

VAKCINOLOGIE

číslo **2**
ročník 3/2009

Z OBSAHU

■ RSV INFEKCE V DĚTSKÉM VĚKU. KLINICKÝ PRŮBĚH, MOŽNOSTI LÉČBY A IMUNOPROFYLAZE

Respiratory syncytial virus (RSV) je nejčastější příčinou infekcí dolních dýchacích cest u dětí do 3 let věku. Předčasně narozené děti, děti s chronickým plicním onemocněním, děti s vrozenými srdečními vadami a děti s poruchami imunity mají zvýšené riziko těžkého průběhu RSV infekce.

■ VAKCÍNA NOVÉ GENERACE PROTI VARIOLE ACAM2000™, VYRÁBĚNÁ A LICENCOVANÁ V USA

Variola, vysoce infekční virové onemocnění, získala několik prvenství. Je to první onemocnění, proti kterému byla objevena očkovací látka a první onemocnění, které se podařilo celosvětově eradikovat. Díky možnému riziku zneužití a umělému šíření v neimunní (naivní) populaci se vracíme zpět k přípravě vakcíny nové generace.

■ STRATEGIE OČKOVÁNÍ PROTI VZTEKLINĚ V HUMÁNNÍ MEDICÍNĚ

Úspěchy eradikace infekčních chorob zasáhly v posledním desetiletí v ojedinělém případě i do oblasti, kde se původně zcela nepředpokládaly, a to do oblasti zoonóz. Aktivní imunizací domácích a posléze i divokých zvířat proti vzteklině se podařilo eradikovat tuto smrtelnou chorobu v některých vyspělých evropských zemích, ke kterým od roku 2004 patří i Česká republika.

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



Mýt si ruce nestačí!

Účinnou ochranou před **žloutenkou typu A** je **očkování**.^{1,2}

HavrixTM
720 JUNIOR
Vakcína proti hepatitidě A

**20%
SLEVA**
platí od 1. 4. do 31. 5. 2009
nebo do vyprodání zásob

Zkrácená informace o přípravku

NÁZEV PŘÍPRAVKU: HavrixTM 720 Junior Monodose, HavrixTM 1440.

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

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

mírná a přechodná bolestivost, zarudnutí a zatvrdnutí v místě vpichu. Méně často se vyskytují celkové nežádoucí účinky, které však nemusí být spojeny s očkováním. Patří sem bolest hlavy, horečka, nevolnost, únava, nauzea, průjem, snížená chuť k jídlu a vyrážka. Velmi vzácně se vyskytuje artralgie, myalgie, křečové stavy a alergické reakce včetně anafylaktoidních reakcí. **FARMACEUTICKÉ ÚDAJE: Inkompatibility:** Vakcína Havrix nesmí být smíchána s jinými vakcínami ani s imunoglobuliny v téže injekční stříkačce. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Vakcína musí být uchovávána při teplotě od +2 °C do +8 °C. Pokud vakcína zmrzne, musí být znehodnocena. Havrix je bílá opalescentní suspenze. Během uchování se může vytvořit jemná bílá usazenina s bezbarvým supernatantem. Před aplikací vakcíny je nutné obsah lahviček nebo stříkaček protřepat. Před použitím musí být vakcína vizuálně zkontrolována na přítomnost cizorodých částic a na vzhled. Jestliže vakcína nevyhovuje, je nutné ji vyřadit. **Druh obalu a velikost balení:** HavrixTM 720 Junior Monodose 1 × 0,5 ml v předplněné stříkačce, HavrixTM 1440 1 × 1 ml v předplněné injekční stříkačce. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1380 Rixensart, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** HavrixTM 720 Junior Monodose 59/690/96-C, HavrixTM 1440 59/691/96-C. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLUŽENÍ REGISTRACE:** 13. 11. 1996/7. 11. 2001. **DATUM REVIZE TEXTU:** 8. 8. 2007.

Přípravek je vydáván na lékařský předpis a není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci o přípravku najdete v Souhrnu údajů o přípravku nebo se obraťte na zastoupení společnosti GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444, www.vakciny.cz, www.gsk.cz. Verze SPC je platná ke dni vydání materiálu (28. 2. 2009).



Vakcinologie

Vaccinology

Ročník (Volume) 3, 2009, číslo (Number) 2

Šéfredaktor (Editor-in-Chief)

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

Redakční rada (Editorial Board)

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

Vydavatel (Publisher)

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

Periodicita (Periodical)

Čtvrtletník (Quarterly)

Korektury (Copy Editor)

Mgr. Petra Blochová
www.bezchip.cz

Grafická úprava (DTP)

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

Adresa redakce a obchodního oddělení (Editorial Office and Advertising)

Medakta, s.r.o., Náměstí Bořislavka 393/7,
160 00 Praha 6
www.medakta.cz, www.vakcinologieaktualne.cz
Mgr. Veronika Črepová, crepova@medakta.cz,
tel.: 774 557 416, fax: 235 364 127

Tisk (Printed by)

Omikron, s.r.o.

Distribuce (Distributed by)

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

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

Registrováno u Ministerstva kultury ČR
pod číslem MK ČR E 17165, ISSN 1802-3150
Rukopis byl předán do tisku 10. 4. 2009
Časopis je excerpován v Bibliographia Medica
Czechoslovaca.

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory
autorů jednotlivých článků.

Současně si redakce vyhrazuje právo na drobné
stylistické úpravy článků.

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým
souhlasem redakce.

Vážení čtenáři, kolegyně a kolegyně,

vycházející číslo časopisu Vakcinologie obsahově rozšiřuje problematiku, kterou se dlouhodobě zabýváme. Výjimečně se však nebudu věnovat vlastním sdělením. Ta jsou dostatečně výmluvná. Vymezený limitovaný prostor si dovoluji využít ke komentáři současné nelehké situace v očkovací praxi. Stále chybějící legislativa a časté výpadky vakcín na trhu, které vždy neřeší ani redistribuce, jsou nezávažnějšími problémy. K 12. 3. 2009 vyšla konečně ve sbírce zákonů novela vyhlášky č. 65/2009, kterou se upravila do té doby platná vyhláška č. 537/2006. Tato poměrně stručná norma řeší několik klíčových otázek. První z nich je reflexe stávajícího evropského problému s narůstajícím výskytem pertuse v jednotlivých věkových kategoriích. Ukazuje se, že největší míra rizika je v kategorii do jednoho roku věku. Zde však není jasné, jak populaci chránit. Očkování matek v graviditě ještě zdaleka není metodou akceptovanou a v podstatě zatím neexistuje účinný postup. V podmínkách České republiky je naštěstí hlavní rizikovou skupinou skupina adolescentů. Zde je postup jednoduchý, zavést očkování v této skupině. Proto vyhláška nově zavádí očkování Boostrix-IPV (čtyřkombinace proti pertusi, záškrtu, tetanu a dětské obrně). Dětská obrna je přidána do kombinace z důvodu logistických, neboť toto očkování spadá do podobného věkového období. Na straně druhé toto opatření vede k určitému kompromisnímu termínu, kterým je věk od 10. do 11. roku. Riziko pertuse se však zvyšuje již o rok až dva dříve. Toto opatření má i vliv na přeočkování proti tetanu. Tetanus je velmi imunogenní vakcína a je zbytečné přeočkovávat v kratších intervalech pro riziko vedlejších reakcí. Proto je následné přeočkování proti tetanu odsunuto až do dospělosti v souladu s doporučenými odstupy 10–15 let od poslední dávky. Vyhláška dále řeší doočkování proti polio a doplnila indikace pro hrazené očkování proti pneumokokům konjugovanou vakcínou o očkování nedonošenců s porodní hmotností do 1 500 g. Hlavním vítězstvím celého dokumentu je zrušení revakcinace BCG vakcínou, za což patří dík mnoha angažovaným osobám a velmi vstřícnému postoji Ministerstva zdravotnictví, které se postavilo proti neuvěřitelně agresivnímu lobbingu některých ftizeologů a pneumologů. Bohužel je zcela zřejmé, že odborné důvody hrály pouze zástupnou roli. Strašidlo tuberkulózy obcházející Českou republiku je používáno k umělé snaze udržet kalmetizační stanice. Protiprávně je lobbováno na porodnicích, aby matky odložily základní očkování, a tím se opět zdůvodnila existence těchto stanic. A dokonce byla tato záležitost naprosto scestně bez objektivních informací zneužita v politickém boji v Parlamentu při úspěšném vyslovení nedůvěry vládě. Pevně věřím, že naprostá většina našich čtenářů má v tomto ohledu jasno a bude šířit osvětu mezi neodborníky, abychom tyto panické a poplašné zprávy eliminovali.

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

I Vy můžete ovlivnit spokojený život dívek a mladých žen! Očkejte vakcínou SILGARD!®



Vakcína SILGARD® = prevence:

**CERVIKÁLNÍ
KARCINOM***

**GENITÁLNÍ
BRADAVICE ***

**CERVIKÁLNÍ
DYSPLAZIE***

**VULVÁLNÍ
DYSPLAZIE***

**VAGINÁLNÍ
DYSPLAZIE***

* v příčinné souvislosti s HPV typy 6, 11, 16 a 18

Zkrácené informace o léčivém přípravku:

Silgard® injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 6, 11, 16, 18] (rekombinantní, adsorbovaná) (Papillomaviri humani typus 6, 11, 16, 18 proteinum L1)

Indikace: prevence premaligních genitálních lézí (cervikálních, vulválních a vaginálních), cervikálního karcinomu a bradavic zevního genitálu (condyloma accuminata) v příčinné souvislosti s lidským papilomavirem (HPV) typů 6, 11, 16 a 18. Indikace je založena na prokázané účinnosti u dospělých žen ve věku 16 až 26 let a na prokázané imunogenitě u 9- až 15-letých dětí a dospívajících. *) **Kontraindikace:** přecitlivělost ke všem komponentám vakcíny, závažné akutní horečnaté onemocnění. **Dávkování:** základní očkování – 3 samostatné 0,5ml dávky podané dle následujícího schématu: 0, 2, 6 měsíců. Všechny dávky musí být podány intramuskulárně během jednoletého období. **Upozornění:** pro případ vzácných anafylaktických reakcí musí být k dispozici odpovídající léčebná opatření. Vakcína není určena k léčbě, nenahrazuje rutinní cervikální screening. Jedinci se sníženou imunitní reakcí nemusí na vakcínu zareagovat. Podávat opatrně jedincům s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace. **Interakce:** při současném podání s vakcínou proti hepatitidě typu B (rekombinantní) nedošlo ke klinicky významným změnám v imunitních odpovědích na obě vakcíny. Použití hormonální antikoncepce neovlivnilo imunitní odpověď. **Těhotenství a kojení:** očkování odložit až na dobu po ukončení těhotenství. Může být podávána kojícím ženám. **Nežádoucí účinky:** velmi často erytém, bolest a otok v místě injekce, pyrexie, často zhmožděnina, podlitina a pruritus v místě injekce, vzácně kopřivka, velmi vzácně bronchospasmus. Po uvedení na trh: Protože tyto účinky byly hlášeny spontánně, není možné spolehlivě odhadnout jejich četnost. Lymfadenopatie, nauzea, zvracení, reakce přecitlivělosti včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí, syndrom Guillain-Barrého, závrať, bolest hlavy, synkopa. **Léková forma:** injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. **Uchovávání:** v chladničce (2 °C–8 °C), ve vnější krabičce, chránit před mrazem. **Velikost balení:** 0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce se dvěma jehlami – balení po 1 kusu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie **Registrační číslo:** EU/1/06/358/003-021 **Poslední revize textu SPC:** 2. 9. 2008 *) Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Dříve, než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplným souhrnem údajů o přípravku.



SILGARD®

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



© Registrovaná ochranná známka Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.
© Copyright Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2009. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme Idea, Inc., org.sl.*, Křenova 5, 162 00 Praha 6, tel.: 233 010 111, www.msdi.cz
* Affiliate of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

EDITORIAL 47**PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEW)**

RSV infekce v dětském věku. Klinický průběh, možnosti léčby a imunoprophylaxe
 RSV infection in childhood. Course of the disease, treatment modalities and immunoprophylaxis
MUDr. Martin Čihař 50

Vakcína nové generace proti variole ACAM2000™, vyráběná a licencovaná v USA
 New generation vaccine ACAM2000™ against smallpox, produced and licensed in USA
prof. MUDr. Miroslav Špliňo, DrSc., prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D., doc. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D. 56

Strategie očkování proti vzteklině v humánní medicíně
 Strategy of vaccination against rabies in human medicine
MUDr. Petr Kůmpel, doc. MUDr. Jiří Beneš, CSc. 68

**POKYNY PRO AUTORY (INSTRUCTIONS FOR AUTHORS)** 62**AKTUALITY (CURRENT NEWS)**

Epidemický výskyt Ebola Reston viru na farmách prasat (Filipíny)
 Epidemic outbreak of Ebola Reston in pigs in the Philippines
prof. MUDr. Miroslav Špliňo, DrSc. 75

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

Očkování v ČR ročně zachrání až 500 lidských životů
 Annually vaccination in the Czech Republic saves 500 lives
MUDr. Alena Šteflová, Ph.D. 76

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

Estonské imunizační schéma
 Estonian Immunization Schedule 77

**PORADNA (IMMUNIZATION COUNSELLING)**

MUDr. Pavel Kosina 78

RSV infekce v dětském věku. Klinický průběh, možnosti léčby a imunoprophylaxe

RSV infection in childhood. Course of the disease, treatment modalities and immunoprophylaxis

MUDr. Martin Čihař

Neonatologické oddělení, Fakultní nemocnice Na Bulovce, Praha

Souhrn:

Respirační syncytiální virus (RSV) je nejčastější příčinou infekcí dolních dýchacích cest u dětí do 3 let věku. Předčasně narozené děti, děti s chronickým plicním onemocněním, děti s vrozenými srdečními vadami a děti s poruchami imunity mají zvýšené riziko těžkého průběhu RSV infekce. Závažný je nejen akutní průběh onemocnění, ale i dlouhodobá morbidita. Léčba je většinou pouze podpůrná a postupy jsou často kontroverzní. Optimální řešení v současné době nabízí imunoprophylaxe přípravkem Synagis. Česká neonatologická společnost (ČNeoS) stanovila v roce 2000 indikační kritéria pro imunoprophylaxi a vydala metodický pokyn, kterým je zajištěna regulace preskripce a sjednocen postup při indikování pacientů.

Klíčová slova: respirační syncytiální virus (RSV), nezralost, léčba, profylaxe

Summary:

Respiratory syncytial virus (RSV) is the most frequent reason of lower respiratory tract infection in infants. Prematurely born infants with or without bronchopulmonary dysplasia, children with congenital heart disease, immunosuppression or another underlying respiratory condition are facing an increased risk of developing severe RSV infection. Not only the acute phase is serious, but occurrence of long morbidity is also high. RSV treatment modalities are mainly supportive and often controversial. Immunoprophylaxis with Synagis is currently the optimal approach. In the year 2000, the Czech Society of Neonatology defined the indication criteria for immunoprophylaxis and issued a methodological regulation. This regulation ensures the limitation in prescribing the medication and unifies the approach of indicating the patients to immunoprophylaxis

Key words: respiratory syncytial virus (RSV), prematurity, treatment, prophylaxis

Vakcinologie 2009;3:50-5.

Úvod

Respirační syncytiální virus (RSV) způsobuje infekce dýchacích cest. V dětském věku je nejdůležitější příčinou bronchiolitid a bronchopneumonií.

RSV je středně velký RNA virus (120–300 nm), který byl poprvé popsán v roce 1956 Morrisem jako příčina infekce dolních dýchacích cest u opic. Virus patří do čeledi *Paramyxoviridae* a množí se v cytoplazmě napadených buněk.

Na povrchu viru detekujeme dva hlavní antigeny – glykoproteiny G a F. Rozeznáváme 2 skupiny RSV, které se liší pouze v antigenu G. Antigen F (fúzní) je společný. Tento glykoprotein umožňuje průnik viru do buňky, způsobuje fúzi buněčných membrán (tvorbu syncytia) a vyvolává protilátkovou odpověď. Protilátky proti F antigenu ochraňují tedy proti oběma skupinám RSV (1, 2).

Epidemiologie

Infekce RSV má typicky sezonní charakter (podobně jako lidský metapneumovirus HMPV) na rozdíl od ostatních virů způsobujících bronchiolitidu (adenovírů, rhinovírů, parainfluenzy a influenzy). RSV sezona začíná každoročně koncem října a končí většinou v dubnu. Aktivita RSV typicky kulminuje v zimních měsících. Jednotlivé sezony se liší jak délkou, tak v počtu a v závažnosti jednotlivých onemocnění (3, 4).

Do 2 let věku onemocní prakticky všechny děti (68,8 % v 1. roce, 82,6 % do 2 let). Maximum výskytu je mezi 2. až 5. měsícem věku. Po proděláním onemocnění nevzniká dlouhodobá imunita (maximálně 2–3 měsíce). Závažnější formy se vyskytují u chlapců (1,5:1).

Přibližně 40 % všech primárních RSV infekcí vede k zánětu dolních dýchacích cest. Mortalita se udává u rizikových skupin

4 %. Za nejvíce rizikové jsou považovány předčasně narozené děti, děti s chronickým plicním onemocněním, děti s vrozenými srdečními vadami a děti s poruchami imunity. Jen v USA je RSV důvodem 100 000 hospitalizací a 4 000 úmrtí ročně. Dle údajů WHO zemře na světě každoročně 12 milionů dětí na infekci dolních dýchacích cest. Jedna třetina těchto úmrtí je v důsledku RSV infekce (v pořadí dalším nejčastějším patogenem je *Haemophilus influenzae*).

RSV je příčinou 75 % bronchiolitid a 40 % pneumonií ve věku do 3 let. Závažnost onemocnění s věkem klesá (5, 6).

Rizikové faktory pro závažný průběh RSV

Rizikovými faktory se zabývá mnoho studií, které se ve svých závěrech shodují (7, 8, 9, 10, 11). Nejdůležitějšími faktory jsou: **1. Nezralost.** Samotná prematurita je nejzávažnějším rizikovým faktorem.

Rychlost plicní maturace je nejvyšší ve třetím trimestru těhotenství. Sakulární charakter se mění na alveolární, roste počet bronchiolů, intersticiu se ztenčuje, cévy prorůstají do okolí alveolů, je produkován surfaktant. Tyto změny vedou k rychlému zvyšování plicního objemu. Narození dítěte před 36. týdnem těhotenství vede ke zpomalení procesu vyhrávaní plic a je spojeno s nižší funkční reziduální kapacitou, redukcí compliance a zhoršenou výměnou plynů. Dítě může být klinicky bez potíží. Nicméně tyto děti narozené v sakulárním období vývoje plic vykazují vysoké riziko závažného průběhu RSV bronchiolitidy. Nejdůležitější roli hraje obstrukce úzkých dýchacích cest nekrotickým epitelem, hlenem a edémem submukózy. Všechna tato rizika jsou ještě potencována u dětí s bronchopulmonální dysplazií (BPD). RSV infekce je nejčastější příčinou rehospitalizace (9–13 %) u dětí s BPD. V případě hospitalizace vyžadují tyto děti v 28–34 % pobyt na jednotce intenzivní péče a 7–22 % dětí je ventilováno. U nezralých novorozenců je rovněž přerušena transfer mateřských protilátek přes placentu. Fetální imunitní systém není plně vyvinut a není schopen adekvátní reakce při kontaktu s antigenem, což je v případě RSV infekce umocněno faktem, že hlavní povrchové antigeny G a F mají glykoproteinový charakter.

2. Vrozené srdeční vady. Děti s vrozenými srdečními vadami mají vysoké riziko závažné RSV morbidity a mortality. Jedná se o pacienty vyžadující farmakoterapii pro srdeční selhávání, děti s cyanotickými vadami a děti s plicní hypertenzí. Studie uvádějí až 37% mortalitu na RSV bronchiolitidu u kojenců s vrozenou srdeční vadou ve srovnání s 1,5% u dětí bez této zátěže (33).

3. Ostatní plicní onemocnění. Zvýšené riziko je popisováno u následující nehomogenní skupiny plicních onemocnění: cystická fibróza, plicní malformace, rekurentní aspirace, tracheozofageální přístěl, neurologická onemocnění spojená se sníženou schopností očistit dýchacích cest.

4. Oslabená imunita. Rizikové jsou těžké kombinované imunodeficity, děti po transplantaci kostní dřeně, HIV pozitivní pacienti.

5. Faktory prostředí. Pasivní kouření, sourozenci ve školním věku, chudoba atd.

Klinický obraz

Klinicky se RSV infekce projeví jako pharyngitis, laryngitis, bronchitis, bronchiolitis nebo bronchopneumonie. U 40 % primárně infikovaných dojde k postižení dolních dýchacích cest.

Inkubační doba je 4 až 5 dnů. Prvními příznaky jsou rýma a zánět nosohltanu. Kašel se objevuje po 2 až 3 dnech. Teplota není výrazná. Zhoršení stavu se projeví dušností, tachypnoí, zatahováním, tachykardií. Při závažné bronchiolitidě je hrudník v inspiračním postavení, je prodloužené expirium a bývají přítomny expirační pískoty. Rentgenový nálezní bývá chudý. RTG vyšetření je u bronchiolitid v 10 % normální, v 50 % je přítomen air trapping. Ve zbývajících případech je patrná peribronchitida, intersticiální změny nebo atelektázy. Vyšetření krevních plynů často vykazuje významné odchylky od jejich normálních hodnot. Onemocnění trvá 7 až 21 dní. Průměrná doba hospitalizace je 4 až 7 dní (1, 2).

Indikace hospitalizace nejsou definovány. Obecně se uvádí, že dítě by mělo být hospitalizováno v případě závažného respiračního distressu (apnoe, cyanóza, tachypnoe > 60/min., saturace bez oxygenoterapie ≤ 92 %). Dále je nutno hospitalizovat každé dítě mladší šesti týdnů vzhledem k velkému riziku centrální apnoe. Přihlížíme rovněž k ostatní morbiditě. Hospitalizujeme děti primárně nezralé, děti s bronchopulmonální dysplazií, vrozenými srdečními vadami nebo děti pocházející ze špatných socioekonomických podmínek.

Respirační selhání přichází v souvislosti s obstrukcí dýchacích cest (bronchiolitis) nebo v důsledku těžkých restriktivních parenchymatózních změn (pneumonie).

V patologicko-anatomickém obraze nacházíme virem indukovanou nekrózu respiračního epitelu, hypersekreci hlenu a edém submukózy s následnou hyperinflací či kolapsem distální plicní tkáně.

Brochiolitida je akutním zánětem dýchacích cest, který rovněž zasahuje Eustachovu trubici a střední ucho. Obecně se předpokládá, že tato komplikace (především u kojenců) často není diagnostikována.

Dlouhodobá morbidita

Závažná však není jen časná morbidita a mortalita. Opakovaně byl prokázán jednoznačný vztah mezi RSV bronchiolitidou a zvýšenou reaktivitou dýchacích cest (Reactive Airway Disease – RAD) v pozdějším věku (12, 13). Nejvýznamnější je studie Sigurse z roku 2000, kde ve věku 7 let byl dokumentován rekurentní wheezing („pískání“) u 38 % dětí z RSV skupiny, zatímco v kontrolní skupině byl výskyt pouze 2% (14). Rekurentní wheezing je ve studiích obecně definován jako tři nebo více atak pískání v posledních 12 měsících života. Jediným signifikantním faktorem v této studii byla RSV bronchiolitida v anamnéze. Roli nehrály genetické faktory, atopie ani pohlaví.

Další studie uvádějí 10x častější nutnost bronchodilatační terapie ve věku 10 let u dětí, které byly v kojeneckém věku hospitalizovány pro bronchiolitidu. Jiný zdroj uvádí, že tyto děti mají v šesti letech ve 40–50 % astma. Je tedy evidentní, že závažná RSV bronchiolitida v kojeneckém věku je příčinou zvýšené nemocnosti v dětství.

Mechanismus vztahu mezi RSV bronchiolitidou a RAD není dosud jednoznačně objasněn. Existuje několik teorií vztahu RSV–RAD. Nejčastěji se uvádí patologická interakce neurálního a imunitního mechanismu. Pozornost je zaměřena především na non-adrenergní non-cholinergní systém (NANC), který hraje významnou roli v modulaci lokálního zánětu (15, 37).

Diagnostika

K diagnostice se nejčastěji užívá testů k rychlé detekci antigenu (přímá imuno-fluorescence a enzymová immunoassay). Testy využívající monoklonálních protilátek vykazují senzitivitu i specifitu nad 85 %. Provedení je jednoduché a výsledky jsou prakticky ihned k dispozici. Rovněž je možno provádět přímou kultivaci viru. Testy založené na polymerázové řetězové reakci (PCR) nejsou komerčně dostupné.

Sérologické vyšetření rovněž nepomáhá, jeho senzitivita je u kojenců velmi nízká.

Léčba

V současnosti neexistuje kauzální terapie. Účinnost virostatika ribavirinu (analog guanosinu) byla zpochybněna

(16). Aplikace ribavirinu je technicky obtížná. Lék má mutagenní účinky, a navíc není registrován. Naděje jsou vkládány do antivirových léků, které mají zasáhnout RSV na úrovni genů (NS1, P, N nebo L).

Léčba je tedy symptomatická a podpůrná. U těžších forem je nutné zajistit dostatečný přívod tekutin, preventivně aplikovat antibiotika (vysoké riziko superinfekce) a pečovat o dýchací cesty. Fyzioterapie je efektivní u dětí s vysokou sekrecí z dýchacích cest.

Názory na podávání kortikoidů a bronchodilancí jsou v literatuře značně rozdílné. Beta-adrenergní látky nejsou běžně indikovány při klinických známkách bronchiální obstrukce (17). Jejich účinek je malý vzhledem k faktu, že příčina obstrukce je mechanická. Někteří autoři doporučují terapeutický pokus. V případě klinického zlepšení léčbu doporučují. Léčba kortikosteroidy není indikována, neboť není efektivní (18, 19).

Imunoglobuliny, ani specifické, nejsou v léčbě účinné, neboť virus má schopnost přestupovat přímo z buňky do buňky, aniž by mohl být neutralizován protilátkou (20).

Pokud dojde k respiračnímu selhání, je indikována řízená ventilace. Neexistuje univerzální doporučení, jaký ventilační režim použít. U malých dětí je při této infekci zvýšené riziko barotraumat. Je tedy nutno minimalizovat interferenci s ventilátorem (většinou je indikována razantní sedace). Vysokofrekvenční oscilační ventilace (HFOV) se většinou nedoporučuje vzhledem ke zvýšenému riziku air-trappingu.

U nejmladších dětí jsou nejtěžší formy infekcí někdy spojeny s plicní hypertenzí. V této situaci je indikována inhalace oxidu dusnatého (21).

Pokud nejzávažnější případy respirační insuficience nejsou zvládnutelné ventilační podporou, potom je indikována extrakorporální membránová oxygenace (ECMO). Publikováno je až 96% přežití (22).

Riziko nozokomiální infekce

RSV je častou příčinou nozokomiálních infekcí na novorozeneckých jednotkách a na kojeneckých odděleních (23, 24).

Virus přežívá na kontaminovaných předmětech 7 hodin, na kůži 30 minut. U kontaktů je riziko infekce až 45%. Při zavedení protiepidemických opatření, především zpřísněním hygienického režimu,

riziko klesá na 25 %. Imunoprofylaxí kontaktů v kombinaci s protiepidemickými opatřeními snížíme riziko nozokomiálního šíření pod 5 %.

Standardní protiepidemická opatření jsou nejdůležitější. Zahrnují mytí rukou, izolaci pacientů, vyčlenění personálu, užívání rukavic a dezinfekci. Důležitá je redukce návštěv. Virus je dobře citlivý i na saponáty. Imunoprofylaxe kontaktů přípravkem Synagis se běžně používá. Chybí však kontrolované studie, které by podporovaly tento postup.

V českých podmínkách postupujeme tak, že pokud se na oddělení, které pečuje o nezralé novorozence, prokáže RSV infekce, potom aplikujeme pacientům, kteří byli ošetřováni na stejném boxu jako nemocný, jednu dávku Synagisu. Využíváme rezervy – neboť Synagis není v této indikaci hrazený. V období od roku 2000 byl v České republice Synagis použit k prevenci rozšíření nozokomiální RSV infekce ve třech perinatologických centrech.

Očkování

Dosud nebyla vyvinuta očkovací látka. Vakcína musí být aplikována novorozenci, který má nezralý imunitní systém s velmi nízkou odpovědí na glykoproteiny. Kromě toho imunogenita RSV je velmi nízká.

Varováním je tragédie, která se udála v šedesátých letech v USA. Děti byly očkovány formalinem inaktivovanou vakcínou. Ve druhé sezoně po očkování měly tyto děti 4x vyšší mortalitu na RSV. Tento jev nebyl spolehlivě vysvětlen.

V současné době není naděje, že by byla vakcína k dispozici do 10 let. Probíhá vývoj řady očkovacích látek, z nichž jako nejnadějnější se jeví vakcína na bázi purifikovaného bílkovinného antigenu. Naděje jsou rovněž vkládány do možnosti vývoje atenuovaného kmene zásahem do klíčového elementu RSV genomu (delece NS1).

Imunoprofylaxe

Vzhledem k absenci kauzálních léčebných metod (a očkování) je prevence jediným, a v současné době i nejúčinnějším prostředkem v boji s RSV infekcí. Prevencí je myšlena především imunoprofylaxe rizikových skupin.

Běžné imunoglobuliny jsou neúčinné vzhledem k nízkému titru protilátek.

V prevenci infekcí byl podáván hyperimunní globulin RespiGam (firmy Medimmune), který se u indikovaných skupin podával v devadesátých letech v USA. Preparát byl účinný. U dětí, kterým byl aplikován, došlo ke snížení rizika hospitalizace o 59 %. Preparát měl však řadu nevýhod. Musel být aplikován v dávce 15 ml/kg v intravenózní infuzi trvající 6 hodin. Infuze byla nutná každý měsíc. Bylo zde i riziko přenosu infekcí krevním derivátem. Imunoprofylaxe navíc interferovala s ostatním očkováním. Od podávání tohoto preparátu bylo postupně upuštěno (25, 26).

Nejnovějším imunoglobulinem, který je velmi účinný, je přípravek Synagis (generický název palivizumab). Synagis je specifická humanizovaná monoklonální protilátka proti RSV. Synagis se používá v USA od roku 1998, v zemích Evropské unie od roku 1999 a v České republice od roku 2000.

Synagis

Cílem této protilátky je neutralizace RS viru vazbou na povrchový antigen F. Synagis se vyrábí rekombinantní technologií (27, 28). Jedná se o imunoglobulin třídy G, který se tedy skládá z 2 těžkých a 2 lehkých řetězců. Koncové segmenty těchto řetězců (takzvané CDR segmenty) jsou zodpovědné za vazbu antigenu.

Proces výroby je následující: Myši jsou infikovány RSV. Je jim vyjmuta slezina a jsou izolovány B lymfocyty. Tyto lymfocyty produkují myší monoklonální protilátku proti RSV. Tyto B buňky jsou sloučeny s myšími myelomovými buňkami, které jsou schopné množení v tkáňových kulturách. Vzniká tedy hybridní buňka, která je schopná množení a produkuje myší monoklonální protilátku. Následuje složitý proces humanizace, kdy jsou CDR segmenty transplantovány na lidský imunoglobulin G. Výsledný produkt je tedy z 95 % lidský (humanizovaný), pouze vazebná část (CDR) je myší.

Dávkování bylo doporučeno tak, aby hladina palivizumabu neklesla pod 40 mg/ml, což je hladina, která in vitro vede k redukci replikace RSV o 99 % (18). Synagis se podává intramuskulárně v dávce 15 mg/kg (100 mg je v 1 ml) každý měsíc. Doporučeno je 5 dávek v průběhu sezony. Synagis je vysoce účinnou prevencí, nemá však terapeutický efekt v případě rozvinuté RSV infekce.

K ověření účinnosti a bezpečnosti bylo provedeno mnoho studií, z nichž nejvýznamnější je pilotní studie IMPact RSV Study (29) z let 1996–1997. Do této studie bylo zařazeno 139 center z USA, Kanady a Velké Británie. Zařazeno bylo 1 502 rizikových dětí. Zásadním výsledkem byla redukce nutnosti hospitalizovat rizikové děti z 10 % na 4,8 % (pozdější studie prokázaly ještě vyšší účinnost – REACH program 1,5 %, Outcomes Study 2,3 % /30/, Expanded Access Program 1,2–3,7 % /31/). Dále byla prokázána kratší doba hospitalizace, kratší doba oxygenoterapie a počet dětí vyžadujících ventilační podporu byl nižší. Nebyl zaznamenán zvýšený výskyt nežádoucích účinků ve srovnání s placebem. Rovněž imunogenita preparátu nebyla prokázána. Od roku 1999 bylo publikováno velké množství studií, které potvrdily účinnost a bezpečnost preparátu (32, 33, 36).

Na základě provedených studií bylo vypracováno doporučení American Academy of Pediatrics (AAP) (34). K podávání palivizumabu jsou indikovány především následující skupiny pacientů (zjednodušeně):

1. Děti s BPD do věku 24 měsíců, pokud ještě vyžadují léčbu (steroidy, diuretika atd.).
2. Děti narozené před 32. týdnem do věku 6 měsíců.
3. Děti narozené před 28. týdnem do 12 měsíců věku (v době začátku RSV sezony).

Publikována byla rovněž indikační kritéria pro evropské země, která jsou prakticky totožná (35).

V roce 2003 získal Synagis v USA licenci pro hemodynamicky významné vrožené srdeční vady (36). Klíčovou byla studie Feltesse (33). Jednalo se o randomizovanou, dvojité zaslepenou, placebem kontrolovanou studii, do které bylo zařazeno 1 287 dětí. Výsledky ukázaly 45% relativní snížení hospitalizace z důvodu RSV, 56% snížení celkového počtu dní RSV hospitalizace a 73% snížení počtu dní hospitalizace s nutnou oxygenoterapií. Palivizumab se ukázal i v této skupině dětí jako vysoce účinný, bezpečný a dobře tolerovaný lék.

Ve stadiu klinických zkoušek je nová generace specifické humanizované monoklonální protilátky proti RSV. Přípravek má generický název motavizumab (Numax®). Studie prokázala o 26 % méně RSV hospitalizací u dětí (1,4 % versus

1,9 %), kde byl aplikován motavizumab v porovnání s palivizumabem. Zároveň byla prokázána o 50 % nižší četnost návštěv u lékaře v souvislosti s RSV infekcí. Numax má stejnou farmakokinetiku jako Synagis a jeho bezpečnost je rovněž shodná. Numax se navíc jeví, na rozdíl od Synagisu, velmi účinný i v prevenci infekcí horních dýchacích cest způsobených RS virem.

Imunoprolaxe RSV v České republice

Palivizumab (přípravek Synagis®) získal licenci v USA (Food and drug administration – FDA) v roce 1998 a v Evropě se užívá od roku 1999 (European Medicines Evaluation Agency). V České republice byl Synagis registrován v roce 2000.

Nežádoucí účinky jsou vzácné. Frekvence anafylaxe se uvádí < 1 na 100 000 pacientů. Mírná lokální reakce či zvýšená teplota je popisována < 1 na 1 000 aplikací.

Na základě diskuze ve výboru České neonatologické společnosti (ČNeoS) byl vytvořen metodický pokyn, který byl posléze akceptován Všeobecnou zdravotní pojišťovnou. Bylo třeba definovat specifická česká indikační kritéria s přihlédnutím k ekonomickým možnostem. Tímto metodickým pokynem je zajištěna regulace preskripce přípravku (10% ve srovnání s doporučením AAP), jednotnost postupu imunoprolaxe a další sledování pacientů.

V sezoně 2000/2001 byl v České republice zahájen program imunoprolaxe, do kterého byly zařazeny těžce nezralé děti s nejzávažnějšími formami BPD (bronchopulmonální dysplazie).

Indikace jsou ČNeoS stanoveny takto:

1. Novorozenci narození ve 28. gestačním týdnu a dříve, u kterých byla diagnostikována BPD.
 2. Novorozenci narození i ve vyšším gestačním věku, u kterých byla rentgenologicky potvrzena emfyzematózně-bulózní forma BPD.
 3. Pro všechny tyto pacienty platí věkový limit 1 rok nebo 12 měsíců od propuštění z perinatologického centra.
 4. Do 2 let věku jsou indikovány děti s BPD, které vyžadují léčbu BPD (oxygenoterapii, bronchodilatační terapii, kortikoidy, diuretika) ještě 6 měsíců před začátkem RSV sezony.
- Koordináčním pracovištěm je určeno Neonatologické oddělení FN Na Bulovce

(prim. MUDr. Martin Čihař).

V současné době probíhají jednání, která by měla umožnit, aby v RSV sezoně 2009/2010 mohl být Synagis podán i dětem s kardiologickými indikacemi.

Dávkovací schéma:

Každý indikovaný pacient dostane 5 intramuskulárních injekcí v měsíčních intervalech. Jednotlivá dávka je 15 mg/kg. V případě, že je pacient indikován až v průběhu RSV sezony, je počet dávek příslušně redukován tak, aby imunoprolaxe byla ukončena nejpozději do konce dubna. Imunoprolaxe neinterferuje s jiným očkováním. Očkovat jinými očkovacími látkami je možno nezávisle na podání palivizumabu. Synagis je možno podat i nemocnému dítěti.

Přípravek Synagis® je na základě specifického úhradového dodatku hrazen zdravotnickým zařízením mimo lékový paušál.

Perinatologická centra indikují každoročně do 15. října své pacienty. Odešlou vyplněné speciální formuláře na adresu koordináčního pracoviště. Koordináční pracoviště garantuje správnost indikace. Indikační formulář potvrzený koordináčním centrem je nezbytným podkladem pro úhradu léku. Vlastní imunoprolaxe by měla být zahájena nejpozději ve 2. polovině listopadu. Aplikace první dávky proběhne v perinatologickém centru. Zbývající dávky je možno delegovat na praktického lékaře pro děti a dorost. Rodiče i lékaři jsou informováni, že v případě hospitalizace dítěte z důvodu infekce dýchacích cest je nutno v příslušné nemocnici provést pokus o stanovení etiologického agens.

Literatura

1. Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *The Lancet*. 1999;354:847–52.
2. Collins PL, McIntosh K, Channock RM. *Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 1313–51.
3. Semple MG, Cowell A, Dove W. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis*. 2005;191:382–6.
4. Doering G, Gusenleitner W, Belohradsky B. The risk of respiratory syncytial virus-related hospitalisations in preterm infants of 29 to 35 weeks gestational age. *Pediatr Infect Dis*. 2006;J 25:1188–90.
5. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J, IRIS Study Group; Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalisation in premature infants born

- at a gestational age of 33–35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:815–20.
6. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Law BJ. Infection Respiratoria Infantil por Virus Respiratorio, Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada Study; Identifying risk factors for severe respiratory syncytial virus among infants born after 33 through 35 completed weeks of gestation: different methodologies yield consistent findings. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23 Suppl 11:S193–201.
 7. Horn SD, Smout RJ. Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes. *J Pediatr.* 2003;143:S133–41.
 8. Aujard Y, Faroux B. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection in infants. *Respir Med.* 2002;96 Suppl B:S9–14.
 9. Broughton S, Bhat R, Roberts A. Diminished lung function, RSV infection and respiratory morbidity in prematurely born infants. *Arch Dis Child.* 2006;91:26–30.
 10. Henderson K, Hilliard T, Sherriff A. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16:386–92.
 11. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:137–41.
 12. Bont L, Steijn M, van Aalderen W. Impact of wheezing after respiratory syncytial virus infection on health-related quality of life. *Pediatr Infect Dis.* 2004;J 23:414–7.
 13. Moler FW, Sreihart CM, Ohmit SE. Effectiveness of ribavirin in otherwise well infants with respiratory syncytial virus-associated respiratory failure. *J Pediatr.* 1996;128:422–8.
 14. Dobson JV, Stephens-Groff SM, McMahon SR. The use of albuterol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatrics.* 1998;101:361–8.
 15. De Boeck K, Van de Aa N, Van Lierde S. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: a double-blind dexamethasone efficacy study. *J Pediatr.* 1997;131:919–21.
 16. Roosevelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1996;348:292–5.
 17. Hemming VG, Rodriguez W, Kim HW. Intravenous immunoglobulin treatment of respiratory syncytial virus infections in infants and young children. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;31:1882–6.
 18. Patel NR, Hammer J, Nichani S. Effect of inhaled nitric oxide on respiratory mechanics in ventilated infants with RSV bronchiolitis. *Intensive Care Med.* 1999;25:81–7.
 19. Khan JY, Kerr SJ, Tometzki A. Role of ECMO in treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis: a collaborative report. *Arch Dis Child.* 1995;73: 91–4.
 20. Simon A, Khurana K, Wilkesmann A. Nosocomial respiratory syncytial virus infection: impact of prospective surveillance and targeted infection control. *Int J Hyg Environ Health.* 2006;209:317–24.
 21. Isaacs D, Dickson H, O'Callaghan C. Handwashing and cohorting in prevention of hospital acquired infections with respiratory syncytial virus. *Arch Dis Child.* 1991; 66:227–31.
 22. Simoes AE, Sondheimer HM, Top FH. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. The Cardiac Study Group. *J Pediatr.* 1998;133:492–9.
 23. PREVENT Study Group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics.* 1997;135: 546–8.
 24. Top F. Clinical Overview of a Novel High-Tech, Monoclonal RSV Antibody. A Symposium on Novel Approaches in Prophylaxis of RSV; 1998 Oct 15; Paris, France.
 25. Johnson S, Oliver C, Prince GA. Development of humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis.* 1997;176:1215–24.
 26. The IMPACT Study Group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus monoclonal antibody prophylaxis. *Pediatrics.* 1998;102:531–7.
 27. Palivizumab Outcomes Registry Study Group. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000–2001: results from the Palivizumab Outcomes registry. *Pediatr Pulmonol.* 2003;35:484–9.
 28. Groothuis J, Northern Hemisphere Expanded Access Study Group. Safety and tolerance of palivizumab administration in a large northern hemisphere trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:628–30.
 29. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J, IRIS Study Group. Effectiveness of palivizumab prophylaxis in decreasing syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:823–7.
 30. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner C, Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalisation due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr.* 2003;143:532–40.
 31. American Academy of Pediatrics. Prevention of respiratory syncytial virus infection: Indications for the use of Palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. *Pediatrics.* 1998;102:1211–6.
 32. Carbonell X, Guiffre L, Kimpen J, Adam D. Guidelines for the use of Synagis (Palivizumab), a humanized monoclonal antibody, for the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) disease in high-risk infants: a consensus opinion. *Infections in Medicine.* 1999;16 Suppl G:29–33.
 33. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn for the American Academy of Pediatrics. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics.* 2003;112:1442–6.
 34. Simoes E, Groothuis J, Carbonell-Estrany X. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatrics.* 2007;151:34–42.

prim. MUDr. Martin Čihař
 Neonatologické oddělení
 FN Na Bulovce
 Budínova 2
 180 00 Praha 8
 e-mail: ciharmar@seznam.cz
 www.novorozencibulovka.cz

RSV infekce v dětském věku**Původce:**

Respirační syncytiální virus (RSV). RNA virus z čeledi *Paramyxoviridae*.

Inkubační doba:

Obvykle 4 až 5 dnů.

Charakteristika:

RSV způsobuje infekce dýchacích cest. V dětském věku je nejdůležitější příčinou bronchiolitid a bronchopneumonií. Předčasně narozené děti, děti s chronickým plicním onemocněním, děti s vrozenými srdečními vadami a děti s poruchami imunity mají zvýšené riziko těžkého průběhu RSV infekce. Závažný je nejen akutní průběh onemocnění, ale i dlouhodobá morbidita (možnost rozvoje zvýšené bronchiální reaktivity – až bronchiálního astmatu). Kauzální terapie neexistuje.

Epidemiologie:

Infekce RSV má typicky sezonní charakter. RSV sezona začíná každoročně koncem října a končí většinou v dubnu. Aktivita RSV typicky kulminuje v zimních měsících. Jednotlivé sezony se liší jak délkou, tak v počtu a v závažnosti jednotlivých onemocnění.

Do 2 let věku onemocní prakticky všechny děti. Maximum výskytu je mezi 2. až 5. měsícem věku. Po prodělání onemocnění nevzniká dlouhodobá imunita (maximálně 2–3 měsíce). Přibližně 40 % všech primárních RSV infekcí vede k zánětu dolních dýchacích cest. RSV je příčinou 75 % bronchiolitid a 40 % pneumonií ve věku do 3 let. Závažnost onemocnění s věkem klesá.

Imunoprophylaxe:

Synagis (Abbott).

Složení:

Specifická humanizovaná monoklonální protilátka.

Indikační kritéria pro Českou republiku:

1. Novorozenci narození ve 28. gestačním týdnu a dříve, u kterých byla diagnostikována BPD.
2. Novorozenci narození i ve vyšším gestačním věku, u kterých byla rentgenologicky potvrzena emfyzematózně-bulózní forma BPD.
3. Pro všechny tyto pacienty platí věkový limit 1 rok nebo 12 měsíců od propuštění z perinatologického centra.
4. Do 2 let věku jsou indikovány děti s BPD, které vyžadují léčbu BPD (oxygenoterapii, bronchodilatační terapii, kortikoidy, diuretika) ještě 6 měsíců před začátkem RSV sezony.

K preskripci Synagisu jsou autorizována pouze perinatologická centra. Správnost indikace musí být schválena Koordinačním pracovištěm pro imunoprophylaxi RSV (Neonatologické oddělení FN Na Bulovce).

Synagis je vysoce účinnou prevencí, nemá však terapeutický efekt v případě rozvinuté RSV infekce.

Dávkování:

Synagis se podává intramuskulárně v dávce 15 mg/kg (100 mg v 1 ml) každý měsíc. Doporučeno je 5 dávek v průběhu sezony. Imunoprophylaxe neinterferuje s žádným očkováním.

Kontraindikace:

Přecitlivělost na složky přípravku.

Nežádoucí účinky:

Horečka, reakce v místě vpichu – vždy méně než 2%, zřídka průjem, zvracení, vyrážka.

Uchovávání a doba použitelnosti:

Prášek pro přípravu injekčního roztoku (lyofilizát) se uchovává při teplotě 2–8 st. C, nesmí zmraznout. Připravený roztok (solvens: Aqua pro injectione) se ponechá minimálně 20 minut při pokojové teplotě, až se roztok vyjasní. Aplikuje se do 3 hodin po rozpuštění.

Vakcína nové generace proti variole ACAM2000™, vyráběná a licencovaná v USA

New generation vaccine ACAM2000™ against smallpox, produced and licensed in USA

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

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové

Souhrn:

Variola, vysoce infekční virové onemocnění, získala několik prvenství. Je to první onemocnění, proti kterému byla objevena očkovací látka, a první onemocnění, které se podařilo celosvětově eradikovat. Kvůli možnému riziku zneužití a umělému šíření v neimunní (naivní) populaci se vracíme zpět k přípravě vakcíny nové generace. Nová vakcína ACAM2000™ byla připravena a licencována v USA. Očkování neimunní (naivní) populace má svá rizika a značný výskyt nežádoucích reakcí. Vždy je potřeba zvážit, zda riziko expozice variole je vyšší než riziko vzniku těchto reakcí. Z provedených klinických studií s vakcínou Dryvax® a ACAM2000™ vyplynulo, že po primovakcinaci naivních osob se mohou vyskytnout myokarditida a perikarditida (bolesti na hrudi, vzestup troponinu a dalších enzymů nebo EKG změny) v 5,7/1000. V současné době je ACAM2000™ novou vakcínou proti variole, která je určena k použití v případě bioteroristické hrozby. Federal Drug Administration (FDA US) schválila možnost celosvětového využití. Protože vakcína obsahuje živý virus vaccinie, který se replikuje v kůži, může dojít k rozšíření viru na jiná místa těla nebo na blízké osoby. Expirace dřívější vakcíny Dryvax® byla ukončena k 29. 2. 2008.

Klíčová slova: bioterorismus, očkování, variola

Summary:

Variola, a highly infectious viral disease, has achieved several primacies. It is the first disease against which a vaccine was invented, and the first disease which was eradicated worldwide. Due to possible risk of abuse and artificial spread in the non-immune (naive) population, we are returning to preparation of a new generation vaccine. The new vaccine ACAM2000™ has been prepared and licensed in the USA. Vaccination of the non-immune (naive) population has certain risks and a considerable number of undesirable reactions. It is always necessary to reconsider if the risk of exposition to variola is higher than the risk of these reactions. The clinical studies with Dryvax and ACAM2000™ vaccines showed that after primovaccination of naive persons, myocarditis and pericarditis (chest pains, increase of troponin and other enzymes, or ECG changes) may occur in 5.7/1000 primary vaccinations. At present, ACAM2000™ is a new vaccine against variola – it will be used in case of a bioterrorist threat. FDA US certified the possibility of worldwide use. Since the vaccine contains a lively vaccinia virus which is replicated in the skin, the virus may spread on other places of the body or close persons. Expiration of the former vaccine Dryvax was terminated on 29 February 2008.

Key words: bioterrorism, smallpox, vaccination

Vakcinologie 2008;2:56-67.

Úvod

Variola (pravé neštovice) je závažné vysoce infekční akutní onemocnění vyvolané virem varioly z rodu Orthopox-virus, u kterého existuje účinná možnost prevence v podobě očkování. Díky důsledné kontrole a očkování se podařilo eradikovat toto onemocnění v lidské populaci. Vypadalo to, že nové generace lékařů budou moci zapomenout na závažnost a klinický obraz onemocnění. Zásadní změny ve společnosti a rozvoj náboženských a militantních skupin však nutí odbornou i laickou veřejnost zabývat se teoretickou

možností umělého zavlečení varioly zpět do lidské populace a následným epidemickým šířením v imunologicky čisté a vysoce vnímavé skupině osob. Nastalo období znovuoživení výroby očkovací látky druhé generace, vypracování národních strategií a možných protiepidemických opatření.

Historické souvislosti

Onemocnění pravděpodobně pochází z Indie nebo Egypta, kde se poprvé objevilo před více než 3 000 lety. Po staletí

se opakující a všemi kontinenty křížující epidemie tohoto lidského onemocnění zdecimovaly celé populace a ovlivňovaly i průběh historie. Variola patřila mezi jedny z hlavních příčin úmrtí, zahubila více než 30% infikovaných osob všech věkových kategorií. Z těch, kteří přežili, mělo 65–80% celoživotní deformující jizevnaté následky, zejména v obličeji.

Teprve Edward Jenner dokázal svým objevem očkování proti variole v roce 1798 zpomalit další šíření tohoto devastujícího onemocnění a dal tak základ dosud nejvýznamnější možnosti prevence

infekčních onemocnění – očkování. V padesátých letech 20. století, tedy 150 let po objevu očkování, se ještě odhadovaly počty nakažených na 50 milionů případů ročně ve světě. O deset let později došlo díky očkování k výraznému poklesu počtu světových případů na 10–15 milionů ročně. V roce 1967 Světová zdravotnická organizace (WHO) zintenzivnila plán eradikace varioly, a tak se poslední přirozený případ varioly objevil v roce 1977 v Somálsku. V roce 1978 se objevil ještě jeden případ nákazy ve Velké Británii, ovšem nejednalo se o přenesení běžnou cestou, ale o infekci laboratorním kmenem viru. Globální eradikace onemocnění byla potvrzena v prosinci 1979 a následně schválena v roce 1980. Imunizace proti pravým neštovicím byla ukončena v mnoha vyspělých zemích již v roce 1972. V roce 1979 WHO doporučila všem zemím ukončit očkování s výjimkou specifických skupin obyvatelstva, jako jsou laboratorní specialisté pracující s virem varioly a jinými poxviry. V roce 1982 byla oficiálně ukončena rutinní vakcinace ve 149 ze 158 členských zemí WHO a ve všech zemích byla vakcinace definitivně ukončena v roce 1986. V České republice bylo očkování ukončeno v roce 1980.

Riziko zneužití

Na základě rozhodnutí Komise pro orthopoxviry WHO v letech 1994 a 1999 byly určeny pouze dvě světové laboratoře: v USA (CDC – Centrum pro kontrolu nemocí a prevenci, Atlanta) a v Rusku (VECTOR), které mohou oficiálně pracovat s virem varioly v rámci vědeckých projektů. V současné době ovšem nikdo nedovede odhadnout, kdo všechno se mohl dostat k tomuto viru a pokouší se s ním manipulovat za účelem možného teroristického zneužití. Virus varioly patří do kategorie A – nejzávažnějších biologických agens. S takovýmto agens se musí pracovat pouze v laboratořích s nejvyšším stupněm biologické ochrany BSL 4 (Bio Safety Level).

Klinický obraz

Inkubační doba pravých neštovic je obvykle 12–14 dnů (rozpětí 7–17 dnů), během které nedochází k šíření viru do okolí, a infikovaný jedinec není proto nebezpečný pro své okolí. Rozeznáváme

dvě základní formy onemocnění: **variola minor s mírnějším průběhem a smrtností menší než 1%, dále variola major s 30 % smrtností.** U obou forem se objevují podobné kožní léze. Velice závažné a vysoce letální jsou další dvě vzácnější formy nemoci: hemoragická a maligní forma. První příznaky onemocnění jsou chřipce podobné symptomy (horečka, malátnost, bolesti hlavy, myalgie). Po dvou až třech dnech dochází k poklesu teplot a celkovému zlepšení stavu. Současně se objeví první charakteristický exantém, nejprve v obličeji, na horních končetinách a později s odstupem několika dní i na trupu.

Léze se objeví i na sliznicích nosu a dutiny ústní, kde rychle ulcerují a dochází k uvolňování velkého množství viru do dutiny ústní. Kožní léze se postupně vyvíjejí přes stadium makul, papul, vezikul a pustul. Všechny léze jsou vždy ve stejném stadiu vývoje, s typickou centrifugální lokalizací (více v obličeji a na končetinách než na trupu). Během 10–14 dnů se objevují krusty, které odpadávají a zanechávají nepigmentované, často deformující jizvy. Infekciozita onemocnění je nejvyšší při přímém kontaktu s nemocným během horečky a po dobu prvního týdne zarudnutí, kdy se virus nejvíce vylučuje dýchacími cestami. V tuto dobu je nejvyšší riziko přenosu infekce. Pacient je infekční po celou dobu trvání kožních lézí, nicméně množství viru uvolňované z těchto lézí je již nižší. K přenosu onemocnění dochází nejčastěji infikovaným aerosolem, možný je i nepřímý přenos kontaminovanými oděvy či ložním prádlem, ale to je méně časté. V dnešní vysoce vnímavé populaci se odhaduje, že by jeden nemocný nakazil v průměru více než 10 dalších osob.

Diferenciální diagnostika

Nejčastěji zaměnitelné onemocnění, na které musíme v rámci diferenciální diagnózy myslet, je varicela – plané neštovice. Základní rozdíly v klinickém obraze varicely jsou:

- kožnímu výsevu nepředchází horečka,
- kožní léze jsou více povrchové, rychleji se vyvíjí a současně můžeme vidět různá vývojová stadia lézí,
- distribuce lézí je s maximem na trupu, nikdy se neobjevují na dlaních a ploskách nohou,
- úmrtí jsou velmi vzácná.

CDC 6. února 2008 potvrdilo, že dřívějším zásobám vakcíny proti variole Dryvax® končí expirace dne 29. února 2008, dále se nesmí používat. Po tomto termínu musí být bezprostředně zničeny všechny zásoby vakcíny Dryvax®. Zničení zásob se doporučuje: v autoklávu, spálením nebo jiným způsobem, požaduje se protokolární zápis o zničení. Všechny zásoby musí být protokolárně zničeny v průběhu 30 dnů po expiraci (CDC Policy on Unused Smallpox Vaccine) <http://www.bt.cdc.gov/agent/smallpox/vaccination/unusedvaccinepolicy.asp>.

ACAM2000™ (Smallpox/Vaccinia/Vaccine, Live) vaccine

Nová ACAM2000™ je živá vakcína proti variole, obsahující vaccinia virus, která byla licencována a schválena FDA k aktivní imunizaci u osob ve vysokém riziku ohrožení variolou. Vakcína byla vyvinuta firmou Acambis na základě kontraktu se CDC. Nová licencovaná Smallpox Vaccine byla připravena na tkáňových kulturách v plném souladu s požadavky GMP (Good Manufacturing Practice Standards). Je novou generací vakcíny, která byla připravena po ukončení vakcinace v roce 1980 po eradikaci varioly.

Vakcína ACAM2000™

ACAM2000™, Variola (Vaccinia) Vaccine, Live, je živá derivovaná a purifikovaná vakcína s obsahem vaccinia viru, klonovaná z Dryvax® (Wyeth Laboratories Marietta, Pa). Je vyrobena z telecí lymfy (kmen – New York City Board of Health Strain), kultivovaná na ledvinových buňkách afrických zelených opic (Vero buňky) a testovaná na přítomnost nežádoucích agens.

ACAM2000™ se připravuje lyofilizací purifikovaného živého viru a obsahuje následně neaktivní látky: 6–8 milimolů Hepes Pufuru (PH 6,5–7,5; 2% lidského sérového albuminu USP, 0,5–0,7% chloridu sodného USP, 5% manitolu USP a stopová množství neomycinu a polymixinu B). Rozpustidlo pro ACAM2000™ obsahuje 50% v/v Glycerin USP, 0,25% v/v vodní roztok Phenolu USP (Water for Injection USP), adjustovaný ve 3ml skleněných lahvičkách obsahujících 0,6 ml rozpustidla.

Po rekonstituci každá lahvička vakcíny obsahuje přibližně 100 dávek (0,0025

ml/dávka). Koncentrace vakcinia viru dosahuje $1,0\text{--}5,0 \times 10^8$ plak tvořících jednotek (PFU/ml) nebo $2,5\text{--}12,5 \times 10^5$ PFU/dávka stanovená plakovým testem na Vero buňkách. ACAM2000™ se aplikuje perkutánně skarifikací a impresí 15 vtisků nerezovou bifurkační ocelovou jehlou, která byla smočena v kapce vakcíny.

Mechanismus účinků

Vakcinia virus je členem stejné taxonomické skupiny rodu Orthopoxvirů. Navozená imunita po aplikaci vakcinia viru vykazuje zkříženou protekci proti viru varioly. Vakcinia virus vyvolává lokalizovanou infekci v epidermis, v místě inokulace, okolní podkožní tkáni a v drenujících lymfatických uzlinách. Virus může být krátkodobě transientně přítomen v krvi a infikovat retikuloendoteliální buňky jiných tkání. Langerhansovy buňky v epidermis jsou specifickým terčem pro časné stadium virové replikace. Tvorba pustul epidermis v místě inokulace navozuje protektivní imunitu. Virus se pomnožuje v buňkách a virové antigeny jsou prezentovány imunitnímu systému. Neutralizační protilátky spolu s B a T lymfocyty navozují dlouhodobou imunologickou paměť. Hladina neutralizačních protilátek, která chrání proti variole, není přesně definovaná, ale více než 90 % osob po primární vakcinaci vytváří neutralizační nebo hemaglutinační inhibiční protilátky proti viru vakcinie.

Kožní reakce

Kožní reakce po aplikaci variolové vakcíny závisí na imunitním stavu jedince, potenci vakcíny a technice vakcinace. Expertní komise WHO pro variolu definovala dva typy odpovědí:

- Velká kožní reakce**, která indikuje, že virus se pomnožil v místě aplikace a vakcinace je úspěšná.
- Nevýrazná reakce** (bez zarudnutí a indurace) může být projevem preexistující imunity, suprimujícího pomnožování viru, selháním vakcinační techniky nebo užití inaktivní vakcíny nebo vakcíny, která ztratila potenci.

Úspěšná vakcinace u osob naivních k variolové vakcině se označuje jako **primární vakcinace**. Je reprezentovaná velkou kožní reakcí, která je charakterizována tvorbou vezikul a pustul, nebo se

vytvoří hmatatelná indurace a kongesce v okolí centrální léze, poté se vytváří vřidek nebo krusta. U osob, které byly dříve vakcinovány a jsou revakcinovány, může docházet k tvorbě snížené kožní odpovědi ve srovnání s vakcinia naivními subjekty, které vykazují imunitní odpověď na vakcínu.

Neutralizační protilátky a imunitní odpověď

Neutralizační protilátky tvoří protektivní ochranu proti variole. K jejich tvorbě dochází u více než 95 % očkovaných po primární vakcinaci v průběhu 15–20 dnů nebo po revakcinaci. Titry protilátek jsou vysoce variabilní. Hladina neutralizačních protilátek po primární vakcinaci odpovídá úrovni intenzity kožní reakce. Hladina neutralizačních protilátek, které chrání proti variole, nebyla přesně definovaná, ačkoliv některé klinické studie dokumentovaly, že titer 1:32 je protektivní.

Vylučování viru

Virus vakcinie se uvolňuje do okolí z místa mnohočetných vtisků při vývoji papulek (2.–5. den) a vylučování končí při odloupení krusty po epitalizaci léze v rozpětí 14–21 dnů po vakcinaci.

Primárním znakem úspěšnosti imunitní odpovědi u naivních osob na vakcínu je „velká kožní reakce“. Vakcína ACAM2000™ ve srovnání s Dryvax® vakcínou je stejně protektivní. U osob po revakcinaci, které byly dříve vakcinovány, je kožní reakce méně výrazná v důsledku předchozí imunity, která modifikuje rozsah kožní reakce.

V současné době ACAM2000™ je novou vakcínou proti variole, která je určena k použití v případě bioteroristické hrozby. Je skladovaná ve státních rezervách vakcín USA (Government Strategic National Stockpile). FDA schválila možnost celosvětového využití.

Důležité bezpečnostní informace

1. Indikace použití

ACAM2000™ je vakcína určená k aktivní imunizaci proti variole u osob, které jsou ve vysokém riziku nákazy virem varioly. Po rozpuštění lyofilizátu každé balení (lahvička) obsahuje přibližně 100

očkovacích dávek (0,0025 ml) vakcinia viru obsahujícím $2,5\text{--}12,5 \times 10^5$ plak tvořících jednotek/dávka.

2. Způsob aplikace

Vakcína ACAM2000™ může být aplikovaná pouze předem školeným zdravotnickým personálem, který je oprávněn k perkutánní aplikaci vakcíny skarifikací. Vakcína nesmí být aplikovaná žádným jiným způsobem (subkutánně ani intramuskulárně).

3. Příprava vakcíny

Rekonstituce ACAM2000™ vakcíny se provádí přidáním 0,3 ml roztoku do lahvičky obsahující lyofilizovanou vakcínu. Ředění se provádí za aseptických podmínek. Rozpuštěný lyofilizát vakcíny by měl být čirý s jemným nažloutlým zbarvením, před vlastní aplikací má být roztok bezbarvý.

Vakcína se skladuje v mrazničce v rozmezí teplot -15 až -25 °C. Před naředěním ACAM2000™ vakcíny zůstává zachována aktivita virů $1,0 \times 10^8$ PFU nebo vyšší dávka nejméně 18 měsíců, pokud je skladována v chladu při teplotě $+2$ až $+8$ °C. V průběhu distribuce má být vakcína skladovaná při teplotě -15 °C a nižší.

Vakcína po rekonstituci může být aplikovaná v průběhu 6–8 hodin při teplotě $+20$ až $+25$ °C. Rekonstituovaná vakcína se běžně skladuje v lednici při teplotě $+2$ až $+8$ °C po dobu 30 dnů. Poté musí být zničena jako vysoce infekční materiál. Pokud je větší časová prodleva mezi vakcinačními subjekty, vakcína je v mezidobí skladována v lednici.

Personál, který připravuje vakcínu k aplikaci, je chráněn individuálními ochrannými prostředky. Je nutno vyloučit kontakt vakcíny s kůží, očima a slizničními povrchy. Lahvička s vakcínou, uzávěr, použitá injekční stříkačka k rekonstituci, bifurkační jehla po provedené skarifikaci a vatové tampony, které byly v kontaktu s vakcínou, se ukládají do kontejneru pro nebezpečný odpad, který je bezprostředně likvidován.

Provedení vakcinace

Personál provádějící vakcinaci musí být proškolen podle požadavku a směrnice FDA a vykonávat úkony s vakcínou včetně její distribuce podle požadavku „Medication Guide CDC“ v souladu s požadavky Ministerstva

zdravotnictví.

Vakcinace se provádí na rameni v místě úponu deltového svalu. Místo aplikace se pečlivě dezinfikuje vatovým tamponem smočeným v **alkoholu**. Teprve po odpaření alkoholu se provádí vakcinace (prevence inaktivace živé vakcíny). Bifurkační jehla se uchopí mezi palec a ukazovák jedné ruky, ponoří do lahvičky s vakcínou a nabere se malá kapka (0,0025 ml). Druhou rukou se uchopí rameno a vypne kůži. Kapka se nanese na místo úponu deltového svalu a jehlou rychlým pohybem přibližně na ploše v průměru 5 × 5 mm se provede skrze kapku vakcíny 15 skarifikačních vtisků do kůže. Vtisky musí být dostatečně silné tak, aby se po jejich provedení objevila kapka krve v místě aplikace.

Gumový uzávěr lahvičky se pečlivě dezinfikuje, lahvička se uzavře a odloží do lednice. Místo vakcinace se překryje gázovým obvazem (musí být prodyšný) a zajistí adhezivní páskou. Osoba po vakcinaci dodržuje přísnou hygienu týkající se především místa aplikace vakcíny.

Hodnocení výsledků vakcinace**Primární vakcinace**

U jedince v místě vakcinace dojde k vývoji „velké kožní charakteristické reakci“. Kožní léze se vyvíjí postupně, za 2–5 dnů dojde k tvorbě papuly, která přechází ve vezikulu a poté v pustulu kolem 8.–9. dne. Pustula pozvolně zasychá a mění se v escharu, která se obvykle odloučí v průběhu 14–21 dnů a zanechává hlubokou jizvu (Obr. 1, 2).

Průběh „velké kožní reakce“ během 6–8 dnů je známkou úspěšné vakcinace a osoba získává protektivní imunitu. Pokud kožní reakce není vyvolaná, hodnotí se jako selhání vakcinace.

Revakcinace

Úspěšná vakcinace u primovakcinovaných subjektů je potvrzená, pokud se velká kožní reakce rozvinula 6.–8. den. Protože každá předchozí vakcinace může modifikovat kožní odpověď po revakcinaci, nevytvoření morf nemusí znamenat vždy selhání vakcíny.

Osoby, které průběžně pracují ve vysokém riziku expozice variole, např. pracovníci výzkumných laboratoří pracujících s poxviry, se očkují pravidelně ACAM2000™ každé tři roky.

Obr. 1 Vývoj „velké kožní reakce“ po primární vakcinaci
Day 5 Day 8



Day 10 Day 14

Obr. 2 Vývoj „velké kožní reakce“ po revakcinaci
Day 3 Day 7



Day 10 Day 14

Selhání vakcíny

Osoby, u kterých očkování selže při primární vakcinaci, mohou být znovu revakcinované. Očkování se provádí stejnou vakcínou, obvykle jinou šarží. Selhání vakcinace se hlásí CDC.

Kontraindikace, důležitá upozornění a varování:

V případech ohrožení a nutnosti použití vakcíny je třeba pečlivě zvážit absolutní kontraindikace očkování proti variole. Je třeba vyhodnotit všechna možná rizika vyplývající z dosavadních zkušeností s fatálními průběhy varioly. U osob se závažnými defekty imunity (transplantace kostní dřeně, solidních orgánů aj.) se po očkování mohou vyvinout těžké lokální nebo systémové infekce a progresivní vakcinia.

Závažná komplikace a úmrtí se mohou vyskytnout jak při primární vakcinaci živou vakcínou vakcínou proti variole, tak i při revakcinaci.

Zahrnují:

- myokarditis, pericarditis, encephalitis, encephalomyelitis,
- progresivní vakcinia, vakcinia necrosum, generalizovaná vakcinia,

- erythema multiforme, eczema vaccinatum,
- slepotu, úmrtí fetu u těhotných žen.

Tyto komplikace ojediněle mají za následek závažná poškození CNS až úmrtí.

Z provedených klinických studií s vakcínou Dryvax® a ACAM2000™ vyplynulo, že po primovakcinaci naivních osob se mohou vyskytnout myokarditida a perikarditida (bolesti na hrudi, vzestup troponinu a dalších enzymů nebo EKG změny) v 5,7/1000 primárních vakcinací. Tyto případy zahrnují akutní symptomatické nebo asymptomatické formy zánětu srdečního svalu a osrdečníku nebo obojí. Z historických zkušeností z očkování vakcínou bylo zaznamenáno, že jedno úmrtí připadá na 1 000 000 primovakcinovaných nebo 4 000 000 revakcinovaných osob. Nejčastějšími příčinami úmrtí po vakcinaci bylo náhlé srdeční selhání, postvakcinační encefalitida, progresivní vakcinia nebo eczema vaccinatum.

Spektrum uváděných nežádoucích reakcí bylo odvozeno z těchto zdrojů: z klinických studií ACAM2000™ první a druhé fáze, klinické studie třetí fáze a ze zkušeností s rutinní vakcinací prováděnou do roku 1980 s použitím NYCBH (New York City Board of Health Strain) vakcinia vakcíny a s údaji získanými v průběhu prováděné vakcinace vojáků i civilních osob při vakcinačním programu v roce 2002–2005 s použitím vakcíny Dryvax® licencované k použití vakcinace proti variole.

Incidence závažných komplikací a akutních myokarditid a perikarditid, klinické studie 2002–2005

Klinické studie s použitím vakcíny Dryvax® a ACAM2000™ byly provedeny ve vakcinačních programech v armádě Spojených států v prosinci 2002. Data o incidenci nežádoucích reakcí u amerických vojáků a civilních osob po primovakcinaci vakcínou Dryvax® a licencované živé vakcinia vakcíny proti variole sumarizuje tabulka 1.

Myokarditidy a perikarditidy v klinické studii ACAM2000™

Klinická studie zahrnovala celkem 2 983 subjektů, které dostaly vakcínu ACAM2000™, a 868 subjektů, které obdržely Dryvax®:

Tab. 1 Závažné nežádoucí reakce v roce 2002–2005

Nežádoucí reakce	Klinická studie – obranný program (n = 730; 580 ¹) Leden 2005		Oddělení Health and Human Services program (n = 40; 422 ²) Leden 2004	
	N	Incidence/milion	N	Incidence/milion
Myo/pericarditis	86	117,71	21	519,52
Postvakcinační encefalitida	1	1,37	1	24,74
Eczema vaccinatum	0	0,00	0	0,00
Generalizovaná vaccinia	43	58,86	3	74,22
Kontaktní přenos	52	71,18	0	0,00
Autoinokulace (ne do očí)	62	84,86	20	494,78
Okulární vaccinia	16	21,90	3	74,22

¹ 36 % primární vakcinace; 36 % muži; věk Ø 47,1 roku

² 76 % primární vakcinace; 89 % muži; věk Ø 28,5 roku

- **Bylo zaznamenáno 10 případů suspektní myokarditidy** (10,2%); 7 z 2 983 u subjektů s ACAM2000TM a 0,3% (3 z 868) po vakcinaci Dryvax[®].
- Symptomy suspektní myokarditidy nebo perikarditidy byly zachyceny 11. den (9.–20. den), všechny subjekty byly primovakcinovány. Z 10 subjektů byly dva hospitalizovány, žádný z dalších 8 subjektů nebyl hospitalizován a nebyl ani léčen. U 8 z 10 subjektů byly změny prokázány pouze na EKG bez elevace troponinu I. K úpravě všech změn došlo v průběhu do 9 měsíců.
- **Onemocnění srdce** – po vakcinaci proti varirole byly popsány případy ischemického postižení srdečního svalu, ale i neischemické etiologie (kardiomyopatie). Po vakcinaci vakcínou ACAM2000TM jako nežádoucí reakce byly zaznamenány: infarkt myokardu, angína pectoris, kardiomyopatie, bolesti na hrudníku aj. **Osoby, u kterých se vyskytne souběh dvou nebo více rizikových faktorů pro ischemickou chorobu: vysoký krevní tlak, vyšší cholesterol, cukrovka a kouření, představují zvýšené riziko komplikací.**
- **Oční komplikace** – rozvoj oční vakcinie s postižením rohovky až slepotou.

Osoby, které jsou léčeny kortikosteroidy, představují vyšší riziko.

- **Vrozené a získané imunodeficience** – po vakcinaci těchto osob může dojít k rozvoji progresivní vakcinie: osoby s leukemií, lymfomem a defektem buněčné a humorální imunity.
- **Osoby s anamnestickým ekzémem a poruchami kůže** (včetně popálenin, impetiga varicella zooster, acne vulgaris s otevřenými lézemi aj.) – zvýšené riziko rozvoje eczema vaccinatum při těsném kontaktu s vakcinovanou osobou.
- **Vakcinace dětí mladších 12 let a těhotných žen** – klinické studie u těchto osob nebyly prováděny. Riziko závažných nežádoucích reakcí je vysoké. Živý vaccinia virus může po vakcinaci vést k poškození plodu a k úmrtí fetu.
- **Alergie na neomycin a polymixin B** – osoby alergické na tyto složky jsou ve vysokém riziku nežádoucích účinků.

Komplikace vakcinace

Při výskytu závažných nežádoucích reakcí je indikováno použití hyperimunního globulinu VIG (Vaccinia Immune Globulin).

Prevence kontaktního přenosu viru vakcinie

Důležitým opatřením po vakcinaci ACAM2000TM je prevence autoinokulace a kontaktního přenosu na další osoby. Základním přístupem je pečlivé mytí rukou při výměně obvazu, který kryje místo vakcinace. Týká se to především osob s uvedenými riziky (ischemická choroba, postižení očí, imunodeficientní stavy včetně HIV, ekzém, těhotné ženy a děti).

Zdravotnický personál, který byl vakcinován, by měl vyloučit kontakt s rizikovými skupinami osob (především imunodeficientní stavy) až do vyloupání chráničky. Zdravotnický personál musí dodržet přísná pravidla osobní hygieny při výměně ochranného obvazu. Krycí obvas by se měl měnit denně, minimálně jednou za tři dny.

Reaktogenita vakcín proti varirole

Přehled nežádoucích reakcí u očkováných subjektů vakcínou ACAM2000TM a Dryvax[®] uvádí tabulka 2. Nejčastěji uváděné reakce po očkování byly: erytém, pruritus, bolesti a svědění, únavnost, zvýšená teplota aj. U vakcinovaných naivních osob se vyskytovaly v 10%,

Tab. 2 Nežádoucí reakce hlášené u ≥ 5 % subjektů

	Studie 1 Vaccinia – naivní osoby		Studie 2 Dříve vakcinované osoby	
	ACAM2000 N = 873 n (%)	Dryvax [®] N = 289 n (%)	ACAM2000 N = 1371 n (%)	Dryvax [®] N = 422 n (%)
Nejméně 1 nežádoucí reakce	864 (99)	288 (100)	1325 (97)	443 (99)
Krevní obraz a zvětšení lymf. uzlin	515 (59)	204 (71)	302 (22)	133 (30)
Zažívací potíže	273 (31)	91 (31)	314 (23)	137 (31)
Všeobecné příznaky v místě podání	850 (97)	288 (100)	1280 (93)	434 (97)
Muskuloskeletální postižení	418 (48)	153 (53)	418 (30)	160 (36)
Postižení dýchacího traktu a mediastina	134 (15)	40 (14)	127 (9)	42 (9)
Postižení kůže a podkožního vaziva	288 (33)	103 (36)	425 (31)	139 (31)



V. HRADECKÉ VAKCINOLOGICKÉ DNY

POZVÁNKA



1. - 3. 10. 2009

Kongresové centrum ALDIS
Hradec Králové



Pod záštitou:

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

Pořádají:

Česká vakcinologická společnost ČLS JEP
Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany
Vakcinační centrum - sdružení pro klinické hodnocení očkovacích látek

Hlavní témata odborného programu:

Národní imunizační program
Vakcinace v Evropě
Pneumokoková vakcinace
Meningokoková vakcinace
Virové vakcíny
Bakteriální vakcíny
Varia

Kontakt:

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

Organizátoři a kontaktní osoby:

prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.
doc. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.
prof. MUDr. Miroslav Šplího, DrSc.
Mgr. Ivana Komárková
Vlasta Vrbová

V. HRADECKÉ VAKCINOLOGICKÉ DNY

1. - 3. 10. 2009

VAKCINOLOGIE

POKYNY PRO AUTORY

Instructions for authors

Časopis Vakcinologie si klade za cíl být důležitým zdrojem informací pro praktické lékaře a pediatry v oblasti vakcinologie. Časopis Vakcinologie vychází od roku 2007 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!

Vakcinologie 2009;3:62-3.

Časopis přijímá příspěvky do těchto rubrik:

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

Náležitosti rukopisu:

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

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

Titulní strana:

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

Souhrn:

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

Klíčová slova:

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

Text publikace:

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

Obrazová dokumentace:

Je možno zaslat e-mailem v elektronické podobě:

- **fotografie** – sken do CMYK ve velikosti výsledného tisku na 300 dpi
- **grafy** – originální soubor v Excelu (případně jiný tabulkový editor)

Obrázky k článkům dodávat, jak ve vlastním článku (kvůli orientaci), tak v samostatné složce.

Obrázky ve formátu JPG, BMP, TIFF, v tiskovém rozlišení 300 dpi. Všechny obrazové přílohy označte číslem, pod kterým jsou zařazeny do textu. Přetiskuje-li se obrazová dokumentace uveřejněná jinde, je nutno uvést původní pramen a doložit písemný souhlas držitele výhradního práva.

Obrazová dokumentace nemůže být přijímána v programu MS Powerpoint

Etické aspekty:

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

Statistika:

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

Seznam literatury:

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

Příklady správných forem citací:

- Článek v seriálových publikacích:*

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

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

- Tištěná monografická publikace:*

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

- Kapitola v monografické publikaci:*

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

- Článek v elektronické seriálové publikaci:*

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

Zasílání rukopisů:

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

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

Recenzní řízení:

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

Průběh recenzního řízení:

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

Potvrzení o přijetí k tisku:

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

ROZDÍL JE VE ZKUŠENOSTECH

Doložená účinnost u pneumokokových onemocnění^{1,2,3}



Prevenar

Pneumokoková sacharidová konjugovaná vakcína, adsorbovaná

DŮVĚRA VE ZKUŠENOSTI

PREVENAR* je indikován k aktivní imunizaci kojenců a dětí ve věkovém rozmezí od 2 měsíců do 5 let věku proti invazivním onemocněním, pneumoniím a zánětům středního ucha, vyvolaných sérotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F Streptococcus pneumoniae.

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

Složení: Jedna 0,5 ml dávka obsahuje: Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 4* 2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 6B* 4 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 9V* 2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 14* 2 mikrogramy, Pneumococcale oligosaccharidum sérotypus 18C* 2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 19F* 2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 23F* 2 mikrogramy. *Konjugován s nosným proteinem CRM₁₉₇ a adsorbován na fosforečnan hlinitý (0,5 mg). **Terapeutické indikace:** Aktivní imunizace proti onemocněním vyvolaným *Streptococcus pneumoniae* sérotypů 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F (zahrnujícím sepse, meningitidy, pneumonie, bakteriemie a akutní otitis media) u kojenců a dětí ve věku od 2 měsíců do 5 let. Rozhodnutí očkovat vakcínou PREVENAR by mělo být uděláno zejména s ohledem na její účinnost v prevenci závažných pneumokokových onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Vakcína se má podávat formou intramuskulární injekce. Přednostním místem podání je anterolaterální část stehna (musculus vastus lateralis) u kojenců nebo deltový sval horní části paže u malých dětí. Děti ve věku 2–6 měsíců: Tři dávky po 0,5 ml, s přestávkami nejméně 1 měsíc mezi dávkami. První dávka se obvykle podává ve věku 2 měsíců. Čtvrtou dávku se doporučuje podat ve druhém roce života. Dříve neočkovaní starší kojenci a děti: Kojenci ve věku 7–11 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml, s přestávkou nejméně 1 měsíc mezi nimi. Třetí dávku se doporučuje podat ve druhém roce života. Děti ve věku 12–23 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml s přestávkou nejméně 2 měsíce mezi nimi. Děti ve věku 24 měsíců–5 let: jedna samostatná dávka. **Kontraindikace:** Precitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na difterický toxoid. **Zvláštní varování a zvláštní opatření pro použití:** Tato vakcína nemá být podávána kojencům nebo dětem s trombocytopenií nebo s jinými poruchami hemokoagulace, které jsou kontraindikací pro intramuskulární aplikaci, pokud ovšem potenciální přínos jasně nepřevažuje nad rizikem podání. PREVENAR neposkytuje očkováním dětem 100% ochranu před onemocněními vyvolanými pneumokoky, jejichž sérotypy jsou obsaženy ve vakcíně a nechrání před sérotypy neobsaženými ve vakcíně. Prevenar nechrání ani proti jiným mikroorganismům, které způsobují stejná invazivní onemocnění nebo zánět středního ucha. **Interakce s jinými léčivými:** Prevenar může být podáván současně s jinými dětskými vakcínami podle doporučených očkovacích schémat. Různé injekční vakcíny musí být vždy podány každá do jiného místa vpichu. **Inkompatibility:** Prevenar nesmí být mísen s žádnými jinými léčivými přípravky do jedné injekce. **Nežádoucí účinky:** Nechutenství, zvracení, průjem, exantém. Reakce v místě vpichu (jako erytém, zatvrdnutí/otok, bolest/citlivost), horečka $\geq 38^\circ\text{C}$, podrážděnost, pláč, ospalost, neklidný spánek. **Doplňující klinické údaje:** Účinnost proti pneumonii: V Kaiserově Permanentní studii pneumonií s bakteremií, vyvolaných kmeny sérotypů *S. pneumoniae*, obsaženými ve vakcíně, byla účinnost 87,5% (95% CI: 7, 99). Účinnost proti akutní otitis media (AOM): Pneumokok je odpovědný za 30–40% všech bakteriálních AOM a za větší podíl závažných AOM. Teoreticky by Prevenar mohl zabránit pneumokokovým AOM, které jsou vyvolány přibližně 60–80% sérotypů. Odhaduje se, že by Prevenar mohl předcházet 6–13% všech klinických případů AOM. **Druh obalu a velikost balení:** 0,5 ml injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typ I) s pístním táhlem z polypropylénu. **Velikost balení:** 1 a 10 se samostatnou injekční jehlou nebo bez samostatné injekční jehly a multibalení sestávající z 5 balení po 10 předplněných injekčních stříkačkách bez injekční jehly. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte při 2°C–8°C (v chladničce). Chraňte před mrazem. **Držitel registrace:** Wyeth Lederle Vaccines S.A., Belgie. **Registrační čísla:** EU/1/00/167/001 až 008. **Datum revize textu:** 6. 1. 2009. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. **Před použitím si prosím pečlivě přečtěte Souhrn údajů o přípravku.**

Reference: 1. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. N Engl J Med. 2001;344:403-409. 2. Black S, Shinefield H, Ling S, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. Pediatr Infect Dis J. 2002;21:810-815. 3. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med. 2003;348:1737-1746.

www.prevenar.cz

Wyeth[®]

Wyeth Whitehall Czech s. r. o., Novodvorská 994, 142 21 Praha 4
Tel.: 267 294 111, fax: 267 294 199

u dříve vakcinovaných po vakcinaci ve 3%. U těchto osob se vyskytla alespoň jedna závažná nežádoucí reakce, ale očkovaní byli schopni vykonávat normální denní aktivity:

ACAM2000™ klinická studie

Klinická studie fáze 3 zahrnovala dvě randomizované kontrolní multicentrické studie – celkem 2244 subjektů, které dostaly vakcínu ACAM2000™, a 737 osob, které tvořily srovnávací soubor a byly vakcinovány živou vakcínou virus vakcínou Dryvax®.

Studie 1 (primovakcinace) zahrnovala 66% mužů a 34% žen pro ACAM2000™ a 63% mužů a 37% žen pro Dryvax®. Průměrný věk subjektů byl 23 let v obou studiích (18–30 let). Studie 2 (subjekty dříve vakcinované více než před 10 lety) zahrnovala 50% mužů a 50% žen pro ACAM2000™ a 48% mužů a 52% žen pro Dryvax®. Průměrný věk subjektů byl 49 let v obou studiích (31–84 let).

Jako nežádoucí vážné reakce byly hodnoceny takové, které významnou měrou znemožňovaly normální denní aktivitu. U naivních subjektů vakcinovaných ACAM2000™ to bylo u 10% očkovaných, u kontrolního souboru Dryvax® u 13% očkovaných. U dříve vakcinovaných subjektů to bylo u kontrolní skupiny ACAM2000™ ve 4% a u Dryvax® v 6% očkovaných.

Interference s laboratorními testy

Vakcinace ACAM2000™ může navodit falešné pozitivní hodnocení testů na syfilis. Z tohoto důvodu je potřeba výsledky konfirmovat použitím specifických testů. Vakcinace může krátkodobě navodit falešnou negativitu tuberkulinového testu PPD (Purified Protein Derivate). Tuberkulinový test se doporučuje provádět za měsíc po vakcinaci proti variole.

Poučení vakcinovaných subjektů podle „Medication Guide pro ACAM2000™ Smallpox Vaccine“

• Závažné komplikace po vakcinaci:

- Subjekt musí být poučen o možnosti závažné postvakcinační reakce včetně zánětu srdečního svalu a osrdečníku, progresivní vakcinie u imunosuprimovaných osob, eczema vaccinatum u osob s kožními defekty

a možnosti náhodné inokulace, rozvoje generalizované vakcinie a erythema multiforme major a přenosu vakcinie na plod těhotných žen.

• Ochrana kontaktu při vysokém riziku nežádoucích reakcí:

- Subjekt musí být informován, že je nutné vyloučit těsný kontakt s osobami, u kterých by mohlo dojít k rozvoji vážných nežádoucích reakcí.

• Autoinokulace a přenos viru na těsné kontakty:

- Pacient musí být poučen, že virus se vylučuje z místa očkování přibližně od 3. dne od vytvoření papuly až 14–21 dnů po primární vakcinaci. Virus se může přenést při přímém kontaktu, např. v rodině nebo u vakcinované osoby na jiné místo těla i při drobném poranění nebo poškrábání.
- K lézím může dojít na obličeji, očnicích víčkách, nosu nebo v okolí úst, ale mohou se vyskytnout i v jiných místech při traumatické inokulaci.

Péče o místo vakcinace a kontaminovaný materiál

Subjekt musí dodržet následující instrukce:

- Místo vakcinace musí být překryto polopropustným obvazem až do vyloupání chráničky (krusty), musí být udržováno suché, sprchování nebo vykoupaní lze provádět, ale místo je překryto vodotěsným obvazem. Po vykoupaní překrýt novým obvazem.
- Vyloučit poškrábání až do vyloupání chráničky.
- Nedotýkat se místa očkování ani kontaminovaného obvazu, hrozí přenesení vakcinie do očí, na genitál a perianální oblast.
- Při výměně obvazu pečlivě umýt ruce mýdlem a horkou vodou nebo 60% alkoholovým roztokem.
- Vyloučit možnost kontaktního přenosu na blízké osoby znečištěným obvazem, části oděvu a rukama.
- U prádla a ručníků, které mohly přijít do přímého kontaktu s místem vakcinace, se provede namáčení v horké vodě s detergenty a následné vyprání.
- Znečištěný kontaminovaný obvaz, event. tampony ukládat do plastických sáčků a provést termální zničení.
- Vakcinované subjekty musí dbát na

překrytí dostatečně dlouhými rukávy, zejména při těsném fyzickém kontaktu s ostatními osobami.

- Obvaz po očkování vyměňovat dle okolnosti po 1–3 dnech.
- Na místo vakcinace neaplikovat žádné krémy, gely ani masti.
- Odlupované chráničky ukládat do plastických sáčků a poté provést pečlivé omytí rukou horkou vodou a mýdlem.

Literatura

1. Fulginiti VA, Papier A, Lane JM, Neff JM, Henderson, DA. Smallpox vaccination: a review, part 1. background, vaccination technique, normal vaccination and revaccination, and expected normal reactions. Clin Infect Dis. 2003;37:241-50.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Notice to readers: Supplemental recommendations on adverse events following smallpox vaccine in the pre-event vaccination program: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2003;52(13):282-4.
3. Lane J, Millar J. Risks of smallpox vaccination complications in the United States. Am J Epidemiol. 1971;93:238-40.
4. Lane, JM, Ruben FL, Neff JM, Millar JD. Complications of smallpox vaccination, 1968: results of ten statewide surveys. J Infect Dis. 1970;122(4):303-9.
5. Poland GA, Grabenstein JD, Neff JM. The US smallpox vaccination program: a review of a large modern era smallpox vaccination implementation program. Vaccine. 2005;23:2078-81.
6. Casey GC, Iskander JK, Roper MH, Mast EE, Wen X-J, Torok TJ, et al. Adverse events associated with smallpox vaccination in the United States, January-October 2003. JAMA. 2005;94(21):2734-43.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Cardiac and other adverse events following civilian smallpox vaccination – United States, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2003;52(27):639-42.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Cardiac adverse event following smallpox vaccination – United States, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2003;52(12):248-50.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Update: adverse event following smallpox vaccination – United States, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2003;52(13):278-82.
10. Neff JM, Lane JM, Pert JH, Moore R, Millar JD, Henderson DA. Complications of smallpox vaccination. National survey in the United States, 1963. N Engl J Med. 1967;276:125-32.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for Using Smallpox Vaccine in a Pre-event vaccination Program. Supplemental Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). MMWR 2003;52 (No. RR-7).
12. Centers for Disease Control and Prevention. Notice to Readers. National smallpox vaccine in pregnancy registry. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2003;52(12):256.

13. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccinia (smallpox) vaccine recommendation of the Advisory Committee in Immunization Practices (ACIP). 2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2001;50 (RR10):1-25.

14. Sejvar J, Labutta RJ, Chapman LE, Grabenstein JD, Iskander J, Lane JM. Neurological adverse events associated with smallpox vaccination in the United States, 2002-2004. JAMA. 2005;294(24):2744-50.

15. Nagao S, Inaba S, Iijima S. Langerhans cells at the sites of vaccinia virus inoculation. Arch Dermatol Res. 1976;256(1):23-31.

16. Cole, G. Blanden R. Immunology of poxviruses. In: Nahmias AJ, O'Reilly RJ, eds Comprehensive Immunology, Immunology of Human Infection, Part

II, Viruses and Parasites. Vol 9. New York: Plenum; 1982. p. 1-19.

17. Mack TM, Noble J, Thomas DB. A Prospective Study of Serum Antibody and Protection Against Smallpox. Am J Trop Med & Hygiene. 1972;21(2):214-8.

18. Department of Defense Directive. Number 6205.3 DoD immunisation program for biological warfare defense. 1993. Accessed July 17, 2007. Available from: <http://www.dtic.mil/whs/directives/corres/html/620503.htm>

19. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for use of smallpox vaccine for bioterrorism preparedness and response. Accessed July 17, 2007. Available from: <http://www.bt.cdc.gov/agent/smallpox/vaccination>

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

Variola

Původce:

Virus varioly z rodu Orthopoxvirus

Vakcinační kmen:

virus vakcinie – Orthopoxvirus
virus kravských neštovic

Inkubační doba:

obvykle 12–14 dnů (rozpětí 7–17 dnů)

Charakteristika:

Variola (pravé neštovice) je závažné vysoce infekční akutní virové onemocnění vyvolané virem varioly z rodu Orthopoxvirus, u kterého existuje účinná možnost prevence v podobě očkování. Rozeznáváme dvě základní formy onemocnění: **variola minor s mírnějším průběhem a smrtností menší než 1 %, dále variola major s 30% smrtností**. U obou forem se objevují podobné kožní léze. Léze se objeví i na sliznicích nosu a dutiny ústní, kde rychle ulcerují a dochází k uvolňování velkého množství viru do dutiny ústní. Kožní léze se postupně vyvíjejí přes stadium makul, papul, vezikul a pustul.

Epidemiologie:

Infekciozita onemocnění je nejvyšší při přímém kontaktu s nemocným během horečky a po dobu prvního týdne zarudnutí, kdy se virus vylučuje nejvíce dýchacími cestami. V tuto dobu je nejvyšší riziko přenosu infekce. Pacient je infekční po celou dobu trvání kožních lézí až do vyloupaní krust.

Očkovací látka:

ACAM2000™ Variola (Vaccinia) Vaccine – je živá vakcína, derivovaná, purifikovaná a klonovaná z Dryvax®, byla licencována a schválena FDA (Food and Drug Administration) k aktivní imunizaci proti variole. Je generací vakcíny připravené po ukončení vakcinace v roce 1980 po eradikaci varioly.

Indikace a způsob aplikace:

ACAM2000™ vakcína je určena k aktivní imunizaci osob proti variole, které jsou ve vysokém riziku nákazy. Po rozpuštění lyofilizátu každé balení (lahvička) obsahuje přibližně 100 očkovacích dávek (0,0025 ml) vakcinie obsahujících $2,5-12,5 \times 10^5$ plak tvořících jednotek/dávka.

Vakcína ACAM2000™ může být aplikovaná pouze předem školeným zdravotnickým personálem, který je oprávněn k perkutánní aplikaci vakcíny skarifikací. Vakcína nesmí být aplikovaná žádným jiným způsobem (subkutánně ani intramuskulárně).

Vakcinace se provádí na rameni v místě úponu deltového svalu. Místo aplikace se pečlivě dezinfikuje vatovým tamponem smočeným v alkoholu. Teprve po odpaření alkoholu se provádí vakcinace (prevence inaktivace živé vakcíny). Bifurkační jehla se uchopí mezi palec a ukazovák jedné ruky, ponoří do lahvičky s vakcínou a nabere se malá kapka (0,0025 ml). Druhou rukou se uchopí rameno a vypne kůži. Kapka se nanese na místo úponu deltového svalu a jehlou rychlým pohybem přibližně na ploše v průměru 5 x 5 mm se provede skrze kapku vakcíny 15 skarifikačních vtisků do kůže. Vtisky musí být dostatečně silné tak, aby se po jejich provedení objevila kapka krve v místě aplikace.

Komplikace:

- myokarditis, pericarditis, encephalitis, encephalomyelitis,
- progresivní vaccinia, vaccinia necrosum, generalizovaná vaccinie,
- závažné kožní reakce – erythema multiforme, eczema vaccinatum,
- slepota, úmrtí fetu u těhotných žen.

Nežádoucí účinky:

Z provedených klinických studií s vakcínou Dryvax® a ACAM2000™ vyplynulo, že po primovakcinaci naivních osob se mohou vyskytnout myokarditida a perikarditida (bolesti na hrudi, vzestup troponinu a dalších enzymů nebo EKG změny) v 5,7/1000 primárních vakcinací.

Doba použitelnosti:

lyofilizovaná vakcína – skladování při -15 až -25 °C

tekutá vakcína po rozpuštění se aplikuje 6–8 hodin při teplotě +20 °C a skladuje při +2 až +8 °C po dobu 30 dní

Strategie očkování proti vzteklině v humánní medicíně

Strategy of vaccination against rabies in human medicine

MUDr. Petr Kúmpel,¹ doc. MUDr. Jiří Beneš, CSc.²

¹ Infekční oddělení Slezské nemocnice v Opavě

² Infekční klinika 3. LF UK, FN Na Bulovce, Praha

Souhrn:

Úspěchy eradikace infekčních chorob zasáhly v posledním desetiletí v ojedinělém případě i do oblastí, kde se původně zcela nepředpokládaly, a to do oblastí zoonóz. Aktivní imunizací domácích a posléze i divokých zvířat proti vzteklině se podařilo eradikovat tuto smrtelnou chorobu v některých vyspělých evropských zemích, ke kterým od roku 2004 patří i Česká republika. Tento výrazný úspěch si vynutil změnu strategie očkování proti vzteklině u nás, a to zejména v oblasti postexpoziční profylaxe. V přehledu uvádíme platná doporučení Světové zdravotnické organizace a současně odpovíme na konkrétní otázky v antirabické profylaxi přijaté konsenzem představitelů infekčních pracovišť a Národní referenční laboratoře pro vzteklinu. Provádění postexpoziční profylaxe vztekliny je v ČR v kompetenci antirabických center.

Klíčová slova: hyperimunní globulin, postexpoziční antirabická profylaxe, vzteklina, vakcinace

Summary:

In the last decade, successful eradication of infectious diseases was also uniquely achieved in a sphere where it was in fact not expected, i.e. in the sphere of zoonoses. Active immunisation of domestic, and later of wild animals against rabies, was successful and in some West European countries this mortal disease was eradicated. The Czech Republic has ranked among these countries since 2004. Thanks to this enormous success, the strategy of immunisation against rabies had to change, especially in the sphere of post-exposure prophylaxis. We provide an outline of current valid recommendations of WHO and responses to specific questions concerning the anti-rabies prophylaxis which were adopted by the consensus of representatives of centres for infectious diseases and the National Reference Laboratory for rabies. In the Czech Republic, provision of post-exposure rabies prophylaxis is in the competence of anti-rabies centres.

Key words: rabies immune globulin, post-exposure rabies prophylaxis, rabies, vaccination

Vakcinologie 2009;3:68-74.

Úvod

Vzteklina patří po tisíciletí k obávaným chorobám a zasluhuje pozornost pro celosvětovou rozšířenost, ojedinělou patogenезi a mimořádně nepříznivý průběh rozvinutého onemocnění. Přes veškerá úsilí Světové zdravotnické organizace umírá ročně až 55 tisíc lidí na vzteklinu, zejména ze zemí střední Afriky a Asie, přitom 30–50 % úmrtí připadá na děti do 15 let. V současné době neexistuje v humánní ani veterinární praxi účinná léčba vztekliny a choroba je vždy smrtelná. V ochraně proti této vážné infekční nemoci má proto zatím zásadní význam očkování. Profylaxe vztekliny na rozdíl od očkování proti jiným nemocem je výjimečná tím, že se v humánní medicíně v naprosté většině zahajuje až v době možného proniknutí viru do organismu. Účinnost této postexpoziční

profylaxe umožňuje relativně dlouhá inkubační doba choroby, udávaná od 9 dní do několika let. Princip postexpoziční ochrany byl navržen L. Pasteurem a poprvé úspěšně použit v roce 1885 u chlapce, který byl 3 dny předtím pokousán vzteklým psem.

Ochrana proti vzteklině má v současné době ve vyspělých zemích komplexní charakter a kromě pasivní a aktivní imunizace lidí se na ní podílí eradikace vztekliny u rezervoárových zvířat. Tato je prováděna klasickým očkováním domácích zvířat a současně imunizací divokých zvířat plošným kladením návnad s očkovací látkou.

Vzteklina je s výjimkou několika ostrovních zemí rozšířena celosvětově, aktivní eradikací choroby se však podařilo v zemích střední a západní Evropy v posledním desetiletí výrazně snížit výskyt vztekliny u zvířat, a řada evropských

zemí proto mohla být postupně vyhlášena za oblasti vztekliny prosté. Poslední případ neimportované vztekliny v ČR byl zaznamenán u lišky v roce 2002 a v roce 2004 byla také Česká republika označena za rabies-free oblast.

Samostatnou problematiku představuje vzteklina u netopýřů. Způsobují ji odlišné typy lysavirů, tzv. EBLs (European bat lyssaviruses). Výskyt netopýřích lysavirů nesoúvisí s výskytem klasického viru vztekliny, v epidemiologických přehledech se proto vykazuje zvlášť. Bohužel, netopýřích lysavirů jsou pro člověka stejně nebezpečné jako klasický virus vztekliny. Sporadické případy vztekliny u netopýřů se nadále v západních zemích Evropy i u nás vyskytují, poslední záchyt vztekliny u netopýře u nás byl v roce 2005.

Uvedené skutečnosti výrazným způsobem

zasahují do strategie postexpoziční profylaxe v Čechách. S možným výskytem vztekliny na našem území je nadále nutno počítat zejména v příhraničních oblastech se Slovenskem a Polskem, riziko rovněž trvá po poranění netopýrem či zvířetem transportovaným na naše území z oblastí s výskytem vztekliny. Definitivní rozhodnutí o zahájení a způsobu antirabické profylaxe zůstává v kompetenci lékaře antirabického centra.

Vakcíny proti vzteklině

První vakcína v boji se vzteklinou byla užita již v roce 1885. Na přípravě vakcíny pracoval L. Pasteur se spolupracovníky několik let předtím, kdy prokázal, že původce vztekliny je v míše a mozku infikovaného zvířete, ale ztrácí svou virulenci již po 15 dnech sušení těchto tkání. Právě suspenze ze sušené míchy vzteklinou nakaženého králíka byla první úspěšnou, i když primitivní vakcínou. V následném vývoji se přešlo z inaktivace viru sušením na inaktivaci fenolem a užívaly se kultivace na mozku ovcí, koz či králíků. Do této skupiny vakcín patří Sempleho vakcína, která má nízké výrobní náklady a dosud se užívá v mnoha zemích Afriky a Asie, u nás byla známa

jako vakcína Hemptova. Všechny tyto vakcíny, které přes různé úrovně purifikace vždy obsahují určitý stupeň kontaminace myelinem z původní mozkové tkáně, mohou vést ke vzniku závažných nežádoucích účinků, jejichž typickým obrazem je postvakcinační encefalitida.

Nežádoucí příměs myelinu se podařilo vyřešit až v roce 1956, kdy byl virus úspěšně kultivován na kachních embryích. V dalším vývoji se přešlo na kultivaci viru vztekliny na tkáňových médiích. Tento způsob výroby je sice nejnákladnější, ale takto připravené vakcíny mají riziko nežádoucích účinků minimální. Tyto se uvádí u HDCV (virus kultivován na lidských diploidních buňkách) vakcín pouze kolem 0,11 % v základním dávkování, při booster dávce se riziko nežádoucích účinků ale překvapivě zvyšuje až na 6 %.

V současné době jsou u nás registrovány dvě očkovací látky proti vzteklině – PCECV (virus kultivován na buňkách z kuřecích embryí) vakcína – Rabipur (Novartis, SRN), a PVRV (virus kultivován na Vero buňkách, které pocházejí z tubulárních buněk opičích ledvin) vakcína – Verorab (Aventis Pasteur, Francie). V obou uvedených vakcínách je obsaženo 2,5 IU inaktivovaného virového lyofilizátu. Vakcíny musí být uchovávány při

teplotě 2–8 st. Celsia, doba použitelnosti je u Verorabu 3 roky, u Rabipuru 4 roky. Vakcína se podává intramuskulárně do deltoidní oblasti nebo u malých dětí do anterolaterální oblasti stehna. Kontraindikací preexpoziční profylaxe jsou známé těžké alergické reakce na některou ze složek vakcíny, relativní kontraindikací je akutní horečnaté onemocnění. Očkování není vhodné v těhotenství a u osob s defektem imunity. U postexpoziční profylaxe neexistují žádné kontraindikace, jedná se očkování z vitální indikace.

Hyperimunní globuliny proti vzteklině

Aktivní imunizace proti vzteklině je mimořádně účinná, po podání 3 dávek některé z moderních na tkáňových kulturách připravovaných vakcín se protilátky vytvářejí u více než 99,9 % osob, protekce po očkování dřívější vakcínou Semple-Hempt je uváděna kolem 84 %. I když osoby starší 50 let si vytvářejí nižší imunitní odpověď než mladší osoby, podání 5 dávek je dostatečné pro jejich sérokonverzi. Podobně jako u jiných vakcín jsou protilátky detekovatelné až za 7–14 dní po první dávce. Je zřejmé, že v případě rychle nastupujícího onemocnění by toto zpoždění mohlo nést riziko selhání

Tab. 1 Přehled vybraných historických a současných vakcín proti vzteklině

Označení vakcíny či její autor	Výrobce	Od roku	Substrát (kultivační médium)	Poznámka	Kde se používá
Pasteur	Není	1885	Králičí mozkomíšní mok	Reziduální živý virus Výrazné nežádoucí účinky	Již se neuzívá
Fermi	Není	1908	Mozková tkáň ovcí, koz nebo králíků	Reziduální živý virus Výrazné nežádoucí účinky	Již se neuzívá
Semple	Několik výrobců	1911	Mozková tkáň ovcí, koz nebo králíků	Častý výskyt postvakcinační encefalitidy	Asie, Afrika
Fuenzalida	Několik výrobců	1964	Mozková tkáň sajčích myší	Riziko nežádoucích účinků nižší pro snížený obsah myelinu	Jižní Amerika
DEV	Není		Kachní embrya	Alergie na ptačí antigeny	Již se neuzívá
PDEV	Berna	1956	Kachní embrya		Evropa a zbytek světa
RVA	Michigan		Fetální opičí buněčná kultura	Časté alergické reakce	USA
PHKCV	Lokální výrobci	1960	Buněčná kultura z ledvin syrského křečka	Výrazné lokální reakce	Čína, Rusko
HDCV	Sanofi Pasteur, Berna, Novartis	1971	Lidské diploidní fibroblasty	Zahajuje řadu nových, velmi účinných a bezpečných vakcín	USA, Evropa a další země
PCECV	Novartis	1984	Kuřecí fibroblasty		Německo, USA a další země
PVRV	Sanofi Pasteur	1986	VERO buňky		Francie a další země

DEV – duck embryo vaccine, PDEV – purified duck embryo vaccine, RVA – rabies vaccine adsorbed, PHKCV – primary hamster kidney cell vaccine, HDCV – human diploid cell vaccine, PCECV – purified chicken embryo cell vaccine, PVRV – purified vero cell vaccine

profylaxe. Proto je od počátku 80. let v indikovaných případech (obecné indikace uvedeny v tabulce 2) doporučeno současné dodání protilátek s okamžitým efektem v podobě hyperimunních globulinů (pasivní imunizace). Toto podání imunoglobulinu proti vzteklině však může oslabit účinek současně podané vakcíny, proto je důležité, aby doporučená dávka nebyla překročena a aby preparát byl podán pouze jednou, optimálně současně se zahájením vakcinace, výjimečně do 7. dne od počátku očkování.

První připravený hyperimunní globulin byl heterologní koňský, brzy poté byl připraven i hyperimunní homologní lidský globulin, výhledově budou tyto preparáty zřejmě nahrazeny monoklonálními protilátkami.

V současné době je v ČR hyperimunní globulin dostupný pod názvem Favirab (Aventis Pasteur, Francie), který obsahuje v 1 ml 200–400 IU purifikovaného koňského imunoglobulinu. Jedná se o globulin heterologní a jeho podání může být spojeno s obecně známými riziky, proto musí být aplikován zásadně frakcionovaně. U lidí

s precitlivělostí na složky koňského séra a také u těhotných by měl být podáván specifický antirabický globulin lidský, tento však v současné době v ČR není registrován. Favirab se podává v dávce 40 IU/kg, přičemž je vždy účelné infiltrovat oblast poranění maximálně možnou částí vypočtené dávky, dovolují-li to anatomické poměry. Preparát nesmí být podán intravenózně. Při potřebě většího množství látky k infiltraci je možné sérum ředit 2–3× 0,9% roztokem chloridu sodného. Favirab musí být uchován při teplotě 2–8 st. Celsia, nesmí být zmrazen.

Preexpoziční antirabická profylaxe

Preexpoziční profylaxe je v ČR v současné době prováděna vzácně, a to dvěma způsoby.

1. Jako zvláštní očkování dle Vyhlášky č. 537/2006 ze dne 29. listopadu 2006 o očkování proti infekčním nemocem u osob, pracujících v laboratořích, kde se pracuje s virulentními kmeny vztekliny.
2. Za úhradu s doporučením osobám, cestujícím do oblastí s vysokým

výskytem vztekliny, event. veterinářům a dalším osobám, přicházejícím do styku s virem vztekliny.

V preexpoziční profylaxi se podává 1 injekce vakcíny intramuskulárně ve třech dávkách 0., 7., 21.–28. den, booster dávka u Verorabu za 1 rok a dále co 3 roky, u Rabipuru dle hladiny protilátek (při hodnotách pod 0,5 IU/ml) co 2–5 let. U osob s imunodeficiencí nebo osob starších 50 let je vhodné vyšetřit hladinu specifických protilátek za 2–4 týdny po třetí dávce a podle výsledku případně základní očkování rozšířit o jednu dávku navíc, pokud nebyla dosažena dostatečná séroprotektce.

Postexpoziční antirabická profylaxe

Indikace k vakcinaci po poranění či kontaminaci kůže nebo sliznice ran vzteklým či potenciálně vzteklým zvířetem jsou poměrně přesně stanoveny doporučeními Světové zdravotnické organizace a amerického Centra pro kontrolu nemocí (CDC). Tyto materiály se staly podkladem pro česká doporučení (viz literatura).

Tab. 2 Indikace postexpoziční profylaxe podle typu kontaktu

Stupeň expozice	Typ kontaktu se zvířetem	Klinické projevy	Doporučená profylaxe
I.	dotek či krmení zvířete; olíznutí neporušené kůže	neporušená kůže	žádná
II.	kousnutí bez zřetelného porušení kůže; malé škrábnutí bez krvácení; olíznutí porušené kůže	ragády, eroze, ekzém, povrchní škrábance: po pokapání octem nebo citronovou šťávou kůže pálí	vakcína
III.	krvavé poranění (kousnutí nebo škrábnutí); kontaminace sliznice slinou	krvavé poranění kůže; jde-li o expozici sliznice, může být sliznice zcela intaktní	sérum + vakcína

Pozn.: Kontakt s krví, močí nebo trusem zvířete neznamená expozici.

Tab. 3 Kategorie zvířat podle rizikovitosti přenosu vztekliny

Skupina	Velikost rizika	Zástupci	Indikace profylaxe, jde-li o nevyšetřitelné zvíře	Složky profylaxe
IV	vysoké	šelmy, netopýři	ano, jde-li o oblast s možným výskytem lisy ^a nebo chování zvířete je neadekvátní	sérum + vakcína
III	malé	kopytníci, primáti a všichni ostatní savci mimo skupinu IV a II	ano, jde-li o oblast s možným výskytem lisy nebo chování zvířete je neadekvátní	při splnění obou podmínek: sérum + vakcína, jinak obvykle stačí samotná vakcína ^b
II	minimální	hlodavci, ^c zajícovci, hmyzožravci	ano, jde-li o oblast s možným výskytem lisy a <u>současně</u> neadekvátní chování zvířete ^d	při splnění obou podmínek: sérum + vakcína, v ostatních případech žádná profylaxe
I	žádné	ptáci, studenokrevní obratlovci	žádné	žádná profylaxe

^a U netopýřů vzhledem k tomu, že se jedná o létající savce schopné migrace na dlouhé vzdálenosti, neplatí standardní vymezení rabies-free oblastí – viz otázky č. 3 a 7.

^b Podání samotné vakcíny je indikováno dle doporučení SZO v těchto případech: nekrvavý kontakt prostřednictvím porušeného kožního krytu (expozice II. stupně) a případy, kdy postižená osoba byla již dříve očkována proti vzteklině. Kromě toho se takto postupuje i v případech spadajících do skupiny III, jestliže od expozice uplynulo více než 90 dnů (konsenzus, viz níže) a jizva po pokousání je klidná; potřísnění sliznice nebo porušené kůže atenuovanou antirabickou vakcínou určenou k očkování lišek; případy, kdy riziko infekce člověka je hodnoceno jako velmi nízké, takže je srovnatelné nebo nižší než riziko podání antiséra.

^c Pokousání americkým lesním svištěm a bobrem se posuzuje jako poranění zvířetem III. skupiny.

^d Tato situace je velmi málo pravděpodobná.

Tab. 4 Přehled možných postexpozičních vakcinačních schémat dle SZO

	Standardní režim (tzv. Essenského schéma)	Tzv. Záhřebské schéma (2–1–1)	Intradermální režim 2–2–2–0–1–1	Intradermální režim 8–0–4–0–1–1
Charakteristika 1 dávky vakcíny	1 ml i.m. (Rabipur)	1 ml i.m. (Rabipur)	0,1–0,2 ml i.d.	0,1 ml i.d.
0. den	1×	2× ^a	2× ^a	8× ^a
3. den	1×	-	2× ^a	-
7. den	1×	1×	2× ^a	4× ^a
14. den	1×	-	-	-
21. den	-	1×	-	-
28. den	1×	-	1×	1×
90. den	-	-	1×	1×
Počet návštěv lékaře	5	3	5	4
Spotřeba vakcíny	5 ml	4 ml	< 2 ml ^b	< 1,5 ml ^b

^a Vakcína se aplikuje na několik různých míst současně.

^b Úspora vakcíny se uplatní tehdy, je-li očkováno více osob současně (po rozpuštění lyofilizovaného obsahu lahvičky musí být celý obsah spotřebován ihned, nebo musí být zničen).

Přestože riziko komplikací vakcinace je v ČR u registrovaných vakcín velmi nízké, je nutné indikaci přísně zvažovat. Obecné indikace k postexpoziční profylaxi dle doporučení SZO s ohledem na posouzení typu kontaktu s potenciálně vzteklým zvířetem uvádí tabulka 2, kategorii zvířat ve vztahu k riziku vztekliny tabulka 3.

V postexpoziční profylaxi se podávají obě u nás registrované vakcíny v pěti dávkách 0.–3.–7.–14.–28. den, u Rabipuru je registrováno i čtyřdávkové schéma Záhřebské, kdy se první den aplikují 2 dávky vakcíny (do obou deltových svalů) a dále po jedné dávce ve dnech 7. a 21. Z ekonomických důvodů je v některých zemích povolena i intradermální aplikace vakcíny s použitím výrazně nižších dávek očkovačích látek, u nás se tento způsob profylaxe nepoužívá.

Konsenzus představitelů infekčních pracovišť v ČR a NRL pro vzteklinu

Příznivé změny ve výskytu vztekliny v evropských zemích, ale i rozvoj cestovní medicíny přinesly otázky, jejichž odpovědi nelze jednoznačně vyvodit z doporučení

Světové zdravotnické organizace. Proto byl velmi přivítán konsenzus představitelů infekčních pracovišť a NRL pro lusu v řešení konkrétních otázek, který byl přijat v roce 2003.³ Konsenzus neznamena závazný pokyn a jeho cílem je pomoc lékařům v konkrétních rozhodováních v běžné praxi. Následně uvedené je stručným výběrem otázek a odpovědí z přijatého konsenzu.

1. Očkovat osoby poraněné středně velkými hlodavci (potkan, veverka, křeček), hmyzožravci (rejsek, ježek, krtek) a zajícovci (zajíc, králík)?

Při poranění hlodavci, hmyzožravci a zajícovci se profylaxe běžně nepodává. Profylaxe při poranění těmito zvířaty se podává jedině při expozici III. stupně dle WHO (viz tabulka 3) prokázané rabickým zvířetem. Je-li zvíře nevyšetřitelné, je profylaxe indikována jen tehdy, bylo-li zvíře zjevně nemocné (včetně neadekvátního chování), a současně v příslušné lokalitě se vyskytuje lusa.

2. Jaká je pravděpodobnost přenosu infekce nepřímým kontaktem?

Profylaxe v případech nepřímé expozice

je indikována tehdy, jestliže současně platí, že (a) zvíře bylo prokázaně nebo pravděpodobně rabické, (b) došlo k významné kontaminaci předmětu slinami zvířete (pravděpodobnost roste, jestliže zvíře útočí a kouše, naopak je minimální u hlodavců a zajícovců), (c) lze předpokládat, že virus zůstal aktivní v době poranění člověka. Virus lusu si zachovává infekciozitu po dobu 1–3 dnů, není-li vystaven přímému slunečnímu záření nebo extrémním teplotám (> 30 °C, či naopak opakovaně zmrazení a rozmrazení). Při expozici slunečnímu záření je devitalizován za 2–3 hodiny při 30 °C. Ve tkáních mrtvého zvířete může virus zůstat aktivní po dobu několika týdnů při 4 °C, při nižších teplotách po dobu několika měsíců. Druh podané profylaxe pak lze odvodit ze zásad popsaných v tabulce 3.

3. Jak řešit pokousání neznámým psem v rabies-free oblasti, jestliže k pokousání došlo v souvislosti s migrací osob (nádraží, festivaly, velká sportovní utkání)?

V těchto případech nelze správnou odpověď logicky odvodit, lze se pouze pokusit o vyslovení obecně

Tab. 5 Kritéria pro posuzování chování zvířete

Okolnosti, které dovolují hodnotit kousnutí zvířetem jako normální (přiměřené)
• člověk zvíře pronásleduje, zvíře nemá kam utéci
• zvíře je překvapeno nečekanou blízkostí člověka (nerespektování útekové vzdálenosti)
• zvíře, které se nachází v blízkosti člověka, je náhle vystrašeno prudkým pohybem, zvukem apod.
• zvíře (samice) brání mláďata
• zvíře reaguje na způsobenou bolest
• člověk zvíře krmí nebo hladí
• u domácích zvířat (zvl. psi, kočky, opice): člověk v blízkosti zvířete jí potravu, po které zvíře touží
• pouze u psů: rychlý pohyb (běh, jízda na kole apod.) v blízkosti psa nebo jeho teritoria

Pozn.: O tom, jaké příznaky u zvířete mohou být hodnoceny jako projev onemocnění nebo dokonce projev lusu, rozhodne ve sporných případech konzultace s veterinářem.

akceptovatelného doporučení. Konsenzuálně bylo přijato následující pravidlo:

Profylaxe nemusí být podána v případech, kdy zároveň platí tři podmínky: (1) Pes se nachází v doprovodu lidí nebo je zřejmé, že je v lidské péči (např. je uvázaný před prodejnou); nejedná se tedy o toulavé, volně pobíhající zvíře. (2) Pes svým zjevem ani svým chováním nejeví známky nemoci. (3) Poranění lze hodnotit jako vyprovokované – viz tabulka 5.

4. Jak velké smí být prodlení mezi expozicí a zahájením profylaxe?

Profylaxe by obecně měla být zahájena co nejdříve po expozici, zejména jednalo-li se o masivní expozici III. stupně. Odklad zahájení antirabické profylaxe do veterinárního vyšetření zvířete od expozice je možno povolit, jde-li o zvíře, které bude možno v nejbližší době zajistit a vyšetřit, a současně riziko přenosu vztekliny při poranění je hodnoceno jako nízké. Argumenty, svědčící pro nižší riziko nákazy vzteklinou, které podporují odklad, podává tabulka 6. Konsenzuálně byla přijata možnost povolit odklad profylaxe v délce 2 dnů, respektive 48 hodin. Je-li během uvedených 48 hodin zvíře vyšetřeno veterinářem a shledáno zdravým, profylaxe se odloží o další 4 dny, než skončí observace zvířete. Jakékoli projevy svědčící o možném onemocnění zvířete lysou jsou důvodem pro (1) okamžité zahájení profylaxe u pacienta, (2) utracení zvířete a vyšetření jeho mozku na přítomnost rhabdoviru.

5. U kterých poranění lze podat jen vakcínu bez séra?

Podání samotné vakcíny je indikováno dle doporučení WHO v následujících dvou případech:

- Nekrvavý kontakt prostřednictvím porušeného kožního krytu (expozice II. stupně).
- Případy, kdy postižená osoba byla již dříve očkovaná proti lyse. Konsenzuálně byly přijaty ještě tři další indikace:
- Stav, kdy od expozice uplynulo více než 90 dnů a jizva po pokousání je klidná.
- Potřísnění sliznice nebo porušené kůže atenuovanou antirabickou vakcínou určenou k perorálnímu očkování lišek. Vakcína obsahuje virus s podstatně sníženou patogenitou.
- Případy, kdy riziko infekce člověka je hodnoceno jako velmi nízké, takže je srovnatelné nebo nižší než riziko podání antiséra. Rozhodování v tomto vždy složitém případě spadá do kompetence lékaře antirabického střediska.

6. Jakou profylaxi podat gravidním ženám a osobám s poruchou imunity?

U gravidních žen se postupