tohoto pozorování lze neutralizační test používat efektivně v diagnostice protilátek proti aviárními virům u lidí. Neutralizační protilátky jsou obvykle prokazovány do 14 dnů od začátku symptomů a titry protilátek 1:640 byly zaznamenány kolem 20. dne i déle (31).

#### Profylaxe antivirotik

Koncem 90. let bylo k protivirové léčbě chřipky využíváno inhibitorů iontového kanálu M2 membránového proteinu

(amantadinu a rimantadinu) a inhibitorů neuraminidázy (oseltamivir a zanamivir). Hlavní nevýhodou použití amantadinu je jeho neurotoxicita a rychlý vývoj rezistence.

Oseltamivir a zanamivir byl použit k léčbě a profylaxi v časně fázi sezónní chřipky. Vývoj rezistence na obě generika byl zaznamenán v průběhu léčby a je spojován s mutacemi v hemaglutininovém genu. Kmeny izolované v roce 1997 v Hong Kongu byly *in vitro* citlivé na oseltamivir a zanamivir (32, 33, 34).

#### Léčba a profylaxe – 2008

Při podezření na ptačí chřipku byly inhibitory neuraminidázy indikovány a používány k léčbě od roku 2004. Pro nejednotný čas podání Tamiflu od manifestace prvních příznaků nebylo možné výsledky objektivně vyhodnotit. Tamiflu a Relenza (oseltamivir a zanamivir) nebyly doporučeny k profylaxi ptačí chřipky v USA pro možnost navození rezistence. CDC byl doporučen především pro terapeutické využití u konfirmovaných případů ptačí chřipky. Je doporučeno použití Tamiflu v odpovídající dávce do 6 až 12 hodin od začátku symptomů – nejdéle však do 48 hodin. V té době bylo doporučeno podání Tamiflu u exponovaných pracovníků na drůbežích farmách, pracovníků likvidujících epizootie drůbeže HPAI H5 a H7 a zdravotnických pracovníků (35).

CDC, FDA a IDSA (The Infectious Diseases Society of America) doporučily vytvoření státních rezerv (rezerva cca 81 milionů dávek Tamiflu a Relenza) za účelem použití Tamiflu při pandemii pro zkrácení doby hospitalizace a snížení mortality.

V březnu 2008 proběhlo v Singapuru „International Symposium on Respiratory Viral Infections (ISRVI)“. Součástí hlavního programu bylo vyhodnocení použití antivirotik pro profylaxi a léčbu ptačí chřipky. Z jednání vyplynuly tyto závěry: Tamiflu byl potvrzen a schválen pro post-expozici profylaxi a léčbu chřipky u dospělých a dětí starších jednoho roku. WHO při možném pandemickém šíření předpokládá podávání vyšších dávek Tamiflu po delší dobu. Studie potvrdily účinnost použití Tamiflu u sezónní chřipky vyvolané lidskými A subtypy. Efektivitu použití Tamiflu při pandemickém šíření ptačí chřipky při současné úrovni poznatků nelze exaktně predikovat.

Procento přežití nemocných zásadně ovlivňuje doba podání Tamiflu od začátku manifestace příznaků! Nejvyšší benefit byl dosažen při podání Tamiflu v prvních 12–24

hodinách od manifestace prvních příznaků! Použití antivirotik je pro včasnou kontrolu pandemie chřipky nezbytné.

#### Prepandemická připravenost a vakcinace

Hrozba pandemického šíření vyplývá z průběžných genetických změn a následného reasortmentu viru ptačí chřipky, ke kterému je lidská populace vnímavá.

V případech humánní chřipky jsou vakcíny připravovány s využitím inaktivovaných virů pěstovaných na embryonálních vejčích. Příprava vakcíny proti ptačí chřipce vyžaduje práci v BSL-3. Bylo použito techniky reverzní genetiky, tj. přípravy generace různých rekombinant hemaglutininu a využití relativně nepatogenních H5 virů v kombinaci s různými adjuvanty. Již v roce 1997 bylo připraveno několik vakcín s využitím kmene H5N3 z nepatogenního viru, který vykazoval vysoký stupeň sérokonverze k vakcinačnímu kmenu i k heterolognímu subtypu A H5N1 ve třídávkovém schématu (12, 36).

V roce 2006 CDC připravilo reasortanty dvou virů s obsahem povrchových proteinových genů H5N1 (izolát z Hong Kongu, 1997) a vnitřních genů lidského H3N2 viru (sezónní cirkulující subtyp A), které byly použity v experimentu na fretkách (37).

Výběr kmenů pro přípravu prepandemické vakcíny ovlivňuje geografická intenzita šíření subtypů a antigenní i genetické vlastnosti cirkulujících A H5N1 virů. Přípravu potenciální prepandemické vakcíny řídil WHO Global Influenza Programme. WHO doporučila kmeny: subtyp 1 A/Vietnam/1194/2004 a A/Vietnam 1203/2004. Vakcína byla připravována metodou reverzní genetiky a následně proběhly základní klinické studie (37).

V dalším období WHO doporučila kandidátní vakcinační kmeny: subclade 1: A/Indonesia/5/2005, subclade 2 A/Bar headed goose/Quinghai/1A/2005, A/Whooper swan/Mongolia/244/2005 a A/Turkey/Turkey/1/2005 – připraveny k použití k reasortmentu s referenčním kmenem A/PR8/34 jako donoru polymerázy nukleoproteinu a matrix NS proteinu NS1 genů. Reasortanty plně odpovídaly antigenně rodičovským kmenům. *In vitro* byly provedeny testy zkřížené protekce různých vakcín z různých subtypů.

V zemích, kde byla prováděna masivní vakcinace drůbeže proti HPAI A H5N1 byla prokázána vyšší divergence cirkulujících subtypů než v zemích, kde se vakcinace

neprováděla. Vědecký tým analyzoval 751 H5N1 sekvencí izolovaných kmenů v Egyptě, Indonésii, Nigérii, Turecku a Thajsku. V prvních dvou zemích byla prováděna masová vakcinace, v ostatních ne. Pracovní tým prokázal známky diferenciací v evoluční dynamice H5 virů – ve skladbě nukleotidů v místě cirkulace za 1 rok. V Egyptě dominantně cirkuloval u drůbeže subtyp B s manifestací 8,77 změněných nukleotidů za 1 rok (Indonésie 6, zatímco Nigérie 2, Turecko 0, Thajsko 3). Bylo potvrzeno, že vakcinace drůbeže v masovém měřítku přispívá k rychlé evoluci a antigenním změnám H5N1 virů a vytváří předpoklad pro další selekci subtypů, které se vymykají protekci použité vakcíny (38).

### Konfirmované humánní případy – CFR

První analýza potvrzených humánních případů ptačí chřipky z let 2003 až 2006 potvrdila významnou geografickou expanzi ptačí chřipky. Laboratorně bylo potvrzeno 205 případů. Polovinu všech postižených představovaly osoby mladší 20 let, 90 % postižených bylo ve věku do 40 let. Průměrný CFR pro všechny věkové skupiny dosahoval 56 %. Ve věkové skupině 10–39 let byl CFR vyšší. CFR u ptačí chřipky se významně liší od věkového profilu sezónní chřipky, u které je zpravidla CFR nejvyšší u nejstarších osob. Nejvyšší CFR u ptačí chřipky byl zaznamenán v roce 2004, a to 73 %. V roce 2006 dosahoval CFR 63 %, v roce 2005 43 %. Charakter průběhu onemocnění ptačí chřipky se v průběhu tří let významně nezměnil. Případy se manifestovaly v endemických oblastech v průběhu celého roku, s nejvyšší manifestací v zimních a jarních měsících (39).

Od března 2006 do prosince 2010 se zemí s druhým největším počtem hlášených humánních případů A H5N1 stal Egypt. V letech 2009 až 2010 hlásil 68 lidských případů a stal se novým epicentrem ptačí chřipky. Byla provedena epidemiologická a molekulární analýza s cílem bližšího pochopení epidemiologické situace v Egyptě. Případy byly zachyceny v průběhu zimních měsíců a jara s převahou hlášených případů z oblasti delty Nilu.

Ve většině případů byli postiženi jedinci do 18 let (62 %) a ženy (60 %). V letech 2006–2010 bylo diagnostikováno celkem 119 humánních případů, 40 úmrtí. Průměrný CFR dosáhl 34 % a významně narůstal s věkem postižených. Byl zaznamenán statisticky významný rozdíl mezi CFR u žen a mužů.

CFR u žen byl s narůstajícím věkem 3× vyšší než u stejné věkové skupiny mužů. CFR u dětí ve věku 5–10 let dosahoval 4 % (40).

V roce 2009 dosáhl v Egyptě CFR významný pokles (10 %), v porovnání s 36 až 56 % v ostatních letech. Včasná hospitalizace postižených osob a léčba zahájená do dvou až tří dnů od začátku symptomů vedla k významnému snížení mortality.

V roce 2009 cirkuloval v Egyptě subtyp A H5N1 clade 2.2.1 a další dva subtypy. Skupina expertů nebyla schopna potvrdit, zda nižší patogenita viru je hlavní příčinou snížení mortality. Nejvyšší virulence viru byla zaznamenána v roce 2006. Molekulární analýza potvrdila výrazné změny u izolovaných ptačích virů.

Epidemiologický profil egyptských případů se významně odlišoval od klinického průběhu ptačí chřipky v jiných zemích. Byl vysloven názor, že pro bližší pochopení incidence, prevalence a změn determinant virulence u izolovaných virů ptačí chřipky bude nutné provedení prospektivní studie.

WHO začátkem roku 2012 registrovala celosvětově od roku 2003 celkem 583 konfirmovaných případů a 344 úmrtí, což představuje celkový CFR 59 %. Z výsledků epidemiologické analýzy vyplývá, že tento poměr je příliš vysoký, protože jsou ve většině případů hlášeny pouze těžké formy onemocnění s následnou hospitalizací. Do celkového počtu hlášených případů nejsou zahrnovány probíhající asymptomatické infekce (41).

Dokumentuje to analýza 10 séroprevalenčních studií, z nichž každá zahrnovala nejméně 500 subjektů. Protilátky byly prokázány v rozsahu 0,2 až 5,6 % sledovaného souboru. Výsledky dokumentují, že CFR u A H5N1 infekcí musí být daleko nižší, než byly dříve zveřejňované informace WHO. V jiných 13 studiích, které pro průkaz protilátek používaly kritéria WHO, jen 26 osob z 5 533 subjektů mělo pozitivní protilátkovou odezvu (0,469 %). Je zdůrazněno, že v těchto případech by byl virus 20krát méně virulentní, než dokumentují výsledky v roce 2011 a 2012 (41).

### Odhad specifické letality – sérologické srovnávací studie

Primární cestou k průkazu asymptomatických a subklinických případů je provádění séroprevalenčních studií. Stanovení průkazu protilátek u lidí, kteří nebyli nemocní, ale mohli být vystaveni expozici ptačímu viru (např.: kontakty konfirmovaných

humánních případů, osoby provádějící likvidaci podezřelých chovů drůbeže, obyvatel v endemických ohniscích).

Tyto studie byly v různém rozsahu prováděny od roku 2003 a ve většině případů byly protilátky prokázány pouze u malého počtu lidí. Např. v systematickém přehledu publikovaném v lednu 2011 (MD Kerkhove a kol.) bylo vyhodnoceno 20 séroprevalenčních studií. Séropozitivita subjektů byla prokazována řádově od 0 do 2,8 %. Je nutno uvést, že tyto výsledky zkresluje řada nepřesností: použití různých metod průkazu, definice pozitivního titru aj. Nebylo blíže zkoumáno, jak dlouho protilátky A H5N1 přetrvávají v krvi. Subjekty testované po několika letech od možné expozice viru mohou vykazovat séronegativitu, i když dříve mohly být séropozitivní. Další možnou nepřesností je použití jiného antigenu v testu, než kterým mohl být subjekt primárně infikován (41, 42).

Řada expertů CDC byla zapojena do klinických studií, které prováděly séroprevalenční studie a epidemiologická šetření v řadě zemí. Z jejich zkušeností vyplývá, že počet nediodagnostikovaných humánních případů A H5N1 je veliký. Většina séroprevalenčních studií byla orientována pouze na osoby s profesionální expozicí.

V roce 1997 při první epidemii humánních případů A H5N1 onemocnělo 18 osob, z nichž 6 zemřelo. Následná sérologická studie prokázala pozitivní protilátky u 12 % subjektů. V jiné studii u 9 z 293 pracovníků zapojených do likvidace epizootie byla prokázána séropozitivita 3 %. V další studii u 8 z 21 zdravotnických pracovníků exponovaných viru A H5N1 prokázali séropozitivitu v 38 %. Tento poznatek je vysvětlován možným genetickým rozdílem mezi subtypem cirkulujícím v roce 1997 a později zachycenými subtypy.

V Thajsku a Vietnamu v roce 2004 provedli sérologické vyšetření zdravotnických pracovníků, kteří byli v kontaktu s konfirmovanými humánními případy. U všech 168 osob nebyly prokázány protilátky. V roce 2006 se v čínské provincii Guangdong ukázalo, že pouze 1 ze 110 pracovníků farmy vykazoval protilátky proti A H5N1. V roce 2007 bylo vyšetřeno 500 pracovníků chovných farem a osob provádějících likvidaci drůbeže ve Vietnamu v letech 2004 a 2005 – také s negativním výsledkem. V jiné studii v Kambodži v roce 2007 bylo vyšetřeno 700 osob – pozitivní průkaz u 2,6 % osob. V roce 2009 na Rujáně bylo vyšetřeno na přítomnost A H5N1 97 pracovníků provádějících

likvidaci drůbeže s negativním výsledkem.

Výzkumné týmy v posledních letech hodnotí séropozitivitu v mikroneutralizačním testu v hodnotách titru 1:40 nebo v hemaglutinačním inhibičním testu. Je těžké vzájemně objektivně porovnat předchozí výsledky, protože titry protilátek 1:10 mohou charakterizovat i zkříženou reaktivitu proti virům chřipky A nebo nespecifickou zkříženou reaktivitu a nízké titry proti A H5N1 klesající v čase. Výsledky byly sledovány v různých zemích, na různé populační úrovni, s použitím rozdílných metodik a bez zřejmé standardizace a v odlišném čase po expozici (Mariea D Van Kerkhove a kol. - Medical Research Council Centre for Outbreak Analysis and Modelling in the Department of Infectious Disease Epidemiology at Imperial College London).

Autorka vyjádřila nutnost standardní metodologie jak při epidemiologickém šetření, tak i laboratorním hodnocení. V prosinci 2011 doporučila jednotný metodologický postup pro ECDC. WHO publikovala kritéria pro průkaz specifity protilátek v titrech 1:80 a vyšších v jednom testu (MN nebo HIT) a konfirmaci dalším testem. Pro výzkum doporučuje WHO použití mikroneutralizačního testu, který vyžaduje živý subtyp A H5N1 viru a může být prováděn pouze v podmínkách BSL-3. Experti CDC vypracovali MN pro HPAI A H5N1 poté, co HIT ve standardním provedení pro chřipkové viry u lidí vykazoval nižší senzitivitu u ptačích virů. WHO zdůrazňuje, že kompletní set pro diagnostiku HPAI A H5N1 virů je dostupný pouze pro specializované pracoviště.

Faktorem, který ztěžuje interpretaci sérologických nálezů, je doba persistence specifických protilátek po infekci A H5N1. Tento problém by měl být vyřešen kontinuálním sledováním možných exponovaných subjektů. Všeobecně se soudí, že u nemocných s těžkým průběhem je vytvořena robustní protilátková odpověď, která u těchto osob může přetrvávat 1 rok i déle. U osob s asymptomatickým průběhem a u mírných forem je tvorba a dynamika protilátek velmi málo studovaná a verifikovaná. Navíc je zde nutno zdůraznit rozdíly v různých věkových kohortách.

Ve studii publikované v květnu 2010 v jihovýchodní Asii u lidí s těžkou formou ptačí chřipky A H5N1 byly prokázány vysoké titry protilátek, které přetrvávaly delší dobu než u lidí s asymptomatickým průběhem infekcí. Titry v mikrohemaglutinaci dosahovaly hodnot 1:540. Po 1 až 2 měsících

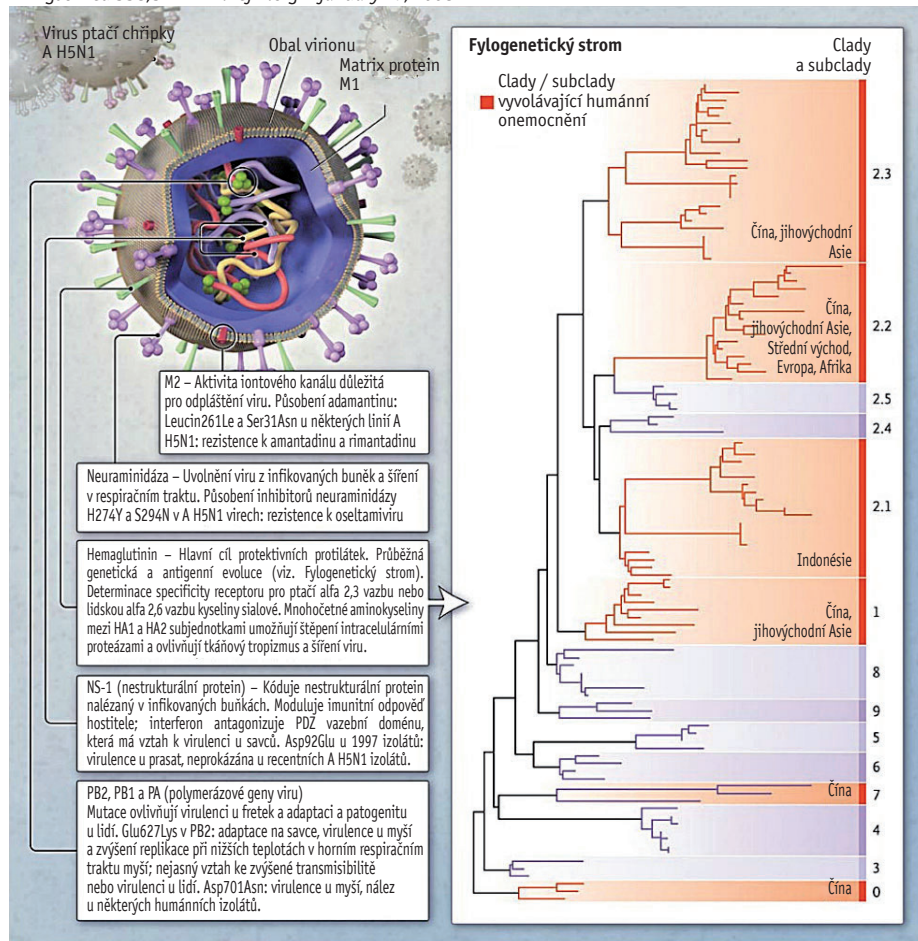
1:173, za 12 měsíců po infekci dosáhly titry hodnot 1:149 až 1:62. Pozitivní protilátky perzistovaly po dobu 2 let (41, 42).

### Evoluce virů A H5N1 v letech 1997–2011

Virus A H5N1 byl poprvé izolován od husy v průběhu epizoozie v čínské provincii Guangdong (InfluenzaA/Goose/Guangdong/1/96; A/G/Gd/96) v roce 1996. Kmen byl donorem HA genu pro reasortanty H5N1 viru, které způsobily epizoozie drůbeže a onemocnění lidí v Hong Kongu v roce 1997. Původ genu NA nebyl objasněn, ale byla zaznamenána delece 19 aminokyselin v koncové části genu. Tato delece mohla být spojena s adaptací viru na drůbež v dané lokalitě (43, 44).

Po likvidaci epizoozie v Hong Kongu v roce 1997 cirkuloval prekurzorový husí virus dále v jihovýchodní Číně. V průběhu cirkulace tohoto subtypu proběhl další reasortment viru s jinými antigenně příbuznými ptačími subtypy, které byly vysoce patogenní pro kuřata, ale nepatogenní pro kachny (45, 46, 47).

Obr. 1 Virus ptačí chřipky A H5N1  
N Engl J Med 358;3 www.nejm.org january 17, 2008



Výsledky epidemiologické surveillance ukazují, že kachny, jako zdroj nákazy, sehrály významnou roli v šíření epizoozií drůbeže v jihovýchodní Asii od roku 2003. Potvrdila to molekulární analýza izolovaných kmenů A H5N1 od drůbeže a lidí v průběhu let 2000–2004: Čína, Hong Kong, Indonésie, Thajsko, Vietnam – průkaz reasortantních subtypů.

Od roku 2003 je evoluce viru A H5N1 spojena s narůstáním virulence. Epizoozie postihly více ptačích druhů a také některé druhy savců. Zvýšená schopnost replikace virů u savců byla pravděpodobně výsledkem cirkulace nových reasortant A H5N1 mezi kachnami a ptáky. Rozšíření řady hostitelů ilustrovala infekce tygrů a leopardů v zoo a úspěšná experimentální infekce domácích koček (48, 49).

Kmeny cirkulující v letech 2003–2006 lze rozdělit na genetické skupiny – fylogenetický strom – subtypy: clade 1 (kmeny cirkulující v Kambodži, Thajsku a Vietnamu v letech 2004–2005), clade 2 (kmeny cirkulující u ptáků v Číně a Indonésii v letech 2003–2004 a následně 2005–2006, kmeny

se šířily přes Sibiř na Střední východ, do Evropy a Afriky). Clade 2 se dále rozdělil na 6 subtypů, které cirkulovaly v Indonésii, na Středním východě, v Evropě, Africe a v Číně (50).

V roce 2009 experti provedli analýzu 67 kmenů A H5N1 izolovaných v Africe v letech 2006 až 2009 (58 humánních případů/23 úmrtí) a prokázali tím cirkulaci 3 distinktních subtypů. Všechny izolované africké kmeny patřily do subtypu 2.2 a cirkulovaly napříč Ruskem, Evropou a na Blízkém východě od roku 2005. Subtyp 2.2 vyvolal epizoozie tisíců ptáků migrujících z čínského jezera Quinghai (51).

Molekulární evoluci virů H5N1 v Africe dokumentuje analýza 494 genových sekvencí z 67 afrických izolátů a izolátů z Evropy a Středního východu izolovaných v letech 2006 až 2008.

V předchozích letech se manifestovaly infekce H5 u zvířat a lidí především v endemických oblastech cirkulace viru. Cirkulace umožňovala průběžnou evoluci

a diverzifikaci hemaglutininového genu H5. Docházelo k reasortmentu a vzniku různých subtypů genotypů v HA genu, který byl identifikován již v roce 1996. Upřesnění změn v HA genu bylo navrženo až v říjnu 2011 „standardní nomenklaturou subtypů“. Upravená nomenklatura umožňuje sjednotit systém v interpretaci izolovaných sekvencí, což má zásadní význam pro surveillance cirkulujících subtypů testovaných v různých laboratořích (52).

V srpnu 2011 WHO, FAO a OIE vydaly zprávu o cirkulaci A H5N1 subtypu 2.3.2.1. Odborníci zdůraznili, že při evoluci ptačí chřipky nedošlo v současné době v endemických oblastech ke zvýšení rizika reasortmentu a přenosu z člověka na člověka. Je zřejmé, že cirkulující virus podléhá průběžné evoluci. WHO průběžně hodnotí riziko přenosu všech zvířecích virů ptačí chřipky. Výskyt humánních případů zůstává sporadický a vyskytuje se v oblastech, kde H5 dlouhodobě endemicky cirkuluje.

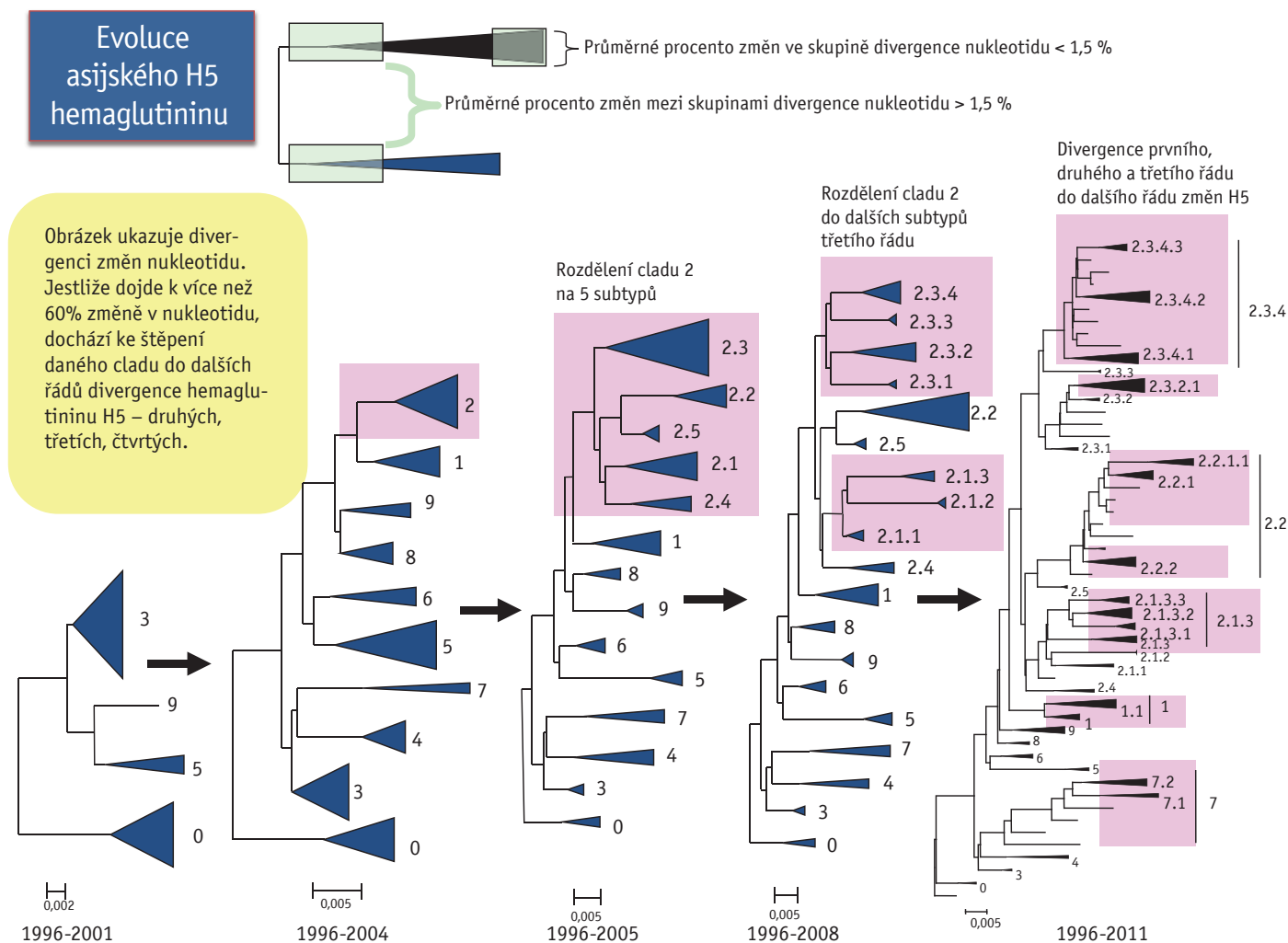
Nový subtyp se objevil začátkem roku

2011 ve Vietnamu a Číně. Doposud užívané vakcíny k vakcinaci drůbeže nejsou proti tomuto subtypu efektivní. Referenční laboratoř pro přípravu vakcín k prevenci drůbeže v čínském Harbinu připravila novou vakcínu, která je v terénním pokusu (53).

## Endemická cirkulace chřipkových virů H5 a H7 v letech 2003–2012

Od roku 2003 byl virus A H5N1 prokázán v 63 zemích. Efektivní kontrolní opatření v průběhu epizoozií drůbeže byla spojena s významným snížením incidence humánních případů v některých zemích. Stále však cirkulují případy HPAI A H5N1 u drůbeže v některých oblastech Asie a Afriky (Egypt), a tak přetrvává trvalé riziko nákazy ptačí chřipkou. Počet zemí hlásících případy ve srovnání s rokem 2006/2007 a 2008 byl nejnižší v roce 2009. Celkový počet hlášených epizoozií drůbeže v roce 2009 poklesl z 356 na 297. Výsledky dokumentují, že celkový počet epizoozií je podhlášený, především

Obr. 2 Evoluce asijského H5 hemaglutininu



v některých oblastech s nízkým servisem veterinární služby (54, 55).

K vysoké incidenci epizootií v letech 2008 až 2010 významnou měrou přispěl Egypt. Zvýšila se epidemiologická surveillance a zastavilo se očkování drůbeže v domácích chovech drůbeže.

O eliminaci HPAI A H5N1 viru (u drůbeže) v šesti endemických zemích světa (Vietnam, Kambodža, Čína, Japonsko, Hong Kong, Egypt) se snaží FAO více než 10 let. Komplexní zpráva zahrnuje specifická doporučení pro jednotlivé země na období dalších 5 let. Cílem je eliminace viru A H5N1. Program je zaměřen na přímou kontrolu, laboratorní diagnostiku viru, kontrolu chovných farem, vakcinační strategii a preventivní opatření (56).

#### **Evropa 2009–2012**

V letech 2009 až 2011 cirkuloval v Evropě kmen A H5N3 – Francie, Itálie, Německo, Rumunsko. V roce 2010 cirkuloval v Holandsku H7, v Německu se tento kmen vyskytl na přelomu let 2010/2011 (57, 58).

#### **Jihovýchodní Asie**

Cirkulace LPAI A H7N6 v Japonsku. V letech 2010/2011 cirkuloval v jihovýchodní Asii LPAI A H9N2. Na přelomu roku 2010/2011 cirkuloval v Číně, Egyptě, Indii, Indonésii a Vietnamu subtyp A H5N1 clade 2.3.2.1 (59, 60).

V letech 2003–2012 endemicky cirkuloval kmen H7N7 ve Vietnamu a Koreji. V jihovýchodní Asii dále endemicky cirkulovaly kmene H7N3, H7N2, H7N7 a H9N2.

#### **Ostatní země**

V letech 2003–2012 endemicky cirkuloval LPAI A H5N2 v Kanadě a jihovýchodní Asii. A v letech 2009–2011 se vyskytly případy LPAI H7 ve 13 státech USA (61, 62).

#### **Experimentální přenos H5N1 na naivní fretky (11/2011)**

Průlomovou zprávou na konci roku 2011 byla odborná diskuze týkající se detailů genetického výzkumu dvou skupin vědců (Erasmus Medical Centre Rotterdam v Holandsku a University of Wisconsin-Madison v USA), které v laboratorních podmínkách připravily reasortanty kmene A H5N1. Kmeny si udržovaly dostatečnou virulenci a byly lehce přenosné kapénkami aerosolu na fretky. Informaci přinesla světová média a byla prezentována 11. a 20. ledna 2012 v Nature News (63, 64, 65).

Již v prosinci the National Science Advisory Board for Biosecurity (NSABB) doporučil nezveřejňovat detaily z výše uvedených studií s odůvodněním, že by mohly být zneužity. Cílem bylo, aby vědecká komunita jasně vysvětlila důležitost a benefity tohoto výzkumu a zdůvodnila následná opatření, která mají minimalizovat jejich možné zneužití (65, 66).

Kontroverzní genetické studie na fretkách byly pozastaveny 20. ledna 2012. Vedoucí pracovníci výzkumných center pro chřipku se dohodli o pozastavení dalších výzkumných prací po dobu 60 dnů, což umožnilo detailní odborné konzultace o přenosu a rizicích dalšího výzkumu. Dopis byl podepsán 39 odborníky (včetně lídrů obou výzkumných týmů Kawaoka a Fouchier). Stanovisko bylo současně publikováno v Science a Nature. WHO přislíbila meeting expertů v Ženevě plánovaný na 16. a 17. 2. 2012 (41, 66, 67).

Dne 30. 3. 2012 the National Science Advisory Board for Biosecurity (NSABB) vydal zprávu o odvolání svého předchozího rozhodnutí a odvolal embargo na zveřejnění dosažených výsledků a povolil publikaci výsledků experimentů v plném znění (68).

Obě studie identifikovaly specifické mutace v HA genu, které ovlivňují transmissibilitu u fretek k viru A H5N1. Prováděné experimenty mají zásadní význam pro přípravu pre-pandemické vakcíny při hrozbě pandemického šíření.

#### **Závěr**

Subtypy A H5N1 ptačí chřipky zůstávají i v současné době chřipkovými viry s pandemickým potenciálem. Průběžně cirkulují v endemických oblastech s rozsáhlou populací vnímavé drůbeže. Další pandemický potenciál představují subtypy ptačí chřipky s hemaglutininem H7 a H9 cirkulující u drůbeže a H1 a H3 viry cirkulující u prasat.

Nejvyšší cirkulace subtypu A H5N1 v Evropě byla zaznamenána v letech 2005–2008. Byla přijata opatření spojená s úhynem divokých ptáků a možností zanesení nákazy do chovů drůbeže a prasat. WHO začátkem roku 2012 sumarizovala celosvětový výskyt ptačí chřipky od roku 2003 – uvádí celkově 583 humánních konfirmovaných případů a 344 úmrtí, což představuje celkový CFR 59 %.

Efektivní opatření v průběhu epizootií drůbeže byla vždy spojena s významným snížením incidence humánních případů.

WHO průběžně hodnotí riziko přenosu všech zvířecích virů ptačí chřipky. Výskyt humánních případů v současné době zůstává v endemických oblastech sporadický. O eliminaci vysoce patogenních A H5N1 virů v šesti endemických oblastech světa usiluje FAO více než 10 let. Prioritou epidemiologické surveillance ptačí chřipky zůstává trvalá redukce expozice lidí ke zdrojům ptačí chřipky.

Od roku 2009 byla nejvyšší incidence humánních případů H5 zaznamenána v Egyptě (více než 50 % všech celosvětově potvrzených případů). Tento fakt je přičítán změně afinity hemaglutininu HA z alfa 2,3 na přechod k alfa 2,6 sialovým receptorům buněk. Změna specifity receptoru hemaglutininu je považována za hlavní faktor efektivního přenosu.

Pandemické šíření „prasečího viru“ A p H1N1 v roce 2009/2010 ukázalo na důležitost celosvětové pandemické připravenosti. Pandemický plán zahrnuje důslednou epidemiologickou surveillance chřipkových virů, vytvoření zásob antivirotik, přípravu kandidátních vakcín a vytvoření vzájemně propojených informačních sítí a laboratorně-diagnostických laboratoří.

