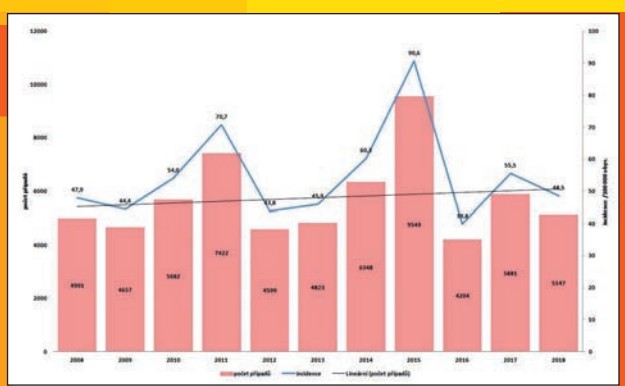
VAKCINOLOGIE

ISSN 1802-3150 **INDEXED IN:** Embase, Scopus www.**vakcinologieaktualne**.cz 2/2019



Výskyt rotavirových gastroenteritid v České republice v letech 2008–2018 a význam očkování

OČKOVÁNÍ PROTI ROTAVIRŮM BY MĚLO BÝT ZAŘAZENO DO OČKOVACÍHO KALENDÁŘE ČR A HRAZENO

Z OBSAHU

VÝSKYT ROTAVIROVÝCH GASTROENTERITID V ČESKÉ REPUBLICE V LETECH 2008-2018 A VÝZNAM OČKOVÁNÍ

Před zavedením očkování v roce 2006 byly rotaviry celosvětově nejčastější příčinou závažných akutních gastroenteritid u dětí mladších 5 let, u nichž ročně zapříčinily přibližně 453 000 úmrtí (90 % v nízkopříjmových zemích Asie a Afriky)…

ZÁKLADNÍ PRINCIPY VAKCINACE DOSPĚLÝCH PACIENTŮ PO TRANSPLANTACI HEMATOPOETICKÝCH BUNĚK

Pacienti po transplantaci hematopoetických buněk jsou ve zvýšené míře ohroženi infekčními onemocněními a/nebo jejich závažnějšími průběhy ve srovnání s běžnou populací…

OČKOVÁNÍ PROTI LIDSKÉMU PAPILOMAVIRU V POZDĚJŠÍM VĚKU A V DOSPĚLOSTI

Očkování proti HPV je součástí národních imunizačních programů řady zemí, zejména očkování mladých dívek…

NEINFEKČNÍ ZDRAVOTNÍ RIZIKA CESTOVÁNÍ S DĚTMI

S rozvojem cestovního ruchu narůstá rovněž počet dětí, které pobývají v epidemiologicky či klimaticky rizikových oblastech. S tím souvisí zvyšující se incidence zdravotních obtíží spojených s cestováním u dětí…

PRVNÍ IMPORTOVANÝ PŘÍPAD ŽLUTÉ ZIMNICE DO ČESKÉ REPUBLIKY

Předkládaná kazuistika popisuje importovaný případ žluté zimnice u 56leté cestovatelky, která pobývala 16 dnů v Brazílii v době epidemického výskytu této nemoci v tomto regionu…

PRŮBĚH DESÁTÉ EPIDEMIE EBOLY - DEMOKRATICKÁ REPUBLIKA KONGO, 2018/2019

Desátá epidemie eboly v provinciích North Kivu a Ituri pokračuje od 17. 9. 2018, kdy bylo zachyceno celkem 142 případů…

ANALÝZA PŘÍČIN EPIDEMIÍ SPALNIČEK VE SPOJENÝCH STÁTECH A NÁSLEDNÁ OPATŘENÍ

Spalničky jsou vysoce nakažlivé exantémové infekční onemocnění. I přes existenci vakcinační programů představují stále významný celosvětový zdravotnický problém…

Očkujte vakcínou TRUMENBA® a pomáhejte chránit dospívající a mladé dospělé před meningokokovým onemocněním séroskupiny B[1]

Protože sdílejí

TRUMENBA® je vakcína proti meningokokům skupiny B, která:

- Cílí na obě podčeledi proteinu vázajícího faktor H (fHbp), A i B[1]
- V klinických hodnoceních prokázala imunogenitu proti 4 primárním a 10 dalším kmenům meningokoků skupiny B, ze kterých každý vytváří variantu fHbp, která není identická s těmi obsaženými v očkovací látce[1,2]
- Byla v klinických hodnoceních zkoumána při podání souběžně s[1,3]: HPV4* | MenACWY | Tdap | TdaP-IPV
- Byla hodnocena v 11 klinických studiích, které zahrnuly více než 15 000 jedinců ve věku 10 let a starších[1,†]

TRUMENBA® je navržena tak, aby poskytovala široké pokrytí proti meningokokům skupiny B u dospívajících a mladých dospělých[1,2]

Zkrácená informace o přípravku Trumenba

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Zkrácená informace o přípravku: Trumenba injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Vakcína proti meningokokům skupiny B (rekombinantní, adsorbovaná). **Složení**: 1 dávka (0,5 ml) obsahuje: Neisseria meningitidis B proteinum (fHbp) subfamilia A 60 µg, Neisseria meningitidis B proteinum (fHbp) subfamilia B 60 µg a další pomocné látky. Antigeny adsorbovány na fosforečnan hlinitý (0,25 miligramů hliníku na dávku). **Indikace**: Aktivní imunizace osob od 10 let a starších proti invazivnímu meningokokovému onemocnění způsobenému kmeny bakterie Neisseria meningitidis sérotypu B: Aktivní imunizace osob od 10 let a starších proti invazivnímu meningokokovému onemocnění způsobenému kmeny bakterie Neisseria meningitidis sérotypu B. **Dávkování a způsob podání**: Primární série: Dvě dávky (jedna 0,5 ml) podané v intervalu 6 měsíců. Tři dávky: 2 dávky (jedna 0,5 ml) podané s odstupem nejméně 1 měsíce, po nichž následuje třetí dávka nejméně 4 měsíce po druhé dávce. Posilovací dávka: Je třeba zvážit podání posilovací dávky po kterémkoliv režimu dávkování u jedinců s přetrvávajícím rizikem invazivního meningokokového onemocnění. Jiná pediatrická populace: Bezpečnost a účinnost u dětí mladších 10 let nebyla stanovena. Způsob podání: Intramuskulární injekce. Upřednostňovaným místem injekce je deltový sval v horní části paže. Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se zaměnitelnosti přípravku Trumenba s jinými vakcínami proti meningokokům skupiny B při dokončení vakcinační série. **Kontraindikace**: Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění**: Vakcinace má být odložena u jedinců s akutním závažným febrilním onemocněním. Trumenba se nemá podávat jedincům s trombocytopenií nebo s koagulačními poruchami, které by představovaly kontraindikaci intramuskulární injekce. Stejně jako u jiných vakcín podávaných injekčně může dojít k případům synkopy. Po aplikaci vakcíny Trumenba, stejně jako u jiných vakcín, nemusí dojít k vyvolání protektivní imunitní odpovědi u všech očkovaných osob. U osob s familiárními komplementovými deficiencemi (např. deficience C5 nebo C3) a osob dostávajících léčbu inhibující terminální aktivaci komplementu (např. ekulizumab) hrozí zvýšené riziko invazivního onemocnění způsobeného Neisseria meningitidis séroskupiny B, a to i když si vytvoří protilátky po očkování vakcínou Trumenba.* Imunokompromitovaní jedinci mohou mít sníženou imunitní odpověď. Data o použití vakcíny Trumenba u osob starších 65 let nejsou k dispozici. **Interakce**: Vakcínu Trumenba lze podávat souběžně s jakoukoliv z následujících vakcín: vakcína obsahující tetanický toxoid, redukovaný difterický toxoid, acelulární pertusovou složku a inaktivovaný poliovirus (TdaP-IPV), kvadrivalentní vakcína proti humánnímu papilomaviru (HPV4), konjugovaná vakcína proti meningokokům séroskupin A,C,Y,W (MenACWY) a adsorbovaná vakcína obsahující tetanický toxoid, redukovaný difterický toxoid a acelulární pertusovou složku (Tdap). **Fertilita, těhotenství a kojení**: Údaje o podávání vakcíny Trumenba v těhotenství nejsou k dispozici. Není známo, zda se vakcína Trumenba vylučuje do lidského mateřského mléka, během kojení se smí podávat, pouze pokud možné výhody převažují nad potenciálními riziky. **Nežádoucí účinky**: Velmi časté: Bolest hlavy, průjem, nauzea, myalgie, artralgie, zimnice, únava, zarudnutí, zduření a bolest v místě injekce. **Předávkování**: V případě předávkování se doporučuje sledovat životní funkce a zavést případnou symptomatickou léčbu. **Uchovávání**: Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Injekční stříkačky je nutné uchovávat v chladničce horizontálně, aby se minimalizovala doba opětovné dispergace. Chraňte před mrazem. Balení: 0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce s jehlou. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci**: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17,1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo**: EU/1/17/1187/001. **Datum poslední revize textu**: 08.11.2018. Přípravek Trumenba je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro osoby splňující podmínky dané zákonem č.48/1997 Sb. v aktuálním znění. Před předepsáním léku se, prosím, seznamte s úplnou informací o přípravku. *Všimněte si, prosím, změny v informacích o léčivém přípravku.

* Bylo dosaženo všech cílů imunogenity pro všechny kmeny meningokoků skupiny B a souběžně podané antigeny ve vakcínách, s výjimkou HPV-18.

† Účinnost vakcíny Trumenba nebyla v klinických hodnoceních hodnocena. Účinnost vakcíny byla odvozena na základě prokázání indukce sérových baktericidních protilátkových odpovědí na 4 testované meningokokové kmeny sérotypu B.

Reference: **1**. Souhrn údajů o přípravku Trumenba **2**. Zlotnick GW, Jones TR, Liberator P, *et al*. The discovery and development of a novel vaccine to protect against Neisseria meningitidis serogroup B disease. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(1):5-13. **3**. Folaranmi T, Rubin L, Martin SW, *et al*. Use of serogroup B meningococcal vaccines in persons aged ≥10 years at increased risk for serogroup B meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR.* 2015;64(22):608-612.

Trumenba®
Vakcína proti meningokokům skupiny B

Pfizer Pracujeme společně pro zdravější svět™

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

TRU-2019.01.001

Vakcinologie

Vaccinology

Ročník (Volume) 13, 2019, číslo (Number) 2

Šéfredaktor (Editor-in-Chief)
prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.
Ministerstvo zdravotnictví ČR, LF UK Hradec Králové

Redakční rada (Editorial Board)
MUDr. Hana Cabrnochová, MBA
OSPDL, Praha
MUDr. Jitka Částková, CSc.
SZÚ, Praha
prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.
FVZ UO Hradec Králové
doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.
Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí 2. LF UK a FN Na Bulovce, Praha
prof. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.
Ústav epidemiologie LF UK, Plzeň
doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D.
FVZ UO Hradec Králové
prof. MUDr. Miroslav Špliňo, DrSc.
FVZ UO Hradec Králové

Mezinárodní redakční rada (International Editorial Board)
prof. Zsófia Mészner, M.D.
Národní ústav dětského zdraví, Budapešť, Maďarsko
prof. Vytautas Usonis, M.D.
Universita Vilnius, Vilnius, Litva

Vědecký sekretář
prof. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.

Odpovědná redaktorka
MUDr. Andrea Skálová

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

Generální ředitel
Ing. Jan Mašek

Ředitel Medical Services
Karel Novotný, MBA

Grafika a technické zpracování (DTP)
Jan Borovka

Korektury (Copy Editor)
Dana Gattringerová

Obchodní ředitelka
Ing. Kristína Kupcová, tel. 225 276 355
e-mail: kupcova@mf.cz
fax 225 276 444

MARKETING A DISTRIBUCE:
Ředitel výroby, marketingu, a distribuce:
Jaroslav Aujezdský
Brand Manager: Petra Trojanová

DISTRIBUCE (Distributed by)
SEND Předplatné, spol. s r.o., Ve Žlíbku 1800/77,
hala A3, 193 00 Praha 9
tel. 225 985 225, Mobil: 777 330 370
e-mail: mf@send.cz, www.send.cz

Smluvní vztah mezi vydavatelem a předplatitelem se řídí všeobecnými obchodními podmínkami pro předplatitele. Předplatné se automaticky prodlužuje.

Tisk (Printed by)
GRAFOTECHNA PLUS, s. r. o.

Všechny publikované články procházejí recenzí (A peer-reviewed journal).
Číslo bylo předáno do tisku 8. 8. 2019.
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.
Vydavatel a redakční rada nenesou odpovědnost za obsah inzerátů ani jiných materiálů komerční povahy. Současně si redakce vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy článků. Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

© Mladá fronta a. s., 2019

Evidenční číslo MK ČR: E 17165
ISSN 1802-3150

Inzerce A191001695 ◀

EDITORIAL

Vážení čtenáři, kolegyně a kolegové,

pokud se obecně zamýšlíme nad vztahem populace k očkování, můžeme objektivně konstatovat, že důvěra veřejnosti klesá.

Vycházíme-li z průzkumu fondu Welcome Trust, který se uskutečnil v loňském roce ve spolupráci s americkým Gallupovým ústavem, je možno vysledovat zásadní rozdíly mezi ekonomicky vyspělými západními zeměmi a rozvíjejícími se oblastmi. Překvapivě nejnižší důvěru v bezpečnost očkování mají celosvětově obyvatelé Evropy, kde jsou o ní přesvědčeny necelé dvě třetiny lidí. Nejhorší situace je v Evropě východní. Nejvíce naproti tomu věří vakcinaci lidé v částech Asie a Afriky. Studie ukazuje, že v bezpečnost očkování věří ve 140 sledovaných zemích průměrně 79 procent lidí.

Rostoucí neochotu nechat očkovat děti letos označila Světová zdravotnická organizace za jedno z deseti největších zdravotních rizik současnosti a vážně se tímto problémem začínají zabývat klíčové celosvětové kongresy, například konference Globsec 2019. Státem, kde v poslední době nedůvěra v očkování výrazně narůstá, je Francie. Očkování nepovažuje za bezpečné každý třetí Francouz. Společně s Francií patří do první světové desítky další čtyři evropské země – Švýcarsko, Rakousko, Belgie a Island, v nichž nedůvěřuje očkování více než pětina lidí. Francie podobné problémy už historicky zaznamenala, a to v souvislosti s šířením mýtu o vztahu očkování proti virové hepatitidě B a diabetu mellitu. Česko patří v rámci Evropy k průměru, když zde dalo nedůvěru najevo šest procent obyvatel; očkování naopak důvěřuje 64 procent Čechů. Tato čísla není možné podceňovat. Komunikace na sociálních sítích je odborníky využívána k šíření validních informací pouze zcela nedostatečně. Nicnedělání by nepochybně vedlo k postupnému dalšímu zhoršování situace, kdy pozitivní vliv na proočkovanost v této situaci mají ne snad překvapivě pouze silné negativní vjemy, jako jsou například znovu se objevující epidemie spalniček.

V těchto dnech by mělo dojít k finálnímu rozhodnutí, jestli očkovací kalendář dozná v příštím roce nějakých změn. Poslední cenová ujednání pojišťoven s výrobci favorizují rozšíření plošného kalendáře o očkování proti meningokokům v raném dětském věku. U meningokoka typu B se uvažuje o schématu 2 plus 1, v 3. a 5. měsíci s posilující dávkou v 12. měsíci. U očkování vakcínou proti meningokokům typu A, C, W, Y pak o ekonomickém jednodávkovém schématu v 13 měsících věku.

S přáním klidného prožití dovolených za redakční radu
prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.

MLADÁ FRONTA

Předplaťte si VAKCINOLOGII

a získejte jako dárek

voucher do Národního divadla v hodnotě 1 000 Kč ZDARMA!

Neváhejte! Tato nabídka platí jen do 17. 10. 2019
Předplatné na dva roky jen za 898 Kč

Předplaťte si bezpečně e-mailem

na e-mailovou schránku **mf@send.cz**, uveďte své **jméno** a **doručovací adresu.** Do předmětu napište kód **MF VAK0219**. Předplatit si můžete také **on-line** na našich stránkách **www.mf.cz**

Volejte zdarma 225 985 225

Jednoduše zavolejte své osobní údaje a informaci o požadovaném předplatném a periodiku. Uveďte kód **MF VAK0219.**

Tato akce je určena pouze pro nové předplatitele a platí do vyčerpání zásob. V případě vyčerpání zásob si vydavatel vyhrazuje právo na zaslání náhradního dárku. Dárky jsou rozesílány do 6 týdnů od obdržení platby za předplatné. Předplatitel svojí objednávkou odborného titulu potvrzuje, že je lékař/odborný pracovník ve zdravotnictví. Předplatitel bere na vědomí, že předplatné s dárkem nebo slevou nelze po dobu jednoho roku ode dne provedení objednávky vypovědět. Předplatitel dále bere na vědomí, že předplatné se automaticky prodlužuje na další období v délce jednoho roku, pokud předplatitel svým písemným oznámením adresovaným společnosti Mladá fronta a. s. nesdělí, že trvá na jeho ukončení. Svojí objednávkou předplatitel potvrzuje, že s těmito dodacími podmínkami souhlasí a zavazuje se jimi řídit. Svojí objednávkou dále dává předplatitel souhlas se zařazením všech jím vyplněných osobních údajů (dále jen údaje) do databáze společnosti Mladá fronta a. s., se sídlem Mezi Vodami 1952/9, Praha 4, jakožto správce, a s jejich následným zpracováním pro účely nabízení výrobků a služeb a pro účely zasílání obchodních sdělení prostřednictvím elektronických a tištěných prostředků dle zákona č. 480/2004 Sb., o některých službách informační společnosti, a to na dobu neurčitou, tj. do odvolání souhlasu. Předplatitel rovněž uděluje souhlas k tomu, aby poskytnuté osobní údaje byly zpracovány i prostřednictvím třetích osob pověřených správcem. Bere na vědomí, že má práva dle § 11, 21 zák. č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů a o změně některých zákonů, tj. zejména že poskytnutí údajů je dobrovolné, že svůj souhlas může bezplatně kdykoli na adrese správce odvolat, že má právo přístupu k osobním údajům a právo na opravu těchto osobních údajů, blokování nesprávných osobních údajů, jejich likvidaci atd. V případě pochybností o dodržování práv správcem se může na správce obrátit a případně se s podnětem může obrátit i přímo na Úřad pro ochranu osobních údajů. Více informací a všeobecné dodací podmínky naleznete na www.mf.cz

EDITORIAL 47

PŮVODNÍ PRÁCE (ORIGINAL PAPERS)

Výskyt rotavirových gastroenteritid v České republice v letech 2008–2018 a význam očkování
Rotavirus gastroenteritis in the Czech Republic in 2008-2018 and the importance of vaccination
MUDr. Michaela Špačková, PhDr. Martin Gašpárek, prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D. 50

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEW)

Základní principy vakcinace dospělých pacientů po transplantaci hematopoetických buněk
Basic principles of vaccination of adult patients after hematopoietic cell transplantation
MUDr. Pavel Kosina, Ph.D., MUDr. Jana Haltmar, MUDr. Věra Pellantová, Ph.D., MUDr. Šárka Rumlarová, doc. MUDr. Pavel Žák, Ph.D. 57

Očkování proti lidskému papilomaviru v pozdějším věku a v dospělosti
Vaccination against human papillomavirus later in life and adulthood
prof. MUDr. Roman Chlíbek 62

Neinfekční zdravotní rizika cestování s dětmi
Non-infectious travel-related health risks in children
MUDr. Milan Trojánek, Ph.D., MUDr. et RNDr. František Stejskal, Ph.D. 69

KAZUISTIKA (CASE REPORT)

První importovaný případ žluté zimnice do České republiky
First reported case of yellow fever imported to the Czech Republic
MUDr. Zdeněk Prokeš, MUDr. Hana Zelená 74

AKTUALITY (CURRENT NEWS)

Průběh desáté epidemie eboly – Demokratická republika Kongo, 2018/2019
The course of the tenth Ebola outbreak – The Democratic Republic of the Congo, 2018/2019
prof. MUDr. Miroslav Špliňo, DrSc., prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D. 80

ZE ZAHRANIČNÍ LITERATURY (FROM FOREIGN LITERATURE)

Analýza příčin epidemií spalniček ve Spojených státech a následná opatření
Analysis of causes of measles epidemics in the United States and follow-up measures
prof. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D. 83

EVROPSKÁ IMUNIZAČNÍ SCHÉMATA (EUROPEAN IMMUNIZATION SCHEDULES)

Očkovací kalendář – Německo, 2019
Immunization schedule – Germany, 2019
prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D., MUDr. Petra Polcarová 86

VAKCINOLOGICKÁ PORADNA (IMMUNIZATION COUNSELLING)

MUDr. Dan Dražan 88

Inzerce

Výskyt rotavirových gastroenteritid v České republice v letech 2008–2018 a význam očkování

Rotavirus gastroenteritis in the Czech Republic in 2008-2018 and the importance of vaccination

MUDr. Špačková Michaela[1], PhDr. Gašpárek Martin[2], prof. MUDr. Chlíbek Roman, Ph.D.[3]
[1]Oddělení epidemiologie infekčních nemocí, Centrum epidemiologie a mikrobiologie, Státní zdravotní ústav, Praha
[2]Národní referenční centrum pro analýzu epidemiologických dat, Oddělení biostatistiky, Státní zdravotní ústav, Praha
[3]Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Souhrn:

Úvod: Rotavirové gastroenteritidy (RVGE) jsou akutní průjmová onemocnění provázená horečkou a zvracením. Před zavedením očkování v roce 2006 byly rotaviry celosvětově nejčastější příčinou závažných akutních gastroenteritid u dětí mladších 5 let. Cílem naší práce bylo analyzovat hlášená epidemiologická data výskytu RVGE v České republice (ČR) v letech 2008–2018 a zároveň shrnout nejdůležitější dostupné poznatky o této problematice, včetně očkovacích strategií.
Metody: Provedli jsme deskriptivní analýzu dat RVGE zaznamenaných v rámci systému pro hlášení infekčních onemocnění pro ČR za období 2008–2017 a rok 2018 (EpiDat, od r. 2018 ISIN). V období 2012–2017 jsme analyzovali rovněž případy RVGE podle údajů o očkování (EpiDat). Ke zpracování dat jsme využili statistický program R, MedCalc, MS Excel a ECDC Map Maker tool.
Výsledky: V letech 2008–2018 byla v ČR zaznamenána průměrná roční incidence RVGE 54,7/100 000 obyvatel s oscilujícím trendem. Nejvyšší průměrná roční incidence byla zaznamenána v krajích Zlínském (94,0/100 000), Jihomoravském (71,9/100 000) a v Plzeňském (70,1/100 000). U mužů se průměrně v celém sledovaném období vyskytlo 48,7 % případu. Nejvyšší průměrná věkově specifická incidence byla v letech 2008–2017 i v roce 2018 zaznamenána ve věkových skupinách Oletých: 783,3 (resp. 726,7)/100 000; 1–4 let: 617,2 (resp. 514,6)/100 000 a 5–9 let: 153,2 (resp. 116,6)/100 000. Hospitalizováno bylo 77,8 % (resp. 70,5 %) případů RVGE. V letech 2008–2017 bylo v souvislosti s RVGE zaznamenáno celkem 28 úmrtí, v roce 2018 3 úmrtí. V rámci epidemických výskytů bylo hlášeno pouze 6,3 % (resp. 3,2 %) případů a importováno bylo 0,4 % (resp. 0,5 %) případů. Sezónně nejvyšší výskyt byl v celém sledovaném období pozorován v měsících únor až květen. Z analýzy záznamů o očkování v období 2012–2017 vyplývá, že pouze 1,2 % nemocných s RVGE bylo očkováno. Podíl hospitalizací byl ve skupině očkovaných jedinců statisticky významně nižší než ve skupině neočkovaných osob s RVGE (RR 0,73, CI 0,68–0,8, p<0,0001). Ve skupině očkovaných osob s RVGE nikdo nezemřel, zatímco ve skupině neočkovaných zemřelo v souvislosti s RVGE 18 lidí, z toho u 2 osob byla jako přímá příčina úmrtí uvedena RVGE.
Závěry: Rotavirové gastroenteritidy jsou v ČR nejvýznamnějšími virovými nákazami s fekálně-orálním přenosem. Věkově specifická nemocnost RVGE je nejvyšší u kojenců, následovaná věkovými skupinami 1–4letých a 5–9letých. Hlášeny jsou zejména případy hospitalizovaných osob. Reálně lze předpokládat podstatně vyšší incidenci RVGE. Očkování statisticky významně snižuje riziko hospitalizací a snižuje také výskyt komplikací pro RVGE v ČR. Očkování by mělo být zařazeno do očkovacího kalendáře ČR a být hrazeno.

Klíčová slova: průjem, rotavirus, rotavirová gastroenteritida, očkování, Česká republika, fekálně-orální přenos

Summary:

Introduction: Rotavirus gastroenteritis (RVGE) is an acute febrile illness accompanied with diarrhoea and vomiting. Before the vaccination started in 2006, the RVGE were the most common cause of severe acute gastroenteritis in children younger than 5 years old all over the world. The aim of our study was to analyse the reported epidemiologic data from the national surveillance system for infectious diseases in the Czech Republic (CZ) within the time period 2008-2018 and to summarize the most important recent knowledge regarding the topic, including vaccination strategies.
Methods: We conducted descriptive analysis of the RVGE data collected within the national surveillance system for infectious diseases (EpiDat, then ISIN since 2018) in the CZ within 2008-2018. For the 2012-2017 period we also analysed RVGE cases according to data on vaccination (EpiDat). For data management and analysis MS Excel 2010, MedCalc, statistical programme R and ECDC Map Maker tool were used.
Results: Within 2008-2018 the overall average morbidity of RVGE in the CZ was 54.7/100 000 inhabitants with oscillating trend. The highest average annual morbidity was reported in the Zlín Region (94.0/100 000), Southern Moravia Region (71.9/100 000) and Pilsen Region (70.1/100 000). By gender, 48.7% of cases were observed in men. The highest average age-specific morbidity between 2008-2017 and in 2018 was reported in the age groups 0 years old: 783.3 (resp. 726.7)/100 000; 1-4 y old:

617.2 (resp. 514.6)/100 000; and in the age 5-9 y old: 153.2 (resp. 116.6)/100 000. Total of 77.8% (resp. 70.5%) of RVGE cases were hospitalised. In 2008-2017 and 2018 a total of 28 (resp. 3) deaths related to RVGE were reported. Only 6.3% (resp. 3.2%) of cases were outbreak related and just 0.4% (resp. 0.5%) of cases were imported. The highest seasonal occurrence was yearly observed between February and May. Analysis of the RVGE data in relation to information on vaccination (for the 2012-2017 period) showed, that only 1.2% of the RVGE patients were vaccinated. The hospitalization rate in vaccinated RVGE patients was significantly lower compared to the non-vaccinated patients (RR 0.73, CI 0.68-0.8, p<0.0001). In the vaccinated group no one died, while in the non-vaccinated patients 18 people died in relation to RVGE, whereas in two cases RVGE was reported as the direct cause of death.

Conclusions: RVGE are the most important viral fecal-oral transmitted disease in the Czech Republic. The age-specific incidence is highest in the age groups of 0 years old, followed by the groups of 1-4 y old and 5-9 y old. Our reporting system records mostly hospitalised patients. In reality, considerably higher incidence of RVGE can be assumed. Vaccination significantly decreases the hospitalization rate and it also decreases the frequency of complications. The vaccination should be included in the Czech national immunisation programme and be fully reimbursed.

Keywords: Diarrhoea, rotavirus, rotavirus gastroenteritis, vaccination, Czech Republic, fecal-oral transmission

Vakcinologie 2019;13(2): 50–56

Úvod

Rotavirové gastroenteritidy (RVGE) jsou akutní průjmová onemocnění provázená horečkou a zvracením. Před zavedením očkování v roce 2006 byly rotaviry celosvětově nejčastější příčinou závažných akutních gastroenteritid u dětí mladších 5 let, u nichž ročně zapříčinily přibližně 453 000 úmrtí (90 % v nízkopříjmových zemích Asie a Afriky) (1). Do pěti let věku jsou rotavirové infekci vystaveny téměř všechny děti na světě (cca 95 %) (2) a u více než 25 % onemocnění se manifestuje jako RVGE (3). RVGE se často vyskytují v epidemiích (výskyty v rodinách, předškolních a školních zařízeních) a jako nozokomiální nákazy (infekce spojené se zdravotní péčí) (2). U dětí mladších pěti let v Evropě byly RVGE do roku 2012 příčinou 47–69 % všech nozokomiálně získaných akutních gastroenteritid (4). Přenos onemocnění probíhá fekálně-orální cestou; kontaktem s nemocnou osobou a kontaminovanými povrchy (5). Je rovněž zvažován, avšak dosud jednoznačně nepotvrzen, přenos kontaminovanými potravinami a vodou a jako kapénková infekce (2). Inkubační doba trvá 1–3 dny (většinou méně než 48 hodin) (2). Infekční dávka je velmi nízká: pro děti pouze 10 virových částic (6). Přitom ve stolici akutně nemocných dětí jsou rotaviry přítomny ve vysoké koncentraci 10^9–10^{11} virových partikulí v 1 ml stolice (6). Viry jsou stolicí vylučovány i dva dny před začátkem průjmu a do deseti dnů po odeznění příznaků RVGE (2), nejvíce v prvních 4 dnech klinických potíží (7). Rotaviry jsou v zevním prostředí velice stabilní a zůstávají životaschopné i několik týdnů až měsíců, dokud není provedena důkladná dezinfekce (2).

Onemocnění RVGE způsobuje dehydrataci vyžadující v některých případech léčbu za hospitalizace, zejména v případě primoataky u malých dětí (6). V Evropě jsou u dětí hospitalizovaných s akutní gastroenteritidou etiologickým agens rotaviry až ve 40 % případů (4, 8). Průměrná délka hospitalizace dětí pro RVGE je v Evropě 2,5–5 dní (9). Mezi nejčastější komplikace RVGE patří afebrilní křeče a také křeče u novorozenců, encefalitida, meningitida a nekrotizující enterokolitida. RVGE může vést až k úmrtí (10–12). Ve vyspělých zemích mají RVGE díky dobré zdravotní péči většinou dobrou prognózu. Nejvyšší riziko závažného průběhu RVGE mají děti ve věku 4 měsíců až 3 let (s maximem výskytu mezi 7 a 15 měsícem věku) při primoinfekci (13, 14). Děti mladší 3 měsíců jsou částečně chráněny protilátkami získanými od matky a nebývá u nich pozorován závažný průběh (14–16). Je také zvažován protektivní účinek kojení. Předčasně narozené děti mají naopak vyšší riziko závažného průběhu RVGE, neboť nemají dostatek transplacentárně přenesených protilátek od matky (14). Po první prodělané atace RVGE je 38 % dětí chráněno proti jakékoli následné atace RVGE, 77 % chráněno proti jakémukoli rotavirovému průjmu a 87 % dětí proti vážnému rotavirovému průjmu (2). Reinfekce se mohou objevit v kterémkoli věku, ačkoli pravděpodobnost vzniku a rovněž závažnost onemocnění se snižuje s počtem předchozích atak RVGE (14). Prodělané onemocnění zanechává částečnou imunitu, ačkoli proces vzniku imunity a délka postinfekční protekce nebyly dosud zcela objasněny (2, 14). Stěžejní je vznik sérových a slizničních protilátek a rovněž indukce buněčné imunitní odpovědi, která se podílí na rekonvalescenci a protekci před opakovaným onemocněním (2, 14, 17). Rovněž byl zjištěn zcela zásadní význam střevního mikrobiomu na vzniku imunitní odpovědi proti rotavirové infekci (17, 18). Nosičství po prodělané RVGE nevzniká, ačkoliv imunokompromitovaní pacienti mohou vylučovat viry stolicí i více než 30 dní po odeznění příznaků onemocnění (2). U adolescentů a dospělých jedinců probíhá infekce již většinou mírně nebo zcela bez příznaků (5), nicméně v posledních letech lze pozorovat narůstající význam rotavirových infekcí u starších osob, resp. u dospělých osob dlouhodobě hospitalizovaných v zařízeních sociální péče. Tři až pět procent hospitalizací pro gastroenteritidu u dospělých je právě rotavirové etiologie (19). Cílená antivirová terapie není v současnosti k dispozici a léčba onemocnění je pouze symptomatická (5).

Rotaviry jsou neobalené RNA viry z čeledi Reoviridae. Dosud bylo popsáno celkem osm skupin rotavirů (A–H). Čtyři tyto skupiny způsobují infekce u lidí (A–C, H). K popisu sérotypů je používán duální klasifikační systém, založený na dvou povrchových strukturálních proteinech viru; glykoprotein VP7 determinuje typ G a proteáza senzitivní protein VP4 typ P (20). Dosud bylo popsáno 27 G a 37 P genotypů (17). Před zavedením očkování byly RVGE u lidí nejčastěji způsobeny rotaviry skupiny A, až v 95 % sérotypy G1, G4 a G9 (2, 21). Antigenní struktura virů se mění antigenním shiftem a rekombinací humánních kmenů s nehumánními (22). V současnosti se v rozvinutých zemích nejčastěji vyskytuje genotyp G1P[8] (>70 %). V zemích Jižní Ameriky, Afriky a na indickém

subkontinentu se tento genotyp vyskytuje pouze v 25–50 %.

Před zahájením očkování proti RVGE bylo v Evropě v populaci 23,6 milionu dětí mladších 5 let ročně hlášeno celkem 3,6 milionu případů onemocnění RVGE, 700 000 ambulantních návštěv a více než 87 000 hospitalizací pro RVGE, včetně 231 úmrtí na RVGE (4, 9). REVEAL studie, provedená v letech 2004–2005 v sedmi evropských zemích, prokázala, že RVGE byly příčinou 27,8–52,0 % všech zaznamenaných akutních gastroenteritid, s nejvyšší incidencí (56,7–74,2 %) u dětí ve věku 6–23 měsíců. Třicet šest procent dětí s RVGE bylo hospitalizováno (23). U dětí s RVGE bylo zjištěno až 5,5x vyšší riziko dehydratace než u rotavirus-negativních akutních gastroenteritid (8).

Očkování je považováno za nejúčinnější způsob prevence proti RVGE. První rotavirové vakcíny byly založeny na bovinních a opičích antigenech. Vakcína Rotashield byla registrována v roce 1998 a z trhu byla stažena po jednom roce užívání z důvodu zvýšeného rizika vzniku intususcepce u dětí (1 případ intususcepce na 10 000 podaných dávek vakcíny) (2). Od roku 2006 jsou celosvětově dostupné 2 živé atenuované perorální rotavirové vakcíny: monovalentní vakcína Rotarix (GSK) obsahuje atenuovaný původně lidský kmen genotypu G1P[8] a je podávána ve dvou dávkách; a pentavaletní vakcína RotaTeq (Merck), která obsahuje pět živých humánně-bovinních rotavirových reasortant (genotyp G1, G2, G3, G4 a P1A [8]) a je podávána ve třech dávkách (9, 24). Ani jedna ze současných vakcín neobsahuje preservans ani thiomersal (2). Ve vývoji je rovněž několik nových vakcín proti RVGE (24). Riziko intususcepce v souvislosti s očkováním je v současnosti u obou používaných vakcín velmi nízké: po první dávce vakcíny je 1–5 případů /100 000 podaných dávek, po dalších dávkách vakcíny ještě nižší (24, 25). Výhody očkování významně převyšují riziko vzniku intususcepce jak v rozvojových, tak i v rozvinutých zemích (24, 25). Účinnost dostupných vakcín je obdobná, přesné porovnání podle shodných kritérií ale provedeno nebylo. Očkování je kontraindikováno u dětí s hypersenzitivitou na látky obsažené ve vakcíně, hypersenzitivitou po předchozím podání rotavirové vakcíny, u dětí s předchozí anamnézou intususcepce nebo s vrozenou malformací gastrointestinálního traktu predisponující k intususcepci. Očkování je dále kontraindikováno u dětí s těžkou imunodeficiencí. Přetrvávání imunity po očkování proti RVGE není přesně známo (2, 26), avšak bylo zjištěno, že očkování snižuje riziko vzniku RVGE v prvním roce života o 70–73 %, vzniku závažné RVGE o 77–80 % a nutnosti hospitalizace na RVGE o 80 % (4, 27). Bylo také prokázáno snížení ambulantních návštěv a hospitalizací pro RVGE v Evropě o 60–90 % po zavedení očkování od roku 2006 ve vztahu na dosaženou proočkovanost (24, 28). Očkování proti RVGE zajišťuje také jistou míru ochrany neočkovaných osob ve smyslu kolektivní imunity (26).

