

Spalničky – počty hlášených případů a nemocnost podle věkových skupin, ČR 2018 (k 13. 7.)

POKLES PROOČKOVANOSTI PROVÁZÍ NÁRŮST NEMOCNOSTI SPALNIČKAMI

Z OBSAHU

OČKOVÁNÍ DĚTÍ V PRVNÍCH TŘECH LETECH ŽIVOTA HRAZENÁ Z VEŘEJNÉHO ZDRAVOTNÍHO POJIŠTĚNÍ V ČESKÉ REPUBLICE (ČR)

V posledních několika letech jsme svědky nárůstu počtu neočkovaných nebo neúplně očkovaných dětí v prvních třech letech života...

JE OCHRANA PROTI SPALNIČKÁM A PŘÍUŠNICÍM U DOSPĚLÉ POPULACE V ČESKÉ REPUBLICE DOSTAČUJÍCÍ? SÉROPREVALEČNÍ STUDIE

Cílem práce bylo kvantitativně i kvalitativně stanovit séroprevalenci IgG protilátek proti spalničkám a příušnicím u dospělé populace...

OČKOVÁNÍ PACIENTŮ S DIABETEM MELLITEM

Pacienti s diabetem mellitem patří mezi nejvýznamnější skupinu osob s doporučeným očkováním pro rizikové pacienty...

SURVEILLANCE - EPIDEMIE SPALNIČEK V ZEMÍCH EU 2017/2018

ECDC v zemích EU/EEA dlouhodobě provádí surveillance spalniček. Eliminaci spalniček v zemích EU se prozatím nedaří zajistit...

VAKCÍNY - DOPRAVA A SKLADOVÁNÍ

Očkování je jedním z největších úspěchů moderní medicíny, a přesto každoročně umírá více než půl milionu dětí na infekční nemoci, kterým lze očkováním lehce předejít...

JEDINÁ VAKCÍNA PROTI HPV, KTERÁ ZAHHRNUJE 9 TYPŮ HPV


GARDASIL®9

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

ROZSÁHLEJŠÍ POKRYTÍ ONEMOCNĚNÍ DÍKY VĚTŠÍMU POČTU TYPŮ HPV VE VAKCÍNĚ.

GARDASIL®9 chrání proti typům HPV, které způsobují:*

- 90 % cervikálních karcinomů
- 85–90 % vulválních karcinomů
- 80–85 % vaginálních karcinomů
- 90–95 % análních karcinomů
- 90 % kondylomat



NOVĚ ČÁSTEČNĚ HRAZENO ZE ZDRAVOTNÍHO POJIŠTĚNÍ I PRO CHLAPCE*

Zkrácená informace o přípravku

Gardasil® 9 injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce, 9valentní očkovací látka proti lidskému papilomaviru (rekombinantní, adsorbovaná)

Složení: 1 dávka (0,5 ml) obsahuje přibližně: Papilomaviri humani typus 6 proteinum L1 30 µg, Papilomaviri humani typus 11 proteinum L1 40 µg, Papilomaviri humani typus 16 proteinum L1 60 µg, Papilomaviri humani typus 18 proteinum L1 40 µg, Papilomaviri humani typus 31 proteinum L1 20 µg, Papilomaviri humani typus 33 proteinum L1 20 µg, Papilomaviri humani typus 45 proteinum L1 20 µg, Papilomaviri humani typus 52 proteinum L1 20 µg, Papilomaviri humani typus 58 proteinum L1 20 µg. Amorfní aluminium-hydroxyfosfát-sulfát jako adjuvans (0,5 mg Al). **Indikace:** aktivní imunizace jedinců ve věku od 9 let proti následujícím HPV onemocněním: premaligntní léze a cervikální, vulvální, vaginální a anální karcinomy způsobené HPV typy obsaženými v očkovací látce; genitální bradavice (*Condyloma acuminata*) způsobené specifickými HPV typy. **Dávkování a způsob podání:** * *Jedinci ve věku 9 až 14 let včetně v době podání první injekce:* Přípravek Gardasil 9 lze podat podle dvoudávkového schématu. Druhá dávka se má podat 5 až 13 měsíců po první dávce. Pokud je druhá dávka podána dříve než 5 měsíců po první dávce, vždy se má podat třetí dávka. Přípravek Gardasil 9 lze podat podle třídávkového schématu (0, 2, 6 měsíců). Druhá dávka se má podat nejméně jeden měsíc po první dávce a třetí dávka se má podat nejméně 3 měsíce po druhé dávce. Všechny tři dávky mají být podány v průběhu jednoho roku. *Jedinci ve věku 15 let a starší v době podání první injekce:* Přípravek Gardasil 9 se má podat podle třídávkového schématu (0, 2, 6 měsíců). Druhá dávka se má podat nejméně jeden měsíc po první dávce a třetí dávka se má podat nejméně 3 měsíce po druhé dávce. Všechny tři dávky mají být podány v průběhu jednoho roku. Doporučuje se, aby jedinci, kteří dostanou jako 1. dávku přípravek Gardasil 9, dokončili 3dávkové očkovací schéma přípravkem Gardasil 9. Potřeba posilovací dávky nebyla stanovena. Studie se smíšeným (zaměnitelným) režimem očkovacích látek nebyly s přípravkem Gardasil 9 provedeny. Jedinci dříve očkovaní v 3dávkovém schématu kvadrivalentní očkovací látkou proti HPV typům 6, 11, 16 a 18, mohou dostat 3 dávky přípravku Gardasil 9. *Pediatrická populace (děti ve věku <9 let):* Bezpečnost a účinnost přípravku Gardasil 9 u dětí ve věku méně než 9 let nebyla stanovena. *Populace žen ve věku ≥27 let:* Bezpečnost a účinnost přípravku Gardasil 9 u žen ve věku 27 let a více nebyla studována. Očkovací látku je nutno aplikovat intramuskulární injekcí (preferuje se oblast deltového svalu horní paže nebo horní anterolaterální oblast stehna). Přípravek Gardasil 9 nesmí být aplikován intravaskulárně, subkutánně nebo intradermálně. Očkovací látka nesmí být smíchána s žádnou jinou očkovací látkou ani roztokem v jedné injekční stříkačce. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. Jedinci s hypersenzitivní reakcí po předchozí aplikaci přípravku Gardasil 9 nebo Silgard nesmí dostat přípravek Gardasil 9. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Musí být k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled pro případ vzácných anafylaktických reakcí po podání očkovací látky. Zejména u dospívajících může v důsledku psychogenní reakce na vpich jehly dojít po jakémkoliv očkování, nebo dokonce i před ním, k synkopě (mdlobám), někdy doprovázené pádem. Při probírání se z mdlob se mohou objevit některé neurologické projevy, jako jsou přechodné poruchy vidění, parestezie a tonicko-klonické pohyby končetin. Proto mají být očkovaní jedinci sledováni přibližně 15 minut po podání očkovací látky. U jedinců s akutním závažným febrilním onemocněním je třeba očkování odložit. Méně závažné infekce jako mírný zánět horních cest dýchacích nebo horečka nízkého stupně nejsou kontraindikací k imunizaci. Stejně jako u jakékoliv očkovací látky nemusí očkování přípravkem Gardasil 9 zajistit ochranu všem očkovaným. Očkovací látka chrání pouze proti onemocněním, která jsou způsobena typy HPV, na které je očkovací látka zaměřena. Proto je nezbytné i nadále používat vhodná opatření proti sexuální přenosným onemocněním. Očkovací látka je pouze k profylaktickému použití a nemá žádný účinek na aktivní infekci HPV nebo klinicky prokázané onemocnění. Není také určena k prevenci progresu jiných zjištěných lézí souvisejících s HPV. Přípravek Gardasil 9 nezabrání lézím způsobeným typem HPV obsaženým v očkovací látce u jedinců již infikovaných tímto HPV typem v době očkování. Protože žádná očkovací látka nemá 100% účinnost a přípravek Gardasil 9 neposkytne ochranu proti všem typům HPV nebo proti infekci HPV přítomné v době očkování, zůstává cervikální screening kriticky důležitý a musí probíhat v souladu s lokálními doporučeními. Nejsou k dispozici žádné údaje ohledně použití přípravku Gardasil 9 u jedinců s poruchou imunitní odpovědi. Jedinci s poruchou imunitní odpovědi v důsledku užívání účinné imunosupresivní léčby, genetické poruchy, infekce virem lidské imunodeficiency (HIV) nebo dalších příčin nemusí na očkovací látku reagovat. U jedinců s trombocytopenií nebo jakoukoliv jinou poruchou srážlivosti musí být tato očkovací látka aplikována s opatrností kvůli možnému krvácení po intramuskulární aplikaci. Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se bezpečnosti, imunogenity nebo účinnosti, které by podpořily zaměnitelnost přípravku Gardasil 9 s bivalentní nebo kvadrivalentní očkovací látkou proti HPV. **Interakce:** Bezpečnost a imunogenita u jedinců, kteří dostali imunoglobuliny nebo krevní deriváty v průběhu 3 měsíců před očkováním nebyla v klinických studiích hodnocena. *Použití s dalšími očkovacími látkami:* Gardasil 9 může být podán současně s kombinovanou posilovací (booster) očkovací látkou obsahující difterii (d) a tetanus (T) bud s pertusis [acelulární komponenta] (ap) a/nebo s poliomyelitidou [inaktivovaná] (IPV) (očkovací látky dTap, dT-IPV, dTap-IPV). *Použití s hormonální antikoncepcí:* V klinických studiích 60,2% žen ve věku 16 až 26 let, kterým byl aplikován přípravek Gardasil 9, užívalo v průběhu očkovací fáze klinické studie hormonální antikoncepci. Nezdálo se, že by užívání hormonální antikoncepce ovlivňovalo typově specifickou imunitní odpověď na přípravek Gardasil 9. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nejsou k dispozici žádné údaje u lidí ohledně účinku přípravku Gardasil 9 na fertilitu. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky na fertilitu. Údaje získané z rozsáhlého souboru těhotných žen (více než 1000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu přípravku Gardasil 9. Studie na zvířatech neprokazují reprodukční toxicitu. Nicméně tyto údaje nejsou považovány za dostačující pro to, aby mohlo být použití přípravku Gardasil 9 doporučeno v průběhu těhotenství. Očkování musí být odloženo až po ukončení těhotenství. Přípravek Gardasil 9 lze během kojení aplikovat. **Nežádoucí účinky:** Celkem 15 776 jedincům (10 495 jedinců ve věku 16 až 26 let a 5 281 dospívajících ve věku 9 až 15 let při zařazení do studie) byl podán přípravek Gardasil 9. Několik jedinců (0,1%) skončilo kvůli nežádoucím účinkům. Nejčastějšími nežádoucími účinky pozorovanými po aplikaci přípravku Gardasil 9 byly reakce v místě aplikace injekce (84,8% očkovaných jedinců v průběhu 5 dnů po některé z očkovacích návštěv) a bolest hlavy (13,2% očkovaných jedinců v průběhu 15 dnů následujících po některé z očkovacích návštěv). **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Chrňte před mrazem. Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku ve vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Přípravek Gardasil 9 musí být po vyjmutí z lednice podán co nejdříve je to možné. Stabilitní údaje naznačují, že složky očkovací látky jsou stabilní po dobu 72 hodin, pokud jsou uchovávány při teplotách od 8 do 25 °C nebo od 0 do 2 °C. Po uplynutí této doby musí být přípravek Gardasil 9 použit nebo zlikvidován. Tyto informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky v případě dočasného teplotního výkyvu. **Léková forma:** injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Čirá tekutina s bílou sraženinou. **Držitel rozhodnutí o registraci:** MSD VACCINES, 162 avenue Jean Jaurès 69007 Lyon, Francie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1007/002 **Datum revize textu:** 24. 2. 2017.

* *Všimněte si, prosím, změny v souhrnu informací o přípravku*

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

1. SPC Gardasil 9, poslední revize textu 24. 2. 2017.



© Copyright Merck Sharp & Dohme s.r.o., 2017. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika
Tel.: +420 233 010 111, e-mail: dpoc_czechslovak@merck.com, www.msd.cz

09-2018-VACC-1230673-0001



Vakcinologie

Vaccinology

Ročník (Volume) 12, 2018, číslo (Number) 2

Šéfredaktor (Editor-in-Chief)

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

Ministerstvo zdravotnictví ČR, LF UK Hradec Králové

Redakční rada (Editorial Board)

MUDr. Hana Cabrnová, MBA

OSPDL, Praha

MUDr. Jitka Částková, CSc.

SZÚ, Praha

Prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.

FVZ UO Hradec Králové

Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.

Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí

2. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

Prof. MUDr. Petr Pazdíora, CSc.

Ústav epidemiologie LF UK, Plzeň

MUDr. Jitka Škovránková

2. LF UK a FN Motol, Praha

Prof. MUDr. Miroslav Šplího, DrSc.

FVZ UO Hradec Králové

Mezinárodní redakční rada

(International Editorial Board)

Prof. Zsófia Mészner, M.D.

Národní ústav dětského zdraví, Budapešť, Maďarsko

Prof. Vytautas Usonis, M.D.

Universita Vilnius, Vilnius, Litva

Vědecký sekretář

Prof. RNDr. Vanda Boštková, Ph.D.

Vydavatel (Publisher)

Mladá fronta a. s., Mezi Vodami 1952/9

143 00 Praha 4, www.mf.cz

Generální ředitel

Ing. Jan Mašek

Ředitel Medical Services

Karel Novotný, MBA

Grafika a technické zpracování (DTP)

Jan Borovka

Odpovědná redaktorka

MUDr. Andrea Skálová

Korektury (Copy Editor)

Dana Gattringerová

Obchodní ředitelka

Ing. Kristína Kupcová, tel. 225 276 355

e-mail: kupcova@mf.cz

fax 225 276 444

MARKETING A DISTRIBUCE:

ředitel marketingu a distribuce:

Jaroslav Aujezdský

Brand Manager: Petra Trojanová

ředitelka výroby: Monika Šnaidrová

DISTRIBUCE (Distributed by)

SEND Předplatné, spol. s r.o., Ve Žlíbku 1800/77,

hala A3, 193 00 Praha 9

tel.: 225 985 225, Mobil: 777 330 370

e-mail: mf@send.cz, www.send.cz

Smluvní vztah mezi vydavatelem a předplatitelem se

řídí všeobecnými obchodními podmínkami pro

předplatitele. Předplatné se automaticky prodlužuje.

Tisk (Printed by)

TRIANGL a. s.

Všechny publikované články procházejí recenzí

(A peer-reviewed journal).

Číslo bylo předáno do tisku 17. 9. 2018.

Časopis je indexován v Embase a Scopus.

Časopis je excerpován v Bibliographia Medica

Čechoslovaca.

Časopis je zařazen Radou pro výzkum, vývoj a inovace

vlády ČR na Seznam recenzovaných neimpaktovaných

periodik vydávaných v České republice.

Vydavatel nenes odpovědnost za údaje a názory

autorů jednotlivých článků.

Vydavatel a redakční rada nenesou odpovědnost

za obsah inzerátů ani jiných materiálů komerční povahy.

Současné si redakce vyhrazuje právo na drobné

stylistické úpravy článků. Reprodukce obsahu je

povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

© Mladá fronta a. s., 2018

Evidenční číslo MK ČR: E 17165

ISSN 1802-3150

Vážení čtenáři, kolegyně a kolegové,

současný výbor České vakcinologické společnosti dosáhl konce svého funkčního období, a proto nás čekají nové volby. Vzhledem k časové tísní a nutnosti nominovat kandidáty na sjezd ČLS JEP již novým výborem, budou volby probíhat už v září.

Prázdninové období každý rok přináší okurkovou sezonu a nedostatek témat. V letošním roce nevznikly ani zásadní epidemie lokálního, či dokonce celosvětového významu, a tak se tisk věnoval pouze obvyklým prázdninovým tématům. Letošní léto tedy probíhá možná až příliš klidně. Určitě přinejmenším vitálně potřebujeme, aby se uskutečnilo jednání NIKO k rizikovým skupinám a jejich očkování, ale zdá se, že budeme muset vyčkat až do září. Odbor legislativy MZ naopak již připravil návrh zákona o odškodnění v souvislosti s poškozením po očkování. Vlastní tělo zákona je však poměrně obecnou normou a naprostou většinu technických detailů bude řešit až doprovodná vyhláška, která zatím ještě světlo světa nespátřila.

Konečně se v českém zdravotnickém systému přestaly zametat odhalené trestní kauzy pod koberec. Příkladem jsou nejen případy rozsáhlého korupčního jednání a manipulování veřejných zakázek, ale i současná kauza pražské hygienické služby. Pikantní na celé kauze je, že hlavní protagonisté působili na ministerstvu zdravotnictví jako pilíře Němečkovy administrativy. Jejich přístup si v ničem nezadal se sicilskou mafií, pouze aktérem byla přímo státní instituce. Zavedený model dvacetitisícového výpalného na měsíční bázi naplňoval známé heslo: „Nemusí pršet, hlavně když kape“. A zde kapalo velmi často.

V závěru prázdnin nás naopak bohužel zastihla nemilá zpráva. Paní redaktorka Mgr. Veronika Črepová se rozhodla ukončit své aktivity v Mladé frontě a v časopise Vakcinologie a věnovat se jiným projektům. Paní Mgr. Črepová byla dobrou duší časopisu po celou dobu jeho existence a stála i u naprostého zrodu tohoto projektu. Dovolte mi, abych jí za všechny české vakcinology velice poděkoval za obrovskou práci, kterou po mnoho let ve prospěch našeho časopisu odváděla, a popřál jí mnoho štěstí v jejím příštím angažmá. Nepochybně nám všem bude velice chybět.

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

EDITORIAL 39

■ PŮVODNÍ PRÁCE (ORIGINAL PAPERS)

- Očkování dětí v prvních třech letech života hrazená z veřejného zdravotního pojištění v České republice (ČR)
 Vaccinations for children in their first three years of life paid for by the public health insurance system
 in the Czech Republic
MUDr. Hana Cabmochová MBA, MUDr. Jozef Dlhý, Ph.D., Mgr. Zdeněk Kyselý 42

- Je ochrana proti spalničkám a příušnicím u dospělé populace v České republice dostačující? Séroprevalenční studie
 Is the adult population in the Czech Republic sufficiently protected against measles and mumps? A seroprevalence
 study
MUDr. Renáta Šošovičková, doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D., MUDr. Petra Polcarová, prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D. ... 48

■ PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEW)

- Očkování pacientů s diabetem mellitem
 Vaccination of patients with diabetes mellitus
prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D. 60

- Nové možnosti očkování proti pásovému oparu
 New options for vaccination against shingles
doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D., MUDr. Renáta Šošovičková, MUDr. Petra Polcarová, prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D. 64

■ AKTUALITY (CURRENT NEWS)

- Surveillance – epidemie spalniček v zemích EU 2017/2018
 Surveillance – measles outbreak in EU countries 2017/2018
prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc., prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D. 70

■ ZE ZAHRANIČNÍ LITERATURY (FROM FOREIGN LITERATURE)

- Vakcíny – doprava a skladování
 Vaccines – transport and storage
doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D. 74

Očkejte vakcínou **TRUMENBA®** a pomáhejte chránit dospívající a mladé dospělé před meningokokovým onemocněním séro skupiny B¹

Protože sdílejí

TRUMENBA® je vakcína proti meningokokům skupiny B, která:

- Cílí na obě podčeledi proteinu vzájemného faktor H (fHbp), A i B¹
 - V klinických hodnoceních prokázala imunogenitu proti 4 primárním a 10 dalším kmenům meningokoků skupiny B, ze kterých každý vytváří variantu fHbp, která není identická s těmi obsaženými v očkovací látce^{1,2}
 - Byla v klinických hodnoceních zkoumána při podání souběžně s^{1,3}
- HPV4* MenACWY Tdap TdaP-IPV
- Byla hodnocena v 11 klinických studiích, které zahrnuly více než 15 000 jedinců ve věku 10 let a starších^{1,†}

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

Zkrácená informace o přípravku Trumenba

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název přípravku: Trumenba injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Vakcína proti meningokokům skupiny B (rekombinantní, adsorbovaná). **Složení – léčivá látka:** 1 dávka (0,5 ml) obsahuje: *Neisseria meningitidis* B proteinum (fHbp) subfamilia A 60 µg, *Neisseria meningitidis* B proteinum (fHbp) subfamilia B 60 µg a další pomocné látky. Antigeny adsorbovány na fosforečnan hlinitý (0,25 miligramů hlinitku na dávku). **Terapeutické indikace:** Aktivní imunizace osob od 10 let a starších proti invazivnímu meningokokovému onemocnění způsobenému kmeny bakterie *Neisseria meningitidis* sérotypu B. **Dávkování a způsob podání:** *Primární série:* Dvě dávky (jedna 0,5 ml) podané v intervalu 6 měsíců. *Třetí dávka:* 2 dávky (jedna 0,5 ml) podané s odstupem nejméně 1 měsíce, po nichž následuje třetí dávka nejméně 4 měsíce po druhé dávce. *Posilovací dávka:* Je třeba zvážit podání posilovací dávky po kterémkoliv režimu dávkování u jedinců s přetrvávajícím rizikem invazivního meningokokového onemocnění. *Jiná pediatrická populace:* Bezpečnost a účinnost u dětí mladších 10 let nebyla stanovena. **Způsob podání:** Intramuskulární injekce. Upřednostňovaným místem injekce je deltový sval v horní části paže. Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se zaměnitelnosti přípravku Trumenba s jinými vakcínami proti meningokokům skupiny B při dokončení vakcinační série. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Vakcinace má být odložena u jedinců s akutním závažným febrilním onemocněním. Kvůli přítomnosti méně závažné infekce, jako např. nachlazení, není nutné vakcinaci odkládat. Trumenba se nemá podávat jedincům s trombocytopenií nebo s koagulačními poruchami, které by představovaly kontraindikaci intramuskulární injekce. Stejně jako u jiných vakcín podávaných injekčně může dojít k případům synkopy. Po aplikaci Trumenby, stejně jako u jiných vakcín, nemusí dojít k vyvolání protektivní imunitní odpovědi u všech očkovanych osob. Imunokompromitovaní jedinci mohou mít sníženou imunitní odpověď na vakcínu Trumenba. Data o použití vakcíny Trumenba u osob starších 65 let nejsou k dispozici. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Vakcínu Trumenba lze podávat souběžně s jakoukoliv z následujících vakcín: vakcína obsahující tetanický toxoid, redukovaný difterický toxoid, acelulární pertusovou složku a inaktivovaný poliovirus (TdaP-IPV), kvadrivalentní vakcína proti humánnímu papilomaviru (HPV4), konjugovaná vakcína proti meningokokům séro skupin A,C,Y,W (MenACWY) a adsorbovaná vakcína obsahující tetanický toxoid, redukovaný difterický toxoid a acelulární pertusovou složku (Tdap). **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o podávání vakcíny Trumenba v těhotenství nejsou k dispozici. Není známo, zda se vakcína Trumenba vylučuje do lidského mateřského mléka, během kojení se smí podávat pouze pokud možné výhody převažují nad potenciálními riziky. **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté:* Bolest hlavy, průjem, nauzea, myalgie, artralgie, zimnice, únava, zarudnutí, združení a bolest v místě injekce. **Předávkování:** V případě předávkování se doporučuje sledovat životní funkce a zavést případnou symptomatickou léčbu. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2°C - 8°C). Injekční stříkačky je nutné uchovávat v chladničce horizontálně, aby se minimalizovala doba opětovné dispergace. Chraňte před mrazem. **Druh obalu a velikost balení:** 0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s plastovým adaptérem Luer Lock, zátkou pístu z chlorobutylové pryže a víčkem špičky ze syntetického izoprenové bromobutylové pryže s plastovým rigidním krytem víčka hrotu s jehlou či bez ní. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ, Velká Británie. Registrační číslo(a): EU/1/17/1187/001-006. **Datum revize textu:** 23.3.2018. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek Trumenba je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro osoby splňující podmínky dané zákonem č.48/1997 Sb. v aktuálním znění. Před předepsáním léku se prosím seznamte s úplnou informací o přípravku.

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

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

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



Pracujeme společně pro zdravější svět™

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

 **Trumenba®**
Vakcína proti meningokokům skupiny B

TRU-2018.01.021

Očkování dětí v prvních třech letech života hrazená z veřejného zdravotního pojištění v České republice (ČR)

Vaccinations for children in their first three years of life paid for by the public health insurance system in the Czech Republic

MUDr. Hana Cabrnchová, MBA¹, MUDr. Jozef Dlhý, Ph.D.², Mgr. Zdeněk Kyselý²

¹ Katedra praktického lékařství pro děti a dorost, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví Praha

² oddělení epidemiologie, Ministerstvo zdravotnictví ČR

Souhrn:

V posledních několika letech jsme svědky nárůstu počtu neočkovaných nebo neúplně očkových dětí v prvních třech letech života. V období od narození do 3 let měly děti absolvovat v doporučeném schématu očkování hexavalentní očkovací látkou proti záškrtu, tetanu, dávávému kašli, žlutence typu B, přenosné dětské obrně a invazivním nákazám způsobeným *Haemophilus influenzae* typu b. V tomto klíčovém období před nástupem do předškolního zařízení měly být také v souladu s platnou legislativou aplikovány dvě dávky proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím. Článek se zabývá příčinami tohoto trendu a na konkrétních datech proočkovánosti mapuje situaci v České republice v oblasti povinného a prvního hrazeného nepovinného očkování proti pneumokokovým nákazám.

Klíčová slova: neočkované děti, hexavalentní očkovací látka, očkování proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím, proočkovánost, povinné očkování, nepovinné očkování, očkování proti pneumokokovým nákazám

Summary:

Over the last few years, we have seen an increase in the number of unvaccinated or incompletely vaccinated children in the first three years of life. From the birth to 3 years of age, children were to receive the hexavalent vaccine against diphtheria, tetanus, pertussis, viral hepatitis type B and invasive *Haemophilus influenzae* type b infections in the recommended vaccination schedule. In this key period prior to admission to pre-school, two doses of measles, rubella and mumps should also be administered in accordance with valid legislation. The article deals with the causes of this trend and maps the situation in the Czech Republic in the field of mandatory and first paid non-mandatory vaccination.

Key words: unvaccinated children, hexavalent vaccine, measles, rubella and mumps vaccination, vaccination, mandatory vaccinations, voluntary vaccinations, vaccination against pneumococcal infections

Vakcinologie 2018;12(2): 42–47

Systém očkování dětí

Očkování dětí provádí registrující praktický lékař pro děti a dorost, který přebírá do péče novorozence v souladu s náplní první preventivní prohlídky, obvykle do 48 hodin od propuštění z novorozeneckého oddělení (1). Systém registrace dětí i dospělých u praktických lékařů je v ČR nepovinný. Díky povinnému očkování a vymahatelnosti potvrzení o jeho absolvování předškolními zařízeními a školami dochází k registraci u praktických lékařů i z těchto důvodů. Máme tak fungující nástroj nepřímé vymahatelnosti registrace. Registrující lékař má znalost rodiny, anamnestických údajů, epidemiologické souvislosti a individuálních rizik v případě doporučení dalších nepovinných

očkování. Průběžná komunikace s rodiči dítěte od narození napomáhá k vytvoření prostředí důvěry, možnosti diskutovat průběžně otázky týkající očkování. Registrující pediatr může vyvrátit pochybnosti rodičů, komunikovat nežádoucí účinky po očkování a eliminovat tak zbytečné obavy z očkování. V některých případech, díky znalosti anamnestických údajů, je možné očkovací schéma přizpůsobit specifickým indikacím nebo případným kontraindikacím.

Úhrada očkování a dodávky vakcín

Novelou zákona o veřejném zdravotním pojištění od roku 2012 hradí očkovací látky zdravotní pojišťovny. Hrazenými službami

jsou tak očkování a úhrada léčivých přípravků obsahujících očkovací látky pro pravidelná očkování podle antigenního složení stanoveného Ministerstvem zdravotnictví (2). Povinné očkování včetně očkovacích látek tak přešlo do úhrady ze zdravotního pojištění, ze státního rozpočtu se nadále hradí očkovací látky pro zvláštní a mimořádná očkování a očkovací látky pro pravidelná očkování fyzických osob, které nejsou pojištěnci podle zákona upravujícího veřejné zdravotní pojištění (3).

Změnou úhrady povinných očkování dochází k distribuci do ordinací prostřednictvím jediného vybraného distributora, který provádí zúčtování dodávek se zdravotními

pojišťovny na základě počtu aplikovaných dávek za jednotlivá období. V případě nepovinných očkování hrazených ze zdravotního pojištění u vyjmenovaných vakcín (2) nakupují ordinace očkovačské látky přímo od distributorů a lékařům jsou zdravotními pojišťovnami látky propláceny cestou vykazování zvlášť účtovaných léčivých přípravků (ZULP). Doplatky u vakcín s vyšší cenou než ekonomicky nejméně náročná varianta doplácí rodiče přímo v ordinaci. Možná alternativní varianta úhrady na recept zůstává pouze pro očkování nehrazená ze zdravotního pojištění a není považována z hlediska správného zacházení s vakcínami za variantu žádoucí.

Pro celý proces očkování je dostupnost vakcín přímo v ordinaci značným zjednodušením. Odpadá tak potřeba další návštěvy s očkovačskou látkou k její vlastní aplikaci, ke které může dojít v případě souhlasu bez prodlení, je-li v tu chvíli k dispozici.

Systém založený na průběžných dodávkách vakcín distributorem se osvědčil. Dřívější model distribuce vakcín, kdy si lékaři museli na definované období vakcíny objednávat a někteří i osobně vyzvedávat na spádových krajských hygienických stanicích, byl logisticky podstatně komplikovanější.

Správná evidence výkonů proplácených zdravotními pojišťovnami může být také cenným zdrojem dat o počtu provedených očkování v jednotlivých věkových kategoriích včetně dodržení doporučených očkovačských schémat.

Hrazená očkování v prvních třech letech života

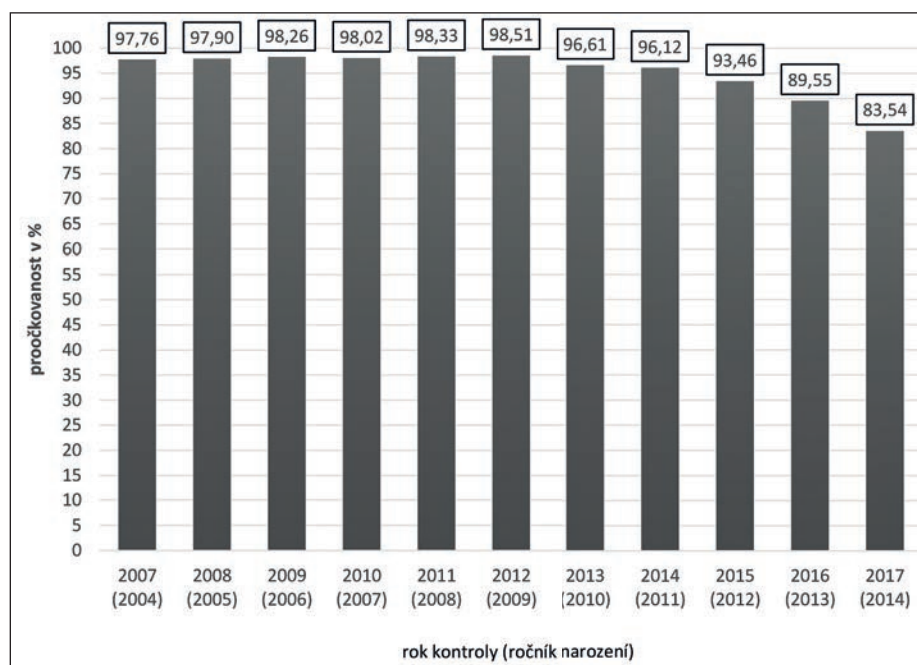
V roce 2007 došlo k významné změně očkovačského kalendáře v prvních měsících života dítěte zavedením kombinované hexavakcíny. Povinné očkování proti šesti nemocem (záškrtu, tetanu, dávívému kašli, žloutence typu B, přenosné dětské obrně a invazivním nákazám způsobeným *Haemophilus influenzae* typu b) tak bylo místo aplikace 3 dávek vakcín (tetravakcíny, očkování proti přenosné dětské obrně a vakcíně proti hepatitidě B) nahrazeno jednou aplikací. Schéma v souladu s vyhláškou o očkování bylo 3+1 dávka do konce roku 2017 (4). Novelou této vyhlášky s účinností od 1. 1. 2018 dochází k zavedení schématu 2+1 dávka pro donošené děti, u dětí narozených do 37. gestačního týdne bylo ponecháno schéma 3+1 dávka (5). Již před vlastní novelou vyhlášky o očkování bylo na základě doporučení Národní imunizační

komise umožněno uznat splnění povinného očkování, jestliže dítě před nástupem do předškolního zařízení (mateřské školy) mělo hexavakcínu na základě žádosti rodičů aplikovanou ve schématu 2+1 dávka.