#### **Literatura**

1. Fouchier RA, Munster V, Wallensten A, et al. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *J Virol.* 2005;79:2814-22.
2. Webster RD, Bean WJ, Gorman OT, et al. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev.* 1992;56:152-79.
3. Connor RJ, Kawaoka Y, Webster RG, Paulson JC. Receptor specificity in human, avian and equine H2 and H3 influenza virus isolates. *Virology.* 1994;205:17-23.
4. Gambaryan AS, Tuzikov AB, Piskarev VE, et al. Specification of receptor-binding phenotypes of influenza virus isolates from different hosts using synthetic sialylglycopolymers: non-egg-adapted huma H1 and H3 influenza A and influenza B viruses have a common high binding affinity for 6'-sialyl(N-acetyl)lactosamine. *Virology.* 1997;232:345-50.
5. Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, et al. Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:4620-4.
6. Ito T, Couceiro JN, Kelm S, et al. Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J Virol.* 1998;72:7367-73.
7. Chan PK. Outbreak of avian influenza A (H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis.* 2002;34(Suppl. 2):S58-64.
8. Peiris JS, Yu WC, Leung CW, et al. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet.* 2004;363:617-9.
9. Lee CW, Suarez DL, Tumpey TM, et al. Characterization of highly pathogenic H5N1 avian

- influenza A viruses isolated from South Korea. *J Virol.* 2005;79:3692-702.
10. Chen H, Smith GJ, Zhang SY, et al. Avian flu: H5N1 virus outbreak in migratory waterfowl. *Nature.* 2005;436:191-2.
11. ProMED mail post. Avian Influenza, Human - East Asia: CDC Updates. ProMED-Mail 2005. Accessed 20 February, 2005.
12. ProMED mail post. Avian Influenza, Human - East Asia: Evolution. ProMED-Mail 2005. Accessed 27 August, 2005.
13. ProMED mail post. Avian Influenza, Wild waterfowl - China. ProMED-Mail 2005. Accessed 27 May, 2005.
14. ProMED mail post. Avian Influenza, Wild waterfowl - China: Warning system. ProMED-Mail 2005. Accessed 1 June, 2005.
15. ProMED mail post Influenza - Europe: Risk assessment. ProMED-Mail 2005. Accessed 21 October, 2005.
16. ProMED mail post. Avian Influenza - Eurasia: Wild birds, fish feed. ProMED-Mail 2005. Accessed 28 December, 2005.
17. ProMED mail post. Avian Influenza - Europe: EU, Preventive measures. ProMED-Mail 2005. Accessed 24 August, 2005.
18. ProMED mail post. Avian Influenza, Eurasia: China, Live vaccine. ProMED-Mail 2005. Accessed 26 December, 2005.
19. ProMED mail post. Avian Influenza - Eurasia: FAO, Update. ProMED-Mail 2005. Accessed 23 December, 2005.
20. Koopmans M, Wilbink B, Conyn M, et al. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet.* 2004;363:587-93.
21. de Jong MD, Bach VC, Phan TQ, et al. Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med.* 2005;352:686-91.
22. Hulse-Post DJ, Sturm-Ramirez KM, Humberd J, et al. Role of domestic ducks in the propagation and biological evolution of highly pathogenic H5N1 influenza viruses in Asia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:10682-7.
23. Choi YK, Nguyen TD, Ozaki H, et al. Studies of H5N1 influenza virus infection of pigs by using viruses isolated from Vietnam and Thailand in 2004. *J Virol.* 2005;79:10521-5.
24. ProMED mail post. Avian Influenza, Human - Eurasia: WHO factsheet. ProMED-Mail 2006. Accessed 21 January, 2006.
25. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaworakul W, et al. Human disease from influenza A (H5N1) Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:201-9.
26. Lipatov AS, Krauss S, Guan Y, et al. Neurovirulence in mice of H5N1 influenza virus genotypes isolated from Hong Kong poultry in 2001. *J Virol.* 2003;77:3816-23.
27. ProMED mail post. Avian Influenza, Human - East Asia: Vietnam, Clinical Analysis. ProMED-Mail 2005. Accessed 17 February, 2005.
28. ProMED mail post. Avian Influenza, Human: WHO case definitions. ProMED-Mail 2006. Accessed 30 August, 2006.
29. Xu X, Jin M, Yu Z, et al. Latex agglutination test for monitoring antibodies to avian influenza virus subtype H5N1. *J Clin Microbiol.* 2005;43:1953-5.
30. Kida H, Ito T, Yasuda J, et al. Potential for transmission of avian influenza viruses to pigs. *J Gen Virol.* 1994;75(Pt9):2183-8.
31. Rowe T, Abernathy RA, Hu-Primmer J, et al. Detection of antibody to avian influenza A (H5N1) virus in human serum by using a combination of serologic assays. *J Clin Microbiol.* 1999;37:937-43.
32. Govorkova EA, Leneva IA, Golubeva OG, et al. Comparison of efficacies of RWJ-270201, zanamivir, and oseltamivir against H5N1, H9N2, and other avian influenza viruses. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:2723-32.
33. Leneva IA, Roberts N, Govorkova EA, et al. The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza viruses. *Antiviral Res.* 2000;48:101-15.
34. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet.* 2003;10:119-23.
35. ProMED mail post. Avian Influenza, Human: Treatment or prophylaxis. ProMED-Mail 2008. Accessed 10 June, 2008.
36. Sepsenon I, Bugarini R, Nicholson KG, et al. Cross-reactivity to highly pathogenic avian influenza H5N1 virus after vaccination with nonadjuvanted and MF59-adjuvanted influenza A/Duck/Singapore/97 (H5N3) vaccine: a potential priming strategy. *J Infect Dis.* 2005;191:1210-5.
37. ProMED mail post. Avian Influenza, Human: Oseltamivir resistance. ProMED-Mail 2006. Accessed 10 October, 2006.
38. ProMED mail post. Avian Influenza: Vaccination and H5N1 virus evolution. ProMED-Mail 2011. Accessed 14 October, 2011.
39. ProMED mail post. Avian Influenza, Human: WHO epidemiology analysis. ProMED-Mail 2006. Accessed 30 June, 2006.
40. ProMED mail post. Avian Influenza, Human: Egypt. ProMED-Mail 2011. Accessed 22 March, 2011.
41. ProMED mail post. Avian Influenza: H5N1 Research controversy. ProMED-Mail 2012. Accessed 3 February, 2012.
42. ProMED mail post. Avian Influenza: Case fatality estimates. ProMED-Mail 2012. Accessed 9 February, 2012.
43. Subbarao K, Klimov A, Katz J, et al. Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science.* 1998;279:393-6.
44. Xu X, Subbarao K, Cow NJ, Guo Y. Genetic characterization of the pathogenic influenza A/Goose/Guangdong/1/96 (H5N1) virus: similarity of its hemagglutinin gene to those of H5N1 viruses from the 1997 outbreaks in Hong Kong. *Virology.* 1999;261:15-9.
45. Cauthen AN, Swayne DE, Schultz-Cherry S, et al. Continued circulation in China of highly pathogenic avian influenza viruses encoding the hemagglutinin gene associated with the 1997 H5N1 outbreak in poultry and humans. *J Virol.* 2000;74:6592-9.
46. Guan Y, Peiris JS, Lipatov AS, et al. Emergence of multiple genotypes of H5N1 avian influenza viruses in Hong Kong SAR. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:8950-5.
47. Webster RG, Guan Y, Peiris M, et al. Characterization of H5N1 influenza viruses that continue to circulate in geese in southeastern China. *J Virol.* 2002;76:118-26.
48. Keawcharoen J, Oraveerakul K, Kuiken T, et al. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:2189-91.
49. Kuiken T, Rimmelzwaan G, van Riel D, et al. Avian H5N1 influenza in cats. *Science.* 2004;306:241.
50. ProMED mail post. Avian Influenza, Human: Thailand, Vaccine update. ProMED-Mail 2006. Accessed 18 August, 2006.
51. ProMED mail post. Avian Influenza: Africa, Phylogeny. ProMED-Mail 2009. Accessed 19 March, 2009.
52. ProMED mail post. Avian Influenza: Updated nomenclature. ProMED-Mail 2011. Accessed 24 October, 2011.
53. ProMED mail post. Avian Influenza, Human: H5N1 2.3.2.1 clade, WHO. ProMED-Mail 2011. Accessed 30 August, 2011.
54. ProMED mail post. Avian Influenza, Human: Geographic clusters. ProMED-Mail 2010. Accessed 25 June, 2010.
55. ProMED mail post. Avian Influenza: World update, FAO. ProMED-Mail 2010. Accessed 15 June, 2010.
56. ProMED mail post. Avian Influenza: 6 Endemic countries, FAO. ProMED-Mail 2011. Accessed 21 April, 2011.
57. ProMED mail post. Avian Influenza (LPAI), Poultry - Netherlands: H7. ProMED-Mail 2010. Accessed 16 May, 2010.
58. ProMED mail post. Avian Influenza (LPAI), Poultry - Denmark: H7, OIE. ProMED-Mail 2010. Accessed 13 March, 2010.
59. ProMED mail post. Avian Influenza: Japan (Aichi) LPAI H7N6 first report. ProMED-Mail 2009. Accessed 2 March, 2009.
60. ProMED mail post. Avian Influenza: Indonesia, Swine. ProMED-Mail 2009. Accessed 31 March, 2009.
61. ProMED mail post. Avian Influenza H7 - North America: Human receptor. ProMED-Mail 2008. Accessed 26 May, 2008.
62. ProMED mail post. Avian Influenza: USA (Arkansas) LPAI H7. ProMED-Mail 2008. Accessed 3 June, 2008.
63. Fouchier, et al. Scientists call for 60-day suspension of mutant flu research. *Nature.* 2012; 481:443. Available from: <http://www.nature.com/news/scientists-call-for-60-day-suspension-of-mutant-flu-research-1.9873>
64. ProMED mail post. Avian Influenza: H5N1 Transmissibility to ferrets. ProMED-Mail 2011. Accessed 7 November, 2011.
65. ProMED mail post. Avian Influenza: Transmissibility in ferrets. ProMED-Mail 2011. Accessed 17 November, 2011.
66. ProMED mail post. Avian Influenza, Human: Research moratorium. ProMED-Mail 2012. Accessed 20 January, 2012.
67. ProMED mail post. Avian Influenza, Human: Transmission studies controversy. ProMED-Mail 2012. Accessed 25 January, 2012.
68. ProMED mail post. Avian Influenza, Human: Publication embargo lifted. ProMED-Mail 2012. Accessed 30 March, 2012.

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

## Současný pohled na účinnost pneumokokových konjugovaných vakcín proti pneumokokovým onemocněním

### Current views on pneumococcal conjugated vaccines efficacy against pneumococcal diseases

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

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové,  
Fakultní nemocnice Hradec Králové

#### Souhrn:

Pneumokokové konjugované vakcíny vykazují vysokou účinnost v prevenci invazivních pneumokokových onemocnění. Data ze surveillance systémů dokládají rychlé snižování incidence pneumokokových onemocnění vyvolaných vakcinačními sérotypy, ale i náhradu sérotypy, které vakcíny nepokrývají. Přes dokumentované rozdíly mezi vakcínami nalézají obě dostupné konjugované vakcíny široké uplatnění celosvětově u dětí zejména v prvním roce života. U očkování dospělých je konjugovaná pneumokoková vakcína dobrou alternativou polysacharidové. Preferována by měla být u imunosuprimovaných jedinců a nad 60 let věku.

**Klíčová slova:** pneumokoková konjugovaná vakcína, Prevenar13, Synflorix, účinnost, populační účinnost

#### Summary:

Pneumococcal conjugate vaccines exhibit high efficacy in the prevention of invasive pneumococcal diseases. Data from surveillance systems prove a rapid decrease in the incidence of pneumococcal diseases caused by vaccine serotypes, but also replacement with serotypes not covered by the vaccines. In spite of documented differences between vaccines, both of the available conjugated vaccines find a broad worldwide implementation in children, especially in the first year of life. The pneumococcal conjugate vaccine is a good alternative to the polysaccharide one for the immunization of adults. It should be preferred in immuno-compromised individuals and in individuals over the age of 60 years.

**Key words:** pneumococcal conjugate vaccine, Prevenar13, Synflorix, efficacy, effectiveness

*Vakcinologie* 2012;6:152-7.

Pneumokoková onemocnění tvoří významné procento infekčních chorob s celosvětovým dopadem. Pneumokoky se uplatňují především u respiračních onemocnění, jako je sinusitida a otitida, jsou nejčastějším vyvolavatelem komunitní bakteriální pneumonie a bakteriální meningitidy. Unikátnost *Streptococcus pneumoniae* spočívá v různorodosti jeho sérotypových variant, které se významně liší svou schopností vyvolat invazivní onemocnění nebo se uplatnit v procesu nosičství či získat rezistenci k antibiotikům. Je zřejmé, že pneumokoky obdobně jako další opouzdřené patogeny (*Haemophilus influenzae* a *Neisseria meningitidis*) nelze vnímat jako homogenní skupinu, protože z 93 známých pneumokokových sérotypů se jich u nejzávažnějších forem onemocnění uplatňuje pouze cca 15.

Nedávno jsme oslavili 100 let od prvních

pokusů chránit se proti pneumokokovým nákazám prostřednictvím očkování. Už v roce 1911 se používala první celobuněčná pneumokoková vakcína, která byla postupně nahrazena řadou kandidátních polysacharidových vakcín, které se postupně vyvinuly od původní 4-valentní vakcíny až do podoby stávající vakcíny 23-valentní. Avšak navození pouze krátkodobé imunity (3–5 let) u starších osob nad 65 let věku, diametrálně odlišná účinnost u imunokompetentních osob do 65 let věku a u jedinců nad tuto hranici v kombinaci s imunodeficitem ať získaným nebo sekundárně vyvolaným a zejména neúčinnost polysacharidové vakcíny u dětí mladších 2 let, které představují velmi ohroženou skupinu pro vznik pneumokokových invazivních infekcí, představovaly omezení širokého využití tohoto typu vakcín. Z těchto důvodů byla zejména v posledních 2 desetiletích zaměřena pozornost

na vývoj tzv. konjugovaných vakcín, které tyto nedostatky překonávají.

Během poměrně krátké doby, kdy byla do dětského očkovacího kalendáře zavedena pneumokoková konjugovaná vakcína, se ukázalo, že vakcína vykazuje velmi dobré parametry nejen ve vztahu k invazivním i neinvazivním pneumokokovým onemocněním u dětí, ale i u dospělé populace. To se děje prostřednictvím tzv. herd efektu (navození kolektivní imunity), kdy se snižují případy onemocnění i v neočkované dospělé populaci omezením expozice vakcinačními sérotypům.

Zatímco registraci původní 7-valentní konjugované vakcíny předcházely rozsáhlé klinické studie, které ukázaly její výborné imunogenní vlastnosti, zcela přijatelný bezpečnostní profil a následně i vysokou účinnost na populační úrovni, viz např. studie Kaiser Permanente, u dalších



vícevalentních vakcín již takto rozsáhlé účinnostní studie nebyly z ekonomických a etických důvodů prováděny a se souhlasem regulačních orgánů byly budoucí pneumokokové konjugované vakcíny licencovány pouze na základě tzv. imunobridgingu, tedy

průkazu srovnatelných hladin protilátek po stimulaci antigeny jednotlivých sérotypů. Tak byla, na podkladě imunologické podobnosti s dříve licencovanou 7-valentní konjugovanou vakcínou Prevenar (PCV7), nejprve licencována 10-valentní (na

základě analogie s kandidátní 11-valentní vakcínou) konjugovaná vakcína výrobce GSK a následně i 13-valentní konjugovaná vakcína původního výrobce Wyeth, později Pfizer (PCV13).

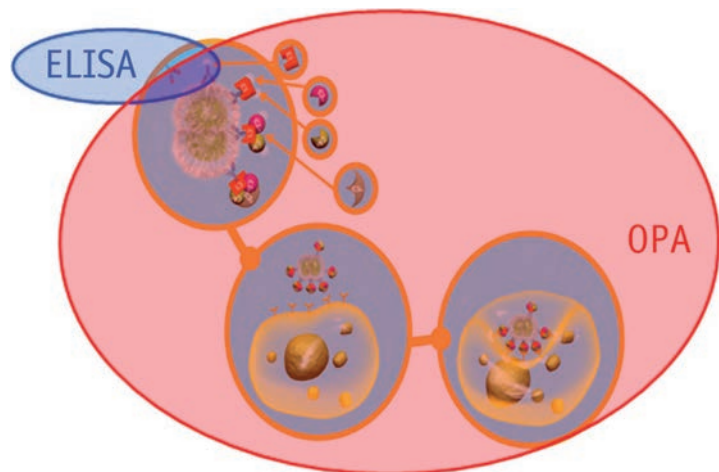
To, co je u pneumokokových konjugovaných vakcín obzvláště komplikované, je skutečnost, že fakticky neexistuje obecná minimální výše hladiny protektivních protilátek, neboť ta je pro každý sérotyp specifická a vzájemně se liší. Jak ukázaly výsledky očkování PCV7, předpokládaný efekt na sérotypy 6A a 19A, které sice nejsou ve vakcíně obsažené, ale patří k příbuzným vakcinačním sérotypům, byl značně odlišný. Zatímco u obou těchto sérotypů byly při použití metody ELISA detekovány obdobně vysoké hladiny protilátek, v praxi došlo pouze ke snížení počtu případů invazivních onemocnění vyvolaných sérotypem 6A. Zde se ukázalo, že metoda ELISA nedokáže na rozdíl od metody OPA (opsonofagocytóza) spolehlivě detekovat protilátky korespondující s reálnou účinností. Na základě výsledků dalších klinických studií byla sice stanovena tzv. protektivní hladina 0,35 µg/ml při stanovení protilátek metodou ELISA a 0,2 µg/ml metodou OPA, tyto hodnoty jsou však spíše arbitrární a slouží spíše ke srovnání účinnosti budoucích vakcín než k vyjádření skutečné protektivní hladiny u jednotlivých sérotypů.

Po zavedení obou vícevalentních vakcín tedy vzel odborná i laická veřejnost po faktickém potvrzení jejich předpokládané účinnosti. Přestože v tuto chvíli nelze dělat definitivní závěry, neboť vakcíny jsou zatím používány relativně krátkou dobu a data tak nejsou dostatečně robustní, můžeme na základě výsledků surveillanc pneumokokových invazivních onemocnění vystopovat alespoň určité trendy výskytu vakcinačních sérotypů a s poměrně vysokou pravděpodobností predikovat účinnost obou vakcín.

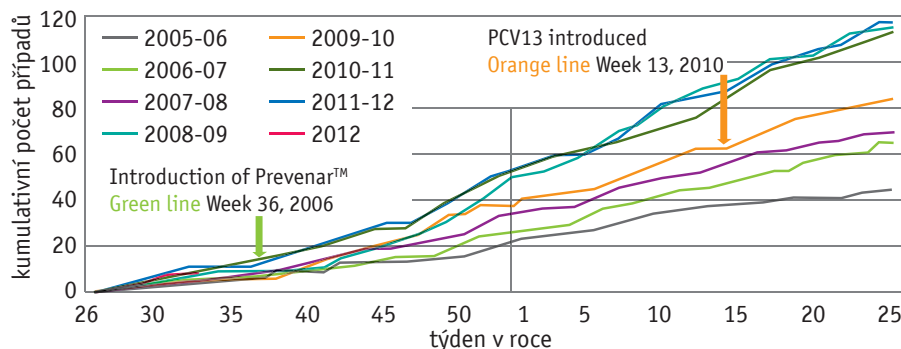
## Vliv na invazivní pneumokoková onemocnění a pneumonie

Jelikož obě konjugované vakcíny (10-valentní konjugovaná pneumokoková vakcína PhiD-CV a PCV13) se nyní používají prakticky celosvětově, jsou účinnostní data dostupná z řady zemí. Ačkoliv se výsledky sledování efektu vakcín v různých zemích zásadně neliší, budou v textu dále prezentovány pouze klíčové poznatky ze zemí, které disponují velmi kvalitními systémy

**Obr. 1** Grafické srovnání opsonofagocytózy s metodou ELISA stanovující pouze protilátky

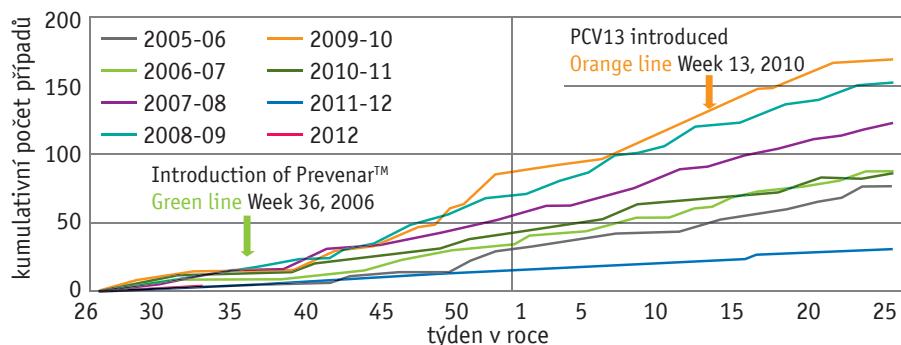


**Graf 1** Kumulativní týdenní počty hlášení invazivních pneumokokových onemocnění způsobených jakýmkoli ze šesti sérotypů v Prevenar13™ ale ne v PCV7: děti ve věku < 2 roky v Anglii a Walesu po epidemiologických letech: červenec-červen (2005- dosud)



Zdroj: Health Protection Agency, Centre for Infections <http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Pneumococcal/EpidemiologicalDataPneumococcal/CurrentEpidemiologyPneumococcal/InPrevenar13NotInPrevenarPCV7/pneumo07Cummulativeweeklyunder2IN13NOTIN7vacc/>

**Graf 2** Kumulativní týdenní počty hlášení invazivních pneumokokových onemocnění způsobených jakýmkoli sérotypem, který není ve vakcíně Prevenar13™: děti ve věku < 2 roky v Anglii a Walesu po epidemiologických letech: červenec-červen (2005- dosud)



Zdroj: Health Protection Agency, Centre for Infections <http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Pneumococcal/EpidemiologicalDataPneumococcal/CurrentEpidemiologyPneumococcal/NotInPrevenar13/pneumo04CummulativeweeklyUnder2NOTINPrevenar13Vacc/>

sledování a výsledky velkých randomizovaných studií. Robustní surveillance data sledující účinnost PCV13 jsou k dispozici z USA a Velké Británie. Nejvíce aktuálních informací lze najít na webových stránkách HPA (Health Protection Agency, Velká Británie), kde jsou zveřejňovány výsledky sledování výskytu invazivních onemocnění v týdenních intervalech a je prezentován nejen počet případů onemocnění vyvolaných PCV7 sérotypy, tak těmi sérotypy, které jsou obsaženy navíc ve vakcíně PCV13 či nevakcinačními sérotypy, tj. těmi, které neobsahuje ani PCV13 (viz Graf 1 a 2).

Obecně se dá říci, že s výjimkou sérotypu 3, plní PCV13 původní očekávání a rychle snižuje výskyt invazivních pneumokokových onemocnění způsobených vakcinačními sérotypy.

Efekt PHiD-CV byl sledován ve dvou velkých klinických studiích. Na bázi výsledků studie FinIP je možno konstatovat vysokou účinnost u invazivních onemocnění u sérotypů pokrytých vakcínou, která u schématu 3+1 dosáhla 100 % a u schématu 2+1 došlo k selhání v pouze jediném případě (1). Rozsáhlá studie v Latinské Americe (COMPAS) prokázala účinnost této vakcíny i u komunitních pneumonií, a to 23% u pneumonií splňujících definici WHO a 18% u pravděpodobně bakteriálních pneumonií radiologicky potvrzených (s alveolární konsolidací/pleurální efúzí na rtg snímku nebo s nealveolárním infiltrátem) a hladinou C-reaktivního proteinu  $\geq 40 \mu\text{g/ml}$ . Tato účinnost se může zdát relativně nízká, avšak je zcela srovnatelná s výsledky dosaženými u dalších pneumokokových konjugovaných vakcín (2).

### Účinnost konjugovaných vakcín proti sérotypu 3

Nejvíce problémovým sérotypem současnosti se jeví sérotyp 3. Pouzdro sérotypu 3 má velmi jednoduché biochemické složení (disacharid), od pouzder ostatních sérotypů se odlišuje způsobem vazby k buněčné stěně a je od nich i značně morfologicky odlišné (viz Obr. 2) (3, 4). Výrazně zbytečné pouzdro efektivně chrání tento sérotyp proti klasickým obranným imunitním mechanismům a jeho specifické vlastnosti jsou zřejmě i důvodem nedostatečného efektu konjugovaných vakcín.

Již na základě studie POET byla zjištěna u tohoto sérotypu nulová až negativní účinnost a na základě podrobné analýzy byl sérotyp 3 z finální formulace vyřazen a tak vznikla konečná 10-valentní varianta dnes licencována pod názvem Synflorix.

O možné problematické účinnosti proti tomuto sérotypu v PCV13 se spekovalo na základě uvedených poznatků již před zavedením vakcíny do praxe a první reálné výsledky použití vakcíny tuto skutečnost potvrzují. Nejsme zatím schopni definitivně určit, zda-li výsledná účinnost bude nulová, mírně pozitivní či dokonce negativní, ale stávající dostupná data oscilují mezi nulovým či mírným efektem. Nulový vliv na nosičství uvádí rozsáhlá studie R. Dagana z Izraele, mírně pozitivní trendy jsou patrné z dat surveillance systémů Velké Británie a USA, avšak bez statistické významnosti. Pozitivní vliv na nosičství sérotypu 3 dokládá pouze studie R. Cohena z Francie, avšak tato předběžná data je nutno potvrdit dlouhodobým sledováním. Účinnost blízko nuly, avšak nezáporná, nemusí být pro PCV13 praktickým handicapem, neboť

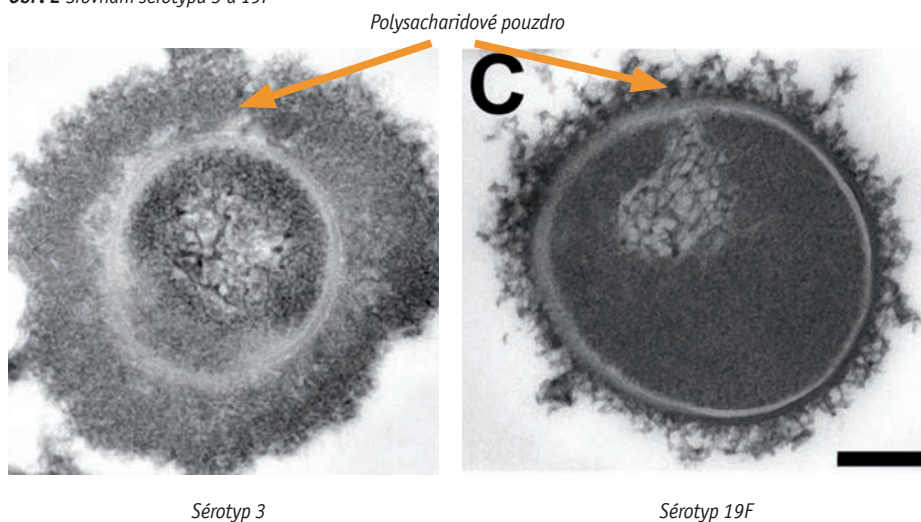
ostatní pneumokokové vakcíny buď sérotyp 3 neobsahují, nebo jsou podobně nepřilíš účinné. Na úrovni European Medicine Agency (EMA) se objevují diskuze, zdali by indikace směrem k sérotypu 3 neměla být ze Summary Product Characteristics (SPC) stažena. Obrovským etickým problémem by však nepochybně byla případná negativní účinnost proti tomuto sérotypu, neboť poté by existence sérotypu 3 v PCV13 byla obtížně odůvodnitelná.

### Vliv na nosičství

Otevřená studie nazofaryngeálního nosičství v České republice prokázala vliv PHiD-CV na osídlení nosohltanu. Celkem bylo zahrnuto 414 subjektů, které byly očkovány v souladu s platným očkovacím kalendářem v ČR 3 dávkami mezi 3. a 5. měsícem s posilovací dávkou mezi 12. a 15. měsícem, u kterých byl či nebyl aplikován profylakticky paracetamol ve srovnání se skupinou 336 neočkovaných kontrol odpovídajícího věku. Kontrolní vakcínou byla MenACWY-TT (meningokoková kvadrivalentní vakcína). Stěry z nosohltanu byly odebírány před aplikací posilovací dávky a v měsících 1, 3, 7 a 12 po ní. Při každé návštěvě bylo nosičství vakcinačních typů pneumokoků redukováno o 22–35 % u subjektů, které byly očkovány pneumokokovou konjugovanou vakcínou. Účinnost vakcíny napříč jednotlivými návštěvami byla 21,7 % (nosičství u kontrolního souboru 34,2 % versus 26,8 % u PHiD-CV). U skupiny PHiD-CV byla pozorována mírná náhrada nevakcinačními kmeny. Tento fenomén byl akcentován tam, kde nebyl podán profylakticky paracetamol. Jeho podání rozdíl snižovalo a korespondovalo s naším zjištěním nižších hladin protilátek u skupiny, kde byl aplikován (5).

Zajímavé výsledky dokumentují také data z americké Atlanty, která ukazují bezprostřední vliv očkování PCV13 na nosičství pneumokoků na oddělení urgentního příjmu (emergency) Metropolitní nemocnice. Před zavedením PCV13 v roce 2009 bylo 31 % dětí ve věku pod 5 let kolonizováno *S. pneumoniae* v nosohltanu. Celkem 22 % těchto izolátů byly sérotypy obsažené v 13-valentní vakcíně, predominantně 19A. Mezi červencem 2010 a zářím 2011 byly odebrány nazofaryngeální výtěry u dětí 6 měsíců – 59 měsíců na stejném oddělení. Sledované období bylo rozděleno do 3 pětíměsíčních studijních period. Ze 776 dětí zahrnutých do studie bylo 225 (29 %) kolonizováno

Obr. 2 Srovnání sérotypu 3 a 19F



Sérotyp 3

Sérotyp 19F

*S. pneumoniae* a toto procento se během 15měsíční studijní periody neměnilo. Běžné nosičské sérotypy zahrnovaly sérotypy 19A, 15B, 15C, 35B, 6C a 11A. Z celkového počtu 20,9 % tvořily sérotypy obsažené v PCV13. Proporce nosičů sérotypů v PCV13 klesala od 30 % přes 15,3 % až na 4,4 % ( $P = 0,0006$ ) v jednotlivých studijních periodách. Sérotyp 19A poklesl významně z 26,7 % přes 11,9 % až na 4,4 % ( $P = 0,0013$ ). Sérotypy 15B a 15C celkově narostly ze 14,2 % až na 26 %, avšak bez statistické významnosti. Je tedy možno konstatovat, že v období bezprostředně po zavedení PCV13 sérotypy obsažené ve vakcíně progresivně klesaly, a to primárně zejména díky významnému poklesu u sérotypu 19A. Celkové nosičství *S. pneumoniae* však zůstalo stabilní i po představení PCV13. Řada nevakcinačních sérotypů vykazala nárůst, který byl nejvíce dominantní u sérotypu 15B a 15C (6).

#### Účinnost konjugovaných pneumokokových vakcín proti akutní otitis media (AOM)

Účinnost proti AOM byla opakovaně sledována v řadě studií. Srovnávat je však třeba srovnatelné, tedy studie o účinnosti vakcíny (efficacy) v klinickém hodnocení a dále účinnost vakcíny (effectiveness) na populační úrovni, kde se již projevuje celá řada různých vlivů a zkraslení. Účinnost PCV7 proti AOM bez ohledu na vyvolávající patogen se pohybovala mezi 6 a 7 %, pokud hovoříme o rozsáhlých dvojité slepých studiích, jako byla studie Kaiser Permanente a FinOM (7, 8), i když specifická účinnost proti sérotypům pneumokoků obsažených ve vakcíně byla 57 %. Důvodem je bohatá etiologie od virové po bakteriální.

Ve studii POET byla podávána 11-valentní kandidátní vakcína (11Pn-PD), která obsahovala i 10 sérotypů obsažených v PHiD-CV. Typově specifická účinnost 11Pn-PD vakcíny byla identických 57 % jako v předcházejících studiích, proti výskytu první epizody AOM vyvolané sérotypem obsaženým ve vakcíně byla pak 52,6 % (95% CI: 35,0; 65,5). Účinnost vakcíny proti jakékoli epizodě AOM způsobené jakýmkoli sérotypem pneumokoka byla 51,5 % (95% CI: 36,8; 62,9). V této studii nebylo pozorováno žádné zvýšení výskytu AOM způsobené jiným bakteriálním patogenem nebo sérotypem pneumokoka, který není obsažen v Synflorix. Odhadovaná účinnost vakcíny proti jakékoli klinické epizodě otitis media bez ohledu na

etiologii byla však ve srovnání se studiem FinOM a Kaiser Permanente dramaticky vyšší, a to 33,6 % (95 % CI: 20,8; 44,3). Na základě imunologických překlenovacích studií funkčních odpovědí (OPA) mezi vakcínou PHiD-CV a 11-valentní kandidátní vakcínou použitou ve studii POET je možno předpokládat, že PHiD-CV poskytne obdobnou protektivní účinnost proti pneumokokovým AOM. Je však třeba zmínit, že rozdíl v účinnosti 11-valentní vakcíny proti PCV7 nebude ve finálním stavu 33,6 % vs. 7 %. Obě studie nejsou zcela srovnatelné a poměrně důležitou roli hraje epidemiologická situace (např. četnější výskyt *Moraxella catarrhalis*) či přítomnost replacementu (náhrady) patogeny, které nejsou vakcínou kryty. Přesto je rozdíl mezi účinností obou vakcín po očištění všech případných vlivů přibližně 2,5násobný ve prospěch vakcíny PHiD-CV. Tato skutečnost se potvrdila na základě zcela aktuálních výsledků studie FinIP, prezentovaných na konferenci ICAAC 2012. U schématu 3+1 se pohybovala na úrovni 14,0–16,2 %, což zcela koreluje s naším předpokladem 2,5násobně vyšší účinnosti ve srovnání s PCV7. Vadou na kráse je nedostatečná statistická síla a skutečnost, že u schématu 2+1 tato účinnost klesla na 4,9–5,0 %. Rozpětí je dáno faktem, zdali bereme celkovou očkovanou kohortu nebo zahrnujeme pouze subjekty v souladu s protokolem (9).

Podstatně vyšší hodnoty zpravidla dosahuje populační účinnost. U vakcíny PCV7 se pohybovala mezi 13 a 20 % (Dewals 2009, Grijalva 2006, 2009, Poehling 2004) až po extrémní hodnotu 43 % (Zhao 2008). Problémem těchto hodnot a reálného dopadu je však velmi obtížné odfiltrování veškerých dalších vlivů, kdy například změna v preskripci nebo změna postupů v ambulantní praxi může mít větší dopad než vakcína sama. Závěrem je však třeba říci, že konjugované pneumokokové vakcíny prokázaly v mnoha studiích svůj pozitivní vliv i na neinvazivní pneumokokové onemocnění, jako jsou právě AOM.

Poměrně rozsáhlou studii provedl MarketScan u kohorty dětí narozených v roce 2002 v USA. Data celkem 38 786 dětí se podařilo spárovat s daty o očkování. Z nich 8515 (22 %) dostalo 2-dávkové primární schéma a 10 152 (26 %) obdrželo 3-dávkové základní schéma. Kumulativní incidence AOM mezi 6. a 12. měsícem byla 37,6 % u 2-dávkového schématu a 35,0 % u 3-dávkového. Tento rozdíl nebyl statisticky významný ( $P = 0,22$ ) (10).