Prvními evropskými státy, které zavedly plošné očkování proti RVGE, byly Belgie (rok 2006) a Rakousko (rok 2007) (4). V roce 2008 bylo vydáno evidence-based doporučení odborných společností pro plošné očkování v Evropské unii (29). Doporučení bylo v roce 2014 doplněno o prohlášení, že očkování proti RVGE může být poskytnuto také dětem kojeným a krmeným umělým mlékem bez nutnosti přerušení kojení (30). Světová zdravotnická organizace doporučila, aby očkování proti RVGE bylo od roku 2009 součástí národního očkovacího programu každé země (31). Do srpna roku 2018 zařadilo očkování proti RVGE do národních očkovacích programů 95 zemí (26). Celosvětová proočkovanost proti RVGE je v současnosti odhadována na 25 % (4, 32). Míra proočkovanosti v Evropě se různí (9, 24): vysoké proočkovanosti (>90 %) dosahují v Rakousku, Belgii, Finsku a Lucembursku; střední (20–40 %) v Portugalsku, Německu, Řecku, Španělsku a Maďarsku a nízká proočkovanost (<10 %) je v Polsku, Francii, Chorvatsku, České republice (ČR), Slovensku, Rumunsku, Dánsku, Švýcarsku, Itálii, Irsku, Norsku, Švédsku, Velké Británii, Bulharsku a v Nizozemí. V ČR byla v roce 2010 proočkovanost odhadována na pouhých 5 % (9).

Očkování proti RVGE je v ČR doporučeno Českou vakcinologickou společností (ČVS) od roku 2014 a je zařazeno mezi doporučená očkování. Toto očkování není hrazeno státem a provádí jej pediatr na žádost rodičů (zákonných zástupců dítěte). Očkování vakcínou Rotarix je vhodné zahájit od 6 týdnů věku a dokončit nejlépe do 16. týdne věku (maximálně 24. týdne). Při očkování vakcínou Rotateq je doporučeno podat první dávku ve věku od 6. týdne do 12. týdne a celé očkovací schéma dokončit nejlépe do 20.–22. týdne věku (maximálně 32. týdne). Mezi jednotlivými dávkami vakcíny musejí být intervaly nejméně 4 týdny. ČVS doporučuje také očkování nedonošených dětí; vakcínou Rotarix od 27. týdne gestačního věku a vakcínou RotaTeq od 25. týdne gestačního věku, bez korekce (33). Obě vakcíny jsou pro očkování nedonošených dětí schváleny a registrovány. Použití rotavirové vakcíny u nedonošených dětí je bezpečné. Závažné nežádoucí reakce po očkování se vyskytují u méně než 1 % očkovaných nedonošených dětí. Výskyt očekávaných reakcí, nejčastěji zvýšená dráždivost, nechutenství, průjem, horečka, byl po očkování u extrémně nedonošených dětí (< 27. gestační týden) nižší (58 %) než u kontrol (80 %). U velmi nedonošených dětí (<30. gestační týden) byl výskyt reakcí srovnatelný (39 %) s kontrolní skupinou (43 %). Simultánní vakcinace s ostatními vakcínami očkovacího kalendáře neovlivňuje reaktogenitu a snášenlivost rotavirových vakcín u těchto předčasně narozených dětí (34). Starší děti a dospělé osoby se proti RVGE neočkují (4, 33). Rotavirová vakcinace v raném věku, před první epizodou RVGE, může zabránit závažným průběhům a následkům u zdravých dětí (podobně jako prodělaná RVGE snižuje frekvenci následných RVGE a jejich klinickou závažnost) a současně snížit expozici starších osob, které jsou s nemocnými dětmi v častém kontaktu.

Hlavním cílem rotavirové vakcinace v ČR je prevence závažných RVGE u kojenců a malých dětí, snížení morbidity, snížení počtu hospitalizací, ambulantních vyšetření a nozokomiálních rotavirových infekcí.

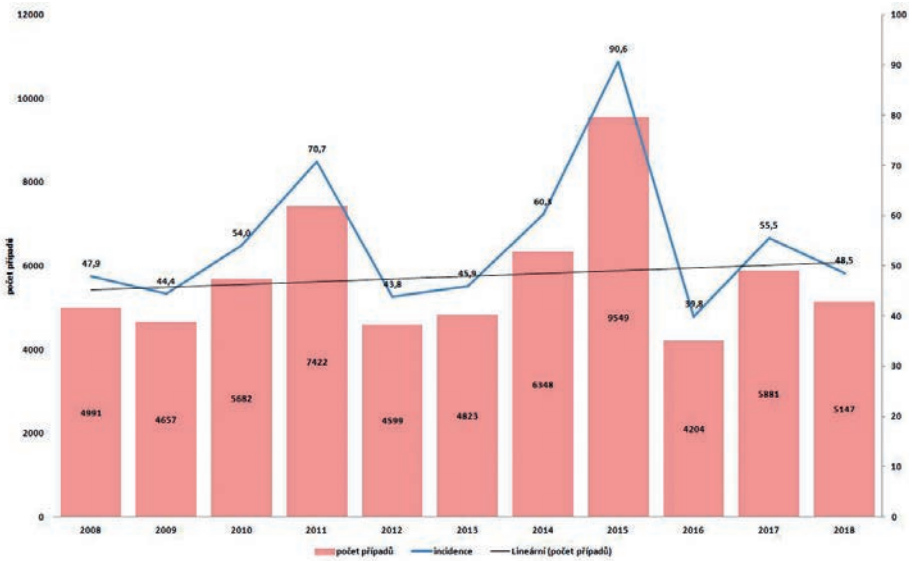
Metody

Provedli jsme deskriptivní analýzu dat RVGE hlášených v rámci systému pro hlášení infekčních onemocnění (EpiDat) pro ČR ve sledovaném období let 2008–2017 a dat RVGE hlášených v roce 2018, stav databáze k 17. březnu 2019, v rámci nového systému pro hlášení infekčních onemocnění (ISIN). Povinnost hlášení infekčních onemocnění v ČR je dána zákonem č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví ve znění pozdějších předpisů v souladu s vyhláškou č. 473/2008 Sb., o systému epidemiologické bdělosti pro vybrané infekce.

Pracovali jsme s diagnózou rotavirová gastroenteritida (podle MKN 10 pro EpiDat dg. A08; údaje o rotavirovém onemocnění byly dohledávány v rámci separátních dat epidemiologického šetření; pro ISIN jsme použili přímo dg. A08.0). Analyzovali jsme základní epidemiologické charakteristiky; pohlaví, věk, místo výskytu, podíl hospitalizovaných, sezonnost a úmrtí spolu s diagnózou úmrtí evidovanou v samotném systému EpiDat. Pro období let 2012–2017

jsme analyzovali rovněž případy podle údajů o očkování. Údaje o očkování jsou v systému EpiDat dostupné pouze od roku 2012. U analýzy příznaků a komplikací jsme počítali podíl komplikací jen u případů, u kterých byl daný údaj uveden, a to od roku 2016. Systémy pro hlášení infekčních onemocnění v ČR (EpiDat ani ISIN) nejsou primárně určeny k vykazování úmrtnosti a zadání těchto informací v rámci epidemiologických surveillance systémů není kompletní. Data o úmrtí osob, které byly v rámci tohoto systému zaznamenány, jsme analyzovali s vědomím, že výsledky nemusí zcela odpovídat skutečné situaci (smrtnosti na dané onemocnění) v populaci.

Ke zpracování a třídění dat jsme využili statistický program R a MedCalc® Software dostupný online. Pro vytvoření incidenční mapy jsme použili ECDC Map Maker tool (EMMa). Incidence onemocnění byla přepočítána na 100 000 obyvatel středního stavu populace ČR podle odhadu populace Českého statistického úřadu pro roky 2008–2017 k 1. červenci daného roku a pro rok 2018 k 31. prosinci 2017.



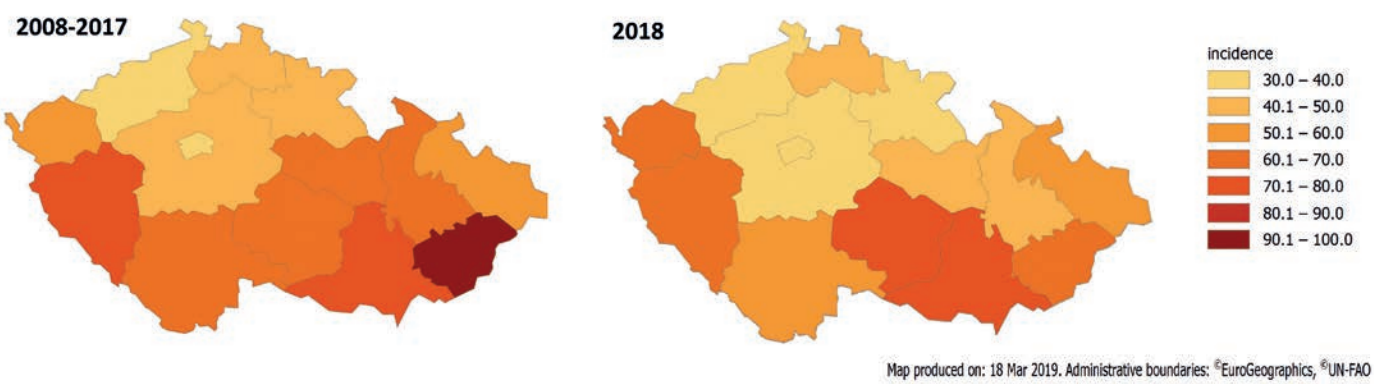
Graf 1 *Počet zaznamenaných případů, trend výskytu a incidence rotavirových gastroenteritid v České republice v letech 2008–2018, EpiDat, ISIN*

Výsledky

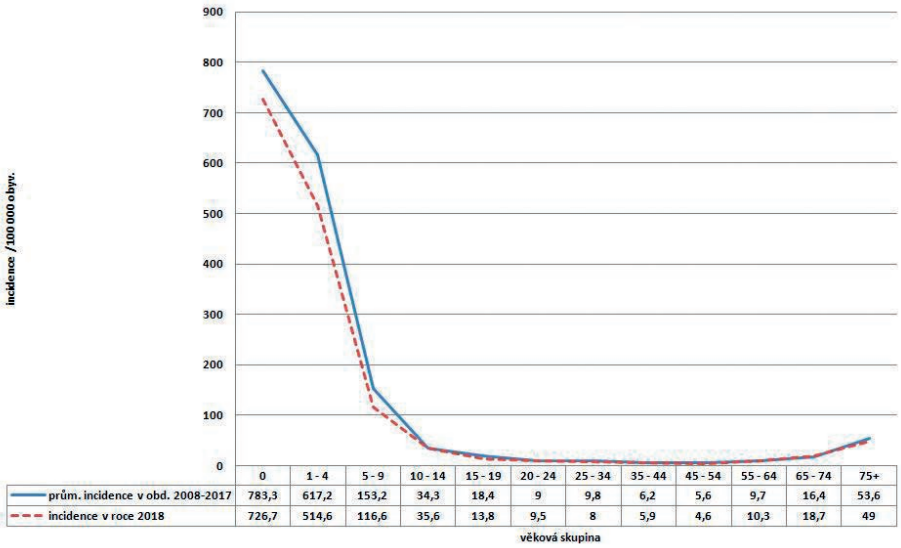
V celém sledovaném období let 2008–2018 byla v ČR zaznamenána průměrná roční incidence RVGE 54,7/100 000 obyvatel s oscilujícím trendem. Počet zaznamenaných případů se pohyboval v rozmezí 4 204 případů za rok (incidence 39,8/100 000 v roce 2016) až 9 549 případů za rok (incidence 90,6/100 000 v roce 2015) a byl zaznamenán velmi mírně stoupající trend počtu RVGE (graf 1). Výskyt se podle pohlaví nelišil, 48,7 % případů se vyskytlo u mužů (v rozmezí 46,5–51,1 %).

V letech 2008–2017 byla nejvyšší průměrná roční incidence RVGE zaznamenána v krajích Zlínském (97,4/100 000), Jihomoravském (71,6/100 000) a Plzeňském (71,0/100 000) (obr. 1). Nejvyšší průměrná věkově specifická incidence byla ve věkové skupině 0letých: 783,3/100 000; ve skupině 1–4 let: 617,2/100 000 a skupině 5–9 let: 153,2/100 000 (graf 2). Hospitalizováno bylo celkem 77,8 % všech hlášených RVGE; nejvyšší podíl hospitalizovaných (>80 %) byl zaznamenán ve věkové skupině 1–4 roky, 65–69 let, 70–74 let a 75–79 let; naopak nejmenší podíl hospitalizovaných byl zaznamenán ve věkových skupinách 40–44 let (49,7 %), 35–39 let (53,0 %) a 45–49 let (55,6 %) (graf 3). V rámci surveillance systému bylo ve sledovaných letech zaznamenáno 99,8 % manifestních onemocnění (0,2 % asymptomatických). Příznaky a komplikace byly v EpiDatu sledovány pouze v letech 2016 a 2017; zvracení se vyskytlo u 66,5 % případu, profuzní průjem u 62,0 %, křeče v břiše u 44,8 %, hemolytická anémie u 7 osob (0,2 %), akutní nefropatie u 5 osob (0,1 %) a trombocytopenie u 1 osoby (0,03 %). Ve sledovaném období bylo zaznamenáno celkem 28 úmrtí v souvislosti s RVGE; 5 u osob mladších pěti let a 18 u osob starších 75 let. Z těchto případů byla RVGE jako přímá příčina úmrtí uvedena u tří osob; u dvou chlapců ve věku 1 a 2 roky a ženy ve věku 83 let. U ostatních zemřelých byl za přímou příčinu úmrtí označen jiný stav, například sepse, horečka neznámého původu, respirační selhání aj. V rámci epidemického výskytu bylo zaznamenáno 6,3 % případů a importováno bylo pouze 0,4 % případů. Sezonně nejvyšší výskyt byl v celém sledovaném období pozorován v měsících únor až květen.

V roce 2018 byla nejvyšší průměrná roční incidence RVGE zaznamenána v krajích Jihomoravském (74,5/100 000 obyvatel), Vysočina (73,1/100 000), Karlovarském (61,6/100 000) a Zlínském (60,2/100 000). Naopak nejnižší incidence byla zaznamenána v hlavním městě Praha (31,3/100 000) a v Ústeckém kraji (34,5/100 000) (obr. 1). Nejvyšší průměrná věkově specifická inci-



Obr 1 *Průměrná roční incidence rotavirových gastroenteritid v České republice v letech 2008–2017 a 2018 podle krajů, EpiDat, ISIN*



	0	1 - 4	5 - 9	10 - 14	15 - 19	20 - 24	25 - 34	35 - 44	45 - 54	55 - 64	65 - 74	75+
prům. incidence v obd. 2008-2017	783,3	617,2	153,2	34,3	18,4	9	9,8	6,2	5,6	9,7	16,4	53,6
incidence v roce 2018	726,7	514,6	116,6	35,6	13,8	9,5	8	5,9	4,6	10,3	18,7	49

Graf 2 *Průměrná věkově specifická incidence rotavirových gastroenteritid v ČR v letech 2008–2017 a v roce 2018, podle věkových skupin, EpiDat, ISIN*

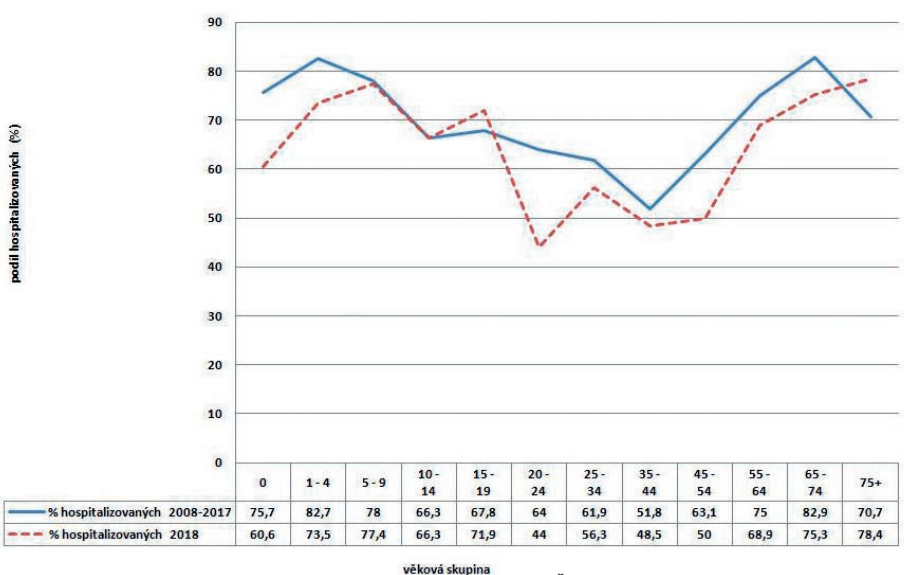
dence byla zjištěna ve věkové skupině 0letých: 726,7/100 00; ve skupině 1–4 let: 514,6/100 000 a skupině 5–9 let: 116,6/ /100 000 (graf 2). Hospitalizováno bylo 70,5 % případu RVGE, přes 80 % bylo zaznamenáno ve věkové skupině 75–79 let (graf 3). Byla zaznamenána celkem 3 úmrtí (jedno úmrtí u kojence ve věku 8 měsíců a dvě u osob ve věku 43 a 89 let), u žádného však nebyla jako přímá příčina úmrtí uvedena RVGE. V rámci epidemického výskytu bylo zaznamenáno 163 případů (3,2 %) a importováno bylo 28 případů (0,5 %). Sezonně nejvíce případů bylo vykázáno v měsících duben až květen.

Podle záznamů o očkování v EpiDatu v období 2012–2017 byl z celkového počtu 35 404 nemocných s RVGE údaj o očkování dostupný u 33 072 osob a z nich 396 (1,2 %) bylo očkovaných a 32 676 (98,8 %) nebylo očkováno. U 6,6 % nemocných (n = 2 332) nebyl údaj o očkování uveden. Podle věkových skupin se podíl očkovaných a neočkovaných jedinců nelišil. V souboru očkovaných nemocných s RVGE 309 bylo očkováno vakcínou Rotarix a 62 vakcínou RotaTeq; hospitalizováno bylo 230 očkovaných osob (58,1 %), nikdo nezemřel. V souboru neočkovaných osob s RVGE bylo hospitalizováno 25 681 (79 %) osob, zemřelo 18 lidí a jako příčina úmrtí byla uvedena přímo rotavirová gastroenteritida ve dvou případech. V souboru pacientů s RVGE, kde údaj o očkování chyběl, bylo hospitalizováno 1 719 (74 %) osob a zemřel 1 člověk (jako příčina úmrtí nebyla uvedena RVGE). Podíl hospitalizací byl ve skupině očkovaných jedinců statisticky významně nižší než ve skupině neočkovaných osob s RVGE (RR 0,73, CI 0,68–0,8, p<0,0001).

Diskuse a závěr

Celosvětově RVGE zůstávají jednou z nejčastějších příčin těžkých průjmových onemocnění u dětí mladších 5 let (4) a to i přes předpokládanou vysokou podhlášenost u RVGE s mírnějším průběhem a u nehospitalizovaných jedinců (2, 3). V ČR jsou RVGE nejvýznamnějšími virovými nákazami alimentárního původu, přičemž zaznamenáváme oscilující trend. V roce 2015 jsme zaznamenali výrazně zvýšený výskyt případů (oproti některým rokům až dvojnásobně), přičemž důvody těchto extrémně vysokých počtů onemocnění RVGE v roce 2015 nejsou známé. Je pravděpodobné, že se na sezonním výskytu RVGE podílejí lokální klimatické podmínky, jako jsou průměrné denní zimní a jarní teploty, relativní vlhkost vzduchu, počet srážek a množství slunečního záření (35). Kvantitativní korelace sezonního výskytu RVGE a meteorologických vlivů dosud nebyla zevrubně zkoumána (36). V ČR zaznamenáváme dlouhodobě sezonně nejvyšší incidenci RVGE v měsících únor až květen, podobně jako jinde v Evropě (37). Podle krajů byla nejvyšší průměrná roční incidence zaznamenána v krajích Zlínském, Jihomoravském, Plzeňském a Vysočina. Tato geografická distribuce s vyšší incidencí v jižních oblastech ČR (graf 2) rovněž nemá zcela jasné vysvětlení; na zvýšeném výskytu se mohly podílet lokální epidemie či zvýšené nozokomiální nákazy v některých zdravotnických zařízeních a opět bychom mohli spekulovat o průměrných, zejména „jarních" denních teplotách. Údaje o výskytu nozokomiálních RVGE bohužel nejsou v systému pro hlášení infekčních onemocnění dostupné, proto z naší analýzy nemůžeme ani odhadnout, jaké procento těchto nákaz vzniklo až v souvislosti s návštěvou zdravotnického zařízení. Rok 2015, kdy jsme zaznamenali výrazně zvýšený výskyt RVGE, se na celkové geografické distribuci také významně podílel; v roce 2015 byla nejvyšší incidence RVGE zaznamenána v krajích Jihočeském (129,0/100 000), Vysočina (121,7/100 00), Pardubickém (118,7/100 000), Zlínském (109,9/100 000) a Plzeňském (109,8/ /100 000).

V systému pro hlášení infekčních nemocí ČR byly ve sledovaném období let 2008–2018 hlášeny zejména případy hospitalizovaných



	0	1 - 4	5 - 9	10 - 14	15 - 19	20 - 24	25 - 34	35 - 44	45 - 54	55 - 64	65 - 74	75+
% hospitalizovaných 2008-2017	75,7	82,7	78	66,3	67,8	64	61,9	51,8	63,1	75	82,9	70,7
% hospitalizovaných 2018	60,6	73,5	77,4	66,3	71,9	44	56,3	48,5	50	68,9	75,3	78,4

Graf 3 *Podíl hospitalizovaných osob pro rotavirovou gastroenteritidu v ČR v letech 2008–2018, podle věkových skupin, EpiDat, ISIN*

jedinců s RVGE anebo jinými komplikacemi onemocnění. Podíl hospitalizovaných k celkovému počtu hlášených případů RVGE byl pro období 2008–2017 a 2018 77,8 %, respektive 70,5 % a u dětí v prvním roce života 75,7 %, respektive 60,6 %. Zaznamenali jsme podstatně vyšší podíl hospitalizovaných jedinců mezi hlášenými případy RVGE, než je popisováno v odborné literatuře; např. ve srovnání s výsledky studie REVEAL (23), která udává u dětí ve věku 6–23 měsíců podíl hospitalizovaných pro RVGE 36 %. Reálně lze proto předpokládat podstatně vyšší incidenci RVGE v ČR, než je hlášena. Věkově specifická incidence RVGE je v ČR nejvyšší u kojenců, následovaná věkovými skupinami 1–4letých a 5–9letých. Mírně zvýšený výskyt pozorujeme také u lidí starších 80 let. Příznaky onemocnění a jeho komplikace jsou v ČR v systému pro hlášení infekčních onemocnění dostupné pouze od roku 2016. Z naší analýzy pro období 2016–2017 vyplývá, že nejčastějšími příznaky RVGE jsou v ČR: zvracení u 66,5 % případů, profuzní průjem (62,0 %) a křeče v břiše (44,8 %). Z komplikací popisovaných v odborné světové literatuře (afebrilní křeče, křeče u novorozenců, encefalitida, meningitida, nekrotizující enterokolitida (10–12) nebyla v našem hlásícím systému popsána žádná. Oproti tomu byly v systému zaznamenány velmi neobvyklé „komplikace“, jako jsou hemolytická anémie (0,2 %), akutní nefropatie (0,1 %) a trombocytopenie (0,03 %). Systém pro hlášení infekčních onemocnění v ČR není primárně určen k vykazování úmrtnosti a zadání těchto informací v rámci epidemiologických surveillance systémů není kompletní. Přesto jsme dostupná data vyhodnotili; ve sledovaném období let 2008–2018 bylo zaznamenáno celkem 31 úmrtí v souvislosti s RVGE; z těchto případů byla RVGE jako přímá příčina úmrtí uvedena u tří osob.

Očkování proti RVGE je v Evropě dostupné od roku 2006 a Světová zdravotnická organizace (SZO) doporučila, aby očkování proti RVGE bylo od roku 2009 součástí národního očkovacího programu každé země. SZO také zařadila očkování proti rotavirovým onemocněním mezi své priority v globálním očkovacím plánu do roku 2020. V Evropě vakcinační programy proti RVGE snížily ambulantní návštěvy a hospitalizace z důvodu akutní gastroenteritidy o 60–90 % (24). Toto zjištění je naprosto v souladu s výsledky naší analýzy, kdy podíl hospitalizací byl ve skupině očkovaných jedinců statisticky významně nižší než ve skupině neočkovaných osob s RVGE (RR 0,73, CI 0,68–0,8, p<0,0001), úmrtí mezi případy RVGE u očkovaných osob nebylo zaznamenáno žádné. Účinnost vakcín v běžné populaci dosahuje 70–90 %. Protektivní imunitní odpovědi nemusí být dosaženo u všech očkovaných osob. Očkování má zejména chránit proti středně těžkým až těžkým průběhům rotavirových gastroenteritid. V České republice sice očkování proti RVGE patří mezi doporučená očkování od roku 2014, avšak toto očkování není součástí pravidelného očkování dětí a není hrazeno ze zdravotního pojištění, jako tomu je v moderních a vyspělých zemích. V ČR dosud neexistuje registr očkovaných jedinců, tudíž je velmi obtížné zjistit reálnou proočkovanost. Poslední dostupné odhady z roku 2010 hovořily o 5% proočkovanosti proti rotavirovým gastroenteritidám (stanoveno na základě počtu prodaných vakcín) (9). Abychom docílili snížení počtu hospitalizací pro RVGE, bylo by vhodné proočkovanost co nejvíce zvýšit. V některých zemích EU dosahuje proočkovanost i více než 90 %. V současnosti pouze 13 zemí Evropské unie, včetně ČR, má jednotná doporučení pro očkování proti RVGE a zároveň plný nebo alespoň částečný systém hrazení tohoto očkování (4). Přesto vakcinační programy proti RVGE v Evropě snížily ambulantní návštěvy a hospitalizace z důvodu akutní gastroenteritidy o 60–90 %. Starší děti a dospělé osoby mohou být nepřímo chráněny nižší mírou šíření onemocnění při vysoké proočkovanosti. Nedokončené základní schéma očkování je rizikovým faktorem pro selhání vakcíny (24).

Zařazení očkování proti RVGE do národního imunizačního programu v ČR a zavedení plné úhrady očkování ze zdravotního pojištění v rámci novelizace zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, bylo v roce 2019 navrženo Českou vakcinologickou společností Národní imunizační komisi a Ministerstvu zdravotnictví ČR jako účinné a nákladově efektivní.

V rámci nespecifické prevence proti RVGE je nutné dodržování základních pravidel osobní hygieny; časté mytí rukou mýdlem pod tekoucí vodou, vždy před jídlem, dezinfekce rukou virucidními (alkoholovými) roztoky, pravidelná dezinfekce pracovních ploch. Vhodné je zamezení kontaktu s nemocnou osobou, která může vylučovat viry stolicí i déle než 10 dní po ukončení průjmu. Osoby s imunodeficitem a těhotné ženy by se měly vyvarovat také kontaktu se stolicí očkovaných dětí po dobu minimálně 14 dnů, například v podobě manipulace s použitými plenami očkovaných dětí, protože i vakcinální virus se může u některých očkovaných vylučovat stolicí. Vrchol vylučování nastává během 7 dní po podání (častěji první dávky) vakcíny. Přenos na osoby v kontaktu je možný, ale málo častý a nevede ke klinickým příznakům. Osoby pečující o nedávno očkované děti by měly dodržovat přísnou hygienu zejména při manipulaci s exkrety, včetně plen.

Rotaviry jsou nadále nejzávažnější a nejčastější příčinou průjmů u dětí do 5 let věku. I přes důsledná hygienická opatření se s rotavirovou infekcí setká 95 % dětí mladších 5 let (2). Podle Global Burden of Disease Study (z roku 2016) na RVGE ročně na světě zemře 128 515 dětí mladších 5 let (95 % UI 105 138 – 155 133) a celkem 228 047 lidí bez ohledu na věk (95 % UI 183 526 – 292 737) (38). Očkování zůstává nejúčinnějším a ekonomicky nejvýhodnějším způsobem prevence RVGE (26).

Závěr k vakcinační strategii v ČR (33)

Očkování orální rotavirovou vakcínou je doporučeno všem zdravým kojencům v ČR. K očkování je možné použít některou z dostupných vakcín bez preference kterékoli z nich. Je doporučeno zahájit očkování co nejdříve od 6 týdnů věku tak, aby byla zajištěna časná ochrana ještě dříve, než by mohlo dojít k výskytu první přirozené rotavirové infekce, a zároveň se minimalizoval možný výskyt intususcepcí při aplikaci v pozdějším věku. Před aplikací první dávky vakcíny není indikováno žádné vyšetření na vrozený deficit imunity. Jedná se o vzácná onemocnění a případné vyšetření imunity se tak týká pouze dětí, u kterých je na základě anamnézy nebo klinického stavu vážné podezření na tato onemocnění.

Vzhledem k vyššímu riziku RVGE spojených s hospitalizací u předčasně narozených dětí se doporučuje očkování všech těchto dětí. Očkování předčasně narozených dětí s gestačním věkem minimálně dokončených 25, resp. 27 týdnů (podle použité vakcíny), lze zahájit podle chronologického věku, bez korekce, co nejdříve od 6 týdnů věku. Toto doporučení se týká dětí v klinicky stabilizovaném stavu, jsou-li propuštěny z nemocniční péče.

Pro možnost vylučování vakcinálního viru stolicí není očkování doporučeno dětem, které po očkování zůstávají hospitalizovány na neonatálních jednotkách intenzivní péče.

U dětí s prodělanou RVGE před dokončením kompletního schématu očkování by se mělo očkování dokončit. Prodělaná RVGE vyvolává pouze částečnou imunitu a nemusí zabránit vzniku následných rotavirových infekcí.

Regurgitace, zvracení, vyplivnutí během očkování nebo po něm není důvodem opakovaného podání další dávky vakcíny. Očkování se dokončí podáním zbývajících dávek v souladu s očkovacím schématem.

Vakcíny od jednotlivých výrobců by se neměly zaměňovat. Simultánní aplikace s ostatními vakcínami národního imunizačního programu je možná.

Děti žijící ve společné domácnosti s osobami se závažným imunodeficitem nebo těhotnými ženami mohou být očkovány. Vakcinální virus se může u některých očkovaných dětí vylučovat stolicí s maximem 7 dnů po očkování, častěji po první dávce vakcíny. Přenos na osoby v kontaktu je možný, ale málo častý a nevede ke klinickým příznakům. Osoby s imunodeficitem a těhotné ženy by se přesto měly vyvarovat kontaktu se stolicí a použitými plenami očkovaných dětí po dobu minimálně 14 dnů, zejména po první dávce.

Literatura:

1. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, et al. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. The Lancet infectious diseases. 2012;12(2):136–41.
2. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, Control CfD, Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases: US Department of Health & Human Services, Centers for Disease Control 2015.
3. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. Emerging infectious diseases 2003;9(5):565.
4. Poelaert D, Pereira P, Gardner R, et al. A review of recommendations for rotavirus vaccination in Europe: Arguments for change. Vaccine 2018.
5. Bernstein DI. Rotavirus overview. The Pediatric infectious disease journal. 2009;28(3):S50–S3.
6. Beneš J. Infekční lékařství: Galén 2009.
7. Vesikari T, Sarkkinen HK, Mäki M. Quantitative aspects of rotavirus excretion in childhood diarrhoea. Acta Pediatrica 1981;70(5):717–721.
8. Giaquinto C, Van Damme P, Huet F, et al. Costs of community-acquired pediatric rotavirus gastroenteritis in 7 European countries: the REVEAL Study. The Journal of infectious diseases. 2007;195(Supplement 1):S36-S44.
9. Parez N, Giaquinto C, Du Roure C, et al. Rotavirus vaccination in Europe: drivers and barriers. The Lancet Infectious Diseases 2014;14(5):416–425.
10. Yeom JS, Park JS, Kim Y-S, et al. Neonatal seizures and white matter injury: Role of rotavirus infection and probiotics. Brain and Development 2019;41(1):19–28.
11. Johansen K, Hedlund K-O, Zweygberg-Wirgart B, Bennet R. Complications attributable to rotavirus-induced diarrhoea in a Swedish paediatric population: report from an 11-year surveillance. Scandinavian journal of infectious diseases 2008;40(11-12):958–964.
12. Kang B, Kim DH, Hong YJ, et al. Comparison between febrile and afebrile seizures associated with mild rotavirus gastroenteritis. Seizure 2013;22(7):560–564.
13. Velázquez FR. Protective effects of natural rotavirus infection. The Pediatric infectious disease journal 2009;28(3):S54–S56.
14. Dennehy PH. Rotavirus vaccines: an overview. Clinical microbiology reviews. 2008;21(1):198–208.
15. Ray PG, Kelkar SD, Walimbe AM, et al. Rotavirus immunoglobulin levels among Indian mothers of two socio economic groups and occurrence of rotavirus infections among their infants up to six months. Journal of medical virology 2007;79(3):341–349.
16. Bishop RF, Barnes GL, Cipriani E, Lund JS. Clinical immunity after neonatal rotavirus infection: a prospective longitudinal study in young children. New England Journal of Medicine 1983;309(2):72–76.
17. Desselberger U. Rotaviruses. Virus research 2014;190:75–96.
18. Zhang B, Chassaing B, Shi Z, et al. Prevention and cure of rotavirus infection via TLR5/NLRC4-mediated production of IL-22 and IL-18. Science 2014;346(6211):861–865.
19. Anderson EJ, Weber SG. Rotavirus infection in adults. The Lancet infectious diseases 2004;4(2):91–99.
20. O'ryan M. The ever-changing landscape of rotavirus serotypes. The Pediatric infectious disease journal 2009;28(3):S60–S62.
21. Esona MD, Gautam R. Rotavirus. Clinics in laboratory medicine 2015;35(2):363–391.
22. Malá M, Trnková M, Musil V, et al. Rotaviry a další původci gastroenteritid u pacientů hospitalizovaných na Klinice dětských infekčních nemocí Fakultní nemocnice Brno v letech 2015 a 2016. Czecho-Slovak Pediatrics/Cesko-Slovenska Pediatrie 2017;72(7).
23. Giaquinto C, Van Damme P, Huet F, et al. Clinical consequences of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004-2005: the REVEAL study. The Journal of infectious diseases. 2007;195(Supplement 1):S26–S35.
24. de Hoog ML, Vesikari T, Giaquinto C, et al. Report of the 5th European expert meeting on rotavirus vaccination (EEROVAC). Taylor & Francis; 2018.
25. Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in US infants. New England Journal of Medicine 2014;370(6):503–512.
26. Steele AD, Victor JC, Carey ME, et al. Experiences with rotavirus vaccines: can we improve rotavirus vaccine impact in developing countries? Human Vaccines & Immunotherapeutics 2019:1–13.
27. Soares Weiser K, MacLehose H, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. Cochrane database of systematic reviews 2012(11).
28. Karafillakis E, Hassounah S, Atchison C. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006–2014. Vaccine 2015;33(18):2097–2107.
29. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: executive summary. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2008;46(5):619–621.
30. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases consensus recommendations for rotavirus vaccination in Europe: update 2014. The Pediatric infectious disease journal 2015;34(6):635–643.
31. World Health Organization. Rotavirus vaccines: an update. Weekly epidemiological record 2009;84(51/52):533–537.
32. World Health Organization. Immunization coverage fact sheet 2017 [Available from: https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage.
33. Česká vakcinologická společnost ČLS JEP. Doporučení pro očkování proti rotavirovým infekcím v České republice 2014 [Available from: http://www.mzcr.cz/dokumenty/doporuceni-pro-ockovani-proti-rotavirovym-infekcim-v-ceske-republice_8892_1985_5.html.
34. Dongen J. Safety and tolerability of human rotavirus valine in extremely preterm infants. Oral presenation. ESPID Conference; 9. May 2019; Ljubljana2019.
35. Hervás D, Hervás-Masip J, Rosell A, et al. Are hospitalizations for rotavirus gastroenteritis associated with meteorologic factors? European journal of clinical microbiology & infectious diseases 2014;33(9):1547–1553.
36. Sumi A, Rajendran K, Ramamurthy T, et al. Effect of temperature, relative humidity and rainfall on rotavirus infections in Kolkata, India. Epidemiology & Infection. 2013;141(8):1652–1661.
37. Ogilvie I, Khoury H, Goetghebeur MM, et al. Burden of community-acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: a scoping review. BMC infectious diseases 2012;12(1):62.
38. Troeger C, Blacker BF, Khalil IA, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet Infectious Diseases 2018;18(11):1211–1228.

Korespondující autor:
MUDr. Michaela Špačková
Oddělení epidemiologie infekčních nemocí, CEM
Státní zdravotní ústav
Šrobárova 49/48, 100 00 Praha
tel. +420 267 082 226
e–mail: michaela.spackova@szu.cz

Základní principy vakcinace dospělých pacientů po transplantaci hematopoetických buněk

Basic principles of vaccination of adult patients after hematopoietic cell transplantation

MUDr. Pavel Kosina, Ph.D.[1], MUDr. Jana Haltmar[1], MUDr. Věra Pellantová, Ph.D.[1], MUDr. Šárka Rumlarová[1], doc. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.[2]

[1]Klinika infekčních nemocí, Centrum očkování a cestovní medicíny, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice v Hradci Králové

IV. interní hematologická klinika, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice v Hradci Králové

Souhrn:

Pacienti po transplantaci hematopoetických buněk (HCT) jsou ve zvýšené míře ohroženi infekčními onemocněními a/nebo jejich závažnějšími průběhy ve srovnání s běžnou populací. Doporučení očkování u transplantovaných zohledňují nejen riziko a závažnost infekcí, ale i předpoklad účinnosti, resp. neúčinnosti vakcinace a možné vedlejší účinky očkování. Imunitní odpověď na očkování zhoršuje případná chronická GvHD (reakce štěpu proti hostiteli), protože je spojena s prolongovaným imunodeficitem, ale podle současných poznatků vakcinace přítomnou GvHD nezhoršuje. Atenuované živé vakcíny mají teoretický potenciál u imunosuprimovaných jedinců vyvolat generalizované onemocnění. Očkování inaktivovanými vakcínami se zahajuje nejčastěji v odstupu šesti měsíců od transplantace. Očkování živými atenuovanými vakcínami se konsenzuálně zahajuje v odstupu 24 měsíců od transplantace při absenci GvHD, nepřítomnosti klinických nebo laboratorních známek přetrvávajícího deficitu buněčné imunity a dostatečného odstupu od ukončení imunosupresivní léčby. Imunokompetentní osoby žijící ve společné domácnosti s pacientem po HCT by měly být očkovány mj. proti chřipce, zarděnkám, spalničkám, příušnicím a varicele, resp. pásovému oparu. Vzájemná informovanost lékařů zajišťujících očkování a lékařů transplantačních center optimalizuje péči o tuto vysoce rizikovou skupinu pacientů.

Klíčová slova: transplantace, riziko infekce, vakcinace, inaktivované vakcíny, živé atenuované vakcíny, GvHD, imunitní odpověď

Summary:

Haematopoietic cell transplant (HCT) patients are at increased risk of infectious diseases and / or more severe progression compared to the general population. The recommendations of vaccination in transplants consider not only the risk and severity of infections, but also the estimated efficacy or inefficacy and possible side effects of the vaccination. Any chronic GvHD exacerbates the immune response to vaccination because it is associated with prolonged immunodeficiency, but according to current knowledge, vaccination does not worsen GvHD (graft versus host disease) if present. Attenuated live vaccines have the theoretical potential to induce generalized disease in immunosuppressed individuals. Vaccination with inactivated vaccines is most often initiated six months after the transplantation. There is consensus to initiate vaccination with live attenuated vaccines 24 months after the transplantation, in case there is no GvHD, no clinical or laboratory evidence of persistent cellular immunity deficiency and long enough interval since discontinuation of immunosuppressive therapy. Immunocompetent persons living in a household with an HCT patient should be vaccinated, inter alia, against influenza, rubella, measles, mumps and varicella, respectively shingles. Collaboration and exchange of information between the vaccination and transplant centre physicians optimizes care for this high-risk group.

Key words:transplantation, risk of infection, vaccination, inactivated vaccines, live attenuated vaccines, GvHD, immune response

Vakcinologie 2019;13(2): 57–61

Úvod do problematiky

Transplantace hematopoetických buněk je léčebná modalita, jejíž indikace se v posledních letech významně rozšiřují. Využívá se v léčbě maligních hematologických onemocnění, myeloproliferativních chorob, vrozených imunodeficitů (alogenní HCT), ale také k zlepšení výsledku léčby solidních tumorů a autoimunitních onemocnění (autologní HCT). Pacienti po transplantaci hematopoetických buněk (HCT) jsou ve zvýšené míře ohroženi infekčními onemocněními a/nebo jejich závažnějšími průběhy ve srovnání s běžnou populací. Toto riziko je odvozeno od různě vysokého stupně imunosuprese spojeného s útlumem humorální i buňkami zprostředkované imunitní odpovědi. Obnova imunitního systému u příjemců HCT je různě rychlá a závisí v neposlední řadě na typu transplantace (alogenní vs. autologní) a způsobu zisku štěpu. Délka a závažnost útlumu je ovlivněna především náhradou dárcovských krvetvorných buněk a intenzitou reakce štěpu proti hostiteli (GvHD)

u alogenní transplantace, a rozsahem pre- a post-transplantační imunosupresivní léčby u alogenní i autologní transplantace (1). Společným rysem postransplantačního období je početní i funkční insuficience T a B lymfocytů s jejich postupným obnovováním.

V I. fázi po HCT prodělávají pacienti období hluboké pancytopenie, které je provázeno těžkým poškozením sliznic (po předcházejícím myeloablativním přípravném režimu), a jsou tak ohroženi hematogenním rozsevem bakteriálních patogenů především z GIT, kandidovou či aspergilovou infekcí. Dochází také k reaktivaci HSV. Toto období trvá cca 2–6 týdnů v závislosti na druhu štěpu a použitém přípravném režimu. U nemyeloablativních režimů je riziko febrilní neutropenie výrazně nižší. V II. fázi po HCT (po přihojení štěpu), obvykle 30–100 dní po HCT, je riziko infekce dané především poškozením buněčné imunity. Významnou roli zde sehrává rozsah GvHD a případná imunosupresivní léčba použitá k jeho ovlivnění. Dominantními patogeny v tomto období jsou herpetické viry, především CMV, *Pneumocystis carinii* a *Aspergillus*. V III. fázi (>100 dní po HCT) jsou příjemci ohroženi zejména CMV, VZV a infekcí opouzdřenými bakteriemi (Str. pneumoniae). Hlavními faktory, které určují infekční riziko v tomto období, jsou závažnost GvHD a imunosupresivní léčba (2).

Po úvodním období přechodné pancytopenie se během několika týdnů po HCT postupně obnovují všechny krvetvorné řady, ale obnova lymfocytů je prolongovaná. Opětovné obnovení imunokompetence trvá měsíce a u některých pacientů je deficit imunity patrný i několik let po HCT. Jako první se objeví NK buňky (a také neutrofily a monocyty) následované CD8+ T lymfocyty, které často dosahují supranormálních hodnot v období 2–8 měsíců po HCT. Jako další se obnovují B lymfocyty a nakonec CD4+ T lymfocyty.

Regenerace lymfocytů probíhá dvěma způsoby. Lymfocyty se jednak vyvíjejí ontogeneticky z progenitorových buněk kostní dřeně, čímž vytvářejí naivní imunitní systém, podobně jako u novorozence. Výhradně touto cestou se obnovují NK buňky. V případě B lymfocytů vznikají tímto způsobem primitivní B buňky. Lymfopoéza B buněk je však vázána na specializované mikroprostředí kostní dřeně, které je extrémně citlivé na poškození přípravným režimem, toxický vliv GvHD a jeho léčby. Pacienti, kteří prodělají epizodu GvHD, tak mají dlouhodobě významně sníženou rekonstituci B buněk. Obnova paměťových B buněk je vázaná na expozici patogenům z prostředí či vakcinaci, navíc vyžaduje souhru s CD4+ T lymfocyty. Celý tento proces trvá minimálně 1 rok po HCT. Plazmatické buňky přežívají velmi dlouho a jsou relativně rezistentní k radio/chemoterapii, tj. mohou přežít i přípravný režim před HCT. Mohou tedy být zdrojem cirkulujících IgG protilátek, které ale nejsou samy o sobě schopné po HCT zajišťovat humorální imunitu. Regenerace T lymfocytů probíhá především na thymu nezávislou cestou formou periferní expanze zralých T lymfocytů obsažených ve štěpu. Dochází k množení hlavně CD8+ T lymfocytů, daleko méně CD4+, což vede dlouhodobě k sníženému poměru CD4/CD8 buněk. K podstatně rychlejšímu vzestupu počtu CD4+ buněk dojde při obnově na thymu závislou cestou. Mikroprostředí thymu je ale velmi citlivé na poškození věkem, léčbou a GvHD, proto mnoho dospělých pacientů má po HCT jen minimální nebo žádnou na thymu závislou regeneraci T buněk (3).

Celosvětovým nárůstem počtu transplantací došlo k významnému posunu ve vnímání rizika infekčních chorob u pacientů, kteří paradoxně časné období po transplantaci zvládli, ale v několikaměsíčním odstupu od transplantace prodělali těžké infekty. Pacienti po HCT jsou ve vysokém riziku akvizice respiračních infekcí (pneumokokových, hemofilových, chřipky), nebo jim hrozí těžký až fatální průběh infekce (generalizovaný herpes zoster, chřipka). Riziko invazivní pneumokokové infekce u pacientů po allogenní HCT se pohybuje dle různých prací okolo 8,23/100 tis., v případě chronické GvHD dokonce 20,8/100 tis. (4). Opakovaně jsou dokumentovány fatální případy chřipky A i B u transplantovaných pacientů (5, 6).

Současně s opětovným vzestupem některých infekčních chorob (pertuse, záškrt, spalničky) a vývojem nových očkovacích látek vyvstala naléhavá potřeba optimalizace vakcinace.

Její realizace prošla téměř dvacetiletým vývojem. První vlaštovkou bylo doporučení CDC v roce 2000, resp. EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) v roce 2005, ale uceleným odborným článkem zaměřeným na vakcinaci této skupiny pacientů byla teprve práce Ljungmana a spol. v roce 2009 (7).

Ljugmanova práce se současně stala základem pro vznik mezinárodně uznávaného postupu, který akceptovaly odborné společnosti v zámoří (American Society for Blood and Marrow Transplantation – ASBMT, Infectious Diseases Society of America – IDSA, Centers for Disease Control and Prevention – CDC) i v Evropě (ESBMT) a který byl publikován také v roce 2009 (8).

V předchozích doporučeních nebyly mj. jednoznačně stanoveny intervaly mezi jednotlivými očkováními ani počet dávek vakcíny. Jedním z hlavních rysů výše uvedeného doporučeného postupu z roku 2009 bylo zkrácení časového odstupu od transplantace u některých druhů očkovacích látek a stanovení přesnějších intervalů a schémat vakcinace tak, aby se snížila incidence, resp. závažnost infekčních onemocnění u pacientů v posttransplantačním období. Již tehdy bylo zřejmé, že univerzální schémata budou mít určitou míru nepřesnosti s ohledem na různý věk pacientů, zcela odlišné základní diagnózy a způsoby transplantace. Obtížná se ukázala i snaha o statistickou verifikaci zvýšených infekčních rizik a zhodnocení reálné efektivity vakcín u této heterogenní skupiny pacientů. V dalších letech došlo díky dostupnosti nových očkovacích látek (vícevalentní konjugované pneumokokové a meningokokové vakcíny, pertussové vakcíny pro dospělé, vakcíny proti lidskému papillomaviru, proti pásovému oparu…) k postupným modifikacím a odlišnostem očkovacích schémat. V roce 2013 vydala IDSA komplexní doporučený postup vakcinace pacientů s poruchami imunity, kde je detailně rozebrána i problematika transplantace hematopoetických buněk (9). Tento postup se stal základem pro evropská, resp. i jiná národní doporučení (např. Austrálie) a v různých modifikacích je využíván do současnosti. Všechna tato doporučení mají společné to, že vycházejí ze zkušeností s očkováním zdravých osob a z výsledků malých studií; dosud nebylo dostatečné množství informací, aby bylo možno vypracovat „evidence based guidelines“.

Vakcinační strategie po transplantaci v neposlední řadě zahrnují tzv. cocoon strategii: očkování rodinných kontaktů a zdravotnického personálu jako další opatření k prevenci infekčních chorob u transplantovaného (varicela, chřipka, zarděnky, spalničky, příušnice, pertuse). Současně je opakovaně v literatuře diskutována možnost, resp. vhodnost tzv. pretransplantační („pretransplant“) a dárcovské („donor“) vakcinace. Z mnoha objektivních důvodů a překážek spojených s těmito přístupy

zatím nedošlo k jejich většímu rozšíření, proto nejsou v článku více rozebírány.

Pozn.: V případě pretransplantační vakcinace je kladen důraz na řádné očkování za základě věku a specifických indikací, resp. kontraindikací včetně zajištění imunity proti viru varicela-zoster, je-li to možné.

Základní principy vakcinace

V mnoha studiích bylo prokázáno, že příjemci HCT ztrácejí protektivní imunitu, které dosáhli očkováním v dětství, a mělo by na ně být nahlíženo jako na zcela neočkované (10). Přestože obnova imunitního systému u příjemců HCT je různě rychlá a závisí, jak bylo výše uvedeno, i na typu transplantace (alogenní vs. autologní), pro účely zjednodušení bylo doporučeno jednotné očkovací schéma pro všechny příjemce HCT, dokud nebudou k dispozici další data. V současné době lze konstatovat, že vakcinační schémata pro alogenní transplantace jsou bez zásadních odlišností napříč jednotlivými státy akceptována. K pacientům po autologní transplantaci je přistupováno velmi variabilně a míra jejich proočkovanosti zůstává nízká (11).

Vlastní doporučení očkování u transplantovaných zohledňují nejen riziko a závažnost infekcí, ale i předpoklad účinnosti, resp. neúčinnosti vakcinace a možné vedlejší účinky očkování. Již dlouhou dobu je známo, že rizika očkování pro pacienty po HCT nejsou nijak zvýšená u neživých vakcín. Příjemci HCT, podobně jako děti <2 roky, odpovídají velmi špatně na čisté polysacharidové antigeny. Lépe a časněji vyvolá odpověď očkování bílkovinným antigenem (toxoidy), nebo polysacharidem konjugovaným na bílkovinný nosič (Hib, PCV, MCV). Imunitní odpověď na očkování zhoršuje případná chronická GvHD, protože je spojena s prolongovaným imunodeficitem, ale podle současných poznatků vakcinace přítomnou GvHD nezhoršuje. Atenuované živé vakcíny mají teoretický potenciál u imunosuprimovaných jedinců vyvolat generalizované onemocnění, a proto je jejich použití u některých vakcín zcela kontraindikované (BCG, OPV, orální tyfová vakcína, atenuovaná zosterová vakcína), nebo výrazně limitované oddálené (příušnice, spalničky, varicela, zarděnky).

Očkování inaktivovanými vakcínami se zahajuje nejčastěji v odstupu šesti měsíců od transplantace, přestože některé publikované práce a doporučení poukazují na dobrou imunitní odpověď na vakcíny již v odstupu 3 měsíců (12). Důraz je kladen na očkování proti pneumokokovým a hemofilovým infekcím konjugovanou vakcínou v třídávkovém schématu – nejčastěji doporučovaný odstup mezi dávkami činí 1–2 měsíce. U pneumokokové vakcíny, na rozdíl od hemofilové vakcíny, je doporučeno přeočkování 4. dávkou za 12 měsíců po primární sérii. Tato indikace, resp. schéma se nově objevila i v Souhrnu údajů o přípravku – SPC (13).

V některých státech je při nepřítomnosti GvHD pro přeočkování preferována pneumokoková polysacharidová 23valentní vakcína (9). V České republice je vakcína Pneumovax) t. č. nedostupná, resp. velmi omezeně dostupná na tzv. mimořádný dovoz.

Spadá-li více než šestiměsíční interval před začátek chřipkové epidemie, je indikováno očkování proti chřipce jednou dávkou vakcíny. Některá národní doporučení akcentují v prvním roce po transplantaci 2 dávky v měsíčním odstupu, případně i časnější zahájení vakcinace za 4 měsíce – doposud publikovaná data o nízké sérokonverzi ale tuto strategii časné vakcinace většinou nepodporují (14, 15, 16, 17). Živá atenuovaná vakcína proti chřipce je i přes lepší imunogenicitu u této skupině pacientů kontraindikována.

V šestiměsíčním odstupu po HCT lze zahájit i očkování proti přenosné obrně, difterii, tetanu a pertusi. Očkování proti posledním třem uvedeným chorobám se nejčastěji doporučuje kombinovanou inaktivovanou vakcínou v třídávkovém schématu v odstupu 1–2 měsíců. Jednotlivá doporučení se rozcházejí v názorech na možné využití tzv. pediatrických formulí těchto vakcín (DTaP), které obsahují větší množství antigenů a vykazují lepší imunogenicitu v porovnání s dospělými formulemi s redukovaným obsahem antigenů (Tdap). Širší využití DTaP vakcín je dnes ale ve většině zemí limitováno věkově omezenou indikací, uváděnou v SPC, a také absencí oficiálních národních guidelines, která by mj. byla podkladem k úhradě DTaP vakcín u pacientů po HCT. Naopak doporučení IDSA z roku 2013 preferuje spíše DTaP pro primární třídávkovou reimunizaci, přestože FDA stanovila v minulosti hranici použití této vakcíny do dovršení 7 let věku kvůli vyššímu výskytu vedlejších reakcí po očkování nad tuto hranici (9, 18). S narůstající incidencí pertuse nejen v ČR se jeví očkování dospělých pacientů DTaP vakcínou jako opodstatněné i přes chybějící legislativní oporu.

Inaktivovaná vakcína proti poliomyelitidě je doporučována v třídávkovém intervalu v odstupu 1–3 měsíců. Pokud se využívá k základní revakcinaci očkovací látka Tdap, je s výhodou využít její varianty s polio složkou (Tdap-IPV). V zemích, kde je ještě stále využívána orální poliovakcína, je třeba vyvarovat se podání této očkovací látky nejen pacientům po HCT, ale i jejich rodinným příslušníkům a ošetřujícímu zdravotnickému personálu. V ČR se orální polio vakcína nepoužívá a není k dispozici.

Vakcinace proti meningokokovým infekcím je v principu možná také od šestého měsíce po transplantaci. Volba typu vakcíny a eventuálně její upřednostnění před podáním výše uvedených vakcín závisí na mnoha faktorech: aktuální epidemiologická situaci v jednotlivých státech, věku pacienta, důvodu transplantace (těžký deficit komplementu) atd. Doporučuje se za 6–12 měsíců po transplantaci podat dvě dávky konjugované tetravalentní vakcíny proti séroskupinám ACYW v odstupu 2–3 měsíců. Očkování proti meningokokům séroskupiny B se provádí dvěma nebo třemi dávkami podle typu vakcíny.

Očkování proti hepatitidě B je součástí většiny doporučených vakcinačních postupů po HCT. Důvodem je snaha o dosažení obecně vysoké míry proočkovanosti proti hepatitidě B stejně jako v případě celé populace. Jednoznačný důraz na očkování je kladen tam, kde jsou u pacientů detekovány protilátky proti core antigenu (anti Hbc IgG) jako prevence možné reaktivace viru hepatitidy B (1). Očkování se provádí 3 dávkami ve schématu 0,1–2, 6 měsíce, nejdříve za šest až dvanáct měsíců po transplantaci. Odpověď na vakcinaci je v porovnání se zdravou populací nižší, a proto je v tomto případě rutinně doporučována kontrola anti HBs protilátek za 1–2 měsíce po vakcinaci. Při negativitě je indikováno znovu celé třídávkové schéma, případně i schéma zahrnující dvojnásobné množství antigenu (40 µg) stejně jako v případě např. hemodialyzovaných pacientů (19, 20, 21). Suboptimální odpovědi lze předejít posunutím vakcinace do pozdějšího posttransplantačního období, resp. až po ústupu GvHD. Data, která by podporovala využití adjuvované vakcíny proti hepatitidě B, dosud nejsou k dispozici.

Problematika hepatitidy A je u pacientů po HCT ve vyspělých zemích řešena spíše okrajově – vakcinaci lze zahájit po šestém měsíci od transplantace. Vzhledem k velmi dobré imunogenitě vakcíny je využíváno

Tab. 1 Vakcinace pacientů po transplantaci hematopoetických kmenových buněk

Onemocnění	Zahájení	Počet dávek	Interval mezi dávkami
chřipka	za 4–6 měs.	1	před sezonou
pneumokokové infekce	za 6 měs.	3+1	1–2 měs., 4. dávka za 6–12 měs.
hemofilové infekce	za 6–12 měs.	3	1–2 měs.
tetanus, záškrt, pertuse	za 6–12 měs.	3	1–2 měs.
poliomyelitida	za 6–12 měs.	3	1–2 měs. (v kombinaci s diTepe)
hepatitida B	za 6–12 měs.	3	0–1–6 měs.
meningokokové infekce	za 6–12 měs.	dle SPC	dle SPC
MMR	min. za 24 měs.	1 (2)	min. 1 měs.
varicela	min. za 24 měs.	2	min. 1 měs.

stejně schéma jako u zdravé populace a kontrola protilátek, na rozdíl od hepatitidy B, není nutná. Důraz na očkování je obdobně jako u běžné populace kladen na vakcinaci při současně přítomném chronickém jaterním postižení nebo frekventním cestování.

Využití vakcíny proti lidskému papilomaviru (HPV) nebylo v předchozích doporučeních specifikováno. Pro nedostatek údajů o účinnosti vakcíny u HCT pacientů t. č. platí indikace stejné jako u obecné populace, tj. vakcinace osob mezi 9–26 lety. Doporučovaný interval od transplantace je 12 měsíců. Preferenčně jsou doporučovány čtyř- a devítivalentní vakcína vždy ve třídávkovém schématu ve všech indikovaných věkových skupinách (17).

Očkování živými atenuovanými vakcínami se konsenzuálně zahajuje v odstupu 24 měsíců od transplantace při splnění následujících podmínek. Jedná se o vakcinaci, která je z epidemiologického hlediska indikovaná a její absence by mohla vystavit nemocného riziku závažného průběhu choroby. Kromě splnění časového odstupu od transplantace je dále nezbytná absence GvHD, nepřítomnost klinických nebo laboratorních známek přetrvávajícího deficitu buněčné imunity a dostatečný odstup od ukončení imunosupresivní léčby. Mezi nejčastěji používané imunosupresivní léky po HCT patří kortikosteroidy. Za vysoké dávky kortikosteroidů se pro účely vakcinace považuje dávka prednisonu vyšší než 20 mg/den podávaná déle než 14 dní, kdy je nutné očkování živými vakcínami odložit minimálně o jeden měsíc po jejím dokončení (22).

Při léčbě ostatními imunosupresivy (např. cyklosporin, azathioprin, blokátory TNF) je podání živých vakcín kontraindikováno delší dobu. Délka tohoto intervalu se odvíjí od poločasu eliminace konkrétního přípravku. Pro většinu přípravků je konsenzuálně stanoven interval 3 měsíce mezi ukončením léčby a podáním živé vakcíny. Velmi dlouhý odstup při podání živých vakcín je nutný po léčbě rituximabem a leflunomidem (23).

Podání intravenózních imunoglobulinů (IVIG) vyžaduje odklad očkování živými atenuovanými vakcínami 6–11 měsíců od poslední dávky (9).

Obecně až na výjimky není doporučena rutinní kontrola hladiny protilátek před vakcinací, protože ani přítomnost IgG protilátek v posttransplantačním období negarantuje dlouhodobou ochranu – jejich hladina po HCT poměrně rychle klesá (24, 25, 26).

Očkování proti zarděnkám, spalničkám a příušnicím je součástí péče o pacienty po HCT a při celoevropsky narůstajícím počtu spalniček a příušnic nabývá na stále větším významu. Doporučovány jsou dvě dávky vakcíny při dodržení výše uvedených podmínek (a nepřítomnosti gravidity), nebo jedna dávka vakcíny s nutností přeočkování při nepřítomnosti serokonverze za 1 měsíc po vakcinaci (9, 17).

Přístupy k prevenci infekcí vyvolaných virem varicela-zoster jsou z vakcinačního hlediska dosud poměrně limitované. Očkovací látka proti primoinfekci (varicele) je indikována u séronegativních osob (na rozdíl od MMR vakcíny) při splnění výše uvedených podmínek pro živé atenuované vakcíny. Podávají se dvě dávky v odstupu minimálně 4 týdny. Atenuovaná vakcína proti pásovému oparu je pro tuto skupinu pacientů kontraindikovaná z důvodu vysokého obsahu atenuovaného viru ve vakcíně.

Pozn.: V roce 2017 byla registrována v USA a Kanadě subjednotková rekombinantní vakcína k prevenci pásového oparu u osob starších 50 let. V České republice byla registrována v roce 2018, ale její dostupnost lze očekávat nejdříve v roce 2020. Jedná se o vakcínu s vysokou účinností v prevenci pásového oparu i postherpetických neuralgií. Dosud proběhlé studie menšího rozsahu prokázaly u této vakcíny dobrý bezpečnostní profil a imunogenicitu u pacientů po autologní HCT a do budoucna lze očekávat začlenění této vakcíny do národních doporučení. Základní očkovací schéma je tvořeno 2 dávkami s tím, že druhá dávka se aplikuje 2–6 měsíců po první dávce (27, 28).

Doporučené vakcíny jsou schematicky uvedeny v tabulce 1.

Ostatní inaktivované vakcíny – mimo guidelines – je možno u pacientů po HCT aplikovat při respektování platných omezení s vědomím, že jejich administrace nejsou podloženy příslušnými imunogenicitními daty a rozhodování je přísně individuální (vakcína proti klíšťové encefalitidě, břišnímu tyfu, choleře atd.).

Očkování blízkých osob pacienta po HCT

Imunokompetentní osoby žijící ve společné domácnosti s pacientem po HCT by měly být očkovány všemi neživými vakcínami podle platného očkovacího kalendáře. Důraz je kladen na každoroční očkování těchto osob proti chřipce, které zesiluje ochranu pacienta před touto chorobou, a na očkování proti zarděnkám, spalničkám, příušnicím a varicele, resp. pásovému oparu. U MMR vakcíny se vakcinální viry na kontakty nepřenášejí a je žádoucí, aby blízké osoby byly chráněny touto vakcinací, pokud onemocnění v minulosti neprodělaly. V situaci, kdy se po očkování proti varicele nebo pásovému oparu objeví kožní výsev, je vhodná izolace od pacienta do vymizení exantému V případě varicelové, resp. herpes zosterové vakcíny je vzácně dokumentovaný přenos vakcinálního viru (29).

Rotavirové vakcíny jsou pro děti žijící ve společné domácnosti s touto skupinou pacientů doporučovány – pro pacienty po HCT ale platí upozornění vyhnout se manipulaci s plenami dítěte po dobu 4 týdnů po vakcinaci (30).

Shrnutí

Vakcinace pacientů po HCT je nedílnou součástí komplexní posttransplantační péče. V posledních letech je zřetelná snaha o přesnější specifikaci použití jednotlivých očkovacích látek a zvýšení procenta řádně očkovaných pacientů a jejich rodinných příslušníků tak, aby se v maximální možné míře snížilo riziko závažných zdravotních komplikaci po HCT. V jednotlivých zemích či regionech je vakcinační strategie zajišťována různě: cestou specializovaných očkovacích center, hematologických ambulancí nebo cestou lékařů primární péče. V ČR se od roku 2018 významně zlepšila úhrada vakcín pro tuto skupinu pacientů novelizací zákona č. 48/1997 Sb. zahrnující konjugované meningokokové, pneumokokové, hemofilové vakcíny a vakcíny proti chřipce. Očkování proti hepatitidě B splňuje minimálně u alogenních transplantací indikaci vyhlášky č. 355/2017 ve smyslu „ rizikové expozice biologického materiálu" a mělo by být poskytováno bez úhrady pacientem. Aktuální problematika spalniček a pertuse zvyšuje tlak na řešení vakcinace s ohledem na současnou absenci úhrady těchto vakcín po transplantaci. Bez ohledu na (nejen) administrativní překážky očkování je nutná vzájemná informovanost lékařů zajišťujících vakcinaci a lékařů transplantačních center – detailní znalosti o zdravotním stavu pacienta a všech použitých léčebných modalitách umožňují správně načasovanou a optimálně zacílenou aplikaci očkovacích látek.

Seznam zkratek očkovacích látek

BCG – vakcína proti tuberkulóze; Tdap – vakcína proti záškrtu, tetanu (s nižším obsahem antigenů) a černému kašli (acelulární); DTaP – vakcína proti záškrtu, tetanu (s vyšším obsahem antigenů) a černému kašli (acelulární); Hib – vakcína proti nákaze *Haemophilus influenzae* typu b; MMR – vakcína proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám; PCV13 – pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína 13valentní; PPSV23 – pneumokoková polysacharidová vakcína 23valentní, OPV – orální vakcína proti poliomyelitidě, HPV – vakcína proti lidskému papilomaviru, MCV – meningokoková konjugovaná vakcína

Literatura:

1. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15:1143.
2. Mackall C, Fry T, Gress R, et al. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. Bone Marrow Transplantation 2009;44;457–462.
3. Storek J. Immunological reconstitution after hematopoietic cell transplantation – its relation to the contents of the graft. Expert Opinion on Biological Therapy 2008; 8(5):583–597.
4. Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, et al. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. Br J Haematol 2002;117:444.
5. Ljungman P, Andersson J, Aschan J, et al. Influenza A in immunocompromised patients. Clin Infect Dis 1993;17:244.
6. Whimbey E, Elting LS, Couch RB, et al. Influenza A virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. Bone Marrow Transplant 1994;13:437.
7. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant 2009;44:521–526.
8. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients:A Global Perspective. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15:1143–1238.
9. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014; 58:e44.
10. Li Volti S, Mauro L, Di Gregorio F, et al. Immune status and immune response to diphtheria-tetanus and polio vaccines in allogeneic bone marrow-transplanted thalassemic patients. Bone Marrow Transplant 1994;145:225–227.
11. Carpenter PA, Englund JA. How I vaccinate blood and marrow transplant recipients. Blood 2016;127(23):2824–2832.
12. Kim DH, Sohn SK, Won DI, et al. Rapid helper T-cell recovery above 200x 10^6/l at 3 months correlates to successful transplant outcomes after allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2006; 37:1119.
13. SPC Prevenar 13 – dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prevenar-13-epar-product-information_cs.pdf
14. Engelhard D, Nagler A, Hardan I, et al. Antibody response to a two-dose regimen of influenza vaccine in allogeneic T cell-depleted and autologous BMT recipients. Bone Marrow Transplant 1993; 11:1.
15. Machado CM, Cardoso MR, da Rocha IF, et al. The benefit of influenza vaccination after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2005;36:897.
16. Avetisyan G, Aschan J, Hassan M, et al. Evaluation of immune responses to seasonal influenza vaccination in healthy volunteers and in patients after stem cell transplantation. Transplantation 2008;86:257.
17. Vaccination Guidelines. Post Blood and Marrow Transplant. Dostupné z: https://www.aci.health.nsw.gov.au.
18. Parkkali T, Olander RM, Ruutu T, et al. A randomized comparison between early and late vaccination with tetanus toxoid vaccine after allogeneic BMT. Bone Marrow Transplant 1997;19:933.
19. Ilan Y, Nagler A, Adler R, et al. Adoptive transfer of immunity to hepatitis B virus after T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation. Hepatology 1993;18:246.
20. Nagler A, Ilan Y, Adler R, et al. Successful immunization of autologous bone marrow transplantation recipients against hepatitis B virus by active vaccination. Bone Marrow Transplant 1995;15:475.
21. Jaffe D, Papadopoulos EB, Young JW, et al. Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine (rHBV) in recipients of unrelated or related allogeneic hematopoietic cell (HC) transplants. Blood 2006;108:2470.
22. Centers for Disease Control and Prevention. General Recommendations on Immunization – Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2006;55(No. RR15):1–56.
23. Kosina P, Rumlarová Š. Vakcinace u imunokompromitovaných osob. *Remedia* 2014;24:363–369.
24. Ljungman P, Fridell E, Lönnqvist B, et al. Efficacy and safety of vaccination of marrow transplant recipients with a live attenuated measles, mumps, and rubella vaccine. J Infect Dis 1989; 159:610.
25. Pauksen K, Duraj V, Ljungman P, et al. Immunity to and immunization against measles, rubella and mumps in patients after autologous bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1992;9:427.
26. King SM, Saunders EF, Petric M, et al. Response to measles, mumps and rubella vaccine in paediatric bone marrow transplant recipients. Bone Marrow Transplant 1996;17:633.
27. SPC Shingrix – dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/shingrix-epar-product-information_cs.pdf.
28. Wang L, Verschuuren EAM, van Leer-Buter CC, et al. Herpes Zoster and Immunogenicity and Safety of Zoster Vaccines in Transplant Patients: A Narrative Review of the Literature. Front Immunol 2018;9:1632.
29. Sharrar RG, LaRussa P, Galea SA, et al. The postmarketing safety profile of varicella vaccine. Vaccine 2000;19:916–923.
30. Anderson EJ. Rotavirus vaccines: viral shedding and risk of transmission. Lancet Infect Dis 2008;8:642–649.

Očkování proti lidskému papilomaviru po zahájení pohlavního života

Vaccination against human papillomavirus later in life and in adulthood

prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.
Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Souhrn:

Očkování proti lidskému papilomaviru (HPV) je součástí národních imunizačních programů řady zemí, zejména jako očkování mladých dívek. Přenos HPV infekce z žen na muže je častější než naopak. Zatím jenom minimum zemí zavedlo pohlavně neutrální očkování a očkují dívky i chlapce. V České republice se od roku 2012 očkují 13–14leté dívky a od roku 2018 také chlapci stejného věku ve dvoudávkovém schématu jako součást národního imunizačního schématu. Očkování je plně hrazené. Proočkovanost se odhaduje kolem 50 %. Proto je zde velká skupina žen a mužů, kteří v dětství očkovaní nebyli a očkování je jim nabízeno praktickými lékaři nebo gynekology. Zásadní otázkou se tak stává, jaká je účinnost a efektivita HPV vakcinace při očkování po zahájení pohlavního života a v dospělosti, při možné HPV infekci předcházející očkování. Provedené populační a metaanalytické studie potvrzují pokles účinnosti očkování u dospělých žen, které již nejsou HPV naivní, případně již mají abnormální cytologický nález. Stále nedostatečná jsou data o účinnosti HPV vakcín v prevenci karcinomů penisu, hlavy a krku. Při vysoké proočkovanosti dívek je pozorován nepřímý protektivní efekt také u neočkovaných mužů. Nová, dostupná data ukazují na vysokou imunogenitu pouze jednodávkového schématu, které by mohlo být alternativou v chudých zemích. Příznivé výsledky přináší také studie potvrzující možnou vzájemnou zaměnitelnost různě valentních vakcín při očkování. HPV vakcíny jsou bezpečné. Studie bezpečnosti nepotvrdily kauzální vztah mezi očkováním a vznikem autoimunitních nebo neurologických onemocnění, trombembolismu nebo ovariálních dysfunkcí. Nejvyšší imunogenity a účinnosti HPV vakcinace je dosaženo při očkování mladých HPV naivních dívek, případně chlapců, které by mělo být upřednostňování před očkováním v dospělosti.