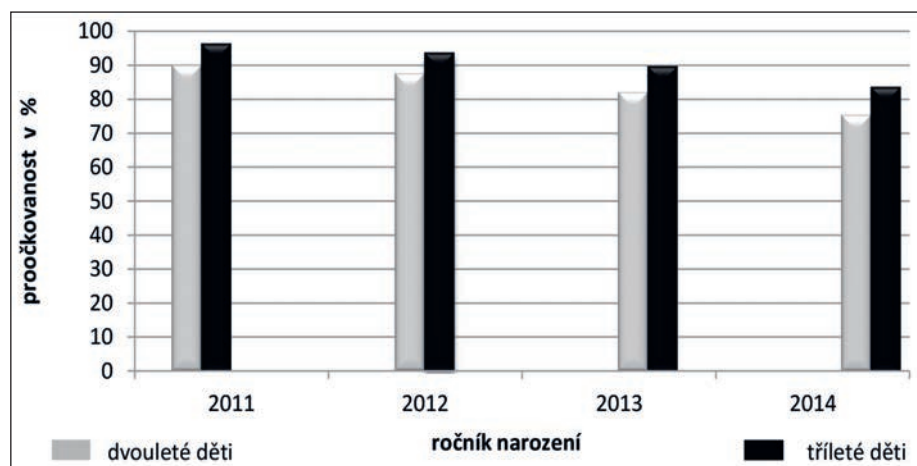
K další významné úpravě došlo od prvního ledna letošního roku v případě očkování proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím (MMR). Již delší dobu avizovaná změna přinesla úpravu termínu první dávky na období 13.–18. měsíc a podání druhé dávky mezi 5.–6. rokem života dítěte (5). Do konce roku 2017 nebylo období podání první dávky ohraničené a v některých případech díky formulaci, že první dávka se podává od 15. měsíce, byla tato první dávka podána později, často až před nástupem do mateřské školky ve 3 letech. Do konce loňského

roku se druhá dávka MMR vakcíny podávala obvykle za 6 měsíců po aplikaci první dávky, avizovaný záměr úpravy schématu znamenal rostoucí zájem rodičů, aby i jejich dítěti byla druhá dávka podána až mezi 5.–6. rokem. Všechny popsané úpravy a změny schématu se pak promítají i do sledovaných dat o proočkovanosti.

V případě nepovinných hrazených očkování ze zdravotního pojištění mají kojenci nárok na úhradu očkování proti pneumokokovým nákazám, je-li základní schéma aplikováno do 7. měsíce a poslední dávka přeočkování do 15. měsíce (2). Do konce loňského roku definoval zákon o zdravotním pojištění nárok na základní schéma 3+1 dávka, nynější formulace se díky novele zákona změnila na definici pouze základního



Graf 1 Proočkovanost dvěma dávkami vakcíny MMR u 3letých dětí, roky 2007–2017 (10)



Graf 2 Porovnání proočkovanosti dvěma dávkami vakcíny MMR u dětí stejného ročníku narození ve věku 2 a 3 let, ročníky narození 2011–2014

schématu do 7. měsíce bez ohledu na počet podaných dávek, tedy umožňuje úhradu schématu 2+1 i 3+1 dávka. Schéma 3+1 dávka je doporučeno pro děti narozené do 37. gestačního týdne. Pro ostatní děti bylo odbornými společnostmi doporučeno schéma 2+1 dávka (6).

Význam a metody sledování proočkovanosti

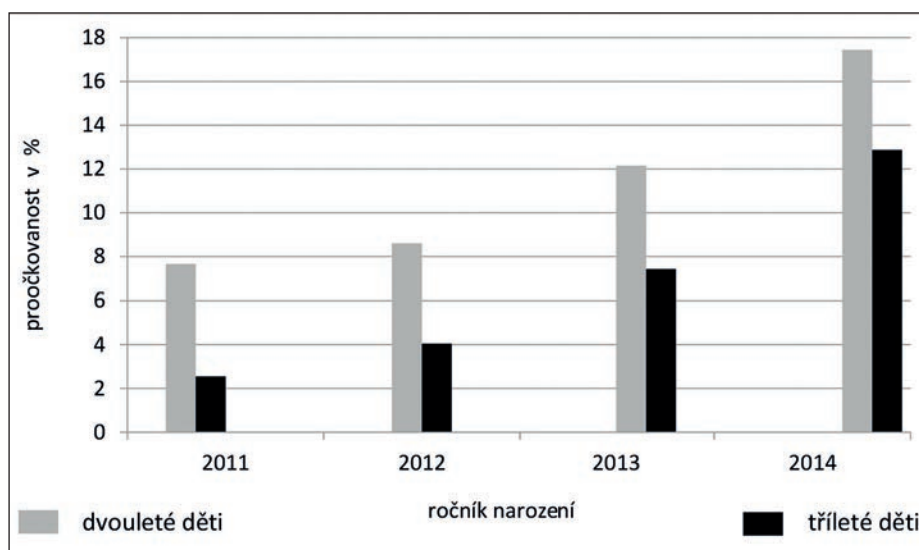
Analýza dat o proočkovanosti patří k hlavním východiskům hodnocení vakcinačních programů. Kontrolu proočkovanosti provádějí všechny státy Evropské unie, nicméně vzhledem k tomu, že doposud chybí jednotné standardy pro sběr relevantních dat, stále platí, že nejsou vytvořeny všechny potřebné podmínky pro jejich spolehlivé mezinárodní srovnání. Pro účely kontroly proočkovanosti jsou využívány různé metody: metoda administrativní (sleduje se podíl očkovaných osob z počtu osob cílové populace), průzkumy („surveys“ s různým designem a s různou metodologií, v rámci kterých může být zjišťována proočkovanost na různých úrovních – národní, regionální, lokální, v určitých populačních skupinách), seroprevaleční průzkumy (sleduje se aktuální úroveň hodnot specifických markerů vybraných infekčních nemocí) a metoda založená na využívání dat z imunizačních registrů (7).

Metodika administrativní kontroly proočkovanosti v ČR

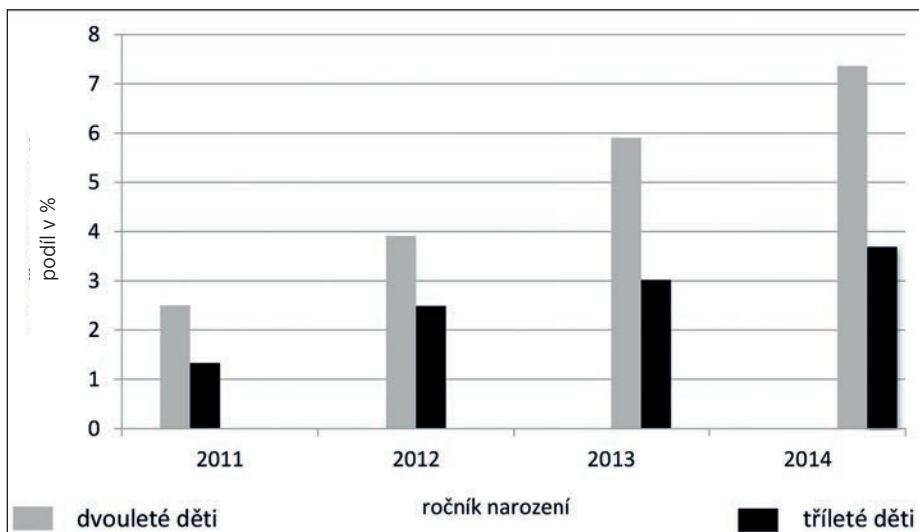
V České republice provádějí administrativní kontrolu proočkovanosti každoročně pracovníci protiepidemických odborů krajských hygienických stanic a Hygienické stanice hl. m. Prahy (KHS) ve spolupráci s praktickými lékaři pro děti a dorost.

Kontrola probíhá ve všech okresech ČR a územních obvodech hlavního města Prahy, s členěním podle správních obvodů KHS a s rozdělením podle ročníků narození a druhu kontrolovaného očkování. Předmětem kontroly je proočkovanost dětí proti devíti infekčním nemocem: spalničkám, příušnicím, zarděnkám, záškrtu, tetanu, černému kašli, přenosné dětské obrně, virové hepatitidě typu B a invazivním onemocněním způsobeným *Haemophilus influenzae* typ b.

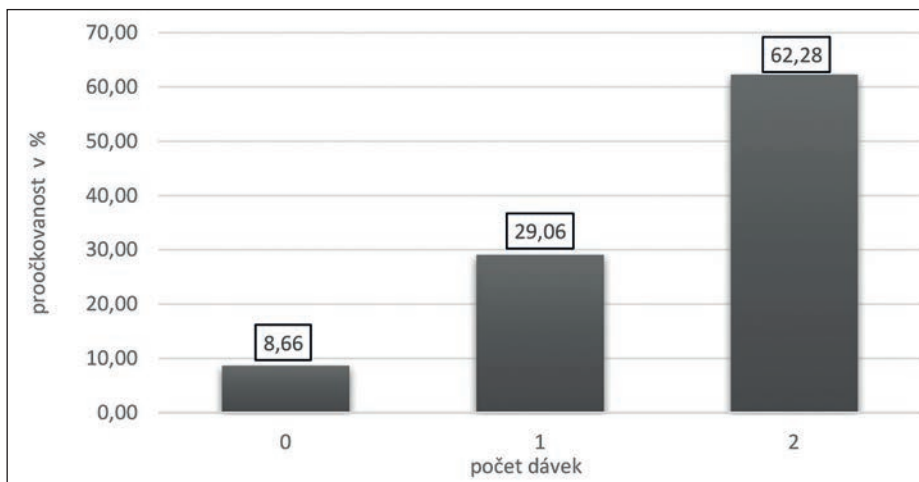
Od roku 2007 do současnosti je pro zpracování dat o proočkovanosti celostátně využíváno jednotně definované datové prostředí, které bylo vypracováno KHS Královéhradeckého kraje. Postupuje se v souladu s metodikou hlavního hygienika



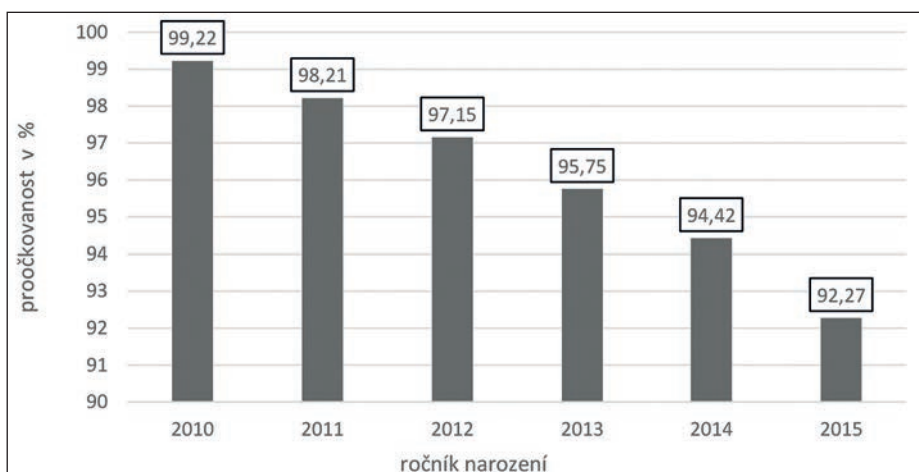
Graf 3 Porovnání proočkovanosti pouze jednou dávkou vakcíny MMR u dětí stejného ročníku narození ve věku 2 a 3 let, ročníky narození 2011–2014



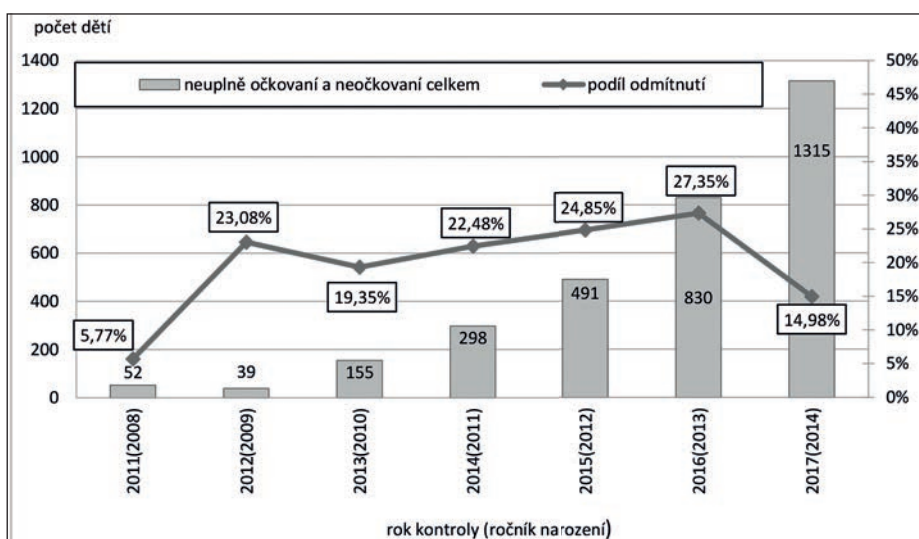
Graf 4 Podíl dětí stejného ročníku narození ve věku 2 a 3 let, které nebyly očkovány vakcínou MMR, ročníky narození 2011–2014



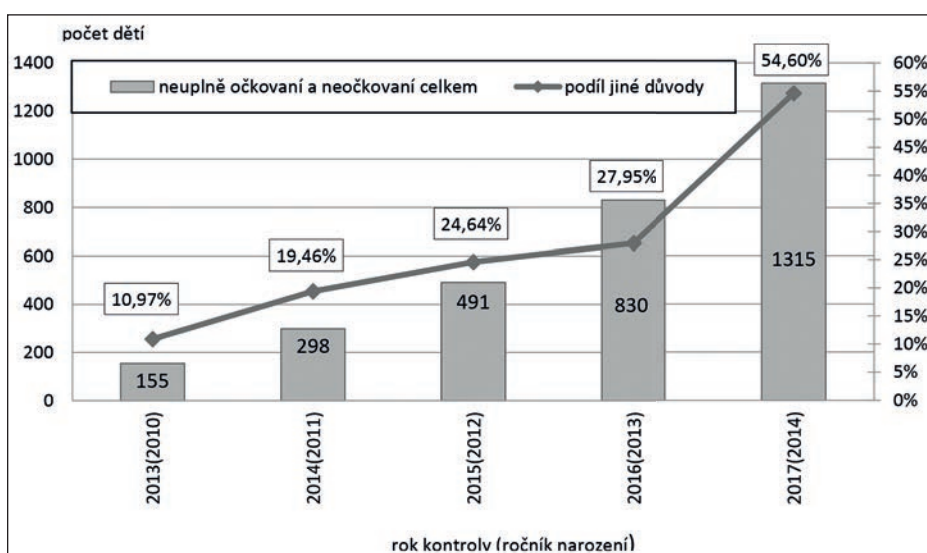
Graf 5 Proočkovanost vakcínou MMR u dětí ročníku narození 2015 ve věku 2 let podle počtu obdržených dávek (kontrola v roce 2017)



Graf 6 Proočkovanost 4 dávkami hexavakcíny u dětí ve věku 2 let, ročníky narození 2010–2015



Graf 7 Vývoj počtů neúplně očkovaných a neočkovaných dětí a podílu z nich neúplně očkovaných a neočkovaných z důvodu odmítnutí rodiči, MMR, roky kontroly 2011–2017 (10)



Graf 7a Vývoj počtů neúplně očkovaných a neočkovaných dětí a podílu z nich neúplně očkovaných a neočkovaných z jiných důvodů, vakcína MMR, roky kontroly 2013–2017 (10)

ČR, podle které je ve všech krajích, okresech a územních obvodech kontrolována proočkovanost dětí stanovených stejných ročníků narození a s příjmením začínajícím stanoveným stejným písmenem abecedy. Počínaje rokem 2009 je v případě vakcíny MMR kontrolována ve stejném roce proočkovanost dětí dvou ročníků narození, které v daném roce kontroly dovršily věk tři a dvou let. Kohorta dvouletých dětí byla do kontroly začleněna z důvodu zajištění možnosti sledovat vývoj její proočkovanosti při dosažení věku tří let.

V roce 2014 bylo na základě závěrů z porady vedoucích protiepidemiologických odborů KHS rozhodnuto o změně velikosti kontrolovaných kohort dětí, která byla od roku 2007 nastavena podle začátečních písmen příjmení vyskytujících se mezi nejvíce frekventovanými příjmeními u přibližně 3–4 % obyvatel ČR. Od roku 2014 je v zájmu zvýšení výpovědní hodnoty výsledků kontrol velikost sledovaných kohort definována podle začátečních písmen příjmení, která se vyskytují mezi nejvíce frekventovanými příjmeními u přibližně 7–8 % obyvatel ČR.

Kontrola proočkovanosti k 31. 12. 2017 byla provedena u dětí s příjmením začínajícím písmenem „H“, se stavem k datu 31. prosince 2017. Písmeno „H“ se jako začáteční písmeno příjmení vyskytuje mezi nejčtenějšími příjmeními v ČR u 8,77 % obyvatel, celkem u 117 456 osob (8). Kontrola proočkovanosti byla provedena celkem u 39 603 dětí, přičemž sumární podíl kontrolovaných dětí na celkovém počtu živě narozených dětí sledovaných ročníků činil 7,43 % (grafy 1–6).

Legislativní vymezení a formální úpravy očkovaní

Povinnost podrobit se očkovaním zahrnutých do administrativní kontroly proočkovanosti platí, v souladu se zákonem č. 258/2000 Sb. o ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů v platném znění, pro všechny děti s trvalým, nebo dlouhodobým pobytem na území ČR (9).

Výsledky kontrol proočkovanosti jsou do určité míry ovlivněny změnou v přístupu k aplikaci hexavakcíny od roku 2015, kdy na základě rozhodnutí Národní imunizační komise vydal hlavní hygienik ČR stanovisko k možnosti aplikace této očkovací látky ve schématu 2+1. Podle uvedeného stanoviska mohlo být do mateřské školy přijato dítě očkované na žádost rodičů hexavakcínou s minimálně 3 dávkami ve schématu 2+1 a očkované alespoň 1 dávkou vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám.

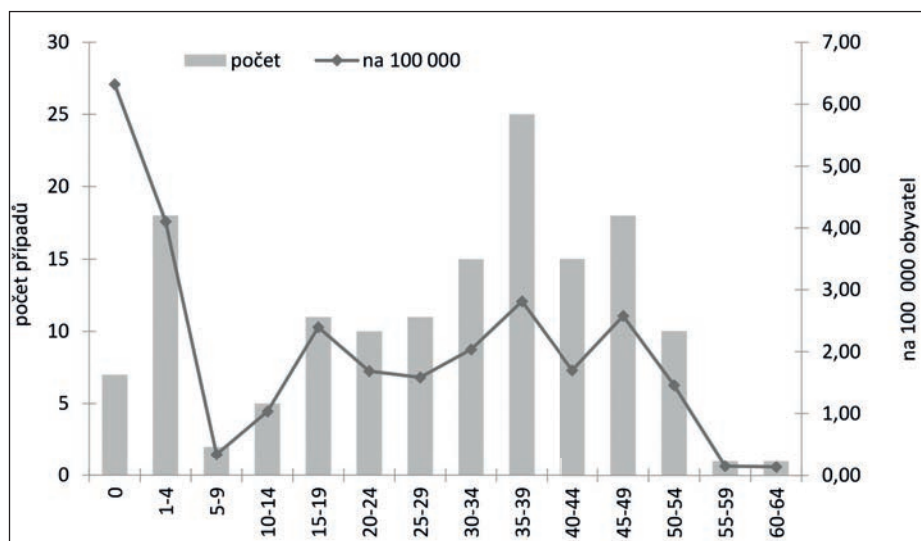
Stanovisko mělo vyřešit situaci, kdy souhrnná informace o léčivém přípravku (SPC vakcíny) umožňovala schéma 2+1 dávka, ale vyhláška za splnění povinného očkování definovala podmínku dodržení schématu 3+1 dávka. Obdobně časté posouvání zahájení očkování vakcínou MMR vyžadovalo definovat nezbytné minimum pro nástup do mateřské školky. Situaci nově řeší novelizovaná vyhláška o očkování (5).

Neúplně očkovaní a neočkovaní vakcínou MMR

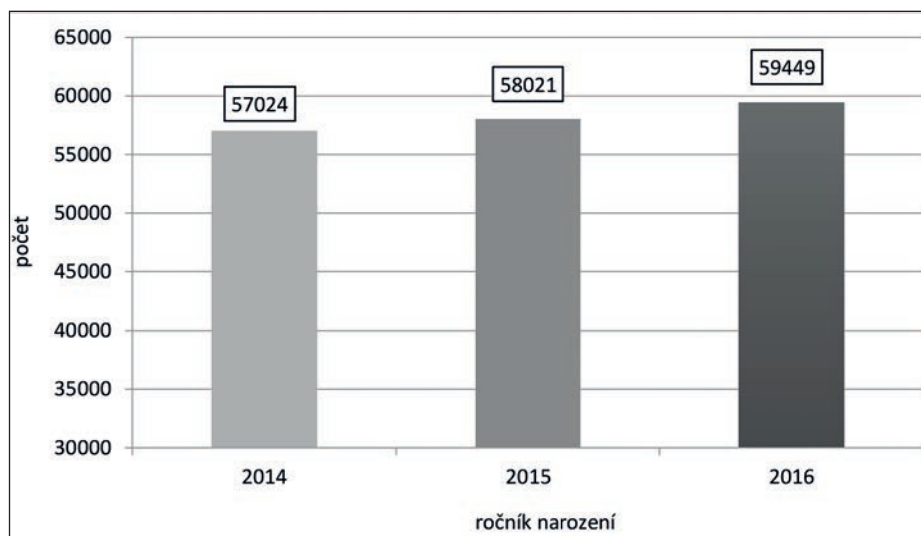
Při administrativní kontrole proočkování jsou od roku 2007 rovněž zjišťovány počty neúplně očkovaných a neočkovaných jedinců podle předem definovaných důvodů neúplného očkovacího schématu nebo zcela neprovedeného očkování.

Počínaje rokem 2010 je součástí kontroly také evidence počtu případů, u kterých je důvodem neúplného nebo neprovedeného očkování odmítnutí očkování rodiči z různých důvodů. Od roku 2013 pozorujeme výrazný nárůst absolutního počtu neúplně očkovaných či neočkovaných dětí (graf 7). Absolutní čísla jsou částečně ovlivněna zvýšením počtu osob v kontrolované kohortě od roku 2014. Trend postupného nárůstu neočkovaných nebo neúplně očkovaných dětí je ale především ovlivněn nárůstem ve skupině dočasných kontraindikací a jiných důvodů neočkování (graf 7a). Právě v této skupině je možné najít převahu dětí, u kterých k očkování dochází v pozdějším věku. Tyto důvody často skrývají obavy rodičů, dochází k opakovanému odkládání očkování z různých důvodů.

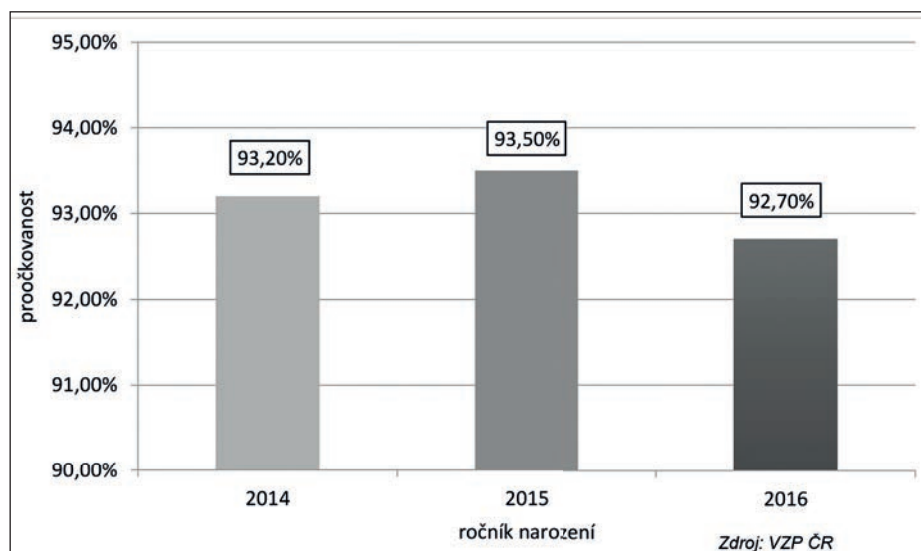
Podíl případů odmítnutí očkování rodiči zjištěný v roce 2017 vybočuje z poměrně ustáleného trendu v letech 2012–2016 a jeho nižší hodnotu lze vysvětlit očekávaním nové legislativní úpravy očkování MMR s účinností od začátku roku 2018. Uvedený závěr vyplývá ze zjištění, že podíl dětí neúplně očkovaných nebo neočkovaných z „jiných důvodů“ vzrostl v roce kontroly 2017 na téměř 55 % (10). Komentáře KHS k výsledkům proočkování potvrzují, že nejčastějším důvodem zařazení případů do skupiny „jiné důvody“ neúplného nebo neprovedeného očkování byla žádost rodičů o posun očkování do pozdějšího věku dítěte. Jedním z důsledků poklesu proočkování dětí je i nárůst nemocnosti spalničkami v posledních letech, rok 2018 nevyjímaje (graf 8).



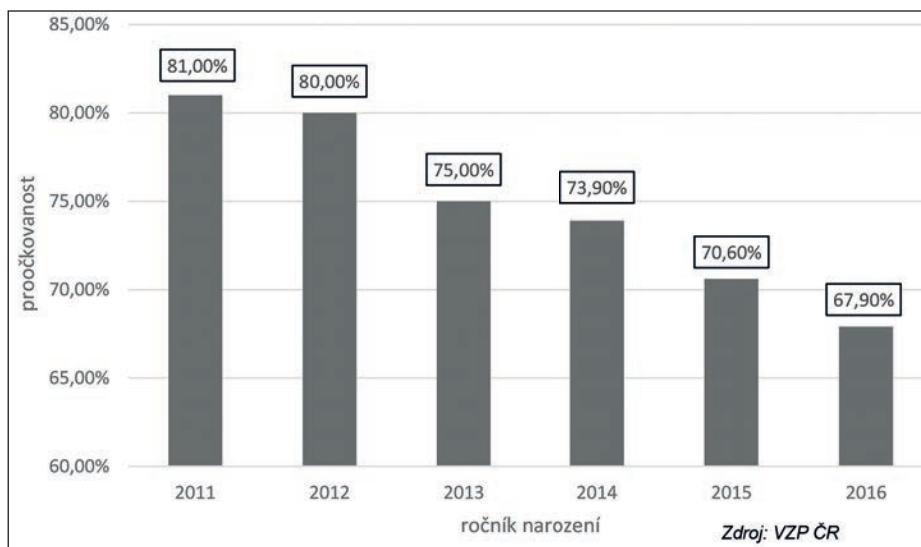
Graf 8 Spalničky – počty hlášených případů a nemocnost podle věkových skupin, ČR, rok 2018 (k 13. 7. 2018)



Graf 9 Počty dětí pojištěných u VZP ČR, ročníky narození 2014–2016



Graf 9a Proočkování dětí pojištěných u VZP ČR hexavakcínou (alespoň jedna dávka Infanrix Hexa nebo Hexacima), ročníky narození 2014–2016. Zdroj: VZP



Graf 10 Proočkovanost dětí do 1 roku proti pneumokokům (alespoň 1 dávka), ročníky narození 2011–2016.

Data o proočkovanosti sledovaná zdravotními pojišťovnami

V souladu s novelou zákona o ochraně veřejného zdraví 258/2000 Sb. z roku 2012 a související novelou zákona č. 48/1997 o veřejném zdravotním pojištění jsou zdravotní pojišťovny povinny sdělovat Ministerstvu zdravotnictví počet očkovaných pojištěnců v členění podle očkovacího kalendáře pro pravidelná očkování stanoveného prováděcím právním předpisem, a to vždy do 30. dubna kalendářního roku za uplynulý kalendářní rok (11). Naplnění této povinnosti se začalo uskutečňovat postupně, zpočátku bylo nutné zohlednit chybovost, ke které docházelo jak na straně poskytovatelů (nový systém evidence a vykazování očkovacích látek a provedených očkovaní), tak i na straně zdravotních pojišťoven (různé definice sledovaných parametrů, odlišnosti v zadání mezi jednotlivými zdravotními pojišťovnami).

V rámci spolupráce s největší zdravotní pojišťovnou, VZP ČR, se postupně podařilo sledovat ve stejné metodice několik po sobě jdoucích ročníků narození jak u hexavakcí (sledovaným parametrem byla aplikace alespoň jedné dávky), tak u pneumokokových vakcín bez ohledu na druh použité očkovací látky, opět v parametrech podané alespoň jedné dávky. V případě hexavakcí takto definovaný parametr umožnil získat informaci dříve, bez nutnosti čekat na dokončené kompletní schéma s možností podání poslední, tehdy 4. dávky, do 18 měsíců (graf 9).

V případě sledování proočkovanosti u pneumokoků díky systému úhrady této vakcíny ordinacím očkujících lékařů prostřednictvím ZULP je vysoká motivace pro správné vykazování provedených očkovaní. Sledovat poslední

ročník je vždy možné až v roce následujícím, tedy po datu, kdy dítě dovršilo 7 měsíců věku života a kdy zákon definuje tuto hranici jako nejzazší termín pro aplikaci základního schématu očkování (graf 10). V systémech sledování proočkovanosti zdravotními pojišťovnami jsme se zatím nevraceli ke stejným ročníkům opakovaně, rozdíl v proočkovanosti u PCV a hexavakcí by opakovaným sledováním stejných ročníků oproti očkování MMR neměly být tak významné.

Závěr

Změnou úhrady povinného očkování a zavedením plošně hrazeného očkování ze zdravotního pojištění máme nově od roku 2012 možnost sledovat data zdravotních pojišťoven o proočkovanosti populace. Postupný náběh nového systému ale nebylo možné ponechat bez kontroly, a proto bylo z rozhodnutí MZ ČR ponecháno provádění šetření proočkovanosti pracovníky protiepidemiických odborů KHS ve spolupráci s praktickými lékaři pro děti a dorost.

V současnosti tak máme možnost porovnávat takto šetřená data s postupným náběhem sledování prostřednictvím zdravotních pojišťoven u očkování hrazených z veřejného zdravotního pojištění. Očekáváme zdokonalení systému sledování dat od zdravotních pojišťoven, příslibem je budování Národního zdravotnického informačního systému (NZIS) Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS) na základě zákonného zmocnění (12). NZIS je jednotný celostátní informační systém veřejné správy určený mimo jiné ke zpracování údajů o zdravotním stavu obyvatelstva, k vedení Národních zdravotních registrů a zpracování údajů v nich vedených, k realizaci

a zpracování výběrových šetření o zdravotním stavu obyvatel, o determinantách zdraví včetně poskytování informací pro mezinárodní instituce. Do NZIS se předávají údaje bez souhlasu subjektu. Bez úzké spolupráce se zástupci odborné veřejnosti je velmi obtížná prezentace takto získaných dat.

Jak dokladuje článek, existuje mnoho faktorů, které data ovlivní, v některých případech je možné skutečnou proočkovanost u konkrétních ročníků doložit jen opakovanou kontrolou (MMR). Orientační zhodnocení proočkovanosti ročníku bude odlišné, jestliže se zaměříme na celé schéma nebo pouze první podanou dávku (hexavakcína a pneumokoky). Rozhodné období pro sledování musí zohlednit podmínky úhrady definované zákonem (pneumokoky).

Literatura

1. Vyhláška č. 317/2016 Sb. o preventivních prohlídkách
2. Zákon č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, §30
3. Zákon č. 258/2000 Sb. o ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů, §49
4. Vyhláška č. 537/2006 Sb. o očkování proti infekčním nemocem
5. Vyhláška č. 355/2017 Sb. o očkování proti infekčním nemocem, ve znění pozdějších předpisů
6. Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP a Odborné společnosti praktických dětských lékařů ČLS JEP k vytvoření metodiky pro vykazování a úhrady očkování vyplývající z novelizace vyhlášky č.537/2006 sb. a zákona č. 48/1997 Sb. Dostupné z: www.vakcinace.eu
7. Haverkate M, D'Ancona F, Johansen K, et al. Assessing vaccination coverage in the European Union: is it still a challenge? *Expert Rev Vaccines*. 2011;10(8):1195–1205.
8. Ministerstvo vnitra ČR, Statistika, září 2017. Dostupné z: www.mvcr.cz/clanek/cetnost_jmen-a_prijmeni_722752.aspx
9. Zákon č. 258/2000 Sb. o ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů, §46
10. Dlhý J, Kyselý Z. Zpráva o výsledcích administrativní kontroly proočkovanosti v České republice k datu 31. prosince 2017 a o trendech proočkovanosti od roku 2007. Příloha k č. j. MZDR 26353/2018/OVZ (2018).
11. Zákon č. 258/2000 Sb. o ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů, §51
12. Zákon č. 372/2011 Sb. o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (zákon o zdravotních službách), Hlava III §70

MUDr. Hana Cabrnchová, MBA
Katedra praktického lékařství pro děti a dorost
Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví Praha
Ruská 85
100 05 Praha 10
e-mail: hana@cabrnch.cz

Je ochrana proti spalničkám a příušnicím u dospělé populace v České republice dostačující? Séroprevalenční studie

Is the adult population in the Czech Republic sufficiently protected against measles and mumps? A seroprevalence study

MUDr. Renáta Šošovičková, doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D., MUDr. Petra Polcarová,
prof. MUDr. Roman Chlíbač, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Souhrn:

Cíl práce: Cílem práce bylo kvantitativně i kvalitativně stanovit séroprevalenci IgG protilátek proti spalničkám a příušnicím u dospělé populace, porovnat jednotlivé věkové skupiny, porovnat skupinu očkovaných a neočkovaných jedinců, porovnat rozdíl v séroprevalenci IgG protilátek u mužů a žen a zhodnotit kolektivní protekci proti spalničkám a příušnicím u dospělé populace. **Metodika:** Podstatou studie bylo získání vzorků sér od zdravých dospělých osob ve věku ≥ 18 let a stanovení séroprevalence specifických IgG protilátek proti spalničkám a příušnicím metodou ELISA. Nábor subjektů byl proveden ve třech centrech v geograficky různých regionech České republiky v období říjen 2011 – duben 2012. Účastníci studie rovněž vyplnili dotazníky zaměřené na anamnestické údaje. Reprezentativnost vzorku populace a rovnoměrné věkové zastoupení byly zajištěny rozdělením osob do věkových skupin 18–29 let věku, 30–39 let, 40–49 let, 50–59 let, 60–69 let a nad 70 let včetně. **Výsledky:** Studie se zúčastnilo 1 911 osob ve věku 18–87 let se zastoupením 48 % mužů a 52 % žen. Celková pozitivita IgG protilátek proti spalničkám dosáhla 83,3 %, 14,3 % výsledků bylo negativních a 2,4 % opakovaně hraničních. Nejnižší séropozitivita (61,5 %) byla zaznamenána ve věkové kategorii 30–39 let. Koncentrace postinfekčních IgG protilátek u neočkovaných osob vyjádřená mediánem byla 2,3x vyšší než koncentrace postvakcinační. V žádné věkové kategorii nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi pohlavími. Séropozitivita IgG protilátek proti příušnicím dosáhlo celkem 55,3 % hodnocených osob, negativních bylo 26,7 % vzorků a opakovaně hraničních 18,0 % vzorků. Séropozitivita u mužů byla nižší než u žen celkově i v jednotlivých věkových skupinách. Nejnižší séropozitivita byla zaznamenána ve věkové kategorii 18–29 let (27,4 %). Medián koncentrací IgG protilátek u očkovaných osob se statisticky významně nelišil od mediánu koncentrací u neočkovaných osob bez ohledu na věkovou skupinu. **Závěr:** Zvýšená vnímavost dospělých vůči příušnicím je dána nejspíše vyvanutím protekce po očkování v dětství. U spalniček se sice sekundární selhání vakcinace v čase po očkování nepochybně objevit může, zvýšená vnímavost dospělých vůči tomuto onemocnění je však nejspíše dána problémy v počátcích zavádění vakcinace do národního imunizačního programu a jednodávkovým vakcinačním schématem.