#### Účinnost pneumokokové konjugované vakcíny v dospělosti a doporučení pro očkování

Pneumokoková onemocnění představují významnou zátěž obzvláště pro dospělé. Významné riziko představují zejména invazivní pneumokoková onemocnění a pneumonie. Incidence invazivních pneumokokových onemocnění je v evropských zemích různá. V ČR na základě surveillance existují data o sérotypové distribuci. Incidence invazivních pneumonií a sepsí může být podhlášena. Opakovaně jsou analyzovány možné přístupy k jejich prevenci očkováním. Ukazuje se, že řada studií na dominantně zdravé populaci není využitelná pro jedince imunokompromitované a jedince s chronickými komorbiditami, neboť odpověď imunitního systému může být v těchto případech zcela nedostatečná.

K dispozici pro dospělou populaci jsou dvě registrované očkovací látky: Pneumo 23 výrobce Sanofi Pasteur (PPV23) a Prevenar 13 (v USA Prevnar 13) výrobce Pfizer. Pokud sumarizujeme údaje ze SPC obou vakcín, můžeme dospět k následujícímu srovnání.

PPV23 je vakcína připravená z purifikovaných kapsulárních polysacharidových antigenů, získaných ze 23 sérotypů *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F. Obsahuje dále fenolový tlumivý roztok. Konjugovaná pneumokoková vakcína PCV13 obsahuje 13 kapsulárních sérotypů 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F konjugovaných s nosným proteínem CRM197 a adsorbovaná na fosforečnan hlinitý (0,5 mg). Očkování polysacharidovou vakcínou je doporučeno k ochraně před pneumokokovými infekcemi, zejména před invazivními, způsobenými sérotypy, obsaženými ve vakcíně pro osoby od 2 let, ve vysokém riziku onemocnění pneumokokovou infekcí. Cílovými skupinami jsou především: osoby ve věku 60 let a starší, zvláště starší osoby žijící v ústavech, oslabené nebo s doprovodnými chronickými onemocněními, avšak bez výrazného imunodeficitu, neboť zde byla prokázána nižší účinnost. Současné doporučení ACIP doporučuje vakcínu i pro kuřáky a astmatiky.

Výhodou aplikace PCV13 je vyšší imunogenita a nepřítomnost hyporesponzivity u vyšších věkových skupin (nad 65 let věku) a osob s chronickými onemocněními a sníženou funkcí imunitního systému. Nevýhodou je nižší sérotypové pokrytí ve srovnání s polysacharidovou vakcínou.

Dávkování u PPV23: jedna dávka vakcíny 0,5 ml s jednorázovým přeočkováním jednou dávkou 0,5 ml po 5 letech. Vakcína se podává přednostně intramuskulární cestou, případně subkutánně. Konjugovaná vakcína PCV13 je indikována proti invazivním onemocněním (zahrnujícím sepse, meningitidy, pneumonie s bakteriemií, bakteriémie) vyvolaných *S. pneumoniae* sérotypů 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F nad 50 let věku jednou samostatnou dávkou intramuskulárně. Potřeba revakcinace následnou dávkou přípravku PCV13 nebyla stanovena.

Kontraindikací je hypersenzitivita na libovolnou složku, u PPV23 první trimestr těhotenství a aplikace se nedoporučuje osobám očkovaným během předchozích tří let. U PCV13 existuje i přecitlivělost na

difterický toxoid. Ideálně by vakcína měla být aplikována nejméně dva týdny před plánovanou splenektomií nebo zahájením imunosupresivní terapie (chemoterapie či jiné terapie). Pacientům s poruchami srážlivosti nebo s trombocytopenií se doporučuje aplikovat vakcínu subkutánně.

#### Interakce (kombinovatelnost):

Bez ohledu na stav předchozí pneumokokové vakcinace, pokud je použito PPV23 považováno za vhodné, by PCV13 měla být podána jako první, i obrácené pořadí je však možné. Vakcína PPV23 i PCV13 může být podána současně s vakcínou proti chřipce za předpokladu, že se vakcíny aplikují do dvou různých míst.

Místní i celkové reakce nevybočují ze

srovnání s běžně používanými vakcínami. Nejčastěji se vyskytuje teplota, nechutenství, zvracení a průjem. PPV23 očkování poskytuje více než 90% sérokonverzi a vyvolává hladiny specifických protilátek vyšší než 300 µg/ml. Konjugovaná vakcína PCV13 vykázala v přímém srovnání s polysacharidovou vakcínou statisticky významně vyšší odpověď u 10 sérotypů z 12 společných u obou vakcín.

Při uchovávání za předepsaných podmínek, tj. mezi 2 °C–8 °C, je doba použitelnosti PPV23 dva roky ode dne výroby a 3 roky u PCV13.

Poměrně suchá řeč údajů ze SPC neříká nic o tom, jak však konjugovanou vakcínu používat v praxi. Skutečnost, že je v SPC uvedena indikace nad 50 let věku ještě neznamená, že vakcína pro tuto kategorii

Tab. 1 Navrhované postupy očkování dospělých podle věku

Indikace k aplikaci PPV23 nebo PCV13 u osob bez zřejmého rizika podle věku			
18–50 let	50–60 let	60–65 let	> 65 let
neočkovat	PPV23	PPV23 nebo PCV13	PCV13

Tab. 2 Navrhované postupy u jednotlivých rizikových kategorií

Chronická onemocnění, která jsou indikací k aplikaci PPV23 nebo PCV13			
Skupina (riziková)	Chronické onemocnění nebo indikace	Preferovaná vakcína	
		≤ 60 let	> 60 let
Imunokompetentní osoby	Chronická srdeční onemocnění (včetně městnavého selhávání a kardiomyopatie)	PPV23	PCV13
	Chronické plicní onemocnění (včetně emfyzému a astmatu)	PPV23	PCV13
	Diabetes mellitus	PPV23	PCV13
	Únik mozkomíšního moku	PPV23	PCV13
	Kochleární implantát	PPV23	PCV13
	Chronická onemocnění jater	PPV23	PCV13
Osoby s funkční nebo anatomickou asplenií	Srpkovitá anémie nebo jiné hemoglobinopatie	PCV13 + PPV23	
	Vrozená či získaná asplenie, hyposplenie nebo splenektomie	PCV13 + PPV23	
Imunokompromitované osoby	Vrozený nebo získaný imunodeficit	PCV13 + PPV23	
	HIV infekce	PCV13 + PPV23	
	Chronické selhání ledvin	PCV13 + PPV23	
	Nefrotický syndrom	PCV13 + PPV23	
	Leukémie	PCV13 + PPV23	
	Lymfomy (Hodgkinova nemoc)	PCV13 + PPV23	
	Generalizované nádorové onemocnění (individuálně dle diagnózy a doporučení ošetřujícího onkologa)	PCV13 + PPV23	
	Imunosupresivní léčba, včetně dlouhodobé aplikace kortikosteroidů (minimální ekvivalent 0,5 mg Prednisonu na kg/den)	PCV13 + PPV23	
	Orgánové transplantace	PCV13 + PPV23	
Mnohočetný myelom	PCV13 + PPV23		

#### Poznámky k tabulce:

- Doporučení pro PCV13 je na základě imunogenity a non-inferiority/superiority ve vztahu k PPV23.
- Zatím chybí robustní data z klinických studií. Výsledky účinnostních studií s PCV13 jsou očekávány v roce 2013–2014.
- Nad 70 let věku může mít očkování/přeočkování s PPV23 výrazně nižší účinnost.
- Tam, kde bylo schéma zahájeno PPV23, je možno přeočkovat po pěti letech PCV13. Pokud byla předchozí dávka PPV23 aplikována po 60. roce věku, je přeočkování 1 dávkou PCV13 po pěti letech preferováno.
- U imunosuprimovaných jedinců je doporučováno po aplikaci PCV13 aplikovat s odstupem 2–6 měsíců PPV23 z důvodu rozšířeného pokrytí.
- Některá data nejsou zatím úplně konzistentní. Jsou rozporuplné práce o hyporesponzivité u polysacharidové vakcíny. Ta nepochybně klesá s prodlužováním intervalu od poslední dávky.
- V zemích, kde je pozorován významný herd efekt (kolektivní imunita), se očkování starší populace identickou konjugovanou pneumokokovou vakcínou používanou v dětském věku nemusí vždy doporučovat. U nás však výrazný herd efekt zatím nepozorujeme. Důvodem je očekávaná snížená cirkulace sérotypů pokrytých již od dětství.

musí být i identickým způsobem doporučována. Následující doporučení nejsou reprodukcí doporučení světových, neboť ta jsou v tuto chvíli vytvářena. Jedná se o návrh doporučení autora článku, který má vyvolat odbornou diskuzi a který je v tuto chvíli oponován vybranými odbornými společnostmi. Až následně vyšla doporučení ACIP, která jsou principiálně velmi obdobná.

Výhodou polysacharidové vakcíny je výrazně nižší cena, širší pokrytí sérotypů. Nevýhodou naopak hyporesponzivita při opakovaném podávání u starších dospělých při intervalu pod 6 let a nízká účinnost u imunokompromitovaných jedinců. Některé názory jsou velmi kontroverzní. Někteří experti tvrdí, že právě použití vakcín s identickou sérotypovou výbavou v dětství a v dospělosti nepřináší dospělým přidanou hodnotu, neboť tyto vakcinační sérotypy z populace stejně po čase téměř vymizí a jiné sérotypy, které nejsou ve vakcíně, je zpravidla nahradí.

## Závěr

Nová data z různých zemí přinášejí celou řadu nových poznatků, které postupně dotvářejí mozaiku kolem účinnosti pneumokokových vakcín. Potvrzuje se, že s výjimkou sérotypu 3, konjugované pneumokokové vakcíny úspěšně kontrolují ostatní sérotypy, které pokrývají. Zajímavý fenomén je možno vidět při srovnání obou vakcín, které nejsou identické nejen z hlediska pokrývaných sérotypů, nosných proteinů, ale i imunogenity. Zdá se, že PCV13 je více imunogenní než PHiD-CV. Paradoxní ovšem je, že to nemusí být výhodou ve všech ohledech. Prevenar 13 má větší dopad na nosičství vakcinačních sérotypů, které rychle snižuje, avšak podobně rychle dochází k fenoménu náhrady nevakcinačními typy, takže výsledná hladina nosičství pneumokoků se prakticky nemění. Je-li výhodnější vyšší nebo nižší hladina protilátek, je v tomto ohledu spekulativní. Pravděpodobná je i projekce do skupinové imunity, kdy tento u PCV13 nastává rychleji, avšak je opět diskutabilní, jestli i v kategorii dospělých a starších dospělých nezačnou narůstat onemocnění způsobená sérotypy vakcínou nepokrytými. Sumární efekt s ohledem na

invazivitu jednotlivých sérotypů a rezistenci je však zatím nepochybně pozitivní. Přesto se ukazuje, že rezistence je více ovlivněna změnou antibiotické politiky.

V České republice je zatím podíl PCV13 a PHiD-CV vyrovnaný. PHiD-CV je jakožto vakcína s nižší úhradou plně hrazená, PCV13 je k dispozici za doplatek. Na základě výsledků surveillance pneumokokových onemocnění je možno konstatovat, že vakcíny v našich podmínkách plní svoji úlohu. V nejnižší věkové kategorii (< 12 měsíců) jsme nezaznamenali jediné onemocnění. Ve věkové kategorii 1–4 roky se vyskytlo šest onemocnění způsobených vždy po dvou případech vyvolaných sérotypy 3, 6A a 19A. Ani jedno z těchto dětí ovšem nebylo očkováno. Na základě vlastností obou konjugovaných vakcín je zřejmé, že v případě prevence onemocnění vyvolaných sérotypy 3 a 6A není významného rozdílu, jaká vakcína byla použita. Podstatná však zůstává role sérotypu 19A, kdy v případě nárůstu onemocnění způsobených tímto sérotypem by bylo třeba zvažovat plošné očkování vakcínou, která tento sérotyp pokrývá. Tato skutečnost však zatím nenastala. Stávající model obou vakcín na trhu je pro stát optimální, neboť při velmi dobré kontrole pneumokokových onemocnění vede ke konkurenci a snižování ceny vakcín. Je rovněž třeba posoudit, zda zachovat stávající očkovací schéma. Ukazuje se, že dávkování 3+1 je při dostatečně vysoké proočkovanosti, cca nad 90 %, ekonomicky méně odůvodnitelné a nepochoybně budeme i v ČR v následujícím roce či dvou zvažovat přechod na schéma 2+1. Po zveřejnění proočkovanosti v roce 2011 na úrovni 72 % to je však zatím nereálné.

U očkování dospělých musíme řešit rovněž řadu dilemat. Zatím stát ani pojišťovna nehradí ani polysacharidovou vakcínu v indikacích, jako je například asplenie. To je jistě chybou. K diskuzi je, zdali prosazovat očkování dražší konjugovanou 13-valentní vakcínou s užším spektrem, ale vyšší imunogenitou, a to zejména u imunodeficitních pacientů, nebo preferovat levnější 23-valentní polysacharidovou vakcínu s rizikem nižší protilátkové odpovědi u starších osob, zejména v kombinaci s případnými defekty imunity. Pokus o konsenzuální doporučení k očkování dospělých je předložen.

## Literatura

1. Jokinen J, Nuorti P, Palmu A, Virolainen-Julkunen A, Nohynek H, Virtanen M, et al. Monitoring of effectiveness of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) in the Finnish national vaccination programme (NVP). ISPPD-8, Foz de Iguacu City, Brasil, 11-15 March 2012.
2. Tregnaghi, M. 29th ESPID, The Hague, The Netherlands, 7-11 June 2011.
3. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D provide protection against otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and nontypable *Haemophilus influenzae*. Lancet. 2006;367:740–8.
4. Poolman J, Kriz P, Feron Ch, Di-Paolo E, Henckaerts I, Miseur A, et al. Pneumococcal serotype 3 otitis media, limited effect of polysaccharide conjugate immunisation and strain characteristics. Vaccine. 2009;27:3213–22.
5. Prymula R, Hanovcova I, Splino M, Kriz P, Motlova J, Lebedova V, et al. Impact of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* Protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on bacterial nasopharyngeal carriage. Vaccine. 2011;29:1959–67.
6. Desai AP, Sharma D, Crispell E. Pneumococcal nasopharyngeal carriage in the immediate post-PCV 13 era in children presenting to the emergency department in Atlanta, Georgia, 8. ISPPD-8, Foz de Iguacu City, Brasil, 11-15 March 2012.
7. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Pediatr Infect Dis J. 2000;19:187–95.
8. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. N Engl J Med. 2001;344:403–9.
9. Vesikari T, Forstén A, Seppä I, Puumalainen T, Soinen A, Lommel P, et al. Effectiveness of the 10-Valent Pneumococcal Non-Typeable *Haemophilus influenzae* Protein D Conjugate vaccine against acute otitis media. ICAAC, San Francisco, USA, 2012.
10. Stoecker C, Lee M, Hampton LM, Moore MR. 7-Valent pneumococcal conjugate vaccine and otitis media: Effectiveness of a 2-dose versus 3-dose primary series. Vaccine. 2012;30:6256–62.

prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.  
Katedra epidemiologie  
Fakulta vojenského zdravotnictví  
Třebešská 1575  
500 01 Hradec Králové  
tel.: 973 253 001  
fax: 495 513 018  
e-mail: prymula@pmfhk.cz

# Národný imunizačný program Slovenskej republiky

## National Immunisation programme of the Slovak Republic

prof. MUDr. Henrieta Hudečková, Ph.D., MPH

Ústav verejného zdravotníctva, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského v Martine

### Súhrn:

Imunizácia predstavuje jedno z najvýznamnejších preventívnych opatrení v boji proti prenosným ochoreniam, ktorých medicínsky a spoločenský význam je daný nielen vysokým, neraz i epidemickým výskytom, ale aj závažnými zdravotníckymi následkami, ktoré znižujú kvalitu života a ovplyvňujú sociálne istoty chorého jedinca i jeho okolia. Národný imunizačný program Slovenskej republiky (NIP SR) je komplexný preventívny program zameraný na prevenciu prenosných ochorení preventabilných očkovaním. Tvorí súčasť štátnej zdravotnej politiky a jeho individuálne a verejno-zdravotné pôsobenie významne ovplyvňuje našu epidemiologickú situáciu. Organizácia, riadenie a kontrola očkovania sú legislatívne zabezpečené. Očkovanie, ako forma primárnej prevencie, má význam pre jednotlivca aj pre spoločnosť. Neočkovaní alebo nekompletne očkovaní sú viac vnímaví na infekcie.

**Kľúčové slová:** imunizačný program, ochorenia preventabilné očkovaním

### Summary:

Immunisation is one of the most important preventive measures in struggle against communicable diseases, the medical and social significance of which is formed by high, many times epidemic occurrence but also serious health consequences which reduce the quality of life and influence social security of patient and his neighbourhood. National Immunisation programme of the Slovak Republic (NIP SR) is a comprehensive preventive programme directed to vaccine-preventable diseases. It is a complement of the governmental health policy and its public health impact significantly influences the national epidemiological situation. Organisation, management and control of vaccination are legislatively based. Vaccination as form of primary prevention has got importance for individual person as well as for community. Non-vaccinated persons or incomplete vaccinated persons are much more sensitive to infections.

**Key words:** immunisation programme, vaccine-preventable diseases

*Vakcinologie 2012;6:158-66.*

### Úvod

Imunizácia predstavuje jedno z najvýznamnejších preventívnych opatrení v boji proti prenosným ochoreniam. Medicínsky a spoločenský význam prenosných ochorení je daný vysokým, neraz i epidemickým výskytom, ale aj závažnými zdravotnými následkami, ktoré znižujú kvalitu života a ovplyvňujú sociálne istoty chorého jedinca i jeho okolia.

Infekčné ochorenia tvoria značnú oblasť zdravotnej starostlivosti, viaceré nevieme dodnes dostatočne alebo vôbec terapeuticky zvládnuť, napr. AIDS, besnotu, a pod. Infekcie tiež často komplikujú základné ochorenie. Tým nielen predlžujú liečenie, ale ho neraz i maria. Niektoré zanechávajú závažné zdravotné následky (detská obrna, neuroinfekcie) a môžu byť aj predispozičným faktorom pre vznik neinfekčných stavov, napr. nádorov. Spoločenský význam

infekčných chorôb sa odráža v ekonomických stratách spojených s nákladmi na zdravotnú starostlivosť a s vysokou pracovnou neschopnosťou zasahujúcou v dobe epidémii do národného hospodárstva a tvorby hrubého domáceho produktu.

### Národný imunizačný program SR

Národný imunizačný program Slovenskej republiky (NIP SR) je komplexný preventívny program zameraný na prevenciu prenosných ochorení preventabilných očkovaním. Tvorí súčasť štátnej zdravotnej politiky. Jeho funkčnosť ovplyvňuje dobrá organizácia a riadenie, kvalitné výkony a vhodné kontrolné mechanizmy.

NIP SR predstavuje integrovaný systém, ktorý si vyžaduje spätnú väzbu. Táto hrá mimoriadne dôležitú úlohu z hľadiska

informovanosti poskytovateľov o vykonaní očkovania a uvedomenia si nutnosti pre zmenu správania/postoja k očkovaniu. Hodnota stratégie NIP SR závisí od implementácie, potenciálnej účinnosti a kvality spracovania a prezentácie existujúceho problému. Jeho realizácia vychádza z odporúčaní WHO, Európskej komisie (EK), Európskeho centra pre prevenciu a kontrolu chorôb (ECDC), pracovnej skupiny pre imunizáciu (PSPI = poradný orgán hlavného hygienika) a výsledkov administratívnej a imunologickej kontroly. Členovia PSPI, odborníci v problematike vakcinológie a hlavný hygienik Úradu verejného zdravotníctva Slovenskej republiky (ÚVZ SR) definujú každoročne antigénne zloženie vakcín určených na realizáciu pravidelného povinného očkovania, kombinácie vakcín a očkovací kalendár. Iniciujú

zavedenie nových, dostatočne overených a efektívnych vakcín do NIP. Rozhodovanie o implementácii imunizačného programu do štátnej zdravotnej politiky má dve hľadiská – odborné a finančné. Na jednej strane sa prehodnocujú podmienky liečby a na druhej podmienky a efekt preventívneho očkovania. Úspešnosť NIP SR závisí od viacerých faktorov: cieľov, kvality úrovne očkovania a jej udržateľnosti, etického princípu a problémov, ktoré prináša terajšia doba.

O niečo neskôr, ako v iných rozvinutých krajinách, sa na Slovensku objavili aj anti-vakcinačné aktivity. Významne tieto aktivity ovplyvnil napr. rozvoj informačných technológií, ktorý umožnil prístup k množstvu informácií a dezinformácií nielen odbornej ale aj laickej verejnosti (najvýznamnejší je internet), či poskytovatelia tzv. alternatívnej medicíny (homeopati, vegetariáni, vegáni, makrobiotici, chiropraktici, a pod. – často ovplyvňujú verejnosť v otázke liečby i prevencie ochorení). Antivakcinačné aktivity niektorých predstaviteľov z týchto skupín sú známe z rozvinutých krajín. Kampane proti očkovaniu nemožno podceňovať, aktivisti často používajú argumentáciu založenú na „pseudodôkazoch“ resp. reálnych, ale z kontextu vytrhnutých skutočnosti. Situácia je vážna, vyžaduje si pravidelný monitoring týchto aktivít, aby sme mohli včas reagovať, lebo ich podcenenie by mohlo ovplyvniť nárast chorobnosti a úmrtnosti na ochorenia preventabilné očkovaním.

### Organizácia a legislatívne zabezpečenie NIP SR

Funkčnosť NIP je daná jeho dobrou organizáciou a riadením, kvalitnými výkonomi a vhodnými kontrolnými mechanizmami. Na Slovensku je legislatívne zabezpečený zákonom NR SR č. 355/2007 Z. z. o ochrane, podpore a rozvoji verejného zdravia a vyhláškou MZ SR č. 585/2008 Z. z., ktorou sa ustanovujú podrobnosti o prevencii a kontrole prenosných ochorení, v znení platných predpisov (1, 2). V zmysle § 5 vyhlášky MZ SR č. 585/2008 Z. z. rozlišujeme očkovanie povinné, odporúčané, očkovanie osôb cestujúcich do cudziny a z cudziny a očkovanie osôb na vlastnú žiadosť (Tab. 1).

Očkovacie látky hradia zdravotné poisťovne, zamestnávateľia, alebo očkované osoby. Zo zdravotného poistenia je hradené povinné pravidelné očkovanie osôb, ktoré dosiahli určitý vek, povinné očkovanie osôb, ktoré sú vystavené zvýšenému

Tab. 1 Očkovanie a jeho druhy

Očkovanie	vyhláška č. 585/2008 Z. z. – príslušné paragrafy
Povinné očkovanie	§ 6 pravidelné povinné očkovanie osôb, ktoré dosiahli určený vek § 7 povinné očkovanie osôb, ktoré sú vystavené zvýšenému nebezpečenstvu vybraných nákaz
Odporúčané očkovanie	§ 8 povinné očkovanie osôb, ktoré sú profesionálne vystavené zvýšenému nebezpečenstvu vybraných nákaz § 9 odporúčané očkovanie osôb, ktoré sú vystavené zvýšenému nebezpečenstvu vybraných nákaz
Cudzina	§ 10 odporúčané očkovanie osôb, ktoré sú profesionálne vystavené zvýšenému nebezpečenstvu vybraných nákaz
Vlastná žiadosť	§ 11 očkovanie osôb cestujúcich do cudziny a z cudziny § 12 očkovanie osôb na vlastnú žiadosť

Tab. 2 Očkovací kalendár detí na rok 2012

Vek dieťaťa	Druh očkovania	Typ očkovania
3. – 4. mesiac	Diftéria, tetanus, pertussis (DTaP), Vírusová hepatitída B (VHB),	I. dávka (základné očkovanie)
5. – 6. mesiac	Haemophilus influenzae b (Hib), Detská obrna (IPV),	II. dávka (základné očkovanie)
11. – 12. mesiac	Pneumokokové invazívne infekcie (Pneu – konjug. vakcína)	III. dávka (základné očkovanie)
od 15. mesiaca, najneskôr do 18. mesiaca života	Morbilli, mumps, rubeola (MMR)	I. dávka (základné očkovanie)
v 6. roku života	Diftéria, tetanus, pertussis (DTaP) Detská obrna (IPV)	IV. dávka (preočkovanie)
v 11. roku života	Morbilli, mumps, rubeola (MMR)	II. dávka (preočkovanie)
v 13. roku života	Diftéria, tetanus, detská obrna (dT – IPV)	dT – V. dávka (preočkovanie) polio – V. dávka (preočkovanie)
dospelí – každých 15 rokov	Diftéria, tetanus dT	pravidelné preočkovanie

nebezpečenstvu vybraných nákaz, povinné mimoriadne očkovanie a odporúčané očkovanie osôb, ktoré sú vystavené zvýšenému nebezpečenstvu vybraných nákaz. Zamestnávateľia hradia povinné očkovanie osôb profesionálne vystavených zvýšenému nebezpečenstvu, odporúčané môžu ale nemusia uhrádzať. Očkované osoby si hradia očkovanie, ktoré lekár vykoná na ich vlastnú žiadosť. Vakcíny používané v NIP sú kategorizované a zahrnuté do ATC skupiny J07 (A, AS, I a S) a pre povinné očkovanie detí plne hradené zdravotnými poisťovňami.

Organizácia, riadenie a kontrola očkovania sú legislatívne zabezpečené a vykonávajú sa centrálnou smerom od MZ SR cez ÚVZ SR – hlavného hygienika, jednotlivé RÚVZ až po lekára poskytujúceho tieto služby. Súčasne je kontrola vykonávaná aj zdravotnými poisťovňami cez lekáreň alebo priamo u očkujúceho lekára. Pri registrácii vakcín a zbere hlásení o nežiaducich reakciách po

očkovaní od očkujúcich lekárov má svoju nezastupiteľnú úlohu Štátny ústav pre kontrolu liečiv (ŠÚKL).

Programy pravidelného povinného očkovania detí, dlhodobo uplatňované v SR, zodpovedajú medzinárodnej úrovni a vychádzajú z odporúčaní WHO (3). Doposiaľ fungovali spoľahlivo a vďaka tomu u nás prakticky vymizli také nebezpečné ochorenia ako je detská obrna, záškrt alebo osýpky a výskyt ostatných infekčných ochorení, proti ktorým sa už dlhší čas očkuje, sa znížil na minimálne hodnoty. Túto dosiahnutú epidemiologickú situáciu v skupine infekcií, proti ktorým sa dlhodobo očkuje, a ktorá je obrovským úspechom predovšetkým epidemiológov a pediatrov, je potrebné udržať i v budúcnosti pre ďalšie generácie detí. Najdôležitejším predpokladom je spoľahlivé dodržiavanie očkovacích programov a udržanie vysokého percenta riadne očkovaných detí.

Pokračovanie na strane 165

# Nákladová efektivita bivalentní HPV vakcíny v podmínkách České republiky; srovnání se stávajícím běžným screeningovým programem

PharmDr. Jiří Klimeš<sup>1,2</sup>, MUDr. Tomáš Doležal, Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut pro zdravotní ekonomiku a technology assessment o.p.s, iHETA

<sup>2</sup>Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové

## Cíl

Pro účely kalkulace nákladové efektivity vakcinace proti infekcím, které jsou způsobeny kmeny HPV s následnými komplikacemi cervikálních intraepitelálních lézí (CIN 1, CIN 2/3) a cervikálního karcinomu (CC) byl vyvinut Markovův kohortový farmakoekonomický model, umožňující porovnání vakcinačního programu bivalentní HPV vakcínou jako „Add on terapie“ (doplnění ke stávajícímu screeningovému programu) v porovnání se samotným screeningovým programem.

## Metodika

Model byl adaptován pro podmínky České republiky na základě demografických, epidemiologických a nákladových údajů. Údaje o účinnosti HPV vakcíny (proti HPV 16, 18 a ve smyslu cross-protektce) byly převzaty z aktuálních publikací.

Modelace byly prováděny z pohledu plátce (zdravotní pojišťovny ČR) v celoživotním horizontu. Modelovaným přínosem byly jak zabráněné případy CIN 1, 2/3, CC, tak roky života v perfektním zdraví (QALY). Náklady i přínosy byly diskontovány 3% sazbou. Validita modelací byla konfrontována se skutečnými daty o incidenci a mortalitě CC v České republice za posledních 5 let. Robustnost modelací byla ověřena v analýze senzitivity, kde vstupy do modelu byly měněny v intervalech +/- 20% (nejčastěji) a byl tak pozorován vliv těchto parametrů na výsledný celkový poměr nákladů a přínosů (tzv. ICER) intervence pomocí HPV vakcinace jakožto „add on“ v porovnání se samotným screeningem.

Do analýzy vstupuje kohorta (skupina) 45 tis. dívek ve věku 12 let, jednotlivé simulace jsou modelem prováděny v ročních intervalech po dobu max. 95 let (celoživotní horizont), pokrytí vakcinace bylo předpokládáno ve výši 80% populace dívek. V základním scénáři byla nastavena cena vakcíny na 50 EUR/dávka. Prevalence HPV 16, 18 u CC, CIN 2/3 a CIN 1 byla nastavena ve výši 76,1%, 60,2% a 32,5%. Náklady

na jednotlivá vyšetření / komplikace HPV infekcí byly následující - screeningového vyšetření: 25 EUR, léčba CIN 1: 375 EUR, léčba CIN 2/3: 593 EUR, léčba CC (stadií I, II, III, IV): 6 064 EUR, 9 746 EUR, 10 404 EUR, 5 550 EUR. Roční pokrytí screeningem bylo počítáno ve výši 52% žen ve věku 25-65 let. Účinnost/protektce vakcíny byla v základním scénáři považována za celoživotní.

## Výsledky

V kohortě dívek/žen očekovaných bivalentní vakcínou ve srovnání se screeningem samotným došlo v celoživotním horizontu k poklesu počtu případů CC o 58%, případů CIN 2/3 o 52% a případů CIN 1 o 27%. V diskontovaných výsledcích bylo vakcinací získáno 576 roků života navíc a 648 QALY navíc.

Celkové diskontované náklady byly v celoživotním horizontu vyšší pro vakcinovanou kohortu, a to o 4,077 mil. EUR, zároveň

bylo získáno o 648 QALY navíc v porovnání s kohortou podstupující samotný screening. Po přepočtení na jeden QALY získáme pro intervenci bivalentní vakcínou v porovnání s intervencí pouze běžným screeningem ICER ve výši 6 291 EUR/QALY (155 tis. Kč/QALY).

## Závěr

Bivalentní vakcína je v ČR v porovnání se stávajícím screeningovým programem vysoce nákladově efektivní – 155 tis. Kč/QALY. Analýza senzitivity ukazuje, že výsledky jsou velice robustní, nejvíce je ICER ovlivněn výší diskontní sazby, cenou vakcíny a incidencí HPV infekcí. Až na 5% diskontní sazbu jsou veškeré možné scénáře analýzy senzitivity pod hranicí 1 HDP/obyvatele v ČR (350 tis. Kč).

Dle WHO je intervence vysoce nákladově efektivní, je-li ICER/QALY pod hodnotou 1 HDP/obyvatele dané země.

