

VAKCINOLOGIE

číslo

3

ročník 1/2007

Z OBSAHU

■ VARICELA, KLINICKÝ PRŮBĚH A MOŽNOSTI PREVENCE

Varicela patří k posledním hromadně se vyskytujícím dětským exantémovým onemocněním. Každoročně je hlášeno několik desítek tisíc případů. Bývá považována za mírné onemocnění. Průběh varicely může však být závažný, komplikace vznikají především u kojenců, dospělých a imunokompromitovaných osob.

■ OČKOVÁNÍ PROTITETANU

Tetanus je významná neuroinfekce, která stále zůstává problémem především v rozvojových zemích, zatímco ve většině civilizovaných zemí je již eliminována. Výskyt tetanu v České republice v posledních letech je jen ve formě ojedinělých případů onemocnění.

■ OČKOVÁNÍ PROTIVIROVÝM HEPATITIDÁM

K očkování proti virovým hepatitidám jsou v současné době k dispozici monovalentní očkovací látky proti virovým hepatitidám A nebo B (VHA, VHB), kombinovaná vakcína proti oběma VHA i VHB a další vakcíny, kde složka VHB je součástí ...

■ CHŘIPKA A MOŽNOSTI JEJÍ PREVENCE

Chřipka je relativně závažná infekce, která jen v České republice každoročně způsobí onemocnění statisíců obyvatel a ve svém důsledku vede ke zbytečným úmrtím. Vzhledem k podobnosti klinických příznaků onemocnění ...

I VAŠI PACIENTI MOHOU BÝT CHRÁNĚNI PROTI HEPATITIDÁM A a B

Twinrix™
První kombinovaná vakcína
proti hepatitidě A a B

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

Zkrácená informace o přípravku

NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

KLINICKÉ ÚDAJE

Složení: Jedna dávka **Twinrix Adult** (1 ml) obsahuje:

Hepatitis A virus (inactivatum) 720 ELISA jednotek

Antigenum tegiminis hepatitis B 20 mikrogramů

Jedna dávka **Twinrix Paediatric** (0,5ml) obsahuje:

Hepatitis A virus (inactivatum) 360 ELISA jednotek

Antigenum tegiminis hepatitis B 10 mikrogramů

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

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

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

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

VAKCÍNA NESMÍ BYT V ŽÁDNÉM PŘÍPADĚ APLIKOVÁNA INTRAVASKULÁRNĚ.

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

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

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

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

Zvláštní upozornění a opatření pro použití:

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

Podobně jako u všech jiných injekčních vakcín musí být pro případ, že se po aplikaci vakcíny vzácně vyvine anafylaktická reakce, okamžitě dostupná lékařská pomoc. Vakcína **Twinrix Adult, Twinrix Paediatric** obsahuje stopové množství thiomersalu (organické sloučeniny rtuti) pocházejícího z výrobního procesu, proto se u jedinců přecitlivělých na tuto látku může vyvinout reakce z přecitlivělosti. Podobně jako u jakékoliv vakcíny nemusí dojít u všech očkovaných k vyvolání protektivní imunitní odpovědi.

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

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

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

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

FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

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

Doba použitelnosti: 3 roky.

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

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

DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

REGISTRAČNÍ ČÍSLO

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

DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE 09/11/2001

DATUM REVIZE TEXTU 28.8.2006

Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím si přečtěte úplnou informaci SPC, kterou získáte v Souhrnu informací pro předepisování nebo se obraťte na zástupce společnosti GlaxoSmithKline s.r.o. Verze SPC platná ke dni vydání materiálu (1. 9. 2007).

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



Vakcinologie

Vaccinology

Ročník (Volume) I, 2007, číslo (Number) 3

Šéfredaktor (Editor in Chief):

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

Redakční rada (Editorial Board):

MUDr. Hana Cabrnchochová
OSPDL Praha
MUDr. Jitka Částková, CSc.
SZÚ Praha
Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.
Klinika infekčních, tropických a parazitárních
nemocí 2. LF UK a FN Na Bulovce, Praha
Doc. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.
Ústav epidemiologie LF UK, Plzeň
MUDr. Jitka Škovránková
2. LF UK a FN Motol, Praha

Vydavatel (Publisher):

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

Periodicita (Periodical):

Čtvrtletník (Quarterly)

Korektury (Copy Editor):

Mgr. Petra Blochová
www.bezchip.cz

Grafická úprava (DTP):

LN studio
www.LNstudio.cz

Adresa redakce a obchodního oddělení (Editorial Office and Advertising):

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

Tisk (Printed by):

Omikron, s.r.o.

Distribuce (Distributed by):

Česká pošta, s.p.
Praktickým lékařům, pediatrům a dalším odborní-
kům zabývajícím se očkováním zdarma
Roční předplatné je 320 Kč

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

Registrováno u Ministerstva kultury ČR
pod číslem MK ČR E 17165, ISSN 1802-3150
Rukopis byl předán do tisku 5. 10. 2007
Časopis je excerpován v Bibliographia Medica
Čechoslovaca.

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory
autorů jednotlivých článků nebo inzerátů.
Současně si redakce vyhrazuje právo na drobné
stylistické úpravy článků.
Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým
souhlasem redakce.

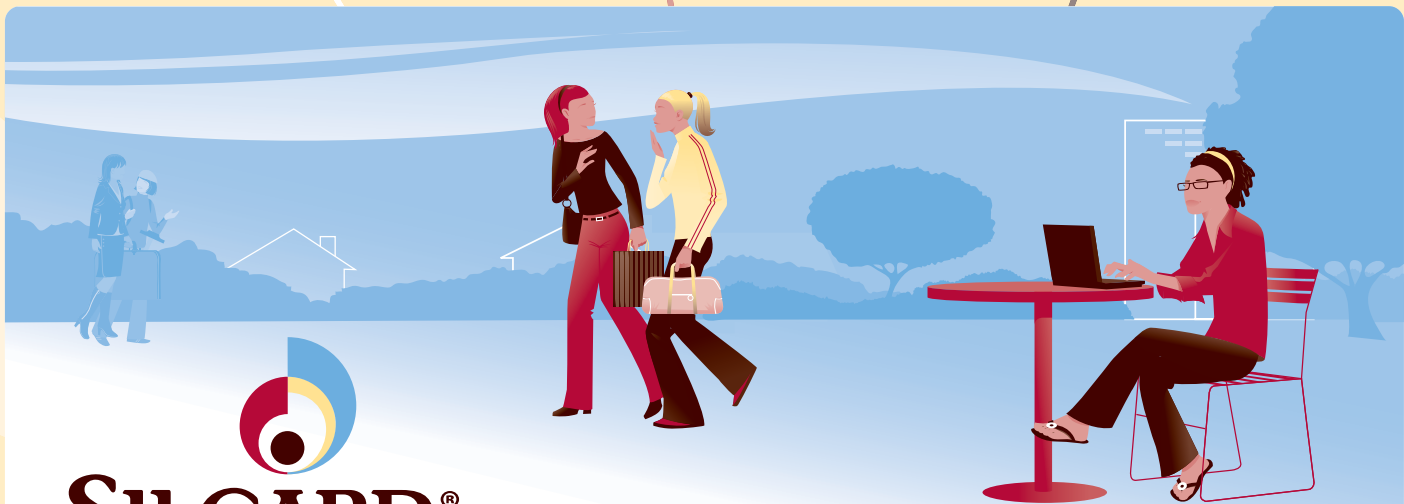
Vážené dámy a pánové, drazí čtenáři.

Období dovolených a letních radovánek je nenávratně pryč a nás čeká zřejmě mokrá podzim plný kongresové turistiky tuzemské i zahraniční. Diskuze o očkování budou probíhat minimálně na třech národních akcích: Českém kongresu o infekčních chorobách v Liberci, 22. Pečenkových epidemiologických dnech v Rožnově pod Radhoštěm a zejména na 3. Hradeckých vakcinologických dnech, které se budou problematice vakcinace věnovat monotématicky.

V současné době dochází k dalšímu rozšiřování spektra očkovacích látek na tuzemském trhu, kdy by v průběhu měsíce září měla být registrována bivalentní vakcína proti HPV a následně i konkurenční vakcína k již existující tetraivalentní kombinaci proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a varicele. I když plošné očkování proti varicele není zatím ještě na pořadu dne, je tato kombinace vhodnou alternativou stávajícímu schématu. V otázce vlastního rozšíření očkovacího kalendáře k velkým posunům nedošlo, stále je kandidátem č. 1 na plošné očkování pneumokoková vakcína. Z ekonomických důvodů toto opatření přichází v úvahu k 1. lednu 2009. Změna, která k tomuto datu nastane rovněž a která je v tuto chvíli ve srovnání s předcházející změnou ještě pravděpodobnější, je zavedení přeočkování adolescentů proti pertusi. Zvažuje se použití i možné kombinace s IPV.

Předkládané 3. číslo časopisu Vakcinologie zůstává věrno původnímu záměru – publikovat souhrnné články o různých vakcínami preventabilních nákazách. Dnes se pokoušíme rozšířit spektrum o varicelu, tetanus, vybrané virové hepatitidy a chřipku. Do budoucna však plánujeme i publikování původních sdělení a rádi bychom oslovili potenciální autory o jejich zaslání na adresu redakce. V příštím čísle zamýšlíme také uveřejnit abstrakta z Hradeckých vakcinologických dnů.

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




SILGARD®

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

PRŮLOM V BOJI S RAKOVINOU

**PRVNÍ A JEDINÁ KVADRIVALENTNÍ VAKCÍNA,
určená pro prevenci:**

▶ **RAKOVINY DĚLOŽNÍHO HRDLA**

▶ **GENITÁLNÍCH BRADAVIC**

a

▶ **CERVIKÁLNÍCH DYSPLAZIÍ VYSOKÉHO STUPNĚ (CIN 2/3)**

▶ **VULVÁLNÍCH DYSPLAZIÍ VYSOKÉHO STUPNĚ (VIN 2/3)**

vyvolaných lidskými papilomaviry (HPV) typů 6, 11, 16 a 18.

Zkrácená informace o přípravku:

Silgard® injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 6, 11, 16, 18] (rekombinantní, adsorbovaná), (Papillomaviri humani typus 6, 11, 16, 18 proteinum L1) **Indikace:** prevence vysokého stupně cervikální dysplazie (CIN 2/3), cervikálního karcinomu, vysokého stupně vulválních dysplastických lézí (VIN 2/3) a bradavic zevního genitálu (condyloma accuminata) v příčinné souvislosti s lidským papilomavirem (HPV) typů 6, 11, 16 a 18. Indikace je založena na prokázané účinnosti u žen ve věku 16 až 26 let a na prokázané imunogenitě u 9- až 15-letých dětí a dospívajících. **Kontraindikace:** přecitlivělost ke všem komponentám vakcíny, závažné akutní horečnaté onemocnění. **Dávkování:** základní očkování – 3 samostatné 0,5 ml dávky podané dle následujícího schématu: 0, 2, 6 měsíců. Všechny dávky musí být podány intramuskulárně během jednoletého období. **Upozornění:** pro případ vzácných anafylaktických reakcí musí být k dispozici odpovídající léčebná opatření. Vakcína není určena k léčbě, nenahrazuje rutinní cervikální screening. Jedinci se sníženou imunitní reakcí nemusí na vakcínu zareagovat. Podávat opatrně jedincům s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace. **Interakce:** při současném podání s vakcínou proti hepatitidě typu B (rekombinantní) nedošlo ke klinicky významným změnám v imunitních odpovědích na obě vakcíny. Použití hormonální antikoncepce neovlivnilo imunitní odpověď. **Těhotenství a kojení:** očkování odložit až na dobu po ukončení těhotenství. Může být podávána kojícím ženám. **Nežádoucí účinky:** velmi často erytém, bolest a otok v místě injekce, pyrexie, často krvácení a pruritus v místě injekce, vzácně kopřivka, velmi vzácně bronchospasmus. **Léková forma:** injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. **Uchovávání:** v chladničce (2–8 °C), ve vnější krabičce, chránit před mrazem. **Velikost balení:** 0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce s ochranným zařízením jehly se dvěma jehlami – balení po 1 kusu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/06/358/015. **Poslední revize textu SPC:** 20.9.2006

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

© Registrovaná ochranná známka Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.
© Copyright Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2007. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme Idea, Inc., org.sl.*, Křenova 5, 162 00 Praha 6, tel.: 233 010 111, www.msdi.cz
* Affiliate of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.



EDITORIAL	119
■	
PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEW)	
Varicela, klinický průběh a možnosti prevence Varicella – Clinical Course and Possibilities of Prevention – <i>doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.</i>	122
Očkování proti tetanu Vaccination against Tetanus – <i>Doc. RNDr. Ivanka Matoušková, Ph.D., MUDr. Helena Kollárová, Ph.D., Ing. Gabriela Janoutová, Ph.D., prof. MUDr. Vladimír Janout, CSc.</i>	130
Očkování proti virovým hepatitidám Vaccination against Viral Hepatitis – <i>Doc. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D., MUDr. Jan Smetana</i>	140
Chřipka a možnosti její prevence Influenza and Possibilities for its Prevention – <i>MUDr. Jan Kynčl, Ph.D., MUDr. Martina Havlíčková, CSc., RNDr. Marie Otavová</i>	156
■	
ZPRÁVY, RECENZE, INFORMACE (NEWS, RECENSIONS, INFORMATION)	
Program a pozvánka na III. Hradecké vakcinologické dny Programme of the 3rd Symposium of Vaccinology in Hradec Králové	167
Pokyny pro autory Instructions for Authors	171

NOVARTIS VACCINES

výrobce očkovacích látek

Novartis Vaccines je pátý největší výrobce vakcín na světě. Novartis Vaccines je druhý největší výrobce očkovací látky proti chřipce a vlastní licence na důležité očkovací látky proti meningokokovi, na dětské očkovací látky a očkovací látky před cestami do různých zemí světa. Sortiment výrobků společnosti Novartis zahrnuje očkování proti chřipce, meningitidě, vzteklině, klíšťové encefalitidě, bakterii *Haemophilus influenzae B (Hib)*, dětské obrně, příušnicím, spalničkám a zarděnkám a záškrtu, tetanu a černému kašli (záchvaty suchého kašle).

Očkování proti chřipce

Na celém světě odhadem ročně 3 – 5 milionů lidí onemocní chřipkou, z toho je 500 000 případů smrtelných. Kromě nesmírných ztrát na životech je také obrovský celosvětový dopad chřipky na ekonomickou produktivitu. Každý rok se chřipkové viry rychle šíří po světě ve vlnách sezónních epidemií, které představují obrovské hospodářské ztráty milionů ztracených pracovních dní, hospitalizací a smrtelných případů.

Společnost Novartis Vaccines nabízí jedinečné portfolio očkovacích látek proti chřipce, které je určeno pro potřeby individuálních pacientů.

Chřipková Pandemie

Tváří v tvář hrozbě globální chřipkové pandemie je nejvyšší prioritou společnosti Novartis Vaccines zajistit zásobu tolik potřebných bezpečných a účinných vakcín.

Společnost Novartis Vaccines pilně pracuje na tom, aby splnila všechny smlouvy, které uzavřena na dodávku zásoby očkovací látky na hromadné očkování proti viru H5N1(1). Mezi ně patří stávající závazky vůči americkému federálnímu ministerstvu zdravotnictví a humanitních služeb (HHS), smlouvy s britskou vládou a dalšími vládami světových zemí. Kromě toho společnost pracuje na dalším posílení svých výrobních kapacit jak pro výrobu zásoby očkovací látky proti viru H5N1, tak pro dodávky této vakcíny v případě pandemie.

Očkování proti meningokokovi

Meningitida způsobená bakterií *Neisseria meningitidis* zabíjí 5-10% lidí, kteří touto chorobou onemocní. U dalších 10-20% těch, kteří přežijí, způsobuje trvalou invaliditu. Světová zdravotnická organizace odhaduje, že masová očkovací kampaň by mohla zabránit výskytu 70% případů meningitidy.

Proto se společnost Novartis Vaccines zaměřuje na vývoj očkovací látky proti pěti hlavním podtypům meningokokové bakterie, která meningitidu způsobuje.

Očkování cestovatelů

Novartis Vaccines vyrábí jednu z nečastěji používaných inovačních očkovacích látek proti vzteklině a klíšťové encefalitidě, tj. onemocněním, kterých se zvláště bojí lidé, kteří cestují.

Dětské vakcíny

Prostřednictvím partnerství se Světovou zdravotnickou organizací, UNICEF, PAHO a dalšími organizacemi dodáváme každý rok miliony vakcín na ochranu příštích generací před chorobami jako je záškrť, tetanus, černý kašel, spalničky, příušnice, zarděnky a dětská obrna.

Vakcíny pro dospělé

Společnost Novartis Vaccines také vyrábí vakcíny, které chrání miliony dospělých proti životu nebezpečným nemocem jako je tetanus a záškrť.

Varicela, klinický průběh a možnosti prevence

Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.

Univerzita Karlova, 2. Lékařská fakulta, I. infekční klinika a IPVZ, Katedra infekčních nemocí, Fakultní nemocnice Na Bulovce, Praha

Souhrn:

Varicela patří k posledním hromadně se vyskytujícím dětským exantémovým onemocněním. Každoročně je hlášeno několik desítek tisíc případů. Bývá považována za mírné onemocnění. Průběh varicely může však být závažný, komplikace vznikají především u kojenců, dospělých a imunokompromitovaných osob. Se stoupající životní úrovní se doba primoinfekce přesouvá do vyšších věkových skupin, průběh nemocí je u dospělých osob závažnější. V posledních 10–15 letech došlo však k významnému ovlivnění průběhu varicely virostatiky, počty nemocných se však nezměnily. Vakcinace proti varicelle významně snížila incidenci onemocnění i počty komplikací. V ČR je vakcína proti varicelle registrována, plošná vakcinace není dosud zavedena.

Klíčová slova: herpesvirus varicella zoster (HVZ), varicela, plané neštovice, preventivní opatření, očkování

Summary:

Varicella is one of the last epidemically occurring exanthematic diseases of infancy. In the Czech Republic (CR), several tens of thousands of cases of this infection are reported every year. Varicella is considered to be a mild disease, but its course can be also serious and complications occur mainly in infants, adults and immunocompromised persons. The time of primary infection shifts with increasing standard of life to higher age groups. In adults, the course of the disease is severe. The introduction of virostatics in the last 10–15 years influenced significantly the course of the disease, but the number of the reported cases remained unchanged. The vaccination against varicella significantly reduced the incidence of this infection and its complications. A vaccine against varicella is registered in the CR, but the introduction of mass vaccination still has not been considered.

Key words: herpesvirus varicella zoster (HVZ), varicella, chicken pox, preventive measures, vaccination

Varicela je akutním virovým onemocněním s typickou vyrážkou většinou dětského věku. Původcem onemocnění je lidský herpetický virus, který patří do podčeledi lidského herpetického viru 3: varicella-zoster virus (HVZ). Podobně jako infekce HSV i HVZ přetrvává v latentním stavu v senzitivních gangliích mozkových a míšních nervů. Reaktivací latentní infekce vzniká **herpes zoster**. Onemocnění vzniká častěji u starších osob se sníženou imunitou, u kojenců a dětí exponovaných infekcí v perinatálním období, nebo u dětí imunokompromitovaných. Důležitou roli v průběhu onemocnění má buněčná imunita jedince. Vznikající protilátky mají význam pro ukončení viremické fáze, ale buněčná imunita je nezbytná pro omezení progresu a hojení nemoci. Součástí viru je thymidinkináza, vnímavá k antivirové

léčbě. Historie HVZ je uvedena v Tab. 1.

Plané neštovice jsou vysoce infekčním onemocněním, s infekciozitou až 90% u vnímavých osob. Nemoc se šíří hlavně vzdušnou cestou, je však možný přenos i přímým kontaktem s kožními vezikulami, které obsahují virus. Zdrojem nákazy je



Obř. 1 Varicela u dítěte

nemocný, který virus vylučuje dýchacími cestami již asi 2–3 dny před výsevem vyrážky, s výsevem vyrážky vylučování

viru dýchacími cestami rychle klesá. Virus je přítomen ve vezikulách, v krustách nebyl prokázán. Po nákaze dochází k primárnímu pomnožení HVZ v buňkách epitelu dýchacích cest, odsud se virus krevní cestou a lymfatickým systémem dostává do retikuloendoteliálního systému. Sekundární viremie vzniká po 11–13 dnech a v této době se virus rozšíří po celém těle a do kůže a po inkubační době 14–21 dnů se objevuje typický exantém. V kůži virus tvoří charakteristické eflorescence: makula, papula, vezikula, pustula, krusta. Výsev eflorescencí je v několika vlnách, proto již po 2 dnech se nachází na kůži současně všechny formy eflorescencí. Maximum vyrážky je na trupu, méně na končetinách. Eflorescence nacházíme i ve vlasaté části hlavy. Mohou být také na sliznici dutiny ústní, na spojivce a na sliznici vagíny.

Rok	Objev
1888	Vztah mezi varicelou a herpes zoster
1907	Obrna N.VII a aurikulární herpes a postižení ganglion geniculatum
1925	Přenos infekčního agens a vznik varicely
1943	Ramsay Hunt syndrom ve vztahu k herpes zoster
1947	Popis syndromu vrozené varicely
1948	Vizualizace HVZ elektronovým mikroskopem
1952	Izolace viru od nemocných varicelou a pásovým oparem
1958	Průkaz, že HVZ je původcem jak varicely, tak herpes zoster
1964	Hypotéza reaktivity latentní formy HVZ
1974	Vývoj živé atenuované vakcíny
1983	Experimentem potvrzená hypotéza reaktivity
1980	Použití acykloviru v léčení HVZ infekcí
1986	Určena kompletní DNA sekvence HVZ, průkaz HVZ u syndromu akutní retinální nekrózy
1997	Úspěšné použití vakcíny u příjemců kostní dřeně

Tab. 1 Historie HVZ infekce

Někdy může mít vyrážka hemoragický charakter. Vyrážka svědí, infekciozita končí přeměnou vyrážky v krusty. Typické vyrážce může předcházet netypický rash, připomínající spálu. Asymptomatický průběh nákazy je neobvyklý, spíše se jednalo o nerozpoznané mírné onemocnění s ojedinělými eflorescencemi. U dospělých (i u imunokompetentních jedinců) má primární infekce závažnější průběh, systémovou manifestací je zvláště onemocnění plic. Při poruše buněčné imunity vzniká diseminovaná forma onemocnění a závažný průběh nemoci (děti s leukemií anebo na imunosupresivní léčbě) s úmrtností 5–10%.

Infekce v časném stadiu těhotenství může vést ve 2% ke **kongenitálním malformacím**. Při onemocnění matky těsně před porodem se může virus přenést transplacentárně na plod, novorozenec se rodí s vyrážkou, pokud k onemocnění matky došlo v době kratší než 5 dnů před porodem, vyrážka se objevuje do 10 dnů po porodu. Onemocnění novorozence je závažné život ohrožující s diseminací do orgánů: plic, mozku a jater a před specifickou terapií acyklovirem a podáním hyperimunního globulinu často končilo fatálně (3, 5, 21, 23, 32).

Komplikace varicely mohou být lokální a celkové. Nejčastější komplikací u imunokompetentních dětí je bakteriální

superinfekce rozškrábaných eflorescencí, impetiginizace vyrážky, méně často flegmona a celulitida (3, 17). V posledních letech se více objevují invazivní kožní streptokokové infekce (*Streptococcus pyogenes* ze skupiny A) (17).

Celkové komplikace mohou být opět bakteriální infekce: otitis, bakteriální pneumonie apod. U dospělých bývá v předchorobí horečka. Varicelózní intersticiální pneumonie je u imunokompetentních dětí vzácná, její riziko stoupá s věkem a u dospělých může mít i fatální průběh. Významnou komplikací je postižení centrálního nervového systému (CNS), které se může projevit ještě v exantémovém stadiu nebo až v rekonvalescenci a zejména u dětí se projeví především postižením mozečku. Mimo již uvedené mohou být postiženy i další systémy: ve spojení s varicelou se může objevit i Reyův syndrom, abnormity hematologické, např. trombocytopenická purpura, dále se může objevit hepatopatie, nefropatie a artropatie (14, 15, 17, 18, 36).

Herpes zoster je reaktivací latentní varicelózní infekce, získané většinou v dětském věku.

V dospělosti více než 90% osob má HVZ protilátky. Protože po primární infekci virus přetrvává v nervových gangliích v latentní formě, může reaktivovat. V pozdějším

věku a s poklesem imunity může vznikat herpes zoster. Herpes zoster se objevuje asi v 10–20% u osob infikovaných HVZ. Virus se replikuje a šíří pak podél senzitivních nervů na kůži a vyvolává vezikulopustulózní exantém sledující dermatom. Eflorescence pásového oparu obsahují virus, proto mohou být zdrojem infekce u neimunních osob. Onemocnění začíná bolestí, pálením a svěděním v inervační oblasti postiženého nervu. Může být nechutenství a horečka. Během 2–3 dnů se v postižené oblasti objeví nejdříve makulopapulózní vyrážka, která se rychle mění ve vezikulózní. U některých nemocných může mít hemoragický charakter (*Z. haemorrhagicus*), nebo až změny gangrenózní (*Z. gangraenosus*). Pokud nedojde ke komplikacím, trvá vyrážka 1–2 týdny, tvoří se krusty, které se postupně odlupují a nezanechávají jizvy. Pouze gangrenózní forma se hojí jizvou. Onemocnění je přísně unilaterální, sledující příslušný dermatom. U imunosuprimovaných osob, osob s malignitou a osob starších 65 let může dojít ke generalizaci eflorescencí, onemocnění pak připomíná klasickou varicelou. Pásový opar je provázen výraznou neuralgií jak v akutním stadiu, závažná je však chronická bolest – **postherpetická neuralgie**, která může trvat měsíce i roky.

Nejčastější lokalizace je podél interkostálních nervů, podél n. trigeminus, ostatní lokalizace je méně častá. **Komplikací** pásového oparu při herpes zoster oticus může být postižení vnitřního ucha s parézou lícního nervu. Při výsevu v oblasti horní větve trojklaného nervu hrozí keratitida s rizikem perforace rohovky a retinitida (34, 37).

Diagnóza se dosud stanovuje především na základě klinického obrazu. Ve sporných případech je možný průkaz pomocí cytologie elektronovým mikroskopem. VZV tvoří cytopatogenní efekt v infikovaných buňkách, kde tvoří intranukleární inkluze a syncycia. Tyto buňky lze nalézt v kožních lézích, v exkretech z dýchacích cest nebo z orgánových biopsií. Lze též použít průkaz protilátek k membránovému antigenu přímou imunofluorescencí s materiálem z kožních lézí. V současné době se víc využívá detekce antigenu a PCR, které jsou více citlivé než izolace viru a také dříve k dispozici. Izolace viru je

náročná, provádí se na lidských diploidních fibroblastech, na nichž se uplatňuje cytopatický efekt CPE viru. Vyšetření protilátek se používá pro sledování imunity v populaci. Protože hladina protilátek je u zdravé populace nízká, musí se použít citlivých testů: ELISA nebo imunofluorescence. Význam diagnostiky narůstá se zavedením očkování, kdy se daleko více objevují modifikované případy varicely u očkovaných dětí (3, 22, 37).

V posledních 10–15 letech došlo však k významnému ovlivnění průběhu varicely díky virostatikům, počty nemocných se však nezměnily. V osmdesátých letech se i v ČR objevil acyklovir, inhibitor thymidinkinázy, který významně ovlivnil průběh onemocnění, zejména u imunokompromitovaných nemocných. Kromě acykloviru je k dispozici i valacyklovir (prodrug acykloviru) s výrazně vyšší biologickou dostupností a delším biologickým poločasem, umožňujícím jeho podání v delších intervalech. Acyklovir je lékem volby u systémových infekcí u imunokompromitovaných osob, zpočátku parenterálně, posléze perorálně. Podává se také při postižení oka u pásového oparu (3, 4, 10, 21). Důležité je zahájit léčbu včas: děti 20 mg/kg hmotnosti 5x denně s noční 8hodinovou pauzou, dospělí 800 mg 5x denně po dobu 5–7 dnů, valacyklovir 1g 3x denně po 8 hodinách.



Prevence a profylaxe

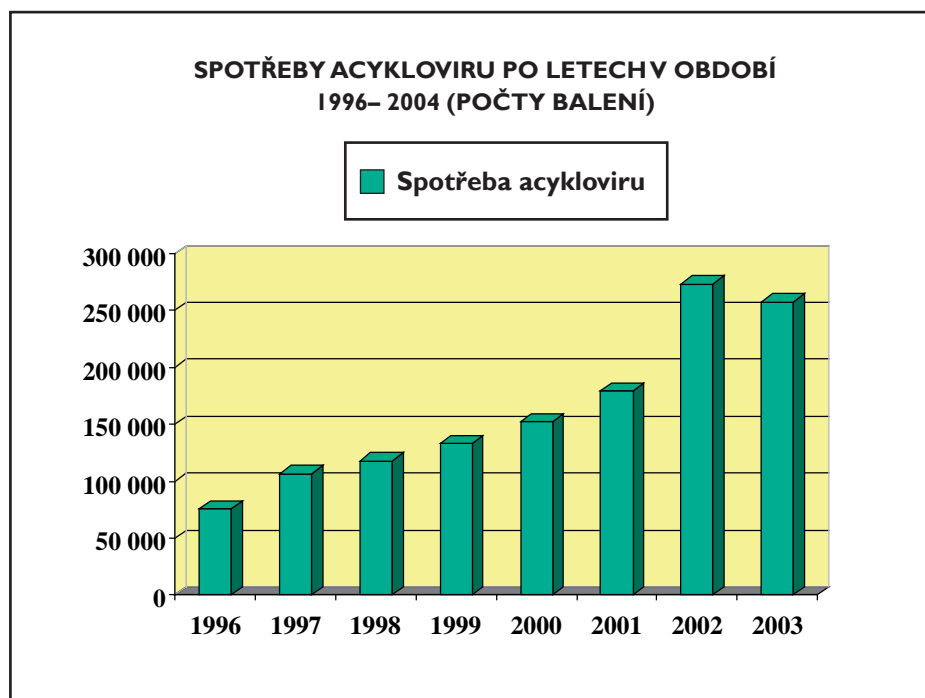
První ovlivnění průběhu planých neštovic v rizikových skupinách dětí (imunosuprimovaných, na kortikosteroidech ap.) bylo využití imunoglobulinu do 48 hodin po kontaktu s onemocněním, v ČR zpočátku normálního imunoglobulinu nitrosvalově, později hyperimunního imunoglobulinu nitrožilně. Pasivní imunizace specifickým hyperimunním globulinem proti varicelle se dodnes aplikuje novorozencům matek, které onemocněly varicelou méně než 5 dnů před porodem. Aplikace nezabrání sice viremii, snižuje však virovou nálož a riziko diseminované formy onemocnění (3, 32).

U ostatních skupin byla varicela považována za benigní onemocnění a v některých zemích je považována dodnes. V osmdesátých letech (Tab. 1)

významně ovlivnil průběh onemocnění inhibitor thymidinkinázy – acyklovir (4). V kombinaci s pasivní imunizací se u novorozenců stal základním postupem, který ovlivnil pokles případů systémové novorozenecké varicely a úmrtnosti. Acyklovir i u ostatních forem herpetických infekcí se stal lékem volby a jeho spotřeba trvale stoupá (Graf 1).

porovnání vakcín je uvedeno v tabulce 4.

Zařazením vakcíny proti varicelle do pravidelného očkování ve Spojených státech v r. 1995 došlo k významnému ovlivnění incidence onemocnění, pokles z 2,63/1000 na 0,92/1000 (12). Stoupl počet prací zabývajících se výskytem varicely, klinickými projevy a komplikacemi u zdravých jedinců a rizikových skupin.



Graf 1 Spotřeba acykloviru (data SÚKLu)

Vakcína proti varicelle (Oka kmen) byla připravena v Japonsku M. Takasakim v r. 1985 a byla zařazena do rutinní vakcinace ve Spojených státech v r. 1995. Jednalo se o živou atenuovanou vakcínu. V r. 2001 byla v USA očkovaná asi polovina dětí, CDC by ráda dosáhla v r. 2010 90% proočkovanost vnímavé dětské populace.

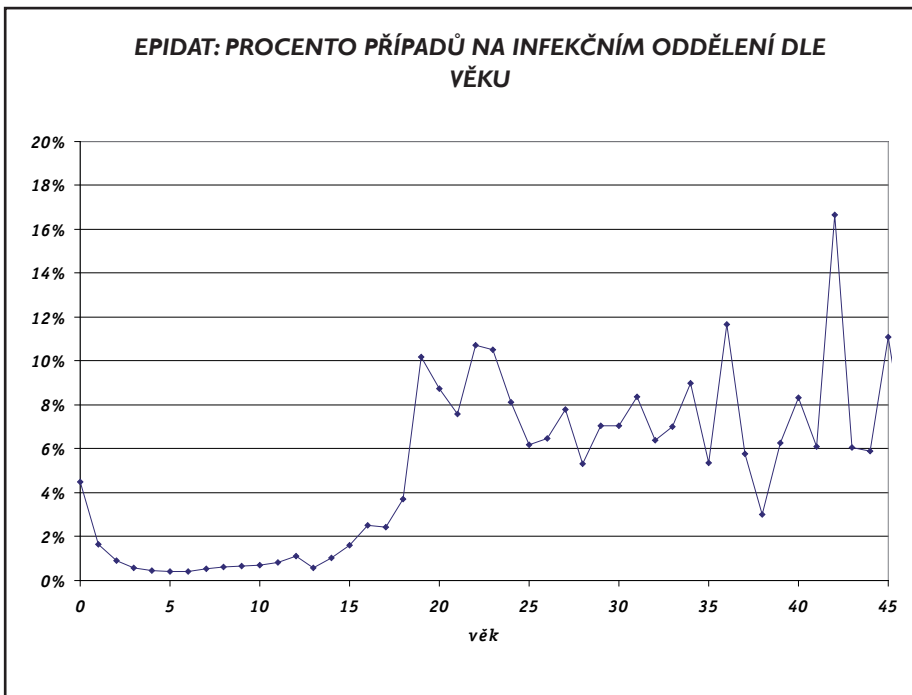
Od r. 1984 ve Spojených státech, později i v Evropě, začíná řada klinických studií jak u zdravých dětí, tak u rizikových skupin, přehled studií je uveden v tabulce 3. Studie prokázaly účinnost vakcíny sérokonverzí, která se pohybovala od 95% po jedné dávce a až 100% po 2 dávkách a minimum vedlejších reakcí. V následných studiích a pak i peregistračních byla sledována doba přetrvávání dostatečného titru protilátek (8, 13, 16, 20, 26, 31). V jednotlivých studiích byly použity dvě očkovací látky, buď Varivax MSD, nebo Varilrix GSK,

Vakcína je určena pro děti ve věku od 12 do 18 měsíců a také pro vnímavé děti ve starším školním věku. Situace v evropských zemích v r. 2004 je uvedena v tabulce 5. Během dalších 2 let se situace změnila a v Německu od r. 2006 byla vakcína zařazena do rutinního očkování (33). Přístup k očkování je dán také incidencí a průběhem onemocnění v jednotlivých zemích. Proto řada zemí prováděla epidemiologické studie o výskytu a komplikacích planých neštovic.