Klíčová slova: papilomavirus, HPV vakcína, účinnost vakcinace, dospělí, bezpečnost HPV vakcín

Summary:

The human papillomavirus (HPV) vaccination is a part of national immunisation programmes in many countries, the vaccination of young girls in particular. The transmission of HPV infection from women to men is more common than vice versa. So far, only few countries have introduced gender neutral vaccination and vaccinates both girls and boys. In the Czech Republic as a part of the national immunisation programme, 13–14 year old girls have been vaccinated since 2012 in a two-dose scheme, and since 2018 also boys of the same age. This vaccination is fully reimbursed. The vaccination rate is estimated to be at around 50 %. Therefore, there is a major group of women and men who have not been vaccinated in childhood and are offered the vaccination by their by general practitioners or gynaecologists. The crucial question hence becomes what the efficacy and effectiveness of HPV vaccination at a later age is, after the initiation of sexual life and a possible HPV infection prior to the vaccination. Population and meta-analytical studies conducted confirm a decrease in vaccination efficacy in adults who are no longer naive or have an abnormal cytological finding. There is still insufficient data on the effectiveness of HPV vaccines in preventing penile, head and neck cancers. In the case of high vaccination rates, an herd effect is also observed in unvaccinated men. New, available data indicate a high immunogenicity of only a single dose schedule that could be an alternative in poor countries. Studies confirming the possible interchangeability of vaccines with different-valent vaccines are also beneficial. HPV vaccines are safe. Safety studies did not confirm the causal relationship between vaccination and the emergence of autoimmune or neurological diseases, thromboembolism or ovarian dysfunctions. The highest immunogenicity and efficacy of HPV vaccination is achieved by vaccinating young HPV naive girls or boys, which should be favored over adult vaccinations.

Key words: papillomavirus, HPV vaccine, vaccine efficacy, adults, HPV vaccine safety

Vakcinologie 2019;13(2): 62–68

Epidemiologie HPV a očkování

Lidský papilomavirus (HPV) je původcem nejčastější sexuálně přenosné infekce. HPV napadá a způsobuje infekci zejména sliznic anogenitálního traktu, dutiny ústní, orofaryngu, laryngu nebo kůže (1). Přestože HPV infekce jsou nejčastěji přechodné a asymptomatické, v některých případech vedou ke vzniku anogenitálních bradavic, dysplastických lézí a zhoubných novotvarů. Tato onemocnění se objevují jak u dívek/žen, tak u chlapců/mužů (2). Riziko nákazy HPV je vysoké. Až 80 % žen i mužů se v průběhu svého života infikuje tímto virem. Je to dáno velmi snadným přenosem HPV infekce.

Přenos je přitom možný nejenom přímým pohlavním stykem, ale také pouhým kontaktem kůže v genitální oblasti. Ani kondomy v prevenci nákazy nejsou v tomto směru příliš účinné. K rozvoji infekce dochází zpravidla do 2 let od zahájení sexuálního života. Iniciální infekce HPV probíhá zcela asymptomaticky a u většiny infikovaných vede k samovolnému uzdravení a eliminaci HPV z napadených sliznic či kůže (3, 4). U 10 % infikovaných osob HPV perzistuje a způsobuje vznik epiteliální dysplazie (méně než 3 % infikovaných) nebo karcinom (1 % infikovaných) (5–7). Persistence HPV je způsobena neschopností imunitního systému virus eliminovat.

Existuje více než 100 různých typů HPV, mezi které patří jak vysoce rizikové (onkogenní) typy, tak nízce rizikové typy. Mezi vysoce rizikové, onkogenní HPV typy, patří HPV 16 a HPV 18, u kterých byl prokázán jednoznačný příčinný vztah mezi infekcí a etiopatogenezí karcinomu děložního hrdla. HPV infekce je v příčinné souvislosti se vznikem karcinomu děložního hrdla téměř ve 100 %. Přítomnost HPV byla prokázána u 99,7 % spinocelulárních a u 95 % adenokarcinomů děložního hrdla. Nižší již je vztah HPV infekce k ostatním zhoubným novotvarům. HPV způsobují karcinom anu v 91–93 %, vaginy v 64 %, orofaryngu v 63–72 %, vulvy v 51 % a penisu v 36–63 % (8,9).

Mezi HPV s nejvyšší prevalencí v populaci patří HPV 16/18. Proto také vývoj protinádorových HPV vakcín byl zaměřen dominantně na tyto dva typy. Každoročně se na světě nově infikuje téměř 300 milionů žen a z nich 1/3 je infikována právě HPV 16/18. Každá sexuálně aktivní žena nebo muž je v riziku HPV infekce onkogenními typy. Z globálního hlediska je na světě každou hodinu diagnostikováno přibližně 70 nových pacientů s HPV asociovaným karcinomem. Karcinom děložního hrdla tak patří celosvětově mezi druhý nejčastější zhoubný novotvar u žen mladších 45 let. V České republice (ČR) se ročně diagnostikuje 900 až 1 000 těchto nádorů. Incidence je i přes mírný pokles v posledních 10 letech stále vysoká a pohybuje se kolem 15/100 000 žen. V roce 2016 byla 15,3, což je 822 nových onemocnění. V incidenci patří ČR na 13. místo ze zemí Evropské unie (EU). Mortalita zůstává také vysoká, kdy v roce 2016 byla 6,28/100 000 žen, což je 384 žen, které na tento karcinom zemřely za rok. Incidence stoupá již u žen po 30. roce věku a často postihuje i ženy v reprodukčním věku, které plánují do budoucna těhotenství (10). Naproti tomu infekce nízce rizikovými typy, jako jsou HPV 6 a HPV 11, vyvolává vznik genitálních bradavic. Genitální bradavice se objevují jak u žen, tak u mužů. Maximum výskytu HPV infekce je zaznamenáno u sexuálně aktivních žen mladších 25 let věku (15–40 % infikovaných žen). S věkem promořenost HPV klesá a po 35. roce věku perzistuje virus pouze u 5–10 % žen. Naopak incidence karcinomu děložního hrdla stoupá s narůstajícím věkem a bývá diagnostikován s dlouhým časovým odstupem od HPV infekce. Průměrný věk ženy při stanovení diagnózy karcinomu je 55 let (11).

Přenos HPV mezi muži a ženami je velmi častý, přesto existují určité rozdíly v HPV infekci mezi pohlavími. Prevalence genitálních HPV infekcí je vyšší u mužů než u žen (12, 13). U mužů se také incidence HPV infekce vyskytuje rovnoměrně v průběhu celého života a výskyt zůstává stabilní po celou dobu života. Naproti tomu u žen je incidence HPV infekce nejvyšší krátce po zahájení pohlavního života a poté klesá (14, 15).

Nejvýznamnější indikací HPV vakcinace je prevence výskytu karcinomů děložního hrdla u mladých dívek, se zahájením očkování ještě před zahájením sexuálního života, v období tzv. HPV naivity. Je to dáno tím, že mezi nejčastější HPV asociované zhoubné nádory u žen patří karcinom děložního hrdla. Průměrný roční počet nově diagnostikovaných karcinomů děložního hrdla v letech 2012–2016 byl v ČR 871 v porovnání s nižší průměrnou absolutní incidencí karcinomů vulvy a pochvy (298 případů), anu u žen (106 případů) nebo karcinomu jazyka a orofaryngu u žen (282 případů). U mužů patří mezi nejčastější HPV asociovaný zhoubný novotvar, karcinom jazyka a orofaryngu s průměrnou roční absolutní incidencí 721 případů, následovaný karcinomem penisu (106 případů) a karcinomem anu (56 případů). V ČR tak celkem žije více než 27 000 osob s HPV asociovaným karcinomem (27 566 k 31. 12. 2016), z toho 82 % všech HPV asociovaných zhoubných novotvarů se vyskytuje u žen. Z vysoce rizikových, onkogenních typů má v České republice dominantní zastoupení HPV 16, 18 a 45. Všechny adenokarcinomy čípku jsou vyvolány právě těmito typy viru, s převládající asociací s infekcí HPV 16 (45).

Od zavedení HPV vakcinace na privátním trhu (rok 2006) a implementace do národního očkovacího kalendáře (rok 2012) je v ČR zaznamenám pokles incidence a mortality na karcinom děložního hrdla. Incidence poklesla o 20,5 % a mortalita o 13,3 % (trend za období 2006–2016) (16). Kromě očkování má svoji významnou roli na poklesu zavedení celorepublikového skríningu v r. 2008 včasného záchytu karcinomu děložního čípku u žen v roce 2008. U mužů dosud žádné podobné skríningové programy na záchyt HPV asociovaných nádorů zavedeny nejsou. Některé z nádorů se přitom u mužů vyskytují častěji než u žen. Například incidence karcinomů orofaryngu je přibližně 5x častější u mužů ve středním věku než u žen ve stejném věku. Význam očkování chlapců posiluje nárůst výskytu karcinomů orofaryngu v některých zemích (9). Na rozdíl od možnosti účinného skríningu karcinomu děložního hrdla v podobě Pap testů a HPV PCR vyšetření v případě karcinomu orofaryngu nejsou žádné účinné skríningové metody k dispozici (17). Očkování proti HPV nejčastěji provádějí praktičtí lékaři pro děti a dorost v rámci hrazené HPV vakcinace ve 13 letech věku u chlapců a dívek. Nicméně ne všichni rodiče souhlasí s touto vakcinací, proto lze očekávat zájem o HPV očkování také u dospělých osob, které nebyly v dětství očkované. Poslední dostupné údaje Všeobecné zdravotní pojišťovny o proočkovanosti z roku 2017 ukazují, že pouze 52,7 % dívek bylo očkováno alespoň jednou dávkou ve 13 letech proti HPV. S rozšiřujícím se spektrem lékařských odborností, které nabízejí a provádějí HPV vakcinaci (gynekologové, praktičtí lékaři pro dospělé), se stále více objevuje zájem o toto očkování také v dospělém věku. Účinnost a efektivita HPV vakcinace je významně ovlivněna věkem očkovaného a stavem HPV prevalence u konkrétního jedince. Proto otázka účinnosti a efektivnosti očkování po zahájení pohlavního života a v dospělosti je často diskutovaná a je cílem této práce.

HPV vakcíny

První HPV vakcína byla schválena Evropskou lékovou agenturou v roce 2006, jako 4valentní HPV vakcína (4vHPV) Silgard (v roce 2018 v Evropě přejmenovaná na Gardasil). V následujícím roce 2007 byla schválena 2valentní HPV vakcína (2vHPV) Cervarix. Doposud poslední, v roce 2014 schválenou vakcínou, je 9valentní HPV vakcína (9vHPV) Gardasil 9. HPV vakcíny patří mezi skutečně první protinádorové vakcíny. V současné době jsou prakticky k dispozici tři vakcíny proti lidskému papilomaviru (HPV). Dvouvalentní, čtyřvalentní a devítivalentní

vakcína. Vakcíny přes to, že jsou vyrobeny stejnou rekombinantní technologií, se v řadě ukazatelů liší. Liší se v počtu a množství antigenů, v produkčním systému použité na přípravu antigenů, v adjuvantním systému a v indikačním rozsahu. Unikátnost HPV vakcín spočívá ve výrazně vyšší imunitní odpovědi na vakcinaci než na přirozenou HPV infekci. Imunogenita vakcíny, vysoká produkce IgG protilátek po očkování a délka jejich přetrvávání jsou klíčovými faktory vysoké účinnosti HPV vakcinace.

2vHPV adjuvantní vakcína, obsahuje L1 protein HPV typu 16 a 18 a je potencovaná kromě hlinitých solí také receptorovým adjuvans na bázi monofosforyl-lipidu A, získaného ze *Salmonella minesota,* zapojující do imunitní odpovědi přirozenou složku imunity. Díky adjuvans může být ve vakcíně nejnižší množství antigenů z HPV vakcín (2x 20 µg), které je dostatečně imunogenní. Tato vakcína je indikována pro jedince od 9 let věku k prevenci premaligních ano-genitálních lézí (cervikálních, vulválních, vaginálních a análních) a cervikálních a análních karcinomů, které jsou způsobeny určitými onkogenními typy lidských papilomavirů, zejména HPV typy 16 a 18. Současně byla prokázaná zkřížená protektivita také proti onkogenním HPV typům 31, 33 a 45. 2v HPV vakcína není indikovaná k prevenci HPV asociovaných genitálních bradavic.

Další vakcínou je 9vHPV, obsahující L1 protein celkem devíti HPV typů 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58. Jako adjuvans jsou použity hlinité soli. Množství antigenu pro jednotlivé typy HPV se pohybuje od 20 µg (HPV 31, 33, 45, 52, 58), přes 30 a 40 µg (HPV 6 a 11,18) do 60 µg (HPV 16). Tato vakcína je určena jedincům od 9 let věku, podobně k prevenci premalignígo léze a k prevenci cervikálních, vulválních, vaginálních a análních karcinomů způsobených HPV typy obsaženými v očkovací látce. Proti 2vHPV vakcíně má 9vHPV vakcína navíc indikace také k prevenci genitálních bradavic (Condyloma acuminata) způsobenými specifickými HPV typy (HPV 6 a 11). Účinnost zkřížené ochrany 4v HPV vakcíny byla prokázána pouze u typů fylogeneticky příbuzných HPV 16 (zejména HPV 31), nikoli např. u HPV 45. Proto se L1 proteiny ostatní HPV staly antigenní součástí 9v HPV vakcíny.

4vHPV vakcína je sice ještě na trhu dostupná, ale její používání je již zanedbatelné a neodůvodnitelné. 2vHPV i 9vHPV vakcíny mají své limitace. Ani jedna z nich nemá schválenou indikaci v prevenci HPV asociovaných karcinomů jazyka, orofaryngu nebo penisu. Ani jedna HPV vakcína nemá terapeutický efekt a je neúčinná v prevenci lézí nebo genitálních bradavic způsobených HPV perzistujících v organismu již před vakcinací. Ne všechny vulvální, vaginální a anální karcinomy jsou způsobené HPV infekcí, proto HPV vakcíny nemohou chránit před karcinomy vzniklými z jiných příčin.

Účinnost očkování proti HPV současnými vakcínami je vysoká. Účinnost 2vHPV z registračních klinických studií v prevenci premaligních lézí CIN3+ resp. CIN2+ asociovaných s HPV 16/18 u HPV naivních dívek je 94,9 %, respektive 91,7 %. Účinnost proti šestiměsíční a dvanáctiměsíční perzistující HPV 16/18 infekci je 94,3 % a 92,9 %. U 2vHPV vakcíny byla prokázaná konzistentní zkřížená protektivita proti 6 měsíců přetrvávající infekci a CIN2+ lézím, asociovaným s nevakcinálními onkogenními HPV typy HPV 31, 33, 52 a 58. Účinnost 9vHPV vakcíny proti premaligním lézím (CIN 2/3) nebo adenokarcinomu (AIS) a cervikálním adenokarcinomům vyvolaných vakcinálními HPV 16/18 typy je 98,2 %, účinnost proti vulválním a vaginálním premaligním lézím (VIN 2/3 a VaIN 2/3) vyvolaných vakcinálními HPV 6,11, 16/18 typy je 100 % a účinnost proti genitálním bradavicím je 99,0 %. Účinnost 9vHPV vakcíny proti HPV 31, 33, 45, 52 a 58 v prevenci premaligních lézí CIN 2/3, cervikálního karcinomu (včetně AIS), vulválních a vaginálních karcinomů (VIN 2/3, VaIn 2/3) a vulválního/vaginálního karcinomu je 97,4 %. I přes to, že nejlepších výsledků v imunogenitě i účinnosti je dosahováno při očkování HPV naivních mladých dívek, lze vakcínu aplikovat i dospělým ženám. Je však potřeba počítat s tím, že účinnost vakcinace v tomto případě s věkem klesá až o 50 %.

Účinnost HPV vakcinace u dospělých mužů

Infekce způsobené vysoce rizikovými onkogenními typy HPV infekce mohou u mužů způsobit prekancerózní anální dysplazie, orofaryngeální, anální karcinomy nebo karcinom penisu. Přestože asociace HPV infekce s uvedenými zhoubnými novotvary u mužů není tak silná a jasná jako u karcinomu děložního hrdla u žen, má HPV vakcinace v prevenci dysplazií a karcinomů také u mužů svůj význam. Druhý nejčastější nádor asociovaný s HPV infekcí je karcinom anu, kde převládá asociace s HPV 16. Tento typ karcinomu nepatří mezi časté zhoubné novotvary, ale u mužů se vyskytuje dvakrát častěji než u žen a jeho celosvětová incidence narůstá. Vyšší incidence bývá zaznamenána u mužů majících styk s muži, u mužů s vrozeným nebo získaným imunodeficitem, včetně HIV pozitivních a u kuřáků. U HIV negativních mužů majících sex s muži se uvádí až 21,5% prevalence análních prekanceróz, u HIV pozitivních pak 29,1% (18). Karcinom penisu patří mezi vzácné nádory a HPV infekce může být asociována až s 50 % dlaždicobuněčných karcinomů penisu (19). U mužů v porovnání s ženami se také až 3x častěji vyskytují karcinomy hlavy a krku s dominancí HPV 16 infekce. Nízkorizikové HPV způsobují u mužů anogenitální bradavice. Jedná se o benigní afekce, nicméně nepříjemné a obtěžující, které mohou snižovat kvalitu sexuálního života. Na druhou stranu celoživotní riziko této infekce je u mužů, bez ohledu na jejich sexuální orientaci, poměrně nízké a dosahuje 10 %. V 90 % jsou genitální bradavice způsobeny HPV 6 nebo 11. Incidence má stoupající trend a jen v Evropě se udává více než 300 000 nových případů u mužů ročně (20).

Účinnost očkování proti HPV u mužů byla hodnocena v řadě randomizovaných a nerandomizovaných studií. Za nejvýznamnější lze považovat data získaná ze systematických analýz studií splňujících kritéria pro zařazení do hodnocení (21). K očkování ve většině doposud proběhlých studií byla použita 4vHPV vakcína (Gardasil). Věk hodnocených mužů zařazených do analýzy se pohyboval od 12 do 76 let. Průměrný věk v očkované skupině byl 20,6 roku a v kontrolní skupině 20,5 roku. Průměrná délka sledování byla 2,9 roku. Podobně jako u žen, byla u mužů bez ohledu na jejich HPV status před očkováním účinnost HPV vakcinace nižší než u mužů HPV naivních (HPV séronegativní a HPV-PCR negativní) před očkováním. Bylo dosaženo nižší účinnosti v prevenci akutní HPV infekce v porovnání s perzistující infekcí. Účinnost HPV vakcinace v prevenci dysplazií a zhoubných novotvarů je výrazně nižší u mužů ve vyšším věku než u HPV naivních mužů. U mužů, bez ohledu na jejich HPV status před vakcinací, bylo dosaženo 28,0% a 33,9% účinnosti v prevenci akutní anogenitální infekce způsobené HPV 16 nebo HPV 18; 45,1% a 49,5% účinnosti v prevenci anální infekce způsobené HPV 16 nebo HPV 18 a 91% účinnosti v prevenci infekce dutiny ústní způsobené HPV 18 (22–24). Nejnižší účinnosti očkování s 4vHPV vakcínou u mužů tak bylo dosaženo v prevenci anogenitální infekce způsobené HPV 16 a HPV 18. V prevenci anální HPV infekce

způsobené HPV 16 a HPV 18 bylo dosaženo vyšší účinnosti, nicméně nepřesáhla 50 %. Nejvyšší účinnosti pak bylo dosaženo v prevenci perzistujících infekcí; kde účinnost v prevenci perzistující anogenitální a análnı HPV infekce (definované jako infekce trvající ≥ 6 měsíců) se pohybovala v rozmezí 46,9–88,0 %, kdy nejnižší účinnost byla u perzistující anogenitální HPV 16 infekce (46,9 %) a nejvyšší u perzistující HPV infekce dutiny ústní (88,0 %) (22, 23, 25). Účinnost mužské HPV vakcinace stoupá při včasném zahájení očkování, před zahájením pohlavního života u HPV naivních mužů. Zde se dosahuje 41–100% účinnosti. Přesto v prevenci akutní anogenitální infekce způsobené HPV 16 a 18 je účinnost 41,1%, respektive 62,1%. Účinnost v prevenci análnı HPV infekce je vyšší, dosahuje u HPV naivních mužů až 96 % při HPV 18 a 78,7 % při HPV 16 infekci. Nejvyšší účinnosti je dosaženo u perzistujících infekcí HPV 18 (96 % u anogenitální a 100 % u análnı infekce) a HPV 16 (78,7 % u anogenitální a 93,8 % u análnı infekce) (22, 23). Účinnost HPV vakcinace u mužů bude pravděpodobně v delším časovém sledování vyšší, podobně jako je pozorováno u žen. Pro nedostatečná data o účinnosti HPV vakcinace v prevenci karcinomu penisu nelze zatím v této indikaci doporučovat vakcinaci jako efektivní metodu prevence (26). Podobně je zatím nedostatek dat o účinnosti v prevenci karcinomů hlavy a krku.

Účinnost HPV vakcinace u dospělých žen

Vysoká, více než 90% účinnost HPV vakcinace v prevenci dysplazií děložního hrdla byla potvrzena řadou randomizovaných kontrolovaných klinických studií (27). Většinou se jednalo o předem selektovanou populaci mladých dívek s vysokou motivací k účasti a dodržování protokolu studií. Takto selektovaná populace dívek nemusí v reálném životě zcela odpovídat běžné populaci. Proto jsou důležitá také data z tzv. postmarketingových studií, sledující účinnost HPV vakcinace v běžné populaci, včetně sledování účinnosti u dívek, které již zahájily pohlavní život, a u dospělých žen. Tyto věkové kategorie většinou již nebývají HPV naivní, mohou mít již abnormální cytologické nálezy na děložním hrdle a více odpovídají reálnému typu dívek a žen, kterým je očkování nabízeno gynekology nebo praktickými lékaři pro dospělé.

Účinnost HPV vakcinace v prevenci vzniku vysokého stupně intraepiteliálních lézí děložního hrdla u žen starších 18 let nebo u žen s abnormálním cytologickým nálezem na čípku před očkováním je významně nižší, jak potvrdila první populační studie z Kanady publikovaná v roce 2014 (28). Očkování 4vHPV vakcínou v Kanadě vedlo k 23% nebo 24% redukci rizika výskytu skvamózních intraepiteliálních lézí (vysokého nebo nízkého stupně) děložního hrdla u dívek ve věku 15–17 let. Naopak u žen starších 18 let se pokles rizika neprokázal (–8 %, resp. 0 %). Účinnost 4vHPV vakcíny v prevenci skvamózních intraepiteliálních lézí vysokého a nízkého stupně u 15–17letých dívek byla 46 % a 35 %, u žen ve věku 18+ let bez předchozí cytologické abnormality byla 35 % a 2 %. Opět u žen 18+ let s minimálně jedním abnormálním cytologickým nálezem před očkováním se již účinnost neprokázala (–33 %) (28). Vysoká účinnost HPV vakcín v klinických studiích je prokazována v prevenci vzniku dysplazií děložního hrdla asociovaných s infekcí vysoce rizikovými typy HPV 16/18, u žen HPV naivních před očkováním, u žen které dodržely protokol studie a byly jim aplikovány tři dávky vakcíny. V reálném životě lze očekávat účinnost významně nižší, protože HPV 16/18 způsobují přibližně polovinu skvamózních intraepiteliálních lézí vysokého stupně a čtvrtinu nízkého stupně (29). Pokud se sledovala účinnost u žen po zahájení pohlavního života a u žen s abnormálním cytologickým nálezem již před očkováním, byla účinnost významně nižší také u jiných studií (30).

Protektivitu a bezpečnost HPV vakcinace v prevenci karcinomu a prekanceróz děložního hrdla (CIN2+, CIN3+ a AIS) u žen analyzoval Cochrane přehled účinnosti HPV vakcinace v roce 2018. Do analýzy bylo zahrnuto celkem 26 klinických studií s téměř 74 000 žen očkovaných 2vHPV nebo 4vHPV vakcínami a sledovaných od 6 měsíců do 6 let po očkování. Většina studií probíhala u nedospělých dívek a mladých žen, pouze tři studie u žen starších 24 let. Randomizované studie prokázaly výbornou protekci HPV vakcinace v prevenci karcinomu děložního hrdla a vzniku dysplazií. Protekce byla nižší u mladých žen (15–26 let), které již byly infikovány některým z HPV typů před vakcinací. Nebyly pozorovány rozdíly v účinnosti proti HPV 16/18 asociovaným lézím mezi různými HPV vakcínami. Byl potvrzen pokles účinnosti HPV vakcinace u žen s věkem. Nebyla prokázána účinnost v prevenci CIN2+ lézí způsobených vakcinálními HPV typy ani nevakcinálními HPV u žen ve věku 24–45 let (31).

Při očkování žen (starších 18 let) proti HPV lze očekávat signifikantní procento žen, které po očkování nebudou chráněny proti intraepiteliálním lézím vysokého stupně a mírnějším dysplaziím děložního hrdla. Podobně nízkou účinnost lze očekávat u žen s abnormálním cytologickým nálezem již před vakcinací (28).

Vakcinační strategie

Nejméně 80 zemí světa má zavedené plošné očkování proti HPV jako součást národního imunizačního programu. Většina zemí v rámci programu očkuje pouze mladé dívky. HPV vakcinace je v ČR od roku 2012 součástí dětského očkovacího kalendáře. V režimu dobrovolného očkování je na základě zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, plně hrazena HPV vakcína a aplikace ze zdravotního pojištění všem dívkám a chlapcům ve věku 13–14 let. Plně hrazena je ekonomicky nejméně nákladná vakcína, což je v současné době bivalentní HPV vakcína (Cervarix). Devítivalentní HPV vakcína (Gardasil 9) je s doplatkem. Ve věkové kategorii 9 až 14 let včetně je indikováno dvoudávkové schéma, které je v tomto věku dostatečně imunogenní i účinné a je plně srovnatelné s třídávkových schématem. (32). V případě dvoudávkového schématu se dvě dávky u obou vakcín aplikují s 6měsíčním intervalem mezi dávkami. Zavedení aplikace pouhých dvou dávek HPV vakcíny v rámci očkovacího kalendáře ČR vedlo k poklesu nákladů na očkování. U dětí starších 14 let, včetně dospělých, platí stále jediná možnost třídávkového schématu, aplikovaného v nultém, 1.–2. a 6. měsíci.

V souladu s evropskou registrací jsou HPV vakcíny indikovány k aplikaci nejenom v dětském věku, ale také bez věkového omezení v dospělosti. S narůstajícím věkem, zejména z důvodu již existující prevalence HPV infekce, účinnost očkování proti papilomavirům klesá. Tento pokles je způsobený absencí terapeutického efektu HPV vakcín, které navozují pouze protekci před primoinfekcí. V některých zemích doporučují aplikaci HPV vakcín nejpozději do 26 let věku. Americký regulační úřad pro kontrolu léčiv FDA (Food and Drug Agency) schválil registraci HPV vakcín (Gardasil 9) pro osoby od 9 let do věku 45 let. Předchozí, čtyřvalentní HPV vakcína (Gardasil) byla v USA schválena pouze pro osoby od 9 do 26 let věku. Bivalentní vakcína Cervarix

je v USA stále schválena k použití u osob pouze od 9 let do 25 let věku. Na rozdíl od USA Evropská léková agentura (EMA) v rámci registrace a schvalování umožňuje aplikaci HPV vakcín v Evropě a v ČR bez horní věkové hranice, tedy pro děti od 9 let věku a pro dospělé bez ohledu na jejich věk a pohlaví (33).

Novinky a pohlavně neutrální HPV vakcinace

Zcela nově se objevují výsledky prvních studií hodnotících imunogenitu a účinnost pouze jednodávkového schématu HPV vakcinace. Jedna dávka 4vHPV vakcíny aplikovaná dívkám ve věku 10–18 let vedla k vysoké a dlouho přetrvávající imunitní odpovědi proti HPV 16 a 18, srovnatelné s tří- nebo dvoudávkovým schématem. Dostatečná prostvakcinační protilátková odpověď přetrvávala více než 4 sledované roky. Kumulativní výskyt incidentních a perzistujících HPV 16 a 18 lézí byl srovnatelný u jednodávkového schématu s vícedávkovými schématy. Incidentní HPV 16 a 18 infekce se vyskytovaly u 1,5 % očkovaných dívek jednou dávkou, v porovnánís výskytem u 2,2 % a 1,3 % dívek očkovaných dvěma nebo třemi dávkami. Podobně byl zaznamenán výskyt incidentních HPV 31/33/45 infekcí u 6,7 % dívek s jednou dávkou, v porovnání s výskytem u 3,7 % a 5,8 % dívek očkovaných dvěma nebo třemi dávkami. Studie prokázala, že jednodávkové schéma 4vHPV vakcíny je dostatečně imunogenní a poskytuje dlouhodobou protekci proti HPV 16 a 18 infekcím, která je srovnatelná s protekcí po dvou- nebo třídávkovém schématu (34).

V praxi se můžeme občas setkat se situací, kdy musejí být použity různé HPV vakcíny u jednoho jedince, například při výpadku konkrétní vakcíny, nebo snaze dokončit schéma vícevalentní vakcínou. Pro tyto případy je k dispozici pouze limitované množství dat. V klinické studii hodnotící kombinovaná schémata různých HPV vakcín u 9–10letých dívek a chlapců byly kombinovány ve dvoudávkovém schématu 2vHPV + 9vHPV nebo 9vHPV + 2vHPV v porovnání se dvěma dávkami 9vHPV vakcíny. Po první dávce 9vHPV mělo 99,4–100 % očkovaných přítomno protilátky proti devíti vakcinálním HPV v séru. Po první dávce 2vHPV byla 100% séropozitivita protilátek proti HPV 16 a 18, a dokonce 50,0–76,7 % očkovaných mělo protilátky proti zbývajícím 7 HPV typům, které nejsou součástí bivalentní vakcíny (pravděpodobně efekt zkřížené reaktivity). Po druhé dávce HPV vakcíny bez ohledu na to, o jakou vakcínu se jednalo, mělo 100 % očkovaných dětí séropozitivitu protilátek proti 9 vakcinálním typům HPV, což potvrzuje vysokou imunogenitu i jedné dávky 9vHPV vakcíny. Kombinované schéma, s využitím obou vakcín, vedlo k vyšší imunitní odpovědi proti HPV 16 a 18 než dvoudávkové schéma s využitím pouze 9vHPV vakcíny. Studie potvrdila, že záměna, respektive kombinace hodnocených vakcín je možná, je dostatečně imunogenní a bezpečná (35). Kombinované schéma s využitím dvouvalentní i devítivalentní HPV vakcíny indukuje imunitní odpověď na všech 9 vakcinálních HPV typů.

Současným trendem v HPV vakcinaci je postupné zavádění pohlavně neutrální vakcinace, ke které přistupuje stále více zemí. Očkování proti HPV dívek a dospělých žen je stále považováno za nejdůležitější součást prevence vzniku karcinomu děložního hrdla. Zavedení očkování chlapců a mužů je považováno za významné nejenom z hlediska prevence HPV lézí u očkovaných, ale také minimalizace rizika přenosu HPV na dívky a ženy. Dlouho se předpokládalo, že muži jsou nejčastějším zdrojem nákazy pro ženy. Poslední práce ukázaly opak v pravděpodobnosti přenosu HPV infekce. Přenos HPV infekce z žen na muže je častější než z mužů na ženy. K HPV přenosu z žen na muže dochází v 12,3 případů, naproti tomu k přenosu z mužů na ženy v 7,3 případů na 1 000 osob (36). Očkování dívek a žen má svůj význam také v prevenci přenosu HPV infekce na chlapce a muže. V populaci, kde je dosaženo vysoké proočkovanosti dívek a žen, lze očekávat nepřímý účinek vakcinace u mužů (herd efekt). Signifikantní redukce výskytu genitálních bradavic u mladých mužů je pozorována během 4 let po zavedení strategie očkování pouze dívek při minimální 50% proočkovanosti (37). Při nižší proočkovanosti tento herd efekt u chlapců nebyl pozorován. V Austrálii, v zemi s nejdelší zkušeností s národním HPV imunizačním programem, kde dosahují proočkovanosti dívek 4vHPV vakcínou více než 70 %, zaznamenali více než 80% pokles výskytu genitálních bradavic u chlapců v průběhu prvních 5 let od zahájení programu (38).

Nicméně stále více zemí doporučuje HPV očkování obou pohlaví, žen a mužů. Matematické modelování strategie očkování s dopadem na prevalenci HPV infekce v populaci, ukazuje benefit pohlavně neutrálního očkování. Při 40% nebo 80% proočkovanosti pouze dívek lze v dlouhodobém horizontu (až 70 let) očekávat 53%, nebo 93% pokles HPV prevalence mezi ženami, ale také 36% nebo 83% pokles u neočkovaných chlapců (herd efekt). Pokud je uplatněna strategie pohlavně neutrálního očkování, pak při 40% nebo 80% proočkovanosti lze očekávat 71% nebo 99–100% pokles prevalence HPV v populaci (39). Tento pohlavně neutrální vakcinační program v současnosti doporučuje, podobně jako v ČR, více než 25 zemí světa, například USA, Kanada, Austrálie, Nový Zéland, Německo, Anglie, Itálie, Rakousko, Švýcarsko a další. Metaanalýza výsledků modelování dlouhodobého vlivu HPV vakcinace na prevalenci HPV v populaci v průběhu 70 let po zahájeném očkování, potvrdila možný 53% a 93% pokles prevalence HPV 16 u žen a 36% a 83% pokles u mužů při 40%, respektive 80% proočkovanosti pouze dívek v populaci. Při současném očkování chlapců a dívek při proočkovanosti 40 % je odhadovaná 18% redukce prevalence HPV 16 u žen a 35% redukce u mužů (40).

Bezpečnost HPV vakcinace

Od doby registrace první HPV vakcíny v roce 2006 bylo celosvětově aplikováno více než 270 milionů dávek a dosud nebyl nahlášen žádný závažný bezpečnostní signál, který by vedl k obavám o bezpečnost HPV vakcinace. Přesto se stále řada odpůrců očkování snaží o prokázání pravého opaku. K jednomu z nejvyšších nárůstů vakcinační skepse a hlášení nežádoucích účinků po očkování (zejména bolest a posturální hypotenze) došlo v Japonsku, které vyvrcholily v roce 2013, kdy Japonsko zrušilo své doporučení k HPV vakcinaci (41). Evropská léková agentura (EMA) na základě nárůstu počtu hlášených reakcí po očkování zpracovala v roce 2015 přehled bezpečnosti HPV vakcín. Hlavním stimulem byl prudký jednorázový nárůst hlášených reakcí za rok 2013 v Dánsku. Analýza ukázala, že k nejvyššímu nárůstu reakcí v Dánsku došlo během několika týdnů po zveřejnění stažení doporučení k HPV vakcinaci v Japonsku.

Světová zdravotnická organizace vydala v prosinci 2017 přehled reakcí po očkování HPV vakcínami na základě výsledků publikovaných prací za poslední období. Jedná se celkem o více než 72 000 hodnocených očkovaných osob. Mírné nežádoucí reakce byly totožné s těmi, které byly součástí registrací HPV vakcín a jsou uvedeny v SPC přípravku. Byla potvrzena lokální bolestivost, otok a zarudnutí. U dívek bylo zaznamenáno

o něco více reakcí po 9vHPV vakcíně než 4vHPV vakcíně (otok 40,3 % versus 29,1 %; zarudnutí 34,0 % versus 25,8 %). Celkové reakce byly srovnatelné u 2vHPV vakcíny a 4vHPV vakcíny, mimo únavy a myalgií, které byly častější po 2vHPV (49,8 %, versus 39,8 %; 27,6 % versus 19,6 %). Nejvíce sledované jsou závažné reakce, kde i přes vysokou úroveň evidence nebyl dosud nalezen rozdíl mezi HPV vakcínami a placebem nebo jinou vakcínou ve výskytu těchto reakcí. Kohortové studie rovněž neprokázaly vztah mezi HPV vakcinací (2vHPV, 4vHPV) a autoimunitním onemocněním, který je často konspiračně popisován. Nejvíce sledovanou reakcí byly synkopy a anafylaxe. Z analýzy vyplývá, že riziko anafylaktické reakce po HPV očkování je 1,7 případu na 1 milion dávek a že synkopa je výsledkem stresové-úzkostné reakce na očkování, nikoli na vakcínu samotnou. Další obavou je Guillain-Barré syndrom (GBS). Nová data z Velké Británie (po aplikaci 10,4 mil. dávek) ani z USA (62,7 mil. dávek) nepotvrdily vztah k vakcinaci. Nicméně výskyt >1 případů GBS na 1 milion dávek nelze vyloučit.

Bezpečnost HPV vakcinace potvrzuje australská publikace analyzující výsledky 109 studií, včetně 15 populačních studií, s více než 2,5 milionem očkovaných jedinců v 6 zemích (42). Výskyt synkop po očkování uvádí 8–10/100 000 dávek, častěji u mladších dětí (12–13 let) než u starších (14–15 let). Jedná se o benigní reakci, nicméně je nutné na ni při očkování myslet a zabránit zraněním při případném pádu očkovaného. Rozsáhlá data z Dánska a Švédska nepotvrdila vyšší riziko vzniku autoimunitních onemocnění (lupus erythematodes, juvenilní artritida, celiakie, Crohnova choroba, ulcerativní kolitida, thyroiditida) po HPV vakcinaci. Byl nalezen signifikantně vyšší výskyt Behcetova syndromu, diabetu mellitu 1. typu a Raynaudovy nemoci u očkovaných, nicméně nebyla splněna kritéria podporující asociaci s vakcinací.

Desetileté zkušenosti v USA a data hlášených reakcí ze všech 4 amerických databází nepotvrdily původní podezření kauzality HPV vakcinace s žilním tromboembolismem. Podobně se neprokázala souvislost mezi vakcinací a primární ovariální insuficiencí. Potvrdilo se vyšší riziko výskytu synkop po očkování (43).

Práce dánských a švédských autorů přináší zhodnocení možné asociace očkování více než 3 milionů dospělých dánských a švédských žen (18–44 let) s výskytem 45 autoimunitních a neurologických onemocnění. Studie ukazuje na možný rozdíl v bezpečnostních rizicích mezi dětskou a dospělou populací. Na rozdíl od dětí u dospělých žen zaznamenali autoři vyšší výskyt celiakie po očkování 4vHPV vakcínou (riziko vyšší o 56 %) v porovnání s neočkovanými. Asociace byla však pozorována pouze v Dánsku, kde předpokládají vysokou prevalenci nediagnostikované, nehlášené celiakie (odhadovaná prevalence 0,48 %) (44).

Neopodstatněné obavy z bezpečnosti HPV vakcíny v řadě zemí narůstají a způsobují pokles proočkovanosti. V USA stoupl počet rodičů odmítajících HPV očkování ze strachu z 4,5 % na 16,4 % v průběhu pouhých 2 let. Všechny publikované výsledky se ztotožňují se stanoviskem Globálního poradního výboru WHO pro bezpečnost očkování (GAVCS) a Evropské lékové agentury (EMA), že HPV vakcíny stále patří mezi bezpečné vakcíny, které je potvrzeno studiemi i běžným plošným používáním v populaci. Přesto se objevují některé varovné klinické signály upozorňující například na zvýšený výskyt fibromyalgií, posturálních ortostatických tachykardií nebo chronických únavových syndromů u očkovaných. Proto je nutné neustálé dlouhodobé sledování jakýchkoli bezpečnostních signálů HPV vakcinace bez ohledu na věk očkovaného.

Závěr

Přestože HPV vakcíny jsou registrovány a schváleny také pro použití v dospělém věku, prakticky bez horní věkové limitace, je jejich účinnost v tomto věku výrazně omezena a je nízká v porovnání s HPV naivními jedinci. Platí to jak pro HPV vakcinaci u žen, tak u mužů. Pokud se očkují dospělí bez ohledu na jejich HPV stav promořenosti, je účinnost očkování nižší zejména proti genitální HPV infekci a vyšším stupňům análních intraepiteliálních lézí. Účinnost očkování v prevenci karcinomu anu, penisu, hlavy a krku nelze pro nedostatek dat hodnotit. Studie prokazující vysokou účinnost HPV vakcinace u chlapců proti infekci a dysplazii byly většinou prováděny na tzv. HPV naivní populaci. Na rozdíl od málo početných dat o účinnosti HPV vakcinace u chlapců a mužů (tisíce subjektů) jsou data o HPV vakcinaci dívek a žen více robustní (desetitisíce subjektů).

Očkování proti HPV je historicky reálně prvním protinádorovým očkováním zavedeným do běžné praxe, pokud nepočítáme očkování proti virové hepatitidě typu B jako prevenci vzniku hepatocelulárního karcinomu. HPV vakcíny jsou bezpečné. Dosud se neprokázala souvislost HPV vakcinace a vzniku autoimunitních nebo neurologických onemocnění ani tromboembolismu. Očkování je bezpečné, dostatečně účinné a protektivní u HPV naivní populace jak dívek, tak chlapců. Proto by mělo být dominantně prováděno a doporučováno před zahájením pohlavního života. Očkování ve věku 13 let je plně hrazeno ze zdravotního pojištění. Očkování v dospělém věku je indikačně dle registrace HPV vakcín v Evropě možné, je ale nutné počítat s výrazně nižší účinností v prevenci. HPV vakcíny nemají terapeutický efekt, proto nemohou poskytovat dostatečnou ochranu již infikovaným jedincům. Vzhledem k ceně vakcíny a nutnosti plné úhrady ze strany dospělého zájemce o očkování je toto očkování v dospělosti málo efektivní. Nebyl prokázán protektivní efekt v prevenci karcinomu děložního hrdla u žen ve věku 24–45 let, u kterých nebyl stanoven a znám HPV status před očkováním (31). HPV vakcinace u mužů přináší největší benefit v účinnosti prevence genitálních bradavic. V protinádorové prevenci má zásadní význam v populaci mužů majících sex s muži. Při očkování po zahájení pohlavního života a v dospělosti je nutné také u mužů očekávat nižší účinnost v porovnání s HPV naivní populací. Očkování proti lidským papilomavirům by proto mělo být doporučováno a nabízeno co nejmladším jedincům, bez ohledu na pohlaví. Dříve než zahájí pohlavní život, dříve než budou infikováni HPV a u dívek dříve než budou mít abnormální cytologický nález na děložním hrdle. Vzhledem k limitaci účinnosti HPV vakcinace u dospělých žen je nezbytné neustále zkvalitňovat cervikální skríning a zvýšit proočkovanost zejména mladých dívek a chlapců.

Literatura:

1.Ciccarese G, Herzum A, Alfredo R, et al. Prevalence of genital, oral, and anal HPV infection among STI patients in Italy. J Medical Virol. 2017;89(6):1121–1124.

2. Nyitray AG, Lu B, Kreimer AR, et al. The epidemiology and control of human papillomavirus infection and clinical disease. In: Stanberry LR, Rosenthal SL, eds. Sexually transmitted diseases. 2nd ed. Hagerstown, MD: Wolters Kluwer–Lippincott Williams &Wilkins, 2012:315–352.

3.Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL, et al. Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: the Young Women's Health Study. J Infect Dis. 2002;186(4):462–469.

4. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. Gynecol Oncol. 2010;117(2 Suppl):S5–10.
5. Jaisamrarn U, Castellsague X, Garland SM, et al. Natural history of progression of HPV infection to cervical lesion or clearance: analysis of the control arm of the large, randomised PATRICIA study. PLoS One. 2013;8(11):e79260.
6. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, et al. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. Am J Epidemiol. 2008;168(2):123–37.
7. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet. 2007;370(9590):890–907.
8. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, et al. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. J Natl Cancer Inst. 2015; 107: djv086.
9. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. J Clin Oncol. 2011;29:4294–42301.
10. Ústav zdravotnické informatiky a statistiky ČR (ÚZIS). Cancer Incidence in the Czech Republic, 2016. Available from: http://www.uzis.cz/publikace/novotvary-2016
11. Masarykův onkologický ústav. NLPP 5.3. Karcinom děložního hrdla, 2019. Available from: https://www.mou.cz/diagnosticko-lecebne-protokoly/t2085
12.Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. JAMA. 2007;297:813–819.
13. Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, et al. The Human Papillomavirus Infection in Men Study: human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008; 17:2036–2043.
14. Castle PE, Schiffman M, Herrero R, et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. J Infect Dis. 2005; 191:1808–1826.
15. Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): A cohort study. Lancet 2011; 377:932–940.
16. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Národní onkologický registr. Available from: https://www.uzis.cz/registry-nzis/nor
17. Dahlstrom KR, Calzada G, Hanby JD, et al. An evolution in demographics, treatment, and outcomes of oropharyngeal cancer at a major cancer center: a staging system in need of repair. Cancer. 2013;119:81–89.
18. Machalek DA, Poynten M, Jin F, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2012;13:487–500.
19. Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, et al. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. Cancer Causes Control. 2009;20:449–457.
20. Marty R, Roze S, Bresse X, et al. Estimating the clinical benefits of vaccinating boys and girls against HPV-related diseases in Europe. BMC Cancer. 2013;13:10.
21. Harder T, Wichmann O, Klug SJ, et al. Efficacy, effectivenes and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic Review. BMC Medicine. 2018;16:110.
22.Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. N Engl J Med. 2011;364(5):401–411.
23. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. N Engl J Med. 2011;365(17):1576–1585.
24. Kahn JA, Rudy BJ, Xu J, et al. Behavioral, immunologic, and virologic correlates of oral human papillomavirus infection in HIV-infected youth. Sex Transm Dis. 2015;42(5):246–252.
25. NCT01461096: Evaluating the effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine at preventing anal HPV infection in HIV infected men and women. www.clinicaltrials.gov. Accessed: 18 Apr 2019.
26. Shabbir M, Barod R, Hegarty PK, et al. Primary prevention and vaccination for penile cancer. Ther Adv Urol. 2013;5(3):161–169.
27. Lu B, Kumar A, Castellsague X, et al: Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: A systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2011;11:13.
28.Mahmud SM, Kliewer EV, Lambert P, et al. Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Against Cervical Dysplasia in Manitoba, Canada. J Clin Oncol. 2014;32(5):438–443.
29. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A metaanalysis update. Int J Cancer. 2007;121:621–632.
30. Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O-E, et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. Cancer Preven Res. 2009;2:868–878.
31. Arbyn M, Xu L. Efficacy and safety of prophylactic HPV Vaccines. A Cochrane Review of randomised trials. Expert Rev Vaccines. 2018;17(12):1085–1091.
32. Dobson SR, McNeil S, Dionne M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescent vs 3 doses in young women. JAMA. 2013;309(17):1793–802.
33. Evropská léková agentura (EMA): European public assessment report (EPAR) for Cervarix. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cervarix
34. Sankaranarayanan R, Joshi S, Muwonge R, et al. Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study. Vaccine. 2018;36:4783–4791.
35. Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, et al. Immunogenicity and safety of a mixed vaccination schedule with one dose of nonavalent and one dose of bivalent HPV vaccine versus two doses of nonavalent vaccine – A randomized clinical trial. Vaccine. 2018;36(46):7017–7024.
36. Nyitray AG1, Lin HY, Fulp WJ, et al. The role of monogamy and duration of heterosexual relationships in human papillomavirus transmission. J Infect Dis. 2014 Apr 1;209(7):1007–1015.
37. Drolet M, Benard E, Boily MC, et al. Population-level impact and herd eff ects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2015;15:565–80.
38. Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. BMJ. 2013;346: f2032.
39. Brisson M, Benard E, Drolet M, et al. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. Lancet Public Health. 2016;1(1):8–17.
40. Brisson M, Bénard É, Drolet M, et al. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. Lancet Public Health. 2016;1(1):e8-e17.
41. Sawada M, Ueda Y, Yagi A, et al. HPV vaccination in Japan: results of a 3-year follow-up survey of obstetricians and gynecologists regarding their opinions toward the vaccine. Int J Clin Oncol. 2018;23(1):121–125.
42. Phillips A, Patel C, Pillsbury A, et al. Safety of Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. Drug Saf. 2018;41(4):329–346.
43. Markowitz LE, Gee J, Chesson H, et al. Ten Years of Human Papillomavirus Vaccination in the United States. Academic Pediatrics. 2018;18(2):S3–S10.
44. Hviid A, Svanström H, Scheller NM, et al. Human papillomavirus vaccination of adult women and risk of autoimmune and neurological diseases. Journal of Internal Medicine. 2017;283(2):154–165.
45. Tachezy R, Smahelova J, Salakova M, et al. Human Papillomavirus Genotype Distribution in Czech Women and Men with Diseases Etiologically Linked to HPV. Plos One. 2011;6(7):e21913.

prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.
Katedra epidemiologie
Fakulta vojenského zdravotnictví
Univerzita obrany
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
Tel. +420 973 253 128
e-mail: roman.chlibek@unob.cz

Neinfekční zdravotní rizika cestování s dětmi

Non-infectious travel-related health hazards in children

MUDr. Milan Trojánek, Ph.D.[1, 2, 3], **MUDr. et RNDr. František Stejskal, Ph.D.**[1, 3, 4, 5]
[1] Klinika infekčních nemocí 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha
[2] Katedra infekčního lékařství IPVZ, Praha
[3] Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha
[4] Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. LF UK a VFN, Praha
[5] Infekční oddělení, Krajská nemocnice Liberec

Souhrn:

S rozvojem cestovního ruchu narůstá rovněž počet dětí, které pobývají v epidemiologicky či klimaticky rizikových oblastech. S tím souvisí zvyšující se incidence zdravotních obtíží spojených s cestováním u dětí. Jedním z našich úkolů je identifikovat možná zdravotní rizika u cestovatelů a pomocí cílených a účelných intervencí jim předcházet. Přestože předvýjezdové poradenství bývá často širokou i odbornou veřejností zaměňováno za pouhé „očkování před cestou", dostupná epidemiologická data ukazují, že většinu potenciálních zdravotních rizik, včetně závažných a život ohrožujících, představují infekce, proti kterým se nelze očkovat, a především neinfekční onemocnění nebo úrazy. Kvalitní cestovní poradenství by proto mělo být zaměřeno i na prevenci těchto rizik a zároveň respektovat odlišnosti jednotlivých věkových skupin.

Klíčová slova: cestovní medicína, prevence, děti, letecká doprava, kinetóza, výšková nemoc, insolace

Summary:

The global travel burden leads to a significant increase in the number of infants and children travelling to epidemiologically risky areas, which is associated with increasing incidence of travel-related health problems and morbidity. Our aim is to identify potential travel-related health hazards and prevent them by targeted and cost-effective interventions. Despite the fact that pre-travel consultation is often considered by patients and even medical professionals to be mere "pre-travel vaccination", recent epidemiological data suggests that the majority of potential health hazards, including severe and life-threatening ones, are related to infections not preventable by vaccines, to non-infectious diseases or to injuries. Thus, high-quality pre-travel consultation should include non-infectious hazards as well and respect potential differences between age groups.

Key words: travel medicine, prevention, children, air travel, motion sickness, altitude sickness, insolation

Vakcinologie 2019;13(2): 69–73

Úvod

V posledních desetiletích dochází k celosvětovému nárůstu počtu cestovatelů. Data Světové turistické organizace uvádějí, že počet osob, které v roce 2018 překročily hranice mateřské země, přesáhl již 1,4 miliardy (1). Významným fenoménem poslední doby je cestování rodin s dětmi. Dostupná data ze Spojených států ukazují, že zatímco v roce 2000 představovaly osoby mladší 18 let přibližně 7 % cestovatelů, tj. 1,9 milionu, v roce 2010 vycestovalo již více než 2,2 milionu dětí (2).

S nárůstem počtu cest do epidemiologicky, klimaticky či sociálně rizikových oblastí úzce souvisí zvyšující se incidence celé řady infekčních i neinfekčních onemocnění spojených s cestováním. Udává se, že během cesty do tropických oblastí postihnou zdravotní obtíže až 75 % cestovatelů, přičemž přibližně 5 % vyžaduje lékařské ošetření, a až 1 % je dokonce během pobytu hospitalizováno (3). Nejčastější klinické syndromy u dětí po návratu z tropů představují zejména akutní a chronická průjmová onemocnění, kožní léze, horečnaté stavy a respirační onemocnění (2, 4–5).

Vzhledem k narůstajícímu počtu pacientů se zdravotními obtížemi, které souvisejí s cestováním, byl založen nový obor – cestovní medicína. Jedním z jeho cílů je určit nejpravděpodobnější zdravotní rizika u konkrétního cestovatele a pomocí cílených a racionálních intervencí jim předcházet (6). Přestože očkování představuje důležité preventivní opatření, neměli bychom předvýjezdové poradenství zaměňovat za pouhé „očkování před cestou," neboť značnou část zdravotních obtíží cestovatelů představují úrazy či neinfekční onemocnění. Cílem předkládaného článku je seznámit čtenáře s nejčastějšími z nich, jejich léčbou a možnou prevencí v dětském věku.

Letecká doprava

Letecká doprava představuje bezkonkurenčně nejbezpečnější způsob cestování, přesto však může v průběhu letu dojít u řady

osob k rozvoji významných zdravotních obtíží či ke zhoršení chronických onemocnění. Při výstupu letadla do letové hladiny dochází k postupnému snižování tlaku vzduchu v kabině až na hodnotu, která přibližně odpovídá nadmořské výšce 2300 až 2500 metrů nad mořem, následkem čehož dochází k poklesu arteriálního parciálního tlaku kyslíku z 98 mmHg až na 55 mmHg a poklesu saturace hemoglobinu na 90–92 %. Zdravým jedincům tyto hodnoty obvykle nečiní problémy, avšak u osob s kardiovaskulárním, respiračním, cerebrovaskulárním onemocněním nebo anémií může tento pokles vést ke zdravotním obtížím (7). Rovněž tak výše uvedené změny nemusejí tolerovat novorozenci či kojenci s anamnézou předčasného porodu, s vrozenými srdečními vadami či s perinatální anamnézou respiračního onemocnění. Bylo prokázáno, že pokles parciálního tlaku kyslíku mění dýchací vzor u kojenců, byly pozorovány častější dechové pauzy a nepravidelná dechová akce, avšak nepředpokládá se, že by tyto změny měly významnější důsledky pro zdravotní stav dítěte, přestože byly publikovány kazuistiky syndromu náhlého úmrtí kojenců po absolvovaném letu (8). Starší doporučení udávala, že letecká přeprava není vhodná pro novorozence a kojence do 6 týdnů věku, avšak dostupná data neprokázala zvýšené riziko u jinak zdravých novorozenců či kojenců, proto novější publikace již tuto věkovou limitaci neuvádějí (8, 9).

Změny barometrického tlaku, ke kterým v průběhu letu dochází, jsou provázeny změnami objemu plynů v tělesných dutinách. Při výstupu letadla dochází k expanzi, naopak při přistání ke zmenšení objemu. Tyto změny se nejčastěji projevují pocitem tlaku ve středouší, proto se doporučuje při přistání žvýkání či polykání tekutin. U kojenců lze užít dudlík nebo sací lahvičku. Rozpínání plynů v dutinách je rizikové zejména pro pacienty po recentně prodělaném chirurgickém zákroku či nitroočních operacích. Dále je nutno připomenout, že v kabině je velmi nízká vlhkost vzduchu, proto je nezbytný pravidelný přísun tekutin (8, 9).

Další otázkou, která souvisí s leteckou přepravou, je používání pásů a sedaček u dětí. V případě automobilové dopravy je zřejmé, že používání autosedaček významně snižuje riziko zranění při nehodě. V letecké dopravě je situace komplikovanější. Přestože americká Federální letecká správa (Federal Aviation Administration) užívání sedaček pro děti jednoznačně doporučuje, je riziko letecké nehody ve srovnání s automobilovou dopravou podstatně nižší a mezi nevýhody patří vyšší cena za letenku (sedadlo navíc) a nepohodlí pro dítě i rodiče, neboť dítě musí být během letu připoutáno. Pokud se však rodiče pro využití sedačky rozhodnou, je nezbytné, aby sedačka byla certifikována a viditelně označena štítkem od výrobce, že je možné ji použít v silniční i v letecké dopravě. Za jednoznačně rizikové je považováno připoutání dítěte shodným pásem spolu s dospělým, neboť při deceleraci (prudkém snížení rychlosti) může dojít ke kompresi dutiny břišní a k závažnému poranění nitrobřišních orgánů. Proto je nutno pro dítě užít vlastní pás, který je uchycen k pásu rodiče. Z praktického hlediska je vhodné při cestách s kojenci a batolaty být usazen v přední řadě sedaček, která poskytuje dostatečný prostor a kam lze i případně umístit postýlku, kterou některé letecké společnosti pro kojence mohou zapůjčit. Rovněž tak je vhodné vybírat krajní sedadlo, které umožní rodiči pravidelně vstávat a s dítětem se procházet (8–10).

Podávání uklidňujících léků před cestou není obecně doporučováno. Podle zahraniční literatury lze relativně bezpečně užít difenhydramin (antihistaminikum) v dávce 1 mg/kg/dávku, avšak s rizikem možné paradoxní excitace, proto se doporučuje podat první dávku a účinek vyzkoušet ještě v domácím prostředí před cestou. Alternativně je doporučován chloralhydrát, který se užívá i v našich podmínkách a lze jej nechat připravit magistraliter (9–12).

Kinetóza

Nemoc z pohybu neboli kinetóza patří mezi nejčastější obtíže dětí při cestování. Udává se, že kinetózou trpí až 58 % dětí při cestě autem. Typickým příznakem u dětí školního věku je nauzea, zatímco u dětí do 5 let věku bývá dominujícím příznakem ataxie. Mezi doprovodné symptomy patří nevolnost, zvracení, pocení a bledost (8).

Z nefarmakologických opatření je doporučeno před cestou omezit těžká a hůře stravitelná jídla, během cesty nechat dítě pozorovat krajinu před autem a zamezit sledování jiných vizuálních podnětů jako např. čtení či prohlížení knížek, sledování filmů nebo hraní her na tabletu či přenosném počítači (3, 9).

U dětí starších 2 let lze preventivně před cestou podat moxastin (Kinedryl), u mladších dětí zahraniční literatura doporučuje antihistaminika difenhydramin či dimenhydrinát, která však nejsou v ČR k dispozici (9). Druhá z uváděných účinných látek je dostupná pouze ve formě žvýkačky (Travel-Gum 20 mg) pro osoby starší 15 let. Všeobecně se naopak nedoporučuje podávání promethazinu a prochlorperazinu s ohledem na potenciální riziko extrapyramidových nežádoucích účinků. Promethazin je kontraindikován u dětí do 2 let věku a i u starších dětí hrozí riziko útlumu dechového centra (3, 9, 13, 14).

Sluneční záření, úpal a úžeh

Cestování do tropických či subtropických oblastí je spojeno se zvýšenou expozicí slunečnímu svitu (11). Udává se, že z celoživotní dávky slunečního záření je až 80 % vystaven jedinec do 18 let věku. Dětská pokožka je k vlivům slunečního záření mnohem vnímavější, neboť nemá plně vyvinutou schopnost pigmentace, má tenčí rohovou vrstvu, která představuje součást přirozené fotoprotektivní bariéry, a proto dochází k hlubšímu průniku UV záření (zejm. UVB). Za nejzávažnější důsledek expozice UV záření je považováno jeho kancerogenní působení. Bylo prokázáno, že opakované epizodické ozáření pokožky s rozvojem solární dermatitidy doprovázené tvorbou puchýřů patří mezi jednoznačné rizikové faktory rozvoje maligního melanomu v pozdějším věku (15, 16).

Mezi základní metody fotoprotekce patří vyhýbat se přímému slunci, zejména mezi 10. až 15. hodinou, krytí kůže ochranným oděvem včetně čepice s kšiltem či jiné pokrývky hlavy a používání opalovacích krémů s UV filtry (8). Děti by měly užívat výhradně opalovací krémy určené pro dětskou pokožku. Pro děti s atopickou dermatitidou a pro kojence je doporučeno užití krémů obsahujících převážně anorganické blokátory (např. oxid zinečnatý či oxid titaničitý), které neprocházejí rohovou vrstvou a nejsou toxické. Starším dětem doporučujeme krémy s organickou i anorganickou složkou, které zaručují optimální ochranu. Při výběru preparátu je třeba zvolit přípravek s optimálním ochranným faktorem (SPF = sun protecting factor), který označuje poměr mezi tzv. minimální erytémovou dávkou (MED) kůže chráněné přípravkem s UV filtrem a MED kůže nechráněné. Vzhledem k tomu, že erytémové působení má zejména UVB záření, určuje SPF míru ochrany před tímto zářením (16). U dětí se doporučují přípravky se SPF minimálně 30 (11). Pro optimální ochranu je nezbytné dbát na aplikaci dostatečného množství

přípravku (min. 2 mg/cm^2), preparáty s organickým filtrem aplikovat alespoň 20 až 30 minut před pobytem na slunci a ochranné krémy natírat opakovaně v průběhu slunění, zejména při zvýšené potivosti či po koupání (15, 16).

Sluneční záření je spojeno i s termickým účinkem infračerveného záření, který zejména kojence, batolata a děti předškolního věku ohrožuje rozvojem úpalu či úžehu (8). Děti jsou k přehřátí náchylné více než dospělí, neboť mají menší kardiovaskulární kapacitu pro vedení tepla z metabolicky aktivních tkání do periferie, vyšší bazální produkci tepla, menší schopnost ochlazení zvýšením potivosti, méně efektivní termoregulaci a sníženou schopnost aklimatizace na nepříznivé klimatické podněty (17). Úpal představuje celkové přehřátí organismu v prostředí vysoké teploty a vlhkosti při selhání termoregulace. Mezi příznaky úpalu patří celková slabost, únava, pocit horka, žízeň, zástava pocení, intenzivní bolesti hlavy, nevolnost a zvracení. Kůže nemocného bývá horká, suchá a zarudlá. Tělesná teplota může přesahovat až 40 stupňů Celsia, postižený bývá tachykardický, u některých pacientů dochází k rozvoji poruchy vědomí, křečím či rozvoji šokového stavu (13).

Úžeh vzniká v důsledku lokálního přehřátí hlavy, kdy dochází k překrvení mozkových plen a v závažných případech vede až k rozvoji edému mozku. Mezi příznaky patří bolesti hlavy, nauzea, zvracení, vertigo a v závažných případech až křeče či porucha vědomí. V případě úžehu mohou být patrné i lokální známky solární dermatitidy. Pravidla první pomoci jsou obdobná pro obě nozologické jednotky. Pacienta přesuneme do chladnějšího prostředí, snažíme se o fyzikální chlazení (zábaly) a dostatečný přísun tekutin. U komplikovaných průběhů je nezbytné lékařské ošetření. V prevenci výše uvedených obtíží je doporučeno nosit nepřiléhavé světlé oblečení doplněné pokrývkou hlavy, vyhýbat se pobytu na přímém slunci či zvýšené fyzické námaze v poledních hodinách a zajistit dostatečný přísun tekutin (8, 13).

Výšková nemoc

Výšková (nebo též vysokohorská) nemoc může představovat potenciální zdravotní riziko při pobytu ve vyšších nadmořských výškách. Její mírná forma se označuje jako akutní výšková nemoc. Mezi závažnější formy výškové nemoci patří výškový plicní edém, edém mozku a krvácení do sítnice.

Foto: shutterstock.com

Jejím patofyziologickým podkladem je hypoxie a hypoxemie vzniklá v důsledku nízkého parciálního tlaku kyslíku v okolním vzduchu, která vede k hemodynamickým změnám v plicním a systémovém oběhu. Akutní výšková nemoc se u starších dětí a v dospělosti projevuje bolestmi hlavy, nevolností, nechutenstvím a obvykle po krátké aklimatizaci spontánně odeznívá (18). Mezi její projevy u kojenců a batolat patří změny chování, podrážděnost, nespavost, nechutenství a zvracení. K rozvoji akutní výškové nemoci obvykle dochází mezi 24 až 72 hodinami pobytu ve výšce s typickým zhoršením v nočních hodinách. Udává se, že riziko rozvoje akutní výškové nemoci je shodné u dětí i dospělých. Zvýšené riziko bylo prokázáno u dětí, které recentně prodělaly respirační infekt (10). Základním preventivním pravidlem je pozvolná aklimatizace při výstupu a dostatečný přísun tekutin. Z léků lze profylakticky užívat acetazolamid. Přestože u dětí nebyly dosud provedeny klinické studie s jeho užitím v prevenci akutní výškové nemoci, jedná se o lék s dobrým bezpečnostním profilem a zahraniční literatura jeho užití v této indikaci nevylučuje. Doporučená denní dávka je 5 mg/kg (max. 250 mg) rozdělená do dvou dávek po 12 hodinách. S podáním se začíná 1 den před zahájením výstupu a pokračuje se po dobu 2 dnů po dosažení výšky. V terapii mírné formy akutní výškové nemoci s dominujícími bolestmi hlavy lze užít obvykle dostupných nesteroidních antirevmatik (např. ibuprofen) a dbát na zvýšený přísun tekutin (11, 18). Výškový edém mozku je v dětském věku velmi vzácný, naopak opakovaně byly popsány případy vysokohorského plicního edému. Avšak je nutno zdůraznit, že základním terapeutickým opatřením v případě závažné formy výškové nemoci je urychlený sestup či evakuace do nižší nadmořské výšky. Jako podpůrnou léčbu lze u dětí v případě rozvoje mozkového edému doporučit dexametazon, event. nifedipin u pacientů s plicním edémem (11). U dospělých se v terapii vysokohorského plicního edému využívá sildenafil, naopak podání diuretik je kontraindikováno (18).

Úrazy, utonutí a jiná rizika

Úrazy představují podle dostupných dat jednu z nejčastějších příčin úmrtí cestovatelů, přičemž významnou část tvoří dopravní nehody. Rodiče by měli být zvýšeně obezřetní při chůzi s dítětem po chodníku či silnici, měli by především zabránit dítěti v náhlém vběhnutí do vozovky a rovněž tak by měli děti poučit o nutnosti řádně se rozhlédnout, než vstoupí do vozovky. Při cestování autem je nezbytné užívat autosedačky. S vysokým rizikem je spojeno cestování po setmění, proto se obecně nedoporučuje (11, 13).

Utonutí představuje druhou nejčastější příčinu úmrtí cestovatelů dětského věku. Děti by nikdy neměly být ponechány bez dohledu během plavání či hře ve vodě. Zvýšená opatrnost je nezbytná především u dětí s epilepsií, arytmií či prodlouženým QT intervalem. Děti, kterým byla implantována tympanostomická trubice (grometa), se mohou ve vodě koupat a nevadí, když během plavání či hry ve vodě dojde k zatečení vody do zevního zvukovodu, avšak potápění, kdy

Foto: shutterstock.com

vzrůstá hydrostatický tlak a tím pádem hrozí zatečení vody do středouší, není doporučeno (11).

Rodiče dětí dále upozorníme na možné úrazy, ke kterým může dojít v místě ubytování. V hotelovém pokoji vždy zkontrolujeme, zda se v něm nenachází nezaslepené elektrické zástrčky, neizolované elektrické dráty či nezabezpečené zábradlí na schodišti či balkonu (11). Mezi další významná rizika patří otravy, přičemž nejčastěji dochází k náhodnému užití léčiv, chemikálií užívaných k úklidu v domácnosti, rodenticidů, insekticidů nebo jedovatých rostlin či jejich plodin (9).

Cestovatele bychom rovněž měli informovat o rizikách, která vyplývají z poranění či pokousání divokými nebo domestikovanými zvířaty, přičemž zejména v rozvojových zemích je nutné u každého poranění po pokousání zvířaty zvažovat možné riziko nákazy vzteklinou či opičím herpetickým virem (herpes simiae virus). Specifickou kapitolu představují uštknutí či poranění jedovatými živočichy, avšak vzhledem ke komplexnosti této problematiky čtenáře odkazujeme na dostupnou českou literaturu (19).

Chronická onemocnění

Mezi jednu z nejčastějších příčin zdravotních obtíží během cestování patří akutní zhoršení chronického onemocnění, proto by tato problematika neměla být během předvýjezdové konzultace opomenuta. Rodiče je nutno poučit o nezbytnosti dostatečného zásobení léky, které dítě dlouhodobě užívá. Množství léků by mělo vystačit na delší dobu, než je plánovaná délka pobytu. Léky převážíme zásadně v původním obalu v příručním kabinovém zavazadle.

Lékař by měl rodiče poučit, jak se zachovat při náhlém zhoršení chronického onemocnění během pobytu, a vybavit je pohotovostními léky, jakými jsou např. topické či systémové kortikosteroidy u pacientů s atopickou dermatitidou, salbutamol a inhalační kortikosteroidy u astmatiků, adrenalin (Epi-Pen) u dětí s rizikem anafylaktické reakce, eventuálně antibiotiky u imunodeficientních jedinců atp.

Z praktického hlediska je vhodné pacienta vybavit zjednodušenou a mezinárodně srozumitelnou zdravotnickou dokumentací, ve které budou uvedena chronická onemocnění, farmakoterapie, záznamy o alergiích a očkování (8, 10, 11).

Cestovní lékárnička

Přestože riziko celé řady zdravotních obtíží je možné pomocí preventivních opatření účinně snížit, nelze jej však zcela eliminovat, a proto je nezbytné rodiče na tyto situace řádně připravit a vybavit. Základ cestovní lékárničky by měly tvořit, jak již bylo uvedeno výše, léky, které dítě dlouhodobě užívá, eventuálně pohotovostní přípravky, které mohou být nezbytné při zhoršení chronických onemocnění. V cestovní lékárničce by dále neměly chybět běžně dostupné léky, jakými jsou antipyretika a analgetika (ibuprofen, paracetamol nebo metamizol), léky na cestovní průjem (orální rehydratační roztoky, diosmektit či živočišné uhlí), antihistaminika (dithiaden), léky proti kinetóze, dezinfekční přípravky, dermatologika (lokální kortikosteroid, antimykotická a antibiotická mast či krém, přípravky proti opruzeninám) či oftalmologika (oční kapky). Dále neopomeneme digitální teploměr, obvazový a krycí materiál, repelenty, pohotovostní antibiotika nebo antimalarika, pokud jsou indikována (8, 10, 11).

Závěr

Přestože cestování s dětmi do tropických oblastí či zemí rozvojového světa je spojeno s celou řadou zdravotních rizik, lze předpokládat, že počet výjezdů bude i nadále narůstat. Cílem cestovní medicíny je identifikovat nejčastější rizika a pomocí cílených intervencí jim předcházet. Přestože v předvýjezdovém poradenství mají výsadní postavení „očkovací centra“ a „centra cestovní medicíny“, kvalitním a užitečným poskytovatelem může být i samotný praktický lékař, který se o cestovatele dlouhodobě stará, přičemž má přehled o jeho chronických onemocněních, pravděpodobné adherenci k doporučeným preventivním opatřením a sociálním zázemí. Přestože základním předpokladem pro cestování do rizikových oblastí je absolvování povinného a doporučeného očkování, často se setkáváme s nevhodným přístupem, kdy se celé předvýjezdové poradenství omezí na pouhé „očkování před cestou,“ neboť zásadní rizika představují i úrazy, neinfekční onemocnění či infekce, kterým nelze předcházet očkováním. Závěrem lze říci, že nárůst počtu cestovatelů bude klást zvýšené nároky nejen na specializovaná centra, ale i na lékaře primární péče, kteří budou stále častěji konfrontováni s předvýjezdovým poradenstvím, případně s pacienty se zdravotními obtížemi po návratu z tropů.

Literatura:

1. UNWTO. International Tourist Arrivals Reach 1.4 billion Two Years Ahead of Forecasts. Available from: https://www2.unwto.org/press-release/2019-01-21/international-tourist-arrivals-reach-14-billion-two-years-ahead-forecasts.
2. Hagmann S, Neugebauer R, Schwartz E, et al. Illness in children after international travel: analysis from the GeoSentinel Surveillance Network. Pediatrics 2010;125(5):1072–1080.
3. Vanista J, Beran J. Zdravotní rizika cestování a jejich prevence. Interní medicína pro praxi 2007;9(6):265–267.
4. Herbinger KH, Drerup L, Alberer M, et al. Spectrum of imported infectious diseases among children and adolescents returning from the tropics and subtropics. J Travel Med 2012;19(3):150–157.
5. Hunziker T, Berger C, Staubli G, et al. Profile of travel-associated illness in children, Zurich, Switzerland. J Travel Med 2012;19(3):158–162.