## Analýza senzitivity

	Rozdíl Nákladů (€)	Rozdíl QALY	ICER (€/QALY)	ICER %
<b>Základní scénář</b>	4 076 993	648,1	6 291,1	100,0%
<b>Cena vakcíny vyšší o 20 %</b>	5 156 993	648,1	7 957,6	126,5%
<b>Cena vakcíny nižší o 10 %</b>	3 536 993	648,1	5 457,8	86,8%
<b>Náklady na léčbu CC vyšší o 20 %</b>	3 880 120	648,1	5 987,3	95,2%
<b>Náklady na léčbu CC nižší o 20 %</b>	4 273 865	648,1	6 594,9	104,8%
<b>Náklady na screening vyšší o 20 %</b>	4 094 975	648,1	6 318,8	100,4%
<b>Náklady na screening nižší o 20 %</b>	4 059 011	648,1	6 263,3	99,6%
<b>Pokrytí běžným screeningem ve výši 70 %</b>	- 616 822	173,2	dominantní	dominantní
<b>Diskontace 0 %</b>	1 563 210	3 024,2	516,9	8,2%
<b>Diskontace 5 %</b>	4 673 432	260,5	17 936,9	225,4%
<b>Výskyt HPV onc nižší o 20 %</b>	4 239 637	559,1	7 583,1	120,5%
<b>Výskyt HPV onc vyšší o 20 %</b>	3 939 607	723,7	5 443,6	86,5%
<b>Dekrement kvality života nižší o 20 %</b>	4 076 993	633,6	6 434,7	102,3%
<b>Dekrement kvality života vyšší o 20 %</b>	4 076 993	662,5	6 153,8	97,8%
<b>Náklady na léčbu CIN 1, 2/3 nižší o 20 %</b>	4 162 704	648,1	6 423,3	102,1%
<b>Náklady na léčbu CIN 1, 2/3 vyšší o 20 %</b>	3 991 281	648,1	6 158,8	97,9%
<b>Cross-protektce nižší o 20 %</b>	4 128 873	628,7	6 566,8	104,4%
<b>Cross-protektce vyšší o 20 %</b>	4 024 645	667,6	6 028,7	95,8%
<b>Incidence LR HPV nižší o 20 %</b>	4 098 745	648,1	6 324,6	100,5%
<b>Incidence LR HPV vyšší o 20 %</b>	4 056 166	648,1	6 258,9	99,5%
<b>Ztráta účinku vakcíny za 20 let</b>	4 163 771	616,0	6 759,2	107,4%





# Cervarix™

**93% účinnost**

proti těžkým přednádorovým změnám CIN3+ bez ohledu na HPV typ (v TVC-naivní kohortě)<sup>1</sup>

**OD 1. 4. 2012 HRAZENÉ OČKOVÁNÍ\***

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Cervarix

#### ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

**NÁZEV PŘÍPRAVKU – CERVARIX™ INJEKČNÍ SUSPENZE.** Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 16, 18] (rekombinantní, adjuvovaná, adsorbovaná). **SLOŽENÍ:** 1 dávka (0,5 ml) obsahuje: Papilomaviri humani<sup>1</sup> typus 16 proteinum L1<sup>2,3</sup> 20 mikrogramů; Papilomaviri humani<sup>1</sup> typus 18 proteinum L1<sup>2,3</sup> 20 mikrogramů; lidský papilomavirus = HPV, adjuvovaný na AS04 obsahující: 3-O-deacyl-4'-monofosforyl-lipid A (MPL)<sup>3</sup> 50 mikrogramů, adsorbovaný na hydroxid hlinitý, hydratovaný (Al(OH)<sub>3</sub>) celkem 0,5 miligramu Al<sup>3+</sup>. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** Cervarix™ je vakcína určená k prevenci premaligních cervikálních lézí a cervikálního karcinomu, které jsou způsobeny určitými onkogenními typy lidských papilomavirů (HPV). Důležité informace podporující tuto indikaci viz body 4.4 a 5.1 Souhrnu údajů o přípravku. **Cervarix™ je vakcína určená k podání dívčím ve věku od 9 let. Dávkování a způsob podání:** Doporučené očkovací schéma je 0, 1, 6 měsíců. Pokud je zapotřebí očkovací schéma upravit, druhá dávka může být podána mezi 1. a 2,5. měsícem po první dávce a třetí dávka může být podána mezi 5. a 12. měsícem po první dávce. Potřeba podání posilovací dávky nebyla stanovena. Cervarix™ je určen k intramuskulární aplikaci do oblasti deltového svalu. **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:** O individuálním očkování ženy by se mělo rozhodnout na základě předchozího rizika expozice HPV a možného přínosu očkování pro ženu. 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. Zvláště u dospívajících se může jako psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou objevit po nebo i před očkováním synkopa (mdloba). Ta je během zotavení spojena s různými neurologickými příznaky, jako jsou přechodné poruchy zraku, parestézie a tonicko-klonické křeče končetin. Proto je důležité, aby byla v případě mdloby učiněna opatření k zamezení zranění. Cervarix™ nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně. Údaje o subkutánním podání Cervarix™ nejsou k dispozici. Stejně jako jiné vakcíny aplikované 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 očkováných jedinců dosaženo ochranné imunitní odpovědi. Cervarix™ bude chránit proti nemoci způsobené HPV typy 16 a 18 a v určitém rozsahu proti nemoci způsobené určitými dalšími příbuznými onkogenními HPV typy. Proto je nutné i nadále pokračovat ve vhodných opatřeních proti sexuální přenosným nemocem. Cervarix™ je určen pouze k profylaktickému podání a nemá žádný efekt na již aktivní HPV infekci nebo klinicky přítomné onemocnění. Neprokázalo se, že by Cervarix™ měl terapeutický efekt. Očkování nenahrazuje pravidelný cervikální screening. Vzhledem k tomu, že žádná vakcína není 100% účinná a vakcína Cervarix™ neposkytuje ochranu proti všem typům HPV ani proti již existujícím infekcím HPV, zůstává pravidelný cervikální screening kriticky důležitý a má se provádět v souladu s místními doporučeními. Délka ochrany nebyla přesně stanovena. Čas podání a potřeba podání posilovací dávky (posilovacích dávek) nebyly stanoveny. O použití Cervarixu u osob se sníženou imunitní reakcí, jako jsou pacienti s HIV infekcí nebo pacienti podstupující imunosupresivní terapii, nejsou žádné údaje. Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u těchto jedinců dosaženo odpovídající imunitní odpovědi. Nejsou žádné údaje o bezpečnosti, imunogenicitě nebo účinnosti, na jejichž základě by bylo možné podpořit vzájemnou zaměnitelnost Cervarixu s jinými vakcínami proti HPV. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Jedinci, kteří dostali imunoglobulin nebo krevní deriváty během 3 měsíců před podáním první dávky vakcíny, byli ze všech klinických studií vyloučeni. **Použití s jinými vakcínami:** Cervarix™ může být současně podán s kombinovanou booster vakcínou obsahující difteri (d), tetanus (T) a pertusis [acelulární] (pa) s nebo bez inaktivované poliomyelidy (IPV), (dTpa, dTpa-IPV vakcíny), bez klinicky relevantní interference s protilátkovou odpovědí na některou ze složek kterékoli z vakcín. Cervarix™ může být současně podán s kombinovanou vakcínou proti hepatitidě A (inaktivovaná) a hepatitidě B (rDNA) (HAB vakcína). Pokud je Cervarix™ podán současně s jinou injekční vakcínou, musí být vakcíny aplikovány do různých míst. 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. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje nejsou dostatečné k tomu, aby bylo možné doporučit podávání Cervarixu v průběhu těhotenství. Proto je třeba očkování odložit až na dobu po ukončení těhotenství. Očkování vakcínou Cervarix™ během kojení by se mělo provádět jen tehdy, pokud možné výhody očkování převaží možná rizika. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: reakce v místě vpichu včetně bolesti, zarudnutí, otok, únava, bolest hlavy, myalgie. Časté: horečka (≥ 38 °C), gastrointestinální symptomy včetně nauzey, zvracení, průjmu a bolesti břicha, svědění/pruritus, vyrážka, kopřivka, artralgie. Méně časté: závratě, infekce horních cest dýchacích, jiné reakce v místě vpichu. **Inkompatibilita:** Protože chybějící studie kompatibility, nesmí být tento přípravek mísen s jinými léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 4 roky. Po vyjmutí z chladničky by měla být vakcína Cervarix™ podána co nejdříve. Nicméně získané stabilní údaje značí, že vakcína Cervarix™ v jednodávkových baleních zůstává stabilní a může být podána i v případě, že byla vakcína uchována mimo chladničku po dobu až 3 dnů při teplotě 8 °C až 25 °C nebo až jeden den při teplotě 25 °C až 37 °C. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Při uchování ve stříkačce s vakcínou může vytvořit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý super natant. To však není známkou znehodnocení vakcíny. Před aplikací musí být obsah stříkačky 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. Vakcína musí být před aplikací řádně protřepána. **Druh obalu a velikost balení:** 0,5 ml suspenze v jednodávkové lahvičce se zátkou, ve velikosti balení 1, 10 a 100. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A):** EU/1/07/419/001, EU/1/07/419/002, EU/1/07/419/003. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE:** 20. 9. 2007. **DATUM REVIZE TEXTU:** Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Tento registrovaný léčivý přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.\* Úplnou informaci o přípravku najdete v Souhrnu údajů o přípravku nebo se obraťte na adresu společnosti GlaxoSmithKline. Verze SPC platná ke dni vydání materiálu (13. 4. 2012). \*Dle novely zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, bude očkování proti lidskému papilomaviru od 1. 4. 2012 hrazeno pro dívky, je-li očkování zahájeno od dovršení třináctého do dovršení čtrnáctého roku věku.

V Evropě jsou **rotaviry** příčinou každé druhé hospitalizace dětí do 5 let věku s infekční gastroenteritidou<sup>1</sup>

**Rotarix**™  
Živá rotavirová vakcína

**AKCE** NĚKTERÝCH  
ZDRAVOTNÍCH POJIŠŤOVEN  
Rotarix jen **2100 Kč\***  
za schéma

\*Běžná cena za 2 dávky vakcíny Rotarix je 2800 Kč, pro pojištěnce VZP a ZP Metal-Alliance během projektu 2100 Kč.



## Ochrana ve dvou perorálních dávkách<sup>2</sup>

### ROTARIX™ – ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

**NÁZEV PŘÍPRAVKU:** Rotarix. **KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ:** Živá rotavirová vakcína. Perorální suspenze v předplněném perorálním aplikátoru. 1 dávka (1,5 ml) obsahuje: Rotavirus R1X4414 humanum vivum attenuatum – ne méně než  $10^{6,0}$  CCID<sub>50</sub>. **KLINICKÉ ÚDAJE: Terapeutické indikace:** Rotarix je určen k aktivní imunizaci dětí ve věku 6 až 24 týdnů za účelem prevence gastroenteritidy způsobené rotavirovou infekcí (viz projektivní účinnost). **Dávkování a způsob podání:** Očkovací schéma se skládá ze dvou dávek. První dávku možno podat od 6 týdnů věku. Minimální interval mezi dávkami by měl být nejméně 4 týdny. Obě dávky očkování by se měly aplikovat pokud možno před dosažením věku 16 týdnů, očkovací schéma musí být dokončeno do 24. týdne věku. Doporučuje se, aby děti, které dostaly jako první dávku Rotarix, dokončily 2dávkové schéma vakcínou Rotarix. Rotarix je určen pouze k perorálnímu podání. **Rotarix se za žádných okolností nesmí podat injekčně.** **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli z pomocných látek. Hypersenzitivita po předchozím podání rotavirových vakcín, intususcepce v anamnéze, nekorigovaná vrozená malformace gastrointestinálního traktu s možnou predispozicí ke vzniku intususcepce. Subjekty s těžkou kombinovanou imunodeficiencí (SCID). Aplikace vakcíny Rotarix musí být odložena u osob trpících akutním vážným horečnatým onemocněním, průjemem a zvracením. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Nejsou k dispozici údaje o bezpečnosti a účinnosti Rotarixu u dětí trpících gastrointestinálními nemocemi nebo poruchou růstu. V klinických studiích nebylo pozorováno zvýšené riziko intususcepce při podání vakcíny Rotarix v porovnání s placebem. Avšak, na základě postmarketingových bezpečnostních studií nelze vyloučit malé zvýšení rizika intususcepce během 31 dní, většinou během 7 dní po podání první dávky vakcíny Rotarix\*. Proto, jako preventivní opatření by měli zdravotníci sledovat jakékoliv příznaky svědčící pro intususcepci (závažné bolesti břicha, úporné zvracení, krvavé stolice, nadmutí břicha a/nebo vysoká horečka). Při výskytu těchto příznaků by rodiče/opatrovníci měli být požádáni o okamžité hlášení takových příznaků. Byly pozorovány případy přenosu vyloučeného viru z vakcíny na séronegativní osoby v kontaktu s očkovanými jedinci bez vyvolání klinických symptomů. Osoby v kontaktu s čerstvě očkovanými jedinci by měly dodržovat osobní hygienu. V klinické studii s omezeným počtem kojenců s asymptomatickou nebo HIV infekcí s mírnými příznaky nebyly prokázány žádné zjevné problémy s bezpečností vakcíny. U předčasně narozených dětí od 27 do 36 týdnů věku (gestačních) byl prokázán stejný bezpečnostní profil jako u dětí, které obdržely placebo. Aplikace vakcíny Rotarix dětem se známým nebo suspektním deficitem imunity musí být založena na pečlivém zvážení potenciálních přínosů a rizik. Rozsah ochrany, kterou by Rotarix mohl poskytnout vůči ostatním rotavirovým kmenům, které necirkulují v klinických studiích, není v současnosti znám. **Klinické studie, z nichž byly získány údaje o účinnosti, byly prováděny v Evropě, ve Střední a v Jižní Americe, Africe a Asii\*.** **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Rotarix lze podat současně s kteroukoliv z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín [včetně hexavalentních vakcín (DTPa-HBVI/VPV/ Hib)]: vakcína proti difterii, tetanu, pertusi (celobuněčná) (DTPw), vakcína proti difterii, tetanu, pertusi (acelulární) (DTPa), vakcína proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), inaktivovaná vakcína proti poliomyelitidě (IPV), vakcína proti hepatitidě B (HBV), konjugovaná pneumokoková vakcína a konjugovaná meningokoková vakcína sérotypu C. Současné podání Rotarixu a perorální vakcíny proti poliomyelitidě (OPV) neovlivňuje imunitní odpověď na polio antigeny. I když současné podání OPV může lehce snížit imunitní odpověď na rotavirovou vakcínu. **Těhotenství a kojení:** Rotarix není určen k očkování dospělých. V době očkování je tedy možné pokračovat v kojení. **Nežádoucí účinky:** Celkem bylo ve dvaceti třech klinických studiích podáno přibližně 51000 kojencům zhruba 106000 dávek Rotarixu (lyofilizované nebo tekuté formy). Nežádoucí účinky seřazeny podle frekvence výskytu. Frekvence jsou hlášeny jako: Velmi časté ( $\geq 1/10$ ). Časté ( $\geq 1/100$ , < 1/100); průměr, podrážděnost. Méně časté ( $\geq 1/1000$ , < 1/100): bolesti břicha, nadýmání, dermatitida. Vzácné ( $\geq 1/10000$ , < 1/10000). Riziko vzniku intususcepce bylo hodnoceno v bezpečnostní studii, do níž bylo zahrnuto 63225 subjektů. Ve skupině dostávající Rotarix nebylo oproti skupině dostávající placebo zvýšené riziko vzniku intususcepce. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI: Protektivní účinnost:** V klinických zkouškách byla prokázána účinnost proti gastroenteritidě způsobené nejběžnějšími rotavirovými genotypy G1P8, G2P4, G3P8, G4P8 a G9P8. Navíc byla prokázána účinnost proti vzácným rotavirovým genotypům G8P4 (závažná gastroenteritida) a G12P6 (jakákoliv gastroenteritida). Tyto kmeny cirkulují po celém světě\*. V klinické studii hodnocen Rotarix podávaný podle různých schémat (2, 3 měsíce; 2, 4 měsíce; 3, 4 měsíce; 3, 5 měsíců) na 4000 subjektech. Po dvou dávkách Rotarixu byla protektivní účinnost vakcíny proti jakékoliv rotavirové gastroenteritidě 87,1 % (95 % IS: 79,6; 92,1), proti závažné rotavirové gastroenteritidě 95,8 % (95 % IS: 89,6; 98,7), proti rotavirové gastroenteritidě vyžadující lékařskou péči 91,8 % (95 % IS: 84; 96,3) a proti rotavirové gastroenteritidě vyžadující hospitalizaci 100 % (95 % IS: 81,8; 100). **FARMACEUTICKÉ ÚDAJE: Inkompatibility:** Rotarix nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 3 roky. Vakcína se má použít ihned po otevření. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Nepodávejte injekčně. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A):** EU/1/05/330/001; EU/1/05/330/002; EU/1/05/330/003; EU/1/05/330/004. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE:** 21. 2. 2006. **DATUM REVIZE TEXTU:** 24. 10. 2011. Verze SPC platná ke dni 18. 9. 2012. Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci pro předepisování najdete v Souhrnu údajů o přípravku nebo se obraťte na adresu společnosti: GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444. \*Prosím všimněte si změny SPC.

## Nekomplikovaná rotavirová enteritida

3letý chlapec přijatý na kliniku infekčních nemocí 14. 1.

Hospitalizace 14. 1. – 20. 1.

## Kazuistika

MUDr. Renata Kračmarová

**Rodinná anamnéza:** Bez rodinné zátěže.

**Epidemiologická anamnéza:** V rodině ani v okolí nebylo zaznamenáno průjmové ani jiné infekční onemocnění.

**Osobní anamnéza:** Chlapec bez perinatální zátěže, až dosud byl minimálně nemocen, bez trvalé medikace, dosud nebyl zařazen do kolektivu. Doplnková očkování neabsolvoval.

**Nynější onemocnění:** Od 9. 1. léčen perorálním azithromycinem pro kašel a teploty. Kašel postupně vlhčí, 13. 1. bylo při kontrole praktickým pediatrem rozhodnuto o pokračování antibiotické léčby druhým balením. Další den od rána opakovaně zvracel, celkem do přijetí asi 15x, nebyl schopen přijímat tekutiny. Současně se objevily bolesti břicha a rovněž asi 15 vodnatých stolic bez příměsí, téměř nemočil. Ve večerních hodinách přišel k hospitalizaci.

**Stav při přijetí:** Chlapec při vstupním vyšetření apatický, bledý, prakticky nespolupracuje, má halonované oči, oschlé rty, turgor kožní je hraniční. Akce srdeční je pravidelná 122/min, hodnoty krevního tlaku v mezích normy, poslechový nález fyziologický, břicho bez rezistence či známek peritoneální iritace. Vyhledává polohu vleže.

**Z vyšetření:** Vstupní biochemické hodnoty (glykemie, urea, kreatinin, bilirubin, ALT, AST, s-AMS, LPS, ALP, CRP) v mezích normy, s-OSM 274 mmol/kg; Na 143 mmol/l – 131 mmol/l – 129 mmol/l – 139 mmol/l; K 4,5 mmol/l – 3,1 mmol/l – 4,5 mmol/l. V krevním obrazu leukocyty  $6,88 \times 10^9/l$ , (tyče 8 %, segmenty 74 %), hodnoty hemoglobinu a hematokritu při horní hranici normy.

**Ketolátky v moči:** +++

Stolice kultivačně: nepatogenní flóra.

Stolice imunochromatograficky – **rotaviry: antigen pozitivní.**

Ultrazvuk břicha: kličky tenkého střeva s tekutinovým obsahem a živou peristaltikou v korelaci s diagnózou.

**Průběh hospitalizace:** Po přijetí byla zahájena parenterální rehydratace. Chlapec je opakovaně febrilní, s obleněnou reakcí na antipyretika, přechodně je při četných stolicích nutno korigovat nastupující hyponatremii a hypokalemii. Respirační infekt již není v klinickém obrazu zřetelně vyjádřen. Od 4. dne pobytu je již afebrilní, s postupně obnoveným perorálním příjmem a pozvolnou úpravou stolic, dimitován 7. den.

**Diskuze:** V tomto případě se jednalo o relativně nekomplikovaný průběh rotavirové infekce, stav při přijetí a další vývoj laboratorního nálezu ale již signalizuje možnost závažných komplikací v případě prodlevy v indikaci hospitalizace s laboratorním vyšetřením a parenterální rehydratací. Zanedbatelná není ani potřebná délka hospitalizace. Průběh onemocnění mohl být nepříznivě ovlivněn také předcházející antibiotickou léčbou.

**Závěr: Rotavirová enteritida s klinicky vyjádřenou hypohydratací v úvodu a s přechodnou minerálovou dysbalancí.**

## Rotavirová enteritida asociovaná s hospitalizací

28měsíční chlapec přijatý na kliniku infekčních nemocí 16. 1.

Hospitalizace 16. 1. – 26. 1.

## Kazuistika

MUDr. Renata Kračmarová

**Rodinná anamnéza:** Bez rodinné zátěže.

**Alergická anamnéza:** Bez známé alergie.

**Epidemiologická anamnéza:** Před přijetím prodělal jeho bratr chřipku typu A (ověřenou vyšetřením antigenu v ordinaci praktického lékaře).

**Osobní anamnéza:** Chlapec bez perinatální zátěže, bez trvalé medikace, až dosud nestonal. Nebyl zařazen do kolektivu, doplnková očkování neabsolvoval.

**Nynější onemocnění:** Druhý den trvajícím horečnatým infektem s kašlem, vzhledem k pozitivní epidemiologické anamnéze bylo dítě odesláno na naše pracoviště.

**Stav při přijetí:** Subfebrilní, dráždivě kašle, bez dušnosti či cyanózy, poslechově při pláči záplava přenesených fenoménů z horních cest dýchacích, která neumožňuje spolehlivé zhodnocení, tachykardie 132/min. Na břišku fyziologický nález, meningeální syndrom není vyjádřen.

**Z vyšetření:** Základní biochemická vyšetření nevykazují odchylku od normy, CRP 14,7 mg/l, FW 6/19. V krevním obrazu leukocyty  $9,76 \times 10^9/l$  – 1,95 x 10<sup>9</sup>/l (tyče 2 % – 1 %, segmenty 60 % – 18 %).

**RTG plic: Rozsáhlá oboustranná plicní infiltrace, vlevo až charakteru alární konsolidace.**

Kultivační nálezy: krk – *Haemophilus influenzae* masivně, laryngeální výtěr – běžná flóra.

Virologická vyšetření – stěry z horních cest dýchacích: chřipka typu A, B – antigen negativní, chřipka typu A (včetně H1N1) PCR negativní.

**Průběh hospitalizace:** Po přijetí a zhodnocení anamnézy (včetně epidemiologické) a nálezů chlapce zajišťujeme klaritromycinem a oseltamivirem, virologické vyšetření stěrů z horních cest dýchacích a hlubokého laryngeálního výtěru (antigen chřipky typu A, B, PCR A H1N1) ale zůstává opakovaně negativní. Léčba je komplikována přechodným výsevem exantému toxoalergického charakteru. Při nepřesvědčivé reakci na změnu medikace zůstává etiologie nejasná a pokračujeme v monoterapii klaritromycinem již bez dalších komplikací. Teploty poklesají a kontrolní snímek potvrzuje částečnou regresi nálezu. Pátý den pobytu dochází k opětovnému vzestupu teploty a současně se objevuje profuzní zvracení s nutností parenterální rehydratace. Další den prokazujeme **ve (formované) stolici imunochromatograficky rotaviry (antigen pozitivní)** a dále stolice postupně nabývá průjmového charakteru. Kontrolní laboratorní nález nevykazuje vzestup zánětlivé aktivity, ale (v. s. při sumaci virových infekcí) zastihujeme významnou leukopenii. Po týdnu pobytu se klinický stav i laboratorní nálezy postupně upravují a 11. den pobytu bylo možno chlapce propustit do ambulantní péče.

**Diskuze:** Laboratorní nálezy u chlapce svědčí pro virový infekt. Vzhledem k potvrzenému onemocnění chřipkou typu A v nejbližší rodině zůstává tato etiologie pravděpodobná i přes negativní vyšetření antigenu i PCR z horních cest dýchacích (k etiologické diagnóze by mohl přispět vyšetření bronchoalveolární laváže, u dítěte však tento postup jistě nebyl indikován). Od zajištění oseltamivirem jsme museli ustoupit, stav i RTG nález se přesto vyvíjel příznivě, akutní průjmové onemocnění však představovalo nepřijemnou a závažnou komplikaci. Po dobu pobytu bylo dítě izolováno spolu s matkou na samostatném pokoji s vlastním příslušenstvím, bylo v kontaktu s ošetřujícím personálem kliniky a dospělými členy nejbližší rodiny. Přesto je akvizice rotavirové enteritidy jednoznačně asociovaná s pobytem v nemocnici a je nutno ji hodnotit jako nozokomiální infekci.

**Závěr: Virová pneumonie komplikovaná nozokomiální rotavirovou infekcí.**

## Poradna

Pokud máte jakýkoliv dotaz na téma vakcinologie, napište nám prosím pomoci následujícího formuláře:

Jméno:   
Email:   
Dotaz:

**Poradna je určena výhradně očkujícím lékařům.**

**Upozornění:** Informace získané prostřednictvím poradny mají povahu nezávislého vyjádření odborníka na vakcinaci a nejsou závaznou indikací k postupu lékaře v jednotlivých případech. Rozhodnutí lékaře o vakcinaci musí vycházet ze znalosti všech okolností posuzovaného případu, odborník poskytující informace na základě písemných sdělení tuto komplexní znalost nemá.

Tento měsíc na Vaše dotazy odpovídá:



prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.  
Katedra epidemiologie  
Fakulty vojenského zdravotnictví  
Univerzity obrany v Hradci Králové

 **DOTAZY A  
ODPOVĚDI**

# Poradna k očkování

Prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.

- ❖ Česká vakcinologická společnost na svých webových stránkách ([www.vakcinace.eu](http://www.vakcinace.eu)) spustila dne 1. 9. 2012 provoz poradny pro očkování.
- ❖ Tato poradna je určena **pro zdravotnické pracovníky**, kteří hledají odpovědi na otázky týkající se problematiky očkování.
- ❖ V části určené pro odborníky pod záložkou „Poradna“ je možné po uvedení svého jména a kontaktní e-mailové adresy položit **jakýkoli konkrétní dotaz k očkování**.
- ❖ Každý měsíc je připraven vždy jeden **významný odborník** na očkování, který odpoví na dotaz **zasílá přímo tazateli**.
- ❖ Cílem této užitečné aplikace je **pomoci očkujícím lékařům** řešit problémy a nejasnosti vyplývající z jejich každodenní očkovací praxe.

Pokračování ze strany 159

Postup pravidelného povinného očkovania je určený očkovacím kalendárom, ktorý je upravovaný na základe výsledkov administratívnej a imunologickej kontroly očkovania (Tab. 2). Zavedením každého nového očkovania do NIP SR je tiež očkovací kalendár aktuálne doplnený. V ostatných rokoch došlo k jeho niekoľkým zmenám – zavedené povinné očkovanie dojčiat konjugovanou pneumokokovou vakcínou, zavedenie acelulárnej vakcíny proti pertussis a preočkovanie adolescentov proti pertussis, povinné preočkovanie dospelých proti záškrtu, zrušenie očkovania proti tbc (preočkovanie – 2010, povinné očkovanie novorodencov od 1. 1. 2012).

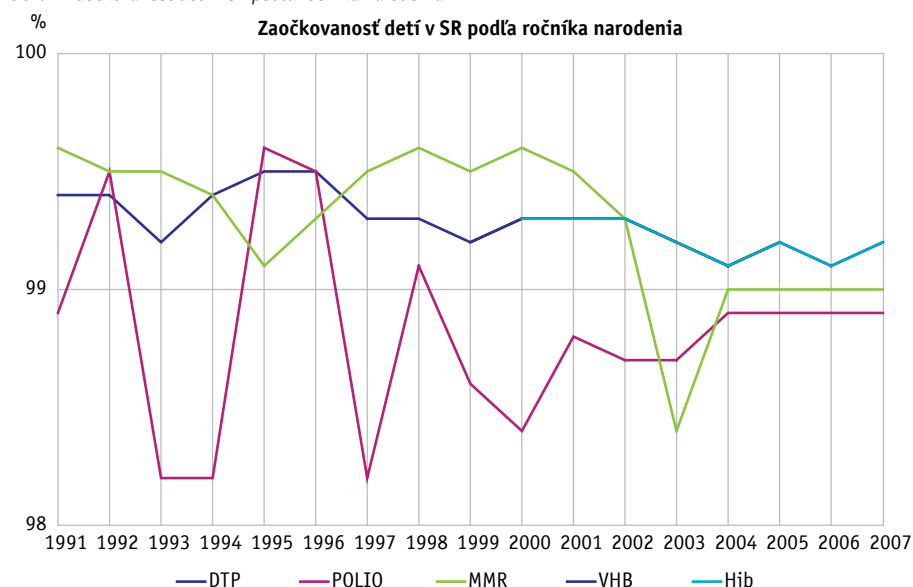
### Úspechy NIP SR

Cieľom preventívnych vakcinačných stratégií je dosiahnuť, aby percento očkovaných, a teda imúnnych osôb v našej populácii, bolo čo najvyššie. Konečným efektom očkovania je výrazné zníženie chorobnosti a úmrtnosti na konkrétne ochorenie. Stratégia vychádza zo skutočnosti, že až keď je imunizovaná prevažná väčšina detí, dochádza k eliminácii až eradikácii konkrétnej infekčnej choroby. Dosiagnutie ideálneho stavu 100 % zaočkovanosti nie je jednoduché. Ak ostane neimúnne nízke percento populácie a vnímaví jedinci sú rozptýlení, je riziko prežívania pôvodcu nákazy zanedbateľné. Iná je situácia, ak nezaočkovaní vnímaví jedinci sú nahromadení v určitých skupinách populácie. V tomto prípade môže dôjsť po zavlečení pôvodcu nákazy k lokálnym epidémiám, čo napomáha prežívaniu pôvodcu v populácii.

Efekt vakcinačnej stratégie sa nedostaví ihneď. Spočiatku ešte dochádza k epidemickým výskytom, avšak stále menšieho rozsahu, pri ktorých sú postihnutí hlavne adolescenti a mladší dospelí a zatiaľ neočkované deti. Medzi epidemické obdobia sa predlžujú, epidémie ustávajú a neskôr ubúda i sporadických prípadov. Konečným výsledkom preventívneho očkovania je eliminácia alebo až eradikácia infekčného ochorenia.

Úspešnosť boja proti infekčným chorobám, ako sú detská obrna, záškrť, tetanus, čierny kašeľ, osýpky, ružienka, parotitída, invázne hemofilové infekcie a vírusová hepatitída B prostredníctvom účinnej vakcinačnej stratégie, viedla k zníženiu vplyvu uvedených ochorení na zdravotný stav detskej populácie. Zaočkovanosť detí na Slovensku dlhodobo dosahuje viac ako

Obr. 1 Zaočkovanosť detí v SR podľa ročníka narodenia



95 %, v rokoch 1991 až 2005 sa pohybovala od 98,2 % do 99,6 % (Obr. 1).

### Situácia vo svete a v Slovenskej republike

Očkovanie patrí k najvýznamnejším objavom ľudstva. Myšlienka preventívne chrániť ľudí pred infekčnými chorobami sa zrodila pravdepodobne v starovekej Číne. V minulosti k najväčším regulátorom počtu obyvateľov patrili vojny a infekčné choroby. Preto už staroveké civilizácie v Číne, Indii, Arábii, Grécku a Ríme sa snažili ochranu pred nimi vyriešiť krokmi, ktoré sú podobné dnešnej aktívnej imunizácii, napr. vnášanie materiálu z pustlých chorého na kiahne do kože zdravého jedinca (4).

Jedným z najväčších zdravotníckych úspechov 20. storočia je eradikácia varioly. Program celosvetovej eradikácie varioly. Program celosvetovej eradikácie tohto ochorenia bol úspešne ukončený v roku 1979 (5). Variola bola vyhlásená za eradikovanú na celom svete a od roku 1980 sa ustúpilo od povinného očkovania. Variolizáciou sa na našom území zaoberal prešovský lekár Ján Adam Rayman od roku 1717. V roku 1721 o nej uverejnil prvú vedeckú prácu na európskom kontinente. V 19. storočí bola vakcinácia proti variole zavedená aj u nás. Očkovanie sa od Jennerových čias na území Slovenska vykonávalo technikou skarifikačie na koži ponad m. deltoideus. Technika „multiple pressure“ (mnohopočetné vtlačanie pomocou injekčnej ihly) bola zavedená Františkom Schulzom v roku 1949. V súvislosti s celosvetovým programom eradikácie varioly

treba spomenúť niektorých významných slovenských lekárov – epidemiológov, ktorí významnou mierou prispeli k úspešnej realizácii tohto programu: Štefan Straka, Viktor Prikazský, Milan Ferencej, Bedrich Bagar, Ivan Masár, Juraj Červenka (6).

Ďalšie aktivity v oblasti globálnej eradikácie sú zamerané na detskú obrnu. V roku 1988 WHO vyhlásila program eradikácie detskej obrny do roku 2000 (7). Certifikácia eradikácie bola zaznamenaná v roku 1994 v Severnej a Južnej Amerike, v roku 2000 v Západnom Pacifiku a v roku 2002 v Euroregióne WHO. Vo viacerých krajinách sveta sú niektoré infekcie eliminované – napr. u nás na Slovensku záškrť a osýpky.

Povinné očkovanie proti jednotlivým prenosným ochoreniam bolo na Slovensku zavádzané postupne. Proti záškrtu sa začalo očkovať už v roku 1942, povinným sa stalo v roku 1946. V päťdesiatych rokoch bolo postupne zavedené očkovanie proti záškrtu, tetanu a čiernemu kašľu (povinne od roku 1956) a v rokoch 1959 a 1960 aj proti detskej obrne. V roku 1969 sa očkovací kalendár rozšíril o osýpky, v roku 1985 o ružienku a v roku 1987 o parotitídu.

Efekt použitej vakcinačnej stratégie sa dostavil až v priebehu niekoľkých rokov. Menila sa epidemiologická situácia, okrem zníženia chorobnosti (tetanus, čierny kašeľ, ružienka, parotitída) došlo k eliminácii (záškrť, osýpky) až eradikácii niektorých chorôb (detská obrna). Celkový pokles vo výskyte ochorení imunizačného programu predstavoval v roku 2011 viac ako 99 % (Tab. 3). Pri záškrtu, detskej obrne a osýpkach okrem

Tab. 3 Prenosné ochorenia na Slovensku v minulosti a dnes

Ochorenie	Ø počet ochorení pred očkovaním	Zaočkovanosť* 2011 v %	Počet úmrtí v roku 2011	Počet ochorení v roku 2011	Pokles v %
Diftéria	2 656	99,0	0	0	- 100,0
Tetanus	48	99,0	0	0	- 100,0
Pertussis	2 265	99,0	0	936	- 58,6
Polio	283	99,0	0	0	- 100,0
Osýpky	17 672	98,3	0	0 (2)**	- 100,0
Ružienka	15 437	98,3	0	0	- 100,0
Parotitída	21 465	98,3	0	2	- 99,9
VHB	891	99,0	0	93	- 89,6
Hib meningitídy	80	99,0	0	0	- 100,0

\* Administratívna kontrola očkovania v SR k 31. 8. 2011

\*\* 2 prípady importovaných osýpok

zníženia chorobnosti očkovanie významne ovplyvnilo aj ich usmrcujúce a zmrzačujúce následky.

Preventívne očkovanie pozitívne ovplyvňuje individuálne, ale aj verejné zdravie. Z toho dôvodu musíme udržať súčasnú úroveň nášho imunizačného programu. Pôvodcovia ochorení v našej populácii cirkulujú a pri vhodných podmienkach môže dôjsť k rozvoju nákazy. Imunizácia detí je dôležitá pre upevňovanie ich zdravia. Ovplyvňuje emocionálnu a finančnú spokojnosť v rodinách a komunitách. Taktiež podporuje zdravie i neočkovaných detí v rámci kolektívnej imunity (8). Zdravotný efekt preventívneho očkovania je významný. Problémy, ktoré sa v súčasnosti vyskytujú, súvisia s porušením stanovených pravidiel preventívnej stratégie.

Zavedením vakcinačnej stratégie sa výrazne znížili priame náklady na liečbu, súčasne došlo k zníženiu absencie, produkčných strát a znížili sa vyplatené nemocenské dávky, ktoré významne ovplyvňujú výšku nepriamych nákladov. Imunizácia ako intervenčný zásah do verejného zdravia spoločnosti produkuje zdravotný úžitok a šetrí finančné náklady.

Ekonomické hodnotenie vakcín a očkovania proti diftérii, tetanu, čiernemu kašľu, poliomyelitíde, osýpkam, ružienke a parotitíde predstavuje vysoko nákladovo šetriacu intervenčnú stratégiu. Náklady na očkovanie, v porovnaní s nákladmi na liečbu v prípade „neočkovania“, sú významne nižšie najmä vďaka cene týchto vakcín. Pravdaže aj nové moderné vakcíny produkujú zdravotný benefit, ale nešetria až tak náklady. Súvisí to s vyššou cenou týchto očkovacích látok, napr. pri konjugovanej pneumokokovej vakcíne, vakcíne proti rotavírusom apod.

Pokrok vo vakcinológii v 21. storočí vedie k vzniku nových, či zdokonalených vakcín (9, 10). Na druhej strane však zostáva množstvo nedoriešených sociálnych otázok, ktoré sa týkajú imunizácie. Rozhodujúcou silou ovplyvňujúcou ďalšiu inováciu vakcín je často zisk výrobcu (11). Aj keď očkovanie patrí k najúčinnjším spôsobom v prevencii infekčných ochorení, cena vakcín je, hlavne pre rozvojové krajiny, vysoká.

### Záver

Verejno-zdravotný význam imunizačného programu spočíva v ovplyvnení zdravotného stavu detí a dospelých, ušetrení finančných nákladov na liečbu ochorení preventabilných očkovaním v prospech jednotlivca i spoločnosti a sociálnych istotách zdravého jedinca. Zaujímá nás nielen ekonomika, ale aj kvalita života získaná intervenciou. Pojem kvality života získanej prostredníctvom imunizačného programu musíme chápať vo vzťahu medzi poškodením, nespôsobilosťou a následným sociálnym znevýhodnením.

Národné imunizačné programy jednotlivých krajín Európy sú posilňované prostredníctvom spolupráce s WHO, ECDC a inými medzinárodnými organizáciami (12). Najväčšie iniciatívy sú zamerané na podporu a bezpečnosť očkovacích praktík, zavedenie do praxe nových a nevyužívaných antigénov, elimináciu až eradikáciu osýpok v spojení s prevenciou kongenitálnej rubeolovej infekcie a udržanie polio-free statusu v európskom regióne. Cieľom NIP SR je dosiahnuť a udržať vysokú hladinu zaočkovanosti detí primeraného veku a aplikovať odporúčané očkovanie deťom zo zraniteľných skupín (13, 14).

### Literatúra

1. Zákon NR SR č. 355/2007 Z. z. o ochrane, podpore a rozvoji verejného zdravia v znení neskorších predpisov.
2. Vyhláška MZ SR 544/2012 Z. z. a Vyhláška MZ SR 273/2010 Z. z., ktorými sa mení a dopĺňa vyhláška MZ SR 585/2008 Z. z., ktorou sa ustanovujú podrobnosti o prevencii a kontrole prenosných ochorení.
3. WHO. WHO Recommendations for Routine Immunization: A User's Guide to the Summary Tables. Available from: [http://www.who.int/immunization/policy/WHO\\_EPI\\_Sum\\_tables\\_Def\\_200713.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/WHO_EPI_Sum_tables_Def_200713.pdf)
4. Šerý V. Nemoci na Zemi. Praha: Academia; 1979.
5. DeBary WT, ed. The Buddhist Tradition in India, China and Japan. New York: Vintage Books; 1972.
6. Junas J, Bokesová-Uherová M. Dejiny medicíny a zdravotníctva. Martin: Osveta; 1985.
7. Tukey PM. Polio Eradication by the year 2000. Afr J Health Sci. 1996;3(3):65.
8. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann Kristen R, et al. Infant Pertussis: Who Was the Source? Pediatric Infectious Disease Journal. 2004;23(11):985-9.
9. Clements J. Expanded Programme on Immunisation: success to date. Vaccines: Children & Practice. 2001;4(1):2-3.
10. Ellis RW, Diuglas RG jr. New Vaccine Technologies. JAMA. 1994;271(21):929-31.
11. Russel LB, et al. The Role of Cost-Effectiveness Analysis in Health and Medicine. JAMA. 1996;276(14):1172-7.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Communication on immunisation – building trust. Stockholm: ECDC; 2012.
13. WHO, UNICEF, World Bank. State of the world's vaccines and immunization, 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2009.

prof. MUDr. Henrieta Hudečková, Ph.D., MPH  
 Ústav verejného zdravotníctva  
 JLF UK  
 Sklabinská 26  
 036 01 Martin  
 Slovenská republika  
 tel.: +421 432 633 604  
 e-mail: hudeckova@jfmed.uniba.sk

## Vyskytuje se u nás pertuse? Kazuistiky neočkovaných dětí

### Do people in the Czech Republic contract pertussis? Two case reports of unvaccinated children

MUDr. Zuzana Vančíková, CSc.

Pediatrická klinika IPVZ a 1. LF UK a Thomayerova nemocnice s poliklinikou, Praha

#### Souhrn:

Pertuse – dáivý, černý kašel, je vysoce nakažlivé bakteriální onemocnění respiračního traktu, vyvolané ve většině případů bakterií *Bordetella pertussis*. K nejrizikovějším skupinám pro toto onemocnění patří novorozenci, kojenci a imunokompromitovaní jedinci. V rozvinutých zemích byl výskyt pertuse výrazně omezen zavedením plošného očkování, ale v posledním desetiletí dochází k výraznému nárůstu počtu případů i u očkováných jedinců. Případ našich dvou neočkovaných pacientů poukazuje na úskalí diagnostiky a prevence této nemoci, která může i v dnešní době u novorozenců a kojenců být smrtelná.

**Klíčová slova:** pertuse – dáivý kašel – černý kašel, očkování, kojenci, diagnostika, prevence

#### Summary:

Pertussis – whooping cough – is a highly contagious bacterial disease involving the respiratory tract. It is caused mainly by *Bordetella pertussis*. The most seriously affected groups are newborns, infants and immunocompromised patients. In affluent countries with high vaccination coverage the disease was successfully restricted, but since the last decade its re-emergence has been observed despite vaccination. The paper reports on two affected non-vaccinated infants. These cases demonstrate the current difficulties in diagnosis and prevention of this potentially fatal disease.

**Key words:** pertussis, vaccination, infants, diagnosis, prevention

*Vakcinologie* 2012;6:167-72.

#### Úvod

#### Mikrobiologie

Dáivý kašel byl patrně popsán již Hippokratem v roce 400 př. n. l. Hlavní vyvolavatel - bakterie *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*) byla poprvé vykultivována Bordetem a Gengouem v roce 1906. Vyvolavatelem mírnější formy onemocnění je *B. parapertussis*. Do rodu *Bordetella* (*B.*) patří dále *B. bronchiseptica*, *B. avium*, *B. holmesii*, *B. hinzii*, *B. trematum*, *B. petrii*. Jsou to nepohyblivé striktně aerobní opouzdřené gram negativní nesporulující bakterie opatřené fimbriemi. *B. pertussis* je velmi citlivá k vlivům okolního prostředí, náročná na kultivaci. Jejím jediným hostitelem je člověk.

#### Klinický obraz

Klinický obraz závisí na věku a imunitě hostitele a virulenci bakterie. Průběh onemocnění vyvolaného *B. pertussis* je závažnější než *B. parapertussis*. Typický

průběh u neočkovaných dětí je rozdělován na 3 stadia. Katarální, paroxyzmální a rekonvalescentní. Závažná je toxická forma vyskytující se u novorozenců a kojenců. Jejím průběh je odlišný, častá je při ní hyperpyrexie a postižení centrální nervové soustavy (CNS). Její mortalita je vysoká.

V typických případech jsou po inkubační době 5-10 až 21 dní první příznaky onemocnění nerozeznatelné od běžného virového onemocnění horních cest dýchacích - vodnatá rýma, mírný kašel, často však chybí teploty nebo jsou pouze subfebrilní (u 20 % nemocných). Rýma je trvale vodnatá, nemění se na purulentní, kašel se postupně zhoršuje a po 1-2 týdnech se objeví typické paroxyzmy kašle s kokrhavým nádechem a zvracením po kašli. Novorozenci a nejmenší kojenci často nedokážou vyvinout dostatečné nádechové úsilí a kokrhavý nádech tak u nich chybí. Jediným projevem pertuse u nich mohou být apnoické pauzy, promodrávání, křeče. Paroxyzmy jsou častěji v noci,

jejich frekvence stoupá v prvních 2 týdnech a dosahuje 15 i více záchvatů za 24 hodin. Po dalších 2-3 týdnech setrvalého stavu se frekvence záchvatů začíná postupně během 1-10 týdnů snižovat. Záchvaty se však v mírnější podobě mohou vracet při následných respiračních onemocněních mnoho měsíců po prodělané pertusi.

U očkováných dětí, adolescentů a dospělých je průběh méně typický, často je jediným příznakem vleklý kašel. Rozpoznání nemoci je proto u těchto pacientů někdy obtížné.

#### Komplikace

Nejvíce komplikací nastává v novorozeneckém a kojeneckém věku. Nejzávažnější jsou: pneumonie, atelektázy, respirační selhání, plicní hypertenze, křeče, encefalopatie, dehydratace. Nemocní jsou také ohroženi sekundární bakteriální pneumokokovou, hemofilovou nebo stafylokokovou pneumonií. Riziko komplikací lze předvídat částečně podle rychlosti nástupu a konečné

hodnoty leukocytózy, která vrcholí společně s paroxysmálním stadiem. Hodnoty mohou dosáhnout až více než 100 tisíc leukocytů/mm<sup>3</sup> s 80 % lymfocytů (1). Dalšími varovnými znaky jsou přítomnost pneumonie, křeče, hypoxie a cyanóza při kašli (2).

Febrilie jsou známkou toxické formy, bakteriální komplikace nebo duální infekce nejčastěji respiračním syncytiálním virem (RSV) nebo adenoviry.

### Patogeneze

Bakterie atakuje sliznice respiračního traktu a vytváří mnoho toxinů, které podporují adhezi bakterií ke sliznici a poškozují ji. V dýchacích cestách dochází po infekci k hyperplázii lymfatické tkáně, infiltraci leukocyty, nekrotizujícímu zánětu. Rentgenologickým korelátorem je peribronchitis s četnými atelektázami. Může dojít i k rozvoji pneumonie. Pertusový toxin (PT) kromě toho vyvolává lymfocytózu, sekreci inzulinu, stimuluje tvorbu IgE, inhibuje fagocytózu, důkazy o jeho přímém toxickém vlivu na CNS jsou stále sporné. K bakteriemi nedochází. Bezpříznaková kolonizace je vzácná a krátkodobá. O patofyziologickém mechanismu, který je zodpovědný za typický léčebně neovlivnitelný charakter dávivého kašle a za jeho vleklý průběh, se pouze spekuluje. Samotné poškození sliznice dýchacích cest charakter kašle nevysvětluje. Na zvířecích modelech se ukázalo, že určitou roli možná hraje zvýšená koncentrace bradykininu v dýchacích cestách. U lidí však přímé důkazy pro tento mechanismus zatím chybí (3). Původní teorie o vyvolání typického kašle působením PT v CNS potvrzeny nebyly.

### Imunita

Imunita po prodělané infekci nebo po očkování trvá většinou několik let, ale není celoživotní. Podílí se na ní protilátky i buněčná imunita, která je patrně zárukou dlouhodobé ochrany. Hladina protilátek tedy není jednoznačným korelátorem imunity. Pro účinnou imunitní odpověď je nejdůležitějším antigenem pertusový toxin, který působí jako adjuvans i pro další toxiny (4).

Zavedení plošného očkování výrazně snížilo výskyt onemocnění. Ochrana proti komplikacím je prokazatelná již po první dávce vakcíny, což podtrhuje důležitost včasného zahájení očkování. Po několika letech po očkování však imunita může poklesnout. Onemocnění u očkovanych ale probíhá mírněji než u neočkovaných, často pod obrazem

necharakteristického vleklého kašle.

### Epidemiologie

Přenos nákazy je výhradně interhumánním kontaktem - kapénkami. Nejinfekčnější je pacient v katarálním stadiu. Pokud není léčen, může být zdrojem infekce ještě další 2-4 týdny, celkem tedy až 6 týdnů. Antibiotická léčba debacilizuje pacienta po 5-7 dnech. Ročně onemocní pertusí na celém světě 30-50 milionů lidí a na infekci zemře 300 000 nemocných, z toho 195 000 dětí pod 5 let věku, což jsou 2 % všech úmrtí v této věkové skupině. K 90 % onemocnění a úmrtí dochází v rozvojových zemích, většinou se jedná o novorozence a kojence (5, 6).

V posledním desetiletí narůstají počty případů pertuse v rozvinutých zemích, kde je již dlouho zavedeno plošné očkování, a to hlavně u školních dětí, adolescentů a dospělých. Je tomu tak i u nás (7). V některých studiích bylo prokázáno, že až u 25 % dospělých s kašlem trvajícím déle než 7 dní je příčinou pertuse. Důvodem je nejen pokles poinfekční nebo postvakcinační imunity s věkem, ale také expanze kmenů odlišných od vakcinačních, tvořících odlišné varianty pertusového toxinu a pertactinu.

Povědomí o této nemoci u lékařů i laické veřejnosti je u nás stále malé, a proto jsou tyto pacienti nejčastějším zdrojem infekce neočkovaných dětí.

### Diagnóza

V současnosti užívaná klinická kritéria pro diagnostiku a epidemiologický dohled nad pertusí jsou většinou odvozena z desítky let starých doporučení Světové zdravotnické organizace (WHO) a jsou založená na projevech nemoci u kojenců a dětí. Vzhledem k nárůstu počtu případů u adolescentů a dospělých, u kterých je průběh nemoci jiný, jsou tato kritéria již nedostačující. Odborníci Globální iniciativy proti pertusí (GPI) proto vydali nové doporučení, které uvádí nejtýpější příznaky charakteristické pro tři věkové skupiny (8):

**Pro všechny věkové kategorie je typický kašel bez teplot, nebo jen se subfebriliemi.**

**U dětí do 3 měsíců jsou nejvýznamnějšími příznaky pertuse:**

- kašel trvajícím jakkoliv dlouho, který se nelepší; může a nemusí být paroxysmální,
- vodnatá rýma, která se nemění ve hnisavou,
- afebrilní nebo subfebrilní průběh,

- kašel + apnoe,
- kašel + křeče,
- kašel + cyanóza,
- kašel + zvracení po něm,
- pneumonie,
- současná infekce RS a adenoviry může vyvolat expirační dušnost a horečku.

*Laboratorní známky při trvání kašle méně než 3 týdny:*

- leukocytóza nad 20 tisíc/mm<sup>3</sup> s lymfocytózou nad 10 tisíc/mm<sup>3</sup>,
- průkaz patogena polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) nebo kultivací ze stěru zadní klenby nosohltanu.

*Při trvání kašle nad 3 týdny:*

- průkaz patogena PCR nebo kultivací ze stěru zadní klenby nosohltanu.

**U dětí 4 měsíce - 9 let jsou**

**nejvýznamnějšími příznaky pertuse:**

- neproduktivní záchvatovitý kašel trvajícím 7 a více dní,
- vodnatá rýma, která se nemění ve hnisavou,
- afebrilní nebo subfebrilní průběh,
- kokrhavý nádech po kašli,
- apnoe,
- zvracení po kašli,
- subkonjunktivální krvácení,
- cyanóza,
- narušení spánku.

**U pacientů nad 10 let se k příznakům předchozí věkové skupiny přidává i pocení mezi záchvaty.**

*Laboratorní známky u pacientů od 4 měsíců při trvání kašle méně než 3 týdny:*

- průkaz patogena PCR nebo sérologie (IgG proti PT) – pokud bylo poslední očkování déle než před rokem.

*Při trvání kašle 3 a více týdnů:*

- sérologie (IgG proti PT) – pokud bylo poslední očkování déle než před rokem.

Laboratorní potvrzení diagnózy pertuse je tedy: kultivace *B. pertussis* nebo průkaz genomu pomocí PCR ze stěru z nosohltanu nebo pozitivní IgG (IgA) protilátky proti PT nebo párová sérologie (tj. čtyřnásobný vzestup titru protilátek v odstupu minimálně 14 dní). Diagnosticky nejrychlejší a nejcitlivější je PCR, výsledky mohou být známy do 24 hodin. Po 4 týdnech od začátku nemoci je ale PCR a kultivace



pozitivní pouze u neléčených plně neočkovaných dětí, protože spontánní eradikace bakterií je u nich pomalejší než u neléčených proočkovaných adolescentů a dospělých (9). Při delším trvání nemoci je tedy u dětí nad 3 měsíce nutno spoléhat na výsledek sérologie. Za nejvýznamnější je považován 4násobný vzestup titru IgG protilátek proti pertusovému toxinu, ke kterému dochází přibližně v 5. týdnu nemoci (u dětí pod 1 rok věku i později), nebo jejich hladina nad 100 IU/ml u pacienta, který dostal poslední dávku vakcíny před více než 6 měsíci (k vzestupu IgA protilátek dochází pouze u části pacientů). Pokud je ale první vzorek odebrán v době maximálního vzestupu titru, v následně odebraném vzorku již vzestup prokazatelný není, většinou přetrvává vysoká hladina protilátek. Potom se musíme řídit absolutní hodnotou a dobou, která uplynula od vakcinace. PT je produkován pouze *B. pertussis* a je ale také obsažen ve vakcínách. Na rozdíl od jiných infekcí nehrají u *B. pertussis* IgM protilátky v diagnostice žádnou roli. IgG protilátky se oproti dalším antigenům kromě PT tvoří i po infekci jinými druhy bordetel, jsou tedy méně specifické, jsou ale důležité pro diagnózu parapertuse (10). Pokud bychom v diagnostice spoléhali výhradně na výsledky párové sérologie, u kojenců se potvrzení diagnózy nemusí vůbec podařit, u starších dětí nemocný buď ohrozí během 14 – 21 dnů do potvrzení diagnózy mnoho dalších nebo bude muset být po tuto dobu možná zbytečně izolován nebo to povede k nadužívání makrolidových antibiotik preventivně, a to při každém kašli trvajícím déle než 14 dní.

Při diagnostice pertuse je tedy nutné zohlednit věk, dobu od posledního očkování, délku trvání příznaků, léčbu a dle toho provést a také interpretovat buď PCR a kulturační vyšetření, nebo sérologii nebo kombinaci vyšetření, například takto:

**U dětí do 3 měsíců** – PCR, kultivace, bez ohledu na trvání kašle.

**U dětí 4měsíčních a starších**, pokud kašel trvá do 3 týdnů – PCR, kultivace, párová sérologie – PT i ostatní antigeny.

Při kašli trvajícím déle než 3 týdny – párová sérologie - PT i ostatní antigeny

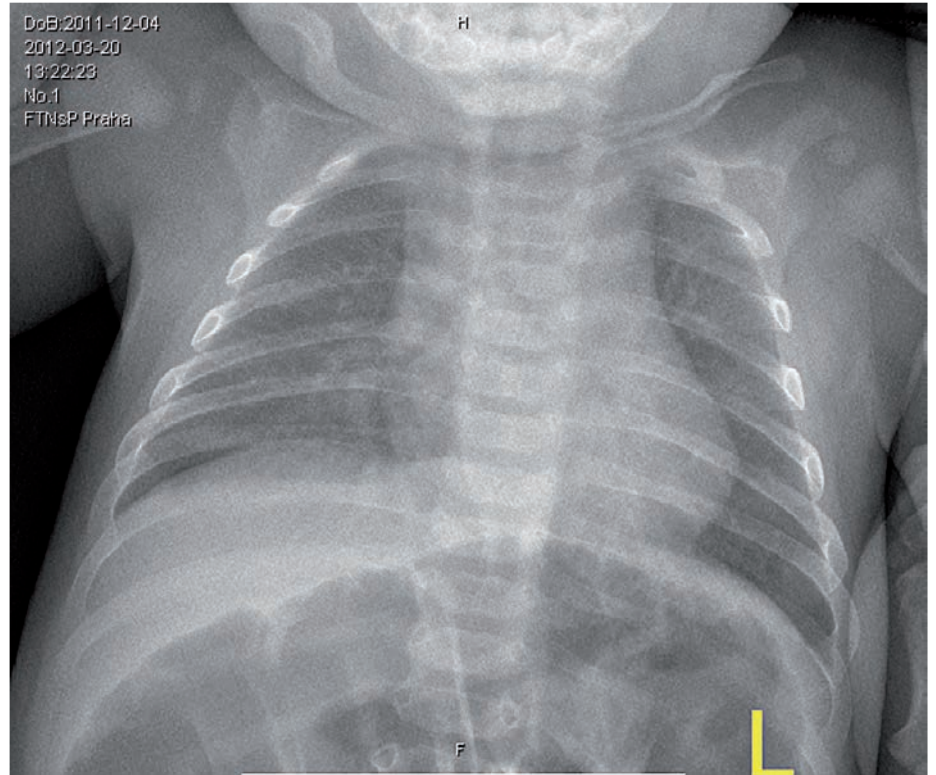
#### Diferenciální diagnóza

V diferenciální diagnostice připadají v úvahu onemocnění respiračního traktu vyvolaná RS virem - bronchiolitida, adenoviry, influenza a parainfluenzaviry,

**Obř. 1** Skiagram hrudníku, pacient č. 1

Stíny kostěných i měkkých částí bez patologického nálezů.

Plicní pole symetrická, bez ložiskových změn, hily normálního tvaru a uložení, zmnožená plicní kresba vpravo parakardiálně. Bránice hladká, kostofrenické úhly jsou volné. Stín srdce nezvětšen, mediastinum je rozšířeno stínem thymu.



mykoplazmaty, chlamydiemi a hemofily. Dále potom sinusitida, „postnasal drip“, zvětšená adenoidní vegetace, bronchiální astma, cystická fibróza, pneumonie, tuberkulóza, aspirace cizího tělesa, vrozené vady dýchacích cest, gastroezofageální reflux, tumory a exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci.

#### Léčba

Antibiotická léčba zabrání rozvoji paroxyzmálního stadia pouze tehdy, pokud je zahájena ještě ve stadiu katarálním. Pokud je léčba započata až v paroxyzmálním stadiu, ovlivní pouze délku vylučování bordetel (5-7 dní u léčeného × 4-6 týdnů u neléčeného). Do 1 měsíce věku je doporučován azithromycin 10 mg/kg/den, 1× denně po dobu 3 dnů nebo 10 mg/kg/první den, dále 4 dny 5 mg/kg. Od 1 měsíce clarithromycin 15 mg/kg rozděleně do 2 dávek/den po dobu 7-14 dní. Účinný je také 40mg trimethoprim + 200mg sulphamethoxazol/den rozděleně do 2 dávek u dětí do 6 měsíců věku a dvojnásobné dávky u dětí starších. Oxytetracyclin nebo chloramphenicol nejsou vzhledem k vedlejším účinkům běžně doporučovány

(11). U pacientů s apnoickými pauzami, respiračním selháním, plicní hypertenzí je nutná umělá plicní ventilace nebo extrakorporální membránová oxygenace, při extrémní lymfocytóze u nich byla zkoušena i výměnná transfuze krve.

#### Prevence

Očkování acelulární nebo celobuněčnou vakcínou je účinné a ochrana proti typickému onemocnění je u kojenců a malých dětí 38-92 %. Již první dávka chrání příjemce proti komplikacím. Proto je důležité zahájit očkování co nejdříve (12, 13).

Vzhledem k nárůstu pertuse u dětí školního věku je v některých evropských zemích, v Americe a Austrálii doporučováno přeočkování starších dětí, adolescentů a dospělých. U nás přeočkováváme děti v 5 a 10 letech věku. Vakcína se sníženým obsahem pertusové složky je doporučována k přeočkování dospělých v kombinaci s přeočkováním proti tetanu i u nás (14). Při přeočkování kombinovanou vakcínou obsahující tetanový anatoxin je za bezpečný interval od posledního očkování proti tetanu v našich doporučeních považován 1 rok, v literatuře jsou však uváděny i 3

týdny. Doporučuje se také přeočkování všech dospělých v rodině, kde je očekáváno narození dítěte. Doporučené postupy pro minimalizaci či vyloučení rizika pertuse u novorozenců a kojenců jsou nyní vytvářeny za spolupráce odborných společností a Národní imunizační komise (NIKO).

Jako příklad průběhu pertuse u neočkovaných dětí uvádím kazuistiku dvou pacientů, kteří byli hospitalizováni pro pertusi na našem pracovišti během jara 2012.

### Případ 1

#### Anamnéza

Do pohotovostní ambulance přicházejí rodiče s 3,5měsíčním prospívajícím chlapcem s nevýznamnou perinatální a osobní anamnézou. Dosud nestonal, je plně kojen. Oba rodiče jsou přistěhovalci z oblasti s vyšším výskytem tuberkulózy (TBC), dle zákona byl **tedy kalmetizován - v měsíci věku, další očkování bylo odloženo do zhojení postvaccinační jizvy.**

Hlavním problémem, pro který byl chlapec přijat, byl **dávivý kašel trvajícím 14 dnů.** Onemocnění začalo několikadenní mírnou rýmou, teploty měl během celé doby **pouze subfebrilní, 1 x 39 °C.** Poslední 2 noci pro kašel téměř nespál, **frekvence záchvatů se zvyšovala až na 12 denně,** při záchvatech celý zrudl. V den přijetí rodiče při kašli pozorovali **apnoi s promodráním okolo úst.** Pil ale dobře, o kojení se hlásil. C reaktivní protein (CRP) byl pod 5 mg/l.

**Otec měl v anamnéze déle než 14 dní trvajícím dráždivý kašel, matka začala kašlat po přijetí** k nám jako doprovod chlapce, kdy ještě nebyl známý výsledek kultivace u dítěte. Byla **vyšetřena v plicní ambulanci, skiagram hrudníku byl v normě, byl jí nasazen amoxicilin/klavulanát,** který jsme po potvrzení diagnózy u chlapce změnili přes protesty matky na clarithromycin. Otec byl rovněž léčen clarithromycinem. Sourozence chlapec nemá.

#### Průběh a výsledky vyšetření

Při přijetí byl klinický náález u chlapce v normě, pouze na krku jako vývojová vada slepá laterální krční píštěl s občasnou nezánětlivou sekrecí. V krevním obraze bylo vstupně 8,1 tisíc leukocytů/mm<sup>3</sup>, v kontrolách s maximem 12,1 tisíc leukocytů/mm<sup>3</sup> s **lymfocytózou vstupně 65% s nejvyšší hodnotou 78 %.** Předozadní skiagram hrudníku prokázal zmnoženou plicní kresbu **vpravo parakardiálně - peribronchitis.** Od přijetí byl chlapec léčen clarithromycinem

15 mg/kg/den a symptomaticky – inhalace, odsávání, kyslík. Ze sekretu dýchacích cest byla po 5 dnech **vykultivována a i PCR prokázána *Bordetella pertussis.*** Respirační viry a atypické bakterie prokázány nebyly. Od příjmu byl chlapec afebrilní, životní funkce kromě nečetných poklesů saturace periferní krve kyslíkem po záchvatech kašle byly v normě. Opakovaly se záchvaty dráždivého kašle v trvání do 10 sekund, intenzita i frekvence se postupně snižovala, nepromodrával. Hmotnostně prospíval. Po potvrzení diagnózy a objevení se kašle i u matky byl vzhledem k nemožnosti adekvátní izolace na standardním lůžku dětského oddělení plánován překlad na infekční oddělení, který ale matka rezolutně odmítla a považovala za diskriminaci přistěhovalců. S dítětem 8. den hospitalizace opustila oddělení. Stav chlapce byl v této době stabilizovaný, riziko komplikací již nevelké, proto jsme od násilného překlada na infekční pracoviště upustili a dítě předali do sledování praktickému lékaři.

### Případ 2

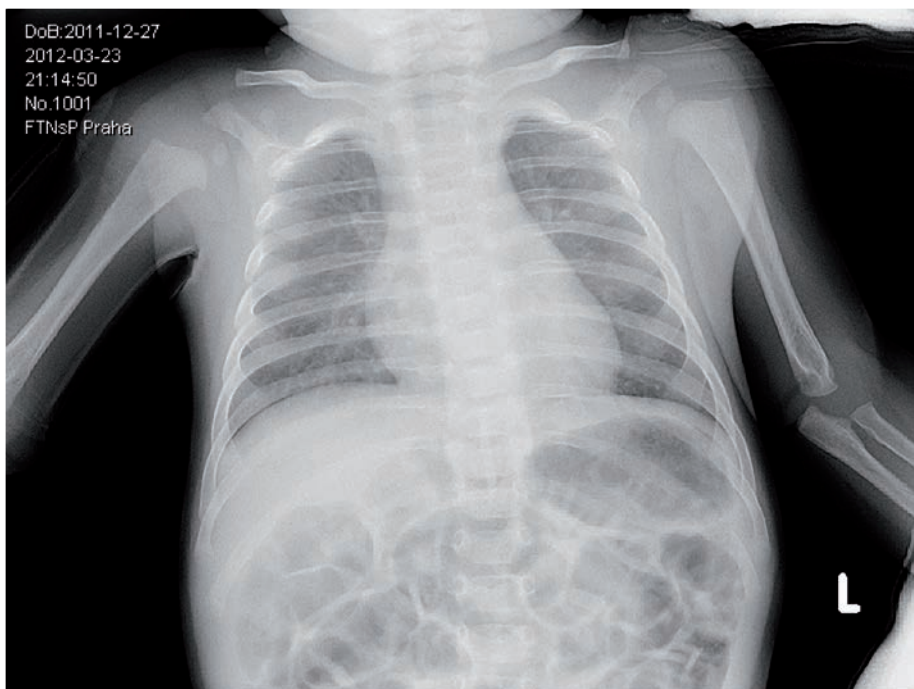
#### Anamnéza

K hospitalizaci byla přijata 2měsíční dívka s 1. graviditou z in vitro fertilizace, z dvojčat, 1 plod byl redukován pro diagnózu Downův syndrom. Porod byl týden

#### Obr. 2 Skiagram hrudníku, pacient č. 2

*Stíny kostěných i měkkých částí bez patologického nálezu.*

*Plicní pole symetrická, parenchym je bez ložiskových či infiltrativních změn, plicní i hilová kresba přiměřená, bránice hladká, kostofrenické úhly volné. Stín srdce nezvětšen. Mediastinum rozšířeno stínem thymu.*



před termínem sekci pro polohu koncem pánevním. Porodní hmotnost 2 925 g, délka 50 cm, poporodní adaptace v normě, domů z porodnice byla propuštěna 5. den, plně kojena s dokrmem formulí. Vážněji nestonala. Kalmetizována nebyla. **První očkování hexavakcínou** (kombinovaná vakcína proti záškrtu, tetanu, pertusi, hepatitidě B, *Hemophilus influenzae b* a dětské obrně) **bylo pro rýmu a kašel (patrně již katarální stadium pertuse) odloženo.**

Rodiče jsou zdraví, sourozence nemá. **17letý bratr matky měl vleklý kašel – již více než měsíc. Byl opakovaně vyšetřován s negativními nálezy, léčen pouze mukolytiky. S dítětem v kontaktu byl.**

Dívka byla před přijetím **2x vyšetřena ambulantně nejprve pro 5 dnů trvajícím vlhký dávivý kašel, zahlenění, bez teplot.** Léčba ventolin 1 vdech po 8 hodinách a fenistil 3x denně 5 kapek byla bez efektu. Dle matky se stav horšil, popisovala i **promodráním při kašli.** Příjem stravy byl dobrý.

Druhé vyšetření bylo den před přijetím pro nelepšení stavu. V den přijetí již byla holčička **spavá, hodně zahleněná,** dávivý kašel se zhoršoval, teplotu měla s maximem 37,2 °C, **nehlásila se o jídlo, při kojení usínala. Při přijetí byla apatická, mírně dehydratovaná, zahleněná, měla zarudlé spojivky, dýchání bylo poslechově s občasnými přenesenými fenomény**

z horních cest dýchacích, ojediněle i s fe-  
nomény obstrukčními. Nebyla dušná ani  
cyanotická.

#### Průběh a výsledky vyšetření

Vstupní krevní obraz byl s mírnou  
leukocytózou 13,3 tisíc/mm<sup>3</sup>, postupně  
normalizovanou na 8,40 tisíc/mm<sup>3</sup>.  
V diferenciálním rozpočtu byla progre-  
dující lymfocytóza od 73 % do nejvyšší  
hodnoty 81 %. Vstupně byla také mírná  
elevace transamináz, ostatní biochemické  
nálezy včetně CRP byly v normě. Na  
skigramu hrudníku byl normální nále-  
z. Elektrokardiogram a echokardiografické  
vyšetření srdce byly v normě.

Za 24 hodin po přijetí byla hlášena po-  
zitivita PCR z nazofaryngeálního sekretu  
– *Bordetella pertussis* s náloží 1 700 000  
kopií.

Kultivace na *B. pertussis*, *B. parapertus-*  
*sis* z odeslaných 3 vzorků byla negativní.

Po přijetí byla pacientka pro desaturace  
a četné paroxysmy kašle přeložena na  
izolační box na jednotku intenzivní péče.  
Umělá plicní ventilace ale nebyla nutná.  
Od počátku jsme nasadili clarithromycin  
15 mg/kg/den, zprvu pro netoleranci per  
os příjmu intravenózně, dále per os do  
celkové doby 14 dní. Přechodně byla  
nutná oxygenoterapie, krátkodobě jsme  
k tlumení záchvatů zkoušeli malou dávku  
fenobarbitalu na noc, se sporným efektem.  
Záchvaty dráždivého kašle byly nejprve  
s četností kolem 20-25 za den, doprovázeny  
desaturací a někdy i bradykardií. Postupně  
ubývalo bradykardií i desaturací. Po 5 dnech  
byla pacientka přeložena na standardní  
oddělení, záchvaty kašle ustupovaly, v době  
propuštění byl počet mírných záchvatů bez  
desaturací cca 8-10/den. Vedlejším nálezem  
byla mírná hepatopatie s trendem k úpravě.  
Při kontrole PCR nazofaryngeálního sekretu  
před propuštěním již genom *Bordetella*  
*pertussis* nebyl prokázán v signifikantním  
množství. Dítě bylo po měsíční hospitalizaci  
propuštěno v stabilizovaném stavu domů, za  
pobytu pacientka přibrala 500 g.

#### Diskuze

Oba uvedené případy neočkovaných  
dětí s pertusí poukazují na řadu problémů  
v diagnostice i prevenci pertuse.

V první kazuistice došlo u pacienta  
kvůli kalmetizaci ve věku jednoho měsíce  
k oddálení další vakcinace. Kalmetizace  
je v současnosti u nás prováděna pouze

u novorozenců z rizikových skupin defi-  
novaných vyhláškou. Někteří odborníci  
doporučují u těchto dětí kalmetizaci  
provést co nejdříve, optimálně do 1 měsíce  
věku. V praxi to znamená většinou nejméně  
několikatýdenní prodlevu oproti situaci,  
kdy se očkovalo v porodnici, a dochází tak  
k oddálení dalšího očkování. Právě pozdní  
zahájení dalšího očkování (pro prodloužené  
hojení jizvy po BCG vakcíně) přitom bylo  
jedním z argumentů pro zrušení plošné BCG  
vakcinace novorozenců v porodnicích.

Dětem z rizikových skupin bychom měli  
ale umožnit také co nejvčasnější očkování  
proti dalším nemocem, jako je pertuse, která  
je rovněž zvýšeně ohrožuje. Co nejvčasnější  
očkování proti pertusí je po dosažení opti-  
mální proočkovanosti považováno za další  
významný krok ke snížení jejího výskytu  
zejména u kojenců (12, 13). Zahájení oč-  
kování proti pertusí v 9. týdnu věku a BCG  
vakcinace v 6. měsíci věku by zmírnily  
riziko pertuse i nežádoucích reakcí po BCG  
vakcinaci.

U dětí, které byly v kontaktu s nakažlivou  
formou TBC, je jednoznačně přednostně  
před vakcinací, která začíná chránit nejdříve  
za 4-6 měsíců, podávána chemoprophylaxe.  
Během chemoprophylaxe je možno podat  
základní očkování hexavakcínou a BCG  
vakcinaci provést až po prvních 3 dávkách  
hexavakcíny na základě negativní tuberku-  
linové reakce. Děti z tzv. rizikových skupin  
podle vyhlášky, kde se nejedná o přímé  
ohrožení akutní nákazou (např. dědeček se  
narodil v rizikové oblasti, nebo matka tam  
pobývala déle než 3 měsíce a podobně, ale  
nikdo z nich nemá aktivní TBC), by mohly  
nejprve dostat základní očkování hexavak-  
cínou. BCG primovakcinací je možno podat  
již 14 dní po poslední dávce hexavakcíny,  
tj. prakticky od poloviny 5. měsíce. Tím by  
se zajistilo u všech včasné očkování proti  
pertusí bez zhoršení rizika onemocnění TBC.  
Pro očkování dětí je varianta - neočkovat  
v porodnici, ale co nejdříve po propuštění  
- ze všech ta nejméně výhodná. Pokud  
bychom skutečně prokázali, že riziko TBC  
v prvních měsících života je pro ně vyšší  
než riziko pertuse a riziko komplikací kal-  
metizace (což nikdy prokázáno nebylo), pak  
by bylo pro ně výhodnější očkování provést  
rovnou v porodnici. Pokud toto riziko vyšší  
není, potom je nejvýhodnější očkovat až  
v po základním očkování hexavakcínou.

V druhé kazuistice byla zpočátku podce-  
něna epidemiologická anamnéza a příznaky  
dítěte udávané matkou. Na dítěti při prvních

dvou ambulantních vyšetřeních nebyly  
shledány žádné klinické známky vážného  
onemocnění, v ambulanci nekašlalo, bylo  
bez teplot, nejprve i prospívalo. Matka ale  
udávala zhoršování kašle. Normální klinický  
nále- z a zhoršování kašle dle údajů rodičů je  
u kojenců s pertusí v počátku paroxyzmál-  
ního stadia typický jev. Podezření na pertusí  
bylo po- jato až při třetím ambulantním vy-  
šetření, kdy bylo dítě již apatické. Potvrzení  
diagnózy u pacientky bylo promptní pomocí  
PCR. Kultivace, i když odebrána před zahá-  
jením antibiotické léčby, byla negativní.  
Dokumentuje to udávanou vyšší citlivost  
PCR diagnostiky pertuse.

V druhé kazuistice byly také podce-  
něny příznaky u zdroje infekce – 17 letého strýce  
dítěte, který trpěl více než měsíc trvajícím  
kašlem, byl opakovaně vyšetřen lékařem, ale  
na pertusí u něj pomýšleno nebylo. Pertuse  
byla u něj sérologicky prokázána až po sta-  
novení diagnózy u naší pacientky. Matka dí-  
těte upozornila na rezervy v informovanosti  
laické veřejnosti – domnívala se, že pertuse  
již byla dávno vymýcena a nevyskytuje se,  
přesto ale byla jednoznačně pro očkování.

Na základě mylných představ a nedo-  
statečné informovanosti rodičů o výskytu  
a nebezpečnosti některých onemocnění  
a na základě nedostatečné informovanosti  
o přínosu a vedlejších účincích vakcín se  
v poslední době množí případy. Očkování ale  
nemá význam pouze pro samotného očkova-  
ného jedince, je nutné si uvědomit i význam  
kolektivní imunity. Pokud bude očkováno  
méně než 50-70 % dětí, lze očekávat prudký  
nárůst počtu onemocnění. Potom se otázka  
těch, kdo o významu očkování pochybují  
nebo se obávají komplikací, dostane znovu  
do základní roviny – je riziko nemoci – na-  
příklad pertuse vyšší než riziko očkování?  
Jsou následky prodělané infekce menší než  
následky očkování? Následky pertuse jsou  
závažné i ve vyspělých zemích. Po zavedení  
vakcinace klesla v USA nemocnost pertusí  
o 92 % a smrtnost o 99 % (15), ale i poté,  
v letech 1997-2000 byla v USA smrtnost  
pertuse u dětí pod 6 měsíců věku 0,8 %,  
neurologické komplikace a následky mělo  
v této věkové skupině 1,6 % dětí – většinou  
se jednalo o děti neočkované (16).

Vedlejší účinky vakcín proti pertusí  
jsou oproti jejich přínosu zanedbatelné,  
neurologické komplikace se pohybují od  
0-10,5 na milion podaných dávek vakcíny,  
náhlé úmrtí bylo např. v rozsáhlé japonské  
studii popsáno jedno na 54,7 milionů dávek

podaných 3měsíčním dětem, a to bez jednoznačně doložené souvislosti s vakcinací (17-22).

Z těchto čísel zjevně vyplývá, že je riziko očkování v současnosti podstatně menší než riziko pertuse, a to i ve vyspělých zemích s dostupnou lékařskou péčí na nejvyšší úrovni.

Antibiotická léčba je vzhledem k obtížnosti včasné diagnózy většinou nasazována až v paroxysmálním stadiu a vývoj nemoci již neovlivní.

Jedinci, kteří nemohou být nebo nejsou dosud očkováni – k nimž patří i novorozenci – jsou chráněni kolektivní imunitou. To podtrhuje nutnost dosažení co nejvyšší míry proočkovanosti populace. Bezodvážné odmítání očkování je nezodpovědné nejen vůči vlastním dětem, ale také vůči celé společnosti. Riziko nákazy výrazně vzrůstá s procentem neočkovaných jedinců a komplikace a následky přirozené infekce jsou mnohonásobně vyšší než ojediněle se vyskytující nežádoucí účinky očkování.

#### Závěr

Pertuse může vážně ohrozit děti i v rozvíjených zemích. Na uvedených kazuistikách lze demonstrovat některé problémy v diagnostice a prevenci pertuse.

Problematické je včasné stanovení diagnózy. Jako nejcitlivější se jeví nová kritéria GPI, která upozorňují na méně známé příznaky a navrhuji spolehlivý vyšetřovací postup s ohledem na věk, očkování, předchozí léčbu a trvání kašle.

V prevenci pertuse očkováním se situace u nás zlepšila po zrušení plošné BCG vakcínace novorozenců, která oddalovala další očkování. První dávku hexavakcíny je nyní u nás u nekalmetizovaných novorozenců doporučeno podávat od 9. týdne věku. Zhoršila se ale situace u rizikových skupin. Díky ukončení BCG vakcínace v porodnicích, ale zároveň doporučení toto očkování u rizikových skupin provést co nejdříve, nejlépe do 1 měsíce věku, je následné očkování zahajováno s delší prodlevou, než kdyby u nich byla BCG vakcínace provedena v porodnici. BCG vakcínace až po prvních třech dávkách

hexavakcíny by tento problém vyřešila.

Dalším palčivým problémem v prevenci pertuse i dalších vakcínami preventabilních nemocí u nás je přesná definice neurologických a jiných kontraindikací očkování. Posouzení rizik a přínosu očkování pro děti s neurologickým onemocněním nebo nenoše, které by bylo podloženo vědeckými důkazy a konsenzus všech zainteresovaných odborných společností a Národní imunizační komise v podobě jednotného národního doporučení by situaci výrazně zjednodušily. Takové doporučení ale zatím u nás chybí.

Národní doporučení pro očkování dospělých již byla vytvořena (14), zbývá je jen dodržovat.

Doporučení pro postexpoziční profylaxi u vnímavých kontaktů jsou nyní za spolupráce odborných společností a NIKO vytvářena.

#### Literatura

- Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, Gal AA, Langston C, Tatt CM, et al. Wu KH, et al. Pathology and pathogenesis of fatal bordetella pertussis infection in infants. *Clin Infect Dis*. 2008;47:328–82.
- Mikelova LA, Halperin SA, Schiefele D, Smith B, Ford-Jones E, Vaudry W, et al. Predictors of death in infants hospitalized with pertussis: a case control study of 16 pertussis deaths in Canada. *J Pediatr*. 2003;143:576–81.
- Hewitt M, Canning BJ. Coughing precipitated by *Bordetella pertussis* infection. *Lung*. 2010; 188(Suppl 1):S73–S79.
- Ausiello CM, Lande R, Urbani F, Di Carlo B, Stefanelli P, Salmaso S, et al. Cell-mediated immunity and antibody responses to *Bordetella pertussis* antigens in children with a history of pertussis infection and in recipients of an acellular pertussis vaccine. *J Infect Dis*. 2000;181:1989–95.
- Pertussis vaccines. *WHO-Weekly Epidemiological Record*. 1999;74(18):137–42.
- Guiso N, Liese J, Plotkin S. The Global Pertussis Initiative Meeting report from the Fourth Regional Roundtable Meeting, France, April 14–15, 2010. *Human Vaccines*. 2011;7(4):481–8.
- Fabiánová K, Beneš Č, Kříž B. A steady rise in incidence of pertussis since nineties in the Czech Republic. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2010;59:25–33.
- Cherry JD, Tan T, Wirsing von König CH, Forsyth KD, Thisyakorn U, Greenberg D, et al. Clinical definitions of pertussis: summary of a Global Pertussis Initiative Roundtable Meeting, February 2011. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):1756–64.
- van der Zee A, Agterberg C, Peeters M, Mooi F,

Schellekens J. A clinical validation of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* polymerase chain reaction: comparison with culture and serology using samples from patients with suspected whooping cough from a highly immunized population. *J Infect Dis*. 1996;174:89–96.

10. Mueller FMC, Hoppe JE, Wirsing von Koenig CH. Laboratory diagnosis of pertussis: state of the art in 1997. *J Clin Microbiol*. 1997;35:2435–43.

11. Altunajji SM, Kukuruzovic RH, Curtis NC, Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis) (Review). *Evid.-Based Child Health A cochrane review journal*. 2012;7:893–956.

12. Nilsson L, Leppa T, von Segebaden K, Hallander H, Gustafsson L. Pertussis vaccination in infancy lowers the incidence of pertussis disease and the rate of hospitalisation after one and two doses: Analyses of 10 years of pertussis surveillance. *Vaccine*. 2012;30:3239–324.

13. Hull BP, McIntyre PB. Timeliness of childhood immunisation in Australia. *Vaccine*. 2006; 24:4403–8.

14. Národní strategie očkování proti pertusi. Ministerstvo zdravotnictví ČR. Available from: [http://www.mzcr.cz/Verejne/dokumenty/narodni-strategie-ockovani-proti-pertusi\\_5195\\_1985\\_5.html](http://www.mzcr.cz/Verejne/dokumenty/narodni-strategie-ockovani-proti-pertusi_5195_1985_5.html)

15. Roush SW, Murphy TV. Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. *JAMA*. 2007;298:2155–63.

16. Greenberg DP, Wirsing von Koenig, CH, Heininger U. Health burden of pertussis in infants and children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:39–43.

17. Moore DL, Le Saux N, Scheifele D, Halperin SA. Lack of evidence of encephalopathy related to pertussis vaccine: active surveillance by IMPACT, Canada, 1993–2002. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(6):568–79.

18. Golden GS. Pertussis vaccine and injury to the brain. *J Pediatr*. 1990;116:854–61.

19. Miller DL, Alderslade R, Ross EM. Whooping cough and whooping cough vaccine: the risks and benefits debate. *Epidemiol Rev*. 1982;4:1–24.

20. Incorpora G, Pavone L, Parano E, Cocuzza M, Catalano F, Trifiletti R. Neurological complications in hospitalized patients with pertussis: a 15-year Sicilian experience. *Childs Nerv Syst*. 1996;12(6):332–5.

21. Kuno-Sakai H, Kimura M. Safety and efficacy of acellular pertussis vaccine in Japan, evaluated by 23 years of its use for routine immunization. *Pediatrics International*. 2004;46:650–5.

22. Shorvon S, Berg A. Pertussis vaccination and epilepsy—an erratic history, new research and the mismatch between science and social policy. *Epilepsia*. 2008;49(2):219–25.

MUDr. Zuzana Vančiková, CSc.

Pediatrická klinika IPVZ

a 1. LF UK a TNsP, Praha, Krč

Vídeňská 800

140 59 Praha 4

e-mail: [vancikova@email.cz](mailto:vancikova@email.cz)

## Schmallenberg virus – nový orthopoxvirus izolovaný od přežvýkavců v EU

### Schmallenberg virus – New Orthobunyavirus isolated from cattle and small livestock

prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc., doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

*Vakcinologie 2012;6:173-5.*

Schmallenberg virus (SBV) je v západní Evropě nové infekční agens pojmenované podle místa první izolace viru v německém Schmallenbergu v listopadu 2011.

SBV je nově objevený orthobunyavirus v zemích EU, který vyvolává onemocnění u přežvýkavců – krávy, ovce, kozy. Virus u dospělých zvířat způsobuje přechodné klinické symptomy: horečku, průjmy a snížení produkce mléka. U novorozených mláďat přežvýkavců vyvolává kongenitální malformace (1).

Je známo, že orthobunyaviry (např. Akabana virus) vyvolávají u novorozených přežvýkavců hydrocefalus a vrozené malformace. V endemických oblastech výskytu orthobunyavirů se malformace a potraty u přežvýkavců dlouhodobě nevyskytují. K přirozenému promoření orthobunyaviry a následné sérokonverzi dochází průběžně před reprodukční fází života zvířat. Novorozená mláďata jsou před infekcí chráněna v průběhu embryogeneze přechodem protilátek od matek. V případě, že je virus zavlečen do nativní populace zvířat a dojde ke gestaci ve viremické fázi u dospělých přežvýkavců, dochází následně k výskytu kongenitálních malformací. Proto výskyt malformací u přežvýkavců v Evropě není překvapivý. Překvapivý je výskyt infikovaných komárů rodu *Culicoides*. Komáři rodu *Culicoides* jsou považováni za zdroj a vektor přenosu Schmallenberg viru (9).

Genetická analýza SBV genomu ukazuje, že virus je součástí SIMBU skupiny, čeledi *Bunyaviridae*, rod *Orthobunyavirus*. Příbuznost SBV viru se skupinou *Bunyaviridae* předpokládá, že SBV virus může být reasortantou Shamonda a Sathuperi viru, které mají stejnou geografickou distribuci v Africe a Asii a jsou přenášeny komáry rodu *Culicoides* (10).

Virus SBV byl izolován v Dánsku od komárů druhu *Culicoides absoletus* a *Culicoides dewulfi*. U odchycených komárů byla v říjnu

2011 prokázána RNA SBV viru (10 km od ovčí farmy v Německu). Celkem bylo vyšetřeno 91 vzorků komárů *Culicoides dewulfi*, *Culicoides scoticus*, *Culicoides punctatus*: 22 vzorků bylo pozitivních – průkaz L a S segmentu RNA SBV. Průkaz vysokých hladin RNA SBV viru potvrzuje, že komáři jsou přirozeným vektorem tohoto viru (9).

Komáři rodu *Culicoides* jsou v Evropě aktivní od konce dubna do podzimu. Infestace komáry a jejich intenzita závisí na zevní teplotě a pomnožování od jara do podzimu. Jestliže období gestace probíhá mimo období vysoké denzity přenašečů, je pravděpodobnost infekce významně snížena. Přenos viru komáry vyžaduje nejméně 2 týdny (pomnožení viru a kladení vajíček). Při chladném počasí dochází k úhynu komárů a nedochází k opakovanému reprodukčnímu cyklu komárů. V případě napadení vnímavé populace zvířat se šíří ve vlnách z jednoho národního státu do druhého. Největší riziko výskytu fetálních deformací souvisí s infekcí matek v době gestace: u ovcí v prvních 25 až 60 dnech a u krav je období delší – v rozmezí 62 až 173 dnů gravidity (14).

#### Prosinec 2011

Veterinární virologové v prosinci 2011 prokázali výskyt SBV viru ve třech zemích EU – v Německu, Holandsku a Belgii. Od komárů rodu *Culicoides* byl doposud v Evropě (v bývalém Československu) ze skupiny orthobunyavirus izolován pouze virus *Ťahyňa* ze séroskupiny Kaliforniá viru, ale žádný virus skupiny SIMBU. Zatím neznáme způsob introdukce viru do Evropy. Předpokládá se import ptačím vektorem z Afriky. Řada virů SIMBU skupiny infikuje ptáky, proto byla vyslovena domněnka, že migrující ptáci sloužili jako recentní zdroj přenosu z Afriky (1).

V této době zaznamenali veterináři malformace u novorozených telat ve 44

lokalitách Holandska. Izolace viru byla potvrzena 23. 12. 2011. Potenciální zdroj byl introdukován do Holandska pravděpodobně při importu pneumatik.

ECDC ve spolupráci s veterinární službou vydalo v prosinci 2011 předběžný závěr, že přenos viru na člověka nelze prozatím vyloučit, ale je velmi nepravděpodobný.

#### Únor 2012

V únoru 2012 byl veterinární službou Anglie zaznamenán zvýšený počet vrozených malformací u novorozených jehňat a telat. K 17. 2. 2012 bylo potvrzeno celkem 52 případů v oblastech Essex, Kent, Suffolk aj. Nejvyšší riziko výskytu malformací bylo zaznamenáno v případech infekce matek v průběhu prvního měsíce gestace. K tomuto datu byl identifikován SBV virus u novorozených jehňat v jihozápadní Anglii (Cornwall), který pravděpodobně infikoval ovce již na podzim roku 2011 (2).

Veterinární služba potvrdila fakt, že reálné promoření chovů skotu a ovcí bylo ke konci roku 2011 podhlášeno.

V Německu bylo testováno 607 chovných farem na výskyt SBV viru s pozitivním průkazem. Případy deformit se vyskytly na 23 chovných farmách skotu, 558 farmách ovcí a 26 farmách koz především v oblastech severního Vestfálska, Baden-Wuertemberska a Bavorska. Na farmách s dobytčím, kde byly zaznamenány malformace, došlo pravděpodobně k infekci SBV virem již v létě 2011. Krátkodobě byly zaznamenány extrémně vysoké teploty, pokles produkce mléka, průjmy a nechutenství.

Francie v únoru hlásila pozitivní izolace na 55 farmách ovcí a 3 farmách dobytka. Výskyt SBV viru byl potvrzen celkem na 152 farmách ve 25 departmentech.

European Food Safety Authority (EFSA) zaznamenala k 17. 2. 2012 výskyt SBV viru celkem v 5 zemích EU (Německo, Francie,

Holandsko, Belgie, Anglie) na 1041 farmách (966 farem ovcí, 44 farem dobytka, 31 farem koz). Nebyla uvedena informace o počtu zaznamenaných úhynů a malformací v přepočtu na 1 farmu (ekonomické ztráty).

#### Duben 2012

V dubnu ECDC zdůraznilo prioritu epidemiologické surveillance a rychlé rozpracování validace sérologické diagnostiky. Francouzský expertní tým vypracoval metodiku nepřímého ELISA testu založeného na použití rekombinantního SBV nukleoproteinového antigenu. Byla provedena externí validace prokazující specifitu testu v 99,75 % (N = 1 179) s vysokou korelací s virus neutralizačním testem (98,9 %). Test se využíval v evropských referenčních laboratořích (3).

#### Květen 2012

V květnu Evropská komise a EFSA vydala technickou zprávu k epidemiologické surveillance Schmallenbergova viru. Zpráva obsahuje směrnici pro sběr dat členskými státy EU k harmonizaci hlášení ECDC, ke sledování promořenosti zvířat na chovných farmách a upřesnění „definice případu“ v osmi zemích EU – Belgie, Francie, Německo, Itálie, Lucembursko, Holandsko, Španělsko a UK. K identifikaci viru doporučila PCR a použití VNT (13).

Pro epidemiologickou surveillance v EU byly stanoveny následující priority:

- Zjištění geografické distribuce a časové expozice SBV viru.
- Stanovení rozsahu infestace přenašeče *Culicoides dewulfi* a *Culicoides absoletus*.
- Průkaz jiného možného rezervoáru SBV.

Evropská komise ke studiu problematiky SBV uvolnila 3 miliony euro. Podpořila celkem 14 projektů 7 zemí EU. Provedení studií bylo časově omezeno do 31. 12. 2013 s publikací výsledků v dubnu 2014.

Švýcarsko a Irsko do 4. 5. 2012 neznamenalo výskyt SBV. Suspektní případy byly hlášeny z Dánska, Estonska a Norska. Od 1. 8. 2011 do 16. 4. 2012 bylo potvrzeno celkem 3 444 případů infekce SBV u dospělých zvířat (4, 5, 6, 15).

ECDC, pracovníci Institutu Roberta Kocha a Public Health v Holandsku publikovali 8. 5. 2012 společnou zprávu o odhadu rizik infekce SBV na lidské zdraví. Pracovníci výzkumného týmu provedli průkaz protilátek

u souboru osob, které pracovaly v ohniscích epizootií a byly v denním kontaktu s infikovanými zvířaty, včetně opakované expozice infikovaným materiálům při abortech (7).

Studie zahrnovala celkem 301 osob – 234 osob pracovalo na infikovaných farmách, včetně 67 veterinářů. Všechny osoby byly vystaveny expozici Schmallenberg viru. Dalších 150 osob bylo pokousáno komáry. K průkazu protilátek bylo použito virus neutralizačního testu a testu imunofluorescence. Všechna sérologická vyšetření souboru osob byla negativní. Pozitivní protilátky byly prokázány pouze u postižených zvířat. ECDC vydalo souhrnnou informaci, že SBV virus pro člověka nepředstavuje závažné zdravotní riziko. U osob s opakovaným kontaktem s infikovanými zvířaty či materiálem nebylo prokázáno ani jedno onemocnění ani sérokonverze u exponovaných jedinců (8).

Holandská veterinární služba provedla séroprevalenční studii SBV u dojnic. Vzorky byly odebrány v období od listopadu 2011 do ledna 2012. Cílem studie bylo prokázat předchozí expozici SBV virem dojnic. Celkem bylo vyšetřeno virus neutralizačním testem 1123 sér. Séropozitivita byla zaznamenána v 72,5 %.

#### Červenec 2012

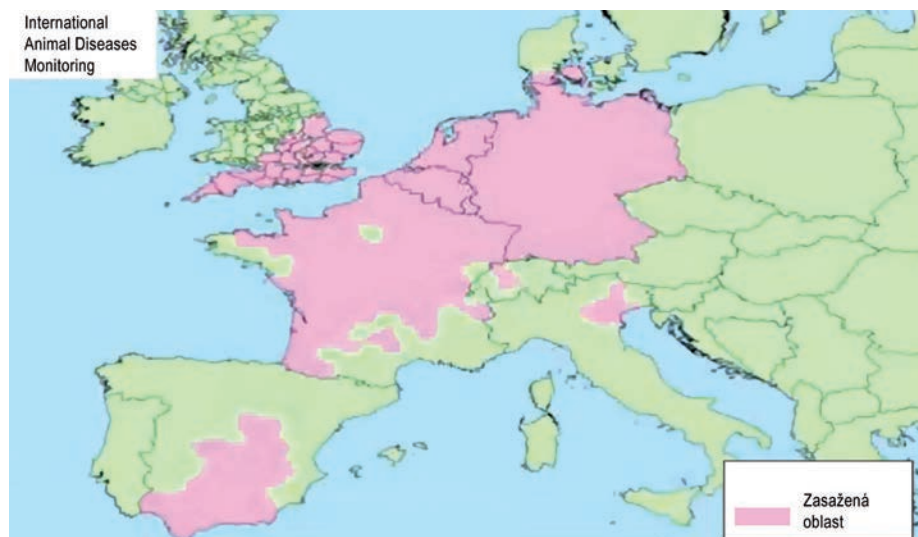
V červenci byly zaznamenány 2 případy ve Švýcarsku a průběžná cirkulace SBV viru v řadě evropských zemí. Schmallenberg virus přežil zimu a cirkuluje u přežvýkavců. Podle zkušeností francouzských veterinářů je vektor SBV aktivní především v prvních šesti až sedmi měsících roku (11, 12).

#### Souhrn

V listopadu 2011 orgány veřejného zdraví národních států EU zaznamenaly epizootie infekcí vyvolaných Schmallenberg virem u přežvýkavců. Od této doby pracovníci veterinární služby a Public Health na národní úrovni EU úzce spolupracují na problému rychlé surveillance a detekce nově objevené infekce u zvířat. Pozornost je dále věnována průkazu sérokonverze u osob, které byly v opakovaném kontaktu s infekčními zvířaty nebo infekčním materiálem.

Epidemiologické a virologické studie pracovníků Institutu Roberta Kocha, Národního institutu Public Health v Holandsku potvrdily zoonózní potenciál Schmallenberg viru, který u člověka prozatím nebyl prokázán. ECDC plně podporuje předběžné výsledky pracovníků výše uvedených ústavů, kteří připravili prozatímní závěr: „Je velmi nepravděpodobné, že Schmallenberg virus představuje významné riziko pro lidi.“ Jako základní opatření doporučili pracovníkům na farmách a veterinářům důsledné dodržování protinfekčního režimu.

Upřesnění geografické distribuce výskytu epizootií SBV v Evropě je nezbytné pro detailní epidemiologickou surveillance v EU. V květnu 2012 byla zahájena v EU komerční výroba diagnostických setů. Detailní studium fylogeneze genomu Schmallenberg viru je důležité pro vývoj protektivní vakcíny. Předpokládá se, že první efektivní vakcína bude k licenčnímu procesu připravena do konce roku 2012 (14).



Obr. 1 Oblasti postižené Schmallenberg virem u přežvýkavců v EU v období 11/2011 až 07/2012

## Literatura

1. ProMED mail post. Schmallenberg virus – Europe: Update. ProMED-Mail 2011. Accessed 25 December, 2011.
2. ProMED mail post. Schmallenberg virus – Europe: Update, request for information. ProMED-Mail 2012. Accessed 17 February, 2012.
3. ProMED mail post. Schmallenberg virus – Europe: Serology. ProMED-Mail 2012. Accessed 5 April, 2012.
4. ProMED mail post. Schmallenberg virus – Europe: Epidemiology. ProMED-Mail 2012. Accessed 4 May, 2012.
5. ProMED mail post. Schmallenberg virus – Europe: Belgium, epidemiology. ProMED-Mail 2012. Accessed 10 May, 2012.
6. ProMED mail post. Schmallenberg virus – Europe: EU, Jersey. ProMED-Mail 2012. Accessed 8 May, 2012.
7. ProMED mail post. Schmallenberg virus – Europe: No risk to humans, EU. ProMED-Mail 2012. Accessed 11 May, 2012.
8. ECDC: Joint Risk Assessment: New Orthobunyavirus isolated from infected cattle and small livestock – potential implication for human health. ECDC Stockholm, Accessed 8 May, 2012.
9. ProMED mail post. Schmallenberg virus – Europe: Serosurvey, Vector. ProMED-Mail 2012. Accessed 20 May, 2012.
10. ProMED mail post. Schmallenberg virus – Europe: Genetic reassortment. ProMED-Mail 2012. Accessed 22 May, 2012.
11. ProMED mail post. Schmallenberg virus – Europe: UK, Ovine, 2012 Circulation. ProMED-Mail 2012. Accessed 24 July, 2012.
12. ProMED mail post. Schmallenberg virus – Europe: Update, surveillance, classification. ProMED-Mail 2012. Accessed 25 July, 2012.
13. ProMED mail post. Schmallenberg virus – Europe: Switzerland, OIE. ProMED-Mail 2012. Accessed 13 August, 2012.
14. ProMED mail post. Schmallenberg virus – Europe: UK, Switzerland. ProMED-Mail 2012. Accessed 14 August, 2012.
15. ProMED mail post. Schmallenberg virus – Europe: Switzerland (Jura), Second case suspected. ProMED-Mail 2012. Accessed 26 July, 2012.

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

Na **Facebooku** vznikla diskuzní skupina s názvem Vakcinologie.

Její cílem je sdílení informací z tohoto oboru. Kterýkoli člen může přidávat příspěvky, odkazy na literaturu, může dávat otázky nebo na otázky odpovídat. Všichni čtenáři časopisu Vakcinologie jsou zváni k připojení se k této skupině a jejich příspěvky jsou vítány. Webová adresa skupiny je:  
<https://www.facebook.com/groups/178990395566367/>

## Novinky ve vakcinologii

## News in vaccinology

Doc. RNDr. Vanda Boštková, Ph.D.<sup>1</sup>, MUDr. Petr Prášil, Ph.D.<sup>2</sup>, MUDr. Miloslav Salavec, CSc.<sup>3</sup><sup>1</sup>Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové<sup>2</sup>Klinika a katedra infekčních nemocí FN a LF UK, Hradec Králové<sup>3</sup>Klinika a katedra nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK, Hradec Králové

Vakcinologie 2012;6:176-8.



Jennera v roce 1796.

Podívejme se ale do nedávné historie. Studie CDC v Atlantě, USA, pocházející z roku 2007 poukázala na fakt, že masivní aplikace vakcín proti černým neštovicím, poliomyelitidě, spalničkám, příušnicím, zarděnkám, diftérii, pertusi, akutní hepatitidě B a A, varicelle, *Streptococcus pneumonia* a *Haemophilus influenzae* typu b zcela zásadně snížily hospitalizace a úmrtí amerického obyvatelstva. Zaznamenaný pokles při globální vyčislení dosáhl více než 90 % (2, 3).

Z hlediska celosvětového hodnocení je pak velmi zajímavá zpráva WHO, vydaná před několika měsíci, hodnotící přehledně situaci v globální rutinní vakcinaci do konce roku 2011. Podívejme se v dnešním příspěvku podrobně právě na tuto zprávu.

Původně přišla v roce 1974 WHO s tzv. „The Expanded Programme on Immunization“. Tato aktivita chtěla celosvětově otevřít univerzální cestu přístupnosti rutinního očkování dětem, a to pro šest nemocí: TBC, poliomyelitidu, diftérii, tetanus, pertusi a spalničky.

V roce 1974 byla celosvětová situace z hlediska dětské proočkování velmi špatná. Méně než pět procent veškeré světové populace dětí bylo takto očkováno.

V roce 2005 už byla čísla podstatně lepší: 79 %, tj. 109,4 milionů dětí mělo za sebou tři dávky vakcíny proti diftérii, tetanu a pertusi; nicméně tak jako tak, děti žijící v zemích s nízkým výkonem ekonomiky nebyly stále dostatečně očkovány (4).



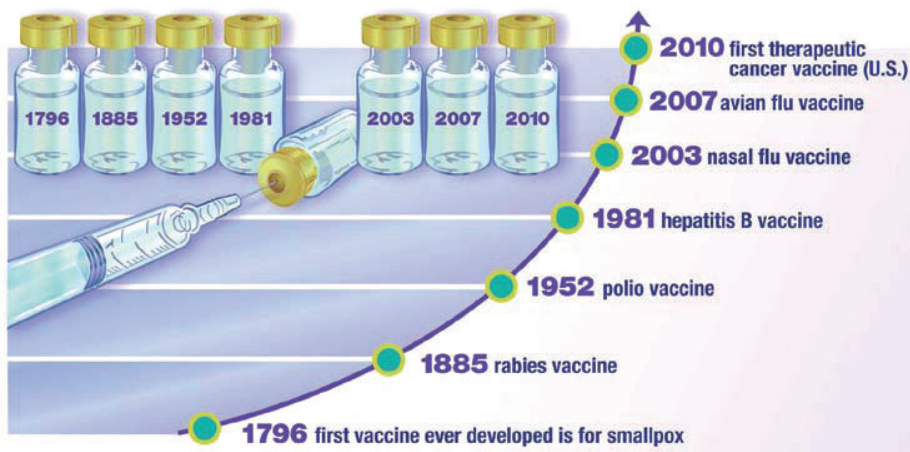
Proto v tomto roce WHO ve spolupráci s organizací UNICEF rozhodla o novém programu „Global Immunization Vision and Strategy“ (GIVS). Ten si mimo jiné klade za cíl zásadně snížit morbiditu a mortalitu nemocí, kterým lze předcházet očkováním, pomocí zlepšení národních imunizačních programů. Ne nezajímavý je také další bod tohoto programu, který požaduje dostupnost nových vakcín obyvatelstvu do pěti let od jejich schválení (4).

Na konci roku 2010 celkem 130 ze 193 členských států WHO dosáhlo 90% proočkování proti diftérii, tetanu a pertusi (Obr. 1).

Odhaduje se, že zhruba 85 % dětí na světě bylo takto očkováno. Nicméně stále zbývá 19,3 milionů dětí, které nebyly očkovány všemi třemi dávkami a spadají z hlediska jmenovaných nemocí do rizikové skupiny. Zhruba 50 % těchto dětí žije v Demokratické republice Kongo, Indii a Nigérii (Graf 1) (5).

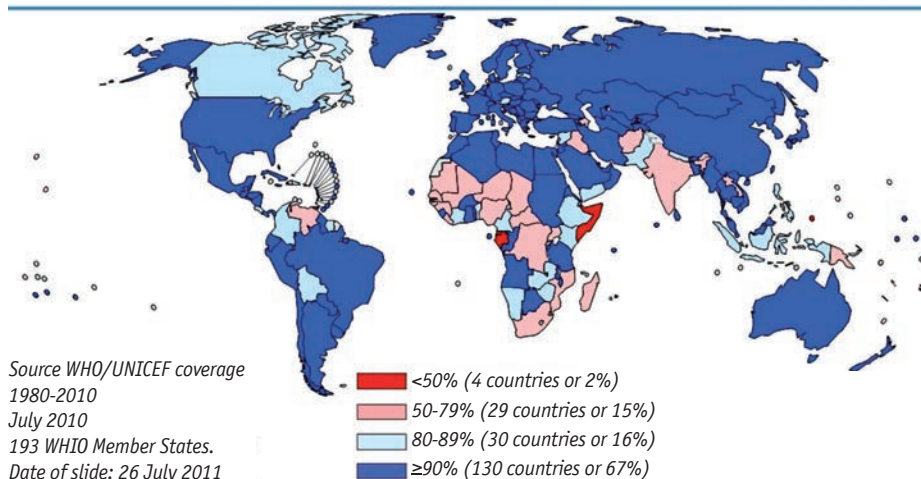
Z hlediska dalších vakcín bylo celosvětově na konci roku 2010 pokryto vakcínou proti poliui zhruba 86 % populace a 85 % obyvatelstva bylo očkováno proti spalničkám. Pokrytí je opět různé v různých oblastech světa. Evropa má nejvyšší proočkování – 96 %, oblast západního Pacifiku 98 % a americká oblast 93 % (5, 11).