Klíčová slova: séroprevalence, protilátky, spalničky, příušnice, dospělí, Česká republika

Summary:

The aim of work: The aim of the paper was to quantitatively and qualitatively determine measles and mumps IgG antibody seroprevalence in adult population, to compare individuals belonging to particular age groups, to compare vaccinated and unvaccinated subject groups, to compare differences between men and women, and to evaluate collective protection against measles and mumps in adult population. **Methods:** The core of the study was to obtain serum samples from healthy adults aged ≥ 18 years in order to determine the seroprevalences of specific measles and mumps IgG antibodies by ELISA. The subject recruitment was carried out in three centres in geographically different regions of the Czech Republic between October 2011 and April 2012. The participants also filled out questionnaires focused on anamnestic data. In order to ensure representativeness of the population sample and equal age distribution, subjects were divided into age groups: 18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69 and over 70 years. **Results:** The study involved 1,911 people aged 18–87, representing 48 % of men and 52 % of women. The total seropositivity rate of IgG antibodies was 83.3 %, 14.3 % samples were negative and 2.4 % repeatedly borderline. The lowest seropositivity rate (61.5 %) was recorded in the 30–39 age group. The median of post-infection IgG antibodies concentrations in non-vaccinated individuals was 2.3 times higher than the median of concentrations in vaccinated individuals. No statistically significant difference between sexes was found in any age category. Seropositivity rate of mumps IgG antibodies was 55.3 %, 26.7 % of the samples were negative, and 18.0 % were repeatedly borderline. Seropositivity rate in men was lower than in women overall as well as in particular age groups. The lowest seropositive rate was recorded in the 18–29 age group (27.4 %). There was no statistically significant difference between the median of IgG antibody levels in vaccinated subjects and the median of IgG antibody concentrations in unvaccinated subjects regardless of age group. **Conclusion:** Increased susceptibility of

adults to mumps is most likely due to the waning protection after vaccination in childhood. For measles, secondary vaccination failure may also develop, but increased susceptibility to this disease among adults is most likely caused by problems related to the starting introduction of vaccination into the national immunization program and by single-dose vaccination schedule.

Keywords: seroprevalence, antibodies, measles, mumps, adults, the Czech Republic

Vakcinologie 2018;12(2): 48–59

Úvod

Spalničky a příušnice jsou exantémová infekční onemocnění, která se v předvakcinační éře vyskytovala běžně v dětských populacích a opakovala se v několikaletých epidemických cyklech. S nástupem plošné vakcinace došlo u obou infekcí k výraznému poklesu v incidenci onemocnění. V případě spalniček se dokonce hovořilo o možné eliminaci onemocnění. Následně došlo v České republice ke změně v epidemiologické situaci. I přes vysokou proočkovanost, která se dlouhou dobu v České republice pohybovala přes 95 %, jsou v posledních letech zaznamenávány epidemie příušnic a spalniček. Epidemie obou těchto onemocnění se vyskytují také napříč Evropou, a to i ve státech, kde je očkování proti oběma nemocem součástí dlouhodobých národních imunizačních programů (NIP).

V případě příušnic od roku 2000 vykazuje v České republice nejvyšší specifickou nemocnost věková kategorie 15–19 let a dále věková kategorie 10–14 let, tedy kategorie, které by měly být částečně nebo plně chráněny plošným očkováním. V případě spalniček je nejvíce nemocných u dětí v prvním roce života, které ještě nemohly být pro nízký věk očkovány, nebo u osob starších 35 let, které ale v dětství očkovány byly. Po prodělané infekci spalničkami a příušnicemi vzniká dlouhodobá imunita, pravděpodobně celoživotní. Dětská populace je v současnosti v České republice proti oběma nemocem chráněná postvakcinační imunitou. Je otázka, jak dlouho u dospělé populace přetrvává protekce proti spalničkám i příušnicím navozená očkováním v dětství. Kvůli přerušení šíření nákazy v populaci v postvakcinační éře může mít absence přirozeného boosteru svůj podíl na vyvanutí protekce po očkování v čase. Z dlouhodobých administrativních průzkumů je navíc patrné, že proočkovanost v České republice proti oběma onemocněním klesá a pohybuje se již pod hranicí 95 %, která je považována za minimální pro vytvoření dostatečné kolektivní protekce a zabránění šíření nákazy. Cílem práce bylo stanovit séroprevalenci IgG protilátek proti spalničkám

a příušnicím u dospělé populace (kvalitativně i kvantitativně) a porovnat jednotlivé věkové skupiny, dále stanovit a porovnat séroprevalenci IgG protilátek ve skupině očkovaných a neočkovaných jedinců, porovnat rozdíl mezi séroprevalencí IgG protilátek u mužů a žen, zhodnotit kolektivní protekci proti spalničkám a příušnicím u dospělé populace a určit rizikové (vnímavé) skupiny a navrhnout možná opatření.

Epidemiologie spalniček a příušnic

Spalničky jsou vysoce nakažlivé virové infekční onemocnění. Virus spalniček je přenášen z člověka na člověka vzdušnou cestou. Prodělaní onemocnění spalničkami vytváří celoživotní imunitu. Eliminace spalniček v evropském regionu Světové zdravotnické organizace, ale i ve světě, je dlouhodobě jedním z významných cílů na poli boje s preventabilními infekčními nemocemi (1). Globálně došlo díky implementaci vakcinace proti spalničkám do národních imunizačních programů řady zemí k výraznému poklesu incidence onemocnění a také počtů úmrtí na spalničky. Celosvětově byl zaznamenán pokles počtu úmrtí ze 750 000 (72% proočkovanost) v roce 2000 na 164 000 v roce 2008 (82% proočkovanost). Více než 90 % všech úmrtí v důsledku spalniček se v tomto období objevilo u dětí < 5 let věku (2). I přes dosažené pokroky zůstávají spalničky globálně jednou z hlavních příčin úmrtí u malých dětí. Ani v evropském regionu Světové zdravotnické organizace není v současnosti incidence onemocnění stabilní. V prevakcinační éře se spalničky na území Evropy vyskytovaly endemicky. Zvýšený výskyt onemocnění se opakoval ve 2–5letých epidemických cyklech. Po implementaci vakcinace do NIP mnoha zemí došlo k výrazné redukci v počtech případů onemocnění spalničkami. I přes příznivý vývoj v minulosti, kdy bylo v roce 1993 hlášeno přibližně 340 000 případů spalniček v Evropě a v roce 2009 už to bylo pouze asi 3 000 případů, došlo v Evropě ke změně epidemiologické situace (3, 4, 5). V letech 2010–2012 se v zemích EU/EEA počty hlášených případů spalniček

pohybovaly v rozmezí 26 188–37 073 za rok. V roce 2013 bylo nahlášeno 10 271 případů onemocnění (6). V letech 2014–2016 se incidence onemocnění v zemích EU/EEA pohybovala od 3 637 případů v roce 2014 do 4 648 případů v roce 2016. V roce 2017 opět došlo k vzestupu počtu případů na 14 451, na čemž měly největší podíl epidemie v Rumunsku, Itálii, Řecku a Německu. Několikaleté epidemické cykly je tak možno zaznamenat i v postvakcinační éře. Ze všech případů v tomto roce mělo 91 % charakter endemického onemocnění, 6 % bylo označeno jako související s importovaným případem a pouze 3 % případů bylo importovaných. Celkem 37 % ze všech případů se vyskytlo u dětí mladších 5 let a 44 % případů u osob starších 15 let. Jako v jiných letech i zde bylo nejvíce případů zaznamenáno u neočkovaných osob. Ze všech, u kterých byl znám vakcinační status, nebylo 87 % vůbec očkováno, 8 % obdrželo jednu dávku vakcíny, 3 % byla očkována 2 a více dávkami a 2 % byla očkována nespecifikovaným počtem dávek. U 6 % případů nebyl znám vakcinační status (7). Míra proočkovanosti dvěma dávkami vakcíny pod potřebných 95 % byla v letech 2015 a 2016 ve 20 z 27 zemí EU/EEA. Zajímavým faktem je, že Evropa se stává exportní zemí spalniček, kdy 50 % případů spalniček importovaných do USA v roce 2013 pocházelo z Evropy (8).

V České republice byla incidence spalniček dlouho stabilní. Před zavedením očkování se v bývalém Československu vyskytovaly ročně tisíce až desetitisíce případů spalniček. Např. v roce 1966 bylo hlášeno 89 712 případů. Po zavedení pravidelné vakcinace v roce 1969 došlo postupně ke snížení incidence tohoto onemocnění na našem území. Úmrtí v českých zemích nebylo zaznamenáno od roku 1980. Až do roku 2014 pokračoval v ČR příznivý vývoj epidemiologické situace, kdy každoročně bylo zaznamenáno pouze několik případů onemocnění (9). Z 87 případů spalniček v letech 2000–2010 bylo 36 označeno jako importovaných (10). V roce 2014 byl zaznamenán výrazný nárůst incidence, když bylo hlášeno 221 případů spalniček. Dominantně se na tomto nárůstu

podílela epidemie, která vznikla po importu onemocnění z Indie u dospělé osoby. Při epidemii došlo k významnému šíření viru spalniček nejen v běžné populaci, ale významná ohniska nákazy vznikla i mezi zdravotnickými pracovníky. Věkově specifická incidence byla nejvyšší u osob narozených v letech 1970–1979 (11). Další zvýšený výskyt spalniček byl zaznamenán v roce 2017 v Moravskoslezském kraji. Z celkového počtu 146 hlášených případů v tomto roce se epidemie v Moravskoslezském kraji podílela 130 případy (123 bylo laboratorně potvrzeno), z čehož 15 % (20 osob) bylo zdravotnických pracovníků. Nejvíce případů onemocnění se vyskytovalo u neočkovaných osob ve věku 30 let a více (12). Celkově bylo 55 % všech případů zaznamenáno u dospělých. Od počátku roku 2018 je v České republice evidováno již více než 126 případů spalniček.

Jedinou specifickou ochranou proti spalničkám je vakcinace. K zajištění individuální ochrany proti spalničkám doporučuje WHO aplikaci dvou dávek vakcíny, s dosažením > 95 % proočkovanosti k zajištění kolektivní protekce. Základní klíčovou skupinou pro vakcinaci proti spalničkám jsou děti ve věku 1–4 roky. Vedle toho bývá zdůrazňován význam vakcinace u zdravotnických pracovníků. K očkování se používá živá atenuovaná vakcína (kmen Schwarz), která je vysoce účinná. V případě podání první dávky po 12. měsíci věku je po aplikaci dvou dávek vakcíny u > 98 % očkovaných navozena sérokonverze (13). V České republice bylo zahájeno plošné povinné očkování proti spalničkám v roce 1969, nejdříve u dětí po 10. měsíci věku. V roce 1970 byla první dávka posunuta na 12 měsíců věku. Očkovací schéma bylo nejprve jednodávkové, v roce 1975 bylo změněno na dvoudávkové. Druhá dávka se podávala v letech 1975–1978 u dětí 1. tříd základní školy, v letech 1979–1981 u dětí 8. tříd (14). V roce 1982 bylo zavedeno očkovací schéma, které se uplatňovalo až do konce roku 2017, kdy se první dávka aplikovala od 15. měsíce života dítěte, druhá za 6–10 měsíců po provedené primovakcinaci. Od roku 2018 se vakcinační schéma mění. První dávka se ponechává ve věku 15 měsíců, nicméně vakcínu lze podat už od 13. měsíce a je určena horní věková hranice pro podání první dávky. Tou je 18 měsíců. Druhá dávka se posouvá do věku 5–6 let. V dospělosti je očkování proti spalničkám indikováno v rámci zvláštního očkování u osob, které jsou nově přijímány

do pracovního nebo služebního poměru na infekční nebo dermatovenerologická oddělení. Očkuje se jednou dávkou kombinované vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (MMR vakcína). Vakcinace se neprovádí pouze u osob po prokazatelně prodělaném onemocnění spalničkami či s pozitivním titrem specifických IgG protilátek proti spalničkám (12). Imunita po očkování je dlouhodobá, nicméně nejspíše není celoživotní. Sekundární selhání vakcinace se odhaduje na 5 % za 10–15 let po vakcinaci a je pravděpodobně ještě nižší při aplikaci první dávky vakcíny po 12. měsíci života. Pokles protilátek však ještě neznačí kompletní ztrátu imunity. Po setkání s virem spalniček dochází u očkovaného člověka s negativním titrem protilátek často k rychlému vzestupu protilátek bez klinického korelátu, a to díky existenci paměťových buněk, které dokážou rychle anamnesticky zareagovat produkci specifických protilátek na setkání s antigenem (15).

Příušnice jsou virové onemocnění, které se přenáší vzdušnou cestou, méně často kontaktními předměty. Před zahájením vakcinace představovaly příušnice v bývalém Československu běžné dětské onemocnění postihující zejména děti ve školním věku, onemocnění dospělých byla méně častá. Ročně bylo hlášeno přibližně 40–80 000 případů (cca 400–800/100 000 obyvatel/rok). Incidence kolísala podle výskytu epidemii onemocnění, které se opakovaly přibližně v 3–5letých epidemických cyklech. Po zavedení plošného očkování došlo podobně jako v jiných zemích k výraznému poklesu incidence na velice nízké hodnoty. Vysoká proočkovanost vedla téměř k eliminaci onemocnění. V období 1999–2001 se příušnice v ČR vyskytovaly pouze sporadicky nebo v menších lokálních epidemiích a incidence se pohybovala mezi 1,0–1,2/100 000 obyvatel/rok. Následně však došlo v České republice ke změně epidemiologické situace s rozvojem epidemii. Objevily se nové epidemie a onemocnění se přesunulo více mezi adolescenty a mladé dospělé. V letech 2005–2006 byly, zejména ve východní části ČR, zaznamenány významnější epidemie onemocnění. V období mezi 1. 1. 2005 a 30. 6. 2006 bylo potvrzeno 5 998 případů příušnic. Většina případů byla ve věku 10–24 let, nejpostiženější věkovou skupinou byli adolescenti 15–19 let (incidence 230/100 000 obyvatel/rok). Mezi případy bylo 3 683 (61,8 %) mužů. Přibližně 2/3 případů (4 187, 69,8 %) tvořily osoby vakcinované

2 dávkami vakcíny (16). Stejně tak při další epidemii v letech 2010–2011 bylo zaznamenáno maximum nemocných opět ve věkové skupině 15–19 let (17). Posun nejvyšší věkově specifické incidence do věkových skupin adolescence a mladé dospělosti byl zaznamenán i v roce 2012, kdy byla nejvyšší věkově specifická nemocnost zaznamenána ve věkových kategoriích 15–19 let a 10–14 let (18). Kmen izolovaný v ČR v roce 2012 byl přiřazen ke genotypu G (19). Podobně jako v České republice, i v jiných zemích s vysokou proočkovaností a dlouhou historií plošné vakcinace byly zaznamenány epidemie příušnic jak u nevakcinovaných, tak rovněž u vakcinovaných osob s nejvyšší věkově specifickou incidencí u adolescentů a dospělých (20, 21).

V České republice bylo očkování proti příušnicím implementováno do Národního imunizačního programu v roce 1987 jako plošné povinné očkování. Nejprve byla od roku 1987 používána živá atenuovaná kombinovaná bivalentní vakcína proti spalničkám a příušnicím nebo monovalentní vakcína proti příušnicím, od roku 1995 byla nahrazena živou atenuovanou kombinovanou trivalentní vakcínou MMR (spalničky, příušnice, zarděnky). Očkovací schéma je tedy stejné jako v případě spalniček. Ve vakcíně v České republice je používán vakcinační kmen Jeryl-Lynn, který náleží ke genotypu A (22). K dispozici je pouze kombinovaná očkovací látka proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám. Monovakcína proti příušnicím (ale ani proti spalničkám či zarděnkám) není v současné době k dispozici.

Imunitní odpověď na infekci virem příušnic je pravděpodobně výsledkem komplexní souhry mezi humorální a buněčnou složkou imunitní odpovědi. Žádný konkrétní korelát protekce dosud nebyl určen. Na druhou stranu je známo, že humorální imunita je důležitá při ochraně proti příušnicím a měření či stanovení přítomnosti protilátek se často používá jako náhradní způsob stanovení míry imunity proti virovým infekcím (23).

Metoda a materiál

Studie byla navržena jako multicentrická observační deskriptivní séroprevalenční studie spojená se získáním vzorků sér od zdravých dospělých osob ve věku ≥ 18 let a provedením hodnocení séroprevalence specifických IgG protilátek proti spalničkám a příušnicím. Nábor subjektů byl proveden s cílem získat reprezentativní vzorek populace ve třech

centrech v geograficky různých regionech České republiky (Hradec Králové, Brno, České Budějovice) v období říjen 2011 – duben 2012. Účastníkům studie byl odebrán vzorek krve. Získaná séra byla skladována při teplotě $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až do doby uskutečnění sérologického vyšetření, které bylo provedeno najednou za identických standardních podmínek. Účastníci studie rovněž vyplnili dotazníky zaměřené na anamnestické údaje o očkování proti spalničkám a příušnicím, historii onemocnění spalničkami či příušnicemi, kontakt s nemocným se spalničkami nebo příušnicemi v posledních 5 letech před odběrem. Získané informace byly využity k další analýze získaných výsledků.

Nábor účastníků studie z populace probíhal tzv. metodou na vyzvání, na základě schválené reklamní kampaně v médiích v místě lokalizace všech tří center. Reprezentativnost vzorku populace a rovnoměrné věkové zastoupení byly zajištěny rozdělením osob do věkových skupin tak, aby výsledný soubor účastníků studie odpovídal věkovému rozložení populace České republiky. Věkové skupiny byly rozděleny následovně: 18–29 let (ročníky narození 1982 až 1993), 30–39 let (1972–1981), 40–49 let (1962–1971), 50–59 let (1952–1961), 60–69 let (1942–1951) a nad 70 let včetně (1924–1941). I přes skutečnost, že otázka na vakcinaci byla ve vyplňovaném dotazníku, byl uvedený vakcinační status porovnán s ročníkem narození účastníka a známým rokem zahájení plošné vakcinace. Je obecně známo, že vzhledem k nízkému věku, kdy vakcinace probíhá, si někteří lidé vakcinaci nepamatují. U těchto osob byl vakcinační status, po upřesnění s účastníkem studie, i vzhledem k vysoké proočkování v ČR, korigován dle roku zahájení vakcinace v ČR. Očkovací status nebyl ověřen kontrolou očkovacích průkazů ani jiným způsobem. Rozhodující bylo datum narození účastníků studie.

Přítomnost specifických IgG protilátek proti spalničkám v získaných vzorcích sér byla stanovena metodou enzymem značené imunosorbentní analýzy (ELISA). Pro vyšetření byl použit komerční set RIDASCREEN Measles Virus IgG (R-Biopharm, Německo). Stejně tak přítomnost specifických IgG protilátek proti příušnicím byla stanovena metodou ELISA za použití setu RIDASCREEN Mumps Virus IgG (R-Biopharm, Německo). Testy se prováděly na automatickém ELISA analyzátoru TrinLabD2/DS2 dle návodu výrobce setů. Výsledky jsou uváděny v mIU/ml v případě spalniček a U/ml v případě

příušnic. Všechna stanovení byla provedena v doubletech s jednou šarží diagnostického setu. U všech stanovení byly zařazeny výrobce dodávané negativní a dvě pozitivní kontroly. Kvalitativně byly výsledky vyhodnoceny jako pozitivní, negativní a hraniční. V případě spalniček byly jako pozitivní hodnoceny výsledky $\geq 200\text{ mIU/ml}$, negativní $< 150\text{ mIU/ml}$ a hraniční 150 až 199 mIU/ml. V případě příušnic byly jako pozitivní hodnoceny výsledky s hodnotou $> 24\text{ U/ml}$, negativní $< 14\text{ U/ml}$ a hraniční 14–24 U/ml. Séra s hraničním výsledkem byla v obou případech podrobena opakovanému stanovení. Pokud i při opakovaném vyšetření byl výsledek testu hraniční, byla dle doporučení výrobce diagnostického setu séra považována při kvalitativním hodnocení výsledků za negativní. Pozitivní výsledky byly dále hodnoceny kvantitativně. Koncentrace IgG protilátek byla vypočítána z naměřených hodnot optické denzity (OD) pomocí čtyřparametrové rovnice, jejíž konstanty byly vypočítány výrobcem ze 7 bodové kalibrační křivky pro každou šarží výrobku a spolu s kalibrační křivkou byly uváděny v certifikátu setu. Pokud se naměřená OD vzorku vyskytovala nad horní hranici kalibrační křivky, pak bylo stanovení opakováno s naředěným sérem. Protilátky u očkovaných osob byly hodnoceny jako postvakcinační, u neočkovaných osob jako postinfekční.

Ke statistické analýze výsledků byl použit program NCSS 9. Kromě deskriptivní statistiky byl použit dvouvýběrový t-test (případně neparametrické Mann-Whitney nebo Kolmogorov-Smirnov testy), neparametrická

Kruskal-Wallisova jednofaktorová analýza rozptylu s následným mnohonásobným porovnáváním Dunnovým testem s Bonferroni modifikací na hladinu významnosti, neparametrický Spearmanův koeficient pořadové korelace, c_2 test nezávislosti v kontingenčních tabulkách a Fisherův přesný test. Výsledky byly považovány za statisticky významné při $p < 0,05$.

Výsledky

Demografický soubor

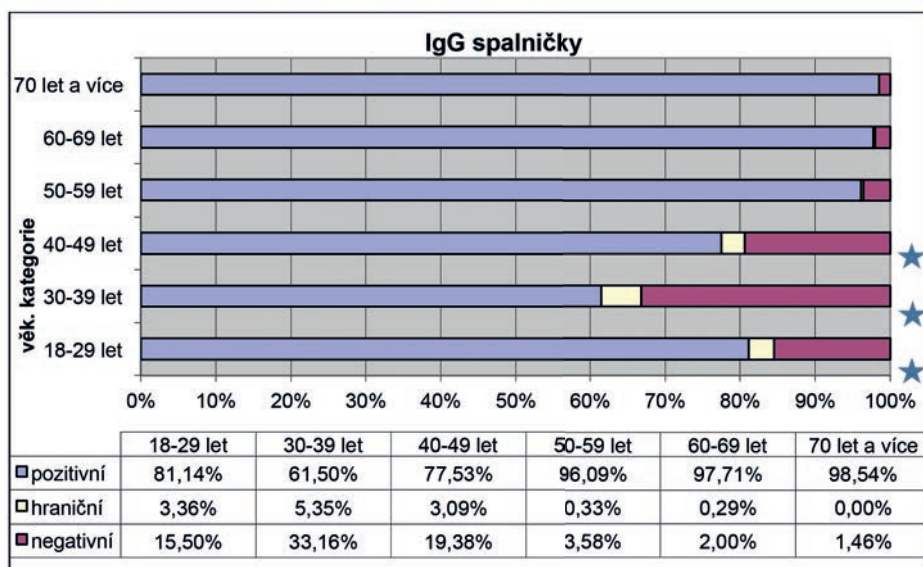
Celkem bylo získáno 1 911 sér od osob ve věku 18–87 let se zastoupením 917 mužů (48 %) a 994 žen (52 %). Demografické rozvrstvení účastníků studie je znázorněno v tabulce č. 1, včetně počtu osob zařazených do jednotlivých věkových kategorií. Kromě kategorie ≥ 70 let bylo zastoupení subjektů v jednotlivých věkových skupinách i zastoupení obou pohlaví vyrovnané. Průměrný věk v celém souboru dosáhl 45,5 let, u mužů 46,7 let a u žen 44,4 let. Dotazník zaměřený na anamnestické údaje vyplnilo 1 633 osob, tj. 85,5 %.

Spalničky

Kvalitativní hodnocení

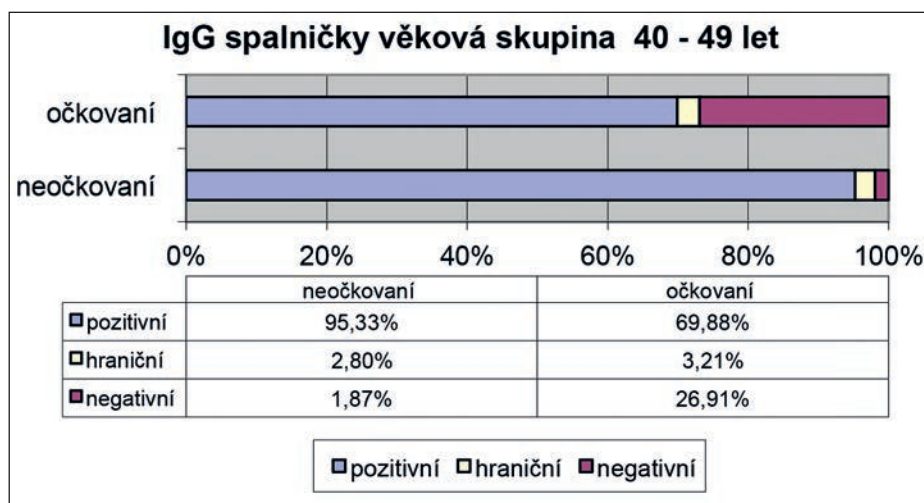
Celková pozitivita IgG protilátek dosáhla 83,3 %, 14,3 % výsledků bylo negativních a 2,4 % opakovaně hraničních. Celkově ani v jednotlivých věkových kategoriích nebyl ve výsledcích mezi muži a ženami zjištěn statisticky významný rozdíl.

Při porovnání jednotlivých věkových kategorií navzájem byla nejvyšší séropozitivita IgG protilátek ($> 96\%$) zjištěna u osob

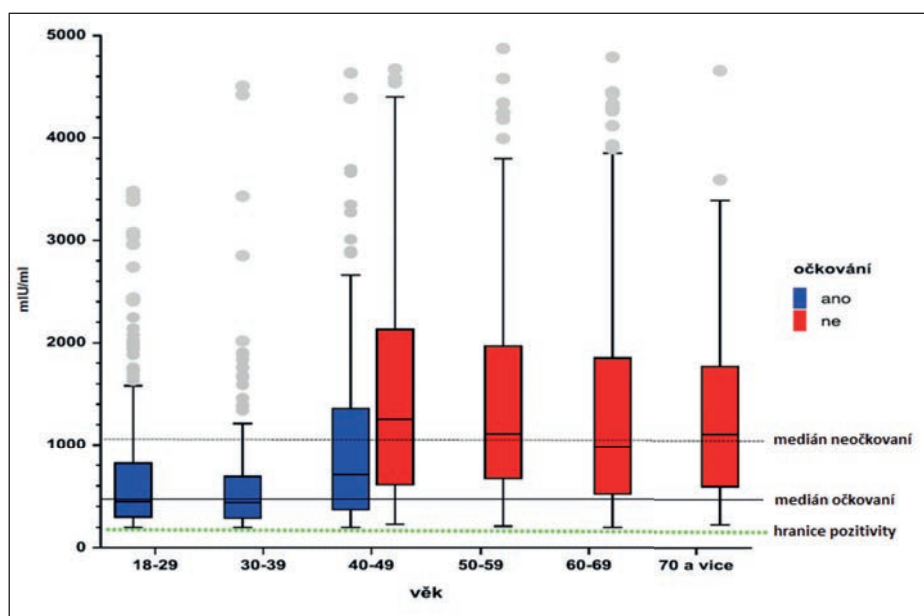


Graf 1 Prevalence IgG protilátek proti spalničkám podle věkových skupin

★ Výsledky ve věkové kategorii se statisticky významně liší od všech ostatních skupin; mezi neoznačenými věkovými kategoriemi není statisticky významný rozdíl.



Graf 2 Prevalence IgG protilátek proti spalničkám ve věkové skupině 40–49 let



Graf 3 Koncentrace IgG protilátek proti spalničkám v jednotlivých věkových kategoriích u očkovaných a neočkovaných séropozitivních osob

Legenda: Čarou uvnitř boxu je znázorněn medián pro jednotlivé skupiny, dolní a horní hrana boxu značí 25% a 75% percentil, vzdálenost mezi nimi (IQR – inter-quartile range) je mírou rozptýlu hodnot. Konce úseček udávají 1,5 násobek IQR a hodnoty (šedé body), které se vyskytují vně těchto hranic, jsou považovány za odlehlé hodnoty.

≥ 50 let věku. Nejnižší séropozitivita (61,5 %) byla zaznamenána ve věkové kategorii 30–39 let, následně 40–49 let (77,5 %) a 18–29 let (81,1 %). Tyto rozdíly jsou vysoce statisticky významné, $p < 0,001$ (graf 1). Většina negativních (92,7 %) a hraničních výsledků (95,7 %) byla zaznamenána ve třech nejmladších věkových kategoriích (do 50 let věku), přičemž téměř polovina se vyskytovala u osob 30–39letých (45,4 %, resp. 43,5 %).

Ve dvou nejmladších věkových kategoriích byly osoby očkované v době jejich dětství. V kategorii 40–49 let se vyskytovaly osoby jak očkované proti spalničkám (249 osob / / 69,9 %), tak neočkované (107 osob / 30,1 %). U neočkovaných osob v této věkové

kategorii dosáhla séropozitivita 95,3 %, u očkovaných 69,9 %. Rozdíl séropozitivity IgG protilátek proti spalničkám u očkovaných a neočkovaných byl statisticky významný, $p < 0,001$ (graf 2).

Při porovnání séroprevalence IgG protilátek proti spalničkám v celém souboru u osob neočkovaných (staří osoby, před zavedením plošné vakcinace) a očkovaných byla u nevakcinovaných osob zjištěna séropozitivita 97 % a u očkovaných pouze 71 %. Tento rozdíl byl statisticky vysoce významný, $p < 0,001$.

Kvantitativní hodnocení

Porovnání naměřených koncentrací IgG protilátek proti spalničkám u očkovaných

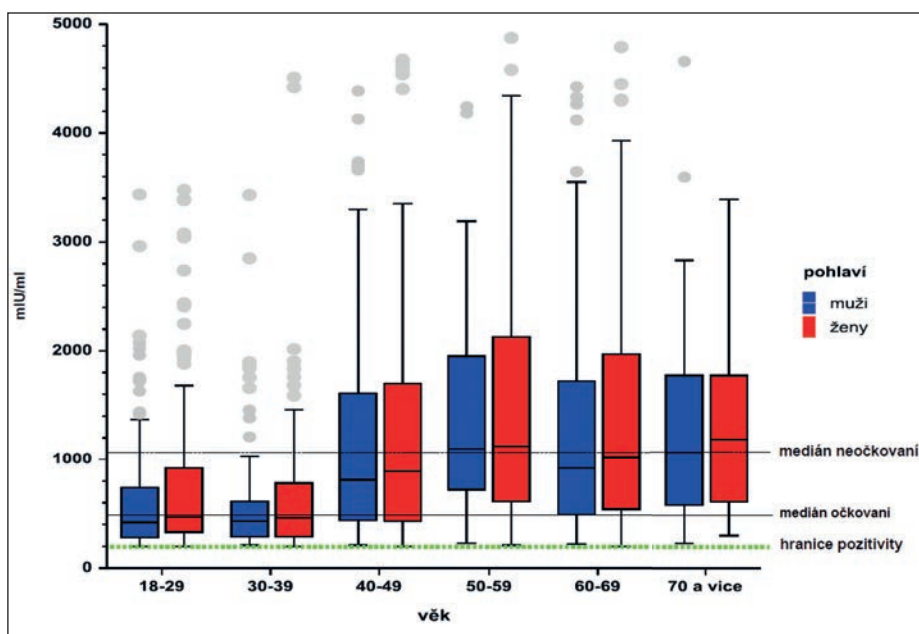
a neočkovaných séropozitivních osob je zobrazeno v grafu 3. V jednotlivých věkových kategoriích u neočkovaných osob byly mediány koncentrací IgG protilátek vyrovnané – 1250,8 mIU/ml u 47–49letých, 1114,1 mIU/ml u 50–59letých, 984,1 mIU/ml u 60–69letých a 1106,1 mIU/ml u ≥ 70letých. Naproti tomu u očkovaných osob v nižších věkových kategoriích byly zjištěné mediány koncentrací IgG protilátek statisticky významně nižší ($p < 0,001$) – 446,6 mIU/ml u 18–29letých, 440,4 mIU/ml u 30–39letých a 710,8 mIU/ml u 40–46letých. Koncentrace postinfekčních IgG protilátek u neočkovaných osob vyjádřená mediánem byla 2,3 x vyšší než koncentrace postvakcinační (1078,8 mIU/ml vs. 477,8 mIU/ml).