6. Chiodini JH, Anderson E, Driver C, et al. Recommendations for the practice of travel medicine. Travel Med Infect Dis 2012; 10(3):109–128.
7. Šulc J. Zdravotní rizika v letecké dopravě. Interní medicína pro praxi. 2005;(7–8):371–372.
8. Stauffer WM, Konop RJ, Kanat D. Traveling with Infants and Young Children. Part I: Anticipatory Guidance: Travel Preparation and Preventive Health Advice. J Travel Med 2001;8(5):254–259.
9. Sanford C, Jong E, Pottinger P. The Travel and Tropical Medicine Manual. Elsevier; 2016.
10. Neumann K. Family Travel: an Overview. Travel Med Infect Dis 2006;4(3–4):202–217.
11. Keystone J, Kozarsky P, Connor B, et al. Travel Medicine. Elsevier 2018.
12. Stauffer WM, Christenson JC, Fischer PR. Preparing Children for International Travel. Travel Med Infect Dis 2008;6(3):101–113.
13. Beran J, Vaništa J. Základy cestovního lékařství. Praha: Galén 2006.
14. Field VK, Ford L, Hill DR. Health Information for Overseas Travel 2010: Prevention of Illness in Travellers from the UK. London: National Travel Health Network and Centre (NATHNAC) 2010.
15. Ettler K. Účinky UV záření na kůži a fotoprotekce. Medicína pro praxi 2007(6):273–275.
16. Krajsová I. Fotoprotekce u dětí. Pediatrie pro praxi. 2012;13(3):204–205.
17. American Academy of Pediatrics. Policy Statement – Climatic Heat Stress and Exercising Children and Adolescents. Pediatrics 2011;128(3):e741–747.
18. Bultas J. Výšková nemoc – praktické aspekty diagnostiky a léčby. Medicína pro praxi 2008;5(6):251–253.
19. Valenta J. Jedovatí hadi. Praha: Galén, 2008.

Korespondující autor:
MUDr. Milan Trojánek, Ph.D.
Klinika infekčních nemocí 2. LF UK
Budínova 2
180 81 Praha 8
tel. 266 083 197
e-mail: milan.trojanek@bulovka.cz

První importovaný případ žluté zimnice do České republiky

First reported case of yellow fever imported to the Czech Republic

MUDr. Zdeněk Prokeš[1,2], MUDr. Hana Zelená[3,4]
[1]Infekční oddělení Nemocnice Prostějov, SMN, a. s.
[2]Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Olomouc
[3]Národní referenční laboratoř pro arboviry, Centrum klinických laboratoří, Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě
[4]Univerzita obrany, Fakulta vojenského zdravotnictví, Hradec Králové

Souhrn:

Předkládaná kazuistika popisuje importovaný případ žluté zimnice u 56leté cestovatelky, která pobývala 16 dnů v Brazílii v době epidemického výskytu této nemoci v tomto regionu. Jedná se o první popsaný případ této nákazy importované do České republiky. Sporadické importované případy jsou popisovány v různých evropských zemích každoročně. Onemocnění je spojeno s vysokou smrtností dosahující až 40 % případů. K prevenci onemocnění je k dispozici účinná vakcína obsahující živý, atenuovaný virus. Pacientka však očkována nebyla. Sdělení poukazuje na riziko akvirace pro nás exotické choroby v endemické oblasti, důležitost preventivní vakcinace před odjezdem do tropů a subtropů a zároveň chce upozornit na diferenciální diagnostiku horečnatých stavů spojených s hepatocelulárním ikterem.

Klíčová slova: žlutá zimnice, horečka, ikterus, vakcinace

Summary:

The presented report describes a case of imported yellow fever in a 56-year old traveller, who was staying in Brazil for 16 days during an outbreak of the illness in the region. It is the first such case described in the Czech Republic. Occasional cases of imported yellow fever are reported in various European countries every year. The disease fatality rate is reported to be as high as 40 %. There is an effective vaccine available containing live attenuated virus. But the presented patient had not been vaccinated. This case report points out the risk of acquiring an exotic illness in its endemic area and the importance of preventive vaccination before travel to tropical and subtropical countries. The case also illustrates differential diagnostics of febrile state combined with hepatocellular jaundice.

Key words: yellow fever, fever, jaundice, vaccination

Vakcinologie 2019;13(2): 74–79

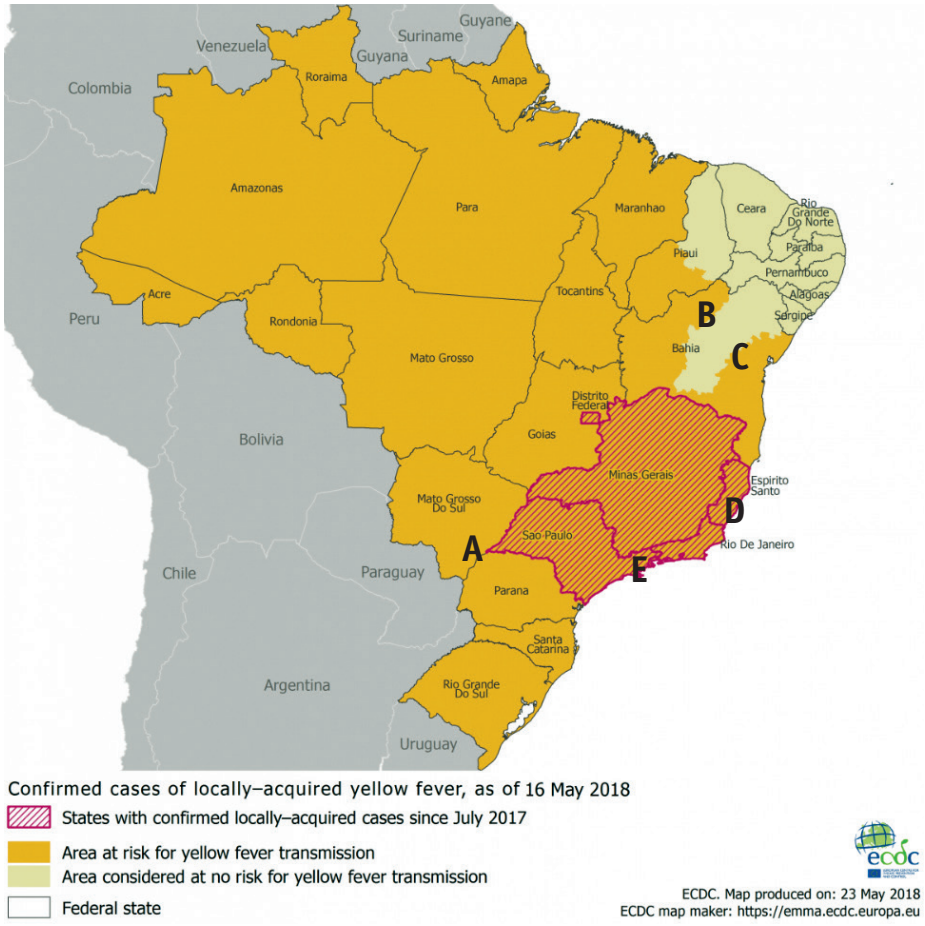
Úvod

Žlutá zimnice jako lidské onemocnění je známa mnoho století. Její původ je v Africe, na západní polokouli byla zavlečena obchodem s otroky. První epidemie na západní polokouli byla popsána v roce 1648 v Yucatanu. Epidemiologie nemoci nebyla známa, předpokládalo se šíření od nakažených lidí. Jako první vyslovil teorii o přenosu komáry kubánský lékař Carlos Finlay v roce 1881, nepodařilo se mu však teorii potvrdit. Důkazy předložil až americký vojenský lékař Walter Reed se svými spolupracovníky v roce 1901 (1).

Původcem žluté zimnice je arbovirus rodu *Flavivirus* z čeledi *Flaviviridae*. Do stejné čeledi jsou řazeny i viry dengue, západonilské horečky, japonské a klíšťové encefalitidy. Žlutá zimnice se endemicky vyskytuje ve 44 státech tropického a subtropického pásma a ročně je hlášeno na 200 000 případů a 30 000 úmrtí (2, 3). Mezi nejvíce zasažené oblasti patří Afrika mezi 15° s. š a 15° j. š. a dále Střední a Jižní Amerika (2). Podle ekologie přenašečů rozlišujeme 2 hlavní typy ohnisek. Typ **venkovský – džunglový** vázaný na přírodní ohniska, savci žijící na stromech, především opice s přenašeči komáry rodu *Haemagogus* a *Aëdes*. Dále typ **městský**, vázaný na lidská sídliště, kde zdrojem nákazy je člověk a přenašečem komár *Aëdes aegypti* (2, 4, 5, 6).

Inkubační doba je v řádu dní 5–6 dnů, poté se objeví vysoká teplota až 40 st. C se zimnicí, celkovou schváceností, myalgiemi a nápadnou hyperemií horní poloviny těla. Stadium nazýváme červeným. V této fázi již můžeme někdy pozorovat subikterus kůže a sklér a projevy krvácení ze sliznic, hematemézu – tzv. vomito negro. Na konci červeného stadia u většiny nemocných příznaky ustoupí do několika dnů a nemoc končí. U těžkých forem onemocnění přechází po několika dnech, zpravidla po 2 dnech klidu, do stadia žlutého, ikterického. Pro něj je charakteristické těžké jaterní postižení, hemoragická diatéza, poškození ledvin a postižení srdečního svalu. Může končit šokem a smrtí. Pokud pacienti toto stadium přežijí, pozvolna se uzdravují, rekonvalescence je dlouhá (2, 4, 5).

V laboratorních nálezech nalézáme leukopenii s relativní lymfocytózou, trombocytopenii. Jsou prodlouženy hodnoty INR. V biochemických markerech hodnoty bilirubinu, ALT, AST svou výší napodobují nálezy vídané u akutních virových hepatitid,



Obr. 1 *Epidemiologická situace v Brazilii k 16. 5. 2018 – potvrzené případy dle ECDC, pobyt pacientky v oblasti*

A – vodopády Iguazú 1.–3. den; B – národní park Chapada Diamantina 4.–7. den; C – Salvador de Bahia 8.–10. den; D – Rio de Janeiro 10.–13. den; E – tropický ráj Ilha Grande 14.–16. den

typickým nálezem je vyšší AST než ALT, které se vysvětluje souběžně probíhající myozitidou. Logické je proto i zvýšení myoglobinu a CK (2).

Prognóza onemocnění se odvíjí od tíže onemocnění a původu pacientů. Letalita u těžkých případů s multiorgánovým selháním velmi kolísá a uvádí se v rozmezí 30–80 %, u místní populace 2–5 %, u cestovatelů z neendemických oblastí 50 % a více (2, 3). Uváděná letalita v Brazilii od roku 1980 je 42,3 % (7). Po překonaném onemocnění dochází k úplné rekonvalescenci a trvalé imunitě.

Tab. 1 Laboratorní nálezy u pacientky uvedené v kazuistice – 1. hospitalizace

	11. 3. 2018	13. 3. 2018	17. 3. 2018	21. 3. 2018
Leukocyty (x10^9/l)	2,1	2,82	4,72	7,48
Trombocyty (x10^9/l)	82	57	72	183
Bilirubin (μmol/l)	39	12,6	44,2	55
ALT (μkat/l)	66,24	59,16	21,73	9,3
AST (μkat/l)	77,14	70,63	14,93	3,03
GMT (μkat/l)	7,12	7,11		
ALP (μkat/l)		4,93		
LD (μkat/l)		48,7	8,58	4,37

Kazuistika

I. hospitalizace: 12.–23. 3. 2018

56letá pacientka byla přijata na infekční oddělení v Prostějově na doporučení chirurgické ambulance v Šumperku jako suspektní importovaná nákaza po pobytu v Brazílii. Pacientka udávala febrilie s maximem 38 °C, chřipkové příznaky, nevolnost, zvracení, bolesti v oblasti epigastria, nemohla jíst ani pít, měla křeče ve svalech dolních i horních končetin. Stolici měla normální, moč také, byla bez krvácivých příznaků. Na chirurgické ambulanci zjištěno výrazné ikterické postižení jater – bilirubin 39 μmol/l, ALT 66 μkat/l, AST 77 μkat/l. Referována jako suspektní akutní virová hepatitida. Během 16denního pobytu v Brazílii procestovala prakticky celou zemi (obr. 1), pobyt s cestovní kanceláří, ubytování vyššího standardu, pila pouze balenou vodu. Před odjezdem nebyla očkována na žádnou preventabilní nákazu.

Při přijetí byla pacientka lucidní, orientována, afebrilní, ameningeální, naznačený subikterus sklér, kůže bez exantemů, lehce snížena hydratace, bez krvácivých příznaků, uzliny negativní ve všech lokalizacích, dýchání sklípkové, TK 120/80 mmHg, puls 78 pravidelný, břicho klidné, měkké, játra v oblouku, slezina nezvětšena, končetiny bez otoků. Hmotnost 70 kg, výška 165 cm, BMI 25,71. Ve vstupní laboratoři byly zachyceny abnormality v krevním obraze, především pokles leukocytů na 2,8x10^9 /l trombocytů na 57x 10^9 /l, pacientka měla střední FW 25/45, normální parametry INR. V laboratoři dominovaly hodnoty jaterních testů – bilirubin 38,1 μmol/l, ALT 59,16 μkat/l, AST 70,63 μkat/l, LD 48,7 μkat/l, ALP 4,93 μkat/l, GMT 7,11 μkat/l a markerů myozitidy – myoglobin 317,5 μg/l, CK 19,28 μkat/l.

Pacientka zaléčena symptomaticky, rehydratována, podávána hepatoprotektiva. Průběh nekomplikovaný, od 2. dne afebrilní, v laboratoři rychlý pokles hodnot jaterních testů, normalizace hodnot krevního obrazu (tab. 1). V sérologických testech nepotvrzeny virové hepatitidy A, B, C, E. Sérologie EBV, CMV prokázaly anamnestické titry, Zika virus negativní, Hanta viry negativní, West-Nile virus negativní, leptospiróza negativní. Sérologii horečky dengue a žluté zimnice ukazuje tabulka 2. V tabulce je zobrazen vývoj sérologických a PCR nálezů u žluté zimnice v ZÚ Ostrava a referenční laboratoře Erasmus MC Rotterdam. Zde potvrzena i PCR pozitivita na žlutou zimnici (obr. 2).

Erasmus MC

WHO Collaborating Centre

Laboratory results reference laboratory Erasmus MC

Collection date	15-03-2018	15-03-2018	20-03-2018	22-03-2018	28-03-2018
Date receipt EMC	18-04-2018	18-04-2018	18-04-2018	18-04-2018	18-04-2018
Material	Serum	EDTA-Plasma	Serum	Serum	Serum
EMC ID	18009024S	18007588E	18009025S	18009026S	18009027S
sample nr	1		2	3	4
YFV RNA					
based Drosten et al	Pos Ct 34				
adapted Domingo et al	Pos Ct 29.2				
Viral load (vs RKI standard)	6.36 x 10e4 geq/ml				
YFV specific IgG (IFA Euroimmune)	neg		pos;1:2000	pos;1:8000	pos,1:16000
YFV specific IgM (IFA Euroimmune)	pos, 1:200		pos;1:400	pos;1:400	pos,1:400
YFV specific neutralizing antibodies (VNT agains 17D strain)	neg		pos; 1:81	pos;1:102	pos;1:102

Interpretation: An acute infection with yellow fever virus has been confirmed.

Further identification awaiting sequencing.

Dr. C. B.E.M. Reusken
Expert WHO CC
Dept. of Viroscience, Erasmus MC

Prof. M.P.G. Koopmans
Head WHO CC
Dept. of Viroscience, Erasmus MC

WHO Collaborating Centre for Arboviruses and Viral Haemorrhagic Fever Research and Reference.

Obr. 2 *Protokol o PCR pozitivitě žluté zimnice – referenční laboratoř Erasmus MC Rotterdam*

Pacientka po první hospitalizaci absolvovala 2 ambulantní kontroly 28. 3. a 26. 4. 2018. Při první kontrole klinicky negativní, subjektivně bez potíží, zhubla asi 5 kg během hospitalizace a domácího léčení při dietě. Velmi spokojená. Laboratorně normalizace KO (leu 5,78 x 10^9 /l trombo 247 x 10^9 /l), INR 0,98, ALT 4,99 µkat/l, AST 2,09 µkat/l, GMT 15,2 µkat/l, ALP 4,2 µkal/l, bilirubin 19 µmol/l. Doplněno vyšetření na autoimunitní hepatopatie – negativní. Na kontrole 26. 4. 2018 udává, že po Velikonocích ukončila PN, nastoupila do práce. Cítila se skvěle, zvládala náročnou práci, zahradu, zřejmě i další aktivity. Asi 2 dny před ambulantní kontrolou pozoruje žluté bělmo, mírně i kůži. V laboratoři bilirubin 124 µmol/l, ALT 47,08 µkat/l, AST 31,93 µkal/l, GGT 9,49 µkal/l, ALP 4,18 µkal/l, LD 10,56 µkal/l, KO norma, INR norma. Rehospitalizována.

II. hospitalizace
26. 4. 2018 – 15. 5. 2018

Pacientka při druhé hospitalizace po celou dobu afebrilní, klinický i subjektivní stav až na progredující ikterus velmi dobrý, a to přes velmi nepříznivou laboratoř – viz tabulka 3. Znovu doplněny sérologie virových hepatitid – A, B, C, E – k vyloučení koinfekce – negativní. Provedeno kontrolní vyšetření PCR na žlutou zimnici – krev negativní, moč pozitivní v ZÚ Ostrava. Kontrolní UZ abdomina taktéž negativní. V terapii kromě symptomatické terapie použity i kortikoidy – celkově 9 dnů, při nich postupně regredující iktterická hepatopatie. Od 10. dne hospitalizace pak postupně pokles hodnot JT, především bilirubinu, normalizace amoniaku. Propuštěna klinicky ve velmi dobrém klinickém stavu, subjektivně prakticky bez potíží.

Po ukončení hospitalizace provedeny dvě ambulantní kontroly 21. 5. a 28. 5. 2018. Klinicky normalizována, zprvu postupný další pokles JT. Na kontrole 11. 6. 2018 však další nárůst jaterních testů – ALT 10,23 µkat/l, AST 7,35 µkat/l. Opět rehospitalizována.

III. hospitalizace
22. 6. 2018 – 29. 6. 2018

Hospitalizace celkově bez komplikací, symptomatická terapie s rychlou úpravou stavu a laboratoře. V terapii opět použity i kortikoidy i.v. Postupně pokles hodnot JT – ALT 15,03….5,35 µkat/l, AST 10,12….. 1,79 µkat/l.

Po ukončení hospitalizace proběhla řada ambulantních kontrol 9. 7., 16. 7., 23. 7., 30. 7., 20. 8., 17. 9., 15. 10. 2018. Klinicky a subjektivně bez pozoruhodností, laboratorně pozvolný, relativně pomalý pokles hodnot JT – viz tabulka 4.

Virologická diagnostika

Laboratorní diagnostika žluté zimnice je založena na metodách přímé detekce virové RNA metodou PCR a na nepřímém průkazu detekcí specifických protilátek ve třídě IgG a IgM. Pro konfirmaci je používán virusneutralizační test z důvodu častých zkřížených reakcí u flavivirů.

Pro detekci IgG a IgM protilátek proti YFV byly použity komerční diagnostické soupravy na principu nepřímé imunofluorescence (NIF) od firmy Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG, Německo (Anti-Yellow fever virus IIFT IgM a IgG). Test byl proveden v souladu s doporučeným postupem výrobce. Vzorky séra jsou nejprve vyšetřeny v základním ředění 1 : 20 a v případě pozitivního výsledku mohou být dále titrovány do vyšších ředění ke stanovení konečného titru protilátek. Titr je převrácená hodnota nejvyššího ředění vzorku, který dává pozitivní reakci. Všechny vzorky pacientky byly nejprve vyšetřeny v základním ředění 1 : 20, v případě pozitivity byla jako výsledek uvedena hodnota titru >20. Vzorky z 15. 3. a 28. 3. s pozitivními výsledky byly následně vyšetřeny

Tab. 2 Sérologické a PCR nálezy – výsledky vyšetření v NRL pro arboviry ZÚ Ostrava / Erasmus MC Rotterdam

datum	15. 3. 2018	20. 3. 2018	22. 3. 2018	28. 3. 2018	26. 4. 2018	3. 5. 2018	3. 5. 2018	14. 5. 2018
	krev	krev	krev	krev	krev	krev	moč	krev, moč
YFV IgG NIF	neg. / neg.	>20 / 2000	>20 / 8000	>160 / 16000	>20	-	-	-
YFV IgM NIF	160 / 200	>20 / 400	>20 / 400	160 / 400	>20	-	-	-
YFV VNT	neg. / neg.	neg. / 81	neg. / 102	neg. / 102	128	64	-	-
YFV RNA PCR	- / POZIT.	-	-	-	-	neg.	POZIT.	neg., neg.
flavivirus RNA PCR	neg.	-	-	-	-	-	-	-
Dengue IgG ELISA	neg.	1,55 (poz.)	3,02 (poz.)	3,15 (poz.)	-	-	-	-
Dengue IgM ELISA	neg.	1,66 (poz.)	1,75 (poz.)	1,74 (poz.)	-	-	-	-
Dengue NS-1 Ag ELISA	neg.	neg.	neg.	neg.	-	-	-	-
KEV IgG ELISA	neg.	neg.	neg.	neg.	4,23 (poz.)	-	-	-
KEV avidita IgG EIA	-	-	-	-	13 % (nízká)	-	-	-
KEV IgM ELISA	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	-	-	-
KEV IgG VNT	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	-	-	-

YFV = virus žluté zimnice, KEV = virus klíšťové encefalitidy, NIF = nepřímá imunofluorescence, VNT = virusneutralizační test, PCR = polymerázová řetězová reakce, Ag = antigen
Meze pozitivity NIF (titr) : >20 pozitivní (vzorky z 15. 3. a z 28. 3. naředěny až do 1 : 160, u ostatních vzorků provedeno jen základní ředění 1 : 20)
Meze pozitivity VNT (titr): >4 pozitivní Meze pozitivity ELISA (index pozitivity): >1,1 pozitivní

Tab. 3 Laboratorní nálezy u pacientky uvedené v kazuistice – II. hospitalizace

	26. 4. 2018	30. 4. 2018	3. 5. 2018	4. 5. 2018	9. 5. 2018	14. 5. 2018
Leukocyty(x10^9/l)	5,08		11,93			7,43
Trombocyty(x10^9/l)	190		202			198
INR	1,09		1,57			1,02
Bilirubin (μmol/l)	124	200	243	250	117	74,3
ALT (μkat/l)	47,08	35,9	31,02	26,2	12,14	10,1
AST (μkat/l)	31,93	23,2	21,08	12,9	5,39	4,7
GMT (μkat/l)	9,49	6,7	4,1		5,56	
ALP (μkat/l)	4,18	3,8	3,15		2,37	
CRP (mg/l)		6,7				
Amoniak (μmol/l)	75,8	61,4		61,8	45	

Tab. 4 Laboratorní nálezy u pacientky uvedené v kazuistice – ambulantní sledování

	9. 7. 2018	16. 7. 2018	23. 7. 2018	30. 7. 2018	20. 8. 2018	17. 9. 2018	15. 10. 2018
ALT(μkat/l)	7,8	8,4	6,2	5,2	3,0	1,2	0,75
AST(μkat/l)	4,1	4,5	3,2	3,1	1,7	0,8	0,57

ve dvojnásobných ředěních až do ředění 1 : 160 a jako definitivní výsledek byla uvedena převrácená hodnota nejvyššího ředění vzorku s pozitivní reakcí. U ostatních pozitivních vzorků byla ponechána původní hodnota >20. Při silně pozitivní reakci i v nejvyšším ředění 1 : 160 byl zapsán výsledný titr >160, další ředění již nebylo z ekonomických důvodů prováděno, jelikož na konečné diagnóze by přesná hodnota titru nic nezměnila.

Vzhledem k častým zkříženým reakcím s ostatními flaviviry byly vzorky testovány i na další flavivirové infekce (dengue, virus klíšťové encefalitidy, Zika, West Nile virus). Protilátky ve třídách IgG a IgM proti jmenovaným flavivirům byly vyšetřovány komerčními soupravami na principu ELISA. Byly detekovány zkříženě reagující protilátky proti viru dengue a proti viru klíšťové encefalitidy, které se ovšem objevily až za více než měsíc po proběhlé nákaze.

Pro konfirmaci výsledků sérologických testů metodami ELISA a NIF je nejvhodnější metoda virusneutralizačního testu detekující neutralizační protilátky, který je nejspecifičtější sérologickou reakcí v diagnostice flavivirů. V NRL je prováděn test VNT v mikromodifikaci u flavivirů KEV, YFV, Zika a West Nile postupem uvedeným v publikacích (8, 9). Pro VNT YFV je používán vakcinační kmen 17D viru žluté zimnice. Výsledek je vyjádřen formou virusneutralizačního (VN) titru,

který je převrácenou hodnotou nejvyššího ředění vzorku séra neutralizující infekčnost viru. Za pozitivní výsledek je považována hodnota VN titru >8. Průkazem akutní infekce je sérokonverze v párových sérech nebo sigifikantní, tedy minimálně 4násobný vzestup titru protilátek. Negativita VNT pro KEV prokazuje zkříženou reaktivitu metody ELISA. Pro virus dengue nemáme k dispozici VNT z důvodu vysokého rizika práce s tímto virem a jeho problematického růstu na běžných buněčných kulturách. Negativita NS-1 antigenu při pozitivitě protilátek IgG a IgM proti viru dengue svědčí pro zkříženou reaktivitu.

Přímý průkaz virové RNA byl prováděn nejprve metodou pan-flavi hemi-nested RT-RNA založenou na detekci konzervativního úseku genu pro NS5 umožňující detekci různých flavivirů (10). Následná identifikace by byla u pozitivního výsledku provedena sekvenací. Druhově specifická PCR na virus žluté zimnice nebyla původně v NRL zavedena z důvodu nulové poptávky po tomto vyšetření. Negativní výsledek metodou pan-flavi PCR z prvního vzorku krve byl způsoben nižší citlivostí této metody ve srovnání s druhově specifickou PCR.

Při prvotním testování vzorků sér pacientky na protilátky proti žluté zimnici byla pozitivita IgM a IgG protilátek s typickou dynamikou spolu s klinickou symptomatologií a cestovatelskou anamnézou u neočkované pacientky vysoce suspektní z infekce virem žluté zimnice. Negativní výsledky PCR i VNT v prvních vzorcích však tuto hypotézu nejprve nepotvrzovaly.

Z důvodu nejednoznačných výsledků sérologie a PCR byly vzorky zaslány na konfirmaci do laboratoře Erasmus MC v Rotterdamu – WHO Collaborating Centre for Arboviruses and Haemorrhagic Fever. Tato laboratoř potvrdila diagnózu žluté zimnice na základě sérologie a pozitivního PCR z prvního vzorku krve. V Rotterdamu byla použita druhově specifická home made PCR, která má vyšší citlivost ve srovnání s PCR pan-flavi (11). Následně byla převzata tato metodika i v naší laboratoři a při opakovaném vyšetření vzorků touto metodou bylo rovněž dosaženo pozitivních výsledků. Ještě za 6 týdnů po nákaze byla prokázána RNA viru žluté zimnice v moči pacientky, ale za další 2 týdny již byla moč i krev negativní.

Laboratoř v Rotterdamu potvrdila pozitivitu neutralizačních protilátek při použití kmene 17D viru žluté zimnice. Na základě tohoto zjištění byla provedena v NRL ZÚ nová pasáž viru žluté zimnice na buněčných kulturách a s nově pasážovaným kmenem viru 17D byly virusneutralizační testy zopakovány, u všech vzorků krve bylo poté rovněž dosaženo pozitivních výsledků i se signifikantní dynamikou. Důvod původně falešně negativních výsledků je nejasný, dlouhým skladováním původního virového kmene mohlo dojít k jeho degradaci a snížení citlivosti metody.

Uvedené zkušenosti potvrzují význam spolupráce se zahraničními kolegy a mezilaboratorní výměny vzorků i postupů u vzácných infekcí umožňující neustálé zkvalitňování diagnostických postupů a správnou interpretaci dosažených výsledků.

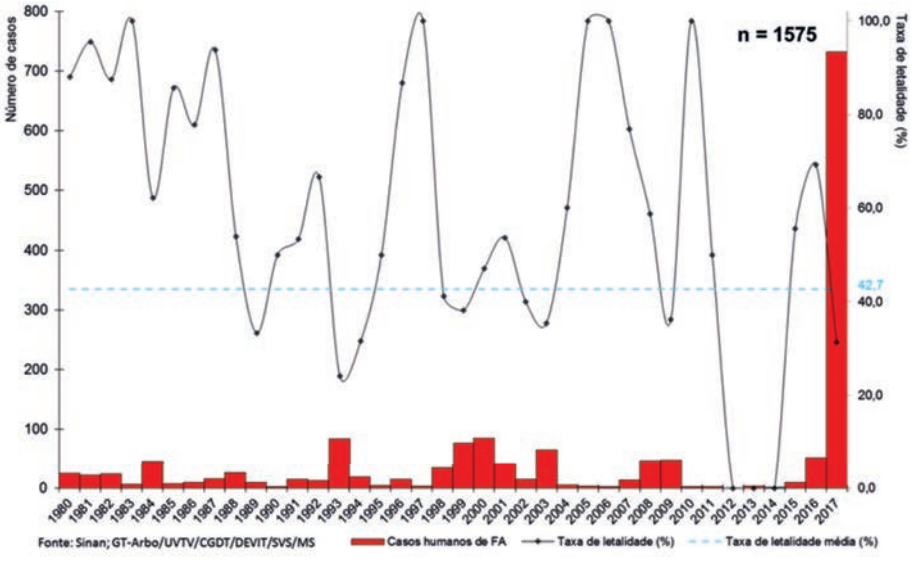
Diskuse

Sdělení popisuje první potvrzený případ importované žluté zimnice do České republiky (12, 13). V souvislosti s probíhající epidemií v Brazílii od roku 2017 a pokračující v roce 2018 (viz obrázek 3) (7) bylo popsáno několik importovaných nákaz do evropských zemí (stav k 22. 3. 2018) – Francie (3 potvrzené případy a 3 podezření), Nizozemí (1 případ), Rumunsko (1 případ), Švýcarsko (1 případ úmrtí), německý cestovatel z Velké Británie (1 případ s úmrtím) (14, 15).

Za potvrzený případ žluté zimnice jsou stanovena dle ECDC kritéria klinická, laboratorní a epidemiologická. Mezi klinická patří teplota, žloutenka a hemoragické projevy, mezi laboratorní průkaz nemoci pomocí PCR, izolace viru či antigenu, dále průkaz protilátek, případně typické histopatologické změny jater – centrální nekróza v lalůčcích s intranukleárními inkluzemi. Tyto změny ve struktuře jaterního parenchymu spolehlivě určí diagnózu v případech rychlého úmrtí v endemických oblastech post mortem. Epidemiologická kritéria pak zahrnují vakcinační anamnézu a pobyt v endemické oblasti v posledním týdnu před vznikem nemoci (2, 16).

V diferenciální diagnostice pacientů při návratu z endemické oblasti žluté zimnice, tedy Jižní, Střední Ameriky a Afriky, nutno brát tuto diagnózu v úvahu u febrilních pacientů se žloutenkou, významným jaterním postižením a krvácivými příznaky. U Evropanů lze předpokládat těžší průběh, s těžkým ikterickým zánětem jater podobným s nálezy u klasických virových hepatitid, které je nutno vyloučit v první řadě. Po jejich vyloučení je nutno zvažovat další diagnózy spojené se žloutenkou a teplotami, např. Weilovu chorobu, malárii, ikterické formy návratného tyfu, ale i krymskou-konžskou hemoragickou horečku, horečku údolí Rift. Dále je nutno vzít do úvahy febrilní stavy s postižením jater, které nacházíme u horečky dengue a horečky západonilské a dalších. Svízele v diagnostice mohou způsobit průběhy žluté zimnice atypické či lehce probíhající (2, 5).

Průběh laboratoře u naší pacientky ukázal typické nálezy popisované u této nákazy. V KO jsme zachytili leukopenii s relativní lymfocytózou a trombocytopenii v úvodu onemocnění v rámci první hospitalizace. V jaterním postižení jsme viděli typicky popisované vyšší hodnoty AST oproti ALT, kdy na hladině AST se podílí i zánětlivé postižení svalů, s korelátem ve vysokých hodnotách myoglobinu a CK. Těžké ikterické jaterní postižení při druhé hospitalizaci bylo atypické, neochotně regredovalo při symptomatické



Obr. 3 *Počet případů a procento letality žluté zimnice v Brazílii v letech 1980–2017 (7)*

terapii a zvrat nastal až při použití kortikoidů. Použití kortikoidů v terapii žluté zimnice je nejasné a ve výzkumu (4). Zda se jednalo o toxické stadium s dlouhým asymptomatickým intervalem, je otázka.

Patogeneze onemocnění není zcela známa, odvozuje se z výzkumu na opicích. Virus se dostává z podkoží do spádových lymfatických uzlin, kde se replikuje a hematogenní cestou proniká do jater. Zde dochází k eosinofilní degeneraci hepatocytů (Councilmanova tělíska) a k nekróze především ve střední zóně lobulů, s minimálními změnami v oblasti centrálních ven a portální oblasti. Poškození je způsobeno především přímým účinkem viru. Toto typické jaterní postižení je využíváno k diagnostice post mortem. Renální postižení je kombinací snížené perfúze a přímého působení viru – tubulární nekrózy s albuminurií a s následným renálním selháním. Důležitou roli v patogenezi hraje i zánětlivé postižení srdečního svalu, vedoucí k arytmii a srdeční nedostatečnosti. Na postižení centrálního nervového systému se podílí edém mozku a metabolické změny při postižení výše uvedených orgánů. Podkladem krvácivých komplikací je pak trombocytopenie, poruchy srážlivých faktorů a DIC. Terminální šokový stav je tedy odrazem přímého orgánového působení viru a systémové zánětlivé odpovědi (5).

Žlutá zimnice nemá účinnou, specifickou antivirovou terapii, je však preventabilní nákazou. Vakcinace je doporučována všem osobám starším 9 měsíců cestujícím do endemických oblastí nákazy. Očkování je povinné do některých afrických zemí a zemí Jižní a Střední Ameriky, nebo je imunizace vyžadována pro cestovatele přijíždějící ze zemí s výskytem žluté zimnice nebo pouhým výskytem přenašeče – v tomto případě požadují i některé asijské země (17, 18). Seznam zemí je pravidelně aktualizován WHO (19). Očkuje se živou vakcínou obsahující atenuovaný virus, v našich podmínkách je na trhu k dispozici vakcína firmy Sanofi Pasteur Stamaril. Očkování je kontraindikováno u dětí mladších 6 měsíců a alergických na vaječnou bílkovinu. Očkovat je nutno minimálně 10 dnů před odjezdem a protekce je celoživotní. Vakcinace se v ČR provádí ve vybraných centrech, která po vakcinaci vystavují mezinárodní certifikát (18). Seznam našich pracovišť je dostupný na webu Ministerstva zdravotnictví ČR (20).

Závěr

V posledních letech jsme svědky masového nárůstu turistiky v celém světě, ČR nevyjímaje. Dříve exotické destinace se stávají běžnými. Turistika se v dnešním globalizovaném světě stala významným faktorem ekonomiky. Přesto je některými cestovateli, ale i cestovními kancelářemi relativizováno riziko akvirace endemicky se vyskytujících nákaz a opomíjena jejich prevence vakcinací. Proto je třeba u cestovatelů vracejících se z těchto lokalit pomýšlet i na diagnózy v našich končinách dříve nevídané.

Prezentovaná kazuistika popisuje první importovaný případ žluté zimnice do ČR u neočkované cestovatelky. Pacientka prodělala relativně těžký průběh onemocnění, byť bez závažných hemoragických příznaků, vyžadující celkově 3 hospitalizace. Celková doba léčení do normalizace jaterních testů byla půl roku, což koreluje s literárními údaji o dlouhé rekonvalescenci po překonaném onemocnění (2).

Literatura:

1. Staples E, Thomas P. Yellow Fever: 100 Years of Discover. JAMA 2008; 300(8): 960–962.
2. Šerý V, Bálint O. Tropická a cestovní medicína. Medon 1998; s. 165–168.
3. Trojánek M, Roháčová H, Marešová V, Stejskal F. Virové hemoragické horečky. Praktický lékař 2015; 95(1): 4–14.
4. Busowski MT. Yellow fever. Medscape updated Jun 26, 2015. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/232244-overview
5. Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of infectious diseases. 4.vyd. Churchill Livingstone 1995; s. 1465–1472.
6. Beneš J. Infekční lékařství. Galén 2009; s. 130–131.
7. Ministerstvo zdravotnictví Brazílie – epidemická data žluté zimnice v grafu. Available from: http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/febre-amarela-sintomas-transmissao-e-prevencao/situacao-epidemiologica-dados
8. Zelená H, Januška J, Raszka J. Micromodification of virus-neutralisation assay with vital staining in 96-well plate and its use in diagnostics of Tahyna virus infections. Epidemiol Mikrobiol Imunol 2008; 57(3):104–108.
9. Litzba N, Zelená H, Kreil TR, et al. Evaluation of Different Serological Diagnostic Methods for Tick-Borne Encephalitis Virus: Enzyme-Linked Immunosorbent, Immunofluorescence, and Neutralization Assay. Vector Borne Zoonotic Dis 2014; 14(1):1–113.
10. Scaramozzino N, Crance JM, Jouan A, et al. Comparison of flavivirus universal primer pairs and development of a rapid, highly sensitive heminested reverse transcription-PCR assay for detection of flaviviruses targeted to a conserved region of the NS5 gene sequences. J Clin Microbiol 2001; 39(5):1922–1927.
11. Domingo C, Patel P, Yillah J, et al. Advanced yellow fever virus genome detection in point-of-care facilities and reference laboratories. J Clin Microbiol 2012; 50(12): 4054–4060.
12. Dlhý J, Beneš Č. Notifikované importované přenosné nákazy v České republice. Epidemiologie Mikrobiologie Imunulogie 2007; 56(1): 23–32.
13. The European Surveillance System (TESSy). Available from: https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx
14. SZÚ Praha. Available from: http://www.szu.cz/tema/prevence/epidemie-zlute-zimnice-v-brazilii-2017-2018-aktualizace-k-22
15. Davidson H. Hamer MD; Kristina A, et al. Fatal Yellow Fever in Travelers to Brazil. CDC MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report 2018; 67(11): 340–341.
16. Official Journal of the European Union. Available from: https://eur-lex.europa.eu
17. Tkadlecová H, Maďar R. Cestovní medicína v ordinaci praktických lékařů – služba cestovatelům. Medicína pro praxi 2015; 12(3): 109–111.
18. Chlíbek R, et al. Očkování dospělých. Mladá fronta 2018; s. 362–364.
19. WHO. Yellow fever. Available from: https://www.who.int
20. MZ ČR. Available from: https://www.mzcr.cz/dokumenty/seznam-poskytovatelu-zdravotnich-sluzebkteri-provadeji-ockovani-proti-zlute-zi_11852_5.html

Průběh desáté epidemie eboly – Demokratická republika Kongo, 2018/2019

The course of the tenth Ebola outbreak – The Democratic Republic of the Congo, 2018/2019

prof. MUDr. Miroslav Špliňo, DrSc., prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.
Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové

Vakcinologie 2019;13(2): 80–85

Desátá epidemie eboly v provinciích North Kivu a Ituri pokračuje od 17. 9. 2018, kdy bylo zachyceno celkem 142 případů (111 konfirmovaných, 31 pravděpodobných a 66 případů úmrtí) (1).

Kromě zavedených účinných protiepidemických opatření – izolace a karantény, bylo poprvé využito aktivní vakcinace proti ebole. Etická komise WHO schválila použití vakcíny rVSV-ZEBOV 19. 5. 2018. Vakcinace byla zahájena 8. 8. 2018. Vakcinované osoby jsou průběžně sledovány v souladu s protokolem po dobu 21 až 42 dnů. Vakcína rVSV-ZEBOV doposud není schválena a licencována pro vakcinaci cestujících osob do ebolou postižených oblastí.

Leden 2019

Od začátku epidemie kumulativní počet případů k 10. 1. 2019 vzrostl na 628 osob (580 konfirmovaných případů a 48 pravděpodobných, celkový počet úmrtí 383 osob). Týdně přibývá kolem 10 nových pravděpodobných případů.

V léčebném zařízení eboly byl zaznamenán první případ porodu těhotné pacientky. Žena porodila děvče v dobrém zdravotním stavu, bez kontaminace virem eboly.

CFR dosahoval 61 % – 222 případů propuštěno z léčebných center. V průběhu 21 dnů (19. 12. 2018 – 8. 1. 2019) bylo regionálnímu úřadu WHO hlášeno celkem 10 aktivních zón výskytu (např. Katwa, Butembo, Oicha, Beni, Kalungata aj.).

Distribuce konfirmovaných a pravděpodobných případů eboly: 61 % žen (385) a 30 % dětí mladších 18 let (189). Údaje zahrnují větší počet případů dětí mladších 1 roku (38) a dětí ve věku 1–4 roky (58).

Od začátku vakcinace (od 8. 8. 2018) bylo vakcínou rVSV-ZEBOV vakcinováno celkem 58 085 osob, nejvíce osob v oblasti Beni (North Kivu), a to 19 783 osob.

Léčba eboly probíhá v léčebných centrech. Diagnostikovaným případům se co nejrychleji podávají lidské monoklonální protilátky (pan-ebolavirus neutralizační protilátky). V experimentu na morčatech, fretkách a u nehumánních primátů vykazovala léčba dobrý protektivní efekt (2, 3).

Ke konci ledna 2019 dosáhly počty nemocných v provinciích North Kivu a Ituri 724 osob (675 konfirmovaných případů, 49 pravděpodobných, doposud zemřelo 451 osob, uzdravilo se 255 osob a dalších 239 suspektních případů zůstává v karanténě). Epidemie eboly pokračuje, týdně je izolováno do 10 nových případů v různých lokalitách.

Od začátku vakcinace bylo vakcinováno celkem 68 477 osob, nejvíce osob vakcinováno v oblasti Beni – 20 183, v oblasti Katwa – 15 909 a v oblasti Butembo 7 820 (4).

Únor 2019

V provinciích North Kivu a Ituri bylo od začátku epidemie k datu 8. 2. 2019 diagnostikováno 800 případů eboly (739 konfirmovaných, 61 pravděpodobných, 502 osob zemřelo, 271 osob bylo vyléčeno a 178 suspektních případů zůstává v dalším epidemiologickém šetření). Průběžně pokračuje záchyt nových suspektních kontaktů eboly. Dva případy eboly byly zachyceny u vojáků v oblasti Butembo, kteří vykonávali denní službu na letišti v Butembu (6).

Vakcinace kontaktů průběžně pokračuje. Celkem bylo od začátku epidemie vakcinováno 76 425 osob (20 473 osob v oblasti Beni, 19 171 v oblasti Katwa a 8 517 osob v oblasti Butembo, stovky vakcinovaných osob v okolních vesnicích). Ministr zdravotnictví zdůraznil významnou roli psychologického monitoringu v průběhu šetření a při pohřbívání zemřelých osob.

Pacienti přijatí do léčebných center jsou zahrnováni do klinické léčebné studie, kterou provádějí Lékaři bez hranic ve spolupráci s WHO (6, 7).

Březen 2019

Epidemie eboly dále probíhala v provinciích North Kivu a Ituri – kumulativní počty případů eboly k 2. 3. 2019 dosáhly 888 osob (823 konfirmovaných případů, 65 pravděpodobných a 557 úmrtí, 302 osob propuštěno do rekonvalescence a 174 osob je dále v epidemiologickém šetření). Nové případy zachyceny v oblasti Katwa a Mandima (7).

Z důvodu pokračujících lokálních nepokojů rozhodli Lékaři bez hranic v posledních dnech o uzavření léčebného centra v oblasti Butembo. Celkem byla zničena dvě léčebná centra.

Od začátku epidemie bylo vakcinováno celkem 84 640 osob v epicentru epidemie (7).

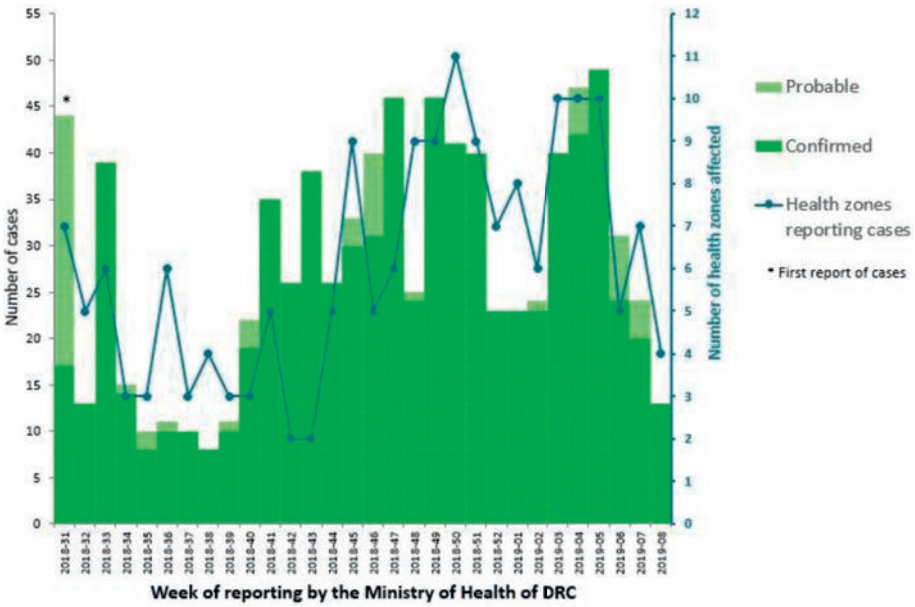
K datu 28. března 2019 bylo od začátku epidemie diagnostikováno celkem 1 044 případů (978 konfirmovaných případů, z toho 652 úmrtí, 325 osob v rekonvalescenci, 218 suspektních případů je dále v epidemiologickém šetření).

V oblasti Beni a Oicha došlo k reaktivaci epidemického vzplanutí díky nekontrolované populační mobilitě. K výraznému nárůstu počtu případů došlo mezi 21. únorem a 20. březnem 2019. K šíření došlo po návštěvě velké skupiny osob na pohřebním ceremoniálu v Butembo. K nozokomiálnímu přenosu eboly došlo v léčebném zařízení v Muchanga, kde onemocněli zdravotničtí pracovníci. Nebyla provedena účinná dekontaminace (8, 9).

Od začátku vakcinace bylo vakcinováno celkem 92 502 osob (kontakty, zdravotničtí pracovníci a pomocný personál).

Důraz byl kladen na zvýšení efektivity protiepidemické práce v izolačně-karanténních a léčebných centrech:

- Odpovědné zapojení speciálních týmů a školených komunitních pracovníků.
- Speciální týmy jsou odpovědné za provádění efektivní dekontaminace a izolaci suspektních osob k potlačení přenosu viru v léčebných zařízeních a v komunitě: účinná dezinfekce a dekontaminace, vybavení osob individuálními ochrannými prostředky, integrace komunitních pracovníků do pracovních týmů.



Obr. 1 *Distribuce konfirmovaných a pravděpodobných případů eboly v hlášených zónách provincií North Kivu a Ituri – Demokratická republika Kongo – k 10. 4. 2019*
Zdroj: European Centre for Disease Prevention and Control. Communicable disease threats report. Week 15

- Účinná sanitace a dezinfekční program ve školách (především oblast Butemto a Katwa).

Duben 2019

Epidemie eboly pokračovala v oblastech North Kiwu a Ituri. Kumulativní počet postižených případů k datu 4. 4. 2019 dosáhl čísla 1 107 osob, z toho 1 041 konfirmovaných případů, zemřelo 695 osob, 289 suspektních případů zůstává v epidemiologickém šetření a 333 osob bylo propuštěno do domácího léčení.

Od začátku epidemie bylo vakcinováno celkem 94 791 osob – kontaktů a zdravotnického personálu v provinciích North Kiwu, Ituri, Tshopo a Haut-Uele.

V dubnu 2019 se manifestovala ebola ve 3 nových ohniscích: Katwa – 44 osob, Vuhovi – 32 a Mandima – 24 osob, což reprezentuje 62,5 % nových případů. Procento úmrtí na ebolu v komunitě dosahovalo 50 % (10).

Operační skupina WHO začátkem dubna 2019 potvrdila otevření šesti nových izolačně-karanténních a šesti léčebných center v postižených provinciích. Specialisty byla popsána léčba eboly aplikací monoklonálních specifických protilátek izolovaných od dobrovolníků, kteří byli vakcinováni rekombinantní adenovirovou vakcínou s exprimovaným ebola virus glykoproteinem (EBOV GP). Byla prokázána vazba neutralizujících protilátek s dobrou afinitou na receptory.

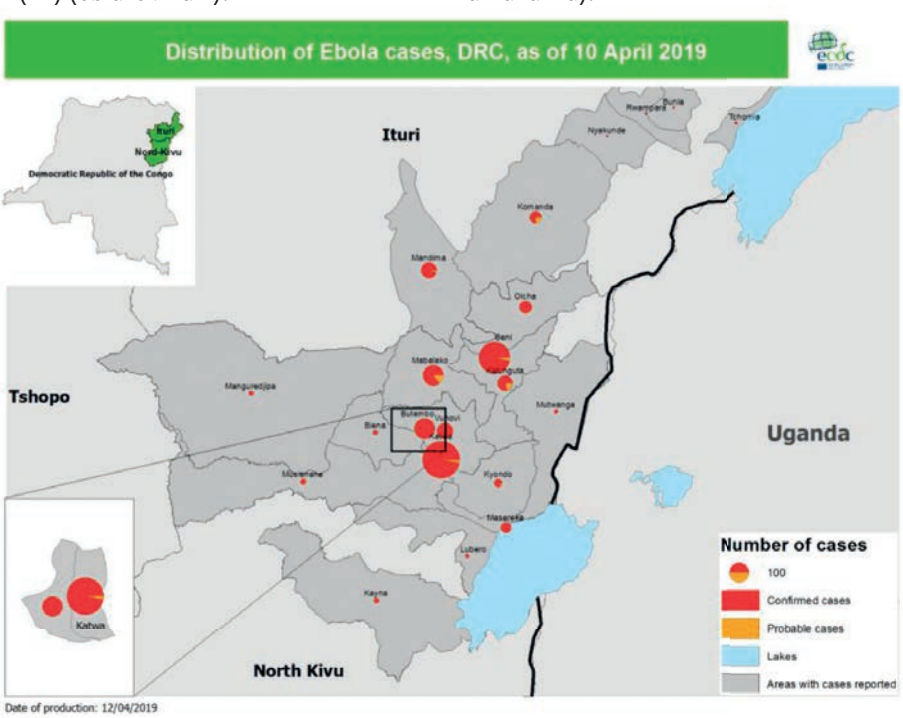
V polovině dubna 2019 kumulativní počet případů eboly dosáhl 1 240 osob – 1 174 konfirmovaných osob, 792 úmrtí, 365 osob zůstává v průběžné léčbě, dalších 269 suspektních případů je ve vyšetřování (11) (obrázek 1 a 2).

Studie účinnosti vakcíny: Pracovníci the National Institute of Biomedical Research a WHO publikovali předběžné výsledky studie protektivního účinku vakcíny rVSV--ZEBOV-GP. Předmětem studie bylo bližší pochopení efektivity vakcíny při kruhové vakcinaci kontaktů a suspektních případů v ohnisku nákazy (belt vaccination strategy). Souhrnné výsledky budou publikovány v nejbližší době.

Analýza zahrnovala proces vakcinace osob v Kongu od 1. 5. 2018 do 25. 3. 2019. Výsledky dokumentují, že vakcína vykazovala protektivní efekt v 97,5 % osob a potvrdila dřívější experimentální výsledky na zvířatech. **Při vakcinaci 90 000 osob se manifestovaly příznaky eboly pouze u 71 osob, z toho u 15 po více než 10 dnech (7 zdravotnických pracovníků) (12).**

Emergentní komise WHO v Kongu zasedala 12. 4. 2019 k problematice šíření eboly v provinciích North Kiwu a Ituri. V těchto oblastech je ebola stále aktivní a přetrvává reálné nebezpečí potenciálního přenosu do sousedních států. Komise vydala doporučení pro pracovníky Public Health a specializovaných pracovních skupin léčebných center:

- Izolovat všechny kontakty co nejdříve a zabezpečit maximální úsilí pro rychlou vakcinaci sekundárních a terciálních kontaktů.
- Speciální pozornost věnovat nejaktivnějším centrům (Butembo, Katwa, Vuhovi a Mandima).



Obr. 2 *Geografická distribuce konfirmovaných a pravděpodobných případů eboly v provinciích North Kivu a Ituri – Demokratická republika Kongo – k 10. 4. 2019*
Zdroj: European Centre for Disease Prevention and Control. Communicable disease threats report. Week 15

• Aktivně zapojit spolupracovníky v komunitě. Využít a implementovat opatření strategických poradních skupin WHO, expertů na vakcinační strategii, včetně vakcinace těhotných žen a dětí do 1 roku

Experti WHO předpokládají likvidaci epidemie eboly v následujících cca 6 měsících. Průběh epidemie ukazuje, že ebola se přenáší přímým opakovaným kontaktem z člověka na člověka – přibližně v průběhu 2 týdnů (13).

Diskuse

WHO a pracovníci v izolačních a léčebných centrech pracují ve velmi komplikovaných podmínkách. Přetrvávající nepokoje v oblasti výskytu zpomalují včasnou identifikaci kontaktů a jejich monitoring v izolačních centrech.

Při epidemiologickém šetření v terénu jsou velice často zachyceny osoby s horečkou, ne všechny případy však znamenají akutní rozvoj eboly (malárie, cholera, tyfus…). V těchto případech se testy na ebolu provádějí opakovaně a šetří se kauzalita výskytu horečky. U případů, kdy je prvním příznakem horečka, se jeví jako nejlepší postup použití rychlého testu pro konfirmaci eboly. V postižených oblastech se provádí průběžně edukační kampaň – především u žáků základních škol, kteří přenášejí aktuální informace do svých rodin.

Desátá epidemii eboly pokračuje záchytem relativně vysokého počtu nových případů v posledních týdnech v oblastech Katwa a Butembo, které zůstávají epicentrem epidemie. Od 6. do 26. 3. 2019 bylo celkem hlášeno 125 nových případů eboly z 51 postižených míst. Konfirmováno bylo celkem 1 029 případů eboly, z nichž 642 osob zemřelo – CFR 62 %. Z 1 029 osob bylo 57 % žen a 30 % dětí mladších 18 let věku. V celkovém počtu jsou zahrnuti zdravotničtí pracovníci, kteří tvoří 78 osob (8 %), včetně 27 úmrtí (6).

Koncem března bylo v ohniscích Butembo a Katwa pracovníky Červeného kříže a komunitními zdravotníky epidemiologicky šetřeno celkem 4 171 domácností. Získaných výsledků bude využito při rozhodovacích procesech naplňování protiepidemických opatření.

Od začátku roku 2019 provedly izolačně-karanténní týmy („field teams“) dekontaminaci více než 250 zdravotnických zařízení pro léčbu eboly a domácností. Provedly školení více než 3 000 zdravotnických pracovníků. Poslední případy eboly byly zachyceny v třech ohniscích: hlavním epicentrem zůstává oblasti Katwa a dvě menší ohniska jsou v oblastech Mandima a Vuhovi. Při epidemiologickém šetření bylo zjištěno, že jen u 70 % úmrtí v komunitě proběhlo pohřbívání bezpečně a důstojně.

Závěr

Práce zdravotního personálu v izolačně-karanténních centrech a léčebných zařízeních eboly byla ohrožována lokálními nepokoji v provinciích. Podle informace WHO byl důraz položen na znovuotevření dvou léčebných center eboly v Butembo a Katwa. Nové případy byly zachyceny v rodinách, u kterých proběhlo pohřbení zemřelých bez dodržování přísných protiepidemických opatření. Hlavní překážkou při provádění protiepidemických opatření je nedostatek důvěry u místní populace v domácnostech i komunitě. Od začátku roku 2019 více než 40 % úmrtí na ebolu bylo zachyceno v komunitě. Aktivní epicentrum eboly zůstává stále v oblasti Butembo v provincii North Kiwu.

Desátá vlna epidemie eboly v Demokratické republice Kongo je k 27. 4. 2019 stále aktivní. Od začátku epidemie kumulativní počet případů dosáhl 1 417 osob, z nich 1 351 konfirmováno a 914 úmrtí, 405 osob bylo vyléčeno a 234 suspektních případů je v dalším šetření. Od začátku epidemie bylo vakcinováno celkem 105 757 osob (13).

Ebola v Kongu probíhá v extrémně složitých podmínkách, které průběžně vyžadují změnu přístupu k efektivní strategii. Důraz byl položen na udržování vysoké profesionální úrovně zdravotníků, využití konzultací se spolupracujícími domácími i mezinárodními organizacemi a účinné využití spolupracovníků v komunitě. **Protektivní efekt vakcíny je jednoznačně průkazný. Výsledky dosavadního průběhu eboly v Kongu dokumentují, že jen samotný protektivní efekt vakcinace nepostačuje k tomu, aby došlo k rychlému přerušení cesty nákazy.** Pracovníci expertních týmů WHO soudí, že ebola bude poražena pouze v těsné spolupráci v komunitě a při důsledné kontrole protiepidemiologických opatření. Za účinná protiepidemická opatření jsou považována včasná izolace, karantenizace, léčba, včasná vakcinace a překonání všeobecné nedůvěry v účinnost těchto opatření.

Literatura

1. Špliňo M, Chlíbek R. Devátá a desátá epidemie eboly – Demokratická republika Kongo, 2018. Vakcinologie 2018; 12(3): 103–105.
2. Bornholdt ZA, Herbert AS, Mire Ce, et al. A two-antibody pan-ebolavirus cocktail confers broad therapeutic protection in ferrets and nonhuman primates. Cell Host Microbe. 2019 Jan9; 25(1):49-58.e5. Available at: https://www.cell.com/cell-host-microbe/pdf/S1931-3128(18)30632-2.pdf.
3. ProMED mail post. Ebola Update (04): Democratic republic of Congo (North Kivu, Ituri), Cases, WHO, travel, treatment. ProMED-Mail 2019. Accessed 10 January 2019.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Communicable disease threats report. Week 8, 17 – 23 February 2019. Stockholm: ECDC; 2019.
5. ProMED mail post. Ebola Update (11): Democratic republic of Congo (North Kivu, Ituri), Cases, problems, education. ProMED-Mail 2019. Accessed 27 January 2019.
6. ProMED mail post. Ebola Update (15): Democratic republic of Congo (North Kivu, Ituri), Cases, summaries, local news. ProMED-Mail 2019. Accessed 8 February 2019.
7. ProMED mail post. Ebola Update (24): Democratic republic of Congo (North Kivu, Ituri), Cases, attacks. ProMED-Mail 2019. Accessed 8 February 2019.
8. ProMED mail post. Ebola Update (26): Democratic republic of Congo (North Kivu, Ituri), Cases, summary, WHO, response. ProMED-Mail 2019. Accessed 7 March 2019.
9. ProMED mail post. Ebola Update (32): Democratic republic of Congo (North Kivu, Ituri), Cases, summary, WHO, public trust, economics. ProMED-Mail 2019. Accessed 28 March 2019.
10. ProMED mail post. Ebola Update (34): Democratic republic of Congo (North Kivu, Ituri), Cases, summaries, spread. ProMED-Mail 2019. Accessed 4 April 2019.
11. ProMED mail post. Ebola Update (37): Democratic republic of Congo (North Kivu, Ituri), Cases, WHO, vaccine. ProMED-Mail 2019. Accessed 13 April 2019.
12. Rijal P., Elias SC., Machado S., et al. Therapeutic monoclonal antibodies for Ebola virus infection derived from vaccinated humans. Cell Rep. 2019; 27(1):172–186. e7.doi:10.1016/j.celrep.2019.03.020.
13. ProMED mail post. Ebola Update (41): Democratic republic of Congo (North Kivu, Ituri), Cases, summary, WHO. ProMED-Mail 2019. Accessed 27 April 2019.

prof. MUDr. Miroslav Špliňo, DrSc.
Katedra epidemiologie
Fakulta vojenského zdravotnictví UO
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
tel. 973 253 128
e-mail: miroslav.splino@unob.cz

Analýza příčin epidemií spalniček ve Spojených státech a následná opatření

Analysis of causes of measles epidemics in the United States and follow-up measures

prof. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.
katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové

Souhrn:

Spalničky jsou vysoce nakažlivé exantémové infekční onemocnění. I přes existenci vakcinačních programů představují stále významný celosvětový zdravotnický problém.

Klíčová slova: Spalničky, infekční onemocnění, očkování, vakcína

Summary:

Measles are a highly infectious disease. Vaccination programs and vaccine are available, but this disease is a major global health problem.

Key words: Measles, infectious disease, vaccination, vaccine

Vakcinologie 2019;13(2): 83–85

„Spalničky jsou zpět v USA, protože jednotlivé státy Unie umožňují velmi snadným způsobem požádat o vyjímku z očkování." Tato věta, stejně jako následující „Tato éra snadného udělování vyjímek z náboženských a etických důvodů musí skončit, a to velmi rychle" se často ozývají v rámci analýz současné situace kolem epidemií spalniček ve Spojených státech (obr. 1).

Atlantská instituce – Centra pro kontrolu a prevenci nemocí (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) se intenzivně snaží vysvětlit veřejnosti ve svých informačních materiálech, jak vysoce infekční virus spalniček je. Demonstrují to na jednoduchých a pochopitelných příkladech: „Máme-li v místnosti jednoho nemocného, který kašle nebo kýchá, o pouhou hodinu později budeme mít další nakažené, původně neočkované zdravé jedince, kteří byli ve stejné místnosti a infikovali se aerosolovými kapénkami uvolněnými kašlem a kýcháním. Virové částice obsažené v aerosolu zůstávají ve vzduchu po dlouhou dobu, a to i po opuštění prostoru infikovanou osobou. Virus přežívá na různých předmětech a površích až dvě hodiny." Podle CDC může jedna spalničkami nemocná osoba infikovat v průměru 12 až 18 dalších lidí (u eboly jsou to v průměru dva lidé, u HIV nebo SARS čtyři osoby) (1).

Zhruba 40 % pacientů – většinou dětí mladších pěti let, dospělých starších 20 let a imunosuprimovaných jedinců – se potýká s komplikacemi spalniček (vředy v ústech, ušní infekce, průjmy, může dojít i ke ztrátě zraku). U dětí je velkým problémem encefalitida, vedoucí k poruchám či ztrátě sluchu, křečím či trvalému postižením intelektu. CDC statistiky uvádějí, že jedno z dvaceti nakažených dětí onemocní pneumonií, u jednoho dítěte z tisíce se vyvine encefalitida a jedno až dvě děti v důsledku spalniček zemřou (ve skupině dětských pacientů do pěti let je dlouhodobě zaznamenávána nejvyšší úmrtnost) (7).

Velké množství Američanů narozených před rokem 1960 nákazu spalničkami pravděpodobně prodělalo. Do roku 1963, kdy se v USA začalo proti spalničkám očkovat, onemocnělo ročně okolo 4 milionů osob, průměrně 48 000 bylo hospitalizováno a 500 jich zemřelo (1).

Proti spalničkám neexistuje lék, pouze podpůrná léčba. Léčí se pneumonie, oční a ušní infekce, nutné je zajistit hydrataci a minerální výživu. Ideálním opatřením proti infekci je však očkování (1, 7).

V roce 2000 byla na území USA deklarována eliminace viru spalniček, a to právě díky tehdejší vysoké proočkovanosti populace. Bohužel postupně začalo docházet k nárůstu odmítačů očkování – nejen v USA, ale i v Kanadě a napříč Evropou. V první polovině roku 2018 bylo v Evropě zaznamenáno více než 41 000 nemocných spalničkami – to je rekordní počet v postvakcinační éře (1, 7).

V USA jen v minulém roce proběhlo 17 epidemií (za epidemii je považován řetězec minimálně tří onemocnění), přičemž onemocnělo 349 osob. Jedna z epidemií postihla ultraortodoxní židovskou komunitu v New Yorku (180 nemocných). Ve chvíli, kdy vzniká tento článek – v únoru 2019 – probíhá epidemie ve státě Washington (guvernér zde vyhlásil „Public Health Emergency"). V okrese Clark, sousedícím se státem Oregon, onemocnělo 50 osob. Nemocné jsou převážně neočkované děti ve věku od 1 do 10 let. CDC předpovídá nárůst případů, zrychlení epidemie a její vzplanutí v Oregonu. Pacientem „nula" v okrese Clark byl Američan – cestovatel, který importoval spalničky ze zahraničí. Na veřejných místech se setkal s neočkovanými dětmi, které infikoval. CDC zdokumentovalo pohyb těchto nakažených dětí – školy, kostely, zdravotnická zařízení, obchod IKEA a hojně navštěvovaný lokální obchod Dollar Tree (1, 2, 7).

Jsou to právě státy Washington a Oregon, které mají velmi mírnou politiku vůči rodičům, kteří odmítají očkování, a rodiče jsou si této situace dlouhodobě vědomi a využívají

Obr. 1 *Spalničky mohou být nebezpečné pro každou neočkovanou osobu – očkovací osvětová kampaň, stát New York, USA, 2019*

ji. Pro školní rok 2017/2018 získalo v okrese Clark povolení nebýt očkováno z nemedicínských důvodů 7,9 % dětí vstupujících do „kindergarten" (povinný roční předstupeň na základní škole před první třídou). V Oregonu pak došlo k navýšení počtu neočkovaných dětí z 5,8 % v roce 2015 na 7,5 % v roce 2018. Všechna tato čísla vysoce převyšují celostátní průměr USA, který je 2 % neočkovaných dětí z nemedicínských důvodů. Zároveň bylo zjištěno, že tyto děti nepocházejí většinou z rodin, které by žádaly o výjimku na základě své víry. Převažujícím důvodem je nesouhlas s očkováním na základě osobního přesvědčení rodičů („philosophical belief") (2, 7, 9).

V současnosti je v USA očkováno MMR vakcínou dle CDC 91 % dětí. Největším problémem pro vznik epidemií jsou oblasti, ve kterých žijí pohromadě větší skupiny neočkovaných lidí, tzv. geographic clusters.

J. K. Olive et al. (2018) uveřejnili analýzu dopadu odmítání očkování z nemedicínských důvodů v jednotlivých státech USA. Všech 50 států Unie má legislativu pro povinné očkování studentů, nicméně v každém státě jsou specificky nastaveny možnosti udělení výjimek. V 18 státech (do roku 2009 jen 12 států) jsou akceptovány důvody typu osobního nesouhlasu a přesvědčení rodičů neočkovat své děti. Nárůst udělených výjimek měl významný vliv na pokles proočkovanosti americké populace jako celku. Ve svém důsledku umožnil vytvoření nebezpečné situace pro vznik epidemií – v metropolitních oblastech, jako jsou Seattle, Portland, Phoenix, Salt Lake City, Houston, Austin, Detroit, Kansas City, a v řadě dalších jsou v tuto chvíli koncentrované velké skupiny neočkovaných obyvatel (2).

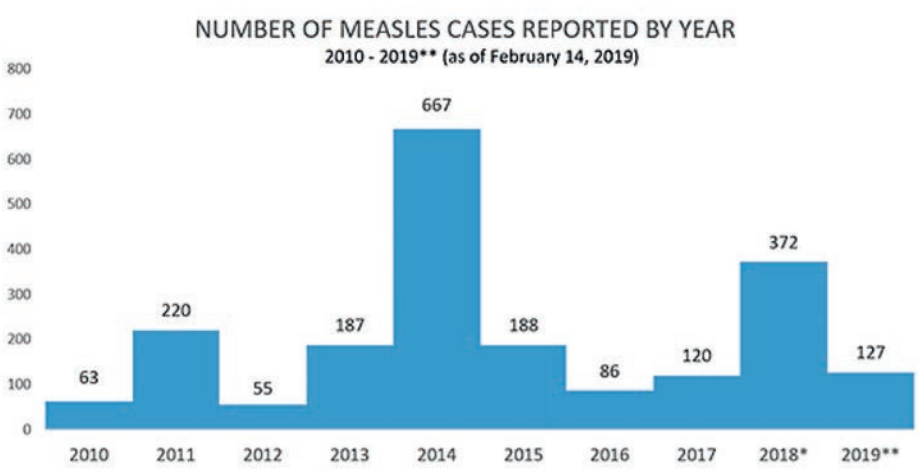
Epidemie spalniček mezi lety 2014–2015 v Anaheimu, stát Kalifornie, byla důsledkem nízké proočkovanosti dětí MMR vakcínou (proočkovanost viru vystavené dětské populace se pohybovala na hladině 50–88 %). Stát Kalifornie na tuto epidemii zareagoval schválením zákona Senate Bill 277 (SB 277), který zakázal umožňovat nadále rodičům neočkovat děti z nemedicínských důvodů (3, 4).

Díky očkování by přitom právě virus spalniček mohl následovat pravé neštovice a být eradikován. Situace je ideální z hlediska účinné vakcíny, nahrává i fakt, že virus spalniček nemá jiného než lidského hostitele a jsme vybaveni vysoce funkčními a senzitivními diagnostickými testy. WHO má v tomto směru také pozitivní data – globálně obdrželo v roce 2017 85 % dětí alespoň jednu dávku vakcíny před svými prvními narozeninami, což je výrazné navýšení oproti 72 % očkovaných v roce 2000. Nicméně pro eradikaci viru je to stále málo (8).

Oregon zavedl pro rodiče dětí, kteří žádají o povolení neočkovat, povinné zhlédnutí online edukativního pořadu o očkování nebo povinný rozhovor s lékařem či zdravotní sestrou o očkování. Toto opatření bylo právně podloženo a uvedeno v praxi v roce 2015. Bohužel současná analýza ukázala takřka nulový kladný dopad, na druhou stranu se někteří zdravotníci domnívají, že hodnotit dopady tohoto opatření je stále ještě brzy.

Skupina lékařů a vědců z Emory Univerzity v Atlantě sestavila dotazníkové šetření pro tisíc rodičů dětí mladších 13 let, kteří odmítli své děti očkovat z nemedicínských důvodů. Otázky se týkaly jejich postojů a důvodů a byly formulovány ve spolupráci se sociálními pracovníky a psychology. Výsledky vedly k doporučení modifikovat provakcinační kampaně z hlediska Moral Foundation Theory. Tato teorie rozpracovává základní morální principy, jako jsou svědomitost/poškození, autorita/podvracení, loajalita/zrada, svoboda/útlak, spravedlnost/podvádění. Z dotazníkových šetření vyplynulo, že rodiče odmítající očkování spadají převážně do skupiny bělochů, s vysokoškolským nebo středoškolským vzděláním, žijí v manželství a mají často vyšší než průměrný měsíční příjem. Na druhé straně z hlediska politického názoru se jedná o velice diverzifikovanou skupinu. Autoři mimo jiné poukázali v podrobném rozboru antivakcinačních kampaní na snahu manipulativně požívat určité termíny, které, opět v souvislosti s Moral Foundation Theory, mohou být velmi zavádějící pro laickou veřejnost – termíny jako nečistoty, znečištění, záměrné navozování pocitů, že povinnost očkovat zasahuje do osobních svobod člověka (5, 6, 10, 12).