Na konci roku 2010 celkem 179 zemí, včetně částí Indie a Súdánu očkovalo proti hepatitidě B v rámci svých národních očkovacích programů. Celkem 93 z těchto

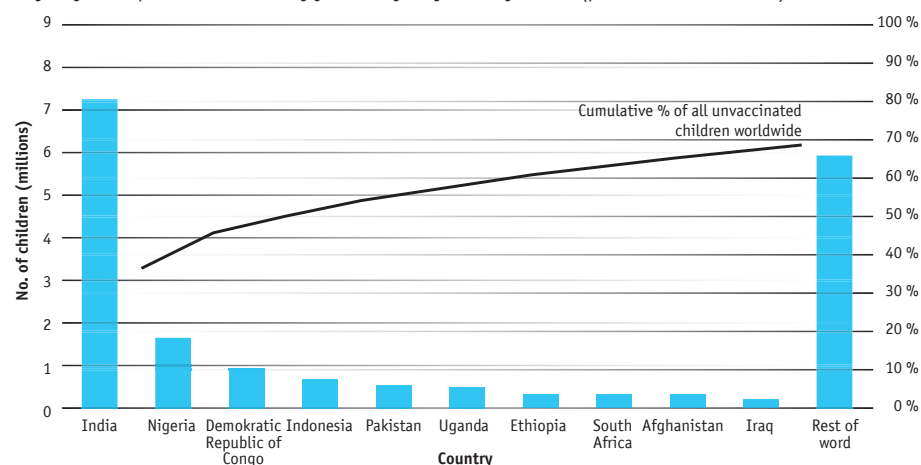




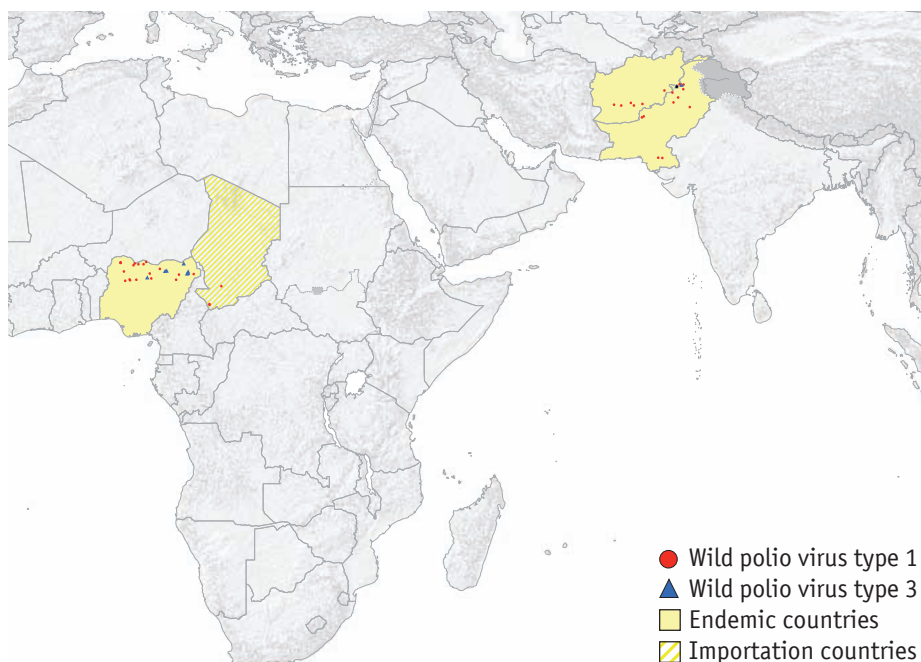
Obr. 1 Úroveň proočkování dětí proti diftérii, tetanu a pertusis v roce 2010 (převzato z [www.who.int](http://www.who.int))



Graf 1 Vyčíslení počtů dětí, které nebyly očkovány dle jednotlivých zemí (převzato z [www.who.int](http://www.who.int))



Obr. 2 Endemický výskyt polio kmenů v roce 2012 (převzato z [www.who.int](http://www.who.int))



zemí doporučuje první dávku vakcíny během prvních 24 hodin po narození dítěte, a to jako prevenci vůči perinatálnímu přenosu viru. Celosvětové krytí všemi třemi dávkami proti hepatitidě B dosáhlo 75 %.

Proočkování vakcínou proti *Haemophilus influenzae* byla v roce 2010 z globálního hlediska stále nízká, pouhých 42 %. Nicméně se očkuje v 169 zemích světa, včetně Běloruska, Filipín a částí Súdánu.

Rotavirová vakcína byla v roce 2010 aplikována ve 28 zemích a pneumokoková konjugovaná vakcína v 55 zemích (5, 6, 10).

Problém nedařící se snahy eradikace poliomyelitidy je dobře znám a bývá často diskutován. WHO věnuje opakovaně pozornost transmisí divokých kmenů poliovirů v Afghánistánu, Pákistánu a Nigérii, kde dosud nedošlo k přerušení řetězce nákaz (průměrná proočkovanosť dětí třemi dávkami orálně podané vakcíny proti poliui byla v Afghánistánu 66 % v roce 2010 a 88 % v Pákistánu). Mapa na obrázku 2 pak poukazuje nejen na tato tři ohniska endemicky se vyskytujících polio virů, ale zachycuje i informaci o importu polia do republiky Chad v roce 2012. Indie (doneslávná uváděná jako čtvrtá endemická země pro výskyt polia) deklarovala status „polio – free“ v roce 2012 (7, 8, 9).

Transmise v Afghánistánu predominantně probíhala v období 2010-11 v jeho jižních oblastech v místech bojových konfliktů a v západních oblastech provincie Farah. V roce 2010 zde bylo potvrzeno 25 nových onemocnění (v roce 2009 to bylo 38 onemocnění), během prvních deseti měsíců roku 2011 bylo potvrzeno 42 nákaz.

Pákistán řešil náklady hlavně v oblastech společných hranic s Afghánistánem. Celkem bylo potvrzeno 144 nových onemocnění v roce 2010, v roce 2009 to bylo 89 případů. V lednu 2011 proto prezident Pákistánu vyhlásil „Emergency Action Plan“ pro eradikaci polia.



Na konci roku 2011 vypadala situace nadějně. Došlo k poklesu celkového počtu případů výskytu polia ve všech třech

endemických zemích. Afghánistán zavedl akci očkování návštěvami zdravotníků „od domu k domu“ v rámci sedmi národních očkovacích dnů pro děti do pěti let věku. Pákistánský Islámábád otevřel specializovanou laboratoř pro surveillance polia, včetně možnosti sekvenovat, a tím charakterizovat z hlediska molekulární genetiky jednotlivé polio kmény přímo na místě (jen v období od ledna 2010 do září 2011 zde bylo vyšetřeno 2 894 vzorků stolice z Afghánistánu a 9 352 z Pákistánu) (6, 11).

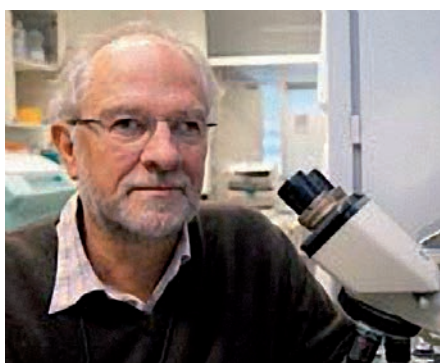


Bohužel se tento trend do současnosti nepodařilo udržet a množství případů onemocnění poliemi se naopak znásobilo. Je to dáno i snížením rozpočtu WHO, která momentálně vyvíjí snahu probudit nový zájem o tuto problematiku u světových politiků a vyhlásila polio jako „Global Health Emergency“ problém.

Nové poznatky z oborů, jako je molekulární biologie či genomika v poslední době napomáhají významně vývoji nových vakcín, mimo jiné například rekombinantní vakcíně proti malárii, nové vakcíně, která by měla chránit děti proti meningokokům nebo geneticky modifikované vakcíně designované proti nádoru pankreatu.

Profesor Gustav Gaudernack vede již dvacet let tým na univerzitě v Oslu, který pracuje na vývoji vakcín proti nádoru pankreatu. Jedná se o nádorové onemocnění, které se vyznačuje velmi vysokou mortalitou a velmi nízkým počtem přeživších. Průměrná doba života po chirurgickém výkonu je udávána pouhých 18 měsíců. Pět pacientů, kterým byla tato geneticky upravená vakcína podána, přežilo 7 až 10 let od operace. V průměru pacienti s vakcínou přežili 2x déle než pacienti bez vakcíny. V tuto chvíli začíná další testování na velké skupině operovaných pacientů.

Faktem zůstává, že pouhých 15 % pacientů s karcinomem pankreatu může být operováno. Pokud tomu tak není, pak průměrná doba života klesá na pouhých šest měsíců.



V roce 2000 měl Gaudernackův tým k dispozici další experimentální vakcínu, právě pro neoperabilní případy tohoto onemocnění. British Cancer Society ji v současnosti testuje v padesáti britských nemocnicích u 1 100 pacientů. Nemocní byli rozděleni do tří skupin, jedna je léčena chemoterapií, druhá dostává chemoterapii nebo byla očkována experimentální vakcínou. Třetí skupina pak dostala jak chemoterapii, tak vakcínu, a to ve stejnou dobu. Výsledky se v tuto chvíli analyzují a budou publikovány nezávislou skupinou na podzim letošního roku (12, 13, 14). Očekávání jsou velmi vysoká, výzkumný tým sám není o předběžných datech informován, nicméně prof. Gaudernack říká: „If the results had been clearly negative, the study would have been stopped early. If the results are positive, the cancer vaccine will be commercialised. It will also be possible to use the vaccine on other types of cancer such as lung cancer.“

### Krátký kvíz na závěr (pouze jedna odpověď je správná):

#### 1. Třináctivalentní pneumokoková konjugovaná vakcína obsahuje v porovnání se sedmivalentní vakcínou navíc následující sérotypy:

- 3, 5 a 7F
- 3, 6A, 19A a 23F
- 1, 3, 7F a 19A
- 7, 11 a 19A

#### 2. Přeočkování proti pertusi je doporučováno následujícím skupinám obyvatelstva:

- Lidem, kteří dosud nebyli očkováni
- Seniorům nad 65 let
- Ženám plánujícím těhotenství
- Rodičům a příbuzným, kteří jsou v těsném kontaktu s novorozencem

Správné odpovědi na minulé otázky ve Vakcinologii č. 3: 1c, 2c

### 2c: černý kašel, záškrt, tetanus, dětská obrna, hepatitida B, *Haemophilus influenzae b*, zarděnky, spalničky, příušnice

#### Literatura

- Greenwood B, Salisbury D, Hill AV. Vaccines and global health. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011;366(1579):2733-42.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Global routine vaccination coverage. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(44):1520-2.
- Graham JE, Borda-Rodriguez A, Huzair F, Zinck E. Capacity for a global vaccine safety system: The perspective of national regulatory authorities. *Vaccine*. 2012;30(33):4953-9.
- Kamara L, Lydon P, Bilous J, Vandelaer J, Eggers R, Gacic-Dobo M, et al. Global Immunization Vision and Strategy (GIVS): a mid-term analysis of progress in 50 countries. *Health Policy Plan*. 2012 Mar 12.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Global routine vaccination coverage. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(44):1520-2.
- Brown DW, Burton A, Gacic-Dobo M, Karimov RI, Vandelaer J, Okwo-Bele JM. A mid-term assessment of progress towards the immunization coverage goal of the Global Immunization Vision and Strategy (GIVS). *BMC Public Health*. 2011;11:806.
- Verma R, Khanna P, Chawla S. Inactivated Polio Vaccine: Time to introduce it in India's national immunization schedule. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8(7).
- Chambers ST, Dickson N. Global polio eradication: progress, but determination and vigilance still needed. *N Z Med J*. 2011;124(1337):100-4.
- Global Polio Eradication Initiative. Available from: [www.polioeradication.org/Infectedcountries/Chad/Chadstrategy.aspx](http://www.polioeradication.org/Infectedcountries/Chad/Chadstrategy.aspx)
- Tu HA, Woerdenbag HJ, Kane S, Rozenbaum MH, Li SC, Postma MJ. Economic evaluations of rotavirus immunization for developing countries: a review of the literature. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10(7):1037-51.
- Duclos P, Okwo-Bele JM, Salisbury D. Establishing global policy recommendations: the role of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10(2):163-73.
- Brunsvig PF, Kyte JA, Kersten C, Sundström S, Møller M, Nyakas M, et al. Telomerase peptide vaccination in NSCLC: a phase II trial in stage III patients vaccinated after chemoradiotherapy and an 8-year update on a phase I/II trial. *Clin Cancer Res*. 2011;17(21):6847-57.
- Kyte JA, Gaudernack G, Dueland S, Trachsel S, Julsrud L, Aamdal S. Telomerase peptide vaccination combined with temozolomide: a clinical trial in stage IV melanoma patients. *Clin Cancer Res*. 2011;17(13):4568-80.
- Copier J, Dalgleish AG, Britten CM, Finke LH, Gaudernack G, Gnjatich S, et al. Improving the efficacy of cancer immunotherapy. *Eur J Cancer*. 2009;45(8):1424-31.

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

## VIII. Hradecké vakcinologické dny

## The 8th Symposium of Vaccinology in Hradec Králové

MUDr. Jan Smetana, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

*Vakcinologie 2012;6:179-80.*

Ve dnech 4.–6. 10. 2012 hostil Hradec Králové již tradiční celostátní konferenci Hradecké vakcinologické dny, které se letos konaly již poosmé. Pořádajícími organizacemi byly již tradičně Česká vakcinologická společnost ČLS JEP a Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany v Hradci Králové. Letošního ročníku konference se zúčastnilo přes 450 osob, čímž navázala na předchozí úspěšné ročníky. Již tradiční byl i vysoký počet účastníků ze Slovenska. Konference odstartovala ve čtvrtek 4. 10. 2012 dvěma odpoledními satelitními sympozii. Vlastní program konference probíhal v pátek 5. 10. 2012 a sobotu 6. 10. 2012. Odborný program byl rozdělen do 8 odborných bloků, 2 satelitních sympozii a „Kulatého stolu“ otázek a odpovědí. V průběhu konference zaznělo celkem 38 většinou vyžádaných přednášek a prezentováno bylo i 8 posterů.

Ve čtvrtek 4. 10. 2012 byl program tvořen 2 satelitními sympozii. V prvním pořádaném firmou Pfizer se v prvním vystoupení Z. Vaníčková zamýšlela nad tím, proč chránit před pneumokoky nejenom kojence, ale i předškoláky. Následovala prezentace L. Petroušové o problematice pneumokokových meningitid a sympozium uzavřel J. Beran srovnáním výhod polysacharidových a konjugovaných vakcín. Ve druhém satelitním sympoziu firmy GSK vystoupila P. Křížová s aktuálními daty a doporučeními v oblasti invazivních meningokokových onemocnění. Následovala prezentace J. Pratingerové o nových možnostech očkování proti meningokokovým nákazám a blok uzavřel P. Kosina s novinkami v nepovinném očkování v roce 2012.

Konferenci slavnostně zahájili v pátek 5. 10. 2012 zástupci České vakcinologické společnosti, Slovenské epidemiologické a vakcinologické společnosti, Společnosti praktických dětských lékařů, Společnosti infekčního lékařství, Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii a děkan Fakulty



Foto: MUDr. Jan Smetana, Ph.D.

vojenského zdravotnictví Univerzity obrany.

První odborný blok byl věnován očkování proti chřipce. V první přednášce hovořil J. Beran o mýtech, faktech a realitě v očkování proti chřipce. Následovalo vystoupení C. Muchy, který popsal problematiku očkování proti chřipce v ordinaci praktického lékaře pro dospělé. Blok zakončila svým vystoupením na téma očkování dětí proti chřipce Z. Blechová. Druhý dopolední blok odborného programu byl zacílen na novinky v očkování v roce 2012. Vystoupili v něm R. Prymula, který informoval o nových poznatcích na poli očkování, H. Cabrnchová s popisem nových aspektů očkování v ordinaci praktického pediatra v ČR a R. Chlíbek s prezentací novinek v očkování dospělých.

Odpolední program zahájil blok přednášek zaměřených na očkování rizikových skupin a očkování v nestandardních situacích. Prvním přednášejícím byl L. Rožnovský, který se věnoval očkování osob s renální insuficiencí. Následoval D. Dražan s problematikou očkování nedonošených dětí v ČR a ve světě a I. Urbančíková

s očkováním imunokompromitovaných dětí. Blok zakončila Z. Jirsenská s návodem řešení nestandardních situací v očkování. Druhý odpolední blok přednášek byl věnován očkování proti pneumokokům u dětí a v dospělosti. Vystoupili v něm dva zahraniční přednášející. Prvním byl W. Hausdorff, který se věnoval posledním datům o imunogenitě a účinnosti u 10-valentní pneumokokové vakcíny. Druhým byl RR. Reinert s přednáškou o využití 13-valentní pneumokokové vakcíny od dětství až do dospělosti. Blok zakončil R. Prymula srovnáním polysacharidové a konjugované pneumokokové vakcíny v nových doporučeních. Třetí odpolední blok programu byl nazván Marketing v očkování a věnoval se celé řadě témat spojených s očkováním. V prvním vystoupení Z. Krýsová rozebrala legislativu ČR týkající se očkování a dohledu státu nad očkováním. R. Maďar následně popsal aktivity odpůrců očkování v roce 2012. S provakcinačními aktivitami na Slovensku účastníky seznámila Z. Křišťůvková. V dalším vystoupení J. Mladá

popsala roli SÚKL v oblasti regulace vakcín. Blok zakončil J. Dvořáček s popisem vztahu mezi očkováním lékařem a farmaceutickým průmyslem. Páteční odborný program byl ukončen „Kulatým stolem“, kdy R. Prymula, R. Chlábek, H. Cabrnchová, Z. Jirsenská a I. Urbančíková odpovídali na dotazy účastníků konference.

Sobotní program byl rozdělen do tří částí. V prvním odborném bloku byly prezentovány vybrané kazuistiky v očkování. I. Urbančíková hovořila o problematice očkování a kožních nemocech a D. Hudáčková o onemocnění virovou hepatitidou B po kompletním očkování. A. Dvořáková prezentovala onemocnění rotavirovou gastroenteritidou s úmrtím. Následovalo vystoupení Z. Jirsenské o očkování a autoimunitních onemocněních. Blok přednášek uzavřel P. Kosina zamyšlením nad problematikou chirurgických výkonů a očkování. Druhý sobotní blok programu byl věnován očkování zdravotnických

pracovníků. Jako první vystoupila P. Křížová s prezentací na téma rizika meningokokových nákaz a očkování u zdravotníků. Poté J. Kynčl hovořil o očkování proti chřipce u pracovníků ve zdravotnických zařízeních a I. Orságová se věnovala očkování proti virové hepatitidě B po poranění. Program uzavřel R. Chlábek s doporučením postupu při kontrole protekce a případného přeočkování proti virové hepatitidě B. Poslední blok přednášek zahrnoval vystoupení různých zaměření. J. Částková prezentovala zhodnocení výsledků strategie očkování proti virové hepatitidě B v ČR. Následně se R. Limberková věnovala možnostem laboratorní diagnostiky příušnic a J. Trmal popsal průběh mimořádného očkování proti příušnicím v Ústeckém kraji. M. Prokeš hovořil o nákladové efektivitě očkování vakcínou Rotarix v ČR. V poslední přednášce konference seznámil J. Smetana s výsledky dotazníkového šetření znalostí dospělých o nepovinném očkování.

Konference byla opět prostorem pro výměnu názorů na očkování v celé šíři oboru vakcinologie. Poskytla možnost prezentovat a diskutovat nejenom tradiční témata jako například aktuality a novinky v očkování, ale otevřela letos i taková témata jako očkování zdravotníků a marketing v očkování. Podle reakcí účastníků konference ji lze již nyní hodnotit jako úspěšnou. Už nyní se můžeme těšit na IX. Hradecké vakcinologické dny, které se budou konat 3.–5. 10. 2013.

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

MUDr. Jan Smetana, Ph.D.  
Katedra epidemiologie  
Fakulta vojenského zdravotnictví  
Třebešská 1575  
500 01 Hradec Králové  
e-mail: [smetana@pmfhk.cz](mailto:smetana@pmfhk.cz)



Foto: MUDr. Jan Smetana, Ph.D.

## Setkání s prof. Keithem P. Klugmanem

### Meeting with Professor Keith P. Klugman

*Vakcinologie 2012;6:181-2.*

V polovině června letošního roku se uskutečnilo odborné setkání s prof. Keithem P. Klugmanem, MB, BCh, Ph.D. na téma Pneumokokové infekce u dětí v realitě 21. století aneb Úspěšnost vakcinačních programů.

Jako první vystoupila MUDr. Pavla Křížová, CSc. ze Státního zdravotního ústavu, která představila program surveillace invazivních pneumokokových onemocnění (IPO) v České republice, který byl zahájen 1. 1. 2008. V tomto programu jsou sledována invazivní pneumokoková onemocnění (pneumokokové invazivní pneumonie, bakteriémie a meningitidy). Výběr sledovaných pneumokokových onemocnění byl nastaven tak, aby se jednalo o celoevropsky srovnatelné údaje. V roce 2011 byla surveillace IPO významně zkvalitněna (v roce 2011 bylo v ČR nahlášeno již 385 případů IPO).

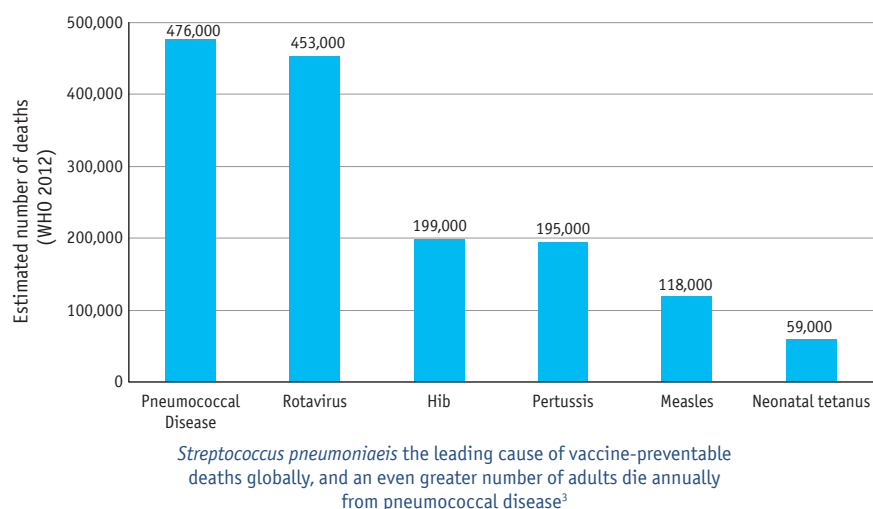
Tento vývoj spolu se zavedením očkování dětí do 5 let polyvalentními konjugovanými pneumokokovými vakcínami se odrazil na vývoji výskytu IPO v České republice v roce 2011. Byl prokázán vynikající přínos rozsáhlé vakcinace malých dětí konjugovanými vakcínami ve věkové skupině 0–11 měsíců.

Na sdělení MUDr. Křížové navázal svojí přednáškou prof. Klugman, který posluchače v úvodu seznámil s počty dětí mladších pěti let, které každoročně umírají díky onemocněním, která jsou ovlivnitelná vakcínami. Z toho nejčastější příčinou úmrtí jsou právě invazivní pneumokoková onemocnění (Obr. 1).

Účinnost pneumokokových konjugovaných vakcín (PCV) byla prokázána v celé řadě studií. U dětí jsou důležitá zejména tato studium a populačním sledováním potvrzená zjištění – protekce proti vakcinačním sérotypům, dopad vakcinace v současné době zejména na distribuci sérotypu 19A, vliv na redukci výskytu empyému a také nepřímý účinek na snížení počtu hospitalizací souvisejících s chřipkou.

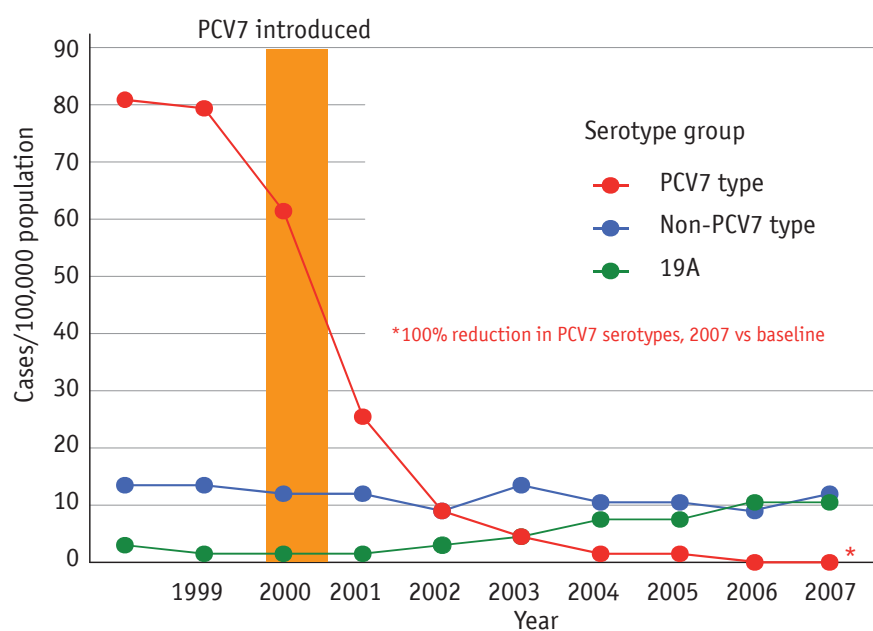
Zajímavá byla prezentace grafů, které ukazovaly v prvním případě přímý účinek vakcinace 7-valentní pneumokokovou konjugovanou vakcínou u dětí pod 5 let věku v letech 1998/99–2007 (Obr. 2) a v případě druhého grafu ve stejném časovém úseku nepřímý efekt u dospělých nad 65 let věku (Obr. 3).

**Obr. 1** Počty dětí mladších pěti let, které každoročně umírají díky onemocněním, která jsou ovlivnitelná vakcínami



1. Global Burden of disease 2008 update, WHO, data as of June 2010.
2. WHO/IVB estimates based on Global Burden of Diseases estimates 2008, data as of March 2012.
3. WHO. 2004 Global Immunization Data. Available at: [http://www.who.int/immunization\\_monitoring/data/GlobalImmunizationData.pdf](http://www.who.int/immunization_monitoring/data/GlobalImmunizationData.pdf).

**Obr. 2** Přímý účinek vakcinace 7-valentní pneumokokovou konjugovanou vakcínou u dětí pod 5 let věku v letech 1998/99–2007



Pilishvili T, et al., *J Infect Dis.* 2010;201:32-41.

Prof. Klugman upozornil na fakt, že se po zavedení očkování 7-valentní PCV zvýšila distribuce sérotypů 19A a 6C. Bylo zjištěno, že sérotyp 19A způsobuje v USA 50 % IPO v populaci dětí mladších 5 let (Obr. 4). Sérotyp 19A je nyní již obsažen ve 13-valentní pneumokokové konjugované vakcíně.

Zavedení očkování PCV mělo za následek také snížení počtu ambulantních návštěv a preskripce antibiotik v případech akutních otitid, jak ukazuje sledování z let 1997 až 2004 (Obr. 5).

Závěrem své přednášky shrnul prof. Klugman nejdůležitější současná zjištění o pneumokokových konjugovaných vakcínách:

- Zavedení očkování PCV7 vedlo k redukci IPO a nepřímému efektu očkování i na starší věkové skupiny. Všechny důkazy doposud ukazují na to, že PCV13 bude podobně účinná.
- Po zavedení očkování PCV7 došlo ke zvýšení distribuce sérotypů 6C a 19A.
- Existují data, která poukazují na účinnost PCV proti sérotypu 1, ale zatím nejsou k dispozici data, která by potvrdila účinnost u sérotypu 3.
- Z některých studií vyplývá, že PCV13 může redukovat výskyt empyému.
- Zavedení očkování PCV mohlo vést ke snížení výskytu pneumonií spojených s chřipkou.

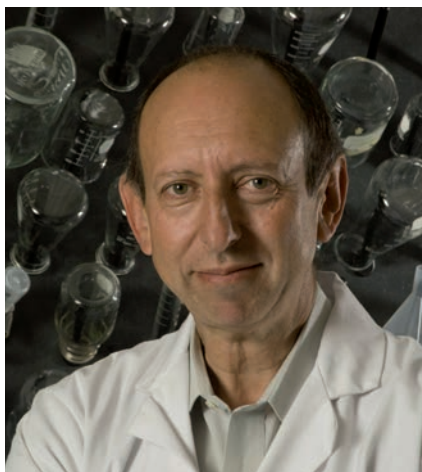
## PROFIL

Keith P. Klugman je profesorem veřejného zdraví na Rollins School of Public Health, Emory University v Atlantě. Je také profesorem epidemiologie na Division of Infectious Diseases of the School of Medicine. Dále působí jako hostující vědecký pracovník pro oblast respiračních chorob při Centru pro kontrolu chorob a prevenci (CDC) v Atlantě. Rovněž je spoluředitelem oddělení pro výzkum respiračních a meningálních patogenů na University of the Witwatersrand, the Medical Research Council, a National Institute for Communicable Diseases v Jihoafrické republice.

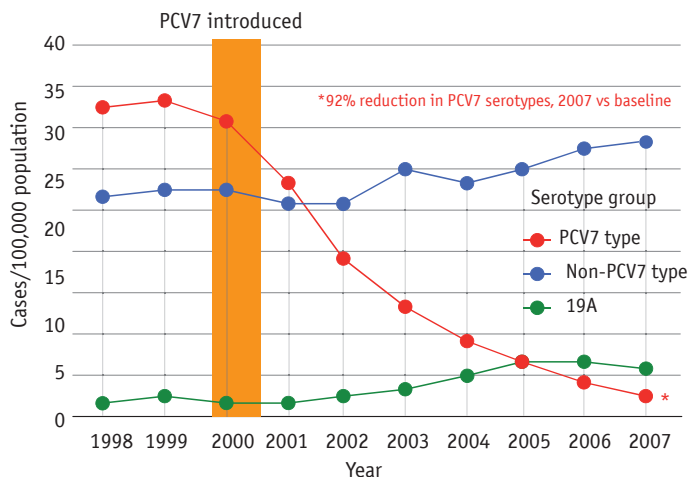
Profesor Klugman je volným prezidentem International Society of Infectious Diseases a současným předsedou International Board of the American Society for Microbiology. Předsedá expertním komisím při WHO v Ženevě a Wellcome Trust v Londýně. Působí jako editor nebo člen redakční rady v 12 odborných časopisech.

Mezi jeho vědecké oblasti zájmu patří pneumonie, meningitidy, antimikrobiální rezistence a vakcíny proti bakteriálním patogenům, zejména pak pneumokokové vakcíny. Doposud na toto téma publikoval více než 400 odborných článků.

red

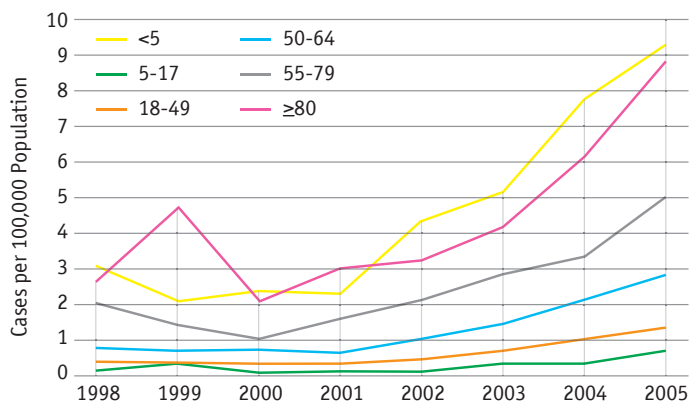


Obr. 3 Invazivní pneumokoková onemocnění mezi dospělými nad 65 let v letech 1998/99-2007



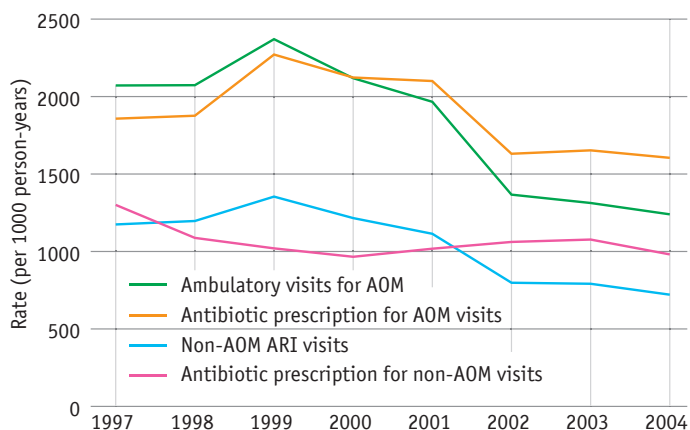
Pilishvili T, et al., *J Infect Dis.* 2010;201:32-41.

Obr. 4 IPO vyvolané sérotypem 19A podle věku (USA)



Moore MR, et al., *J Infect Dis.* 2008;197:1016-1027.

Obr. 5 Počet ambulantních návštěv a preskripce antibiotik v případech akutních a neakutních otitid v letech 1997 až 2004



Zhou F, et al., *Pediatrics* 2008;121:253-260  
Copyright ©2008 American Academy of Pediatrics.

PEDIATRICS

## 15<sup>th</sup> International Congress on Infectious Diseases, Bangkok, Thajsko

**Doc. RNDr. Vanda Bošťíková, Ph.D.**

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

*Vakcinologie 2012;6:183.*



Bangkok hostil ve dnech 13. až 16. června 2012 několik tisíc odborníků z oborů infektologie, epidemiologie, vakcinologie, kteří se zúčastnili již v pořadí patnáctého mezinárodního kongresu o problematice infekčních nemocí.

Bangkok nebo chcete-li „nikdy nespící město andělů“, kde červnová teplota běžně přesahuje 30 °C a o vlhkosti vzduchu je snad lepší ani nepřemýšlet, je dalším z důkazů, že jeden z asijských tygrů, tj. Thajsko,

svůj ekonomický „skok“ ještě zcela jistě nedokončil.

Přízemní dřevěné zlato-červeno-zelené buddhistické chrámy sice najdeme na každém rohu, ale často je zakrývají, obzvláště v centru, mrakodrapy, které vyvolávají pocit, že stojíme někde v americkém „downtown“. I dopravní špičku tu mají častěji než jinde ve světě – 4x za den.

Vlastní sympozium bylo soustředěno do dvou podlaží hotelového komplexu 55patrové budovy v rezidenční čtvrti velvyslanectví, hotelů a nákupních center.

Plenární přednášky, ale i krátká sdělení a posterové sekce byly soustředěny na problematiku infekčních onemocnění, obranu před nimi a epidemiologická data převážně asijského kontinentu a pacifické oblasti. V neposlední řadě byl pak zmiňován kontext

a porovnání těchto dat a faktů se situací na evropském a americkém kontinentu.

Velká pozornost patřila problematice hepatitidy C, tyfu, pneumokokům, herpetickým virům, malárii a virovým hemoragickým horečkám, v čele s dengue. Přednášky se v této souvislosti zaměřovaly v hojně míře na problematiku a současnou situaci na poli očkovacích látek. Velký časový úsek byl vyměřen také problematice antibiotikové rezistence a antivirovým preparátům.

Doc. RNDr. Vanda Bošťíková, Ph.D.

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



**Obr. 1** Pohled z kongresového patra, který dobře dosvědčuje, že je přítomnost virové hemoragické horečky dengue v Bangkoku realitou.



**Obr. 2** Vstup do hotelového a kongresového komplexu

## In memoriam MUDr. Jindřišky Galliové

28. 7. 1913 – 26. 3. 2012

*Vakcinologie 2012;6:184.*

MUDr. Jindřiška Galliová, rozená Munková, se narodila 28. července 1913 v Rousínově u Brna, na reformním reálném gymnáziu v Brně maturovala v roce 1932 a na lékařské fakultě Masarykovy univerzity v Brně promovala v únoru 1938. Po krátké praxi v brněnské úrazové nemocnici nastoupila do monoprimariární nemocnice v Humpolci, kde také pracoval její pozdější manžel MUDr. František Gallia. Lékařská praxe v Humpolci skončila pro oba mladé lékaře 15. března 1939, prvním dnem okupace Čech a Moravy, nacistickou armádou, kdy dostali ze zaměstnání výpověď. Rozhodli se emigrovat do Venezuely, kde již pracoval jejich švagr MVDr. Novický. Cestu nastoupili v lednu 1940 v Janově na italském parníku plně obsazeném převážně emigranty z různých evropských států. Loď však byla poblíž Toulonu zastavena francouzskou válečnou lodí, po kontrole všech pasažérů byli Galliovi vyloučeni z další cesty a deportováni do Marseille. Po šesti týdnech byli propuštěni z internace a lodní společnost jim zajistila dopravu do Venezuely, kde zůstali v emigraci až do konce druhé světové války.

V Caracasu nebyla však manželům Galliovým uznána lékařská kvalifikace, Jindřiška pracovala jako noční sestra na soukromé klinice, později jako rtg laborantka v nově zřízené tuberkulózní léčebně Simona Bolívara a posléze jako vrchní sestra chirurgického oddělení. Udržovali kontakt se zahraniční reprezentací tehdy ještě nesvobodné Československé republiky, a když Československé vyslanectví ve Washingtonu vydalo výzvu k návratu emigrantů do osvobozené vlasti, rozhodli se k návratu.

V Praze získali oba místo ve Státním zdravotním ústavu zásluhou dr. L. Šuly, s kterým se znali již z doby společných studií na brněnské univerzitě. Jindřiška se nejprve věnovala klinickému provozu tehdejšího Šulova lůžkového oddělení ve Vinohradské nemocnici a záhy se pak zapojila do

projektu hromadné BCG vakcinace, který v ČR a v dalších 16 státech probíhal jako společná akce Norské pomoci pro Evropu, Dánského a Švédského Červeného kříže a UNICEF v letech 1948–1951. Zúčastnila se pilotního projektu BCG vakcinace v okresech Náchod a Broumov, při kterém bylo tuberkulinem testováno více než 30.000 dětí a mladistvých. V průběhu vlastního projektu se účastnila jak terénních aktivit mezinárodních i domácích očkovacích týmů, tak i vyhodnocování získaných výsledků. Vysoká zbytková virulence dánské BCG vakcíny však v naší populaci vyvolávala četné postvakcinační komplikace, především chronické ulcerózní i lupoidní reakce v místě vpichu vakcíny a postižení regionálních uzlin. Společně s dr. Šulou proto dr. Galliová vypracovala techniku pasážování původního dánského produkčního kmene BCG a získaný mitigovaný podkmen byl následně v dalších letech aplikován při očkování novorozenců, dětí i adolescentů. Zúčastnila se také adaptace tzv. MP vakcíny z *Mycobacteria microti*, která byla úspěšně aplikována u vybraných skupin novorozenců i starších dětí, nebyla však zavedena do praxe.

V roce 1963 uvedla dr. Galliová v areálu SZÚ do provozu BCG pavilon, který nahradil dřívější provizorní výrobní podmínky a umožnil zvýšení výrobních kapacit, vyhodnocování očkovacích celostátních akcí i výzkumných programů, účast na mezinárodních studiích, školení BCG sester apod. Dr. Galliová se seznámila s problematikou kooperativních studií WHO během svých studijních pobytů ve Velké Británii, Dánsku a Švédsku a do těchto aktivit se aktivně zapojila. Za své zásluhy na poli prevence tuberkulózy byla zvolena čestnou členkou České pneumologické a ftizeologické společnosti.

Komplexní program výroby vakcíny adaptované z původních dánských BCG kmenů byl ukončen v roce 1979 rozhodnutím

tehdejší hlavní hygieničky dr. D. Zuskové, kterým byla produkce domácí vakcíny ukončena a nahrazena dovozem sovětské BCG vakcíny. Tato vakcína se stala příčinou zvýšeného počtu postvakcinačních komplikací, zejména osteitid u dětí, které vyžadovaly dlouhodobou léčbu stejně jako pravé tbc procesy. Používání této vakcíny bylo proto po roce 1989 ukončeno a nahrazeno dovozem BCG jiné zahraniční proveniencí. Dodejme, že ukončení výroby pražské BCG vakcíny a návazných programů předznamenalo zásadní změny v hodnocení BCG vakcinace v globálním programu kontroly tuberkulózy a přehodnocení její úlohy ve státech s nízkou incidencí včetně České republiky.

Ukončení výroby pražské BCG vakcíny znamenalo také likvidaci dalších aktivit i ztrátu mezinárodní spolupráce. Pro dr. Galliovou znamenalo pocit osobního zklamání nad ukončením rozpracovaných aktivit a uprostřed nedokončeného díla odešla do důchodu. Její zkušenosti byly i potom využívány v měnících se podmínkách programu kontroly tuberkulózy. Spolupracovala např. na publikaci o postvakcinačních reakcích a její vzpomínky z bohatého profesního života byly publikovány v časopise Pohybové ústrojí (ročník 18, 2011, 107-124) z popudu doc. MUDr. I. Mařka, CSc., který u nás v roce 1981 rozpoznal první případ BCG gonitidy u 3letého chlapce očkovaného tehdejší sovětskou BCG vakcínou. Osud jí dopřál dobrodiní vysokého věku a v plné duševní svěžesti opustila tento svět v nedožitém věku 99 let.

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



## Norské imunizační schéma

## The Norway Immunization Schedule

Vakcinologie 2012;6:185.

	DTaP	IPV	Hib	MMR	PCV	HPV	dT	HepB	BCG
Při narození							Ano	Ano <sup>1</sup>	Ano <sup>2</sup>
3 měsíce	Ano	Ano	Ano		Ano				
5 měsíců	Ano	Ano	Ano		Ano				
12 měsíců	Ano	Ano	Ano		Ano				
15 měsíců				Ano					
6-8 let		Ano <sup>3</sup>							
7 let	Ano <sup>4</sup>	Ano <sup>4</sup>							
11-12 let							Ano <sup>3</sup>		
12-13 let				Ano		Ano <sup>5</sup>			
13-15 let									
15-16 let		Ano					Ano <sup>4</sup>		

Norský dětský očkovací kalendář platný od 14. června 2010

- 1 HepB je doporučována pouze pro rizikové skupiny.
- 2 Očkováni jsou děti imigrantů mimo zemí s nízkým epidemickým výskytem.
- 3 Pro děti narozené před rokem 1998.
- 4 Pro děti narozené v roce 1998 nebo později. Platné od ledna 2006.
- 5 Pouze pro dívky.

**Historické změny**

2006: DTaP v 7-8 letech bylo přidáno do vakcinačního programu od ledna 2006. Pneumokoková konjugovaná vakcína byla zahrnuta do očkovacího programu od července 2006.

2009: HPV představena v Norsku pro dívky ve věku 12-13 let.

2009: BCG u 13-15letých byla zrušena a je aplikována pouze po narození u rizikových skupin.

Tento souhrnný kalendář byl adaptován podle národního očkovacího kalendáře Norska vydaného ministerstvem zdravotnictví. Více informací o dětském imunizačním kalendáři Norska je přístupných na webu Nasjonalt folkehelseinstitutt (v Norštině).

## MUDr. Pavel Kosina

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

Vakcinologie 2012;6:186.

**Dotaz 1: Dvoutměsíční dítě matky trpící laktační psychózou utrpělo doma na zahradě tržnou ránu na hlavě po pádu z lavičky. Dosud nebylo očkováno a matka neví datum svého posledního očkování proti tetanu – jak mám postupovat?**

**Odpověď:** V dané situaci je třeba brát poranění jako potenciálně rizikové – jde o neočkované dítě při nejasném stavu „antitetanické“ imunity u matky. Indikované je okamžité zahájení imunizace proti tetanu (vakcínou Infanrix Hexa, pokud není jiná kontraindikace) a současné podání pasivní imunizace – tetanického imunoglobulinu. Dále pokračujeme podáváním dalších dávek hexavakcíny v odstupu 4 resp. 8 týdnů. Na místě je dohledání údajů o vakcinaci matky a její odpovídající revakcinace, neboť i příliš časté přeočkování naopak může vést k vystupňované imunitní odpovědi na podkladě imunokomplexové reakce s rozvojem celkové nebo místní nežádoucí reakce.

**Dotaz 2: Do své ambulance jsem zaregistrovala 15leté vietnamské dítě, které dle oficiálně přeložené zdravotnické dokumentace bylo v útlém věku očkováno proti zarděnkám, spalničkám a příušnicím pouze jednou dávkou. Má již trvalý pobyt v ČR. Musím mu podat obě dávky znovu? Navíc nemá očkování proti hepatitidě B.**

**Odpověď:** Očkování proti MoPaRu se provádí v naprosté většině států v dvoudávkovém schématu, nicméně intervaly mezi 1. a 2. dávkou jsou značně variabilní. V některých zemích se 2. dávka podává v předškolním, školním nebo v adolescentním věku, na rozdíl od ČR, kde vakcinace probíhá v batolecím věku. V tomto případě není třeba znovu podávat dvě dávky – stačí doplnit pouze jednu. Při trvalém pobytu by dítě mělo mít doplněno očkování proti hepatitidě B ve standardním schématu 0, 1, 6 měsíců.

**Dotaz 3: Dítě prodělalo v novorozeneckém věku pneumokokovou pneumonii. Psychomotorický vývoj je mírně opožděn, nyní mu je 5 měsíců – můžeme zahájit očkování? A má smysl očkovat proti pneumokokům?**

**Odpověď:** Očkování je vhodné zahájit včetně očkování proti pneumokokům, protože

prodělaná novorozenecká pneumokoková pneumonie nechrání před dalšími atakami pneumokokových onemocnění, naopak – lze předpokládat větší náchylnost k respiračním infekcím při proběhlém zánětu. Opožděný psychomotorický vývoj není žádnou kontraindikací, je vhodné ale podat obě vakcíny (hexavakcínu a pneumokokovou vakcínu) odděleně.

**Dotaz 4: Plánuji očkování pro roční dítě, jehož rodiče se chystají z pracovních důvodů na několikaměsíční pobyt do Indie a chtějí tam v co nejkratší možné době odcestovat společně s ním – jaká očkování by dítě mělo mít?**

**Odpověď:** Indie patří mezi poměrně vysoce rizikové země s ohledem na přetrvávající vysoký výskyt infekčních chorob. Předpokladem je, že bylo dítě dosud očkováno 3 dávkami hexavakcíny a pneumokokové vakcíny. Před vycestováním by mělo mít minimálně 1 dávku vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím – můžete ji v tomto stáří bez obav podat a nečekat na oficiálně stanovený 1. den 15. měsíce věku, očkování je již dobře účinné. Dále doplňte již nyní posilující dávku hexavakcíny a pneumokokové vakcíny, pokud od podání třetí dávky uplynulo minimálně 5 měsíců. Dále by bylo vhodné očkování proti hepatitidě typu A, které je v případě vakcíny Havrix 720 možné již od jednoho roku věku a v této situaci i proti tuberkulóze. Jistě by se hodilo i očkování proti břišnímu tyfu vzhledem k vysoké incidenci onemocnění v tomto regionu, ale polysacharidová vakcína TiphimVi užívaná v České republice není u dětí pod dva roky věku účinná. Pokud by rodina pobývala v oblasti s velmi špatnou dostupností zdravotní péče nebo s vysokým rizikem kontaktu se zvířaty, v úvahu připadá i preventivní očkování proti vzteklině. Případné pokousání neznámým zvířetem vyžaduje v Indii vždy zahájení očkování, resp. i podání pasivní imunoprofylaxe, která nemusí být běžně dostupná.

**Dotaz 5: Sedmnáctiletý chlapec se chystá na studijní pobyt na Thajwan a úřady vyžadují v lékařské zprávě potvrzení o prodělaní dětských infekčních chorob (zarděnky, spalničky, příušnice) nebo vak-**

**cinaci. Chlapec obdržel v minulosti 2 dávky Mopavac, ale nebyl z důvodu anamnestické trombocytopenie očkován proti zarděnkám – jak postupovat?**

**Odpověď:** Nyní je tato praxe ze strany zahraničních úřadů běžná. V České republice není v současné době dostupná monovalentní očkovač látka proti rubeole, ale bezproblémovým řešením je aplikace další dávky kombinované vakcíny proti zarděnkám, spalničkám a příušnicím.

Toto očkování je možné vzhledem k charakteru vakcíny a typu imunitní odpovědi bez obav aplikovat – vyšetřování protilátek před vakcinací je zbytečné. Lze s výhodou očekávat i posílení imunitní odpovědi proti spalničkám a příušnicím. Pro úplnost je vhodné zmínit, že jednorázová anamnestická trombocytopenie není kontraindikací podání vakcíny MoPaRu.

**Dotaz 6: Do své ambulance jsem převzala 15letou dívku, která byla očkována ve 12 letech dvěma dávkami vakcíny proti hepatitidě B v časovém odstupu 5 týdnů. K podání třetí dávky se k předchozímu praktickému pediatrovi nedostavila a očkování tedy nebylo doposud dokončeno. Mám očkování zahájit znovu nebo odebrat protilátky a podle hodnoty pokračovat?**

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

# MENVEO®

JE KONJUGOVANÁ VAKCÍNA PROTI MENINGOKOKŮM  
SÉROSKUPIN A, C, W135 A Y.



**Je určena k aktivní imunizaci dospívajících (od 11 let) a dospělých osob s cílem zabránit invazivnímu onemocnění v případě nebezpečí styku s bakteriemi *Neisseria meningitidis* séro skupin A, C, W135 a Y.**

Jedna dávka (0,5 ml rekonstituované vakcíny) obsahuje: (Ve výchozím stavu v prášku) *Neisseriae meningitidis* A oligosacharidum konjugovaný s proteinem *Corynebacterium diphtheriae* CRM<sub>197</sub>; (Ve výchozím stavu v roztoku) *Neisseriae meningitidis* C oligosacharidum konjugovaný s proteinem *Corynebacterium diphtheriae* CRM<sub>197</sub>; *Neisseriae meningitidis* W135 oligosacharidum konjugovaný s proteinem *Corynebacterium diphtheriae* CRM<sub>197</sub>; *Neisseriae meningitidis* Y oligosacharidum konjugovaný s proteinem *Corynebacterium diphtheriae* CRM<sub>197</sub>.

**Výdej vakcíny je vázán na lékařský předpis. Vakcína není hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

**Před použitím si pečlivě přečtěte SPC přípravku.**

Více informací získáte na adrese:

**Novartis s.r.o., Vaccines and Diagnostics**

Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4

Tel: 225 775 402, fax.: 225 775 400

e-mail: info.cz@novartis.com / předmět mailu: VAKCÍNY

Evidenční číslo: MIO-002/09/2012



## ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

**Název přípravku:** Menveo. Prášek a roztok pro přípravu injekčního roztoku. Konjugovaná vakcína proti meningokokům skupin A, C, W135 a Y. **Složení:** Jedna dávka (0,5 ml rekonstituované vakcíny) obsahuje: ve výchozím stavu v prášku: *Neisseriae meningitidis* A oligosacharidum 10 mikrogramů konjugovaný s proteinem *Corynebacterium diphtheriae* CRM197 16,7 až 33,3 mikrogramů; ve výchozím stavu v roztoku: *Neisseriae meningitidis* C oligosacharidum 5 mikrogramů konjugovaný s proteinem *Corynebacterium diphtheriae* CRM197 7,1 až 12,5 mikrogramů, *Neisseriae meningitidis* W135 oligosacharidum 5 mikrogramů konjugovaný s proteinem *Corynebacterium diphtheriae* CRM197 3,3 až 8,3 mikrogramů, *Neisseriae meningitidis* Y oligosacharidum 5 mikrogramů konjugovaný s proteinem *Corynebacterium diphtheriae* CRM197 5,6 až 10,0 mikrogramů. **Terapeutické indikace:** Přípravek Menveo je indikován k aktivní imunizaci dospívajících (od 11 let) a dospělých osob s cílem zabránit invazivnímu onemocnění v případě nebezpečí styku s bakteriemi *Neisseria meningitidis* skupin A, C, W135 a Y. Použití této vakcíny musí být v souladu s oficiálními doporučeními. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí a pediatrická populace ve věku od 11 let výše – Přípravek Menveo musí být podáván ve formě jediné 0,5ml injekce. Starší osoby – Pro osoby ve věku od 56 do 65 let jsou k dispozici omezené údaje a pro osoby starší než 65 let nejsou k dispozici žádné údaje. Potřeba podání posilovací dávky a její načasování nebyly zatím stanoveny. Přípravek Menveo se podává jako intramuskulární injekce, přednostně do deltového svalu. Nesmí být podáván intravaskulárně, subkutánně ani intradermálně. Podává-li se současně více vakcín, je nutné je aplikovat do různých míst. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku včetně toxoidu diftérie (CRM197) nebo život ohrožující reakce po předchozím podání vakcíny obsahující podobné složky. Podání vakcíny Menveo, stejně jako jiných vakcín, by mělo být u osob s akutním závažným febrilním onemocněním odloženo. Přítomnost menší infekce není kontraindikací. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Stejně jako u všech injekčně aplikovaných vakcín musí být zajištěna dostupnost vhodné lékařské léčby a dohled pro případ vzácného výskytu anafylaktického šoku po podání vakcíny. Přípravek Menveo neposkytuje ochranu proti infekcím způsobeným jinými séro skupinami *N. meningitidis* neobsaženými ve vakcíně. Jako je tomu u jakékoli vakcíny, požadovaný ochranný účinek nemusí být vyvolán u všech očkovaných osob. Porovnání rizika a prospěchu u osob s rizikem vzniku hematomu po intramuskulárním vpichu při trombocytopenii, poruchách krvácení a antikoagulační léčbě a u pacientů se známou anamnézou hypersenzitivity vůči latexu musí být vyhodnoceno zdravotnickými pracovníky. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Přípravek Menveo se doporučuje nepodávat současně s dalšími vakcínami, především se živými, pokud to není zcela nezbytné. Souběžné vakcíny je třeba podávat do různých míst vpichu a nejlépe na protilehlých pozicích. Podstupuje-li příjemce vakcíny imunosupresivní léčbu, může dojít ke snížení imunologické odezvy. **Těhotenství a kojení:** Dostatečné klinické údaje o reakci v těhotenství nejsou k dispozici. Zvážíme-li závažnost invazivního meningokokového onemocnění vyvolaného bakteriemi *Neisseria meningitidis* séro skupin A, C, W a Y, potom těhotenství by nemělo zabránit v očkování, existuje-li jasně definované nebezpečí nákazy. Přípravek Menveo může být použit během kojení. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější místní a systémové nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích byly bolesti v místě vpichu a bolesti hlavy. Velmi časté: bolest hlavy, nevolnost, myalgie, bolest v místě vpichu, erytém v místě vpichu, ztuhlutí v místě vpichu, pocit neklidu. Časté: vyrážka, artralgie, horečka, zimnice. Méně časté: závratě, svědění v místě vpichu. **Inkompatibility:** Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 3 roky. Po rekonstituci musí být přípravek okamžitě použit. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce při +2 °C až +8 °C. Chraňte před mrazem a světlem. **Druh obalu a velikost balení:** Každé balení obsahuje jednu dávku prášku v jedné lahvičce a roztok v jedné předplněné injekční stříkačce s uzávěrem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l., Via Fiorentina 1, 53100 Siena, Itálie. **Registrační číslo:** EU/1/10/614/001. **Způsob úhrady a výdeje:** Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum revize textu:** 06/2012. **Před použitím si prosím pečlivě přečtěte Souhrn údajů o přípravku.**

Novartis s.r.o., Vaccines and Diagnostics, Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4, tel.: +420 225 775 111, fax +420 225 775 222, www.novartis.cz.

Zdroj: SPC

# Pediatři důvěřují Synflorixu...\*

\* V ČR již aplikovali více  
než 424 000 dávek svým  
nejmenším pacientům<sup>1</sup>



**Synflorix**<sup>TM</sup>

Pneumokoková polysacharidová  
konjugovaná vakcína (adsorbovaná)

- Pokrývá většinu invazivních serotypů *S. pneumoniae* ohrožujících děti do 5 let<sup>2</sup>
- Ochrání před 51,5 % případů pneumokokových AOM<sup>3</sup>
- Obsahuje protein D – nosič odvozený z NTHi<sup>3</sup>
- Plně hrazená vakcína<sup>4</sup>

## Zkrácená informace o léčivém přípravku

**Název přípravku:** Synflorix injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (adsorbovaná). **Složení:** 1 dávka (0,5 ml) obsahuje pneumococcale polysacharidum serotypus 1 (1 µg), 4 (3 µg), 5 (1 µg), 6B (1 µg), 7F (1 µg), 9V (1 µg), 14 (1 µg) a 23 (1 µg) konjugované na protein D (odvozený z kmenů netyfovateľného *Haemophilus influenzae*) jako proteinový nosič (9–16 µg), 18C (3 µg) konjugovaný na tetanický toxoid jako proteinový nosič (5–10 µg) a 19F (3 µg) konjugovaný na difteriický toxoid jako proteinový nosič (3–6 µg) – adsorbovaná na fosforečnan hlinitý (0,5 mg Al<sup>3+</sup>). **Terapeutické indikace:** Aktivní imunizace proti invazivním onemocněním a akutní otitis media způsobený *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů až do 5 let. **Dávkování a způsob podání:** Vakcína se podává intramuskulární injekcí, a to přednostně do anteroletrální části stehna u kojenců nebo do deltového svalu ramene u malých dětí. Očkovací schéma musí být v souladu s oficiálními doporučeními. Doporučuje se, aby jedinci, kterým je podána první dávka Synflorixu, dokončili celé očkovací schéma Synflorixem. Synflorix nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně, údaje o subkutánním podání nejsou k dispozici. **Kojenci od 6 týdnů do 6 měsíců věku:** Doporučené schéma k zajištění optimální ochrany tvoří 4 dávky – 3 dávky s intervalem min. 1 měsíc mezi dávkami, posilovací dávka s min. 6 měsíčním odstupem od 3. dávky. Je-li vakcína podávána jako část rutinního očkovacího kalendáře, může být podána ve schématu tvořeném třemi dávkami - 1. dávka může být podána od věku 2 měsíců, 2. dávka o 2 měsíce později, posilovací dávka s odstupem min. 6 měsíců od 2. dávky. **Dříve neočkovaní starší kojenci a děti ve věku 7–11 měsíců:** 2 dávky s intervalem min. 1 měsíc mezi dávkami, 3. dávka se doporučuje podat v 2. roce života s min. 2 měsíčním odstupem mezi dávkami. **Dříve neočkované děti ve věku 12–23 měsíců:** dvě 0,5 ml dávky s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami. Potřeba posilovací dávky po tomto očkovacím schématu nebyla stanovena. Děti ve věku 2–5 let: očkovací schéma spočívá v podání dvou 0,5 ml dávek s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami. **Děti narozené mezi 27.–36. týdnem těhotenství:** U nedonošených dětí narozených alespoň ve 27. týdnu těhotenství doporučené očkovací schéma čtyři dávky, každá po 0,5 ml. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na účinné látky nebo na kteroukoli pomocnou látku a nebo na kterýkoli proteinový nosič tohoto přípravku. Aplikace vakcíny musí být odložena u osob trpících závažným akutním horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce, např. nachlazení, by ale neměla být příčinou oddálení očkování. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Pro případ závažné se vyskytující anafylaktické reakce po aplikaci musí být k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled. Možné riziko apnoe a nutnost

monitorování dýchání po dobu 48–72 hodin by se měly zvážít při podávání vakcíny těžce nedonošeným dětem (narozené v ≤ 28. týdnu těhotenství). Vakcína se musí podávat opatrně osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace. Je třeba se též řídit oficiálními doporučeními k očkování proti difterii, tetanu a *Haemophilus influenzae* typu b. Ochrana proti pneumokokovým serotypům, které nejsou ve vakcíně obsaženy, nebo proti netyfovateľnému *Haemophilus influenzae* nebyla dostatečně prokázána. Synflorix neposkytuje ochranu proti jiným mikroorganismům. Synflorix nemusí chránit všechny očkové jedince proti invazivnímu pneumokokovému onemocnění nebo otitis media způsobenými serotypy obsaženými v této vakcíně. Ochrana proti otitis media způsobenému pneumokokovými serotypy obsaženými v této vakcíně může být podstatně nižší než ochrana proti invazivním onemocněním. Celková ochrana proti otitis media může být omezena. Děti by měly dostat vakcínu Synflorix podle očkovacího schématu odpovídajícímu věku dítěte v době zahájení očkování. Data o bezpečnosti a imunogenicitě nejsou u dětí nad 2 roky věku zatím k dispozici. Imunitní odpověď vyvolaná podáním dvou dávek Synflorixu u dětí ve věku 12–23 měsíců je srovnatelná s odpovědí vyvolanou podáním tří dávek u kojenců. U dětí se zvýšeným rizikem pneumokokových infekcí a u dětí s nedostatečnou imunitní odpovědí může být odpověď na očkování snižena a očkování nemusí poskytnout optimální ochranu. Údaje o bezpečnosti, imunogenicitě u těchto skupin najdete v Souhrnu údajů o přípravku. Profylaktické podání antipyretik před nebo bezprostředně po aplikaci vakcíny může snížit incidenci a intenzitu horečnatých reakcí po očkování, ale také imunitní odpověď na vakcínu. Klinický význam tohoto pozorování, stejně jako vliv jiných antipyretik na imunitní odpověď na Synflorix, není znám. Profylaktické podání antipyretik se doporučuje u všech dětí, kterým je Synflorix podán současně s vakcínami s celobuněčnou pertusovou složkou a u dětí s křečemi nebo s anamnézou febrilních křečí. Antipyretická léčba by měla být zahájena v souladu s místními terapeutickými doporučeními. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Synflorix může být podán současně s některou z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín: vakcínou proti difterii-tetanu-pertusi a acelulární či celobuněčnou pertusovou složkou, hepatitidě B, dětské obrně, *Haemophilus influenzae* typu b, spalničkám, příušnicím a zarděnkám, planým neštovicím, proti meningokokům serotypu C (CRM<sub>197</sub>), TT konjugátů) a rotavirům. Injekce jednotlivých vakcín musí být aplikovány do různých míst. U pacientů podstupujících imunosupresivní terapii nemusí být po očkování dosaženo odpovídající imunitní odpovědi. **Těhotenství a kojení:** Synflorix není určen k očkování dospělých. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky byly zarudnutí v místě vpichu a podrážděnost.

Většina těchto reakcí netrvala dlouho a byla mírného až středního stupně. Po podání posilovací dávky Synflorixu byla pozorována vyšší reaktogenita než po dávkách základního očkování. Reaktogenita byla vyšší u dětí, kterým byla současně podána vakcína s celobuněčnou pertusovou složkou. Incidence místních a celkových nežádoucích účinků hlášených do čtyř dnů byla po každé podané dávce ve stejném rozmezí jako po očkování 7-valentním Prevenarem. Dále se vyskytovaly: ospalost, křeče (febrilní nebo nefebrilní), apnoe u těžce nedonošených dětí (narozených v ≤ 28. týdnu těhotenství), neobvyklý pláč, podrážděnost, průjem, zvracení, vyrážka, kopřivka, nechutenství bolest, zarudnutí, otok, indurace, podlitina nebo krvácení v místě vpichu, alergické reakce (jako alergická dermatitida, atopická dermatitida, ekzém). **Inkompatibility:** Synflorix nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C), chráňte před mrazem a světlem. Přítomnost jemně bílého sedimentu a čirého bezbarvého supernatantu u předplněné injekční stříkačky není známkou znehodnocení vakcíny. Obsah stříkačky musí být před aplikací dobře protřepán a vizuálně zkontrolován na přítomnost cizorodých částic a/nebo na změnu vzhledu. Jestliže svým vzhledem nevyhovuje, je třeba ji vyřadit. Vakcínu aplikujte po dosažení pokojové teploty. **Druh obalu a velikost balení:** 0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) s pistovou zátkou (butylprůž) s jehlami nebo bez jehel. Balení obsahuje 1 nebo 10 předplněných injekčních stříkaček. **Držitel rozhodnutí o registraci:** GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **Registrační čísla:** EU/1/09/508/001-010 **Datum první registrace:** 30.03.2009 **Datum revize textu:** 05.08.2011.

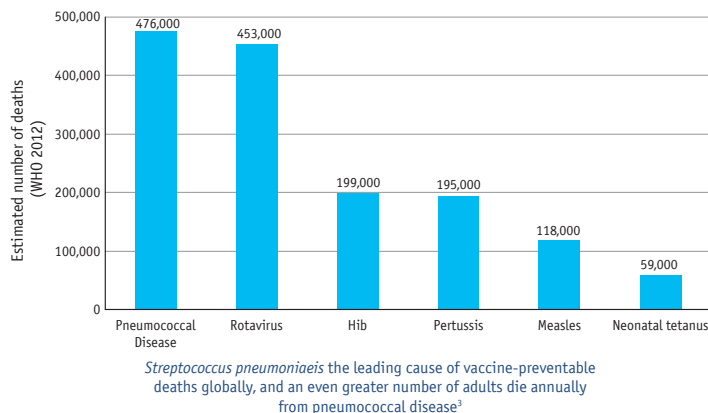
**Reference:** 1. IMS, prosinec 2011. 2. Motlůvá J, et al. Zprávy epidemiologie a mikrobiologie. 2010 19, 3: 68-77. 3. Synflorix SPC, 2011. 4. Zákon č. 48/1997 Sb. ve znění pozdějších předpisů. Tento registrovaný léčivý přípravek je vázán na lékařský předpis a je plně hrazen z veřejného zdravotního pojištění, je-li očkování zahájeno mezi 3. a 5. měsícem věku a pokud jsou 3 dávky očkovací látky aplikovány do 7. měsíce věku.

Úplnou informaci o přípravku najdete v Souhrnu údajů o přípravku nebo se obraťte na adresu společnosti GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444, www.gsk.cz. Verze SPC platná ke dni vydání materiálu (14.3.2012).

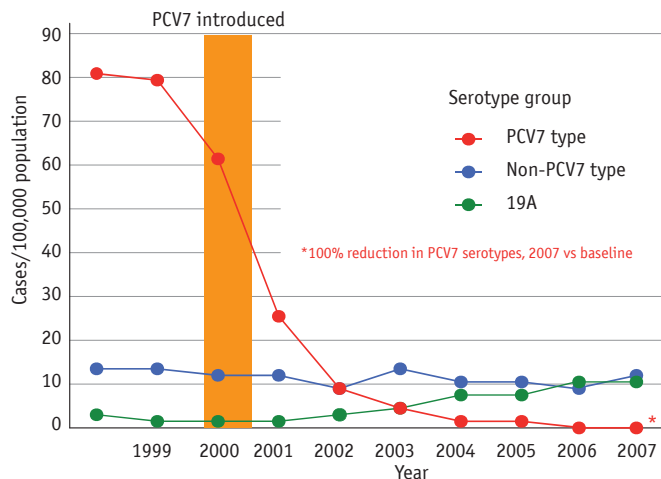
## Setkání s prof. Keithem P. Klugmanem

### Meeting with Professor Keith P. Klugman

Vakcinologie 2012;6:189-8.



1. Global Burden of disease 2008 update, WHO, data as of June 2010.  
 2. WHO/IVB estimates based on Global Burden of Diseases estimates 2008, data as of March 2012.  
 3. WHO. 2004 Global Immunization Data. Available at: [http://www.who.int/immunization\\_monitoring/data/GlobalImmunizationData.pdf](http://www.who.int/immunization_monitoring/data/GlobalImmunizationData.pdf).



Pilishvili T, et al., *J Infect Dis.* 2010;201:32-41.

V polovině června letošního roku se uskutečnilo odborné setkání s prof. Keithem P. Klugmanem, MB, BCh, Ph.D. na téma Pneumokokové infekce u dětí v realitě 21. století aneb Úspěšnost vakcinačních programů.

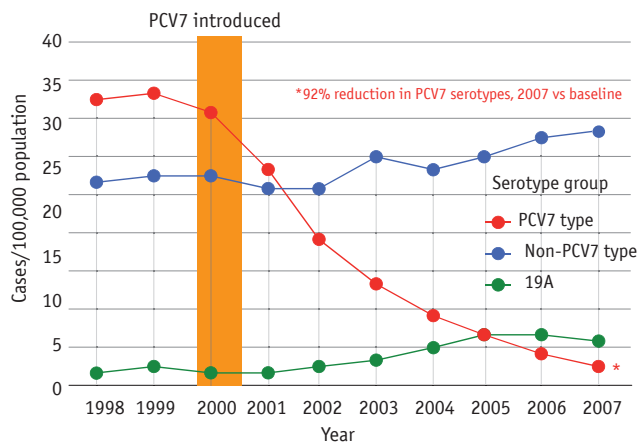
Jako první vystoupila MUDr. Pavla Křížová, CSc. ze Státního zdravotního ústavu, která představila program surveillance invazivních pneumokokových onemocnění (IPO) v České republice, který byl zahájen 1. 1.

2008. V tomto programu jsou sledována invazivní pneumokoková onemocnění (pneumokokové invazivní pneumonie, bakteriémie a meningitidy). Výběr sledovaných pneumokokových onemocnění byl nastaven tak, aby se jednalo o celoevropsky srovnatelné údaje. V roce 2011 byla surveillance IPO významně zkvalitněna (v roce 2011 bylo v ČR nahlášeno již 385 případů IPO).

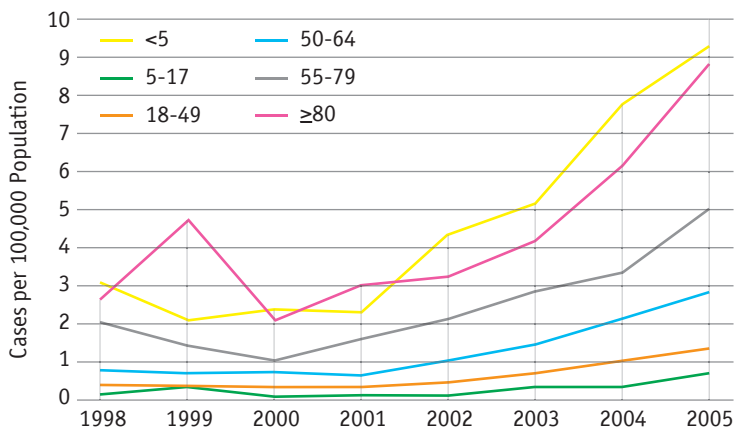
Tento vývoj spolu se zavedením očkování dětí do 5 let polyvalentními konjugovanými

pneumokokovými vakcínami se odrazil na vývoji výskytu IPO v České republice v roce 2011. Byl prokázán vynikající přínos rozsáhlé vakcinace malých dětí konjugovanými vakcínami ve věkové skupině 0–11 měsíců.

Na sdělení MUDr. Křížové navázal svůj přednáškou prof. Klugman, který posluchače v úvodu seznámil s počty dětí mladších pěti let, které každoročně umírají díky onemocněním, která jsou ovlivnitelná vakcínami. Z toho nejčastější příčinou úmrtí jsou právě



Pilishvili T, et al., *J Infect Dis.* 2010;201:32-41.



Moore MR, et al., *J Infect Dis.* 2008;197:1016-1027.