Zjištěné hodnoty koncentrací IgG protilátek u séropozitivních osob v jednotlivých věkových kategoriích pro muže a ženy vyjádřené mediánem jsou uvedeny v grafu 4. V žádné věkové kategorii nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi pohlavími. Medián koncentrací IgG u séropozitivních mužů bez ohledu na věk byl 735,8 mIU/ml, u séropozitivních žen 745,1 mIU/ml. Avšak zjištěné koncentrace IgG protilátek u mužů a žen ve vyšších věkových kategoriích ≥ 40 let věku byly statisticky významně vyšší ve srovnání s věkovými kategoriemi 18–29 a 30–39 let. Medián koncentrací IgG protilátek u séropozitivních byl u neočkovaných mužů 1 040,0 mIU/ml, u neočkovaných žen 1103,3 mIU/ml. U vakcinovaných séropozitivních mužů dosáhl medián koncentrací IgG protilátek 455,5 mIU/ml, u vakcinovaných séropozitivních žen 501,3 mIU/ml.

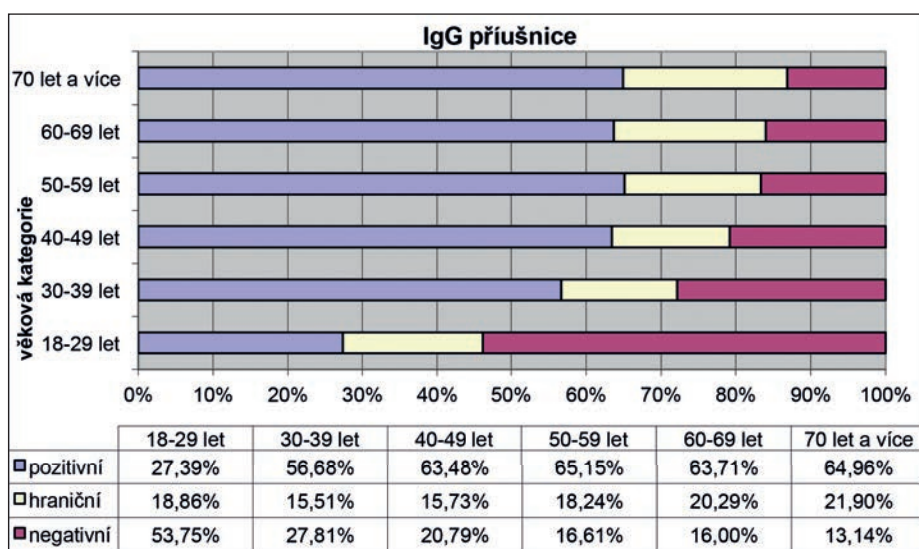
Příušnice

Kvalitativní hodnocení

Séropozitivity IgG protilátek proti příušnicím dosáhlo celkem 55,3 % hodnocených osob, negativních bylo 26,7 % vzorků a opakovaně hraničních 18,0 % vzorků. Byly zaznamenány rozdíly ve stavu séropozitivity mezi muži a ženami celkově i v jednotlivých věkových skupinách. Kromě věkové skupiny ≥ 70 let byla vždy séropozitivita u mužů nižší než u žen. Rozdíl celkové séropozitivity u mužů (52,3 %) a u žen (58,0 %) bez ohledu na věk byl statisticky významný ($p = 0,021$). V rámci výsledků v jednotlivých věkových skupinách byly zjištěny statisticky významné rozdíly mezi muži a ženami ve věkových skupinách 30–39 let ($p = 0,005$) a 50–59 let ($p = 0,011$). V ostatních věkových kategoriích nebyly zjištěné rozdíly statisticky významné.



Graf 4 Koncentrace IgG protilátek proti spalničkám v jednotlivých věkových kategoriích u séropozitivních mužů a žen
 Legenda: Čarou uvnitř boxu je znázorněn medián pro jednotlivé skupiny, dolní a horní hrana boxu značí 25% a 75% percentil, vzdálenost mezi nimi (IQR – inter-quartile range) je mírou rozptýlení hodnot. Konce úseček udávají 1,5 násobek IQR a hodnoty (šedé body), které se vyskytují vně těchto hranic, jsou považovány za odlehle hodnoty.



Graf 5 Séroprevalence IgG protilátek proti příušnicím podle věkových skupin

Při hodnocení dosažených výsledků séropozitivity IgG protilátek proti příušnicím v jednotlivých věkových skupinách bylo zjištěno, že u osob ≥ 40 let věku přesáhla séropozitivita 63 % (63,5–65,2 %). Nejnižší séropozitivita byla zaznamenána ve věkové kategorii 18–29 let (27,4 %) a 30–39 let (56,7 %). Rozdíly séropozitivity IgG protilátek mezi věkovou skupinou 18–29 let a skupinami ≥ 40 let jsou statisticky významné ($p = 0,000$) (graf 5). Je patrné časté zastoupení hraničních výsledků, které celkově dosahuje 18 %. Napříč věkovými skupinami se pohybuje v rozmezí 15,5–21,9 %. Tato skutečnost značně zvyšuje podíl

séronegativních sér. Jednoznačně nejvyšší míra séronegativity byla zaznamenána ve věkové skupině 18–29 let (53,8 % resp. 72,6 % po připočtení opakovaně hraničních sér) a následně ve věkové skupině 30–39 let (27,8 % resp. 43,3 % po připočtení opakovaně hraničních sér).

V nejmladší věkové skupině 18–29 let byly vzhledem k termínu implementace plošného očkování do NIP zastoupeny jak osoby očkované v době jejich dětství (277 osob/71,6 %), tak neočkovaní jedinci (110 osob/28,4 %). U očkovaných byla zjištěna séropozitivita IgG protilátek proti příušnicím v 19,1 %, séronegativita v 60,3 %

a 20,6 % výsledků bylo opakovaně hraničních. U neočkovaných v této věkové skupině dosáhla séropozitivita IgG protilátek proti příušnicím 48,2 %, séronegativita 37,3 % a 14,6 % výsledků bylo opakovaně hraničních. Rozdíl v úrovni séropozitivity u osob očkovaných (19,1 %) a neočkovaných – před zavedením povinné vakcinace (48,2 %) ve věkové skupině 18–29 let byl hodnocen jako statisticky významný ($p = 0,000$) (graf 6). Stejně tak byl shledán statisticky významný rozdíl při porovnání séropozitivity u očkovaných (19,1 %) a neočkovaných osob v celém testovaném souboru bez ohledu na věk ($p = 0,000$) (61,4 %).

Kvantitativní hodnocení

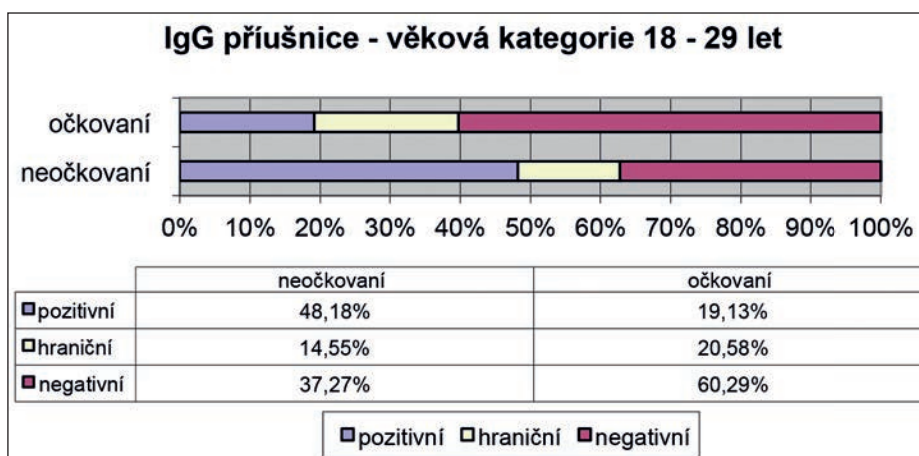
V celém souboru byly dosaženy medián koncentrací IgG protilátek 39,6 U/ml a 41,6 U/ml. V jednotlivých věkových skupinách byly zjištěny srovnatelné hodnoty mediánů koncentrací IgG protilátek (40,3 U/ml ve skupině 18–29 let, 38,7 U/ml ve skupině 30–39 let, 37,9 U/ml ve skupině 40–49 let, 39,2 U/ml ve skupině 50–59 let, 40,2 U/ml ve skupině 60–69 let a 41,7 ve skupině ≥ 70 let). Rovněž medián koncentrací IgG protilátek u očkovaných osob ve věkové skupině 18–29 let (39,4 U/ml) se statisticky významně neliší od mediánu koncentrací u neočkovaných osob ve stejné věkové skupině (41,8 U/ml) ani od mediánu koncentrací u všech neočkovaných osob bez ohledu na věkovou skupinu (39,6 U/ml) (graf 7).

Při porovnání vlivu pohlaví bylo zjištěno, že se medián koncentrací IgG protilátek proti příušnicím u séropozitivních mužů bez ohledu na věk (38,7 U/ml / 40,7 U/ml) statisticky významně neliší od mediánu koncentrací u séropozitivních žen (40,3 U/ml / 42,4 U/ml). Avšak při porovnání mediánu koncentrací IgG protilátek proti příušnicím v rámci věkových skupin 50–59 let (muži 36,0 U/ml, ženy 42,8 U/ml) a ≥ 70 let (muži 39,2 U/ml, ženy 50,8 U/ml) byly výsledky u žen statisticky významně vyšší ($p = 0,014$, resp. $p = 0,019$). V ostatních věkových skupinách se mediány koncentrací protilátek séropozitivních mužů a žen statisticky významně nelišily (graf 8).

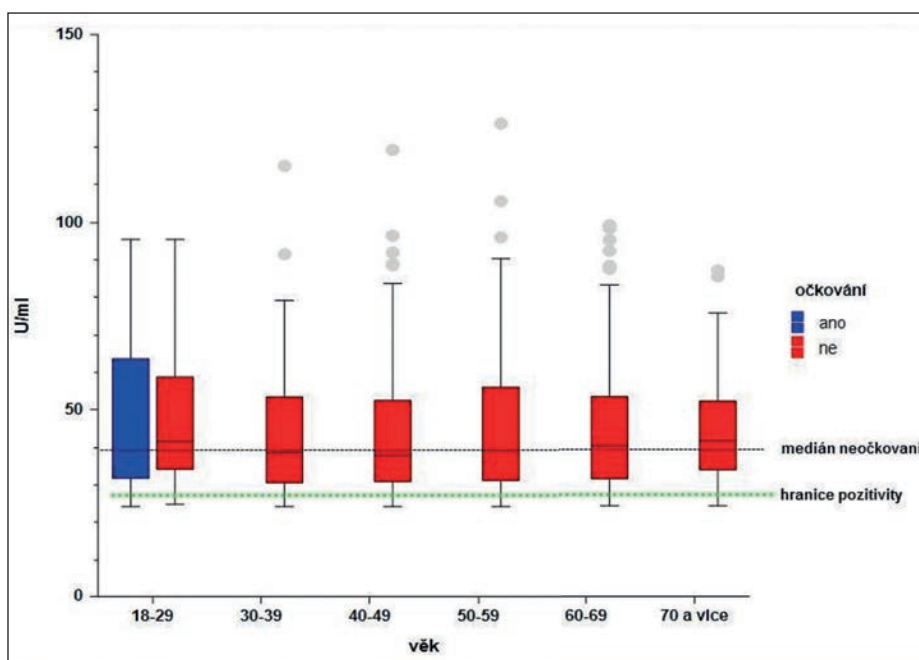
Diskuse

Spalničky

V rámci prezentované studie byla zjištěna celková séropozitivita specifických IgG protilátek proti spalničkám u 83,3 % osob ≥ 18 let věku. Celkem 14,3 % testovaných vzorků bylo séronegativních a 2,4 % bylo



Graf 6 Séroprevalence IgG protilátek proti průšnicím ve věkové skupině 18–29 let



Graf 7 Koncentrace IgG protilátek proti průšnicím v jednotlivých věkových kategoriích u séropozitivních očkovaných a neočkovaných osob

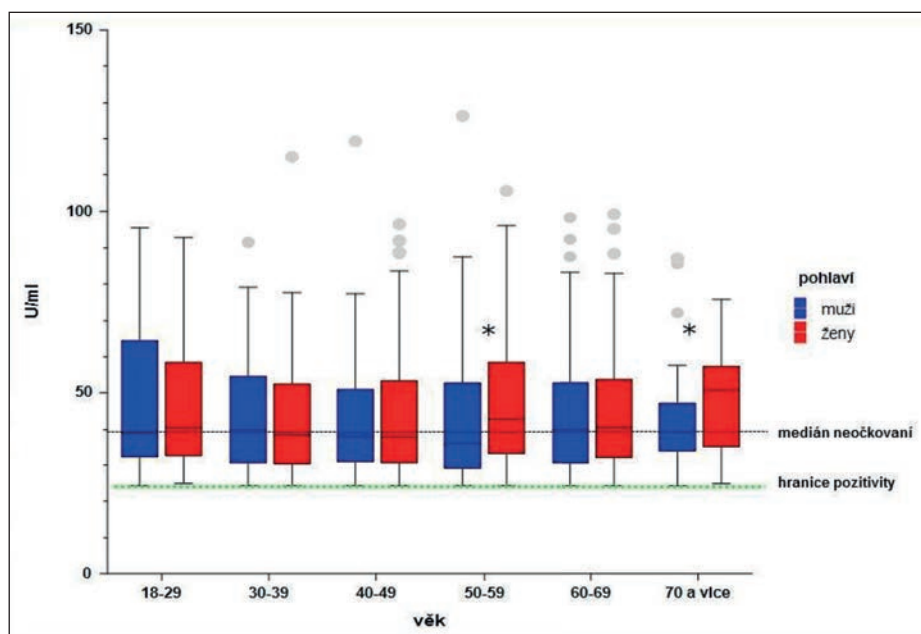
Legenda: Čarou uvnitř boxu je znázorněn medián pro jednotlivé skupiny, dolní a horní hrana boxu značí 25% a 75% percentil, vzdálenost mezi nimi IQR je mírou rozptýlu hodnot. Konce úseček dávají 1,5 násobek IQR a hodnoty (šedé body), které se vyskytují vně těchto hranic a jsou považovány za odlehlé hodnoty.

hraničních. Analýza výsledků v jednotlivých věkových kategoriích, resp. analýza podle stavu očkování proti spalničkám, ukázala vyšší vnímavost ke spalničkám u dospělých osob očkovaných v dětství v porovnání s neočkovanými. Ve vyšších věkových kategoriích, které nebyly v dětství očkované proti spalničkám, byla zjištěna > 96 % séropozitivita. Vysokou séropozitivitu protilátek proti spalničkám u osob narozených v prevakcinační éře potvrdil ve shodě s našimi výsledky národní sérologický přehled provedený v České republice v roce 2013. Obdobná zjištění byla potvrzena i v jiných zemích (24). Námí zjištěná

vysoká séropozitivita rovněž koresponduje s obdobnými zjištěními, že imunitní odpověď po prodělání onemocnění je celoživotní a na vyšší úrovni než postvakcinační (25). Nejnížší séropozitivita byla zjištěna ve věkové kohortě 30–39 let (61,5 %), tedy ve skupině osob, která byla částečně tvořena jedinci očkovanými v době používaného jednodávkového vakcinačního schématu v počátcích implementace vakcinace proti spalničkám do národního imunizačního programu. Druhá nejnížší séropozitivita byla ve věkové kohortě 40–49 let (77,5 %). V této kategorii byly zastoupeny jak osoby neočkované (30 %), tak očkované pravděpodobně

jednou dávkou vakcíny (70 %). Jejich zjištěná séropozitivita specifických IgG protilátek proti spalničkám byla 95,3 %, resp. 69,9 %. Ve věkové kategorii 18–29 let byla zjištěna séropozitivita 81,1 %. Pokles úrovně imunitní odpovědi v čase odpovídá předchozím zjištěním, která poukazují na pokles titrů protilátek proti spalničkám v případě absence přirozeného kontaktu se spalničkami. Studie ukazují, že perzistence protilátek proti spalničkám u očkované populace závisí na přítomnosti spalničkového viru v populaci a tím pádem opakovaném přirozeném boosterování očkované populace (např. nedostatečně proočkovaná populace či populace v počátcích zavádění plošné vakcinace). V populaci, která není vystavovaná spalničkovému viru, dochází k postupnému poklesu protilátek rychleji než u populace, kde virus koluje. Proto není známá konkrétní doba přetrvávání protilátek po očkování. Avšak i v populaci, kde spalničky již nejsou endemické, přetrvává přítomnost protilátek roky, spíše desetiletí (26). Naše výsledky naznačují, že jednodávkové schéma vyvolává nižší imunitní odezvu než dvoudávkové. Současně s tím lze u očkovaných pozorovat nárůst zastoupení séronegativních jedinců v čase od vakcinace. V naší studii ve věkové kategorii 18–29 let tvořily séronegativní osoby 15,5 % a v kategorii 30–39 let již 33,2 %. Národní sérologický přehled provedený v České republice v roce 2013 tento trend poklesu séropozitivity potvrdil ve věkových kategoriích od 30 do 44 let věku (30–34 let 86 %, 35–39 let 83 % a 40–44 let 77 %), i když námí zjištěné výsledky zaznamenávají ještě větší pokles séroprevalence specifických protilátek proti spalničkám u dospělých osob. Obdobné trendy poklesu séropozitivity byly popsány již i v dětských věkových skupinách (27).

Takováto zjištění ukazují na možnou mezeru v protekci populace proti spalničkám. Jistým potvrzením této mezery v protekci populace může být i epidemie spalniček, která proběhla v České republice v roce 2014, při níž bylo zaznamenáno 186 laboratorně potvrzených případů (28). Nejpostiženější věkovou skupinou byly osoby ve věku 34 až 44 let, což koresponduje s námí zjištěnou skupinou s nejnížší séropozitivitou specifických IgG protilátek proti spalničkám (11). I při epidemii v roce 2017, kdy onemocnělo celkem 130 osob, byla nejvíce postižena věková skupina nad 30 let. Důvod častějšího onemocnění v této skupině je neznámý. Za možné příčiny lze považovat nižší kvalitu



Graf 8 Koncentrace IgG protilátek proti přušnicím v jednotlivých věkových kategoriích u séropozitivních mužů a žen
 Legenda: Čarou uvnitř boxu je znázorněn medián pro jednotlivé skupiny, dolní a horní hrana boxu značí 25% a 75% percentil, vzdálenost mezi nimi IQR je mírou rozptylu hodnot. Konce úseček dávají 1,5násobek IQR a hodnoty (šedé body), které se vyskytují vně těchto hranic a jsou považovány za odlehlé hodnoty. Hvězdičkou jsou označeny skupiny, kde rozdíl mezi muži a ženami byl statisticky významný.

používané vakcíny a manipulace s ní, použití jednodávkového vakcinačního schématu nebo primární či sekundární selhání vakcinace a vyvanutí protekce v čase po vakcinaci. Je ovšem známo, že pokles titrů ještě nemusí znamenat pokles protekce. Samotné zjištění sníženého titru protilátek ještě nemusí nutně znamenat úplnou ztrátu imunity. V některých případech je v obraně proti infekčnímu onemocnění důležitá rovněž buněčná imunita. U spalniček i u jiných infekčních onemocnění je prokázáno, že paměťové buňky dokážou velmi rychle zareagovat na setkání s původcem nákazy a rychle vytvořit protilátky proti danému onemocnění. Ze studií vyplývá, že vakcína proti spalničkám navozuje jak protilátkovou, tak buněčnou odpověď imunitního systému (15). Vyšetření protilátek v krvi je však běžně využívanou metodou pro základní testování imunity obyvatelstva. Důležitým poznatkem, který lze vyvodit z průběhu epidemií v posledních letech, je fakt, že při epidemiích spalniček v ČR i v Evropě je nejvyšší podíl nemocných převážně u neočkované populace či očkované pouze jednou dávkou vakcíny. Mezi osobami, které v minulosti obdržely 2 zdokumentované dávky vakcíny, je hlášených onemocnění minimum. Tedy námi prokázaná séroprevalence protilátek v nejmladší věkové skupině 18–29 let (81,1 %), i přes mnohem vyšší proočkovanost této skupiny, nemusí ještě nutně znamenat sekundární selhání

vakcinace v této věkové skupině. Potvrzuje to i skutečnost spíše ojedinělých případů při epidemiích spalniček u dospělých osob do 30 let (11). Naopak nízká séroprevalence protilátek u osob vakcinovaných nejspíše pouze jednou dávkou vakcíny v dětském věku (věková skupina 30–39 let – 61,5 % a věková skupina 40–49 let – 69,9 %) a zároveň odraz ve zvýšené nemocnosti těchto věkových skupin při epidemiích značí, že v této skupině obyvatel je protekce opravdu nedostatečná.

Všeobecným cílem boje proti spalničkám by mělo být zachování vysoké proočkovanosti obyvatelstva. V České republice je však v posledních letech zaznamenáván pokles proočkovanosti dětí vakcínou MMR. Z administrativních průzkumů proočkovanosti je patrné, že např. v roce 2014 bylo dvěma dávkami vakcíny proočkováno pouze 87,52 % dětí narozených v roce 2012, žádnou dávku vakcíny neobdržela 3,91 % dětí narozených ve stejném roce. Rovněž je zřejmé, že o rok později už byl stejný ročník proočkován dvěma dávkami v 93,46 % případů, žádnou dávku neobdržela 2,49 % dětí. Otázka je, do jaké míry v této situaci hrála roli snaha rodičů odkládat 2. dávku u dětí do vyššího věku v důsledku připravované novely vyhlášky. Zároveň je nepřijatelné, v kontextu spalniček jako vracející se infekce, odkládat první dávku vakcíny do vyššího věku bez podložených kontraindikací. Mohla by tak

vzniknout nebezpečná situace v důsledku nahromadění vnímavých jedinců v dětských předškolních kolektivech. Navíc s rizikem ohrožení jejich rodičů (11). V roce 2015 administrativní průzkum ukázal, že 5,9 % dětí narozených v roce 2013 neobdrželo ani jednu dávku vakcíny. Oproti předchozímu roku, kdy žádnou dávku vakcíny neobdržela 2,49 % dětí narozených v roce 2012, se jedná o více než dvojnásobný nárůst počtu neočkovaných jedinců. Legislativně stanovená časová limitace nejpozdějšího podání první dávky do 18. měsíce věku, zvláště při posunu druhé dávky do předškolního věku, je tak nezbytným opatřením. Zároveň jsou alarmující oblasti či skupiny obyvatel, kde proočkovanost klesá pod 80 %, nebo dokonce pod 70 % (12). Při kvantitativním vyhodnocení koncentrací IgG protilátek byly v naší studii zjištěny statisticky významně vyšší koncentrace protilátek u osob ve vyšších věkových kategoriích (neočkovaných) než u osob mladších (očkovanych). Podobná zjištění byla zaznamenána rovněž v jiných evropských zemích (29).

Nízká úroveň koncentrací protilátek u žen ve fertlním věku může rovněž ovlivňovat kvalitu ochrany neočkovaných novorozenců a kojenců. Ochranu kojenců zajišťují transplacentárně získané protilátky v případě, že matka prodělala spalničky nebo byla očkována. Protekci poskytují na dobu až kolem 12 měsíců po narození. Některé práce však dokládají časnější vymizení mateřských protilátek, což může vést k časnější vnímavosti dětí v prvním roce života ke spalničkám a k eventuálnímu zvážení vhodnosti včasné aplikace první dávky vakcíny (30). V postvakcinační éře může být rovněž otázkou, jaká je úroveň protekce transplacentárně získanými protilátkami u dětí matek, které mají nízkou úroveň séropozitivity nebo nízké koncentrace protilátek v séru, zejména vezmeme-li v úvahu zvyšující se věk matek v době těhotenství. U dětí matek s historií prodělaných spalniček byly prokázány vyšší titry protilátek než u dětí očkovanych matek bez anamnézy spalniček (31). Včasná vakcinace kojenců je proto důležitá jednak pro navození protekce u očkovanych dětí, ale současně i z pohledu séronegativních dospělých, pro které mohou být děti zdrojem nákazy.

Při epidemiích v České republice bylo mezi postiženými vysoké zastoupení zdravotnických pracovníků. V posledních 20 letech jsou nozokomiální přenosy spalniček hlášeny jako časté v různých částech světa. V porovnání se všeobecnou populací

jsou zdravotničtí pracovníci v 13–19krát vyšším riziku nákazy (12). Při onemocnění mohou být zdravotničtí pracovníci následně zdrojem šíření spalniček na vnímavé jedince jak v rámci zdravotnických zařízení, tak v populaci (32). Z tohoto důvodu je vhodné zdravotnický personál chránit očkovaním. Očkování zdravotnických pracovníků proti spalničkám je doporučeno v USA, Kanadě, Austrálii a pouze v některých evropských zemích. Světová zdravotnická organizace doposud nevydala žádné specifické doporučení pro zdravotnické pracovníky (12).

Očkovat lze zdravotnické pracovníky preventivně. Dostatečná vakcinace spočívá v podání 2 dávek vakcíny s minimálním odstupem 28 dnů mezi dávkami v minulosti neočkovaným pracovníkům. Prevakcinační sérologické testování na přítomnost specifických IgG protilátek proti spalničkám se obecně provádět nedoporučuje a je považováno za neefektivní. Pokud je zdokumentováno, že zdravotnický pracovník byl v minulosti očkován dvěma dávkami vakcíny proti spalničkám, je považován za chráněného. I v případě, že se u takové osoby provede vyšetření přítomnosti specifických IgG protilátek proti spalničkám s negativním výsledkem a nejedná se o osobu potenciálně rizikovou (kontakt se spalničkami, rizikové pracoviště), nedoporučuje se jej přeočkovávat. Zároveň neočkujeme osoby, které prokazatelně v minulosti prodělaly onemocnění spalničkami. Aplikace pouze jedné dávky vakcíny v minulosti není, i vzhledem k výsledkům naší studie a národních sérologických přehledů z roku 2013, z hlediska dlouhodobé ochrany proti spalničkám považována za dostatečné očkování (12). Určitou výjimku tvoří potenciálně riziková skupina zdravotnických pracovníků. Jedná se o zaměstnance na dermatovenerologických a infekčních klinikách. V minulosti při epidemiích se ukázalo, že byli spolu s pracovníky na odděleních urgentního příjmu nejvíce postiženou skupinou zdravotnických pracovníků. Pro tyto skupiny zdravotnických pracovníků je nově zakotveno v legislativě přeočkování jednou dávkou vakcíny v případě nástupu na takováto oddělení za předpokladu, že nemají záznam o předchozím onemocnění či prokázanou přítomnost specifických IgG protilátek proti spalničkám. Zde tedy nestačí údaj o proběhlé vakcinaci. Otázka je, zda by do této skupiny zvláštního očkování neměli být zahrnuti i zdravotničtí

pracovníci, kteří na oddělení už pracují, či rozšířit seznam oddělení, pro která toto opatření platí o například v minulosti rovněž postižená oddělení urgentního příjmu. V potenciálním riziku nákazy mohou být také pediatři a praktičtí lékaři pro děti a dorost, praktičtí lékaři pro dospělé, pracovníci zdravotnické záchranné služby, zdravotníci pracující na příjmových ambulancích v nemocnicích či stomatologové.

K očkování zdravotníků lze přistoupit i v případě epidemie spalniček, kdy je lze chápat jako součást represivních opatření k zabránění šíření spalniček mezi zdravotnické pracovníky. V tomto případě je cílem očkovat jednou dávkou vakcíny hlavně jedince, kteří byli v kontaktu s potvrzeným či pravděpodobným případem spalniček bez ohledu na to, zda byli či nebyli v minulosti očkováni. Dostupná data potvrzují ochranný účinek aplikace jedné dávky vakcíny, je-li aplikována do 72 hodin po kontaktu s nemocným spalničkami. Tato dávka by měla zajistit protekci před onemocněním, popř. zmírňovat průběh spalniček u očkovaného jedince (12).

Postexpozici vakcinaci lze při epidemiích indikovat i u běžné populace, nikoli pouze u zdravotnických pracovníků. Naše studie pomohla odhalit ohroženou skupinu obyvatelstva, na kterou by měla být mimořádná vakcinace cílena. Právě u osob, jež byly v minulosti nedostatečně očkovány pouze jednou dávkou, lze při epidemiích nařídít očkování. Při neznámém stavu očkování či prodělaném onemocnění spalničkami jsou v potenciálním riziku osoby narozené mezi lety 1968–1981, u kterých byla zaznamenána nejnižší séroprevalence specifických IgG protilátek proti spalničkám. Nízká séroprevalence specifických IgG protilátek proti spalničkám u dospělých by rovněž měla u cestovatelů do oblastí s vysokým výskytem spalniček vést ke zhodnocení vakcinačního stavu a ke zvážení doporučení přeočkování. Rutinní zavedení třetí dávky MMR vakcíny v populaci není vzhledem k dosavadním zjištěním považováno za účinné a ekonomicky efektivní. Ani dostupné studie ve světě nenašly přesvědčivé podklady pro zavedení rutinní vakcinace třetí dávkou vakcíny ve vysoce proočkovaných populacích dvěma dávkami vakcíny, jelikož její podání ukazovalo pouze minimální kvalitativní zlepšení v imunologické odpovědi v produkci specifických neutralizačních protilátek či buňkami zprostředkované imunity proti spalničkám (33).

Příušnice

V prevakcinační éře byly příušnice charakteristické epidemickým výskytem s interepidemickými periodami v trvání 2–5 let. Nejpostiženější byly mladší dětské věkové skupiny 5–9 let. Po implementaci vakcinace proti příušnicím do národních imunizačních programů bylo ve většině zemí dosaženo vysoké proočkovanosti v cílové populaci a došlo tak k výraznému snížení incidence příušnic díky omezení cirkulace původce v populaci. To vedlo postupem času ke změně epidemiologické situace, kdy v těchto zemích zůstávaly skupiny starších dětí, adolescentů a mladých dospělých vnímavých k nákaze, protože nebyly ani očkovány, ani vystaveny přirozené nákaze příušnicemi (34). Nižší expozice přirozenému viru příušnic začala ovlivňovat imunitu populace. V současnosti, navzdory výraznému efektu vakcinace na pokles incidence příušnic u malých dětí, bývají dále zaznamenávány epidemie nákazy a posunutí incidence nákazy do vyšších věkových skupin. K této situaci dochází již také v České republice. Za jednu z hlavních příčin výskytu epidemií příušnic je považována nízká úroveň kolektivní protekce u starších dětí, adolescentů a mladých dospělých, kteří neprodělali onemocnění příušnicemi. To potvrzují i výsledky naší studie, ve které celková pozitivita IgG protilátek proti příušnicím dosáhla u dospělé populace 55,3 %, a to i přes celkovou proočkovanost v ČR, která byla dlouhodobě nad 97 %. Hodnota účinné kolektivní protekce k zabránění šíření původce v populaci je přitom 75–86 %. Při srovnání jednotlivých věkových skupin byla nejvyšší séropozitivita 63 % (63,5–56,2 %) zaznamenána u osob \geq 40 let věku a nejnižší ve věkové kategorii 18–29 let (27,4 %) a 30–39 let (56,7 %). Obdobné výsledky popisuje poslední národní sérologický přehled provedený v ČR v roce 2013. V dětských věkových skupinách, které nebyly v naší studii vyšetřovány, byla nejvyšší úroveň séropozitivity zjištěna v prvních letech po očkování. Nejvyšší byla ve věku 2–4 roky (84,0–76,5 %), poté následně klesala na 59,4 % u dětí ve věku 6 let a 51,0 % u dětí ve věku 9 let. U adolescentů ve věkové skupině 10–20 let byla séropozitivita v rozmezí 28,6–42,3 % a ve skupině mladých dospělých ve věku 21–27 let se pohybovala na úrovni 33,7–46,2 %. Tento fakt ukazuje a potvrzuje skutečnost, že zvýšená vnímavost vůči příušnicím v adolescentním věku je dána pravděpodobně vyvanutím imunity po očkování a krátkodobostí protekce

po vakcinaci, a ne primárním selháním vakcinace v dětství. Podobný trend nejvyšší séropozitivity jako u našich výsledků byl zaznamenán ve věkové skupině 30–64 let, kde byla zjištěna séropozitivita 74,5–85,6 %. V národním sérologickém přehledu je patrný vyšší podíl pozitivních případů, než je tomu v naší práci. Počty séronegativních jedinců se víceméně neliší. Rozdíl je dán vyšším podílem hraničních výsledků v naší studii. Absolutní srovnání číselných hodnot by však vzhledem k jiné metodice a použití jiných diagnostických setů mohlo být zavádějící. Nicméně trend a dynamika vzestupu protilátek se stoupajícím věkem v dospělé populaci jsou v obou studiích srovnatelné.

Vzhledem k termínu implementace plošného očkování do NIP v ČR byly v prezentované studii pouze v nejnižší věkové kategorii 18–29 let zastoupeny jak osoby očkované v dětství (277 osob/71,6 %), tak neočkované (110 osob/28,4 %), jejichž séropozitivita musela vzniknout následkem přirozené infekce příušnicemi. Ostatní subjekty ve studii byly neočkované. U očkovaných byla zjištěna séropozitivita pouze 19,1 %, u neočkovaných 48,2 %. Nižší séropozitivita u neočkovaných jedinců v této věkové skupině ve srovnání s neočkovanými osobami ve vyšších věkových skupinách je pravděpodobně odrazem méně intenzivního kontaktu s původcem onemocnění, který méně cirkuloval v populaci díky zavedené plošné vakcinační kampani. Naproti tomu velice nízká úroveň séropozitivity (19,1 %) u očkovaných osob ve věkové skupině 18 až 29 let je pravděpodobně důsledkem vyvanutí imunitní odpovědi po vakcinaci v dětství, kdy poslední dávka vakcíny byla aplikována mezi 21. a 25. měsícem věku. Naše výsledky ukazují dlouhodobější přetrvávání protilátek po přirozené infekci a pokles séropozitivity po očkování v čase v zemi s dlouhodobou tradicí povinné vakcinace proti příušnicím zakotvené v národním imunizačním programu. Navíc demonstrují situaci v zemi s dlouhodobě vysokou proočkovaností proti příušnicím. Vyvanutí imunity po vakcinaci může být příčinou vyšší vnímavosti k příušnicím u adolescentů a mladých dospělých. Podle některých autorů vzrůstá riziko onemocnění příušnicemi u osob, které dostaly dvě dávky vakcíny proti příušnicím, o 10 % za každý rok, jenž uplynul od druhé dávky (35). Z národního sérologického přehledu v České republice provedeného v roce 2013 je patrná nedostatečná přítomnost protilátek proti příušnicím už ve věkové

skupině 4–9 let, což ale nekoreluje s vyšší nemocností v této věkové skupině, která by se na základě této skutečnosti dala očekávat, ale není tomu tak. Nicméně je znám význam podílu buněčné imunity na ochraně osob proti příušnicím a pouze z přítomnosti či nepřítomnosti protilátek nelze usuzovat na reálnou ochranu člověka proti příušnicím (36). U očkovaných jedinců, kteří měli nedetekovatelné hladiny protilátek, byla opakovaně popsána antigen-specifická lymfoproliferativní odpověď proti příušnicím (23). Avšak ve starších věkových skupinách je kromě poklesu protilátek patrná i vyšší věkově specifická nemocnost. Tudíž zde můžeme usuzovat na reálné vyvanutí imunity. Obdobně pozorování poklesu séropozitivity, poklesu hladin protilátek a s tím spojené pravděpodobné vyvanutí protektivního účinku vakcinace bylo zaznamenáno i v rámci jiných epidemií příušnic a sérologických šetření v zemích, jako jsou Belgie, Finsko, Francie, Velká Británie nebo USA (37, 38).

V ČR, stejně jako v zahraničí, bývají při epidemiích postižení muži ve větší míře než ženy (21, 38). Tento fakt koreluje s výsledky naší studie, kdy byla zjištěna statisticky významnější míra séropozitivity u žen než u mužů, což vede k předpokladu nižší vnímavosti u žen. Vyšší míra séropozitivity u žen byla pozorována i v některých studiích v zahraničí (34; 37). Příčiny tohoto rozdílu nejsou spolehlivě vysvětleny. Roli mohou hrát genetické rozdíly při tvorbě imunitní odpovědi. Vyšší nemocnost u mužů však může být dána i rozdílem v chování této skupiny, intenzivnějším sdužování a mezilidskému kontaktu. Překvapivým výsledkem naší studie jsou mediány koncentrací IgG protilátek u séropozitivních osob, které se statisticky významně neliší u očkovaných a neočkovaných jedinců. V jiných studiích jsou popisovány významně vyšší geometrické průměry hladin protilátek u očkovaných jedinců ve srovnání s neočkovanými (36). Zároveň je překvapivý fakt, že ve věkových skupinách 50–59 let a ≥ 70 let byly statisticky významně vyšší mediány koncentrací protilátek u žen než u mužů. Vyšší geometrický průměr koncentrací protilátek u žen než u mužů je popsán i v některých dalších zahraničních studiích, nicméně není spolehlivě vysvětlen (37; 39).

Současně je však nezbytné konstatovat, že epidemické výskyty příušnic mohou mít i jiné příčiny. Diskutována může být suboptimální účinnost stávajících vakcín,

rozdíly mezi používanými vakcinálními kmeny a aktuálně cirkulujícími kmeny viru příušnic a chybění silného přirozeného boosteru kvůli významnému omezení cirkulace původce. Selhání primární vakcinace v důsledku genotypového nesouladu mezi vakcinálním kmenem a divokým cirkulujícím kmenem viru dle některých zahraničních studií nehraje pravděpodobně klíčovou roli (40). Přesto data z ČR ukazují na fylogenetickou odlišnost našich cirkulujících genotypů (od roku 2006 je to genotyp G) od vakcinálního kmene Jeryl-Lynn (genotyp A). Tato genetická odlišnost by mohla být u nás příčinou nedostatečné zkřížené protektivity vakcinací získaných protilátek proti genotypu A (41). I přes tyto nejistoty by však základním cílem mělo být dosažení a udržení co nejvyšší míry proočkovanosti s využitím stávajících dostupných vakcín, které vedly k výraznému poklesu incidence příušnic ve srovnání s prevakcinační érou. Zároveň by měl pokračovat výzkum případných nových vakcín, které by navozovaly stabilnější a dlouhodobější imunitní odpověď se zaměřením na vývoj monovakcín, které na současném trhu chybějí.

Kvůli současné nestabilní epidemiologické situaci a výsledkům sérologických průzkumů je často zdůrazňována potřeba určitých změn v očkovacím programu. Jednou z možných změn vakcinačního programu by mohlo být přidání třetí dávky vakcíny v adolescentním věku. Při podání třetí dávky vakcíny proti příušnicím byl však u lidí, kteří měli před aplikací třetí dávky negativní výsledky přítomnosti protilátek, sice pozorován dočasný vzestup protilátek, nicméně po roce od aplikace byly hodnoty protilátek opět na původní hladině (42). Tato skutečnost podporuje strategii aplikace třetí dávky pouze v době epidemií, a to u jedinců, kteří dostali druhou dávku před určitým delším časovým obdobím. Udává se 10 let (35). Podání třetí dávky vakcíny by mohlo vést k dočasnému snížení vnímavosti a booster efektu u vnímavých jedinců, nicméně to nepodporuje rutinní zavedení třetí dávky do vakcinačního programu. Ve světě stejně jako v Evropě můžeme zaznamenat různá schémata a intervaly ve vakcinačních schématech u očkování proti příušnicím. Zatím není jednoznačně určeno, jaký interval je optimální variantou pro nejlepší efektivitu dvoudávkového schématu. Epidemie jsou hlášeny ze zemí s různým intervalem mezi dávkami. Je ale nutné konkrétní příčiny epidemií dobře analyzovat, neboť

mohou být sice hlášeny ze zemí s vysokou proočkovaností, nicméně u konkrétních skupin, u kterých této vysoké proočkovanosti dosaženo není. Tyto skupiny pak mohou narušit systém kolektivní protekce ve vysoce proočkované společnosti (43). V minulosti byl v ČR interval mezi dávkami zhodnocen jako krátký. Tato skutečnost vedla k úpravě vakcinačního programu. Na základě výsledků sérologických průzkumů, které naznačují snížení imunitní odpovědi několik let po očkování a nízké míry séropozitivity příušnic u adolescentů a mladých dospělých i přes vysokou proočkovanost dvěma dávkami vakcíny, byl od začátku roku 2018 prodloužen interval mezi dávkami vakcíny. Druhá dávka vakcíny byla posunuta do věku 5–6 let do doby krátce před začátkem školní docházky. To může prodloužit období, kdy jsou vakcinováni jedinci chráněni proti příušnicím. Kromě toho, podle údajů srovnávacích epidemiologických situací a pokrytí očkováním v různých evropských zemích, je delší interval mezi první a druhou dávkou (4–8 let) spojen se sníženým rizikem vzniku epidemii příušnic (44). Další sledování a sérologická měření jsou však v budoucnu potřebná pro zhodnocení dopadu a efektivity této změny vakcinačního programu.

Závěr

Naše výsledky potvrzují dlouhodobé přetrvávání vysoké séropozitivity po prodělaném onemocnění. Naproti tomu séropozitivita u očkovaných v čase klesá. Zvýšená vnímavost dospělých vůči příušnicím je dána nejspíše vyvanutím protekce po očkování v dětství. U spalniček se sice sekundární selhání vakcinace v čase po očkování nepochybně objevit může, zvýšená vnímavost dospělých vůči tomuto onemocnění je však nejspíše dána problémy v počátcích zavádění vakcinace do národního imunizačního programu a jednodávkovým vakcinačním schématem. Toto schéma bylo sice doplněno o druhou dávku, ale systematicky bylo dvoudávkové vakcinační schéma zavedeno až v roce 1982.

Celková séroprevalence specifických IgG protilátek proti spalničkám dosáhla v testovaném souboru 83,3 %. Zároveň koncentrace specifických IgG protilátek proti spalničkám přetrvává u osob po prodělaném onemocnění na vyšší úrovni než u dospělých očkovaných v dětství. Nejvnímavější skupinou osob jsou v případě spalniček osoby narozené v letech 1968–1981. Celková séroprevalence IgG protilátek proti příušnicím v našem souboru

dosáhla 55,3 %. Nejvnímavější skupinou dospělých k nákaze příušnicemi jsou ročníky narození 1982–1993. Z tohoto pohledu mohl být očkovací program v České republice v minulosti méně efektivní. Vzhledem k výsledkům sérologických šetření provedených v České republice, které ukazují na nízkou úroveň kolektivní protekce proti příušnicím, a to i přes vysokou míru proočkovanosti, je opodstatněnou změnou úprava NIP a posun druhé dávky MMR vakcíny do předškolního věku. Očekává se následné prodloužení protekce navozené očkováním. V případě spalniček se ukázalo, že vyvanutí protekce není nejspíše hlavním problémem návratu onemocnění a vzniku novodobých epidemii. Tím bylo v minulosti použité jednodávkové schéma, které se potvrdilo jako nedostačující. Cílem je proto v České republice udržet co nejvyšší proočkovanost dvěma dávkami vakcíny MMR. Plošné zavedení třetí dávky není ani pro jedno onemocnění v České republice opodstatněným krokem.

Tato práce vznikla za finanční podpory Ministerstva obrany České republiky – dlouhodobého záměru rozvoje organizace Zdravotnická problematika zbraní hromadného ničení Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany.

Literatura

1. World Health Organization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2011 – conclusions and recommendations. *Weekly Epidemiological Record*. 2011;86(21):205–20.
2. World Health Organization. Progress in global measles control and mortality reduction, 2000–2007. *Weekly Epidemiological Record*. 83(49):441–8.
3. Siedler A, Tischer A, Mankertz A, Santibanez S. Two outbreaks of measles in Germany 2005. *Euro Surveill*. 2006;11(4):131–4.
4. Antona D, Levy-Bruhl D, Baudon C, Freymuth F, Lamy M, Maine C, et al. Measles elimination efforts and 2008–2011 outbreak, France. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(3):357–64.
5. Pollock K, Potts A, Love J, Steedman N, Donaghy M. Measles in Scotland, 2013. *Scott Med J*. 2014;59(1):3–4.
6. World Health Organization. Regional Office for Europe. Guidelines for measles and rubella outbreak investigation and response in the WHO European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2013.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance report. Monthly measles and rubella monitoring, February 2018. Stockholm: ECDC; 2018.
8. Danielsson, N. ECDC measles action plan, WHO European Regional Meeting of National Immunization Programme Managers Meeting, Antalya Turkey, 18–21 March 2014.
9. Státní zdravotní ústav. Spalničky – význam onemocnění a aktuální situace v Evropě. Available

from: http://www.szu.cz/uploads/Epidemiologie/2017_Spalničky_vyznam_onemocneni_a_aktualni_situace.pdf.

10. Lexová P. Spalničky – význam onemocnění a jeho výskyt v Evropě. *Zprávy CEM (SZÚ Praha)* 2011;20(3):103–6.
11. Trmal J, Kupcová J, Dvořáková L, et al. Návrat spalniček do Ústeckého kraje. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2014;63(2):154–9.
12. Chlíbek R, et al. Očkování dospělých. Praha: Mladá fronta; 2018.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Use of Combination Measles, Mumps, Rubella, and Varicella Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR*. 2010;59(RR-3):11–3.
14. Trmal J. Epidemie spalniček v Ústeckém kraji. X. Hradecké vakcínologické dny 2.–4. 10. 2014.
15. Moss WJ, Scott S. The Immunological Basis for Immunization Series. Module 7: Measles. World Health Organization.
16. Boxall N, Kubinyiova M, Prikazsky V, Benes C, Castkova J. An increase in the number of mumps cases in the Czech Republic, 2005–2006. *Euro Surveill*. 2008;13(16):pii=18842.
17. Lexova P, Limberkova R, Castkova J, Kyncl J. Increased incidence of mumps in the Czech Republic in the years 2011 and 2012. *Acta Virol*. 2013;57(3):347–51.
18. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky. *Infekční nemoci 2012. ÚZIS ČR 2013*.
19. Havlíčková M, Limberkova R, Smišková D, et al. Mumps in the Czech Republic in 2013: Clinical Characteristics, Mumps Virus Genotyping, and Epidemiological Links. *Cent Eur J Public Health*. 2016;24(1):22–8.
20. Cohen C, White JM, Savage EJ, et al. Vaccine effectiveness estimates, 2004–2005 mumps outbreak, England. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(1):12–7.
21. Brockhoff HJ, Mollema L, Sonder GJ, et al. Mumps outbreak in a highly vaccinated student population, The Netherlands, 2004. *Vaccine*. 2010;28(17):2932–6.
22. Dlhý J. Administrative estimate of vaccination coverage in the Czech Republic by December 31, 2010. *Zprávy CEM (SZU, Praha)*. 2012;21(3):92–7.
23. Jokinen S, et al. Cellular immunity to mumps virus in young adults 21 years after measles–mumps–rubella vaccination. *The Journal of Infectious Diseases*. 2007;196(6):861–7.
24. Hutchins SS, Redd SC, Schrag S, et al. National serologic survey of measles immunity among persons 6 years of age or older, 1988–1994. *MedGenMed*. 2001;E5.
25. Christenson B, Böttiger M. Measles antibody: comparison of long-term vaccination titres, early vaccination titres and naturally acquired immunity to and booster effects on the measles virus. *Vaccine*. 1994;12(2):129–33.
26. Davidkin I, Valle M. Vaccine-induced measles virus antibodies after two doses of combined measles, mumps and rubella vaccine: a 12-year follow-up in two cohorts. *Vaccine*. 1998;16(20):2052–7.
27. Poethko-Müller C, Mankertz A. Seroprevalence of measles-, mumps- and rubella-specific IgG antibodies in German children and adolescents and predictors for seronegativity. *PLoS One*. 2012;7(8):e42867.
28. Chlíbek R, Trmal J, Hanovcova I, Smetana J, Splino M. Measles outbreak in the Czech adult population as a result of low awareness and vaccination failure.

- 17th ESCV, Prague, Czech Republic, 28 September – 01 October 2014; P08.02.
29. Vyse AJ, Gay NJ, Hesketh LM, et al. Interpreting serological surveys using mixture models: the seroepidemiology of measles, mumps and rubella in England and Wales at the beginning of the 21st century. *Epidemiol Infect.* 2006;134(6):1303–12.
30. Leuridan E, Hens N, Hutse V, et al. Early waning of maternal measles antibodies in era of measles elimination: longitudinal study. *BMJ.* 2010;340:c1626.
31. Gagneur A, Pinquier D, Aubert M, et al. Kinetics of decline of maternal measles virus-neutralizing antibodies in sera of infants in France in 2006. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15(12):1845–50.
32. Botelho-Nevers E, Cassir N, Minodier P, et al. Measles among healthcare workers: a potential for nosocomial outbreaks. *Euro Surveill.* 2011;16(2):pii: 19764.
33. Fiebelkorn AP, Coleman LA, Belongia EA, et al. Measles virus neutralizing antibody response, cell-mediated immunity, and IgG antibody avidity before and after a third dose of measles-mumps-rubella vaccine in young adults. *J Infect Dis.* 2016;213(7):1115–1123.
34. Hviid A, Rubin S, Mühlemann K. Mumps. *Lancet.* 2008;371(9616):932–44.
35. Vygen S, Fischer A, Meurice L, et al. Waning immunity against mumps in vaccinated young adults, France 2013. *Eurosurveillance.* 2016;21(10):pii=30156.
36. McLean HQ, Hickman CJ, Seward JF. The Immunological Basis for Immunization Series. Module 16: Mumps. World Health Organisation.
37. Davidkin I, Jokinen S, Broman M, et al. Persistence of measles, mumps, and rubella antibodies in an MMR-vaccinated cohort: a 20-year follow-up. *J Infect Dis.* 2008;197(7):950–6.
38. Braeye T, Linina I, De Roy R, et al. Mumps increase in Flanders, Belgium, 2012–2013: results from temporary mandatory notification and a cohort study among university students. *Vaccine.* 2014;32(35):4393–8.
39. Smits G, Mollema L, Hahné S, et al. Seroprevalence of mumps in The Netherlands: dynamics over a decade with high vaccination coverage and recent outbreaks. *Plos one* 2013;8(3):e58234.
40. Rubin SA, Link MA, Sauder CJ, et al. Recent mumps outbreaks in vaccinated populations: no evidence of immune escape. *J Virol.* 2012;86(1):615–20.
41. Limberková L, Lexová P. Výsledky genotypizace, laboratorní diagnostika a epidemiologie viru příušnic cirkulujících v České republice v roce 2012. *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2014;63(1):36–42.
42. Fiebelkorn AP, Coleman LA, Belongia EA, et al. Mumps antibody response in young adults after a third dose of measles-mumps-rubella vaccine. *Open Forum Infect Dis.* 2014;1(3):ofu094.
43. Anis E, Grotto I, Moerman L, et al. Mumps outbreak in Israel's highly vaccinated society: are two doses enough? *Epidemiol Infect.* 2012;140(3):439–46.
44. Eriksen J, Davidkin I, Kafatos G, et al. Seroepidemiology of mumps in Europe (1996–2008): why do outbreaks occur in highly vaccinated populations? *Epidemiol Infect.* 2013;141(3):651–6.

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

Očkování pacientů s diabetem mellitem

Vaccination of patients with diabetes mellitus

prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Souhrn:

Pacienti s diabetem mellitem patří mezi nejvýznamnější skupinu osob s doporučeným očkováním pro rizikové pacienty. Počet diabetiků každoročně celosvětově narůstá, např. v ČR ročně přibude 68 000 nových pacientů (roční nárůst o 6,9 %). Vlastní onemocnění snižuje buněčnou i humorální imunitu a diabetici jsou ve vyšším riziku vzniku infekčních onemocnění, zejména respiračních. Diabetikům je doporučeno každoroční očkování jednou dávkou vakcíny proti sezónní chřipce. Dalším doporučeným očkováním pro tuto skupinu pacientů je očkování proti pneumokokovým onemocněním jednou dávkou konjugované pneumokokové vakcíny. Doporučené je také očkování proti virové hepatitidě typu B (VHB). Diabetici jsou v individuálním riziku přenosu VHB (sdílení glukometrů, špatně se hojící rány) a ve vyšším riziku vzniku nefropatie s následnou renální insuficiencí v porovnání s věkově stejnou skupinou zdravých osob. Až 40 % pacientů na hemodialýze jsou právě diabetici a 42 % komplikací diabetu jsou právě nefropatie. Proto očkování proti VHB co nejdříve po stanovení diagnózy diabetu, v době kdy imunogenita vakcín je vyšší než v době renální insuficience, vede k lepším výsledkům postvakcinační imunity. Mezi další vhodná očkování diabetiků patří vakcinace proti černému kašli, pásovému oparu nebo planým neštovicím. Očkování rizikových skupin chronicky nemocných pacientů, včetně diabetiků, patří mezi priority vakcinačních programů. Očkování těmito skupinám by mělo být nabízeno a doporučováno nejenom praktickými lékaři, ale zejména odbornými specialisty, kteří by se měli zabývat také prevencí progresu a vzniku komplikací základního onemocnění, které jsou ovlivnitelné vakcínami.

Klíčová slova: diabetes mellitus, očkování, doporučení, chřipka, pneumokoková onemocnění

Summary:

Patients with diabetes mellitus belong among the most prominent groups of people with recommended vaccinations for at-risk patients. The number of diabetics grows worldwide every year, for example, in the Czech Republic there are 68,000 new patients every year (6.9 % annual growth). The disease itself reduces both cellular and humoral immunity, and diabetics are at greater risk of developing infectious diseases, especially respiratory. Diabetics are advised to receive one dose of seasonal influenza vaccine every year. Another vaccination recommended for this group of patients is vaccination against pneumococcal disease with one dose of conjugated pneumococcal vaccine. Hepatitis B virus (HBV) vaccination is also recommended. Diabetics are at an individual risk of transmitting HBV (sharing glucometers, poorly healing wounds) and at a higher risk of nephropathy with renal insufficiency compared to the same age group of healthy subjects. Up to 40 % of patients on haemodialysis are diabetics and 42 % of diabetes complications include nephropathy. Therefore, vaccination against HBV as soon as possible after diagnosis of diabetes, at a time when vaccine immunogenicity is higher than at renal insufficiency, results in better post-vaccination immunity. Other suitable vaccinations for diabetics include vaccination against whooping cough, herpes zoster or varicella. Vaccination of at-risk groups of chronically ill patients, including diabetics, is a priority in vaccination programmes. These groups should be offered and recommended vaccination not only by general practitioners, but also by specialists, who should also be concerned with the prevention of progression and the development of complications of the underlying disease that can be prevented by vaccination.

Keywords: diabetes mellitus, vaccination, recommendation, influenza, pneumococcal disease.

Vakcinologie 2018;12(1): 60–63

Onemocnění diabetes mellitus negativně ovlivňuje buněčnou i humorální imunitu a pacienti jsou tak ve vyšším riziku vzniku infekčních onemocnění v porovnání s ostatní populací. Diabetes také zvyšuje riziko vzniku komplikací infekcí a riziko úmrtí. Nejčastější infekcí jsou u diabetiků

respirační nákazy (1). Morbidita a mortalita infekcí, proti kterým je možné očkovat, jako jsou pneumokokové pneumonie a chřipka, je mezi diabetiky vysoká. Riziko infekcí u diabetiků stoupá jako následek výkyvů glykémie, zejména hyperglykémie, nedostatečné léčby, dlouhodobého trvání diabetu,

poklesu imunity, postižení plicních funkcí, plicní mikroangiopatie a jako následek dalších komorbidit (2). Zvýšené riziko infekčních onemocnění u diabetiků je způsobeno zejména (3, 4, 5):

- nízkou protilátkovou odpovědí imunitního systému na patogeny,

- abnormalitami buněčné imunitní odpovědi,
- poklesem CD4/CD8 lymfocytů,
- změnou funkce přirozených zabíječů – NK buněk,
- sníženou blastogenezi lymfocytů,
- defekty ve funkci interleukinu-2,
- snížením fagocytické schopnosti monocytů,
- narušenou funkcí leukocytů,
- vyšším sklonem k bakteriální kolonizaci.

Vzhledem k míře rizika nákazy infekcí mezi nejvíce doporučovaná očkování pro diabetiky patří vakcinace proti chřipce, pneumokokovým onemocněním a proti virové hepatitidě typu B (tabulka).

Chřipka

Pacienti s diabetem mellitem jsou v průběhu chřipkových epidemií 6krát častěji hospitalizováni v porovnání s osobami bez diabetu a jejich mortalita dosahuje 5–15 % (3, 6). Doporučení pro každoroční očkování jednou dávkou vakcíny proti chřipce platí pro všechny pacienty s diabetem mellitem typ 1 nebo 2, bez ohledu na věk (vyjma dětí do 6 měsíců věku). Očkování proti chřipce doporučuje Světová zdravotnická organizace i národní imunizační komise většiny zemí (7). Význam očkování proti chřipce stoupá u diabetiků, kteří jsou zároveň starší 50 let, trpí chronickým onemocněním srdce, plic, ledvín, jater, neurologickým postižením, onemocněním krve nebo další metabolickou poruchou. Chřipka u pacientů s diabetem může zvýšit hladinu glykémie a být příčinou dekompenzace základního onemocnění.

Doporučuje se každoroční aplikace jedné dávky vakcíny proti chřipce s preferencí štěpených vakcín a tetravalentních vakcín k zajištění co nejširšího typového pokrytí možných cirkulujících virů v průběhu chřipkové sezony. Vakcinace by měla být zahájena co nejdříve, jakmile je vakcína pro danou sezonu k dispozici (2). Očkování je doporučeno nejenom pro diabetiky, ale také pro úzké rodinné kontakty těchto pacientů. Přesto v řadě zemí je dosahováno jen poloviční proočkovanosti rodinných příslušníků v porovnání s proočkovaností diabetiků v dané zemi (8).

Pneumokoková onemocnění

Nejenom invazivní pneumokoková onemocnění, ale také komunitní pneumokoková pneumonie patří mezi jedny z nejčastějších komorbidit pacientů s diabetem mellitem (9).

Mortalita pneumokokových nemocnění se podle údajů Světové zdravotnické organizace pohybuje mezi 10–20 %. U rizikových skupin pacientů může mortalita vzrůst až na 50 % (10). Předpokládá se, že pacienti s diabetem mellitem jsou ve 3krát vyšším riziku úmrtí v důsledku pneumokokové pneumonie a jejích komplikací, než je tomu u ostatní populace. Riziko hospitalizace v důsledku pneumonie je u diabetiků v porovnání s běžnou populací 4,4krát vyšší u diabetu 1. typu a 1,2krát vyšší u diabetu 2. typu (11). Obecně riziko pneumonie a hospitalizace narůstá s věkem a nejvyšší je u seniorů. Tomu odpovídá nejvyšší riziko u seniorů s diabetem, u kterých je výskyt infekcí dolního respiračního traktu včetně pneumonií nejvyšší (12). Incidence pneumonie je velmi úzce spjata s incidencí chřipky. Až 1/3 případů pneumonie bývá ve vztahu s chřipkou, jako sekundární koinfekce chřipkového onemocnění.

K očkování proti pneumokokovým onemocněním v dospělosti existují dva typy vakcín, polysacharidová a konjugovaná vakcína. Polysacharidová vakcína má nejširší sérotypové pokrytí proti 23 typům pneumokoka. Vzhledem ke konstrukci vakcíny její aplikace nevede k produkci specifických paměťových buněk a délka protekce po očkování je maximálně 5 let. Opakovaná přeočkování vedou k nižší protilátkové odpovědi, a proto se více než jedno přeočkování po 5 letech nedoporučuje. Některé práce (13) poukazují na nízkou účinnost polysacharidové pneumokokové vakcíny u diabetiků, zejména v prevenci komunitních pneumonií (účinnost 22 %), a to již 1 rok po očkování. Účinnost očkování může být snížena také u diabetiků s chronickým renálním selháváním, nejvíce ve vazbě na proteinurii (13). Od 1. 9. 2017 je tento druh očkovací látky v ČR nedostupný a nemá již platnou registraci. Dostupnost vakcíny a absence paměťových buněk po očkování je limitujícím faktorem využití této vakcíny pro očkování diabetiků. K očkování je proto doporučeno použít konjugovanou vakcínu, pokrývající v současnosti 13 sérotypů pneumokoka (PCV13 – Prevenar 13). Dospělým osobám se aplikuje jedna dávka intramuskulárně do deltové oblasti. Nutnost přeočkování u této vakcíny nebyla dosud stanovena. V době dostupnosti bylo možné aplikovat navíc i 23valentní polysacharidovou vakcínu (Pneumo 23) k rozšíření sérotypového pokrytí. Obvykle se aplikovala s odstupem 1 roku od předchozí aplikace konjugované

vakcíny PCV13, nejdříve za 1 měsíc a nejpозději za 5 let.

Virová hepatitida typu B

Závažnost virové hepatitidy B je dána jejím klinickým průběhem, který může být od asymptomatického až po obraz fulminantní hepatitidy s úmrtím. Mortalita VHB u pacientů s diabetem je vyšší než u osob bez diabetu a uvádí se 5 % versus 2 % (14). Podobně je vyšší riziko přechodu do chronicity u diabetiků než u běžné dospělé populace, kde se uvádí 5 %. Výsledky některých studií ukazují, že riziko přechodu do chronicity a vzniku hepatocelulárního karcinomu je u diabetiků s VHB 2krát vyšší než u běžné dospělé populace (15). Diabetes způsobuje častější progresi do závažného poškození jater u pacientů s chronickou hepatitidou typu B (16). Proto mezi významná očkování vhodná pro pacienty s diabetem mellitem patří i vakcinace proti virové hepatitidě typu B. Existují minimálně tři důvody pro doporučení tohoto očkování:

- vyšší individuální riziko přenosu onemocnění u diabetiků,
- riziko vzniku diabetické nefropatie s následnou nutností hemodialýzy a možným přenosem virové hepatitidy typu B,
- nižší odpověď na očkování ve vyšším věku a v době renálního selhávání.

Pacienti s diagnózou diabetes mellitus mohou být ve zvýšeném riziku onemocnění virovou hepatitidou typu B. Vyšší individuální riziko přenosu tohoto onemocnění je způsobeno vyšší frekvencí aktivit, při kterých může dojít k parenterálnímu přenosu původce onemocnění. Jedná se zejména o možné společné sdílení glukometrů v léčebných zařízeních, léčebnách pro dlouhodobě nemocné nebo v domovech pro seniory (17). U diabetiků se také více než u jiných dospělých vyskytují otevřené, špatně se hojící rány, které představují porušení přirozené kožní bariéry a snadný přenos viru hepatitidy typu B. V některých zemích (USA) bylo zjištěno 2,1krát vyšší relativní riziko výskytu virové hepatitidy typu B u diabetiků do 60 let věku a 1,5krát vyšší u diabetiků starších 60 let věku v porovnání s běžnou populací (17, 18). V ČR je v posledních letech ročně hlášeno 5–6 nových onemocnění virovou hepatitidou typu B právě u pacientů s diabetem mellitem (0,6/100 000/rok) u dospělých osob, převážně vyššího věku. Nejsou hlášena žádná onemocnění hepatitidou u dětí a diabetiků do 25 let věku.

V ČR se udává, že 825 400 osob žije s diabetem (z tohoto kolem 55 000 pacientů DM 1. typu). Incidence diabetu stále narůstá (o 6,9 % ročně, 68 000 nových případů) a medián stanovení diagnózy je 56 let věku. 11 % diabetiků v ČR trpí nefropatií, až 34 % z nich má již známky renální insuficience (cca 30 000 diabetiků). Diabetici tvoří 40 % celkového počtu dialyzovaných pacientů v ČR (cca 2500 dialyzovaných diabetiků) (19). Odpověď na očkování se přitom snižuje nejenom s rostoucím věkem a progredujícím diabetem, ale také u pacientů s poškozením renálních funkcí. Pacienti s renálním selháváním si většinou nevytvoří dostatečnou imunitu na běžné, třídávkové schéma očkování proti virové hepatitidě B. Protože riziko renálního postižení u diabetiků je vysoké (20), je doporučeno očkovat proti hepatitidě B ještě dříve, než k tomuto selhání u diabetika dojde. Proto řada zemí doporučuje očkovat všechny dosud neočkované diabetiky co nejdříve po stanovení diagnózy. Je doporučena aplikace celkem tří dávek rekombinantní monovakcíny proti VHB ve schématu 0 – 1 – 6 měsíců, intramuskulárně do deltového svalu. Případně lze použít také kombinovanou vakcínu proti VHA a VHB (např. Twinrix Adult), také ve třídávkovém schématu 0 – 1 – 6 měsíců. Séroprotektce (koncentrace anti-HBs IgG \geq 10 mIU/ml) klesá s věkem, zejména u obézních, kuřáků, imunosupresivních stavů a u pacientů s komorbiditami včetně diabetu. Proto je vhodné zahájit očkování co nejdříve po stanovení diagnózy. Protektivní protilátkové odpovědi je dosaženo po očkování kompletním očkovacím schématem u \geq 90 % dospělých diabetiků ve věku \leq 40 let, u 80 % ve věku 41–59 let, u 65 % ve věku 60–69 let a u $<$ 40 % ve věku \geq 70 let.

Zejména u starších diabetiků je možné při nedosažení protektivní koncentrace pro-

tilátek po aplikaci základních 3 dávek aplikovat 1–3 revakcinační dávky, ve schématu 0 – 1 – 6 měsíců s odstupem minimálně 1 měsíce od základního schématu.

V ČR se od roku 2001 očkují všechny nově narozené děti v kojeneckém věku (nebo ve 12 letech u neočkovaných dětí) proti VHB v rámci pravidelného očkování. Proto někteří mladší dospělí diabetici mohou být již primovakcinováni v dětství a není nutné je přeočkovávat. Délka prokázané protekce po základním očkování se uvádí minimálně 22 let u zdravých jedinců (21). Přesná data u diabetiků nejsou k dispozici, nicméně pokud je diabetik očkován hned v počátcích stanovení diagnózy, lze očekávat podobně dlouhou protekci. Nicméně přeočkování se obecně nedoporučuje a ochrana před symptomatickou infekcí nebo chronickým průběhem VHB se považuje za celoživotní (17).

Další očkování

Vzhledem k možné snížené imunitě a vyšší vnímavosti k infekčním onemocněním a vzhledem k věku diabetiků lze zvažovat také další očkování. U diabetiků starších 50 let věku je to očkování proti **pásovému oparu** subkutánní nebo intramuskulární aplikací jedné dávky živé, oslabené vakcíny (Zostavax) nebo po dostupnosti dvěma dávkami nové, neživé, rekombinantní subjednotkové vakcíny (Shingrix). Riziko onemocnění pásovým oparem je 1,3krát vyšší u pacientů s diabetem v porovnání se zdravou populací (22). U vnímavých jedinců lze také doporučit očkování proti **varicele**, dvěma dávkami živé oslabené vakcíny aplikované subkutánně s odstupem 2 měsíců (minimálně 4 týdny). Vzhledem k častému výskytu respiračních nákaz u diabetiků je vhodné minimálně jednou za život přeočkování proti černému kašli, kombinovanou, dtap vakcínu s nižším obsahem antigenů

(Boostrix, Adacel) v jedné dávce aplikované intramuskulárně. Přeočkování proti černému kašli je vhodné spojit např. s termínem přeočkováním proti tetanu. Také očkování proti klíšťové encefalitidě je vzhledem k endemickému výskytu dnes již prakticky po celém území ČR doporučeno všem diabetikům. Klíšťová encefalitida může vést k dekompenzaci diabetu, nutnosti zvýšení dávek inzulínu či zahájení kortikosteroidní léčby. Další očkování, jako jsou vakcínae proti virové hepatitidě A, onemocněním lidským papilomavirem, spalničkám nebo invazivním meningokokovým onemocněním, se doporučuje po zvážení míry rizika, podobně jako v běžné dospělé populaci. Očkování diabetiků není ve srovnání s běžnou populací spojeno s žádným přidaným rizikem ani specifickými kontraindikacemi (23).

Proočkovanosť

Přes existenci doporučení očkování diabetiků se lze domnívat, že jejich proočkovanosť je u nás v porovnání s ostatními vyspělými zeměmi stále nízká. Přesná data o proočkovanosť diabetiků v ČR nejsou k dispozici. V USA bylo v roce 2015 proočkováno proti chřipce 61,6 % diabetiků (59,2 % v Brazílii, 2015), proti pneumokokovým nákazám 52,6 % (26,1% v Brazílii, 2015), proti virové hepatitidě B 17,1 % všech diabetiků (13,7 % v Brazílii, 2016) a 27,2 % diabetiků starších 60 let věku bylo očkováno proti pásovému oparu (24, 25, 26).

Úhrada očkování

Pacienti s farmakologicky řešeným diabetem mellitem bez ohledu na věk mají hrazené ze zdravotního pojištění pouze očkování proti chřipce v provedení ekonomicky nejméně náročném. Diabetici starší 65 let mají navíc plně hrazené očkování proti pneumokokovým onemocněním konjugovanou vak-

Vakcína	Doporučení	Schéma	Poznámka
Vakcína proti chřipce	Ano, každoroční očkování všech pacientů bez ohledu na věk	1 dávka, IM	Tetravalentní a štěpené vakcíny jsou preferovány
Vakcína proti pneumokokovým onemocněním	Ano, všem pacientům, zejména starším 60 let věku	1 dávka, IM	Konjugovaná vakcína je preferována
Vakcína proti hepatitidě B	Ano, všem neočkovaným pacientům bez ohledu na věk	3 dávky, IM, schéma 0 – 1 – 6 měsíců	Co nejdříve po stanovení diagnózy
Vakcína proti černému kašli	Ano, minimálně 1krát za život v dospělosti	1 dávka, IM	V rámci kombinované dtap vakcíny, monovakcína není registrovaná
Vakcína proti varicele	Ano, pouze vnímavým jedincům	2 dávky, SC, odstup 2 měsíce	Živá, atenuovaná vakcína
Vakcína proti pásovému oparu	Ano, od 50 let věku	1 dávka, SC nebo IM	Živá, atenuovaná vakcína

Tabulka: Doporučená očkování pacientů s diabetem mellitem

cínou. Úhrada vakcín je stanovena zákonem č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění (§30 odst.2 zákona) ve znění pozdějších předpisů (zákon 290/2017). Ostatní očkování si musejí pacienti hradit s možnou následnou parciální refundací z preventivních balíčků zdravotních pojišťoven.

Závěr

Pacienti s diabetem mellitem jsou ve vyšším riziku vzniku infekcí ve srovnání s běžnou populací. Nejčastější infekcí jsou respirační nákazy, zejména chřipka a pneumokokové pneumonie. V porovnání se zdravou populací jsou u diabetiků zaznamenávána častější úmrtí při pneumokokové pneumonii, bakteriální meningitidě. Řadě závažných stavů lze u diabetiků zabránit včasným a vhodným očkováním, na které by se u této skupiny chronicky nemocných pacientů nemělo zapomínat. Každoroční očkování proti chřipce a minimálně jedna dávka vakcíny proti pneumokokovému onemocnění jsou doporučeny každému diabetikovi bez ohledu na věk. Očkování proti virové hepatitidě B třemi dávkami vakcíny je doporučeno každému neočkovanému diabetikovi co nejdříve po stanovení diagnózy. Nejdůležitější roli v doporučení a realizaci očkování diabetiků mají praktičtí lékaři a diabetologové. Zdravotničtí pracovníci však musejí být dostatečně seznámeni se současným přístupem a doporučeními k očkování diabetiků a aktivně k očkování rizikových pacientů přistupovat (27).

Literatura

- Kleotka RB, Mizgala E, Król W. The etiology of lower respiratory tract infections in people with diabetes. *Pneumonol Alergol Pol.* 2015;83(5):401–8.
- Goeijenbier M, van Sloten TT, Slobbe L, et al. Benefits of flu vaccination for persons with diabetes mellitus: A review. *Vaccine.* 2017;35(38):5095–101.
- Kesavadev J, Misra A, Kumar Das A, et al. Suggested use of vaccines in diabetes. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(6):886–93.
- Akbar DH. Bacterial pneumonia: Comparison between diabetics and non-diabetics. *Acta Diabetol.* 2001;38:77–82.
- Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, et al. Type 2 diabetes and pneumonia outcomes: A population-based cohort study. *Diabetes Care.* 2007;30:2251–7.
- Smith SA, Poland GA. Use of influenza and pneumococcal Vaccines in people with diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:95–108.
- World Health Organization, Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) Working Group. Background paper on influenza vaccines and immunization. 2012. Available from: http://www.who.int/entity/immunization/sage/meetings/2012/april/1_Back
- Yang L, Nan H, Liang J, et al. Influenza vaccination in older people with diabetes and their household contacts. *Vaccine.* 2017;35(6):889–96.
- McDonald HI, Nitsch D, Millett ER, et al. New estimates of the burden of acute community-acquired infections among older people with diabetes mellitus: a retrospective cohort study using linked electronic health records. *Diabet Med.* 2013;31:606–14.
- WHO. Pneumococcal Vaccines WHO position paper – 2012. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;87(14):129–44.
- Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, et al. Diabetes, glycaemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: A population-based case-control study. *Diabetes Care.* 2008;31:1541–5.
- Kyaw MH, Rose CE, Jr, Fry AM, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis.* 2005;92:377–86.
- McDonald HI, Thomas SL, Millett ER, et al. Do influenza and pneumococcal vaccines prevent community-acquired respiratory infections among older people with diabetes and does this vary by chronic kidney disease? A cohort study using electronic health records. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017 Apr 3;5(1):e000332.
- Reilly ML, Poissant T, Vonderwahl CW, et al. Incidence of acute hepatitis B among adults with and without diabetes, 2009–2010. Presented at the 49th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. Boston MA, US, October 20–23, 2011.
- El-Serag HB, Trant T, Everhart JE. Diabetes increases risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;126:460–8.
- Younossi Z, Kochems K, de Ridder M, et al. Should adults with diabetes mellitus be vaccinated against hepatitis B virus? A systematic review of diabetes mellitus and the progression of hepatitis B disease. *Hum Vaccin Immunother.* 2017 Jul 25:0.
- CDC. Use of hepatitis B Vaccination for Adults with Diabetes Mellitus Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60(50):1709–11.
- CDC. Viral hepatitis surveillance – United States, 2016, Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services 2016. Available from: <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2016surveillance/index.htm>. Přístup 28.6.2018
- MZ. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Péče o nemocné cukrovkou 2012. Praha, 2013.
- McDonald HI, Thomas SL, Millett ER, et al. Chronic kidney disease and the risk of acute, community-acquired infections among older people with diabetes mellitus: a retrospective cohort study using electronic health records. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:60–8.
- Lauridan E, Van Damme P. Hepatitis B: the need for a booster dose. *Clin Infect Dis.* 2011;53:68–75.
- Kawai K, Yawn BP. Risk Factors for Herpes Zoster: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(12):1806–1821. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.10.009.
- Mađar R, Benešová D, Brandejská D, et al. Vaccination of patients with diabetes mellitus – a retrospective study. *Centr Eur J Public Health.* 2011;19(2):98–101.
- Villarreal MA, Vahratian A. Vaccination Coverage Among Adults With Diagnosed Diabetes: United States, 2015. *NCHS Data Brief.* 2016;(265):1–8.
- Arrelías CC, Bellissimo-Rodrigues F, Lima LC, et al. Hepatitis B vaccination coverage in patients with diabetes mellitus. *Rev Esc Enferm USP.* 2016;50(2):255–62.
- Monteiro CN, Gianini RJ, Stopa SR, et al. Vaccination coverage and use of the Brazilian Health System for vaccination against influenza and pneumonia in adults and elderly with self-reported diabetes, municipality of São Paulo, 2003, 2008 and 2015. *Epidemiol Serv Saude.* 2018;27(2):e2017272.
- Ye L, Chen J, Fang T, et al. Determinants of healthcare workers' willingness to recommend the seasonal influenza vaccine to diabetic patients: a cross-sectional survey in Ningbo, China. *Hum Vaccin Immunother.* 2018.

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

Nové možnosti očkování proti pásovému oparu

New options for vaccination against shingles

doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D., MUDr. Renáta Šošovičková, MUDr. Petra Polcarová, prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Souhrn:

Pásový opar je onemocnění postihující zejména starší osoby. Hranicí, kdy začíná nárůst incidence onemocnění, je věk 50 let. V nejvyšším riziku onemocnění jsou nejstarší věkové kategorie. Druhým základním rizikovým faktorem pro vznik pásového oparu je imunosuprese jakékoli etiologie. V roce 2017 byla registrovaná nová neživá subjednotková rekombinantní adjuvovaná herpetická vakcína Shingrix, která tak doplnila živou oslabenou vakcínu Zostavax registrovanou již v roce 2006. Nová vakcína prokázala vysokou účinnost (97,2 %) v prevenci pásového oparu u osob ve věku ≥ 50 let. Rovněž u osob ve věku ≥ 70 let dosáhla v prevenci pásového oparu vysoké účinnosti (91,3 %) ve srovnání s živou oslabenou vakcínou (37,9 %). Vzhledem k předpokládanému nárůstu incidence pásového oparu ve vztahu ke stárnutí populace je registrace nové vysoce účinné vakcíny nepochybně významným benefitem. Nepříjemnou, i když do jisté míry očekávanou, stránkou aktuální situace je však reálná dostupnost nové očkovací látky. Vakcína, i když registrovaná v rámci Evropské unie, není v současnosti na trhu v České republice dostupná.

Klíčová slova: Pásový opar, očkování, rekombinantní vakcína, Shingrix

Summary:

Herpes zoster (shingles) is a disease affecting especially the elderly. Increase in the incidence of the disease begins at the age of 50 years. At the highest risk of shingles are the oldest age categories. The second primary risk factor for shingles is immunosuppression of any etiology. A new subunit recombinant adjuvanted herpes zoster vaccine (Shingrix) was registered in 2017 to supplement the live attenuated vaccine (Zostavax) already registered in 2006. High vaccine efficacy against herpes zoster (97.2 %) was confirmed in adults 50 years of age or older. Simultaneously, the vaccine efficacy against herpes zoster (91.3 %) in adults 70 years of age or older was higher than vaccine efficacy of live attenuated vaccine (37.9 %). Given the projected increase in the incidence of shingles in relation to population aging, the registration of a new highly effective vaccine is a significant benefit. However, the real availability of the new vaccine on the market is questionable. The vaccine, although registered in the European Union, is currently not available in the Czech Republic.

Keywords: Herpes zoster, vaccination, recombinant vaccine, Shingrix

Vakcinologie 2018;12(2): 64–69

Úvod

Pásový opar neboli herpes zoster je onemocněním, které vzniká v důsledku reaktivace latentní infekce Varicella-zoster virem (VZV) v senzoryckých gangliích spinálních nebo kranálních nervů, ve kterých přetrvává po primoinfekci, planých neštovicích. Po primoinfekci proto dochází u postižených osob ke vzniku celoživotního rizika vzniku pásového oparu. Sérologické známky předchodí VZV infekce lze nalézt u více než 90 % dospělých (1). Také v České republice data ze serologického přehledu potvrzují s věkem rostoucí promořenost VZV. Ta u dětí ve věku 5–10 let dosahuje 70–80 % a ve vyšších věkových kategoriích až 90–98 %

(2). Lze proto konstatovat, že téměř celá populace dospělých osob je ohrožena vznikem pásového oparu. Reálně však dochází v průběhu života k reaktivaci latentní infekce a rozvoji pásového oparu u 10–30 % séropozitivních osob (3).

Obecně se incidence pásového oparu v rozvinutých zemích pohybuje v rozmezí 3–5 případů/1000 obyvatel/rok. Pásový opar může postihnout osoby v jakémkoli věku, avšak riziko jeho vzniku je nejvyšší ve vyšších věkových skupinách. K nárůstu incidence onemocnění dochází zejména u osob starších 50 let věku, přičemž kulminuje u nejstarších věkových skupin. Spolu s věkem roste i riziko závažnějšího klinic-

kého průběhu onemocnění a rozvoje komplikací (4,5). Incidence pásového oparu v populaci dlouhodobě pozvolna roste. Ve srovnání s varicelou není patrná sezónnost výskytu.

I když je v rámci imunitní odpovědi na infekci VZV patrná odezva humorální i buňkami zprostředkované imunity, klíčovou rolí v ochraně proti infekci VZV hraje buňkami zprostředkovaná imunita. Po primoinfekci tato imunita dlouhodobě přetrvává a brání následnému novému vzniku varicely nebo rozvoji pásového oparu. S rostoucím věkem však dochází k přirozenému útlumu VZV specifické buňkami zprostředkované imunity v rámci imunosenescence neboli

poklesu výkonnosti imunitního systému ve vyšším věku. Toto pravděpodobně umožňuje nárůst rizika vzniku pásového oparu u starších osob (6–8). Naproti tomu specifické protilátky proti VZV s věkem neklesají a úloha humorální imunity v mechanismech ochrany proti infekci VZV je pravděpodobně významně limitovaná (7, 8). S předpokladem klíčové role buňkami zprostředkované imunity v ochraně proti pásovému oparu se rovněž shoduje skutečnost, že vyšší VZV specifická buňkami zprostředkovaná imunitní odpověď krátce po rozvoji herpetické vyrážky koreluje s mírnější klinickou manifestací nemoci (9).

Vedle věku je zvýšené riziko vzniku pásového oparu asociováno s imunosupresivní terapií a s onemocněními, která ze své podstaty vedou k útlumu buňkami zprostředkované imunity (např. HIV infekce, lymfomy a další hematopoetické malignity) (10). Pacienti po transplantaci hematopoetických buněk bývají postiženi pásovým oparem v 15–30 % v průběhu prvního roku po transplantaci, a navíc se u nich bývá průběh spojen se závažnějšími komplikacemi (např. diseminace infekce) (11). Mezi stavy, které vedou ke zvýšenému riziku pásového oparu, se řadí i onemocnění, jako jsou revmatoidní artritida, zánětlivá střevní onemocnění, bronchiální astma a chronická obstrukční plicní nemoc, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, chronická onemocnění ledvin, deprese atd. (12–15). Například u chronické obstrukční plicní nemoci byl popsán nárůst incidence pásového oparu s věkem. Současné přítomné chronické plicní onemocnění zvyšuje riziko pásového oparu o 45 % proti pacientům bez chronické obstrukční nemoci plicní, v případě současného užívání inhalačních kortikosteroidů narůstá toto riziko o 61 % (16).

Pásový opar může postihnout jakoukoli část těla, avšak nejčastěji postihuje oblast hrudníku a hlavy. Hrudní dermatomy bývají postiženy v 50–55 % případů a oblast hlavy inervovaná zejména nervus trigeminus bývá postižena asi v 20 % případů (17). Typickou klinickou manifestací pásového oparu je lokální výsev puchýřků v oblastech inervovaných senzitivními větvemi postižených spinálních nebo kraniálních nervů. Herpetický exantém je zpravidla jednostranný a postihuje jeden nebo několik sousedních dermatomů. K jeho zhojení dochází většinou v průběhu 2–4 týdnů. Kožní projevy jsou provázeny bolestí různé intenzity, která se může vyskytovat v prodromální fázi nemoci,

v akutním stádiu nemoci, ale může přetrvávat i dlouhodobě řadu měsíců po zhojení kožních lézí (postherpetická neuralgie). Akutní bolest postihuje 60–90 % imunokompetentních nemocných. U mladších jedinců bývá méně častá, avšak u osob ve věku > 60 let se objevuje ve více než 90 % případů (18).

Onemocnění pásovým oparem může být provázeno celou řadou komplikací, které postihují asi 13–28 % pacientů (19). Jejich incidence stejně jako incidence pásového oparu narůstá s věkem. Kožní komplikace bývají zpravidla spojeny s rozsahem a průběhem výsevu a hojení herpetického exantému (např. bakteriální superinfekce, zejména u starší populace může mít pásový opar hemoragický až gangrenózní průběh). Mezi viscerální komplikace se řadí herpetické postižené celé řady vnitřních orgánů (např. pneumonie, hepatitida, artritida). Významnou skupinu komplikací představují neurologické komplikace, z nichž lze např. uvést meningoencefalitidu, myelitidu a postižení sluchu. Někdy je do této skupiny řazeno i oční postižení (např. keratitidy, konjunktivitidy, retinitidy), které výrazně hrozí zejména při postižení v oblasti inervované horní větví nervus trigeminus. Nejčastější komplikací pásového oparu však představuje postherpetická neuralgie. Ta je charakteristická přetrváváním bolestí dlouhodobě týdny až měsíce (eventuálně i roky) po zhojení exantému (20, 21). Vyskytuje se u 10–30 % pacientů postižených pásovým oparem (22). Incidence postherpetické neuralgie, stejně jako její intenzita, roste s věkem. Relativně málo častá je u osob ve věku do 40 let, avšak u osob ve věku > 50 let se objevuje již v 25–50 % případů onemocnění, přičemž častější a intenzivnější bývá u žen (23).

Léčba pásového oparu je založena na perorálním nebo parenterálním podávání antivirotik (např. aciclovir, valaciclovir, famciclovir a brivudin). Jejich podávání by mělo být zahájeno co nejdříve, optimálně do 72 hodin od začátku výsevu exantému. Antivirotika mohou zkrátit dobu trvání obtíží, snížit intenzitu klinické manifestace a snížit riziko rozvoje postherpetické neuralgie. Včasnost zahájení terapie je významná zejména při postižení osob starších 50 let, u pacientů s rozsáhlým kožním postižením a výraznou bolestivostí, u pacientů s pásovým oparem v oblasti hlavy a u imunosuprimovaných osob.

Vlastní klinický průběh pásového opa-

ru, zejména akutní nebo chronická bolest, a výskyt komplikací má potenciál výrazně narušit kvalitu života nemocných. A nejedná se pouze o vliv vlastního onemocnění pásovým oparem. Onemocnění může vést k dekompenzaci základních chronických onemocnění, může ovlivnit schopnost postižených pečovat o sebe sama a omezit sociální interakce. Postherpetická neuralgie, jejíž incidence a závažnost s věkem roste, může ovlivňovat nejenom fyzický, ale i psychický stav postižených. U nemocných lze zaznamenat únavu, nechutenství, úbytek hmotnosti, narušení schopnosti provádět běžné denní úkony, snížení pracovní výkonnosti, nespavost a depresivní stavy (24). Onemocnění může rovněž mít i finanční dopady pro nemocného, které plynou z neschopnosti docházet do zaměstnání či nákladů na léčbu pásového oparu nebo dekompenzovaných základních chorob.

Riziko vzniku pásového oparu a rozvoje jeho komplikací může být redukováno očkováním. Cílem vakcinace proti pásovému oparu je zabránit vzniku onemocnění, jeho komplikacím a v konečném důsledku udržet kvalitu života očkovaných. Proto byl zahájen vývoj vakcín, které by vedly k omezení dopadu tohoto onemocnění na individuální a potenciálně populační úrovni.

Živá oslabená vakcína (Zostavax)

První registrovanou vakcínou proti pásovému oparu byl Zostavax registrovaný v roce 2006 v USA. V současnosti je registrován v desítkách zemí světa. Jde o živou oslabenou vakcínu obsahující vakcinální Oka kmen VZV, který byl původně připraven pro varicelovou vakcínu. Ve srovnání s varicelovými vakcínami však obsahuje větší virovou koncentraci v množství ne méně než 19400 PFU (plaque forming units) v jedné dávce. Zostavax je indikován k prevenci pásového oparu a postherpetické neuralgie související s pásovým oparem. Je indikován k imunizaci jedinců ve věku \geq 50 let. Není určen k prevenci primoinfekce VZV (pláné neštovice) u dětí ani u dospělých osob a také není určen k léčbě pásového oparu ani postherpetické neuralgie. Vakcinační schéma je tvořeno jednou dávkou, nutnost přeočkování nebyla dosud stanovena. U vakcíny platí obecné kontraindikace typu akutního horečnatého onemocnění, hypersenzitivity na složku vakcíny apod. Vzhledem k tomu, že Zostavax je živá oslabená vakcína, je jeho použití kontraindikováno i u imunodeficitních stavů jakékoli

etiologie (leukémie, lymfomy, imunosuprese v důsledku HIV infekce, imunosupresivní léčba).

Základní účinnostní data byla publikována v roce 2005. Do tzv. Shingles Prevention Study hodnotící vliv vakcíny na incidenci pásového oparu u starších dospělých ve věku ≥ 60 let bylo zahrnuto 38 546 subjektů, kterým byla aplikována vakcína nebo placebo. Medián sledování výskytu pásového oparu byl 3,12 roku. V průběhu sledování bylo zaznamenáno 957 případů pásového oparu (315 ve skupině očkovaných, 642 ve skupině s placebem) a 107 případů postherpetické neuralgie (27 ve skupině očkovaných, 80 ve skupině s placebem). Celková účinnost vakcíny proti pásovému oparu u sledovaných osob ve věku ≥ 60 let dosáhla 51,3 % (95% interval spolehlivosti (CI), 44,2–57,6). U osob ve věku 60–69 let byla účinnost 63,9 %, u osob ve věku ≥ 70 let však pouze 37,9 %. Rozdíl v účinnosti vakcinace mezi muži a ženami nebyl zaznamenán. Účinnost vakcíny proti postherpetické neuralgii u osob ve věku ≥ 60 let byla 66,5 % (95% CI, 47,5–79,2). Rozdíl v účinnosti vakcinace proti postherpetické neuralgii mezi muži a ženami nebyl rovněž zaznamenán (25). V rámci této studie byla zahrnuta i imunologická podskupina, která měla dokladovat vztah VZV specifické imunitní odpovědi k vakcinaci. Výsledky prokázaly, že VZV specifická buňkami zprostředkovaná i humorální imunita po aplikaci vakcíny vzrostla. Toto zvýšení přetrvávalo po dobu 3 let, avšak s postupem času došlo k postupnému snížení jejich úrovně (26).

Další studie prokázaly, že imunogenicitu Zostavaxu je u osob ve věku 50–59 let obdobná jako u osob ve věku ≥ 60 let (27). Z důvodu potvrzení účinnosti vakcíny bylo provedeno klinické hodnocení u osob ve věku 50–59 let. Celkem v něm bylo zahrnuto 22 439 osob, kterým byla aplikována vakcína Zostavax nebo placebo. Průměrná doba sledování výskytu pásového oparu byla průměrně 1,3 roku. Účinnost vakcíny proti pásovému oparu dosáhla 69,8 % (95% CI, 54,1–80,6) (28). Postlicenční účinnostní studie u dospělých ve věku ≥ 60 let prokázala 55% snížení incidence pásového oparu, čímž potvrdila účinnost vakcíny dosaženou v Shingles Prevention Study (29).

Při pokračování Shingles Prevention Study bylo účastníkům, kteří obdrželi placebo, nabídnuto doočkování zkoušenou živou oslabenou vakcínou. Mezi účastníky tohoto sledování bylo i 420 osob, u kterých

byl v předchozí studii zdokumentovaný pásový opar. Průměrný interval mezi vznikem pásového oparu a aplikací živé zosterové vakcíny byl 3,61 roku. U celkem asi 80 % očkovaných byl interval sledování < 5 let. Tímto způsobem byla ověřena bezpečnost aplikace vakcíny u starších osob, které prodělaly pásový opar (30).

Jestliže porovnáme skupiny osob s nejvýznamnější indikací k očkování proti pásovému oparu, tedy osoby ve věku ≥ 50 let a imunosuprimované, s možnostmi živé oslabené vakcíny, zjišťujeme její jisté limitace. Jedná se o omezení možnosti jejího podání imunosuprimovaným osobám (kontraindikace vakcinace). Rovněž lze upozornit na nižší účinnost Zostavaxu u nejstarších věkových skupinách, které jsou však současně z hlediska rizika vzniku pásového oparu nejhroženější. U osob ve věku 50–59 let byla zjištěna účinnost vakcíny proti herpes zoster 69,8 %, u osob ve věku 60–69 let 63,9 %, avšak u osob ve věku ≥ 70 let pouze 37,9 %. Diskutabilní je rovněž doba přetrvávání ochrany po aplikaci vakcíny. Po provedení základní studie potvrzující účinnost živé oslabené vakcíny pokračovala podstudie hodnotící perzistenci ochrany po dobu 7 let po vakcinaci. Účinnost vakcíny proti pásovému oparu poklesla z 51,3 % na 39,6 % a účinnost vakcíny proti postherpetické neuralgii poklesla z 66,5 % na 60,1 %. Hodnocení potvrdilo přetrvávání účinnosti vakcinace 5 let po aplikaci vakcíny. Po 5 letech byla však účinnost nejistá (31). Pokles účinnosti této vakcíny proti pásovému oparu byl popsán i v dalších publikacích (32–34).

Tato fakta vedla k dalším cestám možného vývoje v oblasti očkování proti pásovému oparu. Jednou z nich bylo možné zvýšení dávky antigenu ve vakcíně. Aplikace vakcíny s vyšší dávkou antigenu však nevedla k jednoznačnému zvýšení specifické imunitní odpovědi (35). Podobně je možné zvýšení počtu dávek ve vakcinačním schématu. Dvě dávky živé oslabené vakcíny aplikované v 6týdenním intervalu vedly sice ke zvýšení buňkami zprostředkované imunity ve srovnání s prevakcinačním úrovní, ale druhá dávka nevedla k jejímu nárůstu nad úroveň dosaženou po jedné dávce vakcíny (36). Jednou z dalších možností byl i vývoj nové neživé vakcíny.

Neživá subjednotková adjuvovaná vakcína (Shingrix)

Uvedené limitace živé oslabené vakcíny podporovaly snahy o další vývoj jiných vak-

cín proti pásovému oparu. Z možných cest vývoje se v současnosti ukázal jako velice efektivní vývoj neživé subjednotkové rekombinantní adjuvované vakcíny Shingrix, která byla poprvé zaregistrovaná v roce 2017 a v současnosti je registrovaná již v řadě zemí (Evropská unie, USA, Kanada, Austrálie, Japonsko, Norsko a Island) a v některých z nich je i reálně dostupná na trhu (USA, Kanada, Německo a Japonsko).

Antigenem ve vakcíně je glykoprotein E (gE), který u VZV představuje jednu z hlavních cílových struktur jak pro humorální, tak zejména pro specifickou buňkami zprostředkovanou imunitu. Adjuvantem je tzv. AS01 adjuvantační systém, který je složen z imunostimulačních látek 3-O-desacyl-4-monophosphoryl lipid A (MPL) a saponinu QS-21 (*Quillaja saponaria* Molina, frakce 21). Ten zvyšuje imunitní odpověď po aplikaci vakcíny. Shingrix je indikován k prevenci pásového oparu a postherpetické neuralgie u osob ve věku ≥ 50 let. Očkovací schéma je tvořeno 2 dávkami podávanými v intervalu 2 měsíců. V případě potřeby může být druhá dávka podána 2–6 měsíců po první dávce. Potřeba přeočkování po tomto základním schématu nebyla dosud stanovena. Vakcína není určena k prevenci primoinfekce VZV (plané neštovnice). U vakcíny platí obecné kontraindikace neživých vakcín.

Jak dokládají dále prezentovaná publikovaná data, navozuje vakcína u očkovaných starších osob výraznou imunitní odpověď a vykazuje vysokou účinnost v ochraně proti pásovému oparu i postherpetické neuralgii ve všech sledovaných věkových skupinách. Již v klinické studii fáze II prokázala kandidátní vakcína založená na gE/AS01 u osob ve věku ≥ 50 let dobrý bezpečnostní profil. Současně byla zaznamenána vyšší imunitní odpověď u adjuvovaných formulací vakcíny než u neadjuvovaných formulací. Po aplikaci vakcíny s vyšším obsahem adjuvanta byla popsána vyšší specifická buňkami zprostředkovaná i humorální imunitní odpověď (37). Obdobné výsledky potvrdila i studie u osob ve věku ≥ 60 let (38).

Na základě předchozích studií fáze I-II byly provedeny dvě paralelní randomizované placebo studie fáze III, které hodnotily účinnost proti pásovému oparu a bezpečnost této dosud kandidátní rekombinantní subjednotkové adjuvované vakcíny u starších osob ve věku ≥ 50 let (ZOE-50) a ve věku ≥ 70 let (ZOE-70). ZOE-50 proběhla v 18 zemích světa a v jejím průběhu celkem

15 411 účastníků ve věku ≥ 50 let, kteří mohli být evaluováni, obdrželo buď vakcínu (7 698) nebo placebo (7 713), aplikované intramuskulárně ve dvou dávkách v intervalu 2 měsíce. Účastníci byli věkově rozděleni do skupin 50–59 let, 60–69 let a ≥ 70 let. Průměrná doba sledování výskytu pásového oparu u účastníků v průběhu studie byla 3,2 roku. Celkově byl v průběhu klinického sledování pásový opar potvrzen u 6 osob ve vakcinační skupině a u 210 osob v placebo skupině. Celková zjištěná účinnost vakcíny proti pásovému oparu u osob ve věku ≥ 50 let byla 97,2 % (95% CI, 93,7–99,0), přičemž ve všech sledovaných věkových skupinách byla účinnost vakcíny podobná a pohybovala se v rozmezí pouze 96,6–97,9 %. Z pohledu bezpečnosti byl u vakcinovaných osob hlášený častější výskyt lokálních i celkových nežádoucích reakcí. Poměr výskytu závažných nežádoucích reakcí byl v obou sledovaných skupinách vyrovnaný (39). Studie ZOE-70 proběhla za stejných podmínek jako ZOE-50, ale zahrnovala pouze účastníky ve věku ≥ 70 let. Celkem bylo v jejím rámci hodnoceno 13 900 účastníků s průměrným věkem 75,6 roku, z nichž 6 950 obdrželo vakcínu a 6 950 placebo. Během průměrné doby sledování byl pásový opar zaznamenán u 23 osob ve vakcinační skupině a u 223 osob v placebo skupině. Celková účinnost vakcíny proti pásovému oparu u osob ve věku ≥ 70 let byla 89,8 % (95% CI, 84,2–93,7) a byla podobná v obou sledovaných věkových skupinách 70–79 let (90,0 %) a ≥ 80 let (89,1 %). Vzhledem k tomu, že účastníci starší 70 let byli zastoupeni v obou ZOE studiích, byla provedena následná společná analýza, ve které bylo hodnoceno 16 596 účastníků. Celková účinnost vakcíny proti pásovému oparu u osob ve věku ≥ 70 let v rámci této společné analýzy dosáhla 91,3 % (95% CI, 86,8–94,5) a účinnost vakcíny proti postherpetické neuralgii v této skupině osob ve věku ≥ 70 let dosáhla 88,8 % (95% CI, 68,7–97,1). Stejně jako u osob ve věku ≥ 50 let byl i u vakcinovaných osob ve věku ≥ 70 let hlášený častější výskyt lokálních i celkových nežádoucích reakcí ve srovnání s placebo skupinou a stejně i výskyt závažných nežádoucích reakcí byl v této věkové skupině v obou sledovaných skupinách srovnatelný (40). Aplikace této subjednotkové adjuvované vakcíny vedla v rámci studií ZOE-50/70 u většiny očkováných k rozvoji mohutné imunitní odpovědi přetrvávající 3 roky po aplikaci. U celkem 97,8 % očkováných jedinců a u 2,0 % účast-

níků, kteří obdrželi placebo, byla prokázána humorální imunitní odpověď. Geometrický průměr koncentrací anti-gE protilátek vzrostl 39,1krát v intervalu 1 měsíc, resp. 8,3krát v intervalu 36 měsíců po podání druhé dávky vakcíny ve srovnání s prevakcinační úrovní. Rovněž u buňkami zprostředkované imunity, která hraje klíčovou roli v ochraně proti pásovému oparu, byla zaznamenána výrazná odpověď na vakcinaci. Byla popsána u celkem 93,3 % očkováných, zatímco u žádné osoby s placebem zjištěna nebyla (41).

Ke zjištění dlouhodobého přetrvávání imunity bylo provedeno hodnocení humorální i buňkami zprostředkované imunitní odpovědi v následujících letech po vakcinaci. Poslední publikovaná data posuzovala imunitu 9 let po provedeném očkování. Celkem bylo posuzováno 90 účastníků, jejichž průměrný věk v době podání první dávky byl 72,3 roku. Byl popsán vrchol imunitní odpovědi po očkování s následným poklesem v průběhu prvních let po očkování na úroveň, která však výrazně převyšovala prevakcinační úroveň. Od 4. do 9. roku po očkování bylo popsáno setrvalé přetrvávání několikanásobně zvýšené buněčné i humorální imunitní odpovědi na podobné úrovni v průběhu let sledování ve srovnání s prevakcinačním stavem. Imunogenita byla podobná v obou sledovaných věkových skupinách (60–69 let a ≥ 70 let) a potvrdila data statistických modelů z 6. roku po očkování. Statistické modelování s aktuálními dostupnými daty předpokládá persistenci imunitní odpovědi nad prevakcinační úrovní alespoň 15 let po aplikaci vakcíny (42, 43).

K potvrzení bezpečnosti a imunogenity Shingrixu u imunokompromitovaných osob jsou dostupná pouze omezená data z podání u HIV pozitivních osob a podání osobám po transplantaci hematopoetických kmenových buněk. Dosud publikovaná data však dokládají dobrý bezpečnostní profil a imunogenitu vakcíny u těchto osob (44, 45). Tyto výsledky jsou povzbudivé zejména z pohledu možného využití této vakcíny u skupiny pacientů, u kterých je využití živé oslabené vakcíny kontraindikováno. Jeho využití u imunokompromitovaných osob je však stále hodnoceno. Proto stejně jako u ostatních vakcín je při jeho použití u těchto osob nutné vzít v úvahu riziko vyvolání nižší imunitní odpovědi a zvážit přínos vakcinace.

Jestliže dojde k rozvoji pásového oparu, zpravidla k tomu dochází jedenkrát za

život. Awašak některé studie popisují výskyt i několikrát v průběhu života, zvláště u imunosuprimovaných osob. Proto bylo provedeno i klinické hodnocení subjednotkové zosterové vakcíny u osob ≥ 50 let věku s předchozím prodělaným pásovým oparem, které potvrdilo vysokou imunogenitu a bezpečnost vakcíny (46). Vakcína proto může být podána i osobám, které již pásový opar prodělaly. Vzhledem k dlouhodobé registraci a používání živé oslabené vakcíny může dojít k situaci zvažování aplikace neživé subjednotkové rekombinantní vakcíny. To je možné zejména vzhledem k tomu, že ochrana navozená živou oslabenou vakcínou klesá a mizí přibližně za 3–7 let po její aplikaci. Proto bylo provedeno klinické hodnocení podání subjednotkové adjuvované herpetické vakcíny u osob ve věku ≥ 65 let, které byly v intervalu ≥ 5 let dříve očkovány živou oslabenou vakcínou. Herpetická subjednotková neživá vakcína prokázala dobrou imunogenitu a nebyla zjištěna žádná bezpečnostní rizika po její aplikaci (47). Proto díky navozené vysoké imunitní odpovědi bez ohledu na předchozí podání živé oslabené herpetické vakcíny může být vhodnou volbou k revakcinaci a prodloužení ochrany proti pásovému oparu. Současně je možné zmínit, že podání v intervalu kratším než 5 let nebylo hodnoceno. Avšak teoreticky zde nejsou bezpečnostní rizika i při podání v kratším intervalu. Zvážit by se mohlo zejména u osob ve věku ≥ 70 let, u kterých živá oslabená vakcína dosahuje nižší účinnosti. Neživá subjednotková herpetická vakcína by však neměla být podána v intervalu kratším než 2 měsíce po aplikaci živé oslabené vakcíny (48).

Vakcína byla primárně v klinických hodnoceních zkoušena v dvojdávkovém vakcinačním schématu s podáním jednotlivých dávek v intervalu 2 měsíců. Pro zlepšení spolupráce mezi očkováním a očkováním a finálně pro vyšší flexibilitu v možnostech řádného dokončení vakcinačního schématu byla provedena studie hodnotící vliv rozvolnění intervalu podání dávek vakcíny u osob ve věku ≥ 50 let. Bylo potvrzeno, že imunitní odpověď navozená po vakcinačním schématu 0–6 měsíců není inferiorní, je tedy srovnatelná, s imunitní odpovědí po schématu 0–2 měsíce. Naproti tomu vakcinační schéma 0–12 měsíců již kritéria non inferiority nesplnilo. U všech vakcinačních schémat zůstal zachován dobrý bezpečnostní profil vakcíny (49).

V říjnu 2017 vydal poradní výbor pro imu-

nizací (ACIP) v USA na základě dostupných dat doporučení pro očkování proti pásovému oparu. Neživá subjednotková rekombinantní vakcína je doporučena k prevenci pásového oparu a jeho komplikací u imunokompetentních osob ve věku ≥ 50 let a je možné ji využít i u osob dříve očkovaných živou oslabenou vakcínou. Využití neživé subjednotkové rekombinantní vakcíny je preferováno před využitím živé oslabené vakcíny. Očkování rekombinantní herpetickou vakcínou je doporučeno osobám s chronickým základním onemocněním (např. chronické renální selhávání, diabetes mellitus, revmatoidní artritida, chronické plicní nemoci). Doporučení využití vakcíny u imunokompromitovaných osob nebylo vydáno (48).

Závěr

Již více než dekádu registrovaná živá oslabená vakcína proti pásovému oparu Zostavax přinesla možnost ochrany proti pásovému oparu, nemoci postihující zejména osoby starší 50 let věku. Vzhledem ke kontraindikaci využití u imunokompromitovaných osob, omezené účinnosti u nejstarších skupin populace a diskutabilní době perzistence ochranného účinku pokračoval vývoj nových vakcín. V roce 2017 byla registrovaná první subjednotková rekombinantní adjuvovaná zosterová vakcína Shingrix, která podle dostupných dat poskytuje vysokou úroveň ochrany proti pásovému oparu a jeho komplikacím u osob ve věku ≥ 50 let, včetně nejrizikovějších skupin, mezi které patří osoby v nejstarších věkových kategoriích, a povzbudivá jsou i data využití u imunokompromitovaných osob. Vzhledem k současnému trendu stárnutí populace v rozvinutých zemích a současnému nárůstu incidence chronických onemocnění je očekáván i nárůst incidence pásového oparu. Vývoj nových herpetických vakcín dává možnost efektivní prevence tohoto onemocnění.

Tato práce vznikla za finanční podpory Ministerstva obrany České republiky – dlouhodobého záměru rozvoje organizace Zdravotnická problematika zbraní hromadného ničení Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany.

Literatura

1. Whitley RJ, Gnann JW. Herpes zoster: focus on treatment in older adults. *Antiviral Res.* 1999;44(3):145–54.

2. Roubalová K, Seman J. Sérologický přehled protilátek proti herpetickým virům CMV, BV, VZV. *Zprávy CEM.* 1998;7(příloha 1):29–31.

3. Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Inf Dis.* 2004;4(1):26–33.

4. Yawn BP, Gilden D. The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology.* 2013;81:928–30.

5. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open.* 2014;4:e004833.

6. McElhane JE. Prevention of infectious diseases in older adults through immunization: the challenge of the senescent immune response. *Expert Rev Vaccines.* 2009;8(5):593–606.

7. Berger R, Florent G, Just M. Decrease of the lymphoproliferative response to varicella-zoster virus antigen in the aged. *Infect Immun.* 1981;32(1):24–7.

8. Burke BL, Steele RW, Beard OW et al. Immune responses to varicella-zoster in the aged. *Arch Intern Med.* 1982;142(2):291–3.

9. Levin MJ, Oxman MN, Zhang JH, et al. Varicella-zoster virus-specific immune responses in elderly recipients of a herpes zoster vaccine. *J Infect Dis.* 2008;197(6):825–35.

10. Gross G, Schöfer H, Wassilew S, et al. Herpes zoster guideline of the German Dermatology Society (DDG). *J Clin Virol.* 2003;26(3):277–89.

11. Leung TF, Chik KW, Li CK, et al. Incidence, risk factors and outcome of varicella-zoster virus infection in children after haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25(2):167–72.

12. Kawai K, Yawn BP. Risk Factors for Herpes Zoster: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2017;92:1806–21.

13. Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Langan SM. Quantification of risk factors for herpes zoster: population based case-control study. *BMJ.* 2014;348:g2911.

14. Hata A, Kuniyoshi M, Ohkusa Y. Risk of Herpes zoster in patients with underlying diseases: a retrospective hospital-based cohort study. *Infection.* 2011;39:537–44.

15. Papagianni M, Metallidis S, Tziomalos K. Herpes Zoster and Diabetes Mellitus: A Review. *Diabetes Ther.* 2018 Apr;9(2):545–550.

16. Mu oz-Quiles C, López-Lacort M, Díez-Domingo J. Risk and impact of herpes zoster among COPD patients: a population-based study, 2009–2014. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):203.

17. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med.* 1965;58(1):9–20.

18. Wood MJ. Herpes zoster and pain. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1991;80:53–61.

19. Ragozzino MW, Melton LJ 3rd, Kurland LT et al. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine.* 1982;61(5):310–6.

20. Helgason S, Petursson G, Gudmundsson S, et al., Prevalence of postherpetic neuralgia after a first episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up. *BMJ.* 2000;321(7264):794–6.

21. McKendrick MW, Ogan P, Care CC. A 9 year follow up of post herpetic neuralgia and predisposing factors in elderly patients following herpes zoster. *J Infect.* 2009;59(6):416–20.

22. Gauthier A, Breuer J, Carrington D, et al. Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in the United Kingdom. *Epidemiol Infect.* 2009;137(1):38–47.

23. Jung BF, Johnson RW, Griffin DR, et al. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology.* 2004;62(9):1545–51.

24. Oster G, Harding G, Dukes E, et al. Pain, medication use, and health-related quality of life in older persons with postherpetic neuralgia: results from a population-based survey. *J Pain.* 2005;6(6):356–63.

25. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med.* 2005;352(22):2271–84.

26. Levin MJ, Oxman MN, Zhang JH, et al. Varicella-zoster virus-specific immune responses in elderly recipients of a herpes zoster vaccine. *J Infect Dis.* 2008;197(6):825–35.

27. Sutradhar SC, Wang WW, Schlienger K, et al. Comparison of the levels of immunogenicity and safety of Zostavax in adults 50 to 59 years old and in adults 60 years old or older. *Clin Vaccine Immunol.* 2009;16(5):646–52.

28. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50–59 years. *Clin Infect Dis.* 2012;54(7):922–8.

29. Tseng HF, Smith N, Harpaz R, et al. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. *JAMA.* 2011;305(2):160–6.

30. Morrison VA, Oxman MN, Levin MJ, et al. Safety of zoster vaccine in elderly adults following documented herpes zoster. *J Infect Dis.* 2013;208(4):559–63.

31. Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, et al. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clin Infect Dis.* 2012;55(10):1320–8.

32. Izurieta HS, Wernecke M, Kelman J, et al. Effectiveness and duration of protection provided by the live-attenuated herpes zoster vaccine in the Medicare population ages 65 years and older. *Clin Infect Dis.* 2017; 64:785–93.

33. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis.* 2015; 60:900–9.

34. Tseng HF, Harpaz R, Luo Y, et al. Declining effectiveness of herpes zoster vaccine in adults aged ≥ 60 Years. *J Infect Dis.* 2016; 213:1872–5.

35. Levin MJ. Immune senescence and vaccines to prevent herpes zoster in older persons. *Curr Opin Immunol.* 2012;24(4):494–500.

36. Vermeulen JN, Lange JM, Tyring SK, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity after 1 and 2 doses of zoster vaccine in healthy adults ≥ 60 years of age. *Vaccine.* 2012;30(5):904–10.

37. Chlibek R, Bayas JM, Collins H, et al. Safety and immunogenicity of an AS01-adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine against herpes zoster in adults ≥ 50 years of age. *J Infect Dis.* 2013;208(12):1953–61.

38. Chlibek R, Smetana J, Pauksens K, et al. Safety and immunogenicity of three different formulations of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine in older adults: a phase II, randomized, controlled study. *Vaccine.* 2014; 32(15):1745–53.

39. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2015;372(22):2087–96.

40. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med.* 2016;375:1019–32.
41. Cunningham AL, Heineman TC, Lal H, et al. Immune responses to a recombinant glycoprotein E herpes zoster vaccine in adults aged ≥ 50 years or older. *J Infect Dis.* 2018;217(11):1750–60.
42. Schwarz TF, Volpe S, Catteau G, et al. Persistence of immune response to an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine for up to year nine in older adults. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(6):1370–7.
43. Chlibek R, Pauksens K, Rombo L, et al. Longterm immunogenicity and safety of an investigational herpes zoster subunit vaccine in older adults. *Vaccine.* 2016;34:863–8.
44. Moanna A, Rimland D. Decreasing incidence of herpes zoster in the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis.* 2013;57(1):122–5.
45. Stadtmauer EA, Sullivan KM, Marty FM, et al. A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Blood.* 2014;124(19):2921–9.
46. Godeaux O, Kovac M, Shu D, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in adults ≥ 50 years of age with a prior history of herpes zoster: A phase III, non-randomized, open-label clinical trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(5):1051–58.
47. Gruppig K, Campora L, Douha M, et al. Immunogenicity and safety of the hz/su adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in adults previously vaccinated with a live attenuated herpes zoster vaccine. *J Infect Dis.* 2017;216(11):1343–51.
48. Dooling KL, Guo A, Patel M, et al. Recommendations, of the advisory committee on immunization practices for use of herpes zoster vaccines. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(3):103–8.
49. Lal H, Poder A, Campora L, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of 2 doses of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine administered 2, 6 or 12 months apart in older adults: Results of a phase III, randomized, open-label, multicenter study. *Vaccine.* 2018;36(1):148–54.

doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D.
Katedra epidemiologie
Fakulta vojenského zdravotnictví
Třebešská 1575
50 001 Hradec Králové
e-mail: jan.smetana@unob.cz

Surveillance – epidemie spalniček v zemích EU 2017/2018

Surveillance – measles outbreak in EU countries 2017/2018

prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc., prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.

Fakulta vojenského zdravotnictví, Katedra epidemiologie, Hradec Králové

Vakcinologie 2018;12(2): 70–73

ECDC v zemích EU/EEA dlouhodobě provádí surveillance spalniček. Eliminaci spalniček v zemích EU se prozatím nedaří zajistit. Původně byl stanoven plán eliminace spalniček do roku 2010, další do roku 2015 a nejbližší cíl eliminace je stanoven do roku 2020.

Systém hlášení spalniček sumarizuje údaje systému TESSY od 1. 11. 2016 do 31. 10. 2017. ECDC průběžně výsledky publikuje v Communicable Disease Threats Reports.

V měsíci říjnu 2017 bylo ECDC hlášeno celkem 450 případů v 11 zemích EU/EEA. Řecko koncem roku 2017 hlásilo 167 případů včetně 1 úmrtí v říjnu 2017.

Epidemie spalniček probíhaly kontinuálně v řadě zemí EU. **Mezi 1. 11. 2016 a 31. 10. 2017 bylo v 30 zemích EU hlášeno celkem 13 726 případů spalniček.** Přitom 29 zemí hlásilo spalničky v průběhu celého období (výjimku tvoří Malta a Litva). Odborníci soudí, že v průběhu sledovaného období se jednalo o podhlášenost – především v Rumunsku, kde probíhaly explozivní epidemie spalniček a průběžně docházelo k výraznému zpoždění hlášení ECDC. Za sledované období se v epidemii spalniček zaznamenal největší počet případů v Rumunsku – 5 605, Itálie hlásila 4 973 případů, Německo 952 případů – což představovalo 41 %, 36 % a 7 % všech případů hlášených ze zemí EU (obrázek 1) (1).

Hlášené počty spalniček – konec prosince 2017

ŘECKO

Epidemie spalniček hlášena v průběhu celého roku 2017 (říjen až prosinec = 326 potvrzených případů). Celkem 922 případů v celém Řecku – především v romské komunitě dětí a u dospělých osob ve věku 25–44 let bez imunizace MMR vakcínou.

RUMUNSKO

Od začátku epidemie bylo hlášeno 12 279 případů. V prosinci hlášen případ úmrtí 6měsíčního kojence. Úmrtí byla hlášena ve věku od 3měsíců do 39 let (9 + 7 nevakcinovaných osob).

ŠVÉDSKO

V lednu 2018 hlášeno malé epidemické vzplanutí v Gothenburgu. Dětem byl aplikován imunoglobulin a zaměstnanci zdravotnického zařízení byli imunizováni – celkem 17 000 osob.

VELKÁ BRITÁNIE

K 8. 12. 2017 hlášeno 62 případů počínající epidemie ve West Yorkshire, Cheshire a Liverpoolu a West Midlandsu a Surrey. Za období leden–listopad 2017 hlášeno v zemi celkem 232 případů.

Pokračuje epidemie spalniček v Birminghamu, Liverpoolu a Leedsu u dětí a mladých dospělých osob. Jednou z příčin je odmítání vakcinace a falešné informace o poškození vakcínou. Většina dětí se uzdravuje v průběhu 7 až 10 dnů od rozvinutí příznaků, kdy přechází do rekonvalescence. V některých případech dochází k výskytu závažných komplikací: zánět středního ucha, zánět očního segmentu, laryngitidy, pneumonie, bronchitidy, akutního asfyktického syndromu s vysokou horečkou. Statistiky uvádějí, že v případě onemocnění ve Velké Británii dochází k rozvoji komplikací u jednoho z patnácti dětí. Děti starší jednoho roku mají méně komplikací.

V roce 2016 dosahovala hladina proočkovanosti ve Velké Británii 91,9 %, v roce 2014/2015 94,2 %, v roce 2013/2014 94,3 %.

ITÁLIE

K datu 12. 12. 2017 hlášeno za rok 2017 4 885 případů a 4 úmrtí – z toho 315 případů u zdravotnických pracovníků – medián věku

27 let (88 % případů), osoby bez vakcinace, u 6 % aplikována pouze 1 dávka MMR (1, 2, 3).

Počet hlášených případů v EU – leden až duben 2018

- Slovensko – V prosinci 2017 hlášeno 6 případů v Bratislavě, další případy zaznamenány počátkem roku 2018.
- ČR – Koncem roku 2017 hlášeno 142 případů spalniček, za období leden – březen 2018 hlášeno 38 případů, v Praze od března probíhá epidemie, v dubnu hlášeno již 70 případů.
- Rakousko – V prosinci 2017 a lednu 2018 hlášeno 95 případů.
- Německo – V roce 2017 hlášeno celkem 919 případů, na přelomu prosince/ledna 2018 hlášeno 8 případů.
- Rumunsko – Od ledna 2016 do ledna 2018 hlášeno 10 307 případů včetně 37 úmrtí.

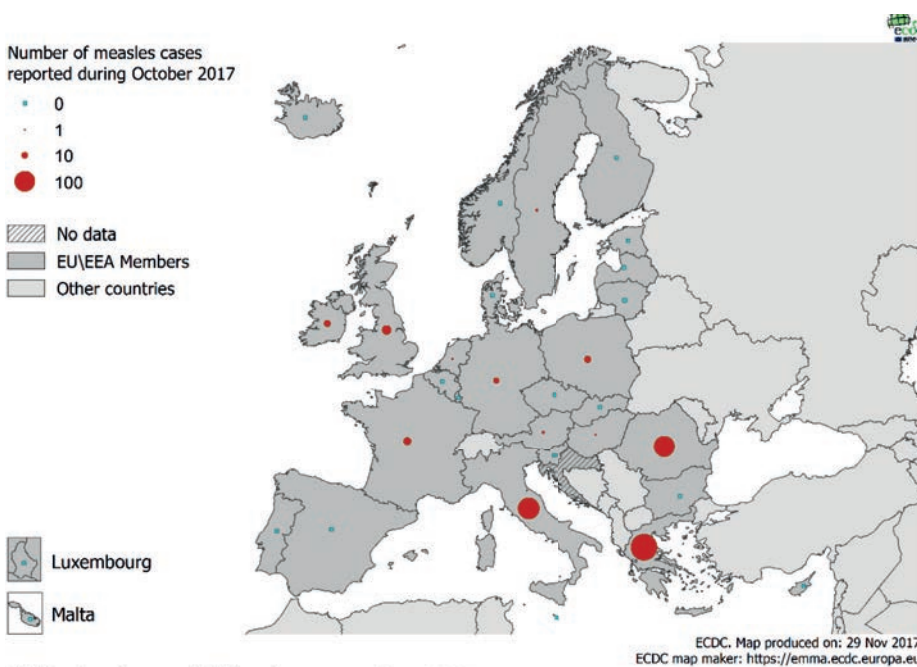
ITÁLIE

V lednu (5. 1. 2018) hlášen exitus 41letého muže – příčinou byla pneumonie a kardiální selhání. Specifická úmrtnost na národní úrovni 0,1 - 0,2 % (1 – 2 úmrtí/1 000 případů). Itálie v roce 2017 vykazovala nejvyšší incidenci spalniček a byla pátou zemí s nejvyšší incidencí spalniček celosvětově – po Indii, Nigérii, Pákistánu a Číně.

ECDC zaznamenává pokračující epidemie spalniček s rizikem přenosu do oblastí s vnímavou populací. Současně probíhaly epidemie v Rakousku, ČR, Francii, Německu, Řecku, Itálii, Rumunsku, Slovinsku, Slovensku a Švédsku.

IRSKO

V lednu 2018 hlášeno šíření sporadických případů – v 90 % šlo o onemocnění nevakcinovaných dětí a mladých dospělých.



Hlášené počty spalniček – konec prosince 2017

Obr. 1 Distribuce případů spalniček v zemích EU/EEA, říjen 2017 (n = 13726)

V polovině března 2018 (18. 3. 2018) zaznamenán výskyt spalniček u mladých dospělých v desítkách případů. Doporučena vakcinace MMR vakcínou u praktických lékařů. U osob, které byly v kontaktu s nemocným spalničkami, se doporučuje vakcinace.

JIŽNÍ WALES

Hlášen sporadický výskyt případů. V polovině března hlášeny desítky případů spalniček u teenagerů a mladých dospělých v oblasti Cardiff, Newport a Blaenau Gwent.

SRBSKO

Hlášeno 680 nových případů – úmrtí 2letého chlapce a 30letého muže. V polovině března 2018 hlášeno 3 650 případů spalniček (od začátku epidemie v říjnu 2017). V 95 % všech případů šlo o nevakcinované osoby nebo osoby, které obdržely pouze 1 dávku MMR vakcíny. K hospitalizaci docházelo v 33 % celkového počtu případů.

VELKÁ BRITÁNIE

V první polovině ledna 2018 bylo hlášeno 4 782 případů spalniček. Koncem ledna (26. 1. 2018) hlášeny případy v 5 oblastech Velké Británie. Těžký průběh zaznamenán u více než 140 osob v oblastech West Midland, West Yorkshire, Chestire a Liverpool. V souvislosti s cestováním a epidemickým průběhem v okolních státech (Německo,

Itálie, Rumunsko) zaznamenána narůstající incidence případů spalniček.

Ke konci měsíce (31. 1. 2018) zaznamenána snížená incidence případů v celé Anglii. Velká Británie nedávno dosáhla stavu eliminace. V dalším období se očekává pokračování epidemie u neimunizovaných osob. Výskyt komplikací – pneumonie a úmrtí – cca 1 : 5 000 případů (3).

UKRAJINA

V první polovině ledna 2018 hlášeno 3 382 případů – úmrtí 3 dětí a 2 mladých dospělých osob (oblast Odesy). V ohnisku epidemie proběhla vakcinace školních dětí. Největší předchozí epidemie byla zaznamenána v letech 2006 a 2012, kdy bylo hlášeno více než 13 000 osob.

Koncem února 2018 (27. 2. 2018) hlášeno 800 nových případů – 294 dospělých, 489 dětí. Od začátku roku 2018 hlášeno celkem 5 839 případů (3 857 případů u dětí, 1 981 u dospělých). Téměř 4 000 osob vyžadovalo hospitalizaci. Hlášeno 7 případů úmrtí (oblast Odesy). Proočkovanost v oblasti v roce 2016 u dětí mladších 1 roku dosahovala 93,3 % a 90,7 % u dětí starších 6 let. Podle hlášení CDC v roce 2016 byla vakcinace MMR vakcínou nejnižší v Evropě - méně než 50 % u jednoletých dětí. Na této situaci se podílela nízká dostupnost vakcíny v posledních 7 letech a negativní kampaň u rodičů.

V březnu 2018 (6. 3. 2018) hlášeno více než 6 500 případů spalniček od začátku

roku – z toho 4 258 dětí a 2 226 dospělých. Celkem 4 421 osob vyžadovalo hospitalizaci, 7 osob zemřelo (5 dětí a 2 dospělé osoby) (4, 5, 6).

FRANCIE

V univerzitním komplexu v Bordeaux hlášeno 2 015 případů. Nedostatečné pokrytí vakcínou dosahovalo 80,3 %. Výskyt nejčastějších komplikací zaznamenán u dětí mladších 5 let a u mladých dospělých nad 30 let (pneumonie, encefalitidy).

Koncem února 2018 (27. 2. 2018) hlášen v oblasti Toulouse import spalniček ze Španělska – zaznamenány desítky případů – univerzitní nemocnice.

ŘECKO

Epidemie spalniček probíhala kontinuálně od května 2017. Ke konci ledna 2018 (24. 1. 2018) hlášeno ECDC celkem 1 185 případů. Největší nemocnost ve skupině 25–44 let a u malých dětí romského etnika, včetně zdravotnických pracovníků – hlášeny 2 úmrtí – dítě ve věku 11 měsíců a mladý chlapec ve věku 17 let na encefalitudu. Zaznamenán limitní přístup postižených osob k preventivním programům a zdravotní péči. V řadě případů u dětí zaznamenána avitaminóza A a xeroftalmie. Koncem února 2018 hlášeno 1 829 případů.

ŠPANĚLSKO

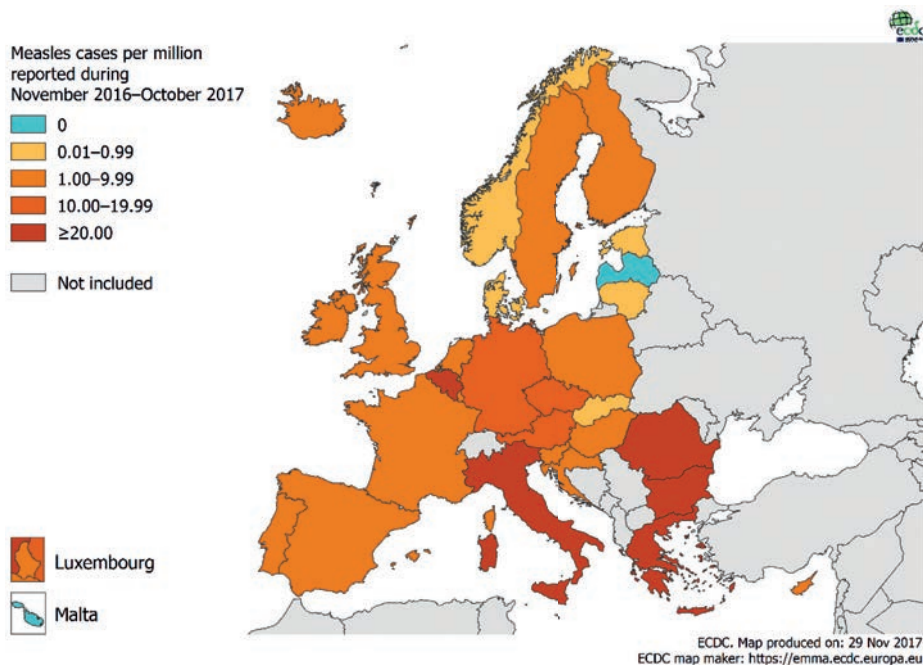
V polovině března hlášeny desítky případů v ohnisku epidemie v nemocničním zařízení v Manises.

PORTUGALSKO

V polovině března 2018 hlášen sporadický výskyt spalniček – 7 potvrzených a 25 pravděpodobných případů v kontaktu. Šlo o osoby, které neobdržely 2 dávky MMR vakcíny. Hospitalizováno bylo 6 zdravotnických pracovníků (7, 8, 9, 10).

Diskuse

Začátek onemocnění se projevuje manifestací katarálních příznaků, horečkou již 4 dny před výsevem a pokračující po výsevu drobnoskvřinového exantému jak u dětí, tak i dospělých. Komplikacemi jsou pneumonie, záněty středního ucha v 10 % případů. Hospitalizaci vyžadovalo 40 % případů. V poměru 1 : 1 000 osob dochází k rozvoji encefalitidy. **CDC 8. 1. 2018 vydává výstrahu „Travel Alert Status“ 1. stupně pro následující země: Rumunsko, Ukrajina,**



Obr. 2 Výskyt hlášených případů spalniček v zemích EU/EEA v přepočtu na milion obyvatel v období od 1. 11. 2016 do 31. 10. 2017

Indonésie, Demokratická republika Kongo.

Spalničky byly diagnostikovány na základě epidemického šetření a laboratorního průkazu (sérologie, izolace viru). Celkem v 61 % všech případů v zemích EU se počet případů přepočtených na měsíce/milion obyvatel pohyboval od 0,18 do 32,52/milion obyvatel (obrázek 2).

Status importu byl zaznamenán u 13 231 případů (96 %) ve 27 zemích EU/EEA. Dále byl potvrzen záchyt přenosu z endemické oblasti u 11 961 případů (90 %). Jako importované byly počítány případy, kde byl jasný průkaz expozice viru mimo oblast výsevu exantému. Z 13 724 případů s udaným věkem bylo 5 019 dětí ve věku do 5 let (37 %) a 6 186 případů osob ve věku 15 let a starších (45 %).

Nejvyšší incidence spalniček v zemích EU/EEA byla zaznamenána u dětí mladších 1 roku (336,2 případů/milion obyvatel) a u dětí ve věku od 1 do 4 let 156 případů/milion obyvatel. Data byla publikována v souhrnu ECDC „Atlas of Infectious Diseases“. Celkem v 12 904 případech se známým statutem bylo 87 % nevakcinovaných subjektů a 8 % osob vakcinovaných jednou dávkou MMR vakcíny.

Nejnižší procento případů (12 %) s neznámým statutem vakcinace bylo u dospělých osob ve věku 25–29 let. Procento nevakcinovaných případů bylo

nejvyšší u dětí mladších 1 roku (96 %), které nedosáhly věku pro vakcinaci první dávkou MMR vakcíny. Děti mladší 1 roku jsou nejvíce ohroženy zvýšeným výskytem závažných komplikací, a to i v případě dostatečné HERD imunity, které se dosáhne při proočkování populace dvěma dávkami nejméně na 95 % populace.

V cílové skupině pro první dávku spalničkově MMR vakcíny (1–4 roky věku) bylo 86 % nevakcinovaných dětí, 11 % vakcinovaných jednou dávkou MMR vakcíny.

Za sledované období bylo hlášeno 30 úmrtí: 20 případů hlášeno z Rumunska, 4 v Itálii a po jednom případě v Bulharsku, Francii, Německu, Řecku, Španělsku a Portugalsku. Pokrytí dvěma dávkami MMR vakcíny proti spalničkám v roce 2015/2016 nedosáhlo v řadě států úrovně 95 % (20 zemí EU/EEA). Pro dosažení cíle eliminace spalniček je nutné pokrytí 95 % cílené populace dětí v rutinním vakcinačním programu dvěma dávkami MMR vakcíny.

V cirkulaci spalničkových virů se uplatňuje řada genotypů, např. genotyp B3 (Kabul), který cirkuluje v regionu Odesy. Dále byla v zemích EU zaznamenána cirkulace genotypu D8 a dalších 6 genotypů. Typizaci cirkulujících genotypů v oblasti Odesy prováděla výzkumná laboratoř v Kodani. Viry spalniček se řadí k jednomu sérotypu, ačkoli tvoří 23 genotypů – jak bylo prokázáno sekvenční analýzou nukleoproteinu N a hemaglutininu H genů. Infekce kterýmoli

genotypem vyvolává doživotní imunitu. U žádného izolovaného genotypu nebyla zaznamenána významně vyšší virulence nebo jeho perzistence v populaci.

V současné době celosvětově probíhají rozsáhlé epidemie spalniček – např. v Austrálii, Indonésii, USA a Indii. V letech 2016 a 2017 bylo souhrnně hlášeno ECDC 49 úmrtí – z toho 12 úmrtí v Rumunsku. Úmrtí hlásilo v roce 2017 Rumunsko – 25 případů, Itálie 4, Řecko 2, Bulharsko 1, Německo 1, Portugalsko 1, Francie 1, Španělsko 1 (3, 5, 7, 8, 9, 10).

Souhrn

V roce 2017 v zemích EU/EEA probíhaly spalničky v průběhu celého roku. Epidemiologická situace svědčí o vysokém procentu vnímavé neočkované populace, ve které se spalničky kontinuálně šíří v různých populačních skupinách, včetně zdravotnických pracovníků pečujících o nemocné osoby. U malých dětí do 1 roku a imunosuprimovaných osob jsou zaznamenávány četné komplikace.

Základním protiepidemickým opatřením je přerušení cesty přenosu spalniček. Při výskytu suspektních a konfirmovaných případů se provádí izolace a monitoring nevakcinovaných osob, včetně postexpoziční profylaxe MMR vakcínou. Aplikace dvou dávek MMR vakcíny je neefektivnějším preventivním opatřením u spalniček. Má být realizována v národním imunizačním schématu, tj. aplikací dvou dávek při dosažení 95 % proočkovanosti na populační úrovni – dosažení „Herd imunity“. U zdravotnických pracovníků je třeba věnovat pozornost statutu imunity. **V zemích EU v současné době pouze 7 národních států dosahují 95% proočkovanosti na populační úrovni dvěma dávkami vakcíny MMR.**

ECDC v zemích EU/EEA dlouhodobě provádí surveillance spalniček. Eliminace spalniček v zemích EU se prozatím nedaří zajistit. Současný stav dovoluje soudit, že reálnou eliminaci spalniček nelze dosáhnout, pokud se preventivní vakcinace proti spalničkám vakcínou MMR nedostane na populační (národní) úroveň 95 %.

Literatura

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Monthly measles and rubella monitoring report, December 2017. Stockholm: ECDC; 2017.
2. ProMED mail post. Measles Update (01): Asia, Europe. ProMED-Mail 2018. Accessed 5 January 2018.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Communicable disease threats report. Week 2, 7–13 January 2018. Stockholm: ECDC; 2018.

4. ProMED mail post. Measles Update (02): Europe, South America. ProMED-Mail 2018. Accessed 9 January 2018.
5. ProMED mail post. Measles Update (03): Europe, Pacific, USA. ProMED-Mail 2018. Accessed 13 January 2018.
6. ProMED mail post. Measles Update (05): Europe, Pacific-Asia, USA. ProMED-Mail 2018. Accessed 18 January 2018.
7. ProMED mail post. Measles Update (07): Africa, USA, Caribbean, Canada, Europe. ProMED-Mail 2018. Accessed 28 January 2018.
8. ProMED mail post. Measles Update (09): Europe, Caribbean, Central America. ProMED-Mail 2018. Accessed 5 February 2018.
9. ProMED mail post. Measles Update (15): Europe, Asia, Pacific. ProMED-Mail 2018. Accessed 4 March 2018.
10. ProMED mail post. Measles Update (16): Asia and Pacific, Europe, South America. ProMED-Mail 2018. Accessed 8 March 2018.
11. ProMED mail post. Measles Update (18): USA, Asia, Europe, South America, WHO, PAHO. ProMED-Mail 2018. Accessed 15 March 2018.

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

Vakcíny – doprava a skladování

Vaccines – transport and storage

prof. RNDr. Vanda Boščíková, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Vakcinologie 2018;12(2): 74–76

Očkování je jedním z největších úspěchů moderní medicíny, a přesto každoročně umírá více než půl milionu dětí na infekční nemoci, kterým lze očkováním lehce předejít. Světová zdravotnická organizace (WHO) uvádí mezi nejrizikovějšími zeměmi Demokratickou republiku Kongo, Etiopii, Indii, Indonésii, Irák, Nigérii, Pákistán, Filipíny, Ugandu a Jihoafrickou republiku. Bylo vyčísleno, že preventivní funkční programy v rozvojových zemích ročně zabrání úmrtí až tří milionů dětí. Jeden americký dolar vložený do vakcínace představuje návratnost šestnácti dolarů ušetřených v rámci potencionální léčby. V roce 2014 bylo celosvětově očkováno 86 % dětí proti diftérii, tetanu a pertusi. Nicméně odhad WHO říká, že je zde stále okolo patnácti milionů dětí, jejichž očkování buď nebylo dokončeno, nebo nebyly očkovány vůbec. Ve stejném roce bylo 42 % všech úmrtí na africkém kontinentu způsobeno spalničkami – opět preventabilním onemocněním (1, 2).

Nadace Billa a Melindy Gates se podílí na výzkumném projektu hledání nových technologií pro dopravu a skladování vakcín při předepsaných teplotách. Jedná se o Global Good Program, zaměřený na země Afriky a Asie (3). Způsoby dopravy vakcín a dodržení teplotních podmínek skladování jsou v těchto oblastech mnohdy velmi obtížné (obr. 1, 2 a 3).

Obrázek 4 ukazuje na dopravu vakcín proti poliu v rámci očkovací kampaně v Jemenu během roku 2017. Zdravotníci a dobrovolníci jsou na cestě do vzdálené, těžko přístupné vesnice Bani Mansour v oblasti Alhayman. Jemen, postižený válečným konfliktem, potřebuje v současnosti očkovat přibližně pět milionů dětí ve věku do pěti let. Obdobně obtížnou situaci vyžadující rychlý zásah představuje problém šířících se spalniček. Množství neočkovaných dětí vzrůstá. V dubnu letošního roku bylo v Jemenu 3 000 nových infekcí. V tuto chvíli je třeba očkovat více než deset milionů dětí ve věku do patnácti let. Problém správných podmínek transportu a skladování vakcín je pro Jemen marginální.



Obr. 1 I takto se dopravují vakcíny na místo určení (8)



Obr. 2 Další způsob lokální dopravy očkovacích látek (9)

V rámci zahraniční nadační pomoci nastupuje technika solárních panelů (4, 6).

Spojené národy v loňském roce financovaly generátory, solární baterie a mrazáky pro několik očkovacích kampaní, převážně v Africe. Je to právě program Global Good, který podporuje nový pasivní systém Arktek pro dopravu a uskladnění vakcín bez závislos-

ti na vnějších energetických zdrojích (obr. 5). Tento systém dokáže očkovací látku udržet při požadovaných teplotách celé měsíce (5).

Rwanda se potýká se špatnou přístupností vesnic, ve kterých žije okolo dvaceti milionů obyvatel, díky nekvalitním cestám a sezonním obdobím dešťů (2krát ročně). Řešení, které zavedla nemocnice Kabagagyi, se po-

Předplatte si VAKCINOLOGII

a získejte jako dárek
kávovar Cafissimo Tuttocaffé
v hodnotě **2999 Kč ZDARMA!**

- Na přípravu dokonalého espressa, caffè crema, filtrované kávy a čaje s integrovaným zásobníkem na použité kapsle.
- Kávové speciality pouhým stisknutím tlačítka – rychlá a snadná obsluha.
- Výškově nastavitelná odkapávací miska pro optimální přípravu kávy.

Více na www.tchibo.cz



Nejste členy České akademie dermatovenerologie,
a přesto byste chtěli časopis dostávat?
Nyní máte jedinečnou příležitost si jej předplatit
a získat hodnotný dárek.

Neváhejte! Tato nabídka platí jen do 18. 10. 2018
Předplatné na 2 roky jen za 798 Kč



**Předplatte
si bezpečně e-mailem**

na e-mailovou schránku

mf@send.cz, uveďte své **jméno** a **doručovací adresu**.

Do předmětu napište kód **MF VAK0218**.

Předplatit si můžete také **on-line** na našich
stránkách **www.mf.cz**



Volejte zdarma 225 985 225

Jednoduše zavolejte své osobní údaje
a informaci o požadovaném předplatném
a periodiku. Uveďte kód **MF VAK0218**.

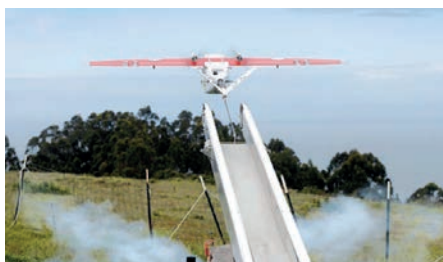
Tato akce je určena pouze pro nové předplatitele a platí do vyčerpání zásob. V případě vyčerpání zásob si vydavatel vyhrazuje právo na zaslání náhradního dárku. Dárky jsou rozesílány do 6 týdnů od obdržení platby za předplatné. Předplatitel svojí objednávkou odborného titulu potvrzuje, že je lékař/odborný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



Obr. 3 Doprava vakcín (10)



Obr. 4 Vakcíny a chladič systém dopravují v některých částech světa oslově (11)



Obr. 5 Drony pomáhají s doručením nejen vakcín, ale například i krevních konzerv (12)



Obr. 6 Zdravotnická zásilka dopravovaná dronem, opatřená padákem (13)



Obr. 7 Arktek systém (14)

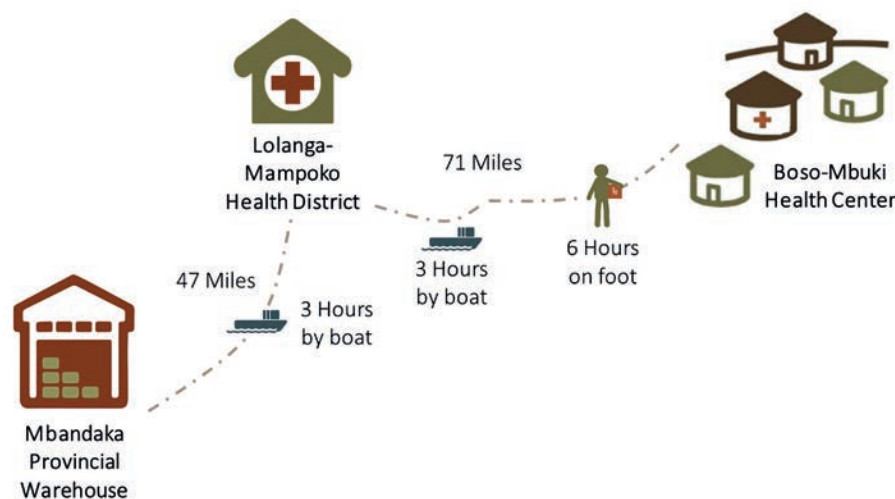


Schéma 1 Schéma putování vakcín, Demokratická republika Kongo (15)

stupně rozšiřují do dalších 35 zdravotnických zařízení krajského formátu. Robotická firma Zipline ze Silicon Valley v Kalifornii vyvinula systém dronů, jež nesou zásilky do váhy 25 kg opatřené padáky (obr. 6 a 7). Tímto způsobem se dopravují krevní konzervy i vakcíny.

Demokratická republika Kongo – schéma 1 ukazuje, jak může v afrických podmínkách vypadat doprava vakcín ze skladovacích prostor do místa aplikace při evropskýma očima krátké vzdálenosti necelých 200 km. Posledních šest hodin jsou lidé s vakcínami na cestě pěšky. O to důležitější je opět otázka podmínek uchovávání a transportu očkovacích látek. V Demokratické republice Kongo se při kontrolách ukázal ještě další velký problém, nutnost vytvořit pro místní komunitu jednoduchý systém registrace vakcín a zásadní tlak na to, aby byl dodržován. Bylo potřebné vysvětlit, proč jsou tyto úkony nezbytné a co jejich nedodržení může způsobit (7).

Práce byla podpořena grantem DZRO ZHN.

Literatura

1. World Health Organization. Available from: www.who.int
2. Hanson CM. Is freezing in the vaccine cold chain an ongoing issue? *Vaccine*. 2017; 35(17):2127–33.
3. Bill and Melinda Gates Foundation. Available from: www.gatesfoundation.org
4. Lloyd JS. Improving the cold chain for vaccines. *WHO Chron*. 2016;31(1):13–8.
5. Nieto A, Roehl H, Adler M, et al. Evaluation of container closure system integrity for storage of frozen drug products-impact of capping force and transportation. *PDA J Pharm sci Technol*. 2018.
6. El Bcheraomi C, Jumaan AO, Collison ML, et al. Health in Yemen-losing ground in war time. *Global Health*. 2018;14(1):42.
7. Doshi RH, Echhoff P, Cheng A. Assessing the cost effectiveness of different measles vaccination strategies for children in the DRC. *Vaccine*. 2017;35(45):6187–94.
8. UNICEF Australia.
9. Available from: <https://www.google.com/>
10. Seth Berkley's Blog. Available from: <https://sethberkeley.wordpress.com/>
11. UN News. Available from: <https://news.un.org/>
12. SF Gate. Available from: www.sfgate.com
13. Forbes. Available from: www.forbes.com
14. Global Resilience System. Available from: <https://resiliencesystem.org>
15. Village Reach. Available from: www.villagereach.org

prof. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.
Katedra epidemiologie
Fakulta vojenského zdravotnictví
Univerzity obrany
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
tel. 605 576 278
e-mail: vanda.bostikova@unob.cz

SAVE
THE DATE



XIV. HRADECKÉ VAKCINOLOGICKÉ DNY

4.–6. 10. 2018
Kongresové centrum Aldis
Hradec Králové



ČESKÁ VAKCINOLOGICKÁ
SPOLEČNOST ČLS JEP

www.vakcidny.cz

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

Časopis přijímá příspěvky do těchto rubrik:

- Editoriál
- Původní vědecké práce
- Přehledové články
- Kazuistiky
- Aktuality
- Krátká sdělení
- Zprávy, recenze, informace (pozdávky na odborné akce, zprávy ze sjezdů, diskusní příspěvky, recenze tuzemských i zahraničních publikací, biografie významných osobností, dopisy redakci atd.)
- Imunizační schémata
- Poradna

Náležitosti rukopisu:

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

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 a e-mailová adresa, kam má být zasílána korespondence týkající se rukopisu.
- Zdroje podpory (granty, přístrojové vybavení, léky).
- Poděkování lze umístit před seznamem literatury.

Struktura článku:

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

Obrazová dokumentace:

- Posílejte e-mailem v elektronické podobě
- fotografie – sken do CMYK ve velikosti výsledného tisku na 300 dpi
- grafy – originální soubor v Excelu (případně v jiném tabulkovém editoru)
- obrázky k článkům dodávejte jak ve vlastním článku (kvůli orientaci), tak v samostatné složce. Obrázky by měly být ve formátu JPG, BMP nebo TIFF. Všechny obrazové přílohy označte číslem, pod nímž jsou zařazeny do textu. Přetiskuje-li se obrazová dokumentace uveřejněná jinde, je nutno uvést původní pramen a doložit písemný souhlas držitele výhradního práva.

Etické aspekty:

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

Statistika:

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

Seznam literatury:

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

Příklady správných forem citací:

Článek v seriálových publikacích

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

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

Tištěná monografická publikace

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

Kapitola v monografické publikaci

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

Článek v elektronické seriálové publikaci

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

Zasílání rukopisů:

- Průvodní e-mail 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 a provedení oprav (jazykové úpravy rukopisu).
- Korektury vracejte obratem, na pozdě došlé není možné brát ohled.
- Rukopisy odpovídající výše uvedeným požadavkům odesílejte v elektronické podobě na adresu: skalova@mf.cz

Recenzní řízení:

- Je oboustranně anonymní.
- Předtím, než redakce postoupí text do recenzního řízení, provede anonymizaci textu, tj. odstraní údaje usnadňující identifikaci autorů.

Průběh recenzního řízení:

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

Potvrzení o přijetí k tisku:

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

RotaTeq®

perorální roztok

Očkovací látka proti rotavirům, živá

Pentavalentní vakcína pro prevenci rotavirové gastroenteritidy u kojenců

- Jediná pentavalentní vakcína na trhu obsahující 5 nejčastějších rotavirových sérotypů, které způsobují rotavirové infekce v Evropě.^{1,2}
- Podává se ústy ve formě sladkého roztoku.²
- Pohodlné 3dávkové schéma umožňuje rozložit očkování až do věku 32 týdnů dítěte.²
- Vylučování viru stolicí zaznamenáno pouze u nízkého procenta očkovaných.²
- Bezpečnost byla sledována v rozsáhlé studii REST.³

Ochrana dítěte až do věku **7** let.²

RotaTeq®, perorální roztok

Očkovací látka proti rotavirům, živá. **Složení:** Jedna dávka (2 ml) obsahuje: Rotavirus typus G1 ne méně než $2,2 \times 10^6$ IU, Rotavirus typus G2 ne méně než $2,8 \times 10^6$ IU, Rotavirus typus G3 ne méně než $2,2 \times 10^6$ IU, Rotavirus typus G4 ne méně než $2,0 \times 10^6$ IU, Rotavirus typus P1A[8] ne méně než $2,3 \times 10^6$ IU. Vyrobeno ve Vero buňkách. Tato očkovací látka obsahuje 1 080 mg sacharózy. **Indikace:** RotaTeq je indikován k aktivní imunizaci kojenců ve věku od 6 do 32 týdnů za účelem prevence gastroenteritidy způsobené rotavirovou infekcí. **Dávkování a způsob podání:** Od 6 týdnů do 32 týdnů: Očkovací schéma sestává ze tří dávek. První dávku lze podat od věku 6 týdnů a ne později než ve věku 12 týdnů. RotaTeq může být podáván předčasně narozeným dětem, jejichž gestační věk byl nejméně 25 týdnů. První dávka přípravku RotaTeq může být těmto dětem podána ve věku nejméně 6 týdnů. Mezi dávkami musí být intervaly nejméně 4 týdny. Doporučuje se třídávkové očkovací schéma dokončit do věku 20 až 22 týdnů. V případě potřeby lze třetí (poslední) dávku podat do věku 32 týdnů. Doporučuje se, aby kojenci, jimž se jako první podá k imunizaci proti rotaviru přípravek RotaTeq, dostali další dávky téže očkovací látky. Pokud je zřejmé nebo silně podezřelé, že nebyla polknuta úplná dávka (např. kojenek očkovací látku vyplivl nebo vyzvrátil), lze podat jednu náhradní dávku na stejné očkovací návštěvě, nicméně v klinických studiích nebyla tato možnost hodnocena. Pokud problémem přetrvává, další náhradní dávky nesmí být podány. Po dokončení třídávkového očkovacího schématu se nedoporučuje podávat žádné další dávky. **Způsob podání:** určeno pouze k perorálnímu podání. RotaTeq se nesmí za žádných okolností aplikovat injekčně. RotaTeq lze podávat bez ohledu na konzumaci jídla, tekutin nebo mateřského mléka. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Hypersenzitivita po předchozím podání očkovací látky proti rotaviru. Předchozí anamnéza intususcepce. Jedinci s vrozenými malformacemi gastrointestinálního traktu, které by mohly predisponovat k intususcepci. Kojenci se známým imunodeficitem nebo s podezřením na něj. U kojenců s akutním závažným febrilním onemocněním je třeba podání přípravku RotaTeq odložit. Přítomnost lehké infekce není kontraindikací pro imunizaci. U kojenců s akutním průjemem nebo zvracením je třeba podání přípravku RotaTeq odložit. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Vždy musí být snadno k dispozici vhodná lékařská ošetření pro případ anafylaktické příhody po podání očkovací látky. Neočekává se, že by asymptomatická infekce HIV ovlivnila bezpečnost nebo účinnost přípravku RotaTeq. Protože však neexistují dostatečné údaje, nedoporučuje se podávat přípravek RotaTeq kojencům s asymptomatickou infekcí HIV. Případy gastroenteritidy v souvislosti s virem očkovací látky byly hlášeny po uvedení přípravku na trh u kojenců s těžkým kombinovaným imunodeficitem. Ve studiích se přípravek RotaTeq vylučovala stolicí u 8,9 % příjemců očkovací látky téměř výhradně v týdnu po dávce 1 a pouze u jednoho příjemce očkovací látky (0,3 %) po dávce 3. Vrchol exkrece nastal během 7 dní po dávce. Po uvedení přípravku na trh byl pozorován přenos kmenů virů očkovací látky na neočkované kontakty. RotaTeq musí být podáván s opatrností k osobám v úzkém kontaktu s osobami s imunodeficitem (např. jedinci s malignitami nebo s jinak sníženou imunitou nebo jedinci dostávající imunosupresivní léčbu). Také osoby pečující o nedávno očkované by měly dodržovat přísnou hygienu zejména při manipulaci s exkrety. V klinických studiích byl přípravek RotaTeq podáván přibližně 1 000 dětem, které se narodily od 25. týdne do 36. týdne těhotenství. První očkovací dávka byla podána od 6. týdne po narození. Bezpečnost a účinnost přípravku RotaTeq byla srovnatelná mezi touto podskupinou dětí a dětmi narozenými v termínu. Nicméně 19 z přibližně 1 000 dětí se narodilo v 25. až 28. týdnu těhotenství, 55 se narodilo v 29. až 31. týdnu a zbytek se narodil ve 32. až 36. týdnu těhotenství. **Intususcepce:** Jako opatření předběžné opatrnosti musí zdravotníci sledovat jakékoli příznaky poukazující na intususcepci (těžké bolesti břicha, úporné zvracení, krev ve stolici, nadýmání a/nebo vysoká horečka), protože údaje z observačních studií poukazují na zvýšené riziko intususcepce, zejména v průběhu 7 dní po očkování proti rotavirům. Údaje o bezpečnosti a účinnosti u kojenců s aktivním onemocněním trávicího ústrojí (včetně chronického průjmu) nebo růstovou retardací nejsou k dispozici. Podávání přípravku RotaTeq je možné s opatrností zvážit u kojenců, u nichž by podle názoru lékaře mohlo nepodání očkovací látky znamenat větší riziko. K dispozici nejsou žádné klinické údaje ohledně použití přípravku RotaTeq k profylaxi po expozici infekci. Přípravek RotaTeq obsahuje sacharózu. Pacientům se vzácnými dědičnými problémy, jakými jsou intolerance fruktózy, malabsorpce glukózy-galaktózy nebo nedostatek cukrážy-izomaltázy, se nesmí tato očkovací látka podat. Možné riziko apnoe a nutnost monitorování dýchání po dobu 48–72 hodin je třeba zvážit, když se podávají dávky primární imunizace velmi předčasně narozeným dětem (narozeným v ≤ 28 týdnu těhotenství) a zvláště těm, u jejichž předchozí anamnéze byla respirační nezralost. Protože přínos očkování je u této skupiny dětí vysoký, neměla by se vakcinace odmítat ani oddalovat. **Interakce:** Přípravek RotaTeq lze podávat současně s monovalentními nebo kombinovanými dětskými očkovacími látkami obsahujícími jeden nebo více z následujících antigenů: DTaP, Hib, IPV nebo OPV, HBV, PCV a MenCC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** RotaTeq je určen pouze pro použití u dětí. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji uváděné nežádoucí účinky, které se vyskytly častěji při podávání očkovací látky než při podávání placeba, byly pyrexie (20,9 %), průjem (17,6 %) a zvracení (10,1 %). Celková četnost těchto závažných nežádoucích účinků byla 0,1 % u příjemců přípravku RotaTeq a 0,2 % u příjemců placeba. Údaje z observačních bezpečnostních studií provedených v několika zemích naznačují, že očkovací látka proti rotavirům přináší zvýšené riziko intususcepce, s výskytem až 6 dalších případů na 100 000 dětí v průběhu 7 dní po očkování. Existují omezené důkazy o mírném zvýšení rizika po druhé dávce. Původní výskyt intususcepce u dětí ve věku méně než 1 rok se v těchto zemích pohyboval od 25 do 101 na 100 000 dětí ročně. Zůstává nejasné, jestli rotavirové očkovací látky ovlivňují celkový výskyt intususcepce na základě delšího období sledování. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Uchovávejte dávkovací tubu v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Léková forma:** Perorální roztok, světle žlutá čirá tekutina, která může být až narůžovělá. **Držitel rozhodnutí o registraci:** MSD VACCINS, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, Francie. **Registrační číslo(A):** EU/1/06/348/001, EU/1/06/348/002. **Datum revize textu:** 21. 5. 2018.

*Všimněte si, prosím, změň v souhrnu informací o léčivém přípravku.

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

Reference: 1. EuroRotaNet: Annual report 2015; 27th May 2016. 2. SPC RotaTeq, datum revize textu 18. 9. 2017. 3. Vesikari T., Matson DO, Dennehy P, et al; for Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354(1): 23–33.



© Copyright Merck Sharp & Dohme s.r.o., 2018. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valence 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika
Tel.: +420 233 010 111, e-mail: dpoc_czechoslovak@merck.com, www.msd.cz

Zaměřte se na očkování proti pneumokokům

PNEUMOKOKOVÁ MENINGITIDA

ZÁNĚT STŘEDNÍHO UCHA

SEPSE

PNEUMONIE



BEZ DOPLATKU*

Synflorix je vakcína, která pomáhá chránit před závažnými pneumokokovými onemocněními.

V běžné praxi nemusí vakcína garantovat výsledky dosažené v klinických studiích.

Zkrácený souhrn údajů o přípravku

Název přípravku: Synflorix injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce, Synflorix injekční suspenze, Synflorix injekční suspenze ve vícedávkovém balení (2 dávky), Synflorix injekční suspenze ve vícedávkovém balení (4 dávky). Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (adsorbovaná). **Složení:** 1 dávka (0,5 ml) obsahuje pneumokokale polysacharidové serotypy 1 (1 µg), 4 (3 µg), 5 (1 µg), 6B (1 µg), 7F (1 µg), 9V (1 µg), 14 (1 µg) a 23 (1 µg) konjugované na protein D (odvozený z kmenů netypovatelného *Haemophilus influenzae*) jako proteinový nosič (9–16 µg), 18C (3 µg) konjugovaný natetanický toxoid jako proteinový nosič (5–10 µg) a 19F (3 µg) konjugovaný na difteriický toxoid jako proteinový nosič (3–6 µg) – adsorbováno na fosforečnan hliníkový (0,5 mg Al³⁺). **Terapeutické indikace:** Aktivní imunizace proti invazivním onemocněním, pneumonii a akutní otitis media způsobeným sérotypy *Streptococcus pneumoniae* obsaženými ve vakcíně a zkríženým reaktivním sérotypem 19A u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů až do 5 let. **Dávkování a způsob podání:** Vakcína se podává intramuskulární injekcí, a to přednostně do anterolaterální části stehna u kojenců nebo do deltového svalu ramene u malých dětí. Očkovací schéma musí být v souladu s oficiálními doporučeními. Doporučuje se, aby jedinci, kterým je podána první dávka Synflorixu, dokončili celé očkovací schéma Synflorixem. Synflorix nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně, údaje o subkutánním podání nejsou k dispozici. **Kojenci od 6 týdnů do 6 měsíců věku:** Doporučené schéma k zajištění optimální ochrany tvoří 4 dávky – 3 dávky s intervalem min. 1 měsíc mezi dávkami, posilovací dávka s min. 6měsíčním odstupem od 3. dávky. Je-li vakcína podávána jako část rutinního očkovacího kalendáře, může být podána ve schématu tvořeném třemi dávkami – 1. dávka může být podána od věku 2 měsíců, 2. dávka o 2 měsíce později, posilovací dávka s odstupem min. 6 měsíců od 2. dávky. **Řízení neochkování starší kojenci a děti ve věku 7 – 11 měsíců:** 2 dávky s intervalem min. 1 měsíc mezi dávkami, 3. dávka se doporučuje podat v 2. roce života s min. 2měsíčním odstupem mezi dávkami. **Děti ve věku 12 měsíců – 5 let:** dvě 0,5 ml dávky s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami. **Děti narození mezi 27. – 36. týdnem těhotenství:** U nedonošených dětí narozených alespoň ve 27. týdnu těhotenství doporučeno očkovací schéma tvoří čtyři dávky, každá po 0,5 ml. **Zvláštní populace:** U jedinců, kteří trpí nemocí, které je činí náchylnějšími k invazivnímu pneumokokovému onemocnění (jako např. infekce virem lidské imunodeficiency (HIV), srpkovitá anémie (SCD) nebo dysfunkce sliznice), může být vakcína Synflorix podána podle výše uvedených schémat s tím rozdílem, že 3dávkové schéma má být podáno jako základní očkování kojenců, u kterých bylo zahájeno očkování před dokončením 6. měsíce věku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku a nebo na kterýkoli proteinový nosič tohoto přípravku. Aplikace vakcíny musí být odložena u osob trpících závažným akutním horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce, např. nachlazení, by ale neměla být příčinou oddálení očkování. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Pro případ vzácně se vyskytující analytické reakce po aplikaci musí být k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled. Možné riziko apnoe a nutnost monitorování dýchání po dobu 48 – 72 hodin by se měly zvlášť při podávání vakcíny těžce nedonošeným dětem (narození v ≤ 28. týdnu těhotenství). U dětí od 2 let věku se může objevit v průběhu očkování, nebo i před ním synkopa (mdloba) jako psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou. Je důležité předem zjistit takové podmínky, aby při eventuální mdlobě nemohlo dojít k úraze. Vakcína se musí podávat opatrně osobám s trombotopenií nebo s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace. Je třeba se též řídit oficiálními doporučeními k očkování proti difterii, tetanu a *Haemophilus influenzae* typu b. Ochrana proti pneumokokovým sérotypům, které nejsou ve vakcíně obsaženy, kromě zkríženým reaktivním sérotypu 19A, nebo proti netypovatelnému *Haemophilus influenzae* nebyla dostatečně prokázána. Synflorix neposkytuje ochranu proti jiným mikroorganismům. Synflorix nemusí chránit všechny očkované jedince proti invazivnímu pneumokokovému onemocnění, pneumonii nebo otitis media způsobeným sérotypy obsaženými v této vakcíně a zkríženým reaktivním sérotypem 19A. Navíc se předpokládá, že celková ochrana proti otitis media a pneumonii by mohla být omezena a podstatně nižší než ochrana proti invazivnímu onemocnění způsobenému sérotypy této vakcíny a zkríženým reaktivním sérotypem 19A tím, že mezi původce těchto onemocnění patří kromě sérotypu *Streptococcus pneumoniae* obsažených ve vakcíně i mnohé další mikroorganismy. Děti by měly dostat vakcínu Synflorix podle očkovacího schématu odpovídajícímu věku dítěte v době zahájení očkování. Data o bezpečnosti a imunogenicitě nejsou u dětí nad 5 let věku zatím k dispozici. U dětí se zvýšeným rizikem pneumokokových infekcí a u dětí s nedostatečnou imunitní odpovědí může být odpověď na očkování snížená a očkování nemusí poskytnout optimální ochranu. Profylaktické podání antipyretik před aplikací nebo bezprostředně po aplikaci vakcíny může snížit incidenci a intenzitu horečnatých reakcí po očkování. Klinická data získaná s paracetamolem a ibuprofenem nasvědčují tomu, že by profylaktické použití paracetamolu mohlo snižovat četnost horečky, zatímco profylaktické použití ibuprofenu prokázalo omezený vliv na snížení četnosti horečky. Klinická data naznačují, že paracetamol může snížit imunitní odpověď na Synflorix. Nicméně, klinický význam tohoto pozorování není znám. Profylaktické podání antipyretik se doporučuje u dětí s křečemi nebo s anamnézou febrilních křečí. Antipyretická léčba by měla být zahájena v souladu s místními terapeutickými doporučeními. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Synflorix může být podán současně s některou z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín: vakcínu proti difterii-tetanu-pertusi a acelulární či celobuněčnou pertusovou složkou, hepatitidu B, dětské obrně, *Haemophilus influenzae* typu b, spalničkám, příušnicím a zarděnkám, planým neštovicím, proti meningokokům sérotypu C (CRM₃₅ a TT konjugáty) a rotavírům. Injekce jednotlivých vakcín musí být aplikovány do různých míst. U pacientů podstupujících imunosupresivní terapii nemusí být po očkování dosaženo odpovídající imunitní odpovědi. **Těhotenství a kojení:** Synflorix není určen k očkování dospělých. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky jsou bolest a zarudnutí v místě vpichu a podráždění kůže. Antipyretická léčba by měla být zahájena v souladu s místními terapeutickými doporučeními. **Doba použitelnosti:** 4 roky, 4dávkové balení 3 roky. Po prvním otevření 2dávkové injekční lahvičky je třeba vakcínu aplikovat ihned. Pokud není vakcína aplikována ihned, musí být uchovávána v chladničce (2 °C – 8 °C). Pokud není během 6 hodin vakcína aplikována, musí být znehodnocena. Po prvním otevření 4dávkové injekční lahvičky je třeba vakcínu uchovávat maximálně po dobu 28 dní v chladničce (2 °C – 8 °C). Pokud není během 28 dní vakcína aplikována, musí být znehodnocena. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 – 8 °C), chráňte před mrazem a světlem. Přítomnost jemné bílého sedimentu a čirého bezbarvého supernatantu není známkou znehodnocení vakcíny. Obsah stříkačky/injekční lahvičky musí být před aplikací dobře protřepán a vizuálně zkontrolován na přítomnost cizorodých částic a/nebo na změnu vzhledu. Jestliže svým vzhledem nevyhovuje, je třeba ji vyřadit. Vakcínu aplikujte po dosažení pokojové teploty. Při použití více dávkové injekční lahvičky musí být k odebrání každé 0,5 ml dávky použita sterilní jehla a injekční stříkačka. Je třeba zamezit kontaminaci obsahu lahvičky. **Druh obalu a velikost balení:** Předplněná injekční stříkačka: 0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) pro 1 dávku s pistovou zátkou (butylová pryž) s jehlami nebo bez jehel. Balení obsahuje 1, 10 nebo 50 předplněných injekčních stříkaček. Injekční lahvička: 0,5 ml suspenze v injekční lahvičce (sklo třídy I) pro 1 dávku s pistovou zátkou (butylová pryž). Balení obsahuje 100 injekčních lahviček. 2 ml suspenze v injekční lahvičce (sklo třídy I) pro 4 dávky s pistovou zátkou (butylová pryž). Balení obsahuje 10 nebo 100 injekčních lahviček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** GlaxoSmithKline Biologicals SA, Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **Registrační číslo:** Předplněná injekční stříkačka: EU/1/09/508/001-005-010, injekční lahvička: EU/1/09/508/006-008, 2dávkové balení: EU/1/09/508/009, 4dávkové balení: EU/1/09/508/012,013. **Datum první registrace:** 30. 3. 2009. **Datum revize textu:** 12. 10. 2017. Lék je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, pokud všichni dávky očkovací látky byly aplikovány do sedmého měsíce věku pojištěnce; hrazenou službou je též přeočkování provedené do patnáctého měsíce věku pojištěnce; hrazenou službou je dále i očkování provedené po uplynutí těchto lhůt, pokud došlo k odložení aplikace jedné nebo více dávek očkovacích látek z důvodu zdravotního stavu pojištěnce. Úplnou informaci pro předepisování najdete v Souhrnu údajů o přípravku na: www.gsk.compendium.cz nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline, s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; e-mail: cz.info@gsk.com; www.gsk.cz. Případné nežádoucí účinky prosím hláste také na cz.safety@gsk.com. Verze SPC platná ke dni 1. 2. 2018.

Reference: 1. SPC Synflorix 10/2017. * Vakcína je plně hrazena z veřejného zdravotního pojištění, pokud všichni dávky byly aplikovány do sedmého měsíce věku pojištěnce; hrazené je též přeočkování provedené do patnáctého měsíce věku pojištěnce; hrazené je dále i očkování provedené po uplynutí těchto lhůt, pokud došlo k odložení aplikace jedné nebo více dávek z důvodu zdravotního stavu pojištěnce.



GlaxoSmithKline s.r.o.
Hvězdova 1734/2c; 140 00 Praha 4, Česká republika
tel.: 222 001 111; e-mail: cz.info@gsk.com; www.gsk.cz

CZ/SYN/0001/18
Schváleno: 2/2018

Synflorix
Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (adsorbovaná)