CDC s obavami sleduje vývoj situace nejen na domácí půdě (obr. 2), ale také na evropském kontinentu, speciálně ve Francii, Itálii a Rumunsku, stejně jako v Austrálii, Rusku, Indii, Číně a Brazílii, Indonésii, Bangladéši, Nigérii a Pákistánu. Ve jmenovaných zemích



Obr. 2 *Přehled nemocných spalničkami v letech 2010 až 2019 (únor). Jen od ledna 2019 do 14. 2. 2019 bylo v USA laboratorně konfirmováno 127 individuálních onemocnění. V únoru 2019 probíhají epidemie ve státě New York, ve městě New York City, ve státě Washington a ve státě Texas. Epidemie v Rockland County představuje 138 nemocných. Analýza ukázala, že 81,5 % pacientů nebylo očkováno vůbec, 3,1 % obdrželo pouze jednu dávku vakcíny, 4,6 % bylo očkováno oběma vyžadovanými dávkami vakcíny a u 10,8 % pacientů se nepodařilo získat validní informace o očkování (*https://www.cdc.gov/measles/cases-outbreaks.html).

dochází k nebezpečnému navyšování počtů odmítačů očkování, oslabení legislativ, nedodržování očkovacích schémat, a to vše by mohlo podle CDC vést k masivní světové epidemii (1, 11).

Literatura:

1. www.cdc.gov
2. Olive JK, Hotez PJ, Damania A, et al. The state of the antivaccine movement in the United States: A focused examination of nonmedical exemptions in states and counties. PLoS Med; 15(6): e1002578.
3. Omer SB, Porter RM, Allen K, et al. Trends in Kindergarten Rates of Vaccine Exemption and State-Level Policy, 2011-2016. Open forum Infect Dis 2017; ofx 244.
4. California Legislative Information. Senate Bill No. 277.2015. Available from: https://leginfo.legislature.ca.gov.
5. National Conference of States Legislatures. States with religious and Philosophical Exemptions from School Immunization requirements. 2016. Available from: http://www.ncsl.org/research/health/school-immunization-exemption-state-laws.aspx.
6. Salmon DA, Haber M, Gangarosa EJ, et al. Health consequences of religious and philosophical exemptions from immunization laws: individual and societal risk of measles. JAMA 1999; 282(1): 47–53.
7. Kindergarten School Reporting Data. 2018. Available from: www.shortsforschool.org.
8. Opel DJ, Schwartz JL, Omer SB, et al. Achieving an Optimal Childhood Vaccine Policy. JAMA Pediatr 2017; 171 (9): 893–896.
9. Figueroa D. Italy-Vaccinations for Children Made Mandatory. Library of Congress. 2017. Available from: www.loc.gov.
10. Belluz J. The global crackdown on parents who refuse vaccines for their kids has begun. Vox. 2017. Available from: https://www.vox.com.
11. Illie L. Romania to pass vaccination law to deal with immunization gaps. Reuter. 2017. Available from: https://www.reuters.com.
12. Hotez PJ, Will an American-Led Anti-Vaccine Movement Subvert Global Health? Sci Am, 2017. Available from: https://blogs.csientificamerican.com.

prof. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.
Katedra epidemiologie
Fakulta vojenského zdravotnictví UO
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
tel. 973 253 128
e-mail: vanda.bostikova@unob.cz

Očkovací kalendář Německa

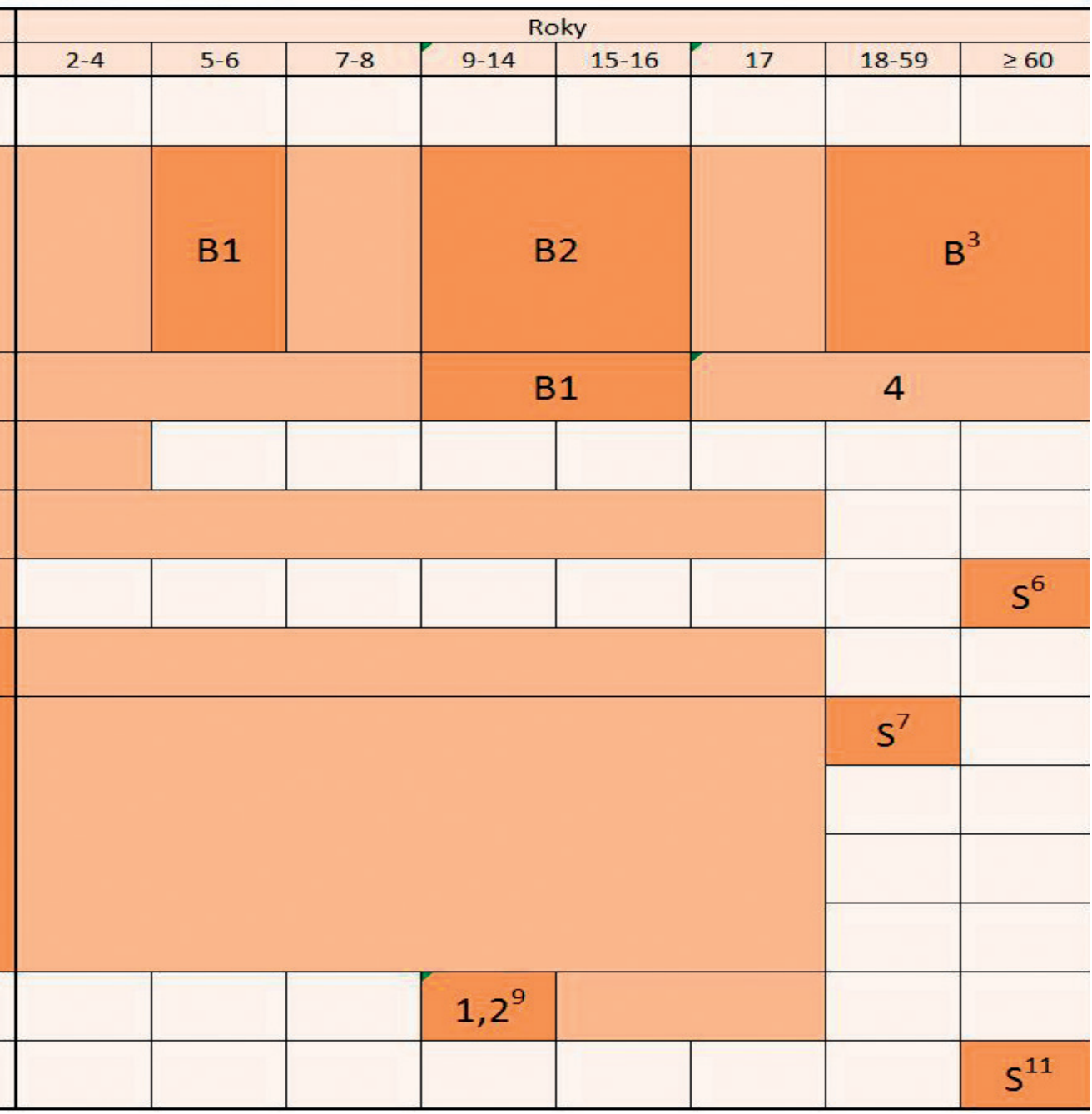
Immunization schedule of Germany

Vakcinologie 2019;13(2): 86–87

	Týdny	Měsíce					
	6	2	3	4	11	12-14	15-23
Rotaviry	1[1]	2	(3)				
Záškrt		1	2	3	4		
Tetanus							
Černý kašel							
Polyomielitida			2[2]				
Onemocnění způsobené *H.influenzae* typu b			2[2]				
Virová hepatitida typu B			2[2]				
Pneumokoková onemocnění 5		1		2	3		
Meningokoková onemocnění (typ C)						1	
Spalničky					1[8]		2
Příušnice							
Zarděnky							
Plané neštovice							
Lidské papilomaviry							
Chřipka 10							

	Všeobecně doporučené očkování
	Catch up dávky
1, 2…	Dávka vakcíny
B	Booster dávka
S	Standardní očkování

Poznámky:
1. První dávku je možné podat od 6 týdnů věku. Podle typu vakcíny se aplikují 2–3 dávky v intervalu min. 4 týdnů.
2. Tato dávka není nutná, pokud se podává monovalentní vakcína či jiná kombinovaná vakcína.
3. Booster Td vakcínou každých 10 let. Může být podána jedna dávka vakcíny Tdap, popřípadě Tdap-IPV.



4. Catch-up dávky pro neočkované.
5. Předčasně narozené děti dostanou navíc jednu dávku vakcíny ve věku 3 měsíců (celkem 4 dávky).
6. Doporučené očkování jednou dávkou polysacharidové vakcíny. Booster dávka doporučována pouze při specifických indikacích.
7. Jedna dávka vakcíny (MMR) všem osobám ≥ 18 let s nejasným statusem očkování, kteří byli narozeni po roce 1970, kteří nebyli očkováni nebo jako děti dostali pouze jednu dávku očkování.
8. Za určitých okolností očkování možné od 9. měsíců (2. dávka co nejdříve ve 2. roce věku).
9. Standardní očkování pro dívky a chlapce ve věku od 9 do 14 let. Dvě dávky v intervalu 6 měsíců (dle SPC vakcíny), při intervalu <6 měsíců se doporučuje 3. dávka.
10. Trivalentní vakcína může být nahrazena kvadrivalentní a/nebo trivalentní s adjuvans.
11. Ročně.

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

Na otázky odpovídal a článek připravil MUDr. Daniel Dražan

Vakcinologie 2018;12(2): 88

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

V jakém schématu mám očkovat 5leté dítě dosud neočkované na žádost rodičů? Matka požaduje pouze DTP vakcínu, MMR stále odmítá.

Dítě by mělo dostat 3 dávky kombinované DTaP vakcíny (ideálně Hexavakcíny) a 1 dávku Tdap vakcíny (Adacel). Intervaly mezi dávkami by měly být 4–8 týdnů, 6 měsíců a 6–12 měsíců. Pouze DTaP (Infanrix) neposkytne dítěti zákonem danou ochranu proti hepatitidě B a polio a nepřinese mu žádnou výhodu. Ve věku 5 let by dítě mělo mít za sebou 2 dávky MMR vakcíny. Další vakcíny indikované věkem: proti chřipce, varicele – pokud ji neprodělalo, klíšťové encefalitidě, hepatitidě A.

V péči mám chlapce ve věku 3,5 roku. Očkován byl Hexacimou ve 14 týdnech, 9 měsících, 14 měsících. Je to dostačující? Čím případně naočkovat při nízké hladině protilátek?

Schéma 2+1 je splněno, kontrola protilátek není třeba. Měl by dostat standardně Tdap (Adacel) ve 4–5 letech.

Dítě narozené 10. 3. 2018 (nyní 13 měsíců) se narodilo v UK, nyní je zpět v ČR. Dne 14. 2. 2019 byly v UK aplikovány 1. dávka Infanrix Hexa a 1. dávka Bexsero (posunutí bylo na žádost rodičů). Jak mám dále pokračovat?

Dítě by mělo co nejdříve tyto vakcíny: Infanrix Hexa – 2. dávka, dále 3. dávka o 6 měsíců později; Bexsero – 2. dávka, 3. dávka o rok později; MMR – 1. dávka; PCV (konjugovaná pneumokoková vakcína) – 2 dávky v intervalu 8 týdnů. Další vakcíny indikované na základě věku: chřipka (2 dávky na podzim); meningokoková vakcína C nebo ACWY (1 dávka); VAR (pokud neprodělalo varicelu); hepatitida A; klíšťová encefalitida.

Přistěhoval se mi do obvodu chlapec nar. 5/2013 v celkově dobrém zdravotním stavu. Byl očkován v Rusku – Infanrix-Hexa 2. 8. 2014, poté až Pentaxim 26. 9. 2015 a další Pentaxim 24. 4. 2016. Mezi prvními dávkami je interval delší než rok. Dále má TBC, 1x Priorix , 3x hepatitis B, 1 x Prevenar ve 3 letech. Při vstupní prohlídce 1. 4. 2019 jsem ho naočkovala Adacelem, v plánu máme nyní doplnit 2. dávku Priorixu. Je dostatečně očkován proti D, T, P a poliu? Navrhuji 2. dávku Adacelem 6 měsíců po první. Ale co polio? Stačí podat jednu dávku?

Antigeny obsažené v hexavakcíně by měly být v pořádku. Stačí rutinně přeočkovat Tdap-IPV (Boostrix-polio) v 10 letech. Co nejdříve podat 2. dávku MMR. Další indikované vakcíny: chřipka, varicela (pokud neprodělal), klíšťová encefalitida a hepatitida A.

Obracím se na vás s žádostí o radu ohledně simultánního očkování. Jde o simultánní vakcinaci menB a RVGE. Pokud začnu v 9. týdnu očkovat H+P+R, mohu za měsíc podat 2. dávku RVGE zároveň s menB, nebo raději volit 2týdenní odstup?

Kterékoli vakcíny je možné aplikovat současně. Druhou dávku RV můžete podat současně s 4cMenB za podmínky udržení minimálního intervalu od 1. dávky (28 dní).

Můj dotaz se týká doporučeného očkování dcery, která prodělala v 8 měsících věku spalničky. Jde mi samozřejmě primárně o zarděnky. Názory mých kolegů se liší.

Z dotazu není jasné, v jakém věku je nyní dcera. Každopádně by měla dostat standardně dvě dávky MMR vakcíny, 1. dávku od 12 měsíců věku (kvůli příušnicím a zarděnkám).

Pacient (nar. 2006) byl očkován jen 3 dávkami FSME vakcíny: 26. 3. 2012, 25. 4. 2012 a 8. 11. 2012. Je třeba dítě naočkovat znovu od začátku, nebo vyšetřit hladinu protilátek a pak by stačilo přeočkování v udržovacích intervalech 5 let?

Je potřeba co nejdříve doplnit chybějící dávku vakcíny a dále pokračovat ve standardním schématu (1 dávka po 5 letech).

Dotaz se týká očkování dítěte Priorixem. V současné době je 13 měsíců staré. V 8/18 prodělalo anafylaktickou reakci po podání příkrmu s vejcem. Otok obličeje, exantém po celém těla, dyspnoe – bylo hospitalizováno 2 dny. Následně vyšetřeno alergologem, který zjistil polyvalentní potravinovou alergii – testačně i v IgE – vaječný bílek, mléko, pšenice, sója, arašídy. Mohu dítěti podat vakcínu? Zajistit antihistaminiky?

Anafylaktická reakce po vajíčkách není kontraindikací vakcinace. Dítě by mělo být řádně očkováno za dodržení standardních opatření. Po očkování by mělo být 30 minut pozorováno (prakticky to znamená počkat v čekárně) a ordinace by měla být vybavena pro zvládnutí případné anafylaktické reakce (všeobecné doporučení). Preventivní podání antihistaminika není indikováno. Riziko rozvoje anafylaktické reakce je extrémně nízké.

POKYNY PRO AUTORY ČASOPISU VAKCINOLOGIE

Instructions for authors of Vaccinology

Časopis Vakcinologie si klade za cíl být důležitým zdrojem informací pro praktické lékaře a pediatry v oblasti vakcinologie. Od roku 2007 vychází jako čtvrtletník. Všechny publikované články procházejí dvojitou recenzí (peer review), přičemž se zachovává oboustranná anonymita. Redakce přijímá příspěvky v českém, slovenském nebo anglickém jazyce. Název, souhrn a klíčová slova původních vědeckých prací a přehledových článků musejí být v anglickém jazyce!

Časopis přijímá příspěvky do těchto rubrik

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

Náležitosti rukopisu

- Příspěvek pište na počítači v některém z běžných textových editorů, přičemž prosím dbejte následujících technických připomínek:
- doporučená velikost písma 12, řádkování 1,5
- doporučený rozsah zhruba 20 normostran
- reference v textu, tabulkách nebo popisech obrázků číslujte arabskými číslicemi v kulatých závorkách
- používejte metrické jednotky a jednotky soustavy SI
- používejte výhradně ustálené zkratky; nepoužívejte zkratky v nadpisu a souhrnu, uveďte plný název (před prvním použitím zkratky v textu)

Titulní strana

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

STRUKTURA ČLÁNKU:

- **Souhrn** – stručné shrnutí obsahu příspěvku v rozsahu maximálně 1000 znaků v českém a anglickém jazyce
- **Klíčová slova** – v počtu 3–8 slov nebo krátkých obratů umožňujících dokumentační podchycení práce z hlediska jejího obsahu; doporučuje se použít hesla uváděná v Index Medicus – v českém a anglickém jazyce
- **Úvod** – stručný důvod vzniku článku, nastínění problematiky
- **Zhodnocení problematiky** – stručné základní myšlenky sdělení, vlastní přístup autora
- **Diskuse**
- **Závěr** – důvod sdělení
- **Literatura** – citovaná dle pokynů pro autory
- **Články typu kazuistika, studie, zpráva apod.** vyžadují jinou formu zpracování

OBRAZOVÁ DOKUMENTACE:

Posílejte e-mailem v elektronické podobě:

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

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

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

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

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

PŘÍKLADY SPRÁVNÝCH FOREM CITACÍ:
- *Článek v seriálových publikacích:*
  Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. N Engl J Med. 2002;347(4):284–7.
  (pokud je počet autorů vyšší než 3, uveďte první 3 autory a zkratku et al.)

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

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

- *Článek v elektronické seriálové publikaci:*
  Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs. 2002;102(6). Available from: http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm

ZASÍLÁNÍ RUKOPISŮ:
- průvodní dopis musí obsahovat prohlášení, že článek nebyl zaslán celý ani zčásti do jiného časopisu.
- publikované články jsou vlastnictvím časopisu. Kopie článků nebo jejich částí mohou být publikovány pouze se souhlasem redakce s uvedením zdroje.
- redakce si vyhrazuje právo navrhnout autorovi zkrácení rukopisu, provedení oprav (jazykové úpravy rukopisu).
- korektury vracejte obratem, na pozdě došlé není možné brát ohled.
- rukopisy odpovídající výše uvedeným požadavkům odesílejte v elektronické podobě na e-mailovou adresu: skalova@mf.cz

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

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

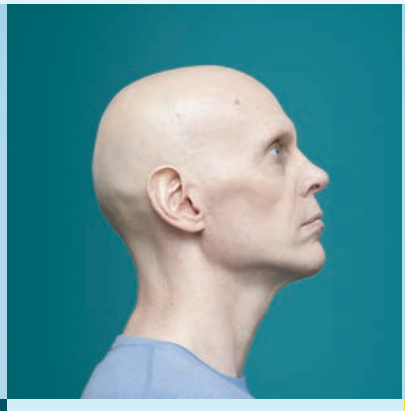
POTVRZENÍ O PŘIJETÍ K TISKU:
- Potvrzení o tom, že článek byl přijat k tisku v časopise Vakcinologie, redakce poskytuje teprve poté, co s přijetím článku vyjádřili souhlas oba recenzenti.

Inzerce A191001593 ▶ A181004509 ▶▶

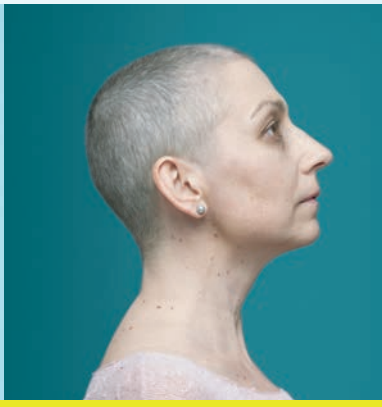
GARDASIL®9

Vakcína proti lidskému papilomaviru
[typy 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58]
(rekombinantní, adsorbovaná)

VE SVÉ PRAXI SE S NÁSLEDKY HPV NESETKÁTE



ONI MOŽNÁ ANO



POMOZTE JE CHRÁNIT PŘED RAKOVINOU A ONEMOCNĚNÍMI ZPŮSOBENÝMI HPV

Zkrácená informace o přípravku
Gardasil® 9 injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce, 9valentní očkovací látka proti lidskému papilomaviru (rekombinantní, adsorbovaná)
Složení: 1 dávka (0,5 ml) obsahuje přibližně: Papillomaviri humani typus 6 proteinum L1 - 30 µg, Papillomaviri humani typus 11 proteinum L1 - 40 µg, Papillomaviri humani typus 16 proteinum L1 - 60 µg, Papillomaviri humani typus 18 proteinum L1 - 40 µg, Papillomaviri humani typus 31 proteinum L1 - 20 µg, Papillomaviri humani typus 33 proteinum L1 - 20 µg, Papillomaviri humani typus 45 proteinum L1 - 20 µg, Papillomaviri humani typus 52 proteinum L1 - 20 µg, Papillomaviri humani typus 58 proteinum L1 - 20 µg. Amorfní aluminium-hydroxyfosfát-sulfát jako adjuvans (0,5 mg Al). **Indikace:** Aktivní imunizaci jedinců ve věku od 9 let proti následujícím HPV onemocněním: premaligní léze a cervikální, vulvální, vaginální a análních karcinomy způsobené HPV typy obsaženými v očkovací látce; genitální bradavice (*Condyloma acuminata*) způsobené specifickými HPV typy. **Dávkování a způsob podání:** *Jedinci ve věku 9 až 14 let včetně v době podání první injekce:* Přípravek Gardasil 9 lze podat podle dvoudávkového schématu (0, 6–12 měsíců). Druhá dávka se má podat 5 až 13 měsíců po první dávce. Pokud je druhá dávka podána dříve než 5 měsíců po první dávce, vždy se má podat třetí dávka.* Přípravek Gardasil 9 lze podat podle tříd ávkového schématu (0, 2, 6 měsíců). Druhá dávka se má podat nejméně jeden měsíc po první dávce a třetí dávka se má podat nejméně 3 měsíce po druhé dávce. Všechny tři dávky mají být podány v průběhu jednoho roku. *Jedinci ve věku 15 let a starší v době podání první injekce:* Přípravek Gardasil 9 se má podat podle třídávkového schématu (0, 2, 6 měsíců). Druhá dávka se má podat nejméně jeden měsíc po první dávce a třetí dávka se má podat nejméně 3 měsíce po druhé dávce. Všechny tři dávky mají být podány v průběhu jednoho roku. Doporučuje se, aby jedinci, kteří dostanou jako 1. dávku přípravek Gardasil 9, dokončili 3dávkové očkovací schéma přípravkem Gardasil 9. Potřeba posilovací dávky nebyla stanovena. Studie se smíšeným (zaměnitelným) režimem očkovacích látek nebyly s přípravkem Gardasil 9 provedeny. Jedinci dříve očkovaní v 3dávkovém schématu kvadrivalentní očkovací látkou proti HPV typům 6, 11, 16 a 18 mohou dostat 3 dávky přípravku Gardasil 9. *Pediatrická populace (děti ve věku < 9 let):* Bezpečnost a účinnost přípravku Gardasil 9 u dětí ve věku méně než 9 let nebyla stanovena. *Populace žen ve věku ≥ 27 let:* Bezpečnost a účinnost přípravku Gardasil 9 u žen ve věku 27 let a více nebyla studována. Očkovací látku je nutno aplikovat intramuskulární injekcí (preferuje se oblast deltového svalu horní paže nebo horní anterolaterální oblast stehna). Přípravek Gardasil 9 nesmí být aplikován intravaskulárně, subkutánně nebo intradermálně. Očkovací látka nesmí být smíchána s žádnou jinou očkovací látkou ani roztokem v jedné injekční stříkačce. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. Jedinci s hypersenzitivní reakcí po předchozí aplikaci přípravku Gardasil 9 nebo Silgard nesmí dostat přípravek Gardasil 9. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Musí být k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled pro případ vzácných anafylaktických reakcí po podání očkovací látky. Zejména u dospívajících může v důsledku psychogenní reakce na vpich jehly dojít po jakémkoliv očkování, nebo dokonce i před ním, k synkopě (mdlobám), někdy doprovázené pádem. Při probírání se z mdlob se mohou objevit některé neurologické projevy, jako jsou přechodné poruchy vidění, parestezie a tonicko-klonické pohyby končetin. Proto mají být očkovaní jedinci sledováni přibližně 15 minut po podání očkovací látky. U jedinců s akutním závažným febrilním onemocněním je třeba očkování odložit. Méně závažné infekce jako mírný zánět horních cest dýchacích nebo horečka nízkého stupně nejsou kontraindikací k imunizaci. Stejně jako u jakékoliv očkovací látky nemusí očkování přípravkem Gardasil 9 zajistit ochranu všem očkovaným. Očkovací látka chrání pouze proti onemocněním, která jsou způsobená typy HPV, na které je očkovací látka zaměřena. Proto je nezbytné i nadále používat vhodná opatření proti sexuálně přenosným onemocněním. Očkovací látka je pouze k profylaktickému použití a nemá žádný účinek na aktivní infekci HPV nebo klinicky prokázané onemocnění. Není také určena k prevenci progrese jiných zjištěných lézí souvisejících s HPV. Přípravek Gardasil 9 nezabrání lézím způsobeným typem HPV obsaženým v očkovací látce u jedinců již infikovaných tímto HPV typem v době očkování. Protože žádná očkovací látka nemá 100% účinnost a přípravek Gardasil 9 neposkytne ochranu proti všem typům HPV nebo proti infekci HPV přítomné v době očkování, zůstává cervikální screening kriticky důležitý a musí probíhat v souladu s lokálními doporučeními. Nejsou k dispozici žádné údaje ohledně použití přípravku Gardasil 9 u jedinců s poruchou imunitní odpovědi. Jedinci s poruchou imunitní odpovědi v důsledku užívání účinné imunosupresivní léčby, genetické poruchy, infekce virem lidské imunodeficience (HIV) nebo dalších příčin nemusí na očkovací látku reagovat. U jedinců s trombocytopenií nebo jakoukoliv jinou poruchou srážlivosti musí být tato očkovací látka aplikována s opatrností kvůli možnému krvácení po intramuskulární aplikaci. Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se bezpečnosti, imunogenity nebo účinnosti, které by podpořily zaměnitelnost přípravku Gardasil 9 s bivalentní nebo kvadrivalentní očkovací látkou proti HPV. **Interakce:** Bezpečnost a imunogenita u jedinců, kteří dostali imunoglobuliny nebo krevní deriváty v průběhu 3 měsíců před očkováním, nebyla v klinických studiích hodnocena. *Použití s dalšími očkovacími látkami:* Gardasil 9 může být podán současně s kombinovanou posilovací (booster) očkovací látkou obsahující difterii (d) a tetanus (T) buď s pertusí [acelulární komponenta] (ap) a/nebo s poliomyelitis [inaktivovaná] (IPV) (očkovací látky dTap, dT-IPV, dTap-IPV). *Použití s hormonální antikoncepcí:* V klinických studiích 60,2 % žen ve věku 16 až 26 let, kterým byl aplikován přípravek Gardasil 9, užívalo v průběhu očkovací fáze klinické studie hormonální antikoncepci. Nezdálo se, že by užívání hormonální antikoncepce ovlivňovalo typově specifickou imunitní odpověď na přípravek Gardasil 9. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nejsou k dispozici žádné údaje u lidí ohledně účinku přípravku Gardasil 9 na fertilitu. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky na fertilitu. Údaje získané z rozsáhlého souboru těhotných žen (více než 1000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu přípravku Gardasil 9. Studie na zvířatech neprokazují reprodukční toxicitu. Nicméně tyto údaje nejsou považovány za dostačující pro to, aby mohlo být použití přípravku Gardasil 9 doporučeno v průběhu těhotenství. Očkování musí být odloženo až po ukončení těhotenství. Přípravek Gardasil 9 lze během kojení aplikovat. **Nežádoucí účinky:** Celkem 15 776 jedincům (10 495 jedinců ve věku 16 až 26 let a 5 281 dospívajících ve věku 9 až 15 let při zařazení do studie) byl podán přípravek Gardasil 9. Několik jedinců (0,1 %) skončilo kvůli nežádoucím účinkům. Nejčastějšími nežádoucími účinky pozorovanými po aplikaci přípravku Gardasil 9 byly reakce v místě aplikace injekce (84,8 % očkovaných jedinců v průběhu 5 dnů po některé z očkovacích návštěv) a bolest hlavy (13,2 % očkovaných jedinců v průběhu 15 dnů následujících po některé z očkovacích návštěv). **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku ve vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Přípravek Gardasil 9 musí být po vyjmutí z lednice podán co, nejdříve je to možné. Stabilitní údaje naznačují, že složky očkovací látky jsou stabilní po dobu 72 hodin, pokud jsou uchovávány při teplotách od 8 °C do 25 °C nebo od 0 °C do 2 °C. Po uplynutí této doby musí být přípravek Gardasil 9 použit nebo zlikvidován. Tyto informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky v případě dočasného teplotního výkyvu. **Léková forma:** Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Čirá tekutina s bílou sraženinou. **Držitel rozhodnutí o registraci:** MSD VACCINS, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, Francie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1007/001–003. **Datum revize textu:** 17. 1. 2019.
** Všimněte si, prosím, změn v souhrnu informací o přípravku.*

Pro kohortu dívek a chlapců od dovršeného 13. do dovršeného 14. roku částečně hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Pro ostatní pacientky a pacienty není hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přípravek je vázán na lékařský předpis. Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplným souhrnem údajů o přípravku.

MSD

© Copyright Merck Sharp & Dohme s.r.o., 2019. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika
Tel.: +420 233 010 111, e-mail: dpoc_czechslovak@merck.com, www.msd.cz

CZ-GSL-00007 (1.0)

BEXSERO

vakcína proti meningokokům skupiny B
(rDNA, komponentní, adsorbovaná)

ROSTOU **RYCHLE.**
VY JE MŮŽETE OCHRÁNIT **RYCHLEJI!**

96% redukce případů IMO B
v regionu SLSJ v Québecu.[1]

Vakcína BEXSERO je indikována
k imunizaci proti MenB již od 2 měsíců věku.[3]

Nejvyšší riziko MenB* je u dětí do **1 roku.**[2]

V běžné praxi nemusí vakcína garantovat výsledky dosažené v klinických studiích.
Neočekává se, že přípravek Bexsero zajistí ochranu proti všem kolujícím meningokokovým kmenům skupiny B.

1. NSPQ. Impact épidémiologique de la campagne de vaccination contre le méningocoque de sérogroupe B dans la région du SLSJn, en 2014: rapport au 30 juin 2018, January 2019. https://www.inspq.qc.ca/publications/2491 [Accessed March 2019]. Pokles incidence z 11,4/100 000 v období 2006–2014 na 0,4/100 000 v období 2014–2018. SLSJ = Saqueany-Lac-Saint-Jean. **2.** Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2019; 28(3): 92-101. **3.** SPC Bexsero, březen 2019. *Meningokokové onemocnění séroskupiny B.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU BEXSERO

Název přípravku: Bexsero injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Vakcína proti meningokokům skupiny B (rDNA, komponentní, adsorbovaná) **Složení:** Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje rekombinantní fúzní protein NHBA *N. meningitidis* B 50µg; rekombinantní protein NadA *N. meningitidis* B 50µg; rekombinantní fúzní protein fHbp *N. meningitidis* B 50µg; vnější membránové vesikuly (OMV) *N. meningitidis* B kmene NZ98/254 měřené jako množství celkové bílkoviny obsahující PorA P1.4 25µg. **Indikace:** Vakcína Bexsero je indikována k aktivní imunizaci jedinců od 2 měsíců věku a starších proti invazivnímu meningokokovému onemocnění způsobenému kmeny *N. meningitidis* skupiny B. **Dávkování a způsob podání:** Věk v době první dávky: Kojenci (2–5 měsíců) tři dávky po 0,5 ml s prodlevou minimálně 1 měsíc mezi dávkami; booster mezi 12 a 15 měsíci věku s prodlevou alespoň 6 měsíců od primární série. Kojenci (3-5 měsíců) dvě dávky po 0,5 ml s prodlevou minimálně 2 měsíce mezi dávkami; booster mezi 12 a 15 měsíci věku s prodlevou alespoň 6 měsíců od primární série. Kojenci (6–11 měsíců) dvě dávky po 0,5 ml s prodlevou minimálně 2 měsíce mezi dávkami; booster v druhém roce života s prodlevou nejméně 2 měsíce od primární série. Děti (12 až 23 měsíců) dvě dávky po 0,5 ml s prodlevou minimálně 2 měsíce mezi dávkami; booster s prodlevou 12 až 23 měsíců od primární série. Děti (2 roky až 10 let) a dospívající (od 11 let) a dospělí dvě dávky po 0,5 ml s prodlevou minimálně 1 měsíc mezi dávkami; u jedinců, kteří jsou vystaveni setrvalému riziku expozice meningokokovému onemocnění má být zvážено podání boosteru dle oficiálních doporučení.* Vakcína se podává hlubokou intramuskulární injekcí, ideálně v anterolaterálním směru do stehna u kojenců nebo do oblasti m. deltoideus horní části ramene u starších subjektů. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Podání vakcíny je vhodné odložit u subjektů s akutním závažným febrilním onemocněním. Je nutné mít vždy k dispozici odpovídající lékařskou péči pro případ anafylaktické reakce. Vakcínu se nemá podávat jedincům s trombocytopenií nebo s poruchami srážlivosti krve, pokud potenciální přínos jednoznačně nepřevýší riziko podání. Podobně jako jiné vakcíny nemusí přípravek Bexsero chránit všechny osoby, které byly vakcinovány. Neočekává se, že Bexsero zajistí ochranu proti všem kolujícím meningokokovým kmenům skupiny B. Jedinci s narušenou schopností imunitní odpovědi, ať už z důvodu imunosupresivní léčby, genetické poruchy nebo jiných příčin, mohou mít sníženou protilátkovou odpověď na aktivní imunizaci. Údaje o imunogenicitě jsou k dispozici u jedinců s deficitem komplementu, asplenií nebo s poruchou funkce sleziny. U jedinců s dědičnými deficiencemi komplementu (např. deficience C3 nebo C5) a u jedinců podstupujících léčbu inhibující aktivaci terminálního komplementu (např. ekulizumabem) přetrvává zvýšené riziko invazivního onemocnění způsobeného *N. meningitidis* skupiny B i v případě, že u nich dojde po očkování vakcínou Bexsero k tvorbě protilátek.* Nejsou k dispozici žádné údaje o použití vakcíny u subjektů starších 50 let. Lékaři by měli před podáním této vakcíny pacientům s hypersenzitivitou na latex v anamnéze zvážit poměr prospěchu a rizika. **Interakce:** Bexsero lze podávat současně s následujícími vakcinačními antigeny ve formě monovalentních i kombinovaných vakcín: difterie, tetanus, acelulární pertuse, *H. influenzae* typu b, inaktivovaná poliomyelitida, hepatitida B, heptavalentní pneumokoková konjugovaná vakcína, spalničky, příušnice, zarděnky, varicela a konjugovaná vakcína proti meningokokům skupin A, C, W, Y.* Profylaktické použití paracetamolu snižuje výskyt a závažnost horečky, neovlivňuje však imunogenitu přípravku Bexsero ani běžných vakcín. Při současném podání s jinými vakcínami musí být Bexsero podáno do jiného místa injekce. **Těhotenství a kojení:** Nejsou k dispozici dostatečné údaje o expozici v těhotenství i bezpečnosti v době kojení. Pokud jasně hrozí expozice meningokokové infekci, je nutné zvážit poměr prospěchu a rizika. **Nežádoucí účinky:** U dětí mladších 2 let byly nejčastější místní a systémové nežádoucí účinky citlivost a erytém v místě injekce, horečka a podrážděnost. U dospívajících a dospělých byly nejčastěji pozorované místní a systémové nežádoucí účinky bolest v místě injekce, malátnost a bolest hlavy. Velmi časté: poruchy příjmu potravy, ospalost, neobvyklý pláč, průjem, zvracení, vyrážka, horečka (≥38 °C), podrážděnost, bolest hlavy, nevolnost, malátnost, myalgie, artralgie; citlivost, erytém, otok, indurace a bolest v místě injekce. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce od 2 °C do 8 °C. Chraňte před mrazem a světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** GSK Vaccines S.r.l, Via Fiorentina 1, 53100 Siena I, Itálie. **Datum revize textu:** 28. 3. 2019. **Registrační čísla:** EU/1/12/812/001-004. Přípravek Bexsero je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (s výjimkou rizikových skupin). Přípravek aplikuje lékař intramuskulární injekcí. Před předepsáním léku se prosím seznamte s úplnou informací o přípravku, kterou najdete v Souhrnu údajů o přípravku na: www.gskkompendium.cz nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline, s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; e-mail: cz.info@gsk.com; www.gsk.cz. Případné nežádoucí účinky prosím hlaste také na cz.safety@gsk.com. Verze SPC platná ke dni 27. 5. 2019. *Prosím, všimněte si změny SPC.

PM-CZ-BEX-ADVT-190003
Schváleno 06/2019

GlaxoSmithKline, s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00, Praha 4,
tel.: +420 222 001 422, fax: +420 222 001 444, www.gsk.cz.