V ČR je každoročně hlášeno několik desítek tisíc onemocnění (Tab. 2) a počet se zatím ani po registraci vakcíny nezměnil. K upřesnění situace před zavedením vakcinace byla provedena retrospektivní studie pacientů hospitalizovaných v letech 1997–2001 na velkých infekčních odděleních. V tomto období bylo přijato 1317 pacientů, tj. 66,62% všech hlášených

Rok	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Počet	45608	50907	37170	38665	35343	33474	35719	52487	35217	35197

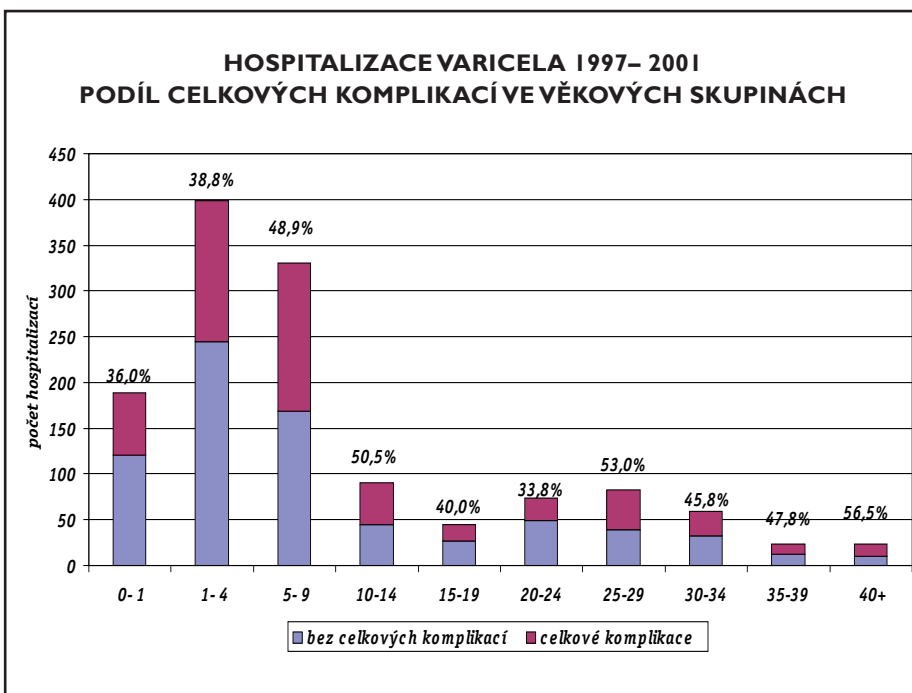
Tab. 2 Výskyt varicely v ČR (dle EPIDATu)



Graf 2 Podíl hospitalizovaných s varicelou dle věku (dle EPIDATu)

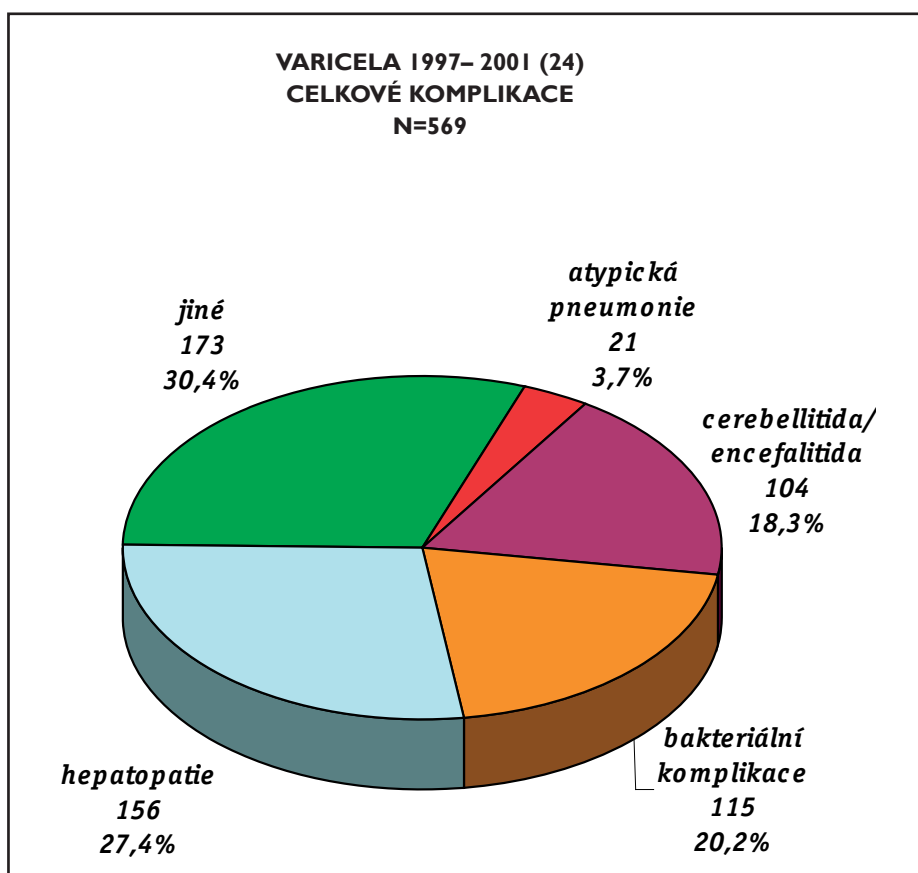
případů hospitalizace (EPIDAT). Nejvyšší počet hospitalizovaných tvořily děti v předškolním věku. 21% hospitalizovaných byli dospělí, a to upozorňuje na vyšší možnost primoinfekce HVZ i s vyšším rizikem komplikací. Tato skutečnost koresponduje s údaji v EPIDATu, kde sice dospělí tvoří pouze 3,4% ze všech hlášených případů varicely, ale pravděpodobnost hospitalizace je u nich výrazně vyšší. Riziková anamnéza byla

zjištěna u 147 nemocných (11,2 %), jiné základní onemocnění bylo u 314 pacientů (23,8 %), imunosupresivní léčbu užívalo 78 pacientů (5,9 %). Komplikace byly zjištěny u 851 hospitalizovaných (64,6 %). U 282 osob (21,4%) šlo o komplikace lokální, celkově se vyskytly u 462 nemocných (35,1 %). Lokální i celkové komplikace společně byly pozorovány u 107 osob (8,1 %). Podíl všech celkových komplikací ve skupinách podle věku je znázorněn



Graf 3 Podíl komplikací varicely podle věku – studie v ČR (24)

na grafu 3. Z lokálních komplikací měla jasnou převahu impetiginizace vyrážky, až 58,1%. Z celkových komplikací byla nejčastěji pozorována hepatopatie – u 156 (27,4 %), ve 115 případech (20,2%) se jednalo o bakteriální komplikace (otitidy, bronchopneumonie, sinusitidy, apendicitidy ap.). Komplikace postihující CNS probíhaly většinou pod obrazem cerebelitidy – u 104 případů (18,3%). Atypická intersticiální pneumonie byla diagnostikována ve 21 případech (3,7 %). Podíl je zřejmý i na grafu 4. Nebylo statisticky významného rozdílu mezi pacienty rizikovými a nerizikovými. Náklady na lůžko dle ošetrovacího dne u hospitalizovaných pacientů byly celkem 17,02 mil. Kč, náklady na farmakoterapii představovaly 2,12 mil. Kč. Celkem bylo vynaloženo na hospitalizaci sledovaných osob v přímých nákladech téměř 20 milionů korun. Ve studii nebyl zjištěn významný rozdíl ve výskytu komplikací u imunokompromitovaných a imunokompetentních osob, u všech imunokompromitovaných osob byla hned na začátku onemocnění zahájena léčba acyklovirem. Vyšší výskyt komplikací byl však pozorován u dospělých (24). Podobná retrospektivní studie byla prováděna v Chile, kde byly kožní hnisavé komplikace v 63%, neurologické v 7,1%. Náklady na hospitalizaci ve státní nemocnici byly 600 \$, v soukromých nemocnicích až 1800 \$/pacienta (1). V Německu epidemiologické studie prokázaly nejčastější komplikace u předškolních dětí, až v 61,3% postižení CNS s převahou cerebelitidy, ve 26% byly kožní bakteriální infekce, v 10% se jednalo o systémové bakteriální komplikace (36). Rentier udává náklady v jednotlivých zemích: USA 146,90 \$/pacienta, kde ale 71% tvoří nepřímé náklady, v Německu tvoří náklady 150 mil. \$/rok, v Kanadě jsou uváděné náklady na komplikované případy 8398 kan. \$/pacienta a ve Španělsku průměrné náklady na hospitalizované pacienty s varicelou je 1,6 mil. €. (2,28). Některé země vykazují příznivou epidemiologickou situaci, např. Švédsko proti varicelle vůbec bez úhrady neočkuje. Naopak, na Sicílii, kde je rutinně očkováno proti varicelle, udávají úsporu na nákladech na ošetrovací den a léčivých přípravcích 10 704 604 € za rok. Incidence varicely poklesla z 51,4 v r. 2005 na 38,0 v r. 2006 (11 a ESPID 2007). Clements uvádí úsporu 300 mil. \$/rok(7).



Graf 4 Komplikace varicely – studie ČR (24)

Účinnost vakcíny je nejdéle sledována ve Spojených státech. Efekt vakcíny je jednak sledován u očkovaných dětí, které po očkování byly v úzkém kontaktu s varicelou, jejich nakažlivosti, dále hladinou protilátek v závislosti na době od očkování a také incidenci pásového oparu. Prospektivní studie u zdravých očkovaných dětí prokázaly modifikované plané neštovice – průlomovou infekci – přibližně u 2–3% očkovaných jedinců vystavených nákaze (13, 19), po expozici byl attack rate u očkovaných 3%, u neočkovaných 30%, účinnost vakcíny po 1 dávce 85% (2, 7, 9, 11, 16, 27). Při sledování infekciozity u 6316 dětí ve věku 1–14 let byl při sekundárním domácím kontaktu u nevakcinovaných 75,1%, kdežto u vakcinovaných 15,1%. Mimo to byl u vakcinovaných nemocných významně mírnější průběh s menším počtem eflorescencí (v průměru 50), často bez vezikul. Studie prokázaly, že vakcína je efektivní proti všem formám onemocnění v 78,9%, snižuje množství eflorescencí (50–500) v 90% a chrání před závažným a komplikovaným průběhem ve 100% (30). V dvojité zaslepené studii

byla zjištěna sérokonverze nepřímou imunofluorescencí v 98,9%, ze 168 exponovaných dětí jich onemocnělo 18,

měly však mírnější průběh onemocnění než děti neočkované. Byl u nich zjištěn nižší průměrný titr protilátek. Imunogenicitu spolehlivě přetrvává 5–10 let. Podobné výsledky jsou i z dalších studií, lepší účinnost byla u dětí ≥ 14 měsíců věku, lepší průběh očkování do 5 let věku, incidence průlomových infekcí 1,6/1000/rok, u starších 9,0/1000/rok, nutnost sledování starších dětí a adolescentů, kde je doporučeno očkovat druhou dávkou (16, 19, 21, 25, 29, 30). Incidence pásového oparu byla u očkovaných 14/100 000 u osob s přirozeně získanou varicelou 77/100 000 (34, 35).

V zemích, kde je vakcína zařazena do základního očkování, se používá tetravalentní vakcína MMRV nebo MMR+V. Imunogenicitu tetravalentní vakcíny je srovnatelná s vakcínou podávanou odděleně. 2 dávky tetravalentní vakcíny snižují incidenci průlomové infekce (20, 33). Údaje z evropských zemí vedly v evropské pracovní skupině k vypracování doporučení pro vakcinaci proti varicelle: očkování dětí od 14. měsíce věku do 13 let jednou dávkou, nad 13 let 2 dávkami, průlomové infekce se pohybují za těchto podmínek mezi 10–20%. Závažné vedlejší účinky jsou velmi nízké. Ekonomicky očkování mimořádně sníží nepřímé náklady, v Německu však i přímé (28).

Reference	Populace/počet očkovaných	Ssérokonverze %	Ab test
Weibel et al. 1984	Zdravé děti 1–14r/468	94,0	FAMA
Meurice et al 1996	Zdravé děti 9–36m/1576	98,6	IFF
Ngai et al. 1996	Zdravé děti 12m–12r/2000	98,2 po 1. dávce 99,9 po 2. dávce	gpELISA
Tan et al. 1996	Zdravé děti 9–24m/181	98,9	IFF
Varis&Vesikari 1996	Zdravé děti 10–30my	99,0–100,0	IFF
Kanra et al 2000	Zdraví kojenci 9m/114	97,1	IFF
Gershon et al 1989	Děti v remisi leukemie/437 Věk nespecifikován	88,0 po 1. dávce 98,0 po 1 či 2 dávkách	FAMA
Webb et al. 2000	Děti s renálním onem. $\approx 3,8r/32$	100,0	ELISA
Levin et al. 2001	Děti HIV+ 1–8r/41	53,0 po 1 dávce 60,0 po 2 dávkách	FAMA
Nithichaiyo et al. 2001	Děti s chron. jaterním onem. 1–12r/29	100,0	IFT

FAMA fluorescent antibody to membrane antigen test koreluje s neutralizačními protilátkami
IFF nepřímý imunofluorescenční test
ELISA enzyme-linked immunoabsorbent assay test
GpELISA glykoprotein-based ELISA

Tab. 3 Imunogenicitu vakcíny proti varicelle u dětí (28)

	Varivax III	Varilrix
Výrobce	MERCK	GSK
Kmen	Atenuovaný OKA/Merck 31x pasážovaný na bb kulturách	Atenuovaný OKA/RIT 35x pasážovaný na bb kulturách
Exspirace	18 měsíců, 30 min. po naředění	24 měsíců, 90 min. po naředění
Skladování	+2-8°C	+2-8°C
Imunogenicitá	Děti 12 měs.–12 let Po 7 letech 97 %	12 měs.–36 měsíců 97 %
Vedlejší účinky	děti < 13 let Lokální: bolest, zduření Svědění, zarudnutí 11 % Variceliformní rash 3 % Horečka 15 % Adolescenti Lokální reakce 25–32 % Horečka 20 %	děti < 13 let Lokální: bolest, zduření Svědění, zarudnutí 11–22 % Variceliformní rash 1 % Horečka 12–16 % Adolescenti Lokální reakce 12–16 % Horečka 29 %
Dávka	0,5ml s.c. do ramene Od 13 let 2 dávky v rozmezí 6 týdnů	0,5 ml s.c. do ramene
Další vakcíny: u obou vakcín lze podat souběžně MMR, DTaP, IPV, Hib, konjugované vakcíny pneumokokové a meningokokové, VHB a influenza Kontraindikace u obou vakcín: anafylaktická reakce po předchozí vakcíně, hypersenzitivita k další složce vakcíny (neomycin), aktivní neléčená tbc, akutní horečnaté onemocnění (>38,5 °C), těhotenství Pozn.: Ve Spojených státech je kombinovaná vakcína MMR+V (PROQUAD MSD), registrovaná v USA a EU a Priorix-Tetra GSK, registrovaná v EU		

Tab. 4 Očkovací látky proti varicelle (6)

Země	Registrace vakcíny	Doporučení
Rakousko	ano	Seronegativní dívky a ženy Seronegativní dívky a ženy Rizikové děti (před transplantací nebo chemoterapií a s imunosupresivní léčbou) Seronegativní rodinní příslušníci rizikových dětí Seronegativní osoby v dětských zařízeních a učitelé
Belgie	ano	Osoby s vysokým rizikem
Finsko	ano	Základní očkování: děti ve věku 12 měsíců a adolescenti s negativní anamnézou onemocnění varicelou
Francie	ano	Imunokompromitovaní pacienti
Německo	ano	Adolescenti s negativní anamnézou onemocnění varicelou Seronegativní osoby s rizikem závažného průběhu a jejich rodinní příslušníci Zdravotničtí pracovníci Ženy plánující těhotenství
Itálie	ano	Pacienti s vysokým rizikem, je doporučena rutinní vakcinace adolescentů > 12 r s negativní anamnézou varicely a dětí a dospělých s vysokým rizikem
Lucembursko	ano	0
Portugalsko	ne	0
Španělsko	ano	0
Švédsko	ano	Seronegativní zdravé děti > 12 r
Holandsko	ne	0
UK	ano	0 je však dostupná pro jednotlivé pacienty a doporučena pro zdravotnické pracovníky

Tab. 5 Očkování v evropských zemích 2004 (28)

Zřejmě proto byla v r. 2007 v Německu zahájena plošná vakcinace tetravakcínou MMR-V

Vakcíny proti varicelle

Varilrix inj. Pso. Lqf, GSK, 0,5ml, ATC J07BK0, registrovaná v ČR, MC 1496,65 Kč

Varivax inj. MSD, 0,5ml. ATC J07B, není registrována v ČR ani v EU

ProQuad inj. MSD, tetraivalentní vakcína, ATC J07BD54, registrována v EU, ne v ČR

Priorix-Tetra inj. GSK, registrována v ČR.

Zostavax, vakcína proti pásovému oparu, registrovaná v USA a EU pro osoby starší 60 let

Závěr

V současné době je varicela již preventabilní infekcí. Dle výsledků studie v ČR bylo vynaloženo na hospitalizaci sledovaných osob jenom v přímých nákladech téměř 20 milionů korun. Nejedná se tedy o nevýznamné onemocnění. Plošné očkování je v této době nad finančními možnostmi České republiky a zatím se očkuje na vyžádání, za úhradu. Do selektivní vakcinace s úhradou pojišťovny jsou zařazeny osoby s vysokým rizikem závažného průběhu onemocnění: onkologičtí a hematologičtí pacienti či pacienti s dlouhodobou imunosupresivní léčbou z jiné indikace. Bylo by rovněž vhodné u dospělých žen, u nichž není známo, zda varicelu prodělaly, provést vyšetření protilátek s očkováním v případě negativity před otěhotněním. Vakcinace v této skupině by snižovala riziko onemocnění dospělé osoby i riziko onemocnění plodu či novorozence. Ideální by bylo ověřit imunitu vůči HVZ u nově do zaměstnání nastupujících zdravotníků, učitelů a dalších profesí s pravidelným stykem s dětmi a vnímavé osoby naočkovat (8). Je tedy důležité se odpovědně rozhodnout, koho mimo rizikových skupin zařadit do příštího očkovacího programu, a v budoucnu zvážit dle výsledků našich i evropských případně plošné očkování.

Literatura

1. ABARCA, K., HIRSCH, T., POTIN, M. et al.: Complications in children with varicella in 4 hospitals in Santiago, Chile: clinical spectrum and estimation of direct costs. *Rev. Med. Chil.* 2001; 129(4): 397-404.
2. ARNEDO-PENA, A., PUIG-BARBERA, J., AZNAR-ORNEGA, M.A. et al.: Varicella vaccine effectiveness during an outbreak in partially vaccinated population in Spain. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2006; 25(9): 774-778.
3. American Academy of Paediatrics: Red Book, 25th edition, 2000, AAP USA
4. BALFOUR, H.H., KELLY, J.M., SUAREZ, C.S. et al.: Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children. *J.Pediatr.* 1990; 116:633-639.
5. BRUNELL, P.A.: Varicella in pregnancy, the fetus and the newborn: problems in management. *J.Infect.Dis.* 1992; 166(Suppl.1): 542-47.
6. Canada Communicable Disease Report 2004; 30:1-26.
7. CLEMENTS, D.A.: Modified varicella-like syndrome. *Infect.Dis.Clin.N.Amer.* 1996; 10(3): 617-629.
8. DE JUANES, J.R., GIL, A., SAN-MARTIN, M. et al.: Sero-prevalence of varicella antibodies in healthcare workers and health sciences students. Reliability of self-reported history of varicella. *Vaccine* 2005; 23:1434-1436.
9. DWORKIN, M.S., JENNINGS, CH.E., ROTH-THOMAS, J. et al.: An outbreak of varicella among children attending preschool and elementary school in Illinois. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 35:102-104.
10. DUNKLE, L.M., ARVIN, A.M., WHITLEY, R.J. et al.: A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. *N.Engl.J.Med.* 1991; 325(22): 1539-1544.
11. FORNARO, P., GANDINI, F., MARIN, M. et al.: Epidemiology and cost analysis of varicella in Italy: results of sentinel study in the pediatric practice. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1999; 18(5): 414-419.
12. GALIL, K., BROWN, C., LIN, F. et al.: Hospitalisations for varicella in the United States, 1988 to 1999. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2002; 21(10): 931-934.
13. GIALORETTI, L.E., DINIZIA, M., PICA, F. et al.: Analysis of the cost-effectiveness of varicella vaccine programmes based on an observational survey in the Latium Region of Italy. *Herpes*. 2005; 12(2): 33-36.
14. GNANN, J.W.jr.: Varicella-zoster virus: Atypical presentations and unusual complications. *J. Infect. Dis.* 2000; 186(Suppl.1): 591-98.
15. GOGOS, C.A., BASSARIS, H.P., VAGENAKIS, A.G.: Varicella pneumonitis in adults. A review of pulmonary manifestations, risk factors and treatment. *Respiration* 1992; 59:339-343.
16. CHAVES, S.S., GARGIULLO, P., ZHANG, J.X. et al.: Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N.Engl.J.Med.* 2007; 356:1121-9.
17. CHEN, T.M., GEORGE, S., WOODRUFF, C.A. et al.: Clinical manifestations of varicella-zoster virus infections. *Dermatol. Clin.* 2002; 20:267-282.
18. JAEGGI, A., ZURBRUEGG, R.P., AEBI, C.: Complications of varicella in a defined central European population. *Arch.Dis.Child* 1998; 79:472-477.
19. JOHNSON, C.E., STANCIN, T., FATTIAR, D. et al.: A long time prospective study of varicella vaccine in healthy children. *Pediatrics* 1997; 100:761-766,
20. KNUF, M., HABERMEHL, P., ZEPP, F. et al.: Immunogenicity and safety of two doses of tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2006; 25(1): 12- 18.
21. LIM, Y.J., CHEW, F.T., TAN, A.Y.S. et al.: Risk factors for breakthrough varicella in healthy children. *Arch. Dis. Child* 1998; 79:478-480.
22. MAHARSHAK, N., SOMEKH, E.: Hospitalisation for varicella in central Israel. *Acta paediatr.* 1999; 88(11): 1279-83.
23. MANFREDI, R., CHIODO, F., TITONE, L. et al.: Chickenpox complications among immunocompetent hospitalised children in Italy. *Acyclovir-Chickenpox Italian study group. Pediatr.Med. Chir.* 1997; 19(2): 99-104,
24. MAREŠOVÁ, V., MALÝ, M., KYNČL, J., et al.: Varicella and its complications: a five-year retrospective analysis of hospitalised patients. *Antibiotique* 2006; 8:131-135.
25. MARIN, M., NGUYEN, H.O., KEEN, J. et al.: Importance of catch-up vaccination: experience from varicella outbreak, Mainw, 2002-2003. *Pediatrics* 2005; 115:900-905.
26. MARSHALL, G.S., HAPE, L.E., LUNACSEK, O.E. et al.: Use of combination vaccines is associated with improved coverage rates. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2007; 26(6): 496-500.
27. MCCOY, L., SORVILLO, F., SIMON, P.: Varicella-related mortality in California, 1998-2000. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2004; 23(6): 498-503,
28. RENTIER, B., GERSHON, A.A. and the members of the European Working Group on Varicella (EuroVar): Consensus: varicella vaccination of healthy children. A challenge for Europe. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2004;23(5):379-389,
29. RUPERT VESSEY, S.J., CHAN, CH.Y, KUTER, B.J. et al.: Childhood vaccination against varicella. *J. Pediatr.* 2001; 139:297-304.
30. SEWARD, J.F., ZHANG, J.X., MAUPIN, T.J. et al.: Contagiousness of varicella in vaccinated cases. A household contact study. *JAMA* 2004; 292(4): 704-708.
31. SILBER, J.L., CHAN, I.S.F., WANG, W.W. et al.: Immunogenicity of Oka/Merck varicella vaccine in children vaccinated at 12-14 months of age versus 15-23 months age. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2007; 26(7):572-576.
32. VÁZQUEZ, M.: Varicella infections and varicella vaccine in the 21 century. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2004;23(9):871-872.
33. VESIKARI, T. S., SADZOT-DELVAUX, C., RENTIER, B. et al.: Increasing coverage and efficiency of measles, mumps and rubella vaccine and introducing universal varicella vaccination in Europe. A role for the combined vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2007; 26(7):632-638.
34. VOLPI, A.: Varicella immunization and herpes zoster. *Herpes* 2005; 12(3):59.
35. WAGENPFEIL, S., NEISS, A., WUTZLER, P.: Effects of varicella vaccination on herpes zoster incidence. *Clin. Microbiol Infect.* 2004; 10:954-960.
36. ZIEBOLD, CH., RÜDIGER VON KRIES, LANG, R. et al.: Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey. *Pediatrics* 2001;108(5):79-84.
37. ZICHA, J., BIELIK, P., BUCHVALD, J. et al: Diagnostika a terapie infekcií vyvolaná vírusom herpes simplex a vírusom varicella zoster. (Diagnosis and therapy infections caused by herpes simplex virus and virus varicella-zoster). *Acta chemo-therapeutica* 2001;10(1):87-123.

Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.
 I. infekční klinika UK 2. LF a IPVZ
 Fakultní nemocnice Na Bulovce
 Budínova 2, 180 81 Praha 8
 Telefon i fax: 283840517

Varicela

Původce: varicella-zoster virus: DNA virus z čeledi Herpesviridae, podčeď alfa herpesviridae

Inkubační doba: 10–21 dnů

Charakteristika: Lidská volatílní nákaza s vysokou nakažlivostí a s typickými kožními projevy: makula, papula, vezikula, pustula, krusta. Prodromální příznaky 24–48 hodin před objevením se vyrážky mohou být přítomny asi u poloviny dětí. K výsevu dochází ve vlnách, 3. den vyrážky jsou vedle sebe všechny typy eflorescencí. Výsev je s maximem na trupu, obličej i ve vlasaté části hlavy, méně na končetinách. Nekomplikovaný průběh může být afebrilní, nebo je teplota jenom mírně zvýšená. Nejčastější komplikace je bakteriální superinfekce kůže: impetiginizace vyrážky, absces či flegmona až celulitida, může dojít k bakteriemii až sepsi s metastatickými bakteriálními ložisky: pneumonie, artritida, osteomyelitida. Méně časté jsou komplikace nervové, u dětí většinou pod obrazem cerebelární ataxie, méně často encefalidity, někdy jako Reyův syndrom, dále komplikace gastrointestinální pod obrazem hepatopatie, hematologické s akutní trombocytopenií, sdružené s hemoragickými projevy, vzácné jsou komplikace renální a kardiální. Pokud je výsev eflorescencí na spojivce, mohou být i komplikace oční.

Závažný, život ohrožující průběh varicely je u imunokompromitovaných osob, riziko progresivní diseminované varicely je u dětí s maligním onemocněním, zejména u těch, kde chemoterapie byla zahájena v inkubační době onemocnění, dále u novorozenců, jejichž matky onemocněly varicelou 5 dnů před porodem. Primární varicelózní intersticiální pneumonie se objevuje při primoinfekci HVZ u adolescentů a dospělých.

Laboratorní průkaz: Používá se v současné době jen vzácně, vychází se z klinického obrazu. Kultivace viru z vezikul na tkáňových kulturách je náročná, používá se spíše detekce antigenu, průkaz agens metodou PCR. Nejčastěji se používají sérologické metody (ELISA, IFT).

Epidemiologie: V ČR, kde není plošné očkování proti varicelle, se onemocnění vyskytuje v desítkách tisíc případů ročně, vyšší výskyt je v zimních měsících, epidemie bývají v 5–7letých cyklech.

Prevence: pasivní imunoprolaxe specifickým hyperimunním gamaglobulinem, profylaxe protivirová acyklovirem u rekurentních VZV infekcí u osob s transplantací kostní dřene nebo HIV/AIDS pacientů, aktivní imunizace

Registrovaná očkovač látka: Varilrix: balení 1 dávka (0,5ml) se stříkačkou a jehlou min. 10^{3.3} PFU – výrobce GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Rixensart, Belgie

Složení a forma: vakcína obsahuje atenuovaný živý virus varicely OKA/RIT kmen, jako pomocnou látku obsahuje mimo jiné neomycin

Dávkování: od 9 měsíců do 12 let včetně 1 dávka (0,5ml); od 13 let: 2 dávky v intervalu nejméně 6 týdnů; aplikuje se subkutánně do oblasti deltoidního svalu

Kontraindikace: anafylaktická reakce po předchozí aplikaci vakcíny, hypersenzitivita k další složce (neomycinu), vakcinace osob s celkovým počtem lymfocytů menším než 1200/mm³, aktivní neléčená tbc, akutní horečnaté onemocnění (T > 38,5 °C), těhotenství

Zvláštní upozornění: vakcínu lze simultánně podat s MMR, DTaP, IPV, Hib, konjugovanými vakcínami pneumokokovou a meningokokovou, VHB a vakcínou proti chřipce

Nežádoucí účinky: lokální – v místě aplikace bolest, zduření, zarudnutí, svědění; celkové – variceliformní rash, horečka

Imunogenita: 97,1–100%

Účinnost: proti HVZ primoinfekci

Uchovávání a doba použitelnosti: skladování při teplotě +2–8 °C, expirace 24 měsíců, 90 minut po naředění

Očkování proti tetanu

Doc. RNDr. Ivanka Matoušková, Ph.D., MUDr. Helena Kollárová, Ph.D., Ing. Gabriela Janoutová, Ph.D.,
prof. MUDr. Vladimír Janout, CSc.

Ústav preventivního lékařství LF UP v Olomouci

Souhrn:

Tetanus je významná neuroinfekce, která stále zůstává problémem především v rozvojových zemích, zatímco ve většině civilizovaných zemích je již eliminována. Výskyt tetanu v České republice v posledních letech je jen ve formě ojedinělých případů onemocnění. Práce popisuje mikrobiologické, imunologické, klinické a epidemiologické aspekty tetanu.

Klíčová slova: tetanus, očkování, epidemiologie

Summary:

Tetanus belongs to neuroinfection diseases; it still persists as a problem in developing countries, whereas in most civilized countries has already been eliminated. In recent years the incidence of tetanus in the Czech Republic is only sporadic. The paper describes microbiological, immunological, clinical and epidemiological aspects of tetanus infection.

Key words: tetanus, immunization, epidemiology

Historie

Tetanus je onemocnění pravděpodobně známé již za Hippokrata, a dokonce je popsáno v E. Smithově papyru kolem roku 1000 před Kristem. Již tehdy existovala snaha zjistit příčinu charakteristických příznaků onemocnění. Řecký lékař Aretaios z Kappadokie si všiml, že tetanus se objevuje nejčastěji u raněných vojáků a že musí mít nějaký vztah k poranění.

Původce nemoci, anaerobní bakterii *Clostridium tetani* (*C. tetani*), popsal roku 1884 německý internista Arthur Nicolaier. Experimentální tetanus následně vyvolal u králíka za použití hlíny se sporama uvedené bakterie. Prokázal, že tetanus souvisí s ránou, která je kontaminována hlínou s bacily a ty produkují „strychnin-like“ toxin, který je odpovědný za onemocnění (25).

Roku 1886 chirurg a bakteriolog Friedrich Julius Rosenbach zjistil *C. tetani* také u lidí. V roce 1890 Faber prokázal produkci exotoxinu u *C. tetani* a jeho možný vztah ke klinickým příznakům onemocnění. V roce 1889 japonský mikrobiolog Shibasaburo Kitasato izoloval v čisté kultuře *C. tetani*, původce nemoci. Již roku 1890 německý bakteriolog Emil von Behring vyrobil spolu s Japoncem Kitasato antitoxické sérum (antitoxin) imunizací zvířat malými dávkami tetanického

toxinu. Tím byly položeny základy pasivní imunizace (31). V roce 1900 byla zveřejněna Ehrlichova „teorie postranních řetězců“ o vzniku a účinku protilátek (7). Angličan Alexander Glenny se spolupracovníky v roce 1923 připravili z difterického toxinu formalinem modifikovaný toxoid, který však mohl být aplikován pouze v kombinaci s antitoxinem. Francouz Léon Ramon z Pasteurova institutu modifikoval difterický toxin chemicky a tepelně, a tím získal difterický toxoid. Tak byla připravena první velmi dobře snášená vakcína – toxoid. Ramon ji však označil jako anatoxin. Všechny dříve získané poznatky Ramon využil v letech 1923 až 1926, kdy připravil toxoid tetanu, který byl ve Francii používán v armádě od roku 1930. V USA byla první vakcína purifikovaného toxoidu proti tetanu uvolněna k používání v roce 1933, očkování dětí bylo licenčně povoleno první kombinovanou vakcínou proti difterii a tetanu v roce 1947 (2).

Původce

Původcem onemocnění tetanem je *C. tetani*, anaerobní sporulující tyčka. Je to ubikviterní bakterie, žije saprofytycky v zemi, kam se dostává výkaly zvířat (koně, hovězí dobytek), a zde sporuluje. Spory jsou vysoce rezistentní a v půdě

jsou schopné přežívat i více než 20 roků. Hlavním patogenetickým nástrojem tohoto mikroba je toxin.

Toxin produkovaný *C. tetani* byl popsán v roce 1890. Tetanový toxin se akumuluje ve velkém množství v bakteriích během logaritmické růstové fáze a jeho uvolnění ve značnějším množství do okolního média se objevuje po autolýze buněk. Raynaud a Alouf označili intracelulární a extracelulární tetanický toxin za exotoxin vázaný na buňku. Produkovaný toxin má 3 složky, které se podle mechanismu účinku označují jako: tetanospasmin, který je vlastním neurotoxinem, tetanolyzin má hemolytické vlastnosti a enzym reninového účinku (4, 8, 14, 18, 27, 28, 29, 33).

V popředí zájmu i v dnešní době je vlastní neurotoxin (tetanospasmin). Především z toho důvodu, že sám izolovaný neurotoxin (tetanospasmin) vyvolává kompletní příznaky tetanu a druhý důvod je ten, že jej lze velmi snadno převést na toxoid. Okolo roku 1979 již byly přesně definovány jednotlivé subjednotky neurotoxinu (tetanospasminu), který je syntetizován jako jednořetězcový polypeptid o molekulové hmotnosti 150 kDa. Specifické proteázy jej ještě v buňce štěpí na dva bílkovinné řetězce spojené navzájem disulfidickou vazbou. Jeden je

označen jako řetězec H (heavy, těžký = beta-řetězec) o molekulové hmotnosti 100 kDa. Realizuje vazbu na buňku a průnik lehkého řetězce do buňky (8). Druhý se označuje jako L (light, lehký = alfa-řetězec) o molekulové hmotnosti 50 kDa a odpovídá za intracelulární aktivitu. Lehký řetězec je zinek-dependentní endopeptidáza, která způsobuje blokádu uvolňování transmiterů během štěpení synaptobrevinu-2 (11, 26, 39, 47). Žádný z nich nevykazuje samostatně toxické účinky. Redukcí disulfidické vazby může dojít k oddělení H řetězce od L řetězce. V polovině H řetězce se nachází místo citlivé k papainu. Po jeho působení dojde k rozštěpení H řetězce na podjednotky H1 a H2. Neurotoxin (tetanospasmin) neztrácí svou toxicitu, pokud podjednotka H1 zůstane spojena s L řetězcem disulfidickou vazbou. Tato část se označuje jako fragment B o molekulové hmotnosti 95 kDa a podjednotka H2 je označena jako fragment C o molekulové hmotnosti 47 kDa. Má zachovanou receptor-vazebnou doménu těžkého řetězce a vlastnosti holotoxinu bez toxické aktivity.

Patogeneze

Tetanus je akutní bakteriální infekce postihující centrální nervový systém bez indukce imunitní odpovědi. Je způsoben neurotoxinem (tetanospasminem) *C. tetani*, který je hlavním faktorem patogenity. Tetanický exotoxin je prakticky jediným faktorem virulence tohoto mikrobu. Invazivita *C. tetani* je nepatrná a za charakteristické klinické příznaky je odpovědný neurotoxin (tetanospasmin), který je uvolňován při autolýze vegetativních buněk. Aby spory kontaminující ránu vyklíčily a vegetativní buňky produkovaly neurotoxin (tetanospasmin), musí zde vzniknout anaerobní prostředí se zápornou hodnotou oxidoredukčního potenciálu. Tyto podmínky jsou vytvořeny v souvislosti se zhmožděním a ischemizací v okolí rány, přítomností cizího tělesa v ráně (např. třísky) a v neposlední řadě také přítomností aerobních bakterií.

Neurotoxin (tetanospasmin) patří do skupiny toxinů, které po vazbě na specifický receptor na buňce pronikají do cytoplazmy, kde následně ovlivňují fyziologii buňky. Mechanismus působení

těchto toxinů zahrnuje tři fáze: 1. vazbu toxinu na specifické receptory na membráně vnímavých buněk, 2. translokaci toxinu přes membránovou bariéru a 3. interakci se substrátem v cytoplazmě.

Neurotoxin (tetanospasmin) se váže na specifické gangliosidy na povrchu nervových buněk, do kterých proniká, a podél nervů (axonální transport), speciálně po alfa-motorických vlákních, se dostává do CNS, kde ruší synaptický přenos na inhibičních neuronech. Blokuje v synapsi uvolňování inhibičních neurotransmiterů (kyseliny gama-amino-máselné, GABA), čímž dochází ke kontinuální stimulaci transmitery excitačními, výsledkem jsou spastické svalové křeče (43). Smrt nastává po postižení dýchacích svalů nebo selháním srdce.

Klinický obraz

Inkubační doba je v rozmezí 3 až 21 dnů, obvykle 10–14 dnů. Pokud je kratší než 7 dnů, pak má onemocnění špatnou prognózu. Mimořádně krátkou inkubaci má generalizovaný tetanus vzniklý z intoxikace velmi toxinogenním kmenem, kdy se předpokládá, že část toxinu je zanesena přímo do CNS (4). Dlouhá inkubační doba může být způsobena opožděným vyklíčením spor. U novorozeneckého tetanu se symptomy objevují od 4. do 14. dne po narození, obvykle kolem 7. dne (15).

Onemocnění tetanem má typický klinický obraz. Na základě klinických nálezů jsou rozlišovány tři různé formy tetanu: lokální, cefalický a generalizovaný (17, 25).

Lokální tetanus je nezvyklá (vzácná) forma onemocnění, kdy pacient má přetrvávající kontrakce svalů ve stejné anatomické oblasti, jako je rána. Tyto kontrakce mohou přetrvávat mnoho týdnů, než nastane jejich vymizení. Tato forma mívá delší inkubační dobu, vzniká u částečně imunních osob. Lokální tetanus však může předcházet generalizovanému tetanu, ale jeho průběh je podstatně mírnější. Pouze 1 % případů končí fatálně.

Cefalický tetanus je vzácná forma onemocnění tetanem. Obvykle se objeví ve spojitosti s otitis media, kdy *C. tetani* je přítomno v mikroflóře středního ucha nebo v souvislosti s ranou v obličeji nebo

na hlavě. Onemocnění se týká kraniálních nervů, hlavně ve faciální oblasti. Tato forma má velmi špatnou prognózu s vysokou letalitou.

Generalizovaný tetanus je nejčastější formou, asi v 80%. Prvním signálem je trismus, postižení žvýkacích svalů, které pacient zpozoruje při jídle a svalů krku. Sekundárně jsou postiženy svaly trupu. Typickým častým příznakem u dospělých je ztuhlost břišních svalů, která přechází postupně na další svaly, až dochází k záchvatům křečí vyvolaných často senzorickými stimuly. Při nich se tělo napíná do opistotonu a objevuje se risus sardonius způsobený křečí mimického svalstva obličeje. Pozdějším příznakem jsou celkové křeče, v nichž vězí hlavní nebezpečí. Čím kratší je interval mezi trizmem a prvními generalizovanými křečemi, tím je předpověď horší. Je-li tento interval kratší než 24 hodin, je zpravidla prognóza infaustní. Záchvat křečí vyvolá manipulace s nemocným, hluk, pokus o napití, ale i světlo. Jiné příznaky včetně zvýšené teploty, pocení a zvýšeného krevního tlaku mohou být přítomny. Spazmata se mohou objevovat často, později i v intervalu několika minut. Přetrvávají po dobu 3–4 týdnů. Kompletní uzdravení může být až po několika měsících. Při diferenciální diagnostice je nutné pamatovat na trismus při růstu horních stoliček, retrotonzilární absces a možnou otravu strychninem (25).

Novorozenecký tetanus je forma generalizovaného tetanu, který se objevuje u novorozenců bez protektivní pasivní imunity získané od matky. Místem vstupu je pupeční pahýl (netradiční ošetření v některých zemích nebo nesterilní nástroje), letalita je až 90%. Tato forma tetanu je hlavním problémem v rozvojových zemích, kde v roce 2005 bylo registrováno 9 782 případů novorozeneckého tetanu (15).

Mezi nejčastější komplikace onemocnění tetanem patří laryngospasmus, fraktury bederních obratlů a dlouhých kostí, ruptury svalů, hypertenze a srdeční arytmie. Plicní embolie je problémem uživatelů drog a starých pacientů. Aspirační pneumonie patří mezi pozdější komplikace onemocnění, nachází se v 50–70 % případů při pitvě (19). Patologickoanatomický nález je velmi chudý až úplně negativní. Zjistí se vosková degenerace (Zenkerova)

příčně pruhaných svalů s hemoragiemi (3).

Diagnostika

Diagnóza tetanu je ve většině případů provedena na základě klinických příznaků. Kromě toho je možno použít následujících laboratorních metod.

Kultivace:

Vegetativní buňky jsou antigeně jednotné. Toho lze využít v imunofluorescenčním testu k průkazu *C. tetani* v nátěrech z hloubi ran nebo v bujonových primokulturách. Názory na mikroskopii nebo kultivaci klinického materiálu jsou různé. Sprössig uvádí, že mikroskopie nebo *in vitro* izolace *C. tetani* ze sekretu rány je téměř vždy bezúspěšná (36). Murray zdůrazňuje pro získání optimálního kultivačního výsledku dodržení přísně anaerobního prostředí při zaslání excise z rány. Přitom uvádí, že pouze 30% pacientů s tetanem má pozitivní kultivaci.

Pokud se prokáže mikrob kultivačně, musí být prokázána schopnost bakteriálního kmene tvořit toxin, musí být potvrzena jeho toxicita. Používá se test *in vivo* (neutralizační test na myších), *in vitro* (sérologickými metodami průkaz antigenu) nebo nověji průkaz příslušného genu.

Sérologie:

Hlavním faktorem virulence *C. tetani* je jeho exotoxin – neurotoxin (tetanospasmin). Je výborný imunogen a stimuluje tvorbu protilátek, antitoxinů. U tetanu se ale po přirozené infekci antitoxin vůbec nevytvoří. Pouze po očkování toxoidem vznikají specifické protilátky, antitoxiny. Musí být přítomny v tzv. ochranné hladině, aby zabránily vzniku onemocnění.

Stanovení titru specifických protilátek se provádí metodou *in vivo* (toxin neutralizační test), kdy se prokazují protilátky neutralizačního charakteru, nebo *in vitro* stanovením titru antitoxinu dříve metodou hemaglutinace, v současné době především metodou ELISA, nebo vzácně i RIA (41).

Sérologické vyšetření titru specifických protilátek však nemá diagnostický význam a běžně se neprovádí.



EPIDEMIOLOGIE

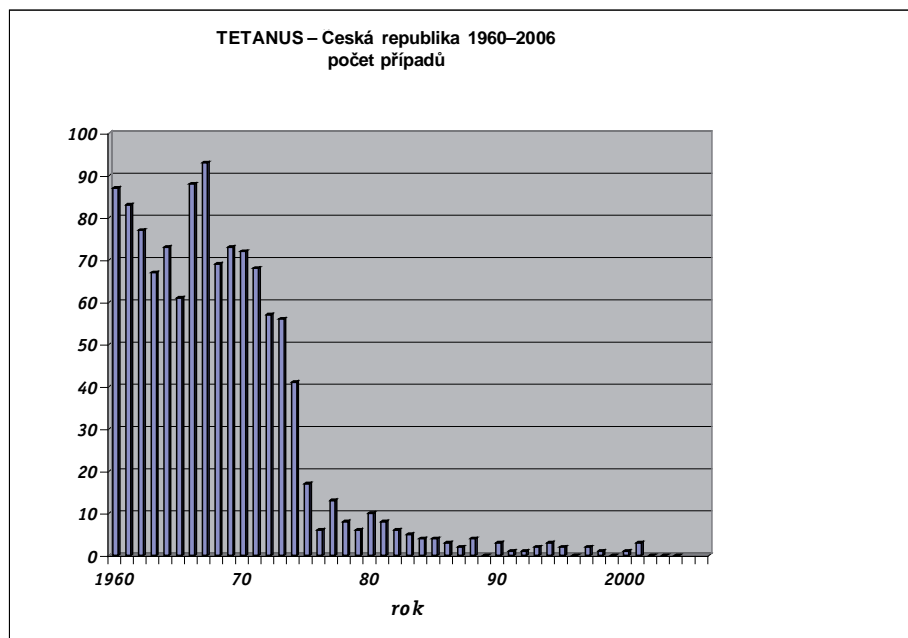
Výskyt

Onemocnění se vyskytuje všude na světě, protože *C. tetani* se nachází ve všech geologických útvarech půdy. Tetanus se vyskytuje asi 3x častěji na venkově než ve městě, hlavně v krajích s hnědou orníci. V místech, kde je tetanus častý, je ve vzorcích hlíny mikrob častější než tam, kde je tetanu méně. Souvislost mezi počtem dobytka na plochu a výskytem tetanu nebyla zatím prokázána, spíše to závisí na kvalitě půdy. V písčitéch půdách kontaminace ubývá. U koní ze zamořených krajů se nachází v trávicím traktu *C. tetani* přibližně stejně často jako u koní z nezamořených krajů. Výskyt onemocnění je častější v oblastech s teplým klimatem a v letních měsících.

Incidence je různá a závisí na socioekonomických podmínkách a životní úrovni v zemi, na úrovni preventivního lékařství a na ošetření poranění. Má přímou závislost na úrodnosti půdy a teplotě podnebí. Lidé žijící v zemědělských oblastech tropických a subtropických zemí třetího světa jsou rizikovými kvůli

tetanus, na který podle odhadu WHO ještě nedávno umíralo více než 500 000 novorozenců ročně (15). V těchto zemích se realizuje jako jeden z hlavních úkolů WHO prevence novorozeneckého tetanu zavedením imunizačního programu pro ženy fertillního věku včetně imunizace v době gravidity. Novorozenec je několik měsíců po narození chráněn transplacentárně přenesenými specifickými protilátkami od vakcinované matky (15). V Československu byl poslední případ novorozeneckého tetanu v roce 1961 (32).

V České republice je v současné době epidemiologická situace ve výskytu tetanu velmi příznivá. V roce 1989 nebyl poprvé hlášen žádný případ tetanu. Tento stav je důsledkem nejen pravidelného očkování proti tetanu, ale také celostátních očkovacích akcí dospělé populace v letech 1974–75 a 1984–85 (Graf 1). Ojedinelé případy, které se vyskytnou, jsou u jedinců vyšších věkových skupin (většinou žen), zpravidla bez vakcinace nebo s neúplnou vakcinací (20, 21, 22, 38).



Graf 1. Výskyt tetanu v České republice

nízké úrovni hygieny, zanedbatelným poraněním bez odborného ošetření, nedostatku obutí a nedokonalé imunizaci.

Nejvyšší incidence je v zemích bez imunizačního programu. Jedná se hlavně o rozvojové země, kde se v současnosti ještě také vyskytuje novorozenecký

Cesta přenosu

Každá infikovaná rána může být vstupní branou tetanu. Nejzákladnější jsou rány malé (bodnutí třískou, hřebíkem) a nehluboké (spáleniny, povrchní škrábnutí), které zůstanou neošetřeny. Zranění většího rozsahu bývají většinou

lépe ošetřena. Nejčastěji vedou k tetanu poranění nohou, méně rukou. Nebezpečná jsou poranění trupu a hlavy. Dřevěné třísky jsou podstatně nebezpečnější než kovové předměty.

Problematika novorozeneckého tetanu je spojena velmi často s místními zvyky, např. ošetření pupečního pahýlu přiložením zvířecího trusu, podvaz primitivním materiálem a používání nesterilních nástrojů na přerušení pupečnicku u novorozence.

Tetanus pooperační je vzácný, ale může se vyskytnout, jestliže catgut, sádra, obvazy nebo injekční roztoky jsou kontaminovány během výroby, distribuce nebo skladování. Tento typ nemocniční nákazy není dnes již v České republice znám. Možnost vzniku pooperačního tetanu jako endogenní nemocniční nákazy je popisována v souvislosti s operacemi tlustého střeva (6, 30, 35).

Novým globálním problémem jsou injekční narkomani, a to i v zemích se zavedenou vakcinací proti tetanu. K zanesení spor může dojít při nesterilní injekční aplikaci drog nebo se může jednat o kokain kontaminovaný spory (1, 5).

Období nakažlivosti

Onemocnění není přenosné z člověka na člověka.

Vnímavost

Vnímavost k onemocnění je všeobecná. Novorozeneček je chráněn v prvních měsících života transplacentárně přenesenými protilátkami od matky. Toho je využíváno v očkovacích programech rozvojových zemí, kde nejdůležitější prevencí novorozeneckého tetanu je očkování žen ve fertilním věku včetně očkování v průběhu těhotenství (15). Očkovací schéma používané v dětském věku spolu s přeočkováním v desetiletých intervalech poskytuje solidní imunitu. Prožití onemocnění však imunitu nevyvolává.

V zemích, kde jsou obyvatelé chráněni očkováním, se objevují ojedinělé případy, především u starších osob s nedokončenou imunizací nebo bez očkování (23).

AKTIVNÍ IMUNIZACE

V roce 1953 bylo v bývalém Československu zavedeno ochranné očkování proti tetanu u vybraných skupin populace a v roce 1958 zavedeno celoplošné povinné očkování proti tetanu u dětí.

Očkovací schéma používané v dětském věku spolu s přeočkováním poskytuje solidní imunitu. V současné době schéma očkovacího kalendáře vychází z platné legislativy. Poslední zákonnou úpravou je Vyhláška č. 537/2006 Sb. ze dne 29. listopadu 2006 o očkování proti infekčním nemocem, která upravuje očkovací schéma u dětí narozených od 1. ledna 2007 a zavádí očkování hexavalentní očkovací látkou proti záškrtu, tetanu, dávivému kašli, invazivnímu onemocnění vyvolanému původcem *Haemophilus influenzae b*, přenosné dětské obrně a virové hepatitidě B. Z toho vyplývá, že se uplatňuje jiné očkovací schéma u dětí narozených do konce roku 2006, které se řídí vyhláškou č. 439/2000 Sb. a její novelizací vyhláškou č. 30/2004 Sb. a u dětí narozených od 1. ledna 2007.

Do skupiny pravidelného očkování, kterým se rozumí očkování všech fyzických osob určitých věkových skupin nebo očkování skupin fyzických osob vymezených vyšším rizikem infekce z důvodů jiných než pracovních, patří i „pravidelné očkování proti záškrtu, tetanu, dávivému kašli, invazivnímu onemocnění vyvolanému původcem *Haemophilus influenzae b*, přenosné dětské obrně a virové hepatitidě B“.

Základní očkování se u dětí narozených do konce roku 2006 provádělo v době od započatého devátého týdne po narození, vždy však až po zhojení postvakcinační reakce po očkování proti tuberkulóze, a to třemi dávkami podanými v intervalu 1 až 2 měsíců mezi sebou tak, aby třetí dávka byla podána do konce prvního roku života, a čtvrtou dávkou v osmnáctém až dvacátém měsíci života.

Základní očkování – děti narozené do konce roku 2006:

- 1) 9. až 12. týden
- 2) 13. až 16. týden
- 3) 17. až 20. týden
- 4) 18. až 20. měsíc

Základní očkování u dětí narozených od 1. ledna 2007 se provádí podle vyhlášky č. 537/2006 Sb. hexavalentní vakcínou.

První dávka se podává od započatého 13. týdne, vždy však po zhojení postvakcinační reakce po očkování proti tuberkulóze, druhá a třetí dávka se podá v intervalech nejméně jednoho měsíce mezi dávkami a čtvrtá dávka se podá nejméně 6 měsíců po podání třetí dávky a před dovršením 18. měsíce dítěte.

Přeočkování proti DiTePe v 5. roce (od dovršení pátého do dovršení šestého roku, 5. dávka) je shodné pro obě očkovací schémata a stejně tak i přeočkování proti Te ve 14. roce (od dovršení čtrnáctého do dovršení patnáctého roku, 6. dávka), další přeočkování vždy po 10–15 letech.

Základní očkování proti tetanu u dospělých tvoří tři dávky:

- 1) v den 0
- 2) 6 týdnů po první dávce
- 3) 6 měsíců po druhé dávce

Očkování proti tetanu se provádí také při úrazech, poraněních a nehojících se ranách jakož i před některými léčebnými výkony, zejména operacemi na konečniku a tlustém střevě, s cílem prevence vzniku ranných infekcí. V indikovaných případech se provádí současně i pasivní imunizace hyperimunním antitetanickým globulinem. Při aplikaci se postupuje dle Přílohy č. 2 k vyhlášce č. 537/2006 Sb. (44). Očkování provádějí příslušná zdravotnická zařízení:

- praktičtí lékaři pro děti a dorost (pravidelná očkování dětí a doočkování dětí HBsAg pozitivních matek proti virové hepatitidě B),
- oddělení poskytující první lékařskou pomoc při poranění (proti tetanu) a
- osoby se očkují samostatnou sterilní injekční jehlou a samostatnou sterilní injekční stříkačkou za aseptických podmínek.

Vakcína používaná k aktivní imunizaci proti tetanu může mít charakter monovakcíny a obsahovat jedinou účinnou látku (anatoxinum tetanicum purificatum) nebo patřit mezi směsné (vícesložkové) vakcíny. Význam směsných vakcín může být hodnocen z různých hledisek.

Z hlediska organizačního:

- snížení počtu dávek a očkovacích výkonů a
- zvýšení počtu dokončených cyklů očkování.

Z hlediska ekonomického:

- snížení výrobních nákladů vzhledem k počtu monovakcín,
- snížení nákladů na injekční stříkačky

a jehly a

- snížení nákladů spojených se skladováním a distribucí.

Z hlediska zdravotnického:

- zvýšení počtu očkovaných osob a snadnější dosažení proočkovanosti populace.

Účinnost očkování před jejich nabídnutím a uvedením na trh je ověřována v terénních kontrolovaných studiích na rozsáhlých souborech osob za přísných pravidel. Aby vakcinace byla účinná, tj. zajistila ochranu před infekcí, musí být splněna určitá kritéria:

- vysoce účinná a bezpečná očkovací látka musí být vhodně skladována,
- očkování se provádí jako celoplošné očkování nebo očkování cílové skupiny,
- musí být cenová dostupnost očkovací látky,
- přiměřený počet vakcinačních dávek základního očkování (maximálně 4 dávky),
- dodržení časového schématu očkování,
- adekvátní zdravotní stav očkované osoby a
- musí být zajištěno správné provádění imunizace (tj. způsob, místo aplikace apod.).

Kontraindikace očkování:

- děti s akutním horečnatým onemocněním nesmí být očkovány minimálně do 2 týdnů po úplném vyléčení,
- časná rekonvalescence,
- po prodělané CNS infekci je možné očkovat neživými vakcínami cca za 3 měsíce,
- v průběhu léčby interferonem lze očkovat neživými vakcínami v odstupu 2–3 týdnů po aplikaci interferonu,
- alterovaná imunita,
- závažná alergická reakce na alespoň jednu ze složek vakcíny po předchozí dávce DTP vakcíny (např. ATB, vaječná bílkovina, kvasinky),
- předchozí podání DTP vakcíny způsobilo přechodnou trombocytopenii nebo neurologické komplikace,
- neurologická onemocnění v anamnéze,
- věk nad 7 let.

Indikaci či kontraindikaci posuzuje očkovací lékař, trvalou kontraindikaci posuzuje příslušný odborný lékař (neurolog, imunolog, alergolog, neonatolog,

infektolog).

Intervaly mezi očkováním

V případě základního očkování je interval mezi první a druhou dávkou 4–10 týdnů, mezi druhou a třetí dávkou 1–10 měsíců. Pokud jsou tyto intervaly překročeny, pak po ukončení třetí dávky je třeba provést kontrolu protilátek v odstupu minimálně 4 týdnů. Podle výsledků je pak podána případně další dávka. Důvodem tohoto postupu je, že po očkování neživými vakcínami je imunitní odpověď lokalizována pouze ve spádových sekundárních lymfatických tkáních (spádové uzliny) a paměťových T a B lymfocytů je vytvořeno relativně málo. V určité míře je omezena i kvalita imunitní paměti, proto je nutné dodržovat určité intervaly mezi vakcinacemi.

Promeškané očkování

V době základního očkování i posilující vakcinace může dojít k odložení očkování z různých důvodů. Nelze jednoznačně odpovědět, zda v této situaci ve schématu pokračovat či začít od začátku. Vždy záleží na lékaři, který musí zvážit aktuální dispozici osoby, která se má podrobit očkování.

V případě očkování proti DTP je vhodné dodržet časový odstup 4 až 6 týdnů mezi podáním první a druhé dávky, výjimečně je možný interval až 3 měsíce. Pokud se překročí doba tří měsíců, je nutné začít od začátku. Třetí dávku DTP vakcíny lze aplikovat nejpozději do 6 měsíců po podání druhé vakcinační dávky. Nestihne-li se podat čtvrtá dávka ve věku 18 až 20 měsíců, rozhodně by měla být podána do konce druhého roku života. První vakcinační dávka by měla být podána do konce 6. roku věku. Tetanus se musí následně vakcinovat do konce 14. roku věku.

Zrychlené schéma očkování

Nejčastější příčinou pro zrychlené schéma očkování je zahraniční cesta do zemí, kde je vysoké riziko dané infekce.

Zrychlené schéma očkování je podávání vakcinačních dávek při kratším intervalu, než je interval obvyklý pro běžné očkování. Většina používaných zrychlených schémat zajišťuje stejně kvalitní imunitní odpověď,

ale jeho trvání je obvykle kratší než po běžném očkování, a proto se tento typ očkování doplňuje o další posilující dávku, aplikovanou po 6 až 18 měsících s ohledem na dané očkování.

Vzhledem k tomu, že očkování proti difterii, tetanu a pertusi patří u nás k povinnému očkování, děti starší 6 let jsou ve více než 99% imunizovány vůči všem třem infekčním onemocněním. Pokud rodiče cestují s dítětem, u kterého základní očkování teprve probíhá, je vhodné, aby toto dítě bylo před cestou očkováno minimálně 3 dávkami. Bylo prokázáno, že i 2 dávky poskytnou určitou protekci vůči záškrtu a tetanu, ne však proti pertusi.

U dětí starších 6 let a dospělých osob, které nebyly v dětství imunizovány DTP vakcínou, je možné očkování provádět Td vakcínou (tetanická a difterická vakcína) s nižší koncentrací difterického anatoxinu nebo pouze tetanickou vakcínou. Základní schéma tvoří tři dávky, druhou dávku lze podávat po měsíci a třetí po 6 měsících.

Pokud je v zahraničí plánován pobyt ve volné přírodě, je vhodné zkontrolovat stav očkování vůči tetanu, a je-li třeba, pak očkovat jednou posilující dávkou.

Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky, které se objevují v souvislosti s aplikací tetanického toxoidu (monovakcína, kombinované vakcíny) se rozdělují na lehké a závažné nežádoucí reakce (46).

Tetanický toxoid (TT)

Lehké nežádoucí reakce – přechodné zarudnutí, otok a bolest v místě vpichu patří k nejčastějším lokálním reakcím. Vyskytují se u 25–85% očkovaných. Jejich frekvence a závažnost stoupá s počtem dávek toxoidu, které již dříve byly aplikovány, a s věkem očkovaného. Ojedinele může dojít ke vzniku sterilního abscesu (6–10 případů na milion očkovacích dávek), zejména tehdy, dostane-li se při injekci adsorbované vakcíny adjuvantní látka do podkoží. Lehké celkové reakce se objevují u 0,5–10% revakcinací (horečka, nevolnost, zimnice, bolesti hlavy a celého těla).

Závažné nežádoucí reakce – alergické reakce v podobě generalizované kopřivky

a anafylaxe jsou velmi vzácné (1–6 případů na milion podaných dávek). Businco a kol. informují o hypersenzitivní reakci (I. typu) po podání TT a průkazu imunoglobulinu třídy IgE proti TT v séru 4 vakcinovaných s věkovým rozpětím 6–38 roků. U všech byl proveden kožní test na TT, merthiolát a hydroxid hlinitý. Pouze u dvou z nich byl kožní test pozitivní na TT. Klinický význam specifického IgE proti TT je nejasný, protože bývá prokazován i v případech bez systémové nebo větší lokální klinické manifestace. Protože vakcinace proti tetanu je považována za nezbytnou, je doporučeno speciální desenzibilizační schéma pro tyto jedince (16). Arthusova reakce přecitlivělosti a těžké lokální reakce se mohou objevit u hyperimunizovaných osob (III. typ – zprostředkovaná imunokomplexy). Neuritida brachiálních nervů se projevuje izolovanou poruchou funkce nervové pleteně horní končetiny, bez postižení jiných nervů. Bývá hlášen 0,5–1 případ na 100 000 aplikovaných dávek. Obvykle po opakované revakcinaci. Syndrom Guillain-Barré vzniká během šesti týdnů po očkování v souvislosti s tetanickou složkou.

Kombinace difterického a tetanického toxoidu

Kombinovaná Td vakcína s nižším obsahem Di je určena osobám ve věku 7 a více let. Frekvence a intenzita lokálních a celkových reakcí stoupá s věkem očkovaného, s počtem dříve podaných dávek a s koncentrací toxoidu.

Lehké nežádoucí reakce jsou v podobě bolestivosti, zduření a erytému místa vpichu u 10–75 % očkovanych. Horečky, bolesti svalů a hlavy se vyskytují u 10 % očkovanych.

Závažné nežádoucí reakce jsou obdobné jako v případě tetanického toxoidu.

Kombinovaná DTP vakcína s celobuněčnou složkou

Celobuněčná složka pertuse je z velké části, ne však výlučně, odpovědná za reakce objevující se po podání kombinované DTP vakcíny.

Lehké nežádoucí reakce ve formě lokální reakce (bolest, otok a zarudnutí místa aplikace) se vyskytly u 40–80 %

očkovanych. Sterilní absces se vyskytl v poměru 6–10 případů na milion aplikovaných dávek. Lehké celkové reakce zahrnovaly horečku nad 38 °C a podráždění (40–75 %), ospalost (33–62 %), nechutenství (20–35 %) a zvracení (6–13 %). Frekvence lokálních reakcí stoupala s počtem dříve podaných dávek, naopak celkových reakcí (vyjma horeček) s počtem dávek ubývalo.

Závažné nežádoucí reakce zahrnují následující specifické nežádoucí reakce:

- neušitelný křik v trvání delším tří hodin (většinou pro bolesti, 1 %),
- vzestup horečky až na 40,5 °C,
- neobvyklý nářek,
- křeče (zpravidla febrilní u I ze 12 500 aplikovaných dávek), vyšší riziko vzniku křečí je v prvních třech dnech po podání DTP vakcíny,
- hypotonicko-hyposenzitivní syndrom (1 případ na 1750 aplikovaných dávek) a
- anafylaktické reakce jsou vzácné, asi 2 případy na 100 000 aplikovaných dávek (24).

Závěrem je třeba upozornit na skutečnost, že každý nežádoucí účinek je podrobně analyzován a je snaha vysvětlit jeho příčiny na základě aktuálních odborných poznatků. Horečka nad 38 °C je řazena mezi lehké celkové reakce. Příčiny jejího vzniku se snaží vysvětlit švédští autoři, kteří sledovali produkci endogenního pyrogenu, IL-6 po přidání DTP vakcíny k čerstvé krvi. Hladina IL-6 byla detekována pouze v některých vzorcích, přestože po přidání endotoxinu E.coli byl IL-6 produkován ve všech testovaných vzorcích. Autoři předpokládají, že existuje individuální – specifický rozdíl v imunitní odpovědi na tyto antigeny (vakcínu DTP). Předpokládají existenci zatím neznámých receptorů, obdobných jako jsou receptory skupiny TLR (Toll-like receptor) (10).

Bylo zavrženo tvrzení o příčinné souvislosti mezi DTP vakcínou a vznikem autismu, kojeneckého spazmu, Reyova syndromu a syndromu náhlého úmrtí kojenců (46). Bolte naopak vznik autismu přičítá rozsáhlé perorální aplikaci antibiotik, která navodí subakutní chronickou tetanovou infekci v zažívacím traktu (9). Nejnovější epidemiologická kohortová studie přisuzuje možný vznik autismu (OR = 1,8) a dalších neurologických poruch právě merthiolátu, který se přidává do některých vakcín.

Za první polovinu roku 2004 bylo v ČR hlášeno 39 podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s podáním vakcíny proti tetanu. Průměrný věk pacientů po očkování proti tetanu byl 51 let. Za stejné období roku 2003 bylo hlášeno 17 případů, průměrný věk byl 41 roků. Nárůst celkových reakcí v roce 2004 proti stejnému období roku 2003 byl sedminásobný. Pravděpodobnost výskytu lokální i celkové reakce roste u osob s vysokými titry sérových protilátek proti tetanu, které vznikají po časté revakcinaci, protože se objevuje přecitlivělost III. typu (37, 40).

PASIVNÍ IMUNIZACE

Hyperimunní antitetanický lidský imunoglobulin se podává hluboko do svalu, conejponaleji. Přednostně je doporučován pro aplikaci m. gluteus. Nesmí být podán intravaskulárně, protože hrozí riziko šoku. Tento typ reakce je vzácný. Mohou se však objevit ve vzácných případech u pacientů s deficitem IgA a protilátkami proti IgA. U těchto pacientů nelze vyloučit riziko intolerance. Farmakokinetické studie prokázaly, že měřitelné titry protilátek lze zjistit do 30 hodin po intramuskulárním podání. Maximální titry se vytvoří obvykle za 2–3 dny po aplikaci a udržují se několik dnů.

Základním preparátem pro pasivní imunizaci v ČR je lidský hyperimunní globulin (TEGA). Velikost profylaktické dávky byla měněna v souvislosti s výsledky studií po aplikaci pouze pasivně podaných antitoxinů, nebo při současném provedení aktivní/pasivní imunizace (12, 13, 34, 42). Při současném podání alogenních antitoxinů a vakcinaci toxoidem se může objevit období, kdy pacient není absolutně chráněn proti toxinu (12). Rubbo a Suri doporučují v tomto případě týdenní interval mezi podáním alogenního séra a vakcinací toxoidem, nebo snížení dávky antitoxinu. Při použití lidského hyperimunního imunoglobulinu doporučují pro dospělého 400 j. a pro dítě 200 j. Tyto dávky měly zaručit titer antitoxinu >0,05 j./ml minimálně po dobu 14 dnů (34).

Antitoxin podaný intravenózní injekcí zaplaví cirkulaci a během několika minut se objevuje extravaskulárně. Distribuce antitoxinu v těle je více méně

rovnoměrná – vyjma mozkové tkáně. Cerebrospinální tekutina obsahuje při pasivní imunizaci proti krvi 150x až 4000x menší koncentraci (31). Přirozeně se pasivní imunizace uplatňuje při přestupu mateřských protilátek do krve plodu. U lidí se tak děje v prenatálním období. Této skutečnosti se využívá v prevenci novorozeneckého tetanu v rozvojových zemích. V současnosti WHO má rozpracovaný program eliminace novorozeneckého tetanu do roku 2010, který má být realizován speciálními imunizačními schémata proti tetanu u žen

druhá fáze je podmíněna katabolizmem imunoglobulinů. Biologický poločas lidského imunoglobulinu je 21–23 dnů.



SÉROLOGICKÉ PŘEHLEDY

V rámci surveillance tetanu v České republice jsou prováděny sérologické přehledy tetanu. Vyšetření těchto vzorků sér z vybraných lokalit České republiky se uskutečňuje jako jedna z činností Národní referenční laboratoře pro tetanus při Ústavu preventivního lékařství LF UP

Skupina	Anatoxin	Hyperimunní lidský imunogloblin
Řádně očkováni do 15 let věku	-	-
Řádně očkováni nad 15 let věku do 5 let po očkování nad 5 let po očkování	- 0,5 ml	- -
Neúplně očkováni 1 dávkou v době 3–6 týdnů před poraněním 2 dávkami v době 3 týdnů – 10 měsíců před poraněním	0,5 ml 0,5 ml	- -
Neočkovaní nebo neúplně očkováni s intervaly jinými, než je uvedeno výše	0,5 ml*	dávka dle příbalové informace
Osoby nad 60 let věku s dokladem o očkování v posledních 10 letech bez takového dokladu	0,5 ml* 0,5 ml*	- dávka dle příbalové informace

* dále se pokračuje v základním očkování podle § 4

Tab. 1 Imunoprofylaxe tetanu při úrazech, poraněních, nehojících se ranách a před některými léčebnými výkony (Příloha č. 2 k vyhlášce č. 537/2006 Sb.)

v reprodukčním věku a u všech gravidních žen právě v rozvojových zemích (45). Takto získaná imunita má jen krátké trvání, ale je účinná v době, kdy se může vyvinout novorozenecký tetanus. Novorozenec je vybaven protilátkami třídy IgG, které se dostaly placentární bariérou z oběhu matky do oběhu plodu. V případě prevence novorozeneckého tetanu mají nezastupitelnou úlohu. Matčiny protilátky podléhají katabolismu a přibližně do půl roku úplně vymizí z oběhu dítěte.

Eliminace pasivně podaných alogenních imunoglobulinů probíhá ve dvou fázích. V první fázi dochází k rychlému vyrovnání dodané bílkoviny s extracelulární oblastí,

v Olomouci.

Rok sérologického přehledu	Počet vyšetření	Věk (roky)	Ochranná hladina protilátek < 0,1 IU/ml	
			Počet osob	%
1986	534	40–99	1	0,2
1987	655	0–89	46*	7,0
1988	602	1–89	1**	0,2
2001	499	40–64	14+	2,8

Poznámka:

* z těchto 46 vzorků sér bylo 36 vyšetřeno následně i toxin neutralizačním testem, který prokázal ve všech vzorcích ochrannou hladinu protilátek (tj. 0,01 IU/ml a vyšší),

** žena 58 roků věku

+ 4x muž (1x > 60 roků věku)
10x žena (3x > 60 roků věku)

Tab. 2 Počty osob bez ochranné hladiny protilátek prokazané v jednotlivých ročních sérologických přehledech

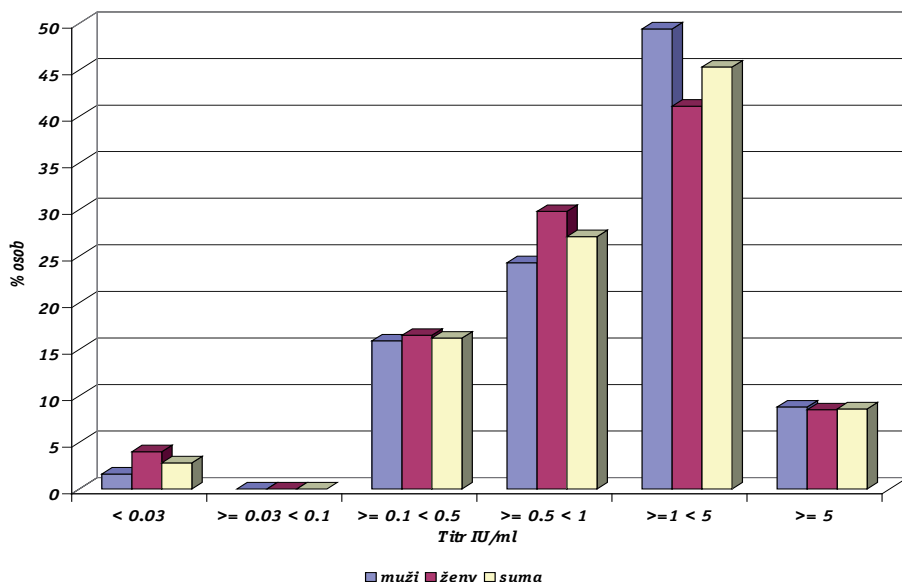
Z posledního sérologického přehledu z roku 2001 vyplývají následující závěry:

- z celkového počtu 499 vyšetřených vzorků sér ve věku 40–64 let od osob bylo zjištěno, že titer pod výrobcem uvedenou ochrannou hladinou protilátek, tedy < 0,1 IU/ml, má 14 (2,8%) vyšetřovaných osob, z toho 4 (1,6%) muži a 10 (4,0%) žen;
- celkově příznivá situace imunity proti tetanu u starších osob ve vyšetřovaném souboru úzce souvisí se skutečností, že většina osob byla naposledy přeočkována před méně než 10 lety (91,8%);
- kvalitní imunita po přeočkování však trvá zřejmě mnohem déle než 10 let, a proto byla i v České republice lhůta pro přeočkování dospělých osob proti tetanu posunuta z původních 10 let na 15 let (44);
- vztah mezi intervalem od posledního očkování a vyšší geometrického průměru titerů nebyl výrazně vyjádřen;
- osoby věkové skupiny 40–64 let mají v České republice solidní úroveň imunity proti tetanu, zřejmě v závislosti na dobrém stavu přeočkování proti této nemoci.

Vývojové trendy vyplývající z výsledků sérologických přehledů provedených v období 1986–2001:

- v průběhu uvedených let mělo jen nízké procento osob titer protilátek nižší než 0,1 IU/ml, který bývá označován jako protektivní při použití ELISA testu. Toto procento se pohybovalo od 0,2 (v letech 1986 a 1988) do 7,0 (v roce 1987);
- populace v České republice je dobře chráněna proti tetanu, převážně s vyšším procentuálním zastoupením ve skupinách s titrem specifických protilátek > 1,0 IU/ml (Graf 2). Tato skutečnost pravděpodobně souvisí s imunizační anamnézou dospělé populace v České republice (základní

vojenská služba, profesní zaměření a aplikací dávky vakcíny při odborném ošetření ran);
- výsledky jsou v souladu s příznivou epidemiologickou situací ve výskytu tetanu v České republice (Tabulka 2, Graf 1).



Graf 2. Procentuální zastoupení osob podle pohlaví a titru specifických protilátek proti tetanu

ZÁVĚR

I když tetanus v České republice patří již mezi mizející infekce a byl eliminován jako významný zdravotnický problém, je třeba stále se touto problematikou, a to především očkováním proti této infekci, zabývat pro ubikviternost výskytu jeho původce v životním prostředí.

Předložená práce podává přehled problematiky tetanu z pohledu mikrobiologie, imunologie, kliniky a epidemiologie.

Literatura

- ABRAHAMIAN, FM., POLLACK, CHV., LOVECCHIO, F., et al. Fatal tetanus in a drug abuser with „protective“ antitetanus antibodies. *J Emerg Med*, 2000, vol. 18, no. 2, p. 189-193.
- BAKER, JP., KATZ, SL. Childhood Vaccine Development: An Overview. *Ped Res*, 2004, vol. 50, no. 2, p. 347-356.
- BEDNÁŘ, B. *Patologie*. I. vyd. Praha: AVICENUM, zdravotnické nakladatelství, 1982. p. 215-216.
- BEDNÁŘ, M., FRÁNKOVÁ, V., SCHINDLER, J., et al. *Lékařská mikrobiologie*. I. vyd. Praha: Marvil, 1996. p. 143-147, 230-238.
- BEECHING, NJ., CROWCROFT, NS. Tetanus in injection drug users. *BMJ*, 2005, vol. 330, no. 7485, p. 208-209.
- BENEŠ, J. Onemocnění tetanem – kasuistika a rozbor případu. *Klin mikrobiologie a infekční lék*, 1995, vol. 1, no. 2, p. 14-15.
- BIER, OG., DIAS DA SILVA, W., GÖTZE, D., MOTA, I. *Základy imunologie*. I. vyd. Praha: AVICENUM, zdravotnické nakladatelství, 1984. p. 169-212.
- BIZZINI, B. Tetanus Toxin. *Microbiol Review*, 1979, vol. 43, no. 2, p. 224-40.
- BOLTE, ER. Autism and Clostridium tetani. *Med Hypotheses*, 1998, vol. 51, no. 2, p. 133-144.
- CARLIN, G., VIITANEN, E. In vitro pyrogenicity of the diphtheria, tetanus and acellular pertussis components of a trivalent vaccine. *Vaccine*, 2005, vol. 23, no. 3, p. 709-715.
- CORNILLE, F., MARTIN, L., LENOIR, CH., et al. Cooperative Exosite-dependent Cleavage of Synaptobrevin by Tetanus Toxin Light Chain. *J Biol Chem*, 1997, vol. 272, no. 6, p. 3459-3464.
- ECKMANN, L. Principles on Tetanus. Proceedings of the international conference on tetanus, Bern, July 15-19 1966, Hans Huber publishers, Bern and Stuttgart, 1967. p. 337-442.
- EDSALL, G., ELLIOT, MW., PEEBLES, TC., et al. Excessive use of tetanus toxoid boosters. *JAMA*, 1967, vol. 202, no. 1, p. 111-113.
- EIDELS, L., PROIA, RL., HART, DA. Membrane Receptors for Bacterial Toxins. *Microbiol Review*, 1983, vol. 47, no. 4, p. 596-620.
- WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2006 global summary. *Immunization, Vaccines and Biologicals*. WHO, Geneva 2006, p. 18-19.
- GEIER, D., GEIER, MR. Neurodevelopmental disorders following thiomersal-containing childhood immunizations: a follow-up analysis. *Int J Toxicol*, 2004, vol. 23, no. 6, p. 369-376.
- HAVLÍK, J. *Příručka infekčních a parazitárních nemocí*. I. vyd. Praha: AVICENUM, zdravotnické nakladatelství, 1985, p. 102-105, 259-261.
- HELTING, TB., RONNEBERGER, HJ., VOLLERTHUN, R., et al. Toxicity of Papain-digested Tetanus Toxin. *J Biol Chem*, 1978, vol. 253, no. 1, p. 125-129.
- HOUBAL, V., RICHTEROVÁ, M., VORAČOVÁ, A. Několik poznámek ke klinice a léčení tetanu z hlediska zkušeností Infekční kliniky LF UJEP v Brně. *Vnitřní lék*, 1968, vol. 14, no. 11, p. 1088-1095.
- JANOUT, V. Descriptive epidemiology of tetanus in the Czech Republic in the period of 1960-1993. *Acta Univ Pal Ol*, 1994, vol. 137, p. 45-47.
- JANOUT, V., HELCL, J., VOBEČKÝ, J. a kol. Epidemiologická studie výskytu tetanu v ČR v letech 1960-1968. *Prakt Lék*, 1971, vol. 51, p. 599-604.
- JANOUT, V., MACHÁLEK, J., SMĚKAL, M. Tetanus u očkováných osob. *Čs epidem microbiol imunol*, 1984, vol. 33, no. 5, p. 274-281.
- JANOUT, V. Vývoj epidemiologické situace u tetanu v ČR. *Prakt Lék*, 1984, vol. 64, no. 18, p. 671-673.
- KOPPEN, S., de GROOT, R., NEIJENS, HJ., et al. No epidemiological evidence for infant vaccinations to cause allergic disease. *Vaccine*, 2004, vol. 22, no. 25-26, p. 3375-3385.
- LUKL, P. *Vnitřní lékařství*. 4. přepracované a doplněné vydání. Praha: AVICENUM, zdravotnické nakladatelství, 1971, p. 131-134.
- MARTIN, L., CORNILLE, F., TURCAUD, S., et al. Metallopeptidase Inhibitors of Tetanus: A Combinatorial Approach. *J Med Chem*, 1999, vol. 42, no. 3, p. 515-525.
- MATSUDA, M., YONEDA, M. Isolation and Purification of Two Antigenically Active, „Complementary“ Polypeptide Fragments of Tetanus Neurotoxin. *Infect Immun*, 1975, vol. 12, no. 5, p. 1147-1153.
- MORRIS, NP., CONSIGLIO, E., KOHN, LD., et al. Interaction of Fragments B and C of Tetanus Toxin with Neural and Thyroid Membranes and with Gangliosides. *J Biol Chem*, 1980, vol. 255, no. 13, p. 6071-6076.
- MURPHY, SG., MILLER, KD. Tetanus Toxin and Antigenic Derivatives. I. Purification of the Biologically Active Monomer. *J Bacteriol*, 1967, vol. 94, no. 3, p. 580-585.
- PATERA, V., TURKOVÁ, Z. Nemocnost a úmrtnost na tetanus. *Čs epid mikrobiol imunol*, 1957, vol. 5, p. 358-359.
- PATOČKA, F. *Lékařská mikrobiologie*. 2. vyd. Praha: AVICENUM, zdravotnické nakladatelství, 1972, p. 147-164, 519-529.
- PETRAŠ, M., DOMORÁZKOVÁ, A., PETRÝDESOVÁ, A. *Manuál očkování 2*. I. vyd. Praha: Tango, 1998, p. 7-38, 140-144.
- ROBINSON, JP., HOLLADAY, LA., HASH, JH., et al. Conformational and Molecular Weight Studies of Tetanus Toxin and Its Major Peptides. *J Biol Chem*, 1982, vol. 257, no. 1, p. 407-411.
- RUBBO, SD., SURI, JC. Passive immunization against tetanus with human immune globulin. *BMJ*, 1962, vol. 14, p. 79-81.
- ŘEHOŘ, J. Prognosa a léčení tetanu. *Časopis lékařů českých*, 1952, vol. 45-46, p. 1350-1356.
- SPRÖSSIG, M., ANGER, G. *Mikrobiologické vademéku*. I. vyd. Praha: AVICENUM, zdravotnické nakladatelství, 1979, p. 190-192.
- SÚKL. *Farmakoterapeutické informace, Příloha Věstníku SÚKL. Očkování proti tetanu – více nemusí být lépe*. 2004, 11, p. 3-4.
- SZÚ. Výskyt vybraných hlášených infekcí v České republice v letech 1995-2004. *Epidat*, www.szuz.cz/cem/epidat/.
- TONELLO, F., SCHIAVO, G., MONTECUCCO, C. Metal substitution of tetanus neurotoxin. *Biochem J*, 1997, vol. 322, Pt. 2, p. 507-510.
- VERNEROVÁ, E., KUČERA, P. Nežádoucí reakce po aplikaci tetanického toxoidu a jejich vztah k hladině specifických protilátek IgG. *Klin imunol Alergol*, 1995, vol. 5, no. 3, s. 45.
- VERONESI, R. Tetanus. Important new concepts. *Amsterdam-Oxford-Princeton: EXCERPTA MEDICA*, 1981, p. 199-201.
- VODIČKOVÁ, M., KYSELOVÁ, M. Hladina tetanických protilátek po aplikaci protitetanického lidského gamaglobulinu (TEGA). *Zprávy SEVAC*, 1974, 1, p. 5-18.
- VOTAVA, M. *Lékařská mikrobiologie obecná*. I. vyd. Brno: Neptun, 2001, p. 129-131.

44. Vyhláška o očkování proti infekčním nemocem č. 537/2006 Sb.
45. WHO. Ad hoc Committee on Maternal and neonatal tetanus. Meeting report, Geneva, 25-26 March 2003. WHO May 2004, p. 1-16.
46. WHO. Background rates of adverse events following immunization's. WHO: Ženeva 2000.
47. WILLIAMSON, LC., BATEMAN, KE., CLIFFORD, JCM., et. al. Neuronal Sensitivity to Tetanus Toxin Requires Gangliosides. J Biol Chem, 1999, vol. 274, no. 35, p. 25173-25180.

Doc. RNDr. Ivana Matoušková, Ph.D.
Ústav preventivního lékařství
LF UP v Olomouci
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
tel.: 585 632 652, fax: 585 632 668
e-mail: iva@tunw.upol.cz

Tetanus

Původce: *C. tetani* je štíhlá grampozitivní přísně anaerobní tyčka, která tvoří terminální spory, připomínající špendlík nebo paličku na buben. Spory jsou velmi odolné vůči fyzikálním faktorům, spolehlivě je ničí pouze autoklárování při teplotě 121 °C po dobu 20 minut. Spory jsou relativně odolné vůči fenolu a jiným chemickým látkám. Vegetativní formy i spory se vyskytují v zažívacím traktu některých zvířat (kůň, ovce, pes atd.) a lidí. V hnojené půdě spory přežívají 20 a více roků.

Inkubační doba: Průměrná inkubační doba je 10–14 dnů (rozmezí 3–21 dnů).

Způsob přenosu: Spory se dostávají do ran (kontaminace ran). V současnosti se většinou jedná o drobné rány, které ujdou pozornosti a odpovídajícímu ošetření. Dříve místem vstupu byly nejčastěji hluboké a zhmožděné rány (bodné, sečné) nebo také povrchové (popáleniny). Zvláštním případem je novorozenecký tetanus, kdy se spory dostávají pupečním pahýlem do krevního řečiště. Velmi aktuálním problémem je výskyt tetanu u injekčních narkomanů (kontaminovaná droga).

Klinický obraz: Onemocnění tetanem má typický klinický obraz. Podle klinických nálezů se rozlišují tři různé formy tetanu:

Lokální tetanus je nezvyklá (vzácná) forma onemocnění. Přetrvávají kontrakce svalů ve stejné anatomické oblasti jako je rána. Pouze 1 % případů končí fatálně.

Cefalický tetanus je vzácná forma onemocnění tetanem. Zpravidla ve spojitosti s otitis media (*C. tetani* je přítomno v mikroflóře středního ucha) nebo ránou na hlavě. U této formy onemocnění je velmi špatná prognóza.

Generalizovaný tetanus je nejčastější forma onemocnění tetanem (80 %). Prvními známkami je trismus, sekundárně jsou postiženy svaly trupu. Typickým příznakem u dospělých je ztuhlost břišních svalů, která postupně přechází na další svaly. Tělo se napíná do opistotonu a objevuje se risus sardonius. Pozdějším příznakem jsou celkové křeče, které představují hlavní nebezpečí. Další symptomy mohou být přítomny (zvýšená teplota, pocení a zvýšený krevní tlak). Spazmata přetrvávají po dobu 3–4 týdnů. Kompletní uzdravení může nastat až po několika měsících.

Novorozenecký tetanus je forma generalizovaného tetanu, který vzniká u novorozenců bez protektivní pasivní imunity získané od matky. Místem vstupu je pupeční pahýl, letalita je až 90%. Jedná se o problém v rozvojových zemích. Jedním z hlavních cílů Světové zdravotnické organizace pro tyto země je vakcinace žen fertilního věku proti tetanu, a tím dosažení snížení až eliminace novorozeneckého tetanu.

Výskyt: Onemocnění se vyskytuje všude na světě, na venkově je výskyt 3x častější než ve městě. Výskyt onemocnění je častější v místech s teplým a vlhkým klimatem a v letních měsících.

Incidence závisí na socioekonomických podmínkách a životní úrovni v zemi, na úrovni preventivního lékařství a na kvalitě ošetření poranění. Nejvyšší incidence je v zemích bez imunizačního programu (rozvojové země), zde se v současnosti ještě vyskytuje novorozenecký tetanus. V Československu byl poslední případ novorozeneckého tetanu popsán v roce 1961.

V České republice je v současné době epidemiologická situace ve výskytu tetanu velmi příznivá. Roku 1989 nebyl poprvé hlášen žádný případ tetanu. Tento stav je logickým vyústěním pravidelného očkování proti tetanu a především celostátních očkovacích akcí dospělé populace v letech 1974–75 a 1984–85. Pokud se onemocnění vyskytne, jedná se o ojedinělé případy u jedinců vyšších věkových skupin (většinou ženy) bez kompletní vakcinace proti tetanu.

Typy očkovacích látek:

Alditeana (DT) – držitel registračního rozhodnutí Sevapharma a.s., ČR.

Vakcína se používá k preventivnímu očkování proti záškrtu a tetanu u dětí od 9 týdnů do 7 let věku, u nichž je kontraindikováno podání pertusové složky ve smíšené očkovací látce proti záškrtu, tetanu a dávivému kašli.

Alteana (T) – držitel registračního rozhodnutí Sevapharma a.s., ČR.

Vakcína se používá k aktivní imunizaci nebo pouhazové profylaxi u dětí a dospělých s neprokázanou nebo neukončenou preventivní imunizací proti tetanu.

Infanrix (DTaP) – držitel registračního rozhodnutí SmithKline Beecham Biologicals S.A., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie.

Vakcína proti difterii, tetanu a pertusi (DTaP – acelulární pertusová komponenta). Vakcína je určena k primární aktivní imunizaci kojenců od věku 2 měsíců proti záškrtu, tetanu a dávivému kašli a k revakcinaci dětí, které již byly očkovány třemi nebo čtyřmi dávkami buď acelulární, nebo celobuněčné DTP vakcíny.

Infanrix HepB (DTaP+HBV) – držitel registračního rozhodnutí GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie.

Adsorbovaná vakcína proti difterii, tetanu, pertusi (acelulární pertusová komponenta) a rekombinantní vakcína proti hepatitidě B. Vakcína je určena pro aktivní imunizaci kojenců od stáří 2 měsíců proti záškrtu, tetanu, dávivému kašli a hepatitidě B.

Infanrix Hexa (DTaP –Hib+HBV+IPV) – držitel registračního rozhodnutí GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie.

Vakcína proti difterii, tetanu, pertusi (acelulární pertusová komponenta), rekombinantní adsorbovaná vakcína proti hepatitidě B, inaktivovaná vakcína proti poliomyelitidě a adsorbovaná konjugovaná vakcína proti Haemophilus influenzae typu b. Vakcína je určena k aktivní imunizaci dětí proti difterii, tetanu, pertusi (acelulární), hepatitidě B, poliomyelitidě a onemocněním způsobeným Haemophilus influenzae typu b, a to jak pro základní očkování, tak i pro posilovací (booster) dávku.

Infanrix Hib (DTaP-Hib) – držitel registračního rozhodnutí SmithKline Biologicals S.A., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie.

Vakcína proti difterii, tetanu, pertusi (acelulární pertusová komponenta) a Haemophilus influenzae typu b. Vakcína je určena k aktivní imunizaci dětí stáří od 2 měsíců proti difterii, tetanu, pertusi (acelulární) a onemocněním způsobeným Haemophilus influenzae typu b.

TD-PUR – držitel registračního rozhodnutí Chiron Behring GmbH and Co.

Vakcína je určena pro: a/ aktivní imunizaci proti tetanu a záškrtu u dětí od věku 5 let včetně, u dospívajících a dospělých, u kterých nebyla provedena základní imunizace; b/ ochranu před onemocněním tetanem v případech poranění u dětí od věku 5 let včetně, u dospívajících a dospělých, spojená s očkováním proti záškrtu.

Tetavax (T) – bližší informace nejsou k dispozici.

Tetra-Act Hib (DTP-Hib) – používání dobiehá (přechod podle nové vyhlášky).

Hexavac (DTaP+Hib+HBV+IPV) – vakcína stažena z trhu.

Očkování v ČR: V současné době schéma očkovacího kalendáře vychází z platné legislativy. Poslední zákonnou úpravou je Vyhláška č. 537/2006 Sb. ze dne 29. listopadu 2006 o očkování proti infekčním nemocem, která upravuje očkovací schéma u dětí narozených od 1. ledna 2007 a zavádí očkování hexavalentní očkovací látkou proti záškrtu, tetanu, dávivému kašli, invazivnímu onemocnění vyvolanému původci Haemophilus influenzae b, přenosné dětské obrně a virové hepatitidě B. Z toho vyplývá, že se uplatňuje jiné očkovací schéma u dětí narozených do konce roku 2006, které se řídí vyhláškou č. 439/2000 Sb. a její novelizací vyhláškou č. 30/2004 Sb., a u dětí narozených od 1. ledna 2007.

Očkování proti vzteklině nebo proti tetanu při úrazech, poraněních, nehojících se ranách a před některými léčebnými výkony je uvedeno v § 13 Vyhlášky č. 537/2006 Sb. a Příloze č. 2 k této vyhlášce.

Závěr: Onemocnění tetanem patří v České republice mezi mizející infekce. Nicméně v populaci přibývá imunosuprimovaných jedinců a této části populace by měla být věnována pozornost. K zachování velmi příznivé situace ve výskytu onemocnění tetanem je na prvním místě vysoká proočkovanost populace.

Očkování proti virovým hepatitidám

Doc. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D., MUDr. Jan Smetana

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové

Souhrn:

K očkování proti virovým hepatitidám jsou v současné době k dispozici monovalentní očkovací látky proti virovým hepatitidám A nebo B (VHA, VHB), kombinovaná vakcína proti oběma VHA i VHB a další vakcíny, kde složka VHB je součástí kombinovaných vícevalentních vakcín používaných zejména v pediatrické praxi v rámci očkovacího kalendáře. Od roku 2001 je očkování proti VHB v ČR povinné pro všechny nově narozené děti. V některých zemích světa již zahájili i celoplošné očkování všech dětí proti VHA. Pro zajištění dostatečné imunologické odpovědi na očkování proti virovým hepatitidám je nezbytné dodržet nejen správné skladování a manipulaci s vakcínami, ale i správnou techniku očkování. Vysoká imunogenita vakcín umožňuje velkou variabilitu očkovacích schémat, pravděpodobně i redukci počtu dávek do budoucna a zároveň celoživotní protekce bez nutnosti přeočkování. Nové poznatky umožňují použití i různých alternativních očkovacích schémat, která vychází z principu „každá dávka se počítá“. Prokázala se i vysoká stabilita těchto vakcín, což může mít vliv na rozhodování co s vakcínou, která byla určitou dobu mimo teplotní rozmezí. Stále pokračuje výzkum nových kandidátních vakcín proti virové hepatitidě typu C (VHC) a typu E (VHE), se kterými probíhají již klinické studie. Většinou se jedná o rekombinantní vakcíny. Žádná z nich není ovšem dosud registrována.

Klíčová slova: aplikace, očkování, vakcinační schémata, virová hepatitida

Summary:

Monovalent vaccines against viral hepatitis A or B (HAV, HBV), combined vaccine against HAV and HBV, and other vaccines where the HBV component is part of combined multivalent vaccines, especially in pediatric practice within the vaccination calendar, are used for vaccination against viral hepatitis at the present time. Since 2001, vaccination against HBV has been compulsory for all newborn babies in the Czech Republic. In some countries, full-area vaccination of all children against HAV has already been launched. To ensure the sufficient immunological response to vaccination against viral hepatitis, it is necessary to observe not only the proper storage and manipulation with vaccines, but also the correct technique of vaccination. The high immunogenicity of vaccines enables a great variability of vaccination schedules, probable reduction of dose numbers into the future, and guarantee of lifelong protection without the necessity of revaccination. The new knowledge enables to use various alternative vaccination schedules which proceed from the principle "each dose counts". Also, a high stability of these vaccines has been demonstrated, which may influence the decision what to do with vaccines that remained outside the temperature range for a certain time. The research of new candidature vaccines against viral hepatitis C (HCV) and E (HEV) is going on – the clinical studies are already in progress. These are mostly recombinant vaccines, but none of them has been registered yet.

Key words: application, vaccination, vaccination schedules, viral hepatitis

Úvod

V posledních třech desetiletích došlo k prudké explozi znalostí o virových hepatitidách, nemocech, které se staly velkým problémem veřejného zdraví a které postihují stovky milionů lidí na celém světě. Virová hepatitida A (VHA) a virová hepatitida B (VHB) jsou nejčastější typy virové infekce jater, proti kterým zároveň máme k dispozici vakcíny

pro aktivní imunizaci. Vakcína proti virové hepatitidě C (VHC) dosud není nikde registrována i přes to, že na jejím výzkumu se intenzivně pracuje, podobné je to s vakcínou proti virové hepatitidě E (VHE).

Původcem VHA je neobalený, sférický, RNA virus z čeledi *Picornaviridae* (rod *Hepatovirus*) s výrazným hepatotropizmem, vysokou termostabilitou a pomalou replikací.

Velikost viru je v průměru 27–28 nm. Virus odolává kyselému pH, několik hodin teplotě až 60 °C a několik měsíců teplotě -70 °C. Jsou známy čtyři genotypy viru, ale pouze jeden sérotyp. Největší vzájemné rozmanitosti dosahují genotyp I (kmen HM 175) a genotyp III (kmen PA 21). Genotyp I je používán pro výrobu očkovací látky proti VHA.

Původcem VHB je virus hepatitidy B z čeledi *Hepadnaviridae*, DNA virus

s nejmenším genomem DNA (pouze 3200 bází), který se replikuje v hepatocytech a vyvolává jaterní dysfunkce. Virus, sférická částice o průměru 42 nm, se skládá z proteinové kapsidy, která je obklopena lipoproteinovým obalem. Tento obal je tvořen povrchovým antigenem HBs, který má podstatný význam při přípravě očkovací látky proti VHB.

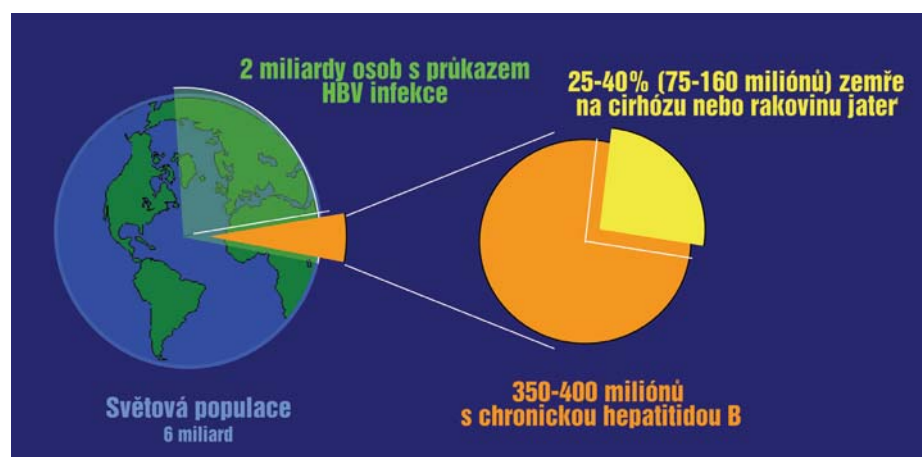
Očkování proti virovým hepatitidám

Česká republika na základě údajů Světové zdravotnické organizace (SZO) patří mezi státy se střední endemicitou VHA a nízkou endemicitou VHB. Tato onemocnění představují značnou zátěž v péči o zdraví, zejména v rozvojových zemích jsou spojena s významnou morbiditou a mortalitou. Mortalita i morbidita virových hepatitid se do budoucna bude stále více a více měnit nejenom z národních pohledů, ale zejména z pohledu celosvětového. Nejvýznamnější podíl na této změně má nejučinnější metoda prevence virových hepatitid, a tou je očkování – aktivní imunizace.

Nízká prevalence protilátek proti VHA v mladších věkových kategoriích, zejména do 40 let, zvyšuje vnímavost vůči tomuto onemocnění, a tím i opodstatněnost očkování proti VHA v rozvinutých zemích. V říjnu 2005 americký poradní imunizační výbor doporučil očkování proti VHA jako rutinní pro všechny děti v USA, ve věku 12–23 měsíců (1). I v některých jiných zemích, jako je Španělsko, Itálie, Austrálie, Izrael, již zařadili očkování proti VHA jako součást národních imunizačních programů a očkovají všechny děti. V těchto případech se jeví jako efektivnější a hospodárnější používání kombinované vakcíny proti VHA a VHB k vakcinaci dětí (2). Bohužel většímu zahájení rutinního očkování proti VHA v rozvinutých zemích brání dosud řada bariér, jako je cena vakcíny a jiné národní priority ve vakcinaci. V rozvinutých zemích, kde je cirkulace viru hepatitidy A (HAV) v populaci nízká, jsou častěji pozorována symptomatická onemocnění ve skupině starších dětí a dospělých, kde průběh nemoci může být závažnější než u malých dětí. Vzhledem k promořenosti populace, která stoupá s věkem, jsou v těchto zemích k infekci nejvíce ohroženi malé děti, a jsou tudíž indikační skupinou k očkování. Naopak v rozvojových zemích s nízkou socioekonomickou a hygienickou

úrovní a vysokou cirkulací viru v populaci jsou nejčastější onemocnění ve skupině malých dětí. U těchto dětí převládá asymptomatický průběh onemocnění, proto zde není VHA jako manifestní onemocnění téměř zaznamenávána. Pokud v některých těchto zemích dochází k ekonomickému růstu a zlepšování hygienické situace, objevují se zde epidemie VHA vyvolané tzv. „epidemiologickým shiftem“. Tím jak ubývá dětí infikovaných virem HAV v útlém dětství s přetrvávajícím

organizace i našich odborníků zavedeno plošné očkování všech nově narozených dětí a dvanáctiletých dětí proti VHB. Dospělí tak zažívají situaci, kdy postupně v populaci přibývá očkovanych dětí a pociťují potřebu doplnit si toto očkování na vlastní žádost. V současné době již více než 150 zemí (asi 80% zemí světa), v roce 1990 to bylo pouze 20 zemí, používá očkování proti VHB jako běžnou součást národních imunizačních programů. Nové celosvětové programy



Obr. 1 Celosvětový dopad infekce HBV

rizikem volné cirkulace viru v populaci, stoupá počet symptomaticky nemocných starších dětí a dospělých, kteří nemají postinfekční imunitu z raného dětství (3). Tento fenomén epidemiologického shiftu je již pozorován v některých zemích Jižní Ameriky, střední Asie včetně Číny, jihovýchodní Asie a na Blízkém východě (4).

Očkování proti virové hepatitidě A a virové hepatitidě B patří mezi relativně mladé typy očkování, které v posledních letech zažívá prudký nárůst zájmu ve většině zemí světa, Českou republiku nevyjímaje. Svůj podíl na tom má stoupající zájem o cestování do stále atraktivnějších, z pohledu epidemiologa rizikovějších destinací světa a prodlužující se délky pobytů našich cestovatelů v těchto krajinách. S tím narůstá i riziko onemocnění VHA a VHB u cestovatelů. Proto stále více lidí žádá tento typ očkování, spadající v dospělé populaci do očkování vyžádaných, tedy hrazených klientem. Nárůst zájmu o tento typ očkování je vyvolán i zavedením povinného očkování dětí proti VHB. Od roku 2001 bylo v naší republice v souladu s doporučením Světové zdravotnické

se snaží inkorporovat toto očkování do očkovacích kalendářů i těch nejchudších zemí světa.

Očkování proti VHB má v současnosti vysokou prioritu v preventivní medicíně všech zemí a postupně dochází k přehodnocování národních vakcinačních strategií. Od roku 1990 dochází ve světě k postupnému nárůstu očkování proti VHB. Výraznější akcelerace byla zahájena v roce 2000 a nyní celosvětový průměr proočkovanosti dosáhl přibližně 53%. SZO a UNICEF plánují zahájení vakcinace proti VHB ve všech zemích světa do konce roku 2007, což by mohlo významně ovlivnit celosvětový dopad této infekce (obr. 1). Pokud se to podaří, je zde reálný předpoklad eliminace chronické VHB u dětí během následujících 10–15 let a eliminace hepatocelulárního karcinomu a cirhózy jater vyvolané virem hepatitidy B (HBV) během 30–40 let (5). Někteří autoři dokonce nazývají vakcínu proti VHB první protinádorovou vakcínou právě vzhledem k možné prevenci vzniku i hepatocelulárního karcinomu jater u osob s chronickou VHB.

I přestože virus VHB běžně neproniká placentou, novorozenci matek s HBV

viremii během těhotenství jsou ve vysokém riziku vzniku infekce v době porodu. Proto má i význam zvyšování proočkovanosti žen ve fertilním věku jako nástroj snižování incidence perinatálních infekcí virem hepatitidy B. Efektivní je tato prevence zejména v zemích s vysokou prevalencí HBsAg nosičů.

S prodlužující se dobou existence očkování proti VHA a VHB, narůstajícím počtem očkovaných osob a větším počtem provedených klinických studií, se objevují nové skutečnosti, prohlubující znalosti tohoto typu očkování. Přibývá nových informací o délce přetrvávání postvakcinační protekce, informací o nutnosti přeočkování, o faktorech, které mohou negativně i pozitivně ovlivňovat imunitu vakcín.

V zásadě existují tři možnosti vakcinace proti virovým hepatitidám. Aplikace samostatné monovalentní vakcíny, buď proti VHA, nebo proti VHB. Dále simultánní aplikace dvou monovalentních vakcín (proti VHA a VHB) současně v jeden den, vždy ale do různých míst. Nejčastěji do pravého a levého deltového svalu. Nebo poslední možnost, použití kombinované vakcíny, tedy jednoho vpichu, který se aplikuje do jednoho místa. K dispozici je pouze jedna registrovaná kombinovaná vakcína, monovalentních vakcín je na trhu více od různých výrobců. Přehled vakcín registrovaných v ČR a vakcinační schémata jsou uvedeny v tabulce I.

již za dob Hippokratových, na první možné epidemie VHA s epidemiologickými souvislostmi se dá usuzovat až v 17. a 18. století.

Nejvíce informací o způsobech přenosu a šíření infekční hepatitidy, jak byla původně VHA nazývána, bylo získáno během 2. světové války, kdy byl také potvrzen její fekálně-orální přenos. Během 1. světové války byly největší epidemie zaznamenány mezi britskými, francouzskými, německými a rumunskými vojsky a podobně během 2. světové války nejvíce mezi německými, francouzskými a americkými vojsky. V roce 1940 bylo v několika experimentech Havensem a Neefem prokázáno, že osoby, které onemocněly VHA, mají dostatečnou postinfekční imunitu, která je chrání před následnými infekcemi VHA. Vzhledem k tomu, že dosud nebyl popsán jediný případ opakované nákazy VHA, předpokládá se, že imunita po prodělaném onemocnění přetrvává po celý život. Záhy nato bylo prokázáno, že intramuskulární aplikace **normálního lidského imunoglobulinu** může být preventabilní nebo zmírňující toto onemocnění (6, 7). Tento objev našel rychlé a praktické uplatnění a od 40. let minulého století byl využíván. Během válečné epidemie v roce 1945 bylo takto imunizováno více než 2700 amerických vojáků s 86% poklesem incidence onemocnění mezi imunizovanými jednotkami. Tato nespecifická ochrana mohla zabránit rozvoji klinického

velmi krátká, jenom po dobu 4–6 týdnů.

Prodloužení protektivního efektu imunoglobulinu až na 5 měsíců bylo možné aplikací trojnásobné dávky (0,06 ml/kg i. m.) (8). Ochranný efekt pasivní imunizace ukazuje, že už jenom samotná přítomnost sérových protilátek je v prevenci VHA dostatečná. V 50. letech minulého století byl zaznamenán nárůst dalších nových poznatků v etiologii i prevenci VHA. Na základě těchto poznatků v roce 1952 Světová zdravotnická organizace přijala nové označení VHA pro původně označovanou infekční hepatitidu a VHB pro původně sérovou hepatitidu. I přes to teprve v 70. letech minulého století bylo toto označení přijato a začalo být více používáno širokou odbornou veřejností.

Vývoj aktivní imunizace v podobě vakcíny byl zahájen relativně rychle od objevu původce VHA v roce 1973. V roce 1978 Provost a Hillemann provedli první izolaci viru a zdařilou kultivaci na tkáňových kulturách lidských fibroblastů. Tím byla otevřena cesta k přípravě první **inaktivované vakcíny** proti VHA z kmene viru získaného z jater marmosety (drápkatá opice). Původně izolované kmény viru byly pro jejich špatné růstové vlastnosti nahrazeny kandidátními kmény CLF a HM 175, které se kultivovaly na diploidních buňkách lidských fibroblastů. Tyto kmény použili pro výrobu vakcíny André a spol. koncem 80. let 20. st. a v roce 1988 byly provedeny první klinické studie (9). Díky nejlepším růstovým vlastnostem byl pro komerční přípravu vakcíny vybrán kmen HM 175. První vakcína obsahovala 720 ELISA jednotek virového antigenu v 0,5 ml objemu, byla připravena a poprvé zaregistrována v roce 1992 pod názvem Havrix. K dostatečné imunitní odpovědi bylo zapotřebí tří dávek podle schématu 0–1–(6–12) měsíců. První předpokládaná délka protekce byla uváděna 10 let. Později se ukázalo, že pokud se zdvojnásobí množství antigenu ve vakcíně na 1440 ELISA jednotek, bude k navození dostatečné ochrany proti VHA stačit pouze jediná dávka. V roce 1996 byly zaregistrovány další komerční vakcíny – Vaqta a Avaxim (10). K zajištění dlouhodobého přetrvávání ochrany je nezbytné aplikovat ještě jednu booster dávku za 6–12 měsíců.

Ukazuje se, že na celém světě existuje pouze jeden sérotyp viru hepatitidy A, proto i pomocí polyklonálních

Onemocnění	Název vakcíny	Počet dávek	Množství antigenu	Schéma	Indikace	Objem
VHA	HAVRIX	2	A: 720 EU A: 1440 EU	M 0–(6–12)	1–5 let ≥ 16 let	0,5 ml 1,0 ml
	AVAXIM	2	A: 160 AU	M 0–(6–18)	≥ 2 let	0,5 ml
	VAQTA	2	A: 25 IU A: 50 IU	M 0–(6–18)	2–17 let ≥ 18 let	0,5 ml 1,0 ml
VHB	ENGERIX –B	3	B: 10 µg B: 20 µg	M 0–1–6 (M 0–1–2–12)	0–15 let ≥ 16 let	0,5 ml 1,0 ml
	HB VAX PRO	3	B: 5 µg B: 10 µg	M 0–1–6 (M 0–1–2–12)	0–15 let ≥ 16 let	0,5 ml 1,0 ml
	FENDRIX	4	B: 20 µg	M 0–1–2–6	≥ 15 let	0,5 ml
VHA+VHB	TWINRIX	3	A/B: 360 EU/10 µg A/B: 720 EU/20 µg	M 0–1–6 (D 0–7–21 + M 12)	1–15 let ≥ 16 let	0,5 ml 1,0 ml

D – den, M – měsíc

Tab. I Přehled vakcín proti VHA a VHB registrovaných v ČR

Očkování proti VHA

Historie a vývoj imunizace proti VHA

I přes výskyt příznaků a popisů žloutenky

onemocnění v případě, že imunoglobulin byl aplikován nejspíše do 10. dne od kontaktu s virem hepatitidy A, nejlépe do 3. dne. Doporučovaná dávka byla 0,02 ml/kg i. m. Délka trvání takovéto ochrany byla

a monoklonálních protilátek namířených proti virovým antigenům lze detekovat virus hepatitidy A izolovaný kdekoli na světě. Také vakcína připravená z kteréhokoli izolátu viru vede k tvorbě protilátek a celosvětové protekci.

Současnost očkování proti VHA

Složení a objem vakcín

Ve světě je registrováno několik vakcín proti VHA od různých výrobců, které se liší zejména kmenem HAV použitým ve vakcíně, druhem adjuvans a přítomností konzervačních látek. Vše to jsou **neživé, inaktivované vakcíny**. Mezi nejrozšířenější patří vakcína Havrix (GSK), Vaqta (Merck), Avaxim (Aventis Pasteur), Epaxal (Berna). **Havrix** je připraven z viru hepatitidy A kmene HM 175, izolovaného ze stolice pacienta během rodinné epidemie v Austrálii, který je pomnožen na MRC-5 lidských diploidních buňkách. **Vaqta** obsahuje kmen CR 326F, pocházející z Kostariky, který je také kultivován v kultuře lidských diploidních fibroblastů MRC-5. Hlavní aktivní složkou vakcíny **Avaxim** je HAV kmen GBM, který je pomnožen na lidských buňkách MRC-5. Po pomnožení je virus ve všech těchto vakcínách inaktivován formaldehydem. **Virosomová vakcína Epaxal** byla vyvinuta švýcarským Serum Institutem a je zaregistrována v některých zemích Evropy, Kanady a zemích Jižní Ameriky. K výrobě byl použit kmen RG-SB, pomnožený opět na lidských buňkách MRC-5 a následně inaktivovaný formaldehydem. Jako adjuvantní systém jsou zde použity chřipkové virosomy, nazývané IRIV (Immunopotentiating Reconstituted Influenza Virosome), na které je inaktivovaný virus hepatitidy A adsorbován. Tyto virosomy obsahují povrchové antigeny chřipkového viru H1N1 (A/Singapore/6/86). Existuje hypotéza, že IRIV může stimulovat nejenom humorální složku imunitní odpovědi na vakcinaci, ale i buněčnou složku (11).

Všechny dostupné vakcíny obsahují jako aktivní složku HAV antigen, pouze jednotky, ve kterých se udává jeho obsah, se mění podle výrobce. Přehled vakcín proti VHA registrovaných pro použití v ČR s množstvím antigenu je uveden v tabulce I.

Nejčastější adjuvantní systém u těchto

vakcín je hydroxid hlinitý (Havrix, Vaqta, Avaxim). Havrix a Avaxim obsahují navíc konzervační látky (2-fenoxyetanol), ostatní jsou bez konzervačních látek. 2-fenoxyetanol nahradil u těchto vakcín zpočátku používaný, dnes kontroverzní thiomersal. Kromě Havrixu a Avaximu (stopová množství neomycinu) neobsahují tyto vakcíny žádná antibiotika. Všechny vakcíny jsou suspenze bílého lehce opaleskujícího vzhledu, které se musí před aplikací důkladně protřepat. Jsou v dětských (objem 0,5 ml) i dospělých (objem 1 ml) verzích. Všechny dětské vakcíny jsou určeny pro vakcinaci až od 1 roku věku a mají poloviční obsah aktivní látky. S výjimkou u vakcíny Avaxim, která je jen v jedné verzi s 0,5 ml objemem, určeným pro děti i dospělé, od věku 2 let. Vakcinace dětí do 1 roku života je spojena s nižší imunogenitou vzhledem ke vzájemné interakci vakcíny s možnými mateřskými protilátkami anti-HAV, které pasivně přecházejí na plod matek infikovaných v minulosti VHA. Někteří autoři prokázali o 1/10 až 1/3 nižší výsledné koncentrace protilátek anti-HAV u takovýchto dětí než u dětí bez mateřských protilátek (12). Po očkování do 1 roku života se asi ani pravděpodobně nedá očekávat efekt dlouhodobé ochrany. Efekt paměťových buněk a s tím spojená tvorba anamnesticých protilátek budou asi také výrazně sníženy. Většina dětí ztrácí tyto mateřské protilátky anti-HAV během prvních 12–15 měsíců života. Proto očkování dětí mladších jednoho roku není doporučováno. Pokud by bylo nutné aplikovat vakcínu proti VHA v rámci některé z kombinovaných vakcín již dříve než v 1 roce života, pak existuje možnost aplikovat více dávek vakcíny proti VHA (4 dávky) s tím, že první dávka vysaturuje mateřské protilátky a další 3 dávky již zabezpečí dostatečnou protektivitu.

Stabilita a skladování vakcín

Vakcíny proti VHA by se měly skladovat při teplotách +2 °C až +8 °C. Jsou-li správně skladovány, pak většina vakcín si minimálně po dobu dvou let zachovává svoji stabilitu a dostatečnou imunogenitu. Vakcína proti VHA je díky dobré stabilitě viru relativně odolná vůči výkyvům teplot ve směru nahoru. Studie ukázaly, že vakcíny skladované při teplotě 37 °C po dobu 1 týdne (Havrix) nebo dokonce po dobu 12 měsíců (Vaqta) měly srovnatelnou

imunogenitu a reaktogenitu jako vakcíny skladované při chladničkových teplotách (13, 14). Vakcíny tohoto typu jsou citlivé na mráz, který je nenávratně poškodí. Důvodem je přítomné adjuvans, kde přítomné hliníkové částice již při teplotách ≤ 0 °C precipitují a vedou k ireverzibilní ztrátě potenciálu vakcíny (15). Vakcína, která jednou zmrzla, se musí zlikvidovat!

Aplikace vakcín a vakcinační schémata

Vakcíny proti VHA se aplikují intramuskulárně pod úhlem 90 °, pouze ve vzácných případech je možná subkutánní aplikace (u osob s trombocytopenií nebo jinými poruchami krevní srážlivosti). Subkutánní aplikace těchto vakcín s adjuvans může vyvolávat lokální dráždění, zduření, změny barvy kůže, zánět nebo tvorbu granulomů. Nejvhodnějším místem aplikace je deltový sval, u malých dětí do dvou let věku pak anterolaterální strana stehenního svalu. Při imunizaci proti VHA se u všech vakcín používá dvoudávkové schéma, kdy druhá dávka (booster) se aplikuje za 6–18 měsíců po první. Výrobce Havrixu doporučuje aplikaci druhé dávky nejpozději za 12 měsíců po první dávce (6–12 měsíců). Pro booster dávku je možné použít i vakcínu od jiného výrobce, než byla vakcína pro primovakcinaci (16). Řada studií prokázala rychlou tvorbu protilátek po očkování proti VHA. Sérokonverze bylo dosaženo 2–4 týdny po očkování. 4 týdny po aplikaci první dávky vakcíny se u 95–100 % očkovaných objeví anti-HAV séropozitivita. Druhá dávka slouží k zabezpečení dlouhodobé, pravděpodobně celoživotní protekce. Proto se také hovoří o primovakcinaci pouze jednou dávkou, druhá dávka je považována za booster dávku. Zjištěný časový interval nástupu sérokonverze po očkování odpovídá tomu, že téměř všechny studie zahajují sledování hladin protilátek teprve v tomto intervalu. Některé studie sledující i kratší období po vakcinaci ukazují, že většina očkovaných dosahuje sérokonverzi již do 2 týdnů, někteří ještě dříve, za 7–10 dní, což vzhledem k průměrné inkubační době VHA, která je 28 dní, umožňuje široké použití inaktivované vakcíny pro postexpozici profylaxi kontaktů během epidemií jako účinného nástroje kontroly a zastavení epidemie. Používání normálního lidského imunoglobulinu se v těchto případech jeví

jako obsolentní. Podobně asi bude nutné přehodnotit dnes doporučované očkování proti VHA u cestovatelů nejpozději 2–4 týdny před odjezdem. Pravděpodobně aplikace vakcíny kdykoli před odjezdem do endemické oblasti bude zárukou protekce cestovatelů (17).

Zejména v pediatrické praxi, nově i v dospělé populaci u cestovatelů, se setkáváme s potřebou simultánní aplikace více vakcín v jeden den do různých aplikačních míst. Vakcíny proti VHA tuto simultánní vakcinaci umožňují. Vakcína proti VHA může být simultánně aplikována spolu s vakcínami proti záškrtu, poliomyelitidě (OPV i IPV), tetanu, VHB, žluté zimnici, břišnímu tyfu, choleře, Japonské encefalidě nebo vzteklině, aniž by došlo ke zvýšení reaktogenity vakcinace nebo oslabení imunogenity jednotlivých vakcín.

I přestože došlo k poklesu počtu dávek očkování proti VHA pro zabezpečení dlouhodobé ochrany z původních 3 dávek na současné dvě dávky, je pozorována nízká compliance (spolupráce) mezi zájemci o očkování. Svůj největší podíl na tom má dlouhý interval mezi první a druhou dávkou, kdy lidé již zapominají přijít po objednání k aplikaci dávky za půl roku až jeden rok. Často tak dochází k nedodržení intervalu. Ukazuje se, že je-li druhá dávka aplikována často v mnohem delším intervalu než 12–18 měsíců, nedochází k téměř žádnému ovlivnění imunogenity vakcíny. Poslední studie ukázaly, že je-li druhá dávka aplikována se zpožděním v průměru 35 měsíců (od 2 do 5,5 let) od první dávky, nedochází k žádnému negativnímu ovlivnění imunogenity a geometrické titry protilátek anti-HAV jsou srovnatelné s titry po očkování registrovaným schématem (18, 19). Naopak údaje o imunogenitě vakcinace při aplikaci druhé dávky dříve než za 6 měsíců nejsou k dispozici. Ke zlepšení dodržování vakcinačních schémat může přispět i aktivní zvaní vakcinovaných na jednotlivé návštěvy např. cestou mobilních telefonů – sms zpráv, které výrazně zvýší dodržování schémat.

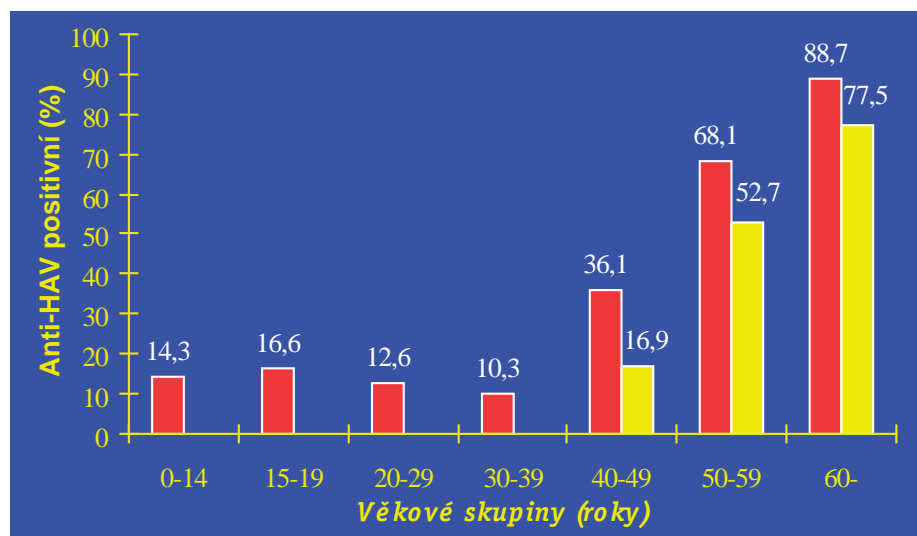
Vakcíny proti VHA jsou vysoce imunogenní a již jedna dávka vakcíny vyvolá produkci vyšších hladin protilátek, než je dosahováno po aplikaci imunoglobulinu. Druhá dávka vakcíny vede ke zvýšení koncentrace protilátek, které jsou ale nižší v porovnání s hladinou protilátek anti-HAV

po prodělané infekci VHA. Po vakcinaci jsou v séru očovaného měřitelné hladiny protilátek anti-HAV třídy IgG (známka správně proběhlé vakcinace nebo prodělaného onemocnění). Protilátky anti-HAV IgM, které jsou známkou akutně probíhající virové hepatitidy A, ale mohou být občas detekovány i v séru očovaného, je-li vyšetření prováděno v krátkém časovém intervalu od proběhlého očkování, v době od 2 do 3 týdnů. Vzhledem k vysoké séroprevalenci postinfekčních protilátek anti-HAV ve vyšších věkových kategoriích v ČR se jeví jako efektivní prevakcinační vyšetřování osob starších 50 let (20). Na jeho základě lze rozhodnout, zda je osoba vnímavá k nákaze a zda vakcinace proti VHA bude oprávněná. Promořenost VHA v našich podmínkách je výrazně závislá na věku. Z posledních výsledků séroprevalencí protilátek proti HAV z národního přehledu z roku 2001 a z našich vlastních výsledků z roku 2004 (viz graf 1) vyplývá, že do věku 40 let prodělalo VHA 10–17%

dětí se nakazí už do věku 5 let.

Délka protekce a nutnost přeočkování

Hladina protilátek anti-HAV klesá nejrychleji během prvního roku po očkování. V tříletém sledování očkovanych zdravých dětí (dvěma dávkami) došlo u 74 % z nich k prudkému poklesu protilátek z průměrných 3 060 mIU/ml na 814 mIU/ml během prvního roku. Tento rychlý pokles pak již během následujících let nepokračoval (22). Názory na délku protekce proti VHA se postupně vyvíjely tak, jak se zvyšoval počet vakcinovaných osob a prodlužovala se doba od první vakcinace. První dlouhodobé studie prokazovaly u dětí i u dospělých délku trvání protekce po dobu 5–8 let. Na základě těchto údajů a matematických modelů se dospělo k názoru, že protekce bude podstatně delší, po dobu 20 i více let (23). Nyní se předpokládá větší podíl imunologické paměti a přítomnost paměťových buněk na dlouhodobé, snad i celoživotní protekci. Jestliže víme,



■ 2 Národní sérologický přehled CEM SZÚ Praha, 2001

■ Sérologický přehled Vakcinačního centra FVZ, Hradec Králové, 2004

Graf 1. Séroprevalencí protilátek anti-HAV v ČR podle věkových skupin

osob, pak toto číslo prudce narůstá na 52–68 % u osob starších 50 let, a dokonce 77–88 % osob starších 60 let již prodělalo VHA v minulosti (často asymptomaticky v dětství) (20, 21). Nejnínavější skupinou osob a zároveň indikační skupinou pro vakcinaci jsou tak děti a mladší dospělí. Srovnáme-li to s prevalencí protilátek v rozvojových zemích, tak zde se více jak 80 % populace infikuje nejpozději do adolescentního věku, přičemž 30–40%

že inkubační doba VHA je v průměru 4 týdny a u vakcinovaných po dvou dávkách vakcíny dochází k velice rychlé a vysoké anamnestické protilátkové odpovědi na booster dávku, můžeme předpokládat celoživotní imunitu. Reakce na eventuelní kontakt s virem hepatitidy A by totiž měla být identická s anamnestickou reakcí na booster dávku. Proto se dá předpokládat protektivita i u osob s hodnotami ochranných protilátek anti-HAV pod

hranicí séroprotektce desítky let po vakcinaci. Aplikace dalších booster dávek vakcíny u zdravých osob není nutná (24).

Očkování proti VHB

Historie a vývoj imunizace proti VHB

Jedna z prvních zdokumentovaných epidemií VHB byla paradoxně vyvolána právě vakcinací. Vakcinací proti žluté zimnici, kdy během 2. světové války bylo očkováno asi 2,5 milionu amerických vojáků vakcínou spolu s humánním sérem a u 28 600 z nich se objevila ikterická hepatitida spojená s 62 případy úmrtí. V následně provedených epidemiologických studiích bylo prokázáno, že část šarží vakcíny bylo kontaminováno právě virem hepatitidy B. První vakcína proti virové hepatitidě B, komerčně dostupná od roku 1982, byla **vakcína derivovaná z lidské plazmy**. Tento typ vakcíny obsahuje 22 nm veliké částice povrchového antigenu HBV (HBsAg) získaného z plazmy osob s chronickou VHB. Získané částice se purifikují a možné reziduální infekční partikule se dále inaktivují teplem nebo různými látkami, jako jsou např. urea, pepsin, formaldehyd. Existují studie, které prokazují bezpečnost těchto vakcín z hlediska možného přenosu transmissivních nákaz, včetně HIV infekce. Přesto existují určitá rizika spojená s aplikací tohoto druhu vakcín vyrobených z lidské plazmy (přenos dosud neznámých onemocnění, alergické reakce apod.), která vedla k ukončení jejich výroby ve většině rozvinutých zemí včetně celé Evropy. Následně několik farmaceutických výrobců zahájilo používání rekombinantní DNA technologie s expresí antigenu HBsAg v jiném, méně virulentním organismu, které vedlo k vývoji **rekombinantních DNA vakcín** proti VHB a praktickému využití po licenci v roce 1986. Princip těchto vakcín spočívá ve vložení genu kódujícího HBsAg protein (S gen) do genomu jiného mikroorganismu, nejčastěji kvasinek kmene *Sacharomyces cerevisiae*, ve kterých je potom vyprodukován antigen HBsAg. Přesněji exprimované polypeptidy HBsAg se shluknou do imunogenních sférických částic podobných přirozeným 22 nm částicím nalezeným v séru osob s chronickou VHB. Vakcína je po té purifikována k odstranění zbytků kvasinek řadou filtračních technik, včetně

chromatografie a filtrace. Výhodou těchto vakcín je, že jejich produkce není téměř kapacitně omezena a je možné připravit velké množství zásob. S postupující výrobou původně vysoké ceny rekombinantních vakcín poklesly na přijatelnou mez a jsou nyní téměř srovnatelné s cenami vakcín derivovaných z lidské plazmy. Proto by mělo být zahájeno jejich rozšíření i do rozvojových zemí. Přesto se dále vakcíny derivované z plazmy vyrábějí v Asii a jsou součástí imunizačních programů řady rozvojových zemí. Přehled vakcín registrovaných v ČR a vakcinační schémata jsou uvedena v tabulce I.

Objev protektivního účinku pasivně získaných protilátek anti-HBs v prevenci akutní i chronické VHB vedl k vývoji specifického hyperimunního globulinu (HBIG). HBIG je získáván ze séra s vysokým obsahem protilátek anti-HBs od humánních dárců. V minulosti byl tento globulin používán pro preexpozici a postexpozici profylaxi, ale v současnosti je jeho použití (často v kombinaci s vakcínou proti VHB) doporučováno pouze pro případy: a) perinatální expozice novorozenců HBsAg pozitivních matek, b) perkutánní či slizniční expozice HBsAg pozitivní krve a c) sexuálního kontaktu s HBsAg pozitivní osobou. HBIG je také používán k minimalizaci rizika rekurentní HBV infekce u pacientů po transplantaci jater. Účinnost samotného HBIG v prevenci klinické VHB je přibližně 75 %, je-li aplikován včas, 48 hodin (při perinatální expozici) po narození až 7 dní (sexuální kontakt) po expozici. Standardní dávka HBIG je 0,06 ml/kg, pro novorozence 0,5 ml. Existují přípravy pro intramuskulární aplikaci (Hepatec) nebo intravenózní aplikaci (IGIV-HB Grifols). Protektce navozená pasivní imunizací HBIG přetrvává pouze několik měsíců. Limitujícím faktorem v používání tohoto globulinu je jeho vysoká cena a omezené množství, které bývá běžně k dispozici.

Současnost imunizace proti VHB

Složení a objem vakcín

Standardní objem jedné dávky vakcíny pro dospělého je 1 ml, dávka pro děti a dospívající je o 50 % nižší, tedy 0,5 ml, včetně obsahu aktivní složky, který je také poloviční. U dospívajících dětí ve věku 10–15 let je možné při vyšší tělesné hmotnosti

použít k očkování vakcínou pro dospělé. Množství antigenu HBsAg ve vakcínách proti VHB se podle výrobců pohybuje od 10 do 20 µg. Toto množství v jedné dávce je schopno stimulovat imunitní systém k tvorbě ochranných sérových protilátek a buněčné imunitě. Dolní hladina séroprotektivity pro VHB, tedy minimální množství sérových protilátek anti-HBs, které ochrání očkovaného jedince před vznikem akutního onemocnění, byla stanovena na 10 mIU/ml séra. Vzhledem k přítomnosti antigenu HBsAg ve vakcíně, může být u očkovaných osob bezprostředně po očkování monovalentní nebo kombinovanou vakcínou (přibližně do 18–28 dní), pozitivní laboratorní výsledek na přítomnost HBsAg v séru (25). Frekvence tohoto jevu není příliš známá. Je vyvolána pasivním transferem antigenu z vakcíny, nikoli virovou replikací, proto zde není žádné riziko vzniku vakcínou vyvolaného onemocnění.

Stabilita a skladování vakcín

Vakcíny se musí skladovat při teplotě +2 °C až +8 °C, tedy v chladničce. V běžných chladničkách není zabezpečeno rovnoměrné rozložení teploty v celém skladovacím prostoru. Rozdíly mezi horními a dolními policemi mohou činit až několik stupňů. Proto pokud není k dispozici chladnička s ventilátorem, který rovnoměrně rozhání vzduch v celém prostoru, je nejbezpečnější uložení vakcín v prostředních policích. Správně skladovaná vakcína má podle konkrétního výrobce stabilitu přibližně 4 roky. Většina vakcín proti VHB je však relativně termostabilní při plusových teplotách a dochází jen k minimálnímu poklesu imunogenity vakcíny při skladování i při vyšších teplotách. Jsou práce, které prokazují minimální ovlivnění kvality vakcíny při skladování v tepelném rozmezí 20–26 °C po dobu až jednoho roku, při teplotě 37 °C po dobu 2–6 měsíců nebo dokonce při teplotě 45 °C po dobu 1 týdne (26). V jedné studii nebyl prokázán žádný signifikantní rozdíl v séroprotektci a titrech protilátek anti-HBs u dětí očkovaných vakcínou skladovanou za dodržení chladového řetězce a u dětí očkovaných vakcínou skladovanou po dobu jednoho měsíce při pokojové teplotě (27). Naopak na nízké teploty pod bodem mrazu je vakcína

velice citlivá, nikdy nesmí zmrznout! Tato informace by měla mít význam pouze pro výjimečné případy, nikoli pro běžnou manipulaci a skladování vakcín. Bod mrazu vakcíny je $-0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Při zmrznutí vakcíny dochází k oddělení HBsAg proteinu od aluminiového adjuvans, a tak dochází k poklesu imunogenity vakcíny.



Aplikace vakcín a vakcinační schémata

Vakcína proti VHB se nejčastěji aplikuje intramuskulárně a preferované místo aplikace u starších dětí, dospívajících a dospělých je deltový sval. U dětí do 24 měsíců věku je to anterolaterální strana stehenního svalu. Aplikace do gluteálního svalu se nedoporučuje vzhledem k prokázané nižší tvorbě sérových protilátek, většího rizika poškození n. ischiadicus (možná anatomická odchylka průběhu) a větší možnosti aplikace do tukové tkáně u obézního člověka. Je možná i intradermální aplikace, která díky menšímu potřebnému objemu vakcíny vede ke zlevnění vakcinace. Po aplikaci 0,1 ml vakcíny (s 2 μg HBsAg) je sérokonverze u dětí i dospělých srovnatelná s intramuskulární aplikací. Maximální výše hladin protilátek je však s klesajícím množstvím HBsAg ve vakcíně nižší. Technicky je intradermální aplikace obtížnější, zejména u novorozenců, kde není doporučována. V ČR intradermální aplikace není schválena a používána. Ukazuje se, že i zvolená aplikační technika může mít vliv na reaktogenitu očkování, zejména u novorozenců a malých dětí. Jsou známy tři možné aplikační techniky u dětí: australská technika, technika SZO a technika USA. Při použití australské techniky se aplikuje vakcína mezi střední a horní třetinu stehenního svalu (m. vastus lateralis) a jehla směřuje pod úhlem $45\text{--}60\text{ }^{\circ}$ ke kůži směrem ke koleni. Technika SZO doporučuje aplikovat vakcínu do anterolaterální strany stehna s jehlou pod úhlem 90 ° k dlouhé ose femuru, do svalovéhovalu vytvořeného mezi palcem a ukazovákem. Technika doporučovaná v USA dává přednost aplikaci vakcíny do horní třetiny laterální strany stehna s jehlou pod úhlem 45 ° k dlouhé ose femuru a 45 ° k horní ploše stehna u ležícího dítěte. Při porovnání těchto tří aplikačních technik se prokázala nejnižší reaktogenita, a tedy nejvyšší snášenlivost u techniky SZO (28).

Vakcínu proti VHB je možné aplikovat simultánně v tentýž den s téměř všemi ostatními vakcínami pro děti i dospělé, bez klinicky významného zvýšení reaktogenity nebo negativního ovlivnění imunogenity. Je tak možné simultánně vakcinovat spolu s vakcínami DTP, OPV, IPV s vakcínami proti HAV, proti Hib, proti spalničkám, proti žluté zimnici apod. V případě simultánní vakcinace s jinými vakcínami v tentýž den je nutné aplikovat jednotlivé vakcíny vždy do jiných aplikačních míst na různých končetinách. Vznikne-li nutnost aplikace většího množství vakcín v jeden den, a nestačí-li počet končetin (cestovatelé na poslední chvíli, speciální jednotky, příslušníci armády apod.), existuje alternativní možnost aplikace 2 vakcín do stejné končetiny. Pak je ale nutné zvolit stehenní sval a místa aplikace musí být od sebe vzdálena minimálně 2,5–5 cm, jinak hrozí zvýšená reaktogenita vakcinace. Vakcína proti VHB může být aplikována také kdykoli před nebo po aplikaci jiných inaktivovaných, ale i živých vakcín, protože neinterferuje s imunologickou odpovědí na tyto vakcíny. Nebyly také pozorovány žádné rozdíly v imunogenitě vakcín, když po jedné nebo dvou dávkách vakcíny proti VHB od jednoho výrobce byla aplikována vakcína od jiného výrobce. Obecně doporučované vzájemné odstupy vakcinací různými vakcínami, nemusí být v případě rekombinantní vakcíny proti VHB tak striktně dodržovány a umožňují širokou variabilitu vakcinačních plánů.

Základní vakcinace proti VHB zahrnuje 3 dávky vakcíny. Existuje několik možných očkovacích schémat, přičemž nejrozšířenější je aplikace 3 dávek vakcíny v měsících 0–1–6. Byla hodnocena celá řada dalších alternativních schémat, kdy se prokázalo, že prodlužování časového intervalu mezi 1. a 2. dávkou nijak výrazně neovlivňuje imunogenitu vakcinace, prodlužování intervalu mezi 2. a 3. dávkou vedlo naopak ke zvyšování hladiny protilátek (29). Třídávkové schéma vakcinace vede k více než 95% anti-HBs séroprotekcí u dětí a dospívajících, více než 90% séroprotekcí u zdravých dospělých mladších 40 let.

Existují i další třídávková schémata s různým rozestupem, například schéma 0–2–4 měsíce, nebo 0–12–24 měsíců. V USA je schváleno i dvoudávkové schéma 0–(4–6) měsíců, ale jen pro dospívající ve věku 11–15 let (30). Vzhledem k nejvyšší

séroprotekcí a tvorbě GMC protilátek v této věkové skupině jsou pouze dvě dávky vakcíny dostatečné a srovnatelné s třídávkovým schématem. Dosud ovšem nejsou k dispozici relevantní údaje o délce takto navozené imunity tímto dvoudávkovým schématem. V Evropě je schváleno používání i tzv. zkráceného schématu, kdy se očkují tři dávky vakcíny v rozpětí jednoho měsíce (0–7–21 den) nebo tři dávky s měsíčním odstupem (měsíc 0–1–2). Při těchto schématech, která mají využití spíše jen v urgentních situacích, jako je očkování cestovatelů na poslední chvíli nebo potřeba navození rychlé protekce u pracovníků před nástupem do rizikových zaměstnání (ve zdravotnictví apod.), je nutné na rozdíl od ostatních schémat aplikovat jednu booster dávku v měsíci 12. Při třídávkovém schématu již po první dávce vakcíny dochází asi u 30–55% očkovanych zdravých osob ve věku do 40 let k vytvoření protektivních hladin protilátek, po druhé dávce je to již u 75% očkovanych a po třetí dávce u více jak 90% osob.

Jsou situace, kdy se nepodaří doporučená očkovací schémata dodržet. Nejčastěji tomu tak je z důvodu nespolupráce očkovaneho, který se nedostaví v termínu na další dávky, nebo objektivně probíhajícího onemocnění, které odsune aplikaci další dávky vakcíny. Data dostupná z provedených studií ukazují na dobrou imunogenitu vakcíny i v případě očkování mimo schéma (tzv. off-schedule očkování). Je-li obvyklé schéma přerušeno po první dávce, druhá dávka by měla být aplikována co nejdříve a třetí dávka s minimálním odstupem 2 měsíců od druhé dávky. Je-li přerušeno schéma až po druhé dávce, tedy je-li zpožděna třetí dávka, pak by tato měla být aplikována co nejdříve, ať je zpoždění jakkoli veliké (31). Tuto domněnku podporují výsledky některých studií, které prokazují vyšší titry protilátek při schématu se zpožděnou 3. dávkou (aplikace do 11 měsíců od první dávky) než u klasického schématu. Je-li třetí dávka vakcíny aplikována 2 roky po první dávce, přesto 90% zdravých očkovanych vytvoří vysoké titry protilátek anti-HBs, vyšší než 100 mIU/ml. Je prokázáno, že podání třetí dávky s odstupem až 5–10 let od druhé dávky neovlivňuje výslednou účinnost očkování (32). Na druhé straně

prodloužením intervalu třetí dávky se zároveň s tím prodlužuje i období, kdy protektivita vakcinace nemusí být dostatečná a takovýto jedinec není plně chráněn. Nedoporučuje se v žádném případě při nedodržení klasického schématu vakcinace zahajovat očkování úplně od začátku 3 dávkami, ale pouze navázat na prokazatelně poslední dávku (33).

Ukazuje se, že existují rozdíly v imunogenitě jednotlivých vakcín proti VHB dostupných na trhu, zejména u starších dospělých. Nebo alespoň některé studie to potvrzují. Jedná se zejména o retrospektivní studie, které mají svá negativa. Některé americké studie prokazují nižší imunogenitu vakcíny Recombivax HB, firmy Merck s 10 µg HBsAg (v EU není registrovaná) v porovnání s Engerixem-B (34). Ale i prospektivní studie potvrzují nižší imunogenitu vakcíny Recombivax HB, u osob starších 55 let, kde 2x více častěji než u jiných vakcín nedošlo k sérokonverzi. Svůj podíl na tom může mít i nižší obsah antigenu (10 µg), který je poloviční než množství běžně používané pro dospělé. Podobných výsledků bylo dosaženo s vakcínou HB-VAX-PRO u osob starších 40 let, která je u nás registrována (35). Pravda je, že možnost selhání vakcíny proti VHB stoupá u osob starších 40 let, kde relativní riziko, že nedojde vůbec ani k sérokonverzi je rovno 1,76 (36).

Podobně existují skupiny osob – pacientů, u kterých je imunogenita vakcíny proti VHB nižší než u zdravých jedinců. Mezi ně patří zejména hemodialyzovaní pacienti, kteří jsou zpravidla vakcinováni čtyřdávkovým schématem (měsíc 0–1–2–6) nebo třídávkovým schématem vakcínou s dvojnásobným obsahem antigenu. I tak se u nich dosahuje průměrné séroprotektivity 64% po třech dávkách nebo 86% po čtyřech dávkách (37). Změnou adjuvans ve vakcíně lze dosáhnout vyšší imunogenity, příkladem je vakcína Fendrix, kde je antigen adjuvovaný na AS04C (obsahující monofosforyl-lipid A) a adsorbovaný na fosforečnan hlinitý, která je indikovaná k imunizaci pacientů s renální insuficiencí včetně pacientů před hemodialýzou a hemodialyzovaných pacientů ve 4dávkovém schématu (tab. 1). Dále to jsou pacienti v imunosupresi (HIV pozitivní, lékové imunosuprese, vysoké dávky kortikosteroidů apod.),

kterí hůře reagují na vakcinaci proti VHB s nižší imunologickou odpovědí. I u těchto osob musí být ke zlepšení séroprotektivity použito větší množství dávek vakcíny, než je obvyklé. I přes větší počet dávek s větším obsahem aktivní látky existují i ve zdravé populaci osoby, které si po očkování nevytvoří žádné protilátky. Tyto osoby jsou označovány jako non-responderi neboli neodpovídači a v populaci jich může být kolem 3–5%, ale až do 15%. Po primovakcinaci 3 dávkami se s odstupem 1–2 měsíců doporučuje v případech non-responderů aplikovat další dávku, po které 47–50% osob získá séroprotektivity, eventuálně s odstupem 1 a 6 měsíců od této dávky aplikovat další dvě dávky, po kterých dalších 40% osob získá séroprotektivitu. Za non-respondera bývá označen člověk, který ani po celkovém počtu šesti dávek vakcíny nedosáhl séroprotektivních hladin protilátek anti-HBs, tedy hladin ≥ 10 mIU/ml. Více non-responderů se nachází mezi muži, mezi staršími osobami, mezi kuřáky a mezi obézními.

Naopak člověk, který po vakcinaci 3 dávkami vakcíny dosáhl hladin protilátek anti-HBs ≥ 100 mIU/ml, bývá označován jako hyper-responder.

Délka protekce a nutnost přeočkování

Obecně platí, že k poklesu titrů protilátek dochází nejrychleji během prvních 12 měsíců po očkování. Pak je již pokles pozvolnější. U dětí dochází k poklesu titrů protilátek v čase pomaleji než u dospělých. U 15–50% novorozenců a dětí byl v celé řadě studií zaznamenán pokles protilátek anti-HBs pod protektivní hladinu za 5–15 let (38). U dospělých dochází k poklesu protilátek pod protektivní hladinu u 30–60% očkovaných během 9–11 let. Nicméně nebyl zaznamenán žádný případ chronického onemocnění VHB u imunokompetentních osob. V dlouhodobých studiích (5–11 let) u osob, které byly očkovány proti VHB a následně byly opakovaně v kontaktu s chronickou VHB (HBsAg pozitivní v rodině, pozitivní sexuální partner; profesní riziko u zdravotnického personálu apod.), bylo zaznamenáno „prolomení“ protekce u 2–20% očkovaných. Toto prolomení bylo ovšem pouze na laboratorní úrovni v podobě anti-HBc positivity bez klinických příznaků onemocnění

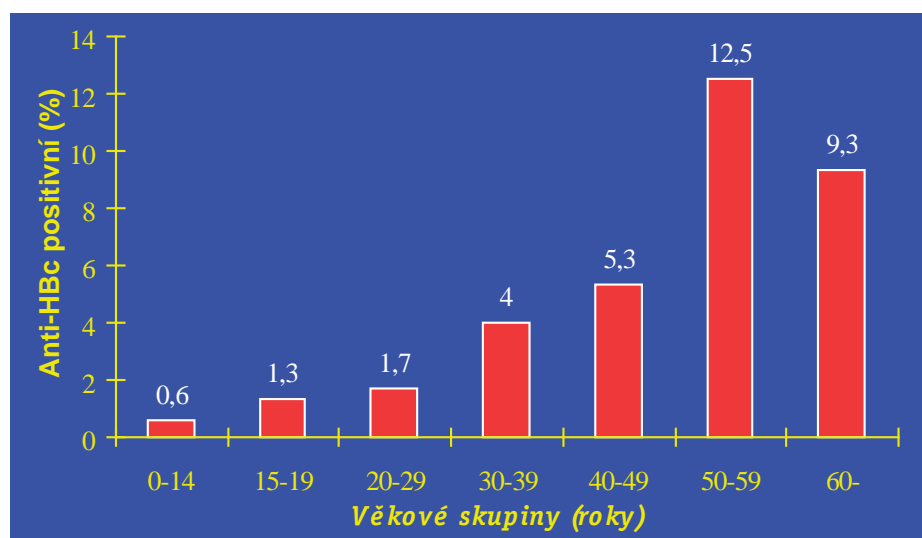
a bez jediného případu chronické VHB. Nejvyšší počty prolomení protekce byly zaznamenány u homosexuálních mužů. Z toho se dá usuzovat, že očkování proti VHB zabezpečuje dlouhodobou, pravděpodobně celoživotní protektivity před klinickým onemocněním nebo chronickou VHB i přes to, že laboratorně dojde k poklesu titrů protilátek pod stanovenou mez séroprotektivity. Svůj podíl na tomto má i existence imunologické paměti, respektive paměťových buněk s následnou rychlou anamnestickou tvorbou protilátek při kontaktu s virem hepatitidy u osob v minulosti očkovaných. Tuto skutečnost potvrdilo mnoho klinických studií u dětí i dospělých, kde v průměru více než 95% osob reagovalo na booster dávku aplikovanou v různě dlouhém intervalu od primovakcinace (5–13 let), v době, kdy laboratorně již neměly protektivní hladiny protilátek anti-HBs (39). Studie z posledních let ukázaly, že v ještě delším časovém intervalu od primovakcinace (13–23 let) se prudký anamnestický vzestup protilátek objevil 2–4 týdny po booster dávce u 67–76% osob (40). Proto existence dlouhé inkubační doby VHB (6 týdnů – 6 měsíců), imunologické paměti a rychlé anamnestické protilátkové odpovědi již na malá množství antigenu HBsAg dává v současné době vznik celoživotní prevence VHB u imunokompetentních osob, které zareagovaly na primovakcinaci dostatečnou tvorbou protilátek. U těchto osob se ani po dlouhé době od očkování neobjeví viremie, symptomatické onemocnění nebo chronická infekce HBV. Z těchto důvodů expertní skupiny v USA i Evropě v současnosti nedoporučují rutinní přeočkování (booster) nebo pravidelné sérologické testování hladin protilátek anti-HBs u imunokompetentních osob s předchozí imunologickou odpovědí na očkování proti VHB (41). I v ČR se názory na přeočkování postupně vyvíjely od aplikace booster dávky vždy po 4 letech (ale poloviční dávkou vakcíny než byla použita pro primovakcinaci) přes aplikaci booster dávky každých 5 let k aplikaci pouze jedné booster dávky za 5 let od primovakcinace. Nyní se již aplikace booster dávky nedoporučuje ani v ČR. U imunosuprimovaných osob (např. pacienti v hemodialýze) pravděpodobně protekce proti VHB přetrvává (včetně imunologické paměti) pouze po dobu, kdy

je hladina anti-HBs protilátek vyšší než 10 mIU/ml. Proto u této kategorie osob je doporučeno pravidelné laboratorní vyšetřování hladiny protilátek a při poklesu pod protektivní hladinu okamžitá aplikace booster dávky.

Promořenost VHB v našich podmínkách je závislá na věku. Z posledních výsledků séroprevalence protilátek proti HBV z národního přehledu z roku 2001 vyplývá, že nejvyšší séroprevalence protilátek anti-HBc je v ČR ve věku 50 a více let, zejména pak ve věkové skupině 50–59letých, kde séroprevalence je 12,5% (graf 2). Nejvýznamější skupinou

Kombinované očkování proti VHA a VHB

Největší uplatnění v kombinovaných vakcínách našla vakcína proti VHB, která je součástí celé řady zejména pediatrických vakcín, pentavakcín a hexavakcín. Tyto kombinace obsahují vakcínu proti difterii–tetanu–celobuněčné pertusi–VHB (DTwP-HB); difterii–tetanu–acelulární pertusi–VHB (DTaP-HB); difterii–tetanu–pertusi–infekci H. influenzae b–VHB (DTaP-Hib-HB); difterii–tetanu–pertusi–infekci H. influenzae b–VHB–poliomyelitidě (DTaP-Hib-HB-IPV: Infanrix Hexa); VHA–VHB (Twinrix); VHA+břišnímu tyfu (Typherix).



Graf 2. Séroprevalence protilátek anti-HBc v ČR podle věkových skupin

osob jsou tak v ČR děti a mladší dospělí. U dětí přistěhovalců, uprchlíků, žadatelů o azyl a dětí cizinců často není znám jejich imunizační status VHB. Má-li dítě prokazatelný záznam o očkování třemi dávkami v minulosti, lze je považovat za dostatečně chráněné. Není-li tomu tak, obecně se doporučuje zahájit u těchto dětí plné očkování třemi dávkami proti VHB. U osob z oblastí Asie, Pacifiku, Islandu a Afriky, kde je vysoká endemicita VHB, se doporučuje po příjezdu provést také vyšetření na přítomnost HBsAg bez ohledu na imunizační status. V případě HBsAg positivity zařadit tyto osoby do pravidelného sledování. U členů domácnosti HBsAg pozitivních cizinců by v případě, že nebyli očkováni proti VHB, mělo být toto očkování zahájeno.

Podíl těchto vakcín na privátním trhu neustále roste, i díky nové možnosti individuální volby vakcíny pro vakcinaci dětí od roku 2003 a zavedení hexavakcíny do povinného očkování od 1. 1. 2007. Všechny složky kombinovaných vakcín jsou dostatečně imunogenní, což svými výsledky dokládají výrobci vakcín. Ovšem např. registrace francouzské hexavakcíny HEXAVAC (DTaP-Hib-HB-IPV) byla v září roku 2005 Evropskou lékovou agenturou pozastavena z důvodu variability výrobního procesu s následnou nekonzistentností jednotlivých výrobních šarží a zejména z důvodu nižší imunogenity vakcíny proti VHB. Na nižší imunogenitě se jistě podílí i skutečnost polovičního obsahu HBsAg ve vakcíně v porovnání s jinými výrobci.

Kombinovaná vakcína proti VHA/VHB byla v ČR poprvé představena v roce 1998. Je k dispozici v dětské i dospělé verzi. Dětská a dospělá vakcína se liší objemem 0,5ml/1 ml a obsahem aktivní

látky s 360/720 EU antigenu HAV a 10/20 µg antigenu HBsAg. Vakcína pro dospělé je určena pro adolescenty a dospělé ve věku 16 a více let, dětská je pro vakcinaci dětí od 1 roku věku. Vakcinační schéma je třídávkové, měsíc 0–1–6, alternativně lze 2. dávku aplikovat do 2 měsíců od první a 3. dávku mezi 4.–12. měsícem od první dávky. V případě potřeby lze použít i zkrácené schéma (den 0–7–21 + booster 12. měsíc). Kombinace obou antigenů v jedné vakcíně vede k vzájemné potenciaci obou složek a tím k vysoké imunogenitě vakcíny. Největší benefit z této vakcíny mají děti ve věku 6–15 let, které dosahují až dvojnásobných titrů postvakcinačních protilátek než dospělá populace. Vysoká imunogenita kombinované vakcíny zejména u dětí vede i k pokusům o zavedení dvou dávkového schématu – měsíc 0–6. Ve skupině 6–15letých dětí byla jedné skupině aplikována dětská verze vakcíny v klasickém třídávkovém schématu a druhé skupině dětí dospělá verze vakcíny ve dvoudávkovém schématu. Protektivita proti VHA a VHB byla u obou skupin dětí srovnatelná (42). V USA je schváleno toto dvoudávkové schéma pro děti ve věku 1–15 let pro vakcínu Ambirix (což je vlastně dospělá verze vakcíny Twinrix). Druhá dávka se aplikuje v rozmezí 6–12 měsíců od první dávky. V porovnání s třídávkovým schématem je séroprotektce mezi 1. a 2. dávkou nižší, proto má větší uplatnění dvoudávkového schéma v zemích s nízkým rizikem expozice HBV (43).

Imunitní odpověď na očkování proti VHA a VHB může být negativně ovlivněna řadou faktorů, jako je vyšší věk (nad 40 let, ale zejména nad 60 let), mužské pohlaví, obezita, kouření. Tato skupina osob dosahuje vyšších hodnot séroprotektce a séropozitivity právě po aplikaci kombinované vakcíny v porovnání s monovalentními vakcínami (44). Výhodou kombinované vakcíny je i snížení počtu dávek a vpichů, což reflektuje moderní trendy ve vakcinologii – méně dávek, méně návštěv u lékaře, menší zátěž pro pacienta. V případě méně než třídávkového schématu by tyto výhody byly ještě více zvýrazněny včetně ekonomické úspory.

Budoucnost vakcinace proti virovým hepatitidám

Vývoj vakcinace proti virovým hepatitidám neustále pokračuje. Probíhá výzkum s kandidátní vakcínou proti virové hepatitidě typu C. V preklinických studiích jsou zkoumány vakcíny na bázi rekombinantního adenoviru kódujícího NS3 protein viru hepatitidy C (HCV). Byly provedeny již i humánní klinické studie s kandidátní vakcínou obsahující E1 protein obalu viru hepatitidy C, která se aplikovala ve třídávkovém schématu (týden 0–3–3) se čtvrtou (booster) dávkou v 24. týdnu. K sérokonverzi došlo u všech vakcinovaných a tvorbě specifických T buněk u 90–100% subjektů (45). Výzkum probíhá i s terapeutickými vakcínami. Možnou kandidátní vakcínou použitou v klinických studiích je rakouská peptidová IC41 HCV vakcína obsahující 5 různých peptidů (Ilep 83, 84, 87, 89, 1426) z nejčastěji prevalujícího HCV genotypu 1a a 2. Tato vakcína byla aplikována s. c. ve čtyřdávkovém schématu (měsíc 0–1–2–3). Nejvyšší imunitní odpověď dosáhli dobrovolníci s nejvyšší koncentrací peptidů (5 mg) a syntetickým adjuvans (poly-L-arginin) ve vakcíně (46).

Pracuje se i na výzkumu vakcíny proti virové hepatitidě typu E (VHE). Na výzkumu se podílí americká armáda a belgická GSK. V Nepálu proběhly fáze II klinických studií na 2000 dobrovolnicích s rekombinantní vakcínou připravenou s použitím bakuloviru nesoucí gen kódující kapsidový antigen viru hepatitidy E. Po aplikaci 3 dávek vakcíny (měsíc 0–1–6) obsahující 20 µg rHEV antigenu adsorbovaného na aluminium hydroxid prokázali 99,5% účinnost vakcíny (47). Tato vakcína by v našich podmínkách našla jistě uplatnění nejenom pro cestovatele do endemických oblastí.

Provádějí se pokusy s přípravou rekombinantní vakcíny i proti VHA s využitím viru vakcinie nebo bakuloviru, pokusy s vakcínou proti VHB na bázi syntetických peptidů, s orální aplikací vakcíny proti VHB (klinické studie ve fázi I), DNA vakcíny proti VHB. Ve vakcinaci proti virovým hepatitidám se začínají prosazovat i globální iniciativy, snahy začlenit vakcinaci proti VHB do národních imunizačních programů zejména chudých zemí. I u VHA existují iniciativy ve snaze získat globální kontrolu nad touto nemocí. Jednou z nich je zařadit vakcinaci

proti VHA do univerzální vakcinace dětí. V tomto případě by vakcína musela pravděpodobně být součástí kombinovaných vakcín spolu s DTP, MMR, HBV vakcínami. Do budoucna budou silit snahy implementovat očkování proti VHA do celoplošných imunizačních schémat rozvinutých zemí.

Ukazuje se, že imunogenita vakcín proti VHA a VHB je dostatečně vysoká, očkování podle doporučených schémat vede k rychlé tvorbě protilátek, vzniku paměťových buněk s následnou rychlou anamnestickou produkcí protilátek v případě kontaktu s infekcí. Objevuje se myšlenka, zda k dostatečné protekci u zdravých osob nebude stačit pouze jedna dávka vakcíny. K podobné imunitní reakci na očkování více dávkami by mohlo docházet už i po jedné dávce inaktivované vakcíny proti VHA. Výsledky některých studií tento předpoklad potvrzují. Aplikace vakcíny Havrix 1440 dospělým osobám 4–6 let po jedné dávce vakcíny vedla k rychlé tvorbě anamnestických protilátek, z původních anti-HAV GMC 32 mIU/ml (před booster dávkou) na 2993 mIU/ml (28–35 dní po booster dávce) (48). I v případě očkování proti VHB se objevují hypotézy, zda se neaplikuje zbytečně moc dávek. Jsou známy rychlé protilátkové odpovědi na booster dávku 4 roky po primovakcinaci pouze jednou dávkou vakcíny, srovnatelné s hladinou protilátek u osob očkových třemi dávkami. Pouze další studie mohou prokázat, zda skutečně do budoucna bude stačit aplikace pouze jedné dávky vakcíny proti VHA/VHB k zabezpečení celoživotní protekce (49).

Aktivní imunizace proti hepatitidě A a B je v současné době dobře zavedena, příslušné monovalentní vakcíny jsou dostatečně účinné a bezpečné. Možnosti prevence byly rozšířeny ještě o kombinovanou vakcínu proti hepatitidě A a B, která je bezpečná, dobře tolerovaná a vysoce imunogenní u dospělých, adolescentů i dětí.

„Podporováno výzkumným záměrem MO ČR reg.č. MO0VZ FVZ 502.“

Literatura

1. CDC. Recommended childhood and adolescent immunization schedule: United States, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2006, 54:Q1-Q4.

2. NAVAS, E., SALLERAS, L., GISBERT, R., et al. Efficiency of the incorporation of the hepatitis A vaccines as a combined A+B vaccine to the hepatitis B vaccination programme of preadolescents in schools. *Vaccine*, 2005, vol. 23, no. 17-18, p. 2185-2189.
3. REIN, DB., FIORE, AE., BELL, BP. What's next for the hepatitis A vaccine. *The Lancet*, 2006, vol. 367, no. 9510, p. 546-548.
4. JACOBSEN, KH., KOOPMAN, JS. Declining hepatitis A seroprevalence: a global review and analysis. *Epidemiol Infect*, 2004, vol. 132, p. 1005-1022.
5. MAST, E., MAHONEY, F., KANE, M., et al. Hepatitis B Vaccine. In PLOTKIN, SA., Orenstein WA. *Vaccines*, 4th ed., Saunders, Philadelphia, 2004, p. 299-337.
6. HAVENS, W., Jr. Immunity in experimentally induced infectious hepatitis. *J Ex Med*, 1946, vol. 84, p. 403.
7. HAVENS W, JR., PAUL, J. Prevention of infectious hepatitis with gamma globulin. *JAMA*, 1997, vol. 129, p. 270-272.
8. HAVLÍK, J. Hepatitis virosa A – virová hepatitida A. In BERAN, J., HAVLÍK, J., VONKA, V. *Očkování Minulost, přítomnost, budoucnost. I. vydání*, Galén, 2005, p.69-70.
9. ANDRE, FE., HEPBURN, A., DHONDT, E. Inactivated candidate vaccine for hepatitis A. *Prog Med Virol*, 1990, vol. 37, p. 72-95.
10. HAVLÍK, J. Deset let zkušeností s inaktivovanou očkovací látkou proti virové hepatitidě A. *Klin mikrobiol inf lék*, 2002, vol. 8, no. 5, p. 193-197.
11. AMBROSCH, F., WIEDERMANN, G., JONAS, S., et al. Immunogenicity and protectivity of a new liposomal hepatitis A vaccine. *Vaccine*, 1997, vol. 15, p. 1209-1213.
12. DAGAN, R., AMIR, J., MJALOVSKY, A., et al. Immunization against hepatitis A in the first year of life: priming despite the presence of maternal antibody. *Pediatr Infect Dis*, 2000, vol. 19, p. 1045-1052.
13. CDC. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, 1999, vol. 48(RR-12), p. 1-37.
14. WIEDERMANN, G., AMBROSCH, F. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine after exposure at 37 degrees C for 1 week. *Vaccine*, 1994, vol. 12, p. 401-402.
15. CDC. Guidelines for maintaining and managing the vaccine cold chain. *MMWR* 2003, vol. 52, p.1023-1025.
16. CLARKE, P., KITCHIN, N., SOUVERBIE, F. A randomised comparison of two inactivated hepatitis A vaccines, Avaxim and Vaqta as a booster to subjects primed with Avaxim. *Vaccine*, 2001, vol. 19(31), p. 4429-4433.
17. CONNOR, BA. Hepatitis A vaccine in the last-minute traveler. *Am J Med*, 2005, vol. 118(suppl 10A), p. 58S-62S.
18. LANDRY, P., TREMBLAY, S., DARIOLI, R. Inactivated hepatitis B vaccine booster dose given ≥ 24 months after the primary dose. *Vaccine*, 2001, vol. 19, p. 399-402.
19. IWARSON, S., LINDH, M., WINDERSTROM, I. Excellent booster response 4-6 Y after a single primary dose of an inactivated Hepatitis A vaccine. *Scan J Infect Dis*, 2002, vol. 34, p. 110-111.

20. CHLÍBEK, R., ČEČETKOVÁ, B., SMETANA, J. et al. Séro-prevalence protilátek proti viru hepatitidy A, viru hepatitidy B u nevaksinované dospělé populace starší 40 let. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.*, 2006, vol. 55, no. 3, p. 99-104.
21. NĚMEČEK, V. Sérologický přehled ČR v roce 2001 – virová hepatitida A, B, C. *Zprávy CEM*, 2003, vol. 12, příloha 1, p. 55-59.
22. DAGAN, R., GREENBERG, D., WEBER, F. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A pediatric vaccine: three-year post-booster follow-up. *Vaccine*, 2005, vol. 23(44), p. 5144-5148.
23. BOUVIER, PA., BOCK, J., LOUHAN, L., et al. Long-term immunogenicity of an inactivated virosome hepatitis A vaccine. *J Med Virol*, 2002, vol. 68, p. 489-493.
24. VAN DAMME, P., BANATVALA, J., FAY, O., et al. Hepatitis A booster vaccination: is there a need? *Lancet*, 2003, vol. 362(9398), p. 1065-1071.
25. LUNN, ER., HOGGARTH, BJ., COOK, WJ. Prolonged hepatitis B surface antigenemia after vaccination. *Pediatrics*, 2000, vol. 105, p. E81.
26. VAN DAMME, P., GRAMM, M., SAFARY, A., et al. Heat stability of a recombinant DNA hepatitis B vaccine. *Vaccine*, 1992, vol. 10, p. 366-367.
27. OTTO, BF., SUARNAWA, IM., STEWART, T., et al. At birth immunization against hepatitis B using a novel pre-filled immunization device stored outside the cold chain. *Vaccine*, 2000, vol. 18, p. 498-502.
28. COOK, IF., MURTAGH, J. Optimal technique for intramuscular injection of infants and toddlers: a randomised trial. *Medical Journal of Australia*, 2005, vol. 183, no. 2, p. 60-63.
29. MIDDLEMAN, AB., KOZINETZ, CA., ROBERTSON, LM., et al. The effect of late doses on the achievement of seroprotection and antibody titers levels with hepatitis B immunization among adolescent. *Pediatrics*, 2001, vol. 107, p. 1065-1069.
30. CDC. Alternate two-dose hepatitis B vaccination schedule for adolescent aged 11-15 years. *MMWR*, 2000, vol. 49, p. 261.
31. DUVAL, B., DECEUNINCK, G. Seroprotection rates after late dose of hepatitis B vaccine. *Pediatrics*, 2002, vol. 109, p. 350-351.
32. JACKSON, Y., CHAPPUIS, F., MEZGER, N., et al. High immunogenicity of delayed third dose of hepatitis B vaccine in travellers. *Vaccine*, 2007, vol. 25, p. 3482-3484.
33. ALTER MJ. Do patients who fail to complete a hepatitis A or hepatitis B vaccination series have to restart it? *Cleve Clin J Med*, 2003, vol. 70, no. 3, p. 234.
34. ROOME, AJ., WALSH, SJ., CARTTER, ML., et al. Hepatitis B vaccine responsiveness in Connecticut public safety personnel. *JAMA*, 1993, vol. 270, p. 2931-2934.
35. CHLÍBEK, R., SMETANA, J., ŠINDELÁŘ, R., et al. Imunogenita vakcín proti virové hepatitidě A a B u osob starších 40 let – vliv rizikových faktorů. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.*, 2007, vol. 56, no. 3, p. 119-128.
36. FISHMAN, DN., AGRAWAL, D., LEDER, K. The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2002, vol. 35, p. 1368-1375.
37. CDC. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR*, 2001, vol. 50(RR-5), p. 1-43.
38. LIAO, SS., LI, RC., LI, H., et al. Long-term efficacy of plasma derived hepatitis B vaccine: a 15-year follow-up study among Chinese children. *Vaccine*, 1999, vol. 17, p. 2661-2666.
39. WATSON, B., WEST, DJ., CHILKATOWSKY, A., et al. Persistence of immunologic memory for 13 years in recipients of recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine*, 2001, vol. 19, p. 3164-3168.
40. DENTINGER, CM., MCMAHON, BJ., FIORE, AE., et al. Anti-HBs persistence and response to a hepatitis B (HB) vaccine boost among Yup'ik Eskimos 23 years after HB vaccination. Poster 1028. Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, San Francisco, California, October 6-9, 2005.
41. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet*, 2000, vol. 355, p. 561-565.
42. KURUGOL, Z., MUTLUBAS, F., OZACAR, T. A two-dose schedule for combined hepatitis A and B vaccination in children aged 6-15 years. *Vaccine*, 2005, vol. 23(22), p. 2876-2880.
43. MURDOCH, DL., GOA, K., FIGGITT, DP. Combined hepatitis A and B vaccines: a review of their immunogenicity and tolerability. *Drugs*, 2003, vol. 63(23), p. 2625-2649.
44. WIELEN, M., DAMME, P., CHLÍBEK, R., et al. Hepatitis A/b vaccination of adult over 40 years old: Comparison of three vaccine regimens and effect of influencing factors. *Vaccine*, 2006, vol. 24, p. 5509-5515.
45. LEROUX-ROELS, G., DEPLA, E., HULSTAERT, F., et al. A candidate vaccine based on the hepatitis C E1 protein: tolerability and immunogenicity in healthy volunteers. *Vaccine*, 2004, vol. 22, p. 3080-3086.
46. FIRBAS, C., JILMA, B., TAUBER, E., et al. Immunogenicity and safety of a novel therapeutic hepatitis C virus (HCV) peptide vaccine: A randomized, placebo controlled trial for dose optimization in 128 healthy subjects. *Vaccine*, 2006, vol. 24, p. 4343-4353.
47. SHRESTHA, MP., SCOTT, RM., JOSHI, DM., et al. Safety and Efficacy of a Recombinant Hepatitis E Vaccine. *NEJM*, 2007, vol. 356, p. 895-903.
48. IWARSON, S., LINDH, M., WIDERSTROM, L. Excellent booster response 4-6 y after a single primary dose of an inactivated hepatitis A vaccine. *Scand J Infect Dis*, 2002, vol. 34, no. 2, p. 110-111.
49. IWARSON, S. Are we giving too many doses of hepatitis A and B vaccines? *Vaccine*, 2002, vol. 20, no. 16, p. 2017-2018.

Doc. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.
Fakulta vojenského zdravotnictví
Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové
Tel.: 973253137, fax: 495510680
e-mail: chlibek@pmfhk.cz

Virové hepatitidy A a B

Původce: RNA Hepatovirus z čeledi *Picornaviridae* (VHA) a DNA virus z čeledi *Hepadnaviridae* (VHB)

Inkubační doba: 14–50 dnů u VHA a 50–150 dnů u VHB

Charakteristika: VHA – Epidemiologicky významné akutní onemocnění s primárním postižením jaterních buněk. Virus se vylučuje stolici, nejmasivněji ke konci inkubační doby. Infekce probíhá často zcela bez projevů jako inaparentní forma (více jak 90 % případů u dětí do 5 let), jindy pouze s chřipkovitým nebo dyspeptickým syndromem. Anikterická forma převažuje nad typickou ikterickou formou. Po prodělané infekci přetrvává celoživotní imunita, onemocnění nepřechází do chronicity a dlouhodobé nosičství se nevyskytuje. **VHB** – klinicky významné onemocnění probíhající pod obrazem akutní nebo chronické hepatitidy (přetrvávání jaterního postižení včetně laboratorních nálezů replikace viru déle jak 6 měsíců). Je možné asymptomatické i symptomatické nosičství. 25–40 % osob s chronickou hepatitidou umírá na cirhózu nebo

hepatocelulární karcinom jater.

Epidemiologie: Ve světě je virová hepatitida A kvůli snadnému fekálně-orálnímu přenosu příčinou řady epidemií. Každoročně je hlášeno víc jak 1,4 milionů nových případů, ale skutečná incidence bude minimálně 10násobně vyšší. Nejpostiženější kontinenty (VHA i VHB) jsou Střední a Jižní Amerika, Afrika, Blízký východ, jižní a jihovýchodní Asie, Oceánie. V těchto regionech se 80 % populace infikuje ve věku do 18 let. V ČR má kumulativní incidence postupný a trvalý pokles. Za posledních 10 let od řádově tisíců případů ročně (2038 případů v r. 1996) na stovky případů ročně (132 případů v roce 2006). Každoročně jsou hlášeny malé epidemie. Celosvětový výskyt více jak 2 miliard případů akutní VHB, z toho 400 milionů jsou pacienti s chronickou VHB. Ročně ve světě zemře 1–2 miliony osob na VHB. V ČR má incidence VHB klesající tendenci, kromě kategorie 15–24letých, kde došlo k vzestupu s maximem v roce 2000, nyní také pokles. V roce 2006 bylo celkově zaznamenáno 307 nových případů (361 v roce 2005).

Registrované očkovací látky: **VHA** – Havrix a kombinovaná očkovací látka Twinrix (proti VHA a VHB) – výrobce GSK, Avaxim – výrobce Sanofi Pasteur, Vaqta – výrobce MSD **VHB** – Engerix B – výrobce GSK, HB-VAX-PRO – výrobce Sanofi Pasteur, Fendrix – výrobce GSK. Existují dětské (0,5 ml) i dospělé verze (1 ml) vakcín

Složení a forma: **VHA** – inaktivovaná celobuněčná vakcína k injekční i. m. nebo výjimečně s. c. aplikaci v podobě opalescentní bělavé suspenze. Aktivní složka je virus hepatitidy A pomnožený na lidských diploidních buňkách. Množství aktivní složky je 1440 EU u dospělé, respektive 720 EU u dětské verze vakcíny Havrix; 720 EU u dospělé a 360 EU u dětské verze kombinované vakcíny Twinrix; 160 AU u vakcíny Avaxim a 50 IU u dospělé, respektive 25 IU u dětské verze vakcíny Vaqta. **VHB** – vakcíny obsahují rekombinantní antigen HBsAg v množství 20 ug u dospělé a 10 ug u dětské verze (Engerix-B), u vakcíny HB-VAX-PRO je to 10 ug/5 ug u dospělé/dětské verze. Vakcína Fendrix obsahuje jiné adjuvans s monofosforyl-lipidem A, množství antigenu je 20 ug.

Indikace a dávkování: **VHA** – prevence virové hepatitidy typu A od 1 roku věku. Základní vakcinace se skládá z aplikace jedné dávky, booster dávka v odstupu 6–18 měsíců od první dávky. Kombinovaná vakcína proti VHA a VHB se aplikuje ve 3 dávkách v intervalu 0–1–6 měsíců. V případě nedodržení aplikačních schémat se postupuje podle principu „každá dávka se počítá“. U vakcíny Havrix se aplikuje dětská verze do 15 let věku včetně, od 16 let se aplikuje dospělá verze. Vakcína Avaxim pouze v jedné verzi je určena pro děti i dospělé. Vakcína Vaqta je určena pro děti od 2 let věku do 17 let – dětská verze, dospělá verze od 18 let. **VHB** – dospělé verze vakcíny Engerix-B a HB-VAX-PRO jsou určeny pro osoby ≥ 16 let, ve 3 dávkách, měsíc 0–1–6, zkrácené schéma měsíc 0–1–2 nebo den 0–7–21. Vakcína Fendrix je určena jen pro osoby s renální insuficiencí ≥ 15 let ve 4 dávkách v měsíci 0–1–2–6. Kombinovaná vakcína Twinrix je v dospělé verzi pro osoby ≥ 16 let ve 3 dávkách v měsíci 0–1–6, zkrácené schéma den 0–7–21. U očkování proti VHA i VHB se předpokládá celoživotní imunita bez nutnosti přeočkování.

Kontraindikace: hypersenzitivita na libovolnou složku, akutní horečnaté onemocnění

Zvláštní upozornění: Nesmí se smíchat s žádnou jinou vakcínou. Očkování nechrání proti infekci jinými viry hepatitidy než typu A nebo B.

Interakce (kombinovatelnost): možnost simultánní aplikace do jiných míst s živými i neživými vakcínami včetně vakcín proti žluté zimnici, břišnímu tyfu, meningokokové meningitidě, rotavirovým průjmům

Nežádoucí účinky: Zarudnutí nebo zduření nebo bolestivost v místě vpichu do 21 % u dětí a do 56 % u dospělých, bolesti hlavy (2–9 % u dětí, do 16 % u dospělých). Horečka, únava, nauzea, bolesti břicha, svalů a ostatní příznaky jsou méně časté.

Imunogenita: 95–100 % očkovaných si vytvoří ochranné protilátky 1 měsíc po očkování (74,4 % u Fendrixu). Účinnost očkování je 94–100 %.

Uchovávání a doba použitelnosti: skladovat při teplotě 2–8 °C po dobu 3 let

Závěr: K očkování proti VHA a VHB jsou k dispozici kvalitní a moderní vakcíny s vysokou imunogenitou a minimální reaktogenitou. Současně probíhá výzkum s rekombinantními vakcínami proti virové hepatitidě typu C a typu E.

Chřipka a možnosti její prevence

MUDr. Jan Kynčl, Ph.D., MUDr. Martina Havlíčková, CSc., RNDr. Marie Otavová

Centrum epidemiologie a mikrobiologie, Státní zdravotní ústav, Praha

Souhrn:

Chřipka je relativně závažná infekce, která jen v České republice každoročně způsobí onemocnění statisíců obyvatel a ve svém důsledku vede ke zbytečným úmrtím. Vzhledem k podobnosti klinických příznaků onemocnění souhrnně označovaných jako akutní respirační infekce bývají jednotlivé respirační infekty často zaměňovány, což vede k podceňování chřipkové infekce i preventivní vakcinace. Přitom chřipka může mít fatální průběh, a to jak přímo (primární chřipková komplikace vyvolaná virem chřipky), tak zejména nepřímo (sekundární nechřipková komplikace plicního i mimoplicního charakteru v návaznosti na proběhlou chřipkovou infekci). V ČR dochází každoročně v průměru k více než 2 000 úmrtím v souvislosti s chřipkou, což představuje cca 2 % všech úmrtí. Nejvyšší výskyt nemocných je zjišťován u školáků a u mladých dospělých, maximum počtu úmrtí je však mezi seniory. Protichřipková vakcinace je přitom dostupná již desítky let a její výhody jsou dobře známy. Vakcinace proti chřipce je nejdůležitějším preventivním opatřením, její účinnost i cost-effectiveness byla opakovaně prokázána. Navzdory těmto zjevným faktům je proočkovanosť v ČR stále nízká.

Klíčová slova: chřipka lidská, chřipkové vakcíny, očkování

Summary:

Influenza is a relatively serious infection causing disease in hundreds of thousands of population every year in the Czech Republic alone, with unnecessary deaths as a possible outcome. Due to similarity of clinical symptoms, diseases commonly referred to as acute respiratory infections are commonly mistaken for one another, which consequently leads to underestimation of influenza infection and preventive vaccination. Influenza can be fatal either directly, due to primary complications caused by influenza virus, or indirectly, through secondary non-influenza pulmonary or non-pulmonary complications following the influenza infection. In the Czech Republic, more than 2,000 influenza-associated deaths per year have been reported on average, accounting for about 2 % of all deaths. The highest rates of influenza cases are reported in school age children and young adults while the peak death rates are found among the elderly. Influenza vaccination has been available for decades and its advantages are well known. It is the most important preventive measure whose efficiency and cost-effectiveness were repeatedly proven. Despite this compelling evidence, the vaccination coverage still remains low in the Czech Republic.

Key words: influenza, human; influenza vaccines; vaccination

Infekce respiračního traktu jsou nejčastějším lidským onemocněním, postihujícím všechny věkové skupiny obyvatelstva (27, 48, 66, 67, 74). Jsou hlavní příčinou pracovní neschopnosti a školní absence. Přestože se v uplynulých desetiletích podařilo dosáhnout velkého pokroku v prevenci i léčbě infekčních nemocí, akutní respirační infekce představují stále velmi závažný zdravotní i ekonomický problém (17, 34, 42). Ve výskytu těchto onemocnění není velký rozdíl mezi vyspělými a rozvojovými zeměmi; v rozvojových zemích je však mnohonásobně více úmrtí (29). Komplikace respiračních infekcí, zejména

pneumonie, mohou dále ohrozit život především u osob oslabených jinou chronickou nemocí či vysokým věkem (31).

Chřipka (influenza) představuje pro své klinické i epidemiologické vlastnosti poměrně specifický syndrom. Je to vysoce nakažlivé virové onemocnění, které nepostihuje jen dýchací ústrojí, ale jedná se de facto o celkové poškození organismu. Již od starověku postihuje lidstvo v epidemiích, někdy dokonce v pandemii (tj. epidemii, která se rozšíří po celém světě). Jenom v průběhu pandemie v letech 1918–1919 onemocněla chřipkou asi jedna čtvrtina světové populace a 20–

50 milionů lidí v souvislosti s chřipkou zemřelo (39, 59, 69). Způsobila tedy větší ztráty na životech než I. světová válka a lze ji srovnávat s epidemiemi moru, cholery nebo pravých neštovic.

Pokud jde o závažnost akutního respiračního onemocnění, není pochyb o tom, že se chřipka výrazně odlišuje od ostatních akutních respiračních infekcí (7, 14, 66, 72). Při onemocnění chřipkou totiž často vznikají komplikace, které dále zhoršují vlastní průběh nemoci. Věkově specifická nemocnost je ovlivněna výskytem protilátek po prodělaném onemocnění v minulosti. Nejvyšší výskyt nemocných je obvykle zjišťován u školáků

a mladých dospělých, maximum počtů úmrtí je mezi seniory (12, 13, 52). Vzhledem k podobnosti projevů respiračních infekcí bývají chřipková a nechřipková onemocnění často zaměňována a chřipka je podceňována (67).

Z historie

Epidemie vysoce nakažlivých onemocnění dýchacích cest, které jsou popisovány už od středověku, měly podle doložených zpráv velmi podobný průběh jako epidemie vyvolané virem chřipky. Od roku 1700 až do roku 1890 proběhlo nejméně 10 pandemií akutních respiračních onemocnění u lidí. Díky séroarcheologickým studiím nyní víme, že epidemie v letech 1889–1890 byla skutečně způsobena virem chřipky – subtypem A (H2N2).

Úplně prvním chřipkovým kmenem, který byl izolován, byl ptačí kmen subtypu H7 A/chicken/Brescia/1902. Vzhledem k současnému znalostem o aviárních kmenech není překvapující, že se jednalo o jeden ze dvou vysoce patogenních subtypů (druhým je subtyp H5). Výše uvedený virus z roku 1902, způsobující tzv. drúbeží mor, byl popsán jako „filtrabilní agens“ a dále zařazen a přesněji určen byl až o řadu let později, kdy tomu odpovídaly diagnostické možnosti.

První pandemií chřipky ve 20. století byla tzv. španělská chřipka (1918–1919). Ničivé následky epidemie nutily vědce nalézt etiologického původce této katastrofy, ale teprve v roce 1931 R. Shope izoloval první virus chřipky, a to z nemocného prasete. O dva roky později během chřipkové epidemie ve Velké Británii se W. Smithovi a jeho spolupracovníkům z Londýna podařilo izolovat první lidský virus chřipky z výtěrů pacientů, kterými infikovali dosud neobvyklý zvířecí druh – fretku. Tento výsledek potvrdila v roce 1936 laboratorní kontaminace na stejném pracovišti; skutečně šlo o virus lidské chřipky. Teprve detekce protilátek proti dříve prodělaným chřipkovým infekcím v sérech různě starých lidí, kteří žili v období před pandemií, poskytla v roce 1983 nepřímý důkaz předcházející cirkulace viru chřipky A (H1N1) v populaci. Částečná nukleotidová sekvence viru „španělské chřipky“ z formálním fixovaného a do paraforminu zalitého vzorku plicní tkáně vojáka, který

zemřel v roce 1918, byla získána až v roce 1997. Taubenberger a jeho spolupracovníci tím prokázali, že etiologickým agens v pandemii 1918–1919 byl virus chřipky A (H1N1) blízce příbuzný viru chřipky prasat (64).

V roce 1940 izoloval T. Francis virus chřipky, který se od prvního viru z roku 1933 lišil a byl označen jako virus chřipky typu B. První virus chřipky dalšího odlišného typu – C prokázal R. M. Taylor v roce 1947. V následujících letech byly izolovány viry chřipky z dalších živočišných druhů. Pro Československo bylo významnou událostí, že se v roce 1956 českým vědcům podařilo izolovat první virus chřipky z koní (68).

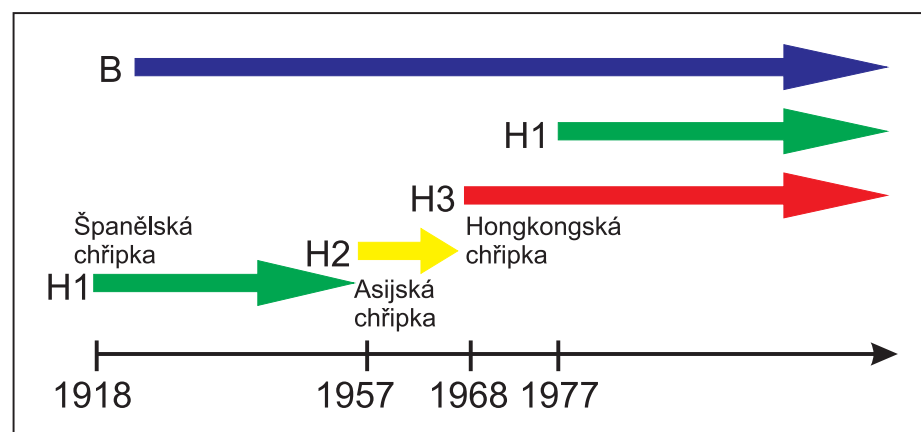
Původce

Chřipkové viry se řadí do čeledi *Orthomyxoviridae*. Rozlišujeme tři odlišné typy viru (A, B a C), které taxonomicky představují tři rody – Influenzavirus A, B a C. Genom viru tvoří jednořetězcová RNA negativní polarity rozdělená do více segmentů (8 u chřipky typu A a B, 7 u typu C). Struktura viru chřipky typu A a B si je velmi podobná. Povrchové glykoproteiny hemagglutinin (H) a neuraminidáza (N) jsou hlavními strukturálními a antigenními složkami virové částice, jsou proměnlivé a podmiňují rozlišení antigenních subtypů a jejich variant u virů chřipky A a B. Virus chřipky typu C má pouze jeden povrchový glykoprotein, který se uplatňuje buď jako hemagglutinin, nebo jako enzym destrukující receptory, který však nemá povahu neuraminidázy, ale esterázy. Virus chřipky typu C nikdy nevyvolává epidemie, způsobuje většinou lehké infekce horních cest dýchacích a spojivek. Podrobnější

informace o virologických vlastnostech původce jsou v případě zájmu čtenáře dostupné v příslušných virologických monografiích, případně článcích s jinou strukturou textu (58).

Chřipka je typem virového onemocnění, jehož nejdůležitějším rysem je stálá evoluce virového původce. Základním genovým rezervoárem virů chřipky typu A jsou divoce žijící stěhovaví vodní ptáci, přirozenými hostiteli jsou kromě člověka prase, kůň, domácí i divoce žijící ptáci a někteří mořští savci (např. tuleni a velryby). Virus typu B byl izolován z člověka a tuleně a virus typu C z člověka a prasete. To tedy znamená, že ani chřipka B a C nejsou výlučně lidskými patogeny, nicméně doposud není známo, že by i tyto typy měly v přírodě zvířecí rezervoár. Všechny 16 hemagglutininů chřipky bylo prokázáno u vodních ptáků, 3 u člověka (H1, H2, H3), 2 u prasat (H1, H3) a 2 u koní (H3, H7). Je třeba doplnit, že celkový počet hemagglutininů i neuraminidáz zřejmě nemusí být definitivní, neboť např. v roce 2005 byla publikována identifikace nového subtypu H16, který byl nalezen u racků ve Švédsku (25). Viry chřipky se replikují u většiny savců včetně člověka v buňkách řasinkového epitelu dýchacího ústrojí a šíří se kapénkovou infekcí. U ptáků se pomnožují přednostně v buňkách střevního traktu a šíří se fekáliemi.

Orthomyxoviry se liší od většiny ostatních virů zejména tím, že mají segmentovaný genom. Tato relativně neobvyklá vlastnost jim poskytuje možnost využívat značného stupně genetické variability. Bodovými mutacemi a následnými změnami sekvence aminokyselin ve vazebném místě (epitopu), na který se vážou protilátky,



Obr. 1 Výskyt chřipkových virů u lidí od roku 1918

dochází k plynule probíhajícím menším antigenním změnám převládajících subtypů virů chřipky typu A. Tyto změny se označují jako antigenní drift, podobné najdeme i u viru typu B. Driftové změny chřipkového viru soustavně pokračují a dochází k reinfekci osob, které již nákazu daným subtypem překonaly. Následkem těchto drobných změn povrchových antigenů v rámci subtypu jsou každoroční menší epidemie.

U lidských virů chřipky typu A bývá v různých intervalech (10–30 let) zaznamenána zásadní změna povrchových antigenů kmenů cirkulujících v populaci, čímž dojde ke vzniku zcela nového subtypu. Takové změny, týkající se buď jen hemaglutininu, nebo i neuraminidázy, se nazývají antigenní shift. Nový subtyp se objevuje náhle a rychle převládne. Šíření infekce má zpravidla pandemický charakter a kromě velkého počtu nemocných je také provázeno výrazným vzestupem úmrtnosti. Výskyt chřipkových virů u lidí od roku 1918 zobrazuje obrázek 1.



Epidemiologie a průběh chřipkového onemocnění

K přenosu onemocnění dochází především kapénkovou infekcí, neboť nemocný člověk vykašlává značné množství infekčního aerosolu. Vzhledem ke schopnostem chřipkového viru přežít řadu hodin na různých plochách (kliky, madla v MHD, telefonní sluchátko apod.) nicméně není bezvýznamný ani přenos touto cestou. Onemocnět chřipkou je možné v kterémkoli věku, většinou bývá nejvíce nemocných mezi školáky a ve skupině mladých dospělých. Inkubační doba je obvykle 1–3 dny. Po prodělaném onemocnění se vyvíjí typově i subtypově specifická imunita. Protilátky tudíž nechrání před onemocněním novou variantou subtypu viru. Rýma, nazofaryngitida, tj. kýchání či kašláni, mechanicky napomáhají šíření i dalších agens včetně bakteriálních, což potvrzuje např. zvýšený výskyt invazivních meningokokových onemocnění během chřipkové epidemie a krátce po ní, kdy se navíc ještě uplatňuje faktor snížené imunity oslabeného organismu po onemocnění chřipkou (35).

Virus chřipky je v době epidemie hlavním

původcem respiračních onemocnění ve všech věkových kategoriích. Mimo chřipkovou epidemii lze virus chřipky ojediněle izolovat při sporadických onemocněních horních dýchacích cest. Každoročně je virem chřipky infikována asi jedna třetina obyvatel. Z tohoto počtu přibližně čtvrtina zjevně onemocní a 1% musí být hospitalizováno, přičemž 8% hospitalizovaných zemře (26). V České republice je každoročně hlášeno několik desítek až stovek úmrtí na chřipku, tj. v přímé souvislosti s chřipkou. K dalším úmrtím pak dochází v důsledku komplikací chřipkového onemocnění a chřipka je uvedena jako vedlejší diagnóza, případně ani není uvedena v úmrtním listě (2).

Studie, která měla za cíl stanovení excesu úmrtí v důsledku chřipky v České republice, vedla ke zjištění, že v období 1982–2000 došlo v důsledku chřipky průměrně ke 2661 úmrtím za rok, což představuje 2,17% všech úmrtí v České republice (38). Při hodnocení vlivu chřipky na úmrtí na nemoci oběhové soustavy došlo průměrně každý rok k 1752 úmrtím, tj. k 2,57% z těchto úmrtí (38).

Není překvapením, že u úmrtí na nemoci oběhové soustavy je prokazován vyšší vliv chřipky ve srovnání se všemi úmrtími. Role řady původců infekčních onemocnění na vznik aterosklerózy je navíc dobře známá již více než století. Je prokázáno, že chřipka (resp. reakce imunitního systému na ni) působí na cévní systém na mnoha místech, především prostřednictvím výrazně zvýšeného počtu prozánětlivých a protrombotických cytokinů, což vede např. k dysfunkci endotelu, zvýšené viskozitě plazmy, tachykardii a uvolnění endogenních katecholaminů. Na základě klinických studií a pokusů se zvířaty někteří autoři naznačují, že virus chřipky může hrát v rozvoji aterosklerózy a jejích komplikací dokonce kauzální roli (40).

V České republice, podobně jako ve většině ostatních zemí, se při evidenci úmrtí z úmrtních listů zaznamenává pouze bezprostřední příčina smrti. Používání této evidence úmrtí tudíž může vést k podcenění úmrtí na infekční nemoci, jako je chřipka, neboť u těchto onemocnění obvykle není bezprostřední příčinou úmrtí virus chřipky, ale až druhotná komplikace (16, 23). Použití statistického modelování ke stanovení excesu úmrtí tudíž poskytuje důležitý náhled do skutečného vlivu infekčních

onemocnění, jako je chřipka.

Termínem „v důsledku chřipky“ se rozumí situace, že člověk onemocněl chřipkou a v návaznosti na toto onemocnění u něho došlo např. k bakteriální pneumonii, metabolickému (diabetickému) rozvratu, zhoršení chronického onemocnění srdce a cév či jinému závažnému onemocnění nebo ke zhoršení dlouhodobého chronického onemocnění, které s odstupem i řady dní vede ke smrti dotyčného. V takovém případě je chřipka tím iniciátorem, který zahájí uvedenou kaskádu vedoucí až k případnému úmrtí. Při tomto pohledu je tudíž možné považovat zmíněné úmrtí za úmrtí v důsledku chřipky, neboť nebylo-li by na počátku onemocnění chřipkou, s velkou pravděpodobností by v dané chvíli nedošlo k následným smrtícím komplikacím. Tento postup výpočtu je v různých modifikacích standardně používán v mnoha zemích po desítky let (3, 10, 18, 22, 63, 72, 73). Závěry výše uváděné studie jsou srovnatelné s výsledky nového modelu zpracovaného americkým Centrem pro kontrolu a prevenci nemocí – roční průměrný počet úmrtí v souvislosti s chřipkou ve výši 2,2% všech úmrtí (72), a v Anglii a Walesu (2,3% ze všech úmrtí) (21).

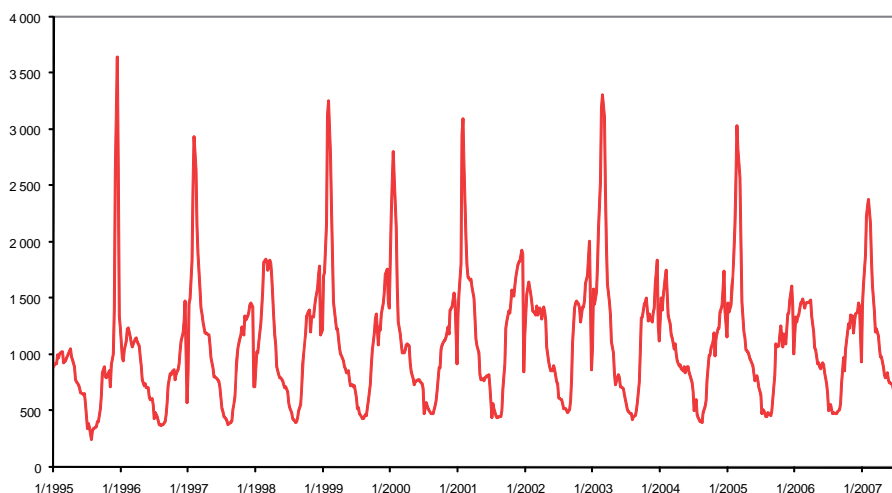
Během sezon, kdy chřipková aktivita v České republice byla nízká (např. 1987/1988 a 1994/1995), byla úmrtnost taktéž nízká. Nejvyšší počty úmrtí během chřipkových epidemií byly spojeny s cirkulací viru chřipky subtypu A (H3N2). Je totiž dobře známo, že virus chřipky A (H3N2) způsobuje závažnější průběh onemocnění (65).

Mnoho lidí stále zaměňuje chřipku s jinými onemocněními dýchacích cest. Považujeme proto za důležité uvést, že **chřipka má obvykle tyto typické příznaky**: onemocnění začne náhle, objeví se horečka přes 39 °C, která bývá provázena zimnicí, bolestí svalů a kloubů a bolestí hlavy. S odstupem několika hodin se přidává suchý dráždivý kašel a pálení v krku. Na rozdíl od mnoha dalších virových onemocnění není u chřipky výrazná rýma. Horečka trvá obvykle 3 dny, pak postupně během dalších 2–3 dnů klesá. Postupně mizí také ostatní příznaky, nejdéle přetrvává kašel. Nápadná únava může trvat i několik týdnů.

U perakutně probíhajících případů

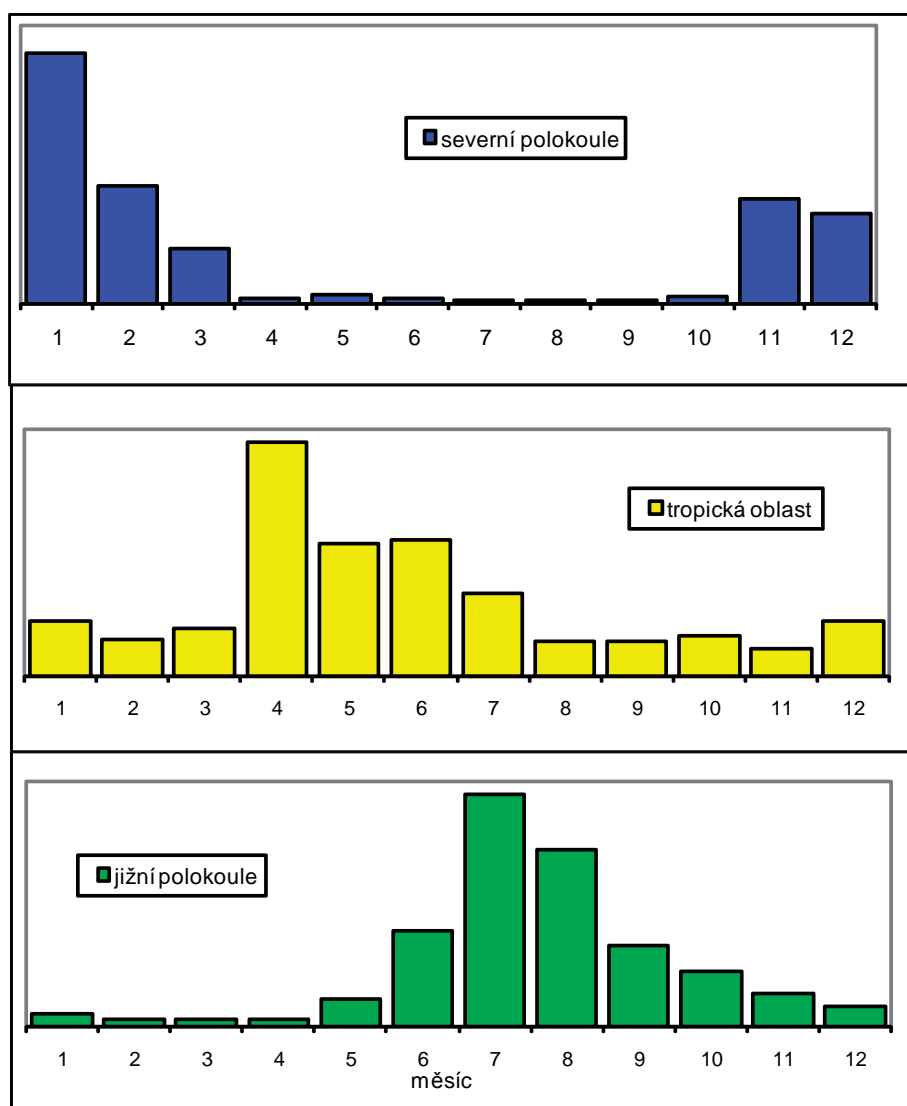
může chřipka končit úmrtím v prvních dnech onemocnění za příznaků těžké intoxikace, a to i u lidí do té doby zcela zdravých. Nekomplikované onemocnění trvá přibližně 1 týden, avšak u značné části případů dochází ke komplikacím, jako je např. otitida, sinusitida a pneumonie. Komplikace chřipky, zejména pneumonie, především ohrožují život osob oslabených jinou chronickou nemocí nebo ve vysokém věku. Komplikace bývají vyvolány zejména bakteriálními agens, v případě pneumonie se často uplatňují *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* nebo *Haemophilus influenzae*. Poslední uvedené agens poprvé izoloval Pfeiffer v roce 1892 ze sputa nemocného chřipkou, což spolu s nezbytností krve pro růst mikrobů určilo i jeho jméno (33).

Graf 1 zobrazuje týdenní nemocnost akutních respiračních infekcí včetně chřipky od roku 1995 do současnosti. Prudké nárůsty nemocnosti jsou vždy způsobeny chřipkou. Z grafu je zřetelně vidět, že chřipková epidemie má sezonní charakter a obecně je vázána na chladné období. V Evropě vzniká obvykle na přelomu kalendářního roku a zpravidla trvá 4–8 týdnů (24). K šíření chřipkového viru v Evropě většinou dochází od západu k východu. Je tomu tak nejen v současnosti (19), ale uvedený jev byl pozorován již ve 20. letech 20. století (62), tedy dávno před zahájením letecké přepravy osob, která má nyní významný vliv na rychlost šíření chřipky na velké vzdálenosti.



Graf 1. Týdenní nemocnost akutních respiračních infekcí včetně chřipky na 100 000 obyvatel, ČR, 1995–2007

Na jižní polokouli probíhá obvykle chřipková epidemie také v průběhu



Obr. 2. Sezonní výskyt chřipky (upraveno podle Beran J., Havlík J.: Chřipka. Klinický obraz, prevence, léčba. 2. rozšířené vydání. Praha: Maxdorf, 2005)

výskytu. Chřipkové viry je možné u lidí izolovat v průběhu celého roku, vyšší výskyt onemocnění však bývá v době monzunů (4, 8, 83). Sezonní výskyt chřipky v jednotlivých zeměpisných šířkách schematicky znázorňuje obr. 2.

Výskyt konkrétního chřipkového viru v jednotlivých zemích severní nebo jižní polokoule bývá většinou podobný – epidemie, které jsou jím způsobeny, mají obvykle obdobný rozsah i časovou souslednost. Tyto společné rysy ve výskytu chřipky v zemích umístěných na protichůdných hemisférách však nebývají pozorovány, což vede ke spekulacím o nepravidelných cestách šíření viru mezi zemskými polokoulemi (80).

zimního období, které je ale v dané oblasti od května do září. V tropické oblasti není přesně ohraničené období

Surveillance chřipky a ostatních respiračních virů, možnosti

virologické diagnostiky

Od roku 1947 se pod vedením Světové zdravotnické organizace začal vytvářet mezinárodní program surveillance chřipky (bdělost či dohled nad chřipkou), který představuje jeden z nejdůležitějších mechanismů kontroly cirkulace tohoto viru v populaci a do nějž je zapojena i Česká republika. Program má dvě stěžejní části – epidemiologickou a virologickou.

Epidemiologická surveillance v České republice je založena na sledování počtu pacientů s akutní respirační infekcí (ARI), případně s infekcí podobnou chřipce (ILI – influenza like infection), a počtu komplikací při respiračním infektu v jednotlivých věkových skupinách v rámci reprezentativního vzorku populace. Hlášení se provádí v týdenních intervalech prostřednictvím speciální internetové sítě do Státního zdravotního ústavu v Praze, kde jsou data analyzována a jejich výstupem je vyjádření celkové nemocnosti pomocí relativního čísla (tj. počet nemocných s ARI/ILI na 100 000 obyvatel) v jednotlivých okresech, krajích i v rámci celé ČR. Z dynamiky hodnot celkové a věkově specifické nemocnosti lze se značnou přesností usoudit na nástup a epidemické šíření nejen chřipky, ale i jiných respiračních virů.

Právě na laboratorní diagnostiku a včasnou identifikaci původce ARI/ILI je zaměřen program virologické surveillance. Zahrnuje v sobě pravidelné vyšetřování nazofaryngeálních sekretů nebo párových sér od pacientů s ARI/ILI nejen se zřetelem na průkaz viru chřipky, ale i dalších významných virových respiračních patogenů, které se na tomto onemocnění podílejí (respirační syncytiální virus, adenoviry, viry parainfluenzy, herpetické viry, enteroviry). Paleta původců těchto infekcí je však daleko širší. Četnými zástupci jsou např. také rhinoviry, koronaviry a lidský metapneumovirus.

Laboratorní diagnostika chřipky a dalších respiračních virových patogenů je důležitým nástrojem kontroly této infekce. Tyto metody slouží k detekci virového antigenu, nukleové kyseliny viru, buněk infikovaných virem či virových partikulí v odebraném klinickém materiálu (nazofaryngeální výtěr, výplach z nosu, nazofaryngeální aspirát, endotracheální a bronchoalveolární

laváž, u pitevních materiálů část trachey s bifurkací bronchů nebo plicní tkáň z okraje pneumonického ložiska, event. mozkomíšni mok, mozková tkáň, stolice, konjunktivální stěr u atypických forem infekce a především při diagnostice subtypu A/H5 a A/H7). Alternativní cestou diagnostiky je stanovení hladiny protilátek proti konkrétnímu infekčnímu agens v akutním a rekonvalescentním séru pacienta.

Diagnostické metody lze dělit podle různých kritérií. Základním hlediskem zůstává, zda chceme prokazovat virus jako takový či protilátky po prodělané infekci. Z praktického hlediska se rovněž osvědčilo rozdělení podle časové náročnosti prováděného testu, velmi často se však různé postupy kombinují.

Z hlediska trvání testu můžeme v diagnostice chřipky použít metody

1. retrospektivní – výsledek během 4–15 dní

a) izolace viru v buněčné kultuře nebo v kuřecím embryu

b) sérologické metody – test inhibice hemaglutinace, komplement – fixační reakce, virus neutralizační test

2. rychlé (přímo v klinickém materiálu nebo během první pasáže v buněčných kulturách) – výsledek během 4–72 hodin

a) enzymová imunoanalýza, imunofluorescence, imunoperoxidázový test

b) polymerázová řetězová reakce

c) elektronová mikroskopie

3. expresní, tzv. near patient tests (přímo v klinickém materiálu) – výsledek do 30 minut

Epidemiologické údaje spolu s laboratorními nálezy pak tvoří velmi citlivý monitorovací systém, jehož pomocí můžeme usuzovat na epidemický i neepidemický výskyt viru nejvíce sledovaného – chřipky, ale zároveň máme informace o cirkulaci dalších virových respiračních agens. Tento monitoring, jenž v ČR probíhá v podstatě po celý rok, umožňuje mimo jiné včas provádět protiepidemická a další opatření.

Údaje shromážděné a analyzované v republice jsou následně poskytovány do databáze Světové zdravotnické organizace (sít' FluNet) a zároveň do

databáze evropské zvané EISS (European Influenza Surveillance Scheme). Obě tyto sítě sledují a analyzují výskyt chřipky v mezinárodním měřítku. Národní surveillance programy pak tvoří základní pilíře pandemického plánování.



Možnosti prevence chřipky

Vakcinace

Očkování proti chřipce je nejdůležitější metoda prevence chřipky a jejich závažných komplikací. Každoroční očkování proti chřipce je doporučeno osobám, u kterých je žádoucí snížit pravděpodobnost chřipkové infekce. U těchto osob je totiž zvýšené riziko vzniku komplikací po onemocnění chřipkou. Očkování vede ve všech věkových skupinách k výraznému snížení výskytu onemocnění chřipkou a ke snížení návštěv lékaře. Dále snižuje potřebu hospitalizace a možnost úmrtí ve skupině rizikových osob, výskyt zánětu středního ucha u dětí a pracovní neschopnost u dospělých.

1. Inaktivovaná chřipková vakcína parenterální – poprvé licencovaná v USA v roce 1945 – má ve svém použití dlouhodobou, více jak půl století dlouhou tradici. Humánní inaktivovaná očkovací látka proti chřipce připravená kultivací viru na vejcích se tedy používá již více než 60 let. První připravovaná forma byla samozřejmě vakcína celovirionová, byla velmi málo koncentrovaná, relativně málo účinná a poměrně reaktogenní (obsahovala značné množství vaječných proteinů a endotoxinu). Rozvoj nových technologií v polovině 60. let (štěpení viru éterem, dále sodium deoxycholátem, objev zonálního odstředování) postupně rozšířilo možnosti přípravy vysoce koncentrované a zároveň purifikované celovirionové, štěpené a následně i subjednotkové vakcíny, což úhrnně vedlo ke zvýšení ochranného efektu a výraznému snížení nežádoucích účinků. Každá vakcína obsahuje standardně 15 µg hemaglutininu tří zástupců vakcinálních kmenů (H1N1, H3N2 a B), které každoročně stanovuje Světová zdravotnická organizace a pro výrobce jsou závazné. Pokud jde o tvorbu protilátek po očkování, mezi celovirovou, štěpenou a subjednotkovou vakcínou není významný rozdíl (5).

Celovirionová vakcína není v současné době v ČR používána. Štěpené vakcíny

zastupují přípravky Fluarix, Begrivac a Vaxigrip, subjednotkové vakcíny reprezentuje Influvac. Zvýšení efektivity může být dosaženo pomocí vhodného adjuvans. V současné době je v této skupině vakcín přípravek Fluad – subjednotková vakcína s adjuvans MF59 – určená především pro očkování seniorů.

V ČR je recentně registrována virosomální subjednotková vakcína Inflflexal V. Tato vakcína rozšiřuje řady subjednotkových vakcín a využívá systém IRIV (imunostimulační rekonstituovaný influenza virosom), který představuje efektivní systém vpravení virového antigenu do organismu. Virosom je v podstatě sférický měchýřek o průměru cca 150 nm tvořený převážně fosfolipidy a fosfatidylcholinem, což jsou látky biologicky plně odbouratelné. Představují až 70% z celé virosomové částice, zbylých 30% zůstává na inkorporované obalové antigeny hemagglutinin a neuraminidázu. Virosomovou vakcínu lze kvalifikovat jako vakcínu adjuvantní, která je velmi dobře tolerována i zároveň je dostatečně imunogenní (43).

V prevenci chřipky patří inaktivovaná chřipková vakcína aplikovaná parenterálně jednoznačně k nejpoužívanějším. Stimuluje především produkci sérových IgG, subtypově vysoce specifických, proto je ochranný efekt podmíněn co nejpřesnějším výběrem kmene (kmenů) vzhledem k cirkulujícím variantám. Snášenlivost je výborná, indikační omezení minimální (představuje především alergie na vaječnou bílkovinu). Tyto vakcíny jsou vhodné prakticky pro celé věkové spektrum očkovaných.

2. Živá atenuovaná vakcína má svou tradici především v Rusku a v USA, kde je též od roku 2003 licencována intranazálně podávaná vakcína FluMist (firmy MedImmune). Tento typ vakcíny představuje reassortanta viru, která obsahuje geny pro hemagglutinin a neuraminidázu z aktuálně cirkulujícího typu (subtypu) a ostatních 6 genů náleží k tzv. *ca-master viru*. Tento virus je připraven dlouhodobým pasážováním při teplotě 25 °C. Očkování živou atenuovanou vakcínou de facto simuluje přirozenou infekci a stimuluje nejen tvorbu sérových IgG protilátek, ale i slizničních IgA a především cytotoxických T lymfocytů, které reagují-li se specifickými epitopy především vnitřních proteinů (nukleoprotein, matrix protein),

mohou do určité míry zprostředkovat heterosubtypovou imunitu. V USA je tato vakcína určena pro věkovou kategorii 5–49 let s výjimkou těhotných žen. Hlavním důvodem tohoto preskripčního omezení jsou možné nežádoucí účinky – rýma, bolesti v krku a febrilie. Tím jsou ale z indikačního spektra vyjmuty právě ty věkové skupiny, u nichž je očkování nejvíce žádoucí – především senioři (71). Vzhledem k obavám z možné cirkulace chřipkového viru po podání živé očkovací látky, by tato očkovací látka neměla být podána rodinným příslušníkům a zdravotníkům, kteří pečují o osoby v těžké imunopresi (7).

3. Inaktivovaná vakcína non-parenterální vychází právě z předpokladu, že vytvoření humorální i slizniční imunity bez nutnosti použít živý kmen by eliminovalo nežádoucí účinky živé atenuované vakcíny, a tedy rozšířilo věkové spektrum očkovaných.

Intranazální (slizniční) aplikace štěpené vakcíny vede k tvorbě lokálních IgA protilátek schopných zamezit replikaci viru. Slizniční aplikace celovirionové, formalínem inaktivované vakcíny použitá na myším modelu vedla k indukci širokého spektra protilátek podporujících výrazně heterosubtypovou imunitu. Nadějnou cestou je zde zesílení účinku pomocí vhodného, klinicky bezpečného adjuvans (32, 70, 71, 85).

Epidermální vakcinace (epidermal immunization vaccine) užívá specifický systém (Powder Ject ND5.2), pomocí kterého lze efektivně vpravit trivalentní vakcínu do epidermis, především pak k antigen prezentujícím Langerhansenovým buňkám. Navozuje solidní titry humorálních protilátek a na rozdíl od aplikace intramuskulární podporuje i tvorbu protilátek slizničních.

4. Vektorové vakcíny (rekombinantní) patří do skupiny vakcín živých. Do růstově defektního, ale živého vektoru (např. adenoviru) je vpraven gen pro hemagglutinin (AdCMN-PR8.Ha) či jiný antigen vyvolávající tvorbu protektivních protilátek. Aplikace této vakcíny je možná cestou slizniční i epikutánní (79). Při očkování dobrovolníků byly obě aplikační formy dobře tolerovány, humorální protilátková odpověď byla výraznější po aplikaci slizniční. Do této skupiny vakcín se řadí i vakcína proti M2 proteinu, kterou vzhledem k jejímu významu uvádíme jako

samostatný bod.

5. Univerzální vakcína proti M2 proteinu. Extracelulární doména membránového M2 proteinu je vysoce konzervativní. Stimulace tímto antigenem navozuje širokou protilátkovou odpověď napříč různými subtypy, což je především z hlediska pandemické připravenosti velmi významné. Výsledky z modelu na myších jsou nadějně, avšak nelze zatím posoudit ochranný efekt u člověka (71).

6. DNA vakcíny jsou plazmidy, které obsahují gen, jenž může být po očkování touto cirkulární DNA exprimován v savcích buňkách in vivo. Endogenní exprese daného genu vede k tvorbě příslušného antigenu, který pak vyvolá imunitu humorální, buněčnou a v ideálním případě i slizniční. Jedná se tedy o vakcíny, které mohou navozovat imunitu podobnou imunitě přirozeně získané, tedy dlouhodobou či s rozšířenou křížově specifickou protektivitou. Nepřehlédnutelnou výhodou je dostupnost přípravy plazmidové DNA a rovněž minimální dávka vedoucí k protektivním účinkům (44, 71, 77).

V Evropě (s výjimkou Ruska) se nicméně rutinně používá pouze neživá očkovací látka. K očkování je v současnosti používána především inaktivovaná očkovací látka obsahující purifikované části usmrceného viru chřipky (štěpené vakcíny), resp. jeho povrchové antigeny (subjednotkové vakcíny). Protichřipková vakcína je trivalentní (tříložková) – obsahuje části tří nejčastěji se vyskytujících chřipkových virů, tj. hemagglutinin typu A (H3N2), hemagglutinin typu A (H1N1) a hemagglutinin typu B. Antigenní složení chřipkových vakcín je každoročně upravováno podle doporučení Světové zdravotnické organizace. Účinnost vakcíny totiž závisí na antigenní podobnosti kmene viru ve vakcíně s aktuálně cirkulujícími viry. Změna antigenicity nemusí zabránit vzniku onemocnění, ale snižuje závažnost infekce a zmenší procento komplikací a úmrtí. Očkuje se každý rok před sezonou, tj. nejlépe od září do listopadu. Lze očkovat i později, ale je nutné upozornit na fakt, že imunita se vyvine přibližně za 2 týdny po vakcinaci.

Vakcinace se zvláště doporučuje osobám s chronickým onemocněním, u nichž onemocnění chřipkou obvykle vede ke zhoršení jejich základního

onemocnění. Patří sem zejména:

- onemocnění a poruchy funkce průdušek a plic (tj. včetně poruch respiračních funkcí po poranění mozku, míchy, v důsledku křečových stavů nebo dalších neurologických či svalových poruch),
- srdeční onemocnění,
- chronické onemocnění ledvin,
- diabetes mellitus, cystická fibróza,
- poruchy imunity a krvetvorby,
- pacienti, kteří jsou léčeni imunosupresivy, cytostatiky a zářením,
- děti a mladiství (od 6 měsíců do 18 let), kteří jsou léčeni přípravky s kyselinou acetylsalicylovou, protože mohou být ohroženi po infekci chřipkou Reyeovým syndromem.

Vakcinace se dále doporučuje:

- osobám starším 65 let, které nepatří k výše uvedeným rizikovým skupinám,
- osobám vystaveným zvýšenému riziku infekce v zaměstnání, např. pracovníci ve zdravotnictví,
- osobám, které mohou chřipku přenést na rizikové skupiny.

Vakcinace proti chřipce se nedoporučuje osobám přecitlivělým na vaječný albumin (vakcína se připravuje kultivací na slepičích vejcích) nebo na jiné složky vakcíny, ani osobám, které v minulosti měly alergickou reakci na očkování proti chřipce. U nových vakcín připravovaných pomocí buněčných kultur (MDCK buňky nebo Vero buňky) (37, 60) riziko takové alergické reakce odpadne, nicméně tyto očkovací látky zatím nejsou v běžném používání. Očkování je dále třeba odložit u osob, které mají akutní horečnaté onemocnění.

Pokud jde o nežádoucí účinky, lze uvést, že všechny preparáty jsou všeobecně dobře snášeny, výrobci udávají případné následující místní komplikace: zčervenání, otok, bolest (vzácně zvětšení lymfatických uzlin v blízkosti místa injekce). Tyto příznaky mají obvykle přechodný charakter a většinou během dvou dnů samovolně vymizí. Mezi celkové komplikace patří únava, bolesti hlavy, svalů či kloubů, pocení, třes, zvýšená teplota nebo gastrointestinální symptomy (vzácně neuralgie, parestezie, křeče, přechodná trombocytopenie, někdy spojená s krvácením a tvorbou hematomů; velmi vzácně zánětlivé reakce mozku, míchy a periferních nervů, anafylaktický šok, vaskulitis).

Skupiny osob, pro něž je očkování proti chřipce doporučeno, se v jednotlivých zemích mírně odlišují (1, 76, 78). V Evropě však obvykle platí výše uvedený seznam s případnými mírnými úpravami. V řadě zemí včetně České republiky je pro určité „rizikové skupiny“ osob očkování poskytováno za výhodnější cenu nebo dokonce bezplatně. Tyto úpravy se však často mění.

Strategie očkování proti chřipce je v USA poněkud odlišná od doporučení používaných v jednotlivých evropských zemích. Americká doporučení zahrnují nejen cílové skupiny v Evropě obvyklé, ale též i některé další skupiny obyvatel, které americké Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) považuje za rizikové z hlediska onemocnění chřipkou. V USA se již několik let očkování doporučuje zdravým dospělým od 50 let věku. Nově je očkování doporučováno všem dětem ve věku 6–59 měsíců (tj. do dovršení 5 let) a osobám v úzkém kontaktu s nimi (7). CDC očkování doporučuje také ženám, které budou těhotné v průběhu chřipkové sezony (v ostatních státech světa obvykle nepatří mezi rizikovou skupinu). Za užitečné lze jistě považovat doporučení, aby byli očkováni rodinní příslušníci vysoce rizikových osob, kteří by je bez očkování mohli nakazit. Toto doporučení platí kromě USA již i v některých dalších zemích včetně evropských (78).

Očkování zdravotníků proti chřipce by mělo být samozřejmostí. Od roku 2007 je v USA poskytování očkovací látky zdravotníkům zaměstnavatelem dokonce součástí akreditačního procesu zdravotnických zařízení (7). S tímto postupem lze samozřejmě souhlasit, neboť snižuje možnost nozokomiální nákazy chřipkou, a je tedy součástí programů na zvýšení bezpečnosti pacientů.

Účinnost očkování závisí, kromě podobnosti aktuálně cirkulujícího chřipkového viru s virem obsaženým ve vakcíně, zejména na věku a imunitním stavu očkováného. Většina očkováných dětí a mladých dospělých si po očkování vytvoří vysoké titry protilátek, které zabrání onemocnění vyvolanému podobným chřipkovým kmenem (1, 50, 51). U zdravých dospělých do 65 let správně zvolené očkování zabrání onemocnění v 70–90% (6, 9, 15, 54, 56, 84).

U osob nad 65 let a osob s chronickými nemocemi může očkování vyvolat nižší tvorbu protilátek než u zdravých mladých dospělých, a tím mohou zůstat vnímavé na chřipkové onemocnění. Přestože účinnost očkování u těchto osob je maximálně 60% (obvykle však jen 30–40%), očkování snižuje potřebu hospitalizace pro pneumonii a chřipku o 30–70% a riziko úmrtí dokonce o 80% (30, 47, 57).

Přestože se hladina proočkovanosti především v posledních deseti letech celosvětově zvyšuje, stále jsou ještě velké možnosti na její další zvýšení. V sezoně 2003/04 bylo na celém světě distribuováno přes 290 milionů dávek trivalentní vakcíny (20), v sezoně 2005/06 necelých 330 milionů dávek (D. Fedson, ústní sdělení, 2007). Používání vakcíny v jednotlivých zemích je značně odlišné. I v Evropě jsou v jednotlivých zemích velké rozdíly v množství distribuovaných látek proti chřipce. Cílené kampaně v mnoha zemích vedly k dalšímu zvýšení počtu podaných očkovacích dávek, značné rozdíly však stále přetrvávají. Zatímco západoevropské státy měly v roce 2005 proočkovanost 12–26% (v rizikových skupinách okolo 70%), USA a Kanada 28 a 35% populace, Česká republika v posledních letech dosáhla 7% (D. Fedson, ústní sdělení, 2007).

V České republice jsou registrovány následující inaktivované trivalentní očkovací látky proti chřipce:

Split (štěpené) vakcíny:
BEGRIVAC (Novartis)
FLUARIX (GlaxoSmithKline)
VAXIGRIP (Sanofi Pasteur)

Subjednotkové vakcíny:
FLUAD – adjuvantní (Novartis)
INFLEXALV – virosomová (Berna Biotech)
INFLUVAC (Solvay Pharmaceuticals)

Uvedený přehled registrovaných vakcín pochopitelně nezaručuje, že se všechny uvedené očkovací látky v aktuální sezoně dovážejí do ČR.

Rozsah bezplatně poskytovaného očkování určuje Vyhláška Ministerstva zdravotnictví ČR č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem, ve znění pozdějších předpisů:

§6 – Pravidelné očkování proti chřipce

a pneumokokovým nákazám

(1) „Očkování proti chřipce se provede každý rok u fyzických osob umístěných v léčebnách pro dlouhodobě nemocné a v domovech pro seniory. Očkování proti chřipce se dále provede u fyzických osob umístěných v domovech pro osoby se zdravotním postižením nebo v domovech se zvláštním režimem, pokud tyto fyzické osoby trpí chronickým nespecifickým onemocněním dýchacích cest, chronickým onemocněním srdce, cév nebo ledvin nebo diabetem léčeným inzulinem.“

(2) „U fyzických osob uvedených v odstavci 1 se provede též očkování proti pneumokokovým nákazám polysacharidovou očkovací látkou a dále se postupuje podle souhrnu údajů o přípravku.“

§12 – Zvláštní očkování proti chřipce

„Očkování se provede u fyzických osob pracujících na pracovištích s vyšším rizikem vzniku chřipky, tj. v léčebnách dlouhodobě nemocných, domech s pečovatelskou službou, domovech pro seniory, domovech pro osoby se zdravotním postižením a domovech se zvláštním režimem.“

Očkování proti chřipce u seniorů a dalších rizikových skupin je možné též realizovat z prostředků veřejného zdravotního pojištění (se spoluúčastí pacienta) podle Vyhlášky Ministerstva zdravotnictví ČR č. 63/2007 Sb., o úhradách léčiv a potravin pro zvláštní lékařské účely, ve znění pozdějších předpisů.

Vakcína je indikována u pacientů nad 65 let věku a u pacientů po splenektomii, po transplantaci krvetvorných buněk a u pacientů, kteří trpí závažným chronickým farmakologicky řešeným onemocněním srdce, dýchacích cest, ledvin nebo diabetem, a to pokud nejsou očkováni proti chřipce v rámci pravidelného či zvláštního očkování podle vyhlášky Ministerstva zdravotnictví č. 537/2006 Sb.

Snahy o zvýšení proočkování proti chřipce byly v některých zemích prováděny masivními kampaněmi. Očkování bylo a je doporučováno ze strany orgánů ochrany veřejného zdraví, zdravotních pojišťoven i zaměstnavatelů. Vysoká proočkování rizikových skupin populace je v mnoha zemích již několik let skutečností (36, 78). U chřipky je neustále potřeba aktivního

přístupu zdravotních orgánů k propagaci očkování, neboť je třeba stále vysvětlovat závažnost onemocnění a z toho plynoucí význam očkování, především pro seniory. Ve Velké Británii je očkování proti chřipce u starších a rizikových osob aktivně doporučováno od roku 2000, přičemž je k tomu využíváno celé řady způsobů (televize, noviny, letáky, informace v lékárnách, v autobusech a na webu). Mezi jednotlivými zeměmi jsou však i nadále výrazné rozdíly – jak v množství distribuovaných očkovacích látek, tak v rychlosti zvýšení proočkování. V některých zemích, v nichž je úroveň proočkování vysoká, se v posledních letech chřipková onemocnění vyskytovala v menší míře (28), avšak na vyvození nějakých závěrů je zatím příliš brzy.

Diskutovat o otázce účinnosti a efektivity protichřipkové vakcinace není nutné, neboť je snad již zcela zřejmé, její účinnost i cost-effectiveness byla opakovaně prokázána (41, 53, 55, 57, 75, 78, 81). V poslední době se diskuze spíše věnují otázce „cost-saving“ či „cost-effectiveness“ očkování konkrétních skupin populace a zde jednoznačný názor zatím nepanuje. Mezi další diskutabilní oblasti patří volba rizikových, případně vysoce rizikových skupin populace, pro které by očkování mělo být přednostně doporučováno. V tomto směru se doporučení jednotlivých zemí mnohdy značně odlišují (7, 78).

Jak již bylo uvedeno, americké CDC doporučuje očkování proti chřipce ženám, které budou těhotné v průběhu chřipkové sezony. V ČR i v některých dalších evropských zemích se k očkování těhotných zaujímá spíše konzervativní přístup, nicméně přinejmenším u žen s rizikovými faktory by očkování inaktivovanou parenterální vakcínou mělo být doporučováno a ženy s aktivním zájmem o očkování proti chřipce by od tohoto úmyslu neměly být zrazovány, neboť se jedná o neživou očkovací látku.

Americké CDC dále zdůrazňuje, že u dětí ve věku 6 měsíců – 8 let, které v minulosti nebyly očkovány proti chřipce (tj. při prvním očkování v životě), je třeba podat 2 dávky vakcíny. Podle schválených souhrnů údajů o přípravcích, které je nutné respektovat, je v ČR u dosud neočkovaných dětí také doporučeno podání dvou dávek vakcíny proti chřipce, ale pojem „dítě“ není v SPC z hlediska

věku blíže specifikován.

Antivirotika

Aby byl přehled úplný, je třeba zmínit existenci antivirotik (virostatik). Jejich použití je profylaktické i terapeutické, doporučuje se zejména u vysoce rizikových pacientů (nejvyšší význam mají např. u osob po transplantacích). Blokují množení viru ve sliznici dýchacích cest, a tak snižují intenzitu chřipkových příznaků a zkracují dobu trvání onemocnění.

Antivirotika starší generace – inhibitory proteinu M2 (amantadin a rimantadin) se používají přibližně již od 80. let 20. století. Tato antivirotika jsou levná, ale mají řadu omezení (účinkují jen u chřipky typu A, často u nich dochází ke vzniku rezistentních kmenů) a nežádoucích účinků (jsou to léky používané primárně jako antiparkinsonika). Jejich použití se navíc s výjimkou USA a zemí bývalého Sovětského svazu významně neujalo.

Na přelomu století se objevila nová antivirotika – blokátory neuraminidázy (zanamivir a oseltamivir) (11, 46, 49, 61). Účinkují u chřipky typu A i B, jsou prakticky bez vedlejších účinků a neovlivňují izoenzymy cytochromu P 450. Vznik rezistentních kmenů je maximálně v řádu jednotek procent. Nová antivirotika se v současnosti pravděpodobně nejvíce používají v Japonsku. V USA a v západoevropských zemích existují doporučení pro jejich používání (7, 76), v ČR se mimo jiné vzhledem k vysoké ceně používají minimálně. Z prostředků zdravotního pojištění jsou hrazeny čtyřem definovaným vysoce rizikovým skupinám pacientů; detaily viz vyhláška Ministerstva zdravotnictví ČR č. 63/2007 Sb., o úhradách léčiv a potravin pro zvláštní lékařské účely, ve znění pozdějších předpisů.

Lze uzavřít, že i při existenci antivirotik zůstává očkování nadále nejdůležitější metodou prevence chřipky a jejích případných závažných komplikací. Antivirotika jsou důležitým doplňkem prevence a léčby chřipky v období epidemie a především pak pandemie (45, 82).

Protiepidemická opatření

Dále je nutné zmínit klasická protiepidemická opatření, jejichž

uplatňování spadá do prevence chřipky. Jedná se např. o dezinfekci povrchů v předškolních a školních zařízeních a také ve zdravotnických či sociálních zařízeních, čímž se snižuje možnost šíření onemocnění prostřednictvím kontaminace sekrety nemocného. Výchova o základní osobní hygieně, častém mytí rukou a zejména o nevhodnosti nechráněného kašláni a kýchání by měla být samozřejmostí (34). V Japonsku se ve větší míře využívá možnosti nosit roušku, čehož může využít nemocný i zdravý člověk. Nošení roušek lze doporučit také především zdravotníkům. Ve veřejných prostorách někdy používané germicidní zářiče mají nicméně značně omezenou účinnost, neboť první nově přichodící nemocný člověk uzavřené prostředí opět rychle kontaminuje; navíc jejich účinnost se snižuje se vzdáleností od zářiče.

Významnou roli v prevenci šíření chřipky hraje chování nemocného, který by měl onemocnětí „vyležet“ doma v posteli místo toho, aby dále šířil infekci při docházení do zaměstnání. Zejména v nemocnicích by se mělo dodržovat pravidlo izolování pacientů s identickým onemocněním na stejném pokoji, resp. nepřijímat na pokoj, kde je pacient s chřipkou, jiného pacienta bez tohoto onemocnění. Je však pochopitelné, že zejména v období chřipkových epidemií může být v nemocnicích nedostatek lůžek a uvedené pravidlo se z tohoto důvodu obtížně dodržuje.

Mezi značně diskutované téma patří zákaz návštěv v nemocnicích v době chřipkové epidemie. Zákazem návštěv v nemocnicích se eliminuje možnost nákazy pacientů od příbuzných, což u lidí se sníženou imunitou přinejmenším dílčí preventivní význam má. Negativní vliv na toto opatření má bohužel fakt, že někteří nemocní zdravotníci pracovníci nerespektují výše uvedená doporučení a šíří infekci mezi pacienty. Očkování zdravotníků proti chřipce je využíváno velmi málo, a tak by tuto nepříznivou situaci možná mohl změnit jediné zájem zaměstnavatele, aby jeho zaměstnanci byli proti chřipce očkováni.

Poděkování

Autoři děkují RNDr. Heleně Jiřincové z NRL pro chřipku CEM SZÚ za užitečnou

diskuzi a cenné připomínky k textu rukopisu.

Literatura

1. AHMED, F., SINGLETON, JA., FRANKS, AL. Influenza vaccination for healthy young adults. *N Engl J Med* 2001; 345(21):1543-1547.
2. ALLING, DW., BLACKWELDER, WC., STUART-HARRIS, CH. A study of excess mortality during influenza epidemics in the United States, 1968-1976. *Am J Epidemiol* 1981; 113:30-43.
3. ASSAAD, F., COCKBURN, WC., SUNDARESBAB, TK. Use of excess mortality from respiratory diseases in the study of influenza. *Bull WHO* 1973; 49:219-233.
4. BERAN, J., HAVLÍK, J. Chřipka. Klinický obraz, prevence, léčba. 2. rozšířené vydání. Praha: Maxdorf, 2005: 1-175.
5. BEYER, WEP., PALACHE, AM., OSTERHAUS, ADME. Comparison of serology and reactivity between influenza subunit vaccines and whole virus or split vaccines: a review and meta-analysis of literature. *Clin Drug Invest* 1998; 15(1):1-12.
6. BRIDGES, CB., THOMPSON, WW., MELTZER, MI., et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284(13):1655-1663.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR* 2007; 56(Early Release):1-54.
8. CHEW, FT., DORAISINGHAM, S., LING, AE., et al. Seasonal trends of viral respiratory tract infections in the tropics. *Epidemiol Infect* 1998; 121:121-128.
9. CHLÍBEK, R., BERAN, J., ŠPLÍNO, M. Efektivita očkování proti chřipce u zdravých dospělých osob - čtyřnásobný pokles nemocnosti na chřipku během jedné chřipkové sezóny. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2002; 51(2):47-51.
10. CLIFFORD, RE., SMITH, JWG., TILLET, HE., et al. Excess mortality associated with influenza in England and Wales. *Int J Epidemiol* 1977; 6(2):115-128.
11. COOPER, NJ., SUTTON, AJ., ABRAMS, KR., et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2003; 326(7401):1235.
12. COUCH, RB. Influenza: prospects for control. *Ann Intern Med* 2000; 133(12):992-998.
13. COX, NJ., SUBBARAO, K. Global epidemiology of influenza: past and present. *Annu Rev Med* 2000; 51:407-421.
14. CRAM, P., BLITZ, SG., MONTA, A., et al. Influenza. Cost of illness and considerations in the economic evaluation of new and emerging therapies. *Pharmacoeconomics* 2001; 19(3):223-230.
15. DEMICHELI, V., JEFFERSON, T., RIVETTI, D., et al. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine* 2000; 18:957-1030.
16. DONALDSON, GC., KEATINGE, WR. Excess winter mor-

ality: influenza or cold stress? *Observational study. BMJ* 2002; 324:89-90.

17. DOUGLAS, RM. Respiratory tract infections as a public health challenge. *Clin Infect Dis* 1999; 28(2):192-194.
18. EICKHOFF, TC., SHERMAN, IL., SERFLING, RE. Observations on excess mortality associated with epidemic influenza. *JAMA* 1961; 176(9):776-782.
19. European Influenza Surveillance Scheme. Annual report: 2003-2004 influenza season. Utrecht, the Netherlands: NIVEL, 2005: 1-52.
20. FEDSON, DS. Preparing for pandemic vaccination: an international policy agenda for vaccine development. *J Public Health Policy* 2005; 26(1):4-29.
21. FLEMING, DM. The contribution of influenza to combined acute respiratory infections, hospital admissions, and deaths in winter. *Commun Dis Public Health* 2000; 3(1):32-38.
22. FLEMING, DM., CROSS, KW., CROMBIE, DL., et al. Respiratory illness and mortality in England and Wales: A study of the relationships between weekly data for the incidence of respiratory disease presenting to general practitioners, and registered deaths. *Eur J Epidemiol* 1993; 9(6):571-576.
23. FLEMING, DM., CROSS, KW., WATSON, JM., et al. Excess winter mortality. Method of calculating mortality attributed to influenza is disputed. *BMJ* 2002; 324:1337.
24. FLEMING, DM., ZAMBON, MC., BARTELDIS, AIM., et al. The duration and magnitude of influenza epidemics: a study of surveillance data from sentinel general practices in England, Wales and the Netherlands. *Eur J Epidemiol* 1999; 15:467-473.
25. FOUCHIER, RAM., MUNSTER, V., WALLENSTEN, A., et al. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *J Virol* 2005; 79(5):2814-2822.
26. FRAŇKOVÁ, V. Čeled' Orthomyxoviridae. In: Bednář M, Fraňková V, Schindler J, et al, editors. *Lékařská mikrobiologie*. Praha: Marvil, 1996: 421-427.
27. GLEZEN, WP. The common cold. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, et al., editors. *Infectious Diseases, second edition*. W.B. Saunders Company, 1998: 548-552.
28. GODDARD, NL., JOSEPH, CA., WATSON, JM., et al. Three years of low influenza activity - no reason for complacency. *Commun Dis Public Health* 2003; 6(2):128-132.
29. GRAHAM, NMH. The epidemiology of acute respiratory infections. In: Nelson KE, Williams CM, Graham NMH, editors. *Infectious disease epidemiology. Theory and practice*. Gaithersburg, Maryland, USA: Aspen Publishers, 2001: 439-476.
30. GROSS, PA., HERMOGENES, AW., SACKS, HS., et al. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995; 123:518-527.
31. HAK, E., VERHEIJ, TJM., VAN ESSEN, GA., et al. Prognostic factors for influenza-associated hospitalization and death during an epidemic. *Epidemiol Infect* 2001; 126:261-268.
32. HAVLICKOVÁ, M., PROKESOVÁ, L., ZANWIT, P., et al. Adj-

- uvant effect of *Bacillus firmus* in intranasal immunization of guinea pigs with inactivated type B influenza virus. *Folia Microbiol (Praha)* 2006; 51(2):154-156.
33. HAVLÍK, J. Hemofilové nákazy. In: Havlík J, editor. *Infektologie*. Praha: Avicenum, 1990: 162-164.
34. HEYMANN, DL., ed. *Control of Communicable Diseases Manual*, 18. edition. Washington: American Public Health Association, 2004: 1-700.
35. JENSEN, ES., LUNDBYE-CHRISTENSEN, S., SAMUELSSON, S., et al. A 20-year ecological study of the temporal association between influenza and meningococcal disease. *Eur J Epidemiol* 2004; 19:181-187.
36. JOSEPH, C., GODDARD, N. Influenza vaccine uptake in the elderly: results from a rapid assessment of the effectiveness of new government policy in England for the winters 2000/2001 and 2001/2002. *Vaccine* 2003; 21:1137-1148.
37. KISTNER, O., BARRETT, PN., MUNDT, W., et al. A novel mammalian cell (Vero) derived influenza virus vaccine: development, characterization and industrial scale production. *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111(5):207-214.
38. KYNCL, J., PROCHAZKA, B., GODDARD, NL., et al. A study of excess mortality during influenza epidemic in the Czech Republic, 1982-2000. *Eur J Epidemiol* 2005; 20:365-371.
39. LUK, J., GROSS, P., THOMPSON, WW. Observations on mortality during the 1918 influenza pandemic. *Clin Infect Dis* 2001; 33(8):1375-1378.
40. MADJID, M., ABOSHADY, I., AWAN, I., et al. Influenza and cardiovascular disease: is there a causal relationship? *Tex Heart Inst J* 2004; 31(1):4-13.
41. MELTZER, MI., NEUZIL, KM., GRIFFIN, MR., et al. An economic analysis of annual influenza vaccination of children. *Vaccine* 2005; 23(8):1004-1014.
42. MENEZ, VH., BLACK, C., MACWILLIAM, L., et al. The impact of influenza-associated respiratory illnesses on hospitalizations, physician visits, emergency room visits, and mortality. *Can J Public Health* 2003; 94(1):59-63.
43. MISCHLER, R., METCALFE, IC. Inflenza V a trivalent virosome subunit influenza vaccine: production. *Vaccine* 2002; 20(Suppl 5):B17-B23.
44. MONTGOMERY, DL., ULMER, JB., DONNELLY, JJ., et al. DNA vaccines. *Pharmacol Ther* 1997; 74(2):195-205.
45. MONTO, AS. The role of antivirals in the control of influenza. *Vaccine* 2003; 21:1796-1800.
46. MONTO, AS., FLEMING, DM., HENRY, D., et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Infect Dis* 1999; 180(2):254-261.
47. MONTO, AS., HORNBUCKLE, K., OHMIT, SE. Influenza vaccine effectiveness among elderly nursing home residents: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2001; 154(2):155-160.
48. MONTO, AS., LEHMANN, D. Acute respiratory infections (ARI) in children: prospects for prevention. *Vaccine* 1998; 16(16):1582-1588.
49. MONTO, AS., ROBINSON, DP., HERLOCHER, ML., et al. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282(1):31-35.
50. NEGRI, E., COLOMBO, C., GIORDANO, L., et al. Influenza vaccine in healthy children: a meta-analysis. *Vaccine* 2005; 23:2851-2861.
51. NEUZIL, KM., DUPONT, WD., WRIGHT, PF., et al. Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:733-740.
52. NEUZIL, KM., HOHLBEIN, C., ZHU, Y. Illness among schoolchildren during influenza season: effect on school absenteeism, parental absenteeism from work, and secondary illness in families. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156(10):986-991.
53. NICHOL, KL. Complications of influenza and benefits of vaccination. *Vaccine* 1999; 17:547-552.
54. NICHOL, KL. Cost-benefit analysis of a strategy to vaccinate healthy working adults against influenza. *Arch Intern Med* 2001; 161:749-759.
55. NICHOL, KL. The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines. *Vaccine* 2003; 21:1769-1775.
56. NICHOL, KL., MALLON KP., MENDELMAN, PM. Cost benefit of influenza vaccination in healthy, working adults: an economic analysis based on the results of a clinical trial of trivalent live attenuated influenza virus vaccine. *Vaccine* 2003; 21:2207-2217.
57. NICHOL, KL., NORDIN, J., MULLOOLY, J., et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348:1322-1332.
58. OTAVOVÁ, M., KYNČL, J. Tajemný virus chřipky. *Živa* 2002;(1):5-8.
59. OXFORD, JS. Influenza A pandemics of the 20th century with special reference to 1918: virology, pathology and epidemiology. *Rev Med Virol* 2000; 10:119-133.
60. PALACHE, AM., SCHEEPERS, HSJ., DE REGT, V., et al. Safety, reactivity and immunogenicity of Madin Darby Canine Kidney cell-derived inactivated influenza subunit vaccine. A meta-analysis of clinical studies. *Dev Biol Stand* 1999; 98:115-125.
61. PALMER, A. Drug review - Oseltamivir. *Drugs in Context* 2004; 1(9):329-346.
62. PELC, H. jr. Chřipka. In: Pelc H jr, editor. *Zdravotní stav obyvatelstva Československé republiky v jejím prvním desetiletí*. Praha: Státní tiskárna, 1929: 107-112.
63. REICHERT, TA., SHARMA, A. The seasonality of human mortality: the role of influenza. In: Osterhaus A, Cox N, Hampson A, editors. *Options for the Control of Influenza IV*. The Netherlands: Excerpta Medica, Elsevier Science B. V., 2001: 95-101.
64. REID, AH., FANNING, TG., JANCZEWSKI, TA., et al. Novel origin of the 1918 pandemic influenza virus nucleoprotein gene. *J Virol* 2004; 78(22):12462-12470.
65. SIMONSEN, L., CLARKE, MJ., WILLIAMSON, GD., et al. The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *Am J Public Health* 1997; 87:1944-1950.
66. SMITH, CHB. Influenza viruses. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, et al., editors. *Infectious Diseases*, second edition. W.B. Saunders Company, 1998: 2120-2125.
67. SMITH, CHB. Upper respiratory tract infections. In: Root RK, Waldvogel F, Corey L, et al, editors. *Clinical Infectious Diseases: a practical approach*. Oxford University Press, 1999: 513-522.
68. SOVINOVA, O., TUMOVA, B., POUŠKA, F., et al. Isolation of a virus causing respiratory disease in horses. *Acta Virol* 1958; 2:52-61.
69. STEINHOFF, MC. Epidemiology and prevention of influenza. In: Nelson KE, Williams CM, Graham NMH, editors. *Infectious disease epidemiology. Theory and practice*. Gaithersburg, Maryland, USA: Aspen Publishers, 2001: 477-494.
70. TAKADA, A., MATSUSHITA, S., NINOMIYA, A., et al. Intranasal immunization with formalin-inactivated virus vaccine induces a broad spectrum of heterosubtypic immunity against influenza A virus infection in mice. *Vaccine* 2003; 21(23):3212-3218.
71. TAMURA, S., TANIMOTO, T., KURATA, T. Mechanisms of broad cross-protection provided by influenza virus infection and their application to vaccines. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58(4):195-207.
72. THOMPSON, WW., SHAY, DK., WEINTRAUB, E., et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289(2):179-186.
73. TILLET, HE., SMITH, JWG., CLIFFORD, RE. Excess morbidity and mortality associated with influenza in England and Wales. *Lancet* 1980;793-795.
74. TUMOVA, B., HEINZ, F., SYRUCHEK, L., et al. Occurrence and aetiology of acute respiratory diseases: results of a longterm surveillance programme. *Acta Virol* 1988; 33:50-62.
75. TURNER, DA., WAILOO, AJ., COOPER, NJ., et al. The cost-effectiveness of influenza vaccination of healthy adults 50-64 years of age. *Vaccine* 2006; 24(7):1035-1043.
76. UHNOO, I., LINDE, A., PAUKSENS, K., et al. Treatment and prevention of influenza: Swedish recommendations. *Scand J Infect Dis* 2003; 35:3-11.
77. ULMER, JB., DONNELLY, JJ., PARKER, SE., et al. Heterologous protection against influenza by injection of DNA encoding a viral protein. *Science* 1993; 259(5102):1745-1749.
78. VAN ESSEN, GA., PALACHE, AM., FORLEO, E., et al. Influenza vaccination in 2000: recommendations and vaccine use in 50 developed and rapidly developing countries. *Vaccine* 2003; 21:1780-1785.
79. VAN KAMPEN, KR., SHI, Z., GAO, P., et al. Safety and immunogenicity of adenovirus-vectored nasal and epicutaneous influenza vaccines in humans. *Vaccine* 2005; 23(8):1029-1036.
80. VIBOUD, C., BOELLE, PY., PAKDAMAN, K., et al. Influenza epidemics in the United States, France, and Australia, 1972-1997. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(1):32-39.
81. VOORDOUW, BCG., VAN DER LINDEN, PD., SIMONIAN, S., et al. Influenza vaccination in community-dwelling

elderly: impact on mortality and influenza-associated morbidity. *Arch Intern Med* 2003; 163:1089-1094.

82. WARD, P., SMALL, I., SMITH, J., et al. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005; 55(Suppl. S1):i5-i21.

83. WEBSTER, RG., BEAN, WJ., GORMAN, OT., et al. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiological Reviews* 1992; 56(1):152-179.

84. WILDE, JA., MCMILLAN, JA., SERWINT, J., et al. Effecti-

veness of influenza vaccine in health care professionals. A randomized trial. *JAMA* 1999; 281(10):908-913.

85. ZANVIT, P., HAVLICKOVA, M., TACNER, J., et al. Immune response after adjuvant mucosal immunization of mice with inactivated influenza virus. *Immunol Lett* 2005; 97(2):251-259.

MUDr. Jan Kynčl, Ph.D.

Šrobárova 48, 100 42 Praha 10

Tel: 267082891

Fax: 272741433

e-mail: jkyncl@szu.cz

Chřipka

Původce: RNA viry z čeledi *Orthomyxoviridae* (Influenzavirus A, B a C)

Inkubační doba: obvykle 1–3 dny

Charakteristika: Akutní virové onemocnění, dominantně postihující dýchací ústrojí s celkovým postižením organismu. Chřipka má náhlý začátek, projevuje se horečkou, zimnicí, bolestí svalů, kloubů a hlavy. Přidává se suchý dráždivý kašel, rýma není typickým příznakem. Horečka obvykle trvá 3 dny, pak během dalších 2–3 dní klesá. Únavnost může přetrvávat několik týdnů. U chřipky často dochází ke komplikacím: primárním (vyvolaným virem chřipky) či sekundárním (nechřipková komplikace plicního i mimoplicního charakteru); u starších osob dochází relativně často k bakteriální bronchitidě či pneumonii nebo ke zhoršení jiného chronického onemocnění.

Epidemiologie: Chřipka je celosvětově se vyskytující onemocnění, které v zimním období prakticky každoročně vyvolává epidemii. Rezervoárem virů chřipky typu A jsou divoce žijící vodní ptáci, přirozenými hostiteli jsou kromě člověka i některé další savci a ptáci. Podkladem hromadných výskytů onemocnění jsou plynule probíhající drobné změny povrchových antigenů (antigenní drift). Nejvyšší výskyt nemocných bývá zjišťován u školáků a mladých dospělých, maximum úmrtí bývá mezi seniory. Přibližně 2% všech úmrtí je možné dát do souvislosti s chřipkou. Po prodělaném onemocnění se vyvíjí typové i subtypově specifická imunita. Protilátky nechrání před onemocněním novou variantou subtypu viru. V různých intervalech dochází k zásadní změně povrchových antigenů cirkulujícího viru (antigenní shift), šíření infekce má zpravidla pandemický charakter a je provázeno vysokými počty nemocných a vzestupem úmrtnosti.

Registrované očkovací látky:

1. Begrivac (Novartis) – štěpená vakcína
2. Fluad (Novartis) – subjednotková adjuvantní vakcína
3. Fluarix (GSK) – štěpená vakcína
4. Inflexal V (Berna Biotech) – subjednotková virosomová vakcína
5. Influvac (Solvay) – subjednotková vakcína
6. Vaxigrip (Sanofi Pasteur) – štěpená vakcína

Složení a forma: Inaktivovaná očkovací látka v suspenzi obsahuje purifikované části usmrceného viru chřipky (štěpené vakcíny), resp. jeho povrchové antigeny (subjednotková vakcína). Složení vakcíny odpovídá doporučení Světové zdravotnické organizace a rozhodnutí EU pro severní polokouli a příslušnou sezónu, vždy obsahuje 15 µg hemagglutininu typu A (H3N2), 15 µg hemagglutininu typu A (H1N1) a 15 µg hemagglutininu typu B (trivalentní vakcína). Složení je každoročně upravováno.

Indikace a dávkování: Prevence chřipky a přidružených komplikací po onemocnění chřipkou. Aplikace intramuskulární injekcí (obvykle do deltového svalu) nebo hlubokou subkutánní injekcí, je třeba respektovat souhrn údajů o přípravku. U dospělých a dětí od 36 měsíců se používá dávka 0,5 ml; u dětí ve věku od 6 do 35 měsíců 0,25 nebo 0,5 ml. U dětí, které nebyly dosud vakcinovány, je třeba podat druhou dávku s odstupem nejméně 4 týdnů.

Kontraindikace: přecitlivělost na složky vakcíny, akutní horečnaté onemocnění

Zvláštní upozornění: Všechny uvedené očkovací látky nesmí být aplikovány intravaskulárně, vakcína Fluad nesmí být aplikována subkutánně.

Interakce (kombinovatelnost): Vakcínu lze podat současně s jinými vakcínami; vakcíny musí být aplikovány do různých končetin.

Uchovávání a doba použitelnosti: Vakcínu je třeba uchovávat v chladničce (+2 °C až +8 °C), chránit před světlem a mrazem. Použitelnost 1 rok.

III. HRADECKÉ VAKCINOLOGICKÉ DNY



Česká vakcinologická společnost ČLS JEP ve spolupráci
s Fakultou vojenského zdravotnictví Univerzity obrany v Hradci Králové,
Vakcinačním centrem – sdružením pro klinické hodnocení očkovacích látek,
pod záštitou primátora města Hradce Králové Ing. Otakara Divíška
a hlavního hygienika ČR MUDr. Michaela Víta, Ph.D.
pořádá:

III. HRADECKÉ VAKCINOLOGICKÉ DNY

2. 11. – 3. 11. 2007

Hradec Králové

Amber Hotel Černigov

Vědecký a organizační výbor:

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

doc. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.

prof. MUDr. Miroslav Šplíno, DrSc.

Sekretariát:

Mgr. Ivana Komárková

Vlasta Vrbová

Fakulta vojenského zdravotnictví

Třebešská 1575

500 01 Hradec Králové

tel.: 973 253 101

fax: 495 513 018

e-mail: vakcidny@pmfhk.cz

III. HRADECKÉ VAKCINOLOGICKÉ DNY

Program

Čtvrtek 1.11. 2007

18:00 – 19:30 **Pre-kongresové sponzorované sympóziu firmy GSK – Vakcinace ve 21. století**

1. Prymula R.: Nové trendy vakcinologie v praxi
2. Roháčová H.: Současný pohled na očkování proti varicele
3. Rešlová T.: Možnosti prevence cervikálního karcinomu

od 19,30 *slavnostní zakončení sympózia a raut v prostorách hotelu Černigov*

Pátek 2.11. 2007

od 9,00 *registrace*

10,00 – 10,30 *slavnostní zahájení*

10,30 – 12,00 **1. BLOK – Aktuality v očkování**

1. Prymula R: Novinky v očkování ve světě
2. Šteflová A.: Současná strategie WHO v oblasti očkování
3. Cabrnchová H.: Aktuální přístup k nepovinným očkováním v ČR
4. Hudečková H.: Strategie imunizace na Slovensku a očkovací kalendář

12,00 – 13,00 *oběd*

13,00 – 14,30 **2. BLOK – Zahraniční přednášející**

14,30 – 15,00 *coffee break*

15,00 – 16,20 **3. BLOK – Očkování proti KME a vzteklině**

1. Kříž B., Daniel M., Danielová V., Beneš Č.: Mění se epidemiologie klíšťové encefalitidy
2. Chmelík V.: Klíšťová meningoencefalitida - klinika, léčba, následky a předcházení nemoci
3. Matouch O.: Aktuální problematika vztekliny ve světě, Evropě a ČR
4. Kümpel P., Beneš J.: Jak a koho očkovat proti vzteklině

16,30 – 18,00 **Satelitní sponzorované sympóziu firmy MSD**

1. Pazdiora P.: Rotavirové infekce – základní charakteristiky, výskyt v ČR
2. Ambrožová H.: Klinický obraz rotavirových infekcí, jejich léčba a možnosti prevence, RotaTeq – pentavalentní vakcína proti rotavirům
3. Cabrnchová H.: Pohled pediatra na očkování proti rotavirům

od 19,30 *společenský večer*

Sobota 3.11. 2007

9,00 – 10,30 **4. BLOK – Očkování proti respiračním nákazám**

1. J. Kynčl, M. Havlíčková: Očkování proti pandemickému viru chřipky v kontextu ostatních opatření
2. J. Havlík, M. Havlíčková, J. Kynčl: Co nového přinesl chřipkový kongres – Toronto, červen 2007.
3. J. Motlová, Č. Beneš, P. Křížová: Perspektivy pneumokokové vakcinace v České republice
4. V. Lebedová, M. Musílek, Č. Beneš, P. Křížová: Analýza selhání Hib vakcinace v České republice

10,30 – 11,00 *coffee break*

11,00 – 12,00 **5. BLOK – Varia**

1. Boštík P.: Vakcíny a podpůrná terapie HIV/AIDS
2. Chlábek R.: Očkování proti herpes zoster
3. Čihař M.: Imunoprolaxe RSV infekce

12,00 – 13,00 *oběd*

III. HRADECKÉ VAKCINOLOGICKÉ DNY

13,00 – 14,30
14,30 – 15,00

**6. BLOK – Volná sdělení
ukončení kongresu**

Doporučujeme: Pro přihlášení prosím využijte nejlépe

On-line registraci na [www stránkách](http://www.pmfhk.cz/) FVZ UO:

<http://www.pmfhk.cz/>,

přímo: <http://www.pmfhk.cz/prechodne/vakcidny/vakci07.htm>

Při registraci obdržíte registrační číslo, které využijte při komunikaci s organizátory konference a jako variabilní symbol při platbě registračního poplatku. Předejdete tím nedorozuměním při registraci na počátku konference.

K přihlášení můžete také využít přiložený formulář papírové přihlášky.

Přihlášku v této formě zašlete na adresu sekretariátu konference.

Vaši úspěšnou registraci si můžete (u papírové přihlášky s odstupem několika dnů) ověřit nahlédnutím do seznamu přihlášených osob : <http://www.pmfhk.cz/prechodne/vakcidny/reg.asp>.

Přihlášky k aktivní účasti zasílejte do 15. 9. 2007, k pasivní účasti do 30. 9. 2007.

Registrační poplatek

Registrační poplatek pro účast na konferenci činí 1 100,- Kč. Registrační poplatek uhradte do 30. 9. 2007 na účet číslo 177505303/0300, jako variabilní symbol uveďte Vaše registrační číslo (on-line registrace) nebo Vaše datum narození („papírová“ přihláška). Potvrzení o provedené platbě předložte při registraci. Prosíme o dodržení termínu úhrady poplatku. Poplatek je také možné uhradit v hotovosti při registraci na počátku konference. V tomto případě je výše registračního poplatku 1 300,- Kč.

Ubytování a stravování

Ubytování si zajišťuje a hradí každý účastník individuálně. Ubytování je možné např. v Amber hotelu Černigov, Riegrovo nám. 1494, Hradec Králové (místo konání konference). Každý z účastníků si sám provede rezervaci na tel. č.: 495 814 111. Při rezervaci vždy uvádějte heslo: VAKCINACE, aby Vám byla zabezpečena zlevněná cena za ubytování (dvoulůžkový 1 700,- Kč, jednolůžkový 1 300,- Kč). Další možnost ubytování v Hradci Králové, mimo místo konání konference např.: <http://adalbertinum.diecezehr.cz/>, <http://www.hotel-alessandria.cz-ubytovani.com/Hradec-Kralove-cenik.htm>, <http://www.ubytovani-hotel.com/Pension-Hradec-Kralove-U-Ceske-Koruny.htm>, <http://vinarna.ukralovnyelisky.cz/> atd. Stravování si hradí každý účastník individuálně. Je možná objednávka obědů na 2. a 3. 11. 2007 (cena 140,- Kč/oběd).

Doprava

Amber hotel Černigov se nachází přímo naproti vlakovému a autobusovému nádraží.

III. HRADECKÉ VAKCINOLOGICKÉ DNY

PŘIHLÁŠKA

III. HRADECKÉ VAKCINOLOGICKÉ DNY

2. 11. – 3. 11. 2007

Amber Hotel Černigov, Hradec Králové

Příjmení, jméno, titul: _____

Datum narození: _____

Pracoviště: _____

Kontaktní adresa (adresa pracoviště): _____

Telefon: _____

Fax: _____

E-mail: _____

**(nehodící se škrtněte)*

*Typ účasti: AKTIVNÍ – PŘEDNÁŠKA AKTIVNÍ – POSTER PASIVNÍ

Název příspěvku: _____

Autor a spoluautoři: _____

*Stravování : oběd 2. 11. 2007: ano / ne, oběd 3. 11. 2007: ano / ne

*Účast na satelitním sympóziu GSK vč. rautu dne 1. 11. 2007 ano / ne

*Účast na společenském večeru dne 2. 11. 2007 ano / ne

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

Datum:

Podpis účastníka:

Přihlášku k aktivní účasti zasílejte do 15. 9. 2007, k pasivní účasti do 30. 9. 2007.

ČASOPIS VAKCINOLOGIE POKYNY PRO AUTORY

Časopis Vakcinologie si klade za cíl být důležitým zdrojem informací pro praktické lékaře a pediatry v oblasti vakcinologie. Časopis Vakcinologie je čtvrtletník. Všechny publikované články prochází recenzí. Redakce přijímá příspěvky v českém, slovenském nebo anglickém jazyce. Souhrn přehledových článků musí být v anglickém jazyce!

Časopis přijímá příspěvky do těchto rubrik:

- editorial
- přehledové články
- studie, kazuistiky
- hot-line (nejnovější výsledky klinických studií, které mění dosavadní přístup)
- zprávy, recenze, informace (pozvánky na odborné akce, zprávy ze sjezdů, diskusní příspěvky, recenze tuzemských i zahraničních publikací, biografie významných osobností, dopisy redakci atd.)

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

Titulní strana:

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

Souhrn:

- stručné shrnutí obsahu příspěvku v rozsahu maximálně 200 slov (u přehledových článků musí být v **anglickém jazyce**)

Klíčová slova:

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

Text publikace:

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

Obrazová dokumentace:

Je možno zaslat e-mailem v elektronické podobě:

- **fotografie** – sken do CMYK ve velikosti výsledného tisku na 300 dpi
- **grafy** – originální soubor v Excelu (případně jiný tabulkový editor) Obrázky k článkům dodávat, jak ve vlastním článku (kvůli orientaci), tak v samostatné složce.

Obrázky ve formátu JPG, BMP, TIFF, v tiskovém rozlišení 300 dpi.

Všechny obrazové přílohy označte číslem, pod kterým jsou zařazeny do textu. Přetiskuje-li se obrazová dokumentace uveřejněná jinde, je nutno uvést původní pramen a doložit písemný souhlas držitele výhradního práva.

Obrazová dokumentace nemůže být přijímána v programu MS Powerpoint

Etické aspekty:

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

Statistika:

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

Seznam literatury:

- smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace na něž se autor v textu odvolává

nebo práce skutečně významné. Nesmějí se uvádět práce jen z důvodů formálních

- cituje se podle ČSN ISO 690
- u odkazů na práce dosud nepublikované, avšak přijaté k uveřejnění, uveďte název časopisu s poznámkou „v tisku“

Příklady správných forem citací:

- *Článek v seriálových publikacích:*
STONE, GW., PETERSON, MA., LANSKY, AJ., et al. Impact of normalized myocardial perfusion after succesful angioplasty in acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol, 2002, vol. 39, no. 6, p. 591–597.

(pokud je počet autorů vyšší než 3, uveďte první tři autory a zkratku et al.)

- *Tištěná monografická publikace:*
WRINGLEY, EA. Parish registers and the historian. In STEEL, DJ. National index of parish registers. London : Society of Genealogists, 1968, vol. 1, p. 155-167.

- *Příspěvek v monografické publikaci:*
LINEK, V. Poruchy paměti. In PREISS, V. aj. Klinická neuropsychologie. Praha: Grada Publishing, 1998, p. 96-115.

- *Článek v elektronické seriálové publikaci:*
LYNCH, C. The Battle to Define the Future of the Book in zhe Digital Word. First Monday [online]. 2001, vol. 6, no. 6, June 4th 2001 [cit. 2002-03-21]. Dostupný na WWW: <<http://firstmonday.dk/issues/issue6/6/lynch/index.html>>. ISSN 1396-0466.

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), popř. po recenzním řízení vrátit autorovi práci k přepracování

- korektury vracete obratem, na pozdě došle není možné brát ohled

- o přijetí práce do tisku rozhoduje redakční rada na základě nezávislých recenzních posudků. Hlavní autor bude informován o přijetí či odmítnutí práce nejpozději do čtyř týdnů od obdržení rukopisu.

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

Varilrix™

ŽIVÁ VAKCÍNA PROTI PLANÝM NEŠTOVICÍM



...již brzy v České republice
Priorix-Tetra,
kombinovaná vakcína proti spalničkám,
příušnicím, zarděnkám a planým
neštovicím

Varicela není k smíchu!

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU PRIORIX-TETRA

Název přípravku: Priorix-Tetra inj. stříkačka, prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem. Vakcína proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím (živá).

Kvalitativní a kvantitativní složení:

Jedna dávka rekonstituované vakcíny (0,5 ml) obsahuje:
Virus varicellae vivum attenuatum² (kmen OKA) ne méně než 10^{3,0} CCID₅₀
Virus morbillorum vivum attenuatum¹ (kmen Schwarz) ne méně než 10^{4,4} CCID₅₀
Virus parotitidis vivum attenuatum¹ (kmen RIT 4385, odvozený z kmene Jeryl Lynn) ne méně než 10^{3,3} PFU

Virus rubellae vivum attenuatum² (kmen Wistar RA 27/3) ne méně než 10^{3,0} CCID₅₀
Virus varicellae vivum attenuatum² (kmen OKA) ne méně než 10^{3,3} PFU
Pomocná látka: Sorbitol 14 milligramů

Indikace: Vakcína Priorix-Tetra je určena k aktivní imunizaci dětí od 11. měsíce života do 12 let včetně proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím.

Dávkování a způsob podání: Koječným a dětem ve věku od 11 měsíců do 12 let by měly být podány 2 dávky (každá po 0,5 ml) vakcíny Priorix-Tetra. Mezi podáním obou dávek se doporučuje dodržet interval mezi 6 týdny a 3 měsíci. Za žádných okolností nesmí být interval mezi dávkami kratší než 4 týdny. Priorix-Tetra je určen pro subkutánní aplikaci, přednostně se podává do oblasti deltového svaly.

Kontraindikace: Podobně jako u jiných vakcín musí být aplikace vakcíny Priorix-Tetra u osob trpících akutním závažným horečnatým onemocněním odložena. Přecitlivělost na léčivé látky nebo na jakékoliv pomocné látky nebo na neomycin. Přecitlivělost po předchozí aplikaci vakcín proti příušnicím, spalničkám, zarděnkám a/nebo planým neštovicím. Pacienti s primárním nebo sekundárním imunodeficitem.

Zvláštní upozornění: Stejně jako u všech injekčních vakcín musí být i po aplikaci této vakcíny pro vzácný případ rozvoje anafylaktického šoku okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled. Očkované osoby se musí po dobu 6 týdnů po aplikaci každé dávky vakcíny vyvarovat užívání salicylátů.

Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce: Vakcínu Priorix-Tetra lze současně aplikovat (ale do různých míst) s jakoukoli z následujících monovalentních nebo kombinovaných Očkování jedinců, kterým byly podány lidské gamaglobuliny nebo krevní transfúze, by se mělo odložit nejméně o 3 měsíce.

Těhotenství a kojení: Aplikace vakcíny Priorix-Tetra těhotným ženám je kontraindikována a je třeba se vyhnout otěhotnění v období 3 měsíců po očkování.

Nežádoucí účinky: Bolest, otok a zarudnutí v místě vpichu, horečka $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ až $\leq 39^{\circ}\text{C}$ měřeno axilárně, alergické reakce.

Inkompatibility: Priorix Tetra nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

Doba použitelnosti: 18 měsíců.

Zvláštní opatření pro uchování: Uchovávejte a přepravujte v chladu (2°C – 8°C) a v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Držitel rozhodnutí o registraci: GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, Česká republika.

Registrační číslo (a): 59/499/07-C

Datum první registrace/prodloužení registrace: 8. 8. 2007

Datum revize textu: 8. 8. 2007

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU VARILRIX

Název přípravku: Varilrix™, lyofilizovaný přípravek živého oslabeného viru varicella zoster. Vakcína proti planým neštovicím.

Složení kvantitativní a kvalitativní: 0,5 ml (tj. 1 dávka) rekonstituované vakcíny obsahuje: Virus varicellae vivum attenuatum ≥ 10 na 3,3 PFU.

Indikace: Varilrix je určený k aktivní imunizaci zdravých jedinců proti varicelle od věku 9 měsíců.

Dávkování a způsob podání: 0,5 ml rekonstituované vakcíny odpovídá jedné imunizační dávce. Ve věku od 9 měsíců do 12 let včetně se imunizace provádí jednou dávkou vakcíny. Od věku 13 let a výše se imunizace provádí dvěma dávkami v intervalu nejméně 6 týdnů. Varilrix je určen pro subkutánní aplikaci, přednostně do deltového svaly.

Kontraindikace: Varilrix je kontraindikován u osob u nichž je celkový počet lymfocytů menší než 1200/mm³ nebo u osob s nálezem svědčícím pro ztrátu buněčné imunity. Varilrix je kontraindikován u osob se známou systémovou přecitlivělostí na neomycin a v průběhu těhotenství, nežádoucí je i otěhotnění v období 3 měsíců po očkování.

Zvláštní upozornění: Očkování musí být odloženo, jestliže pacient trpí akutním horečnatým onemocněním. Pro případ rozvoje anafylaktické reakce po očkování touto vakcínou zajištěna okamžitá odpovídající terapie a dohled.

Interakce: Vakcinace osob, kterým byly podány imunoglobuliny nebo krevní transfúze, musí být odložena nejméně o 3 měsíce. 6 týdnů po vakcinaci se nesmějí používat slycyláty.

Těhotenství a kojení: Podání přípravku Varilrix těhotným ženám je kontraindikováno. Je také nutné vyvarovat se otěhotnění v období 3 měsíců po vakcinaci.

Nežádoucí účinky: Varilrix je vakcína s celkově nízkým výskytem nežádoucích účinků ve všech věkových skupinách. Zarudnutí, otok a bolest v místě vpichu bývají přechodné a mírné.

Inkompatibility: Přípravek Varilrix nesmí být míchán s jinými vakcínami v téže injekční stříkačce.

Doba použitelnosti a uchování: Doba použitelnosti vakcíny je vyznačena na štítku a na vnějším obalu a je 24 měsíce ode dne výroby. Lyofilizovaná vakcína se uchovává při teplotě 2 až 8 st. C ve vnitřním obalu v krabici (ochrana před světlem). Rozpouštědlo může být uchováno v chladničce nebo při teplotě do 25 st. C.

Držitel rozhodnutí o registraci: GlaxoSmithKline Biologicals S.A., rue de l'Institut 89, 1330 Rixensart, Belgie.

Registrační číslo: 59/336/02-C

Datum registrace a datum prodloužení registrace: 18. 12. 2002

Datum poslední revize textu: 14. 12. 2005

Přípravky jsou vázány na lékařský předpis a nejsou hrazeny z veřejného zdravotního pojištění. Uplnou informaci o přípravcích najdete v Souhrnu informací pro předepisování nebo se obraťte na adresu společnosti GlaxoSmithKline. Verze SPC platné ke dni vydání materiálu (14.9.2007)



GlaxoSmithKline

VX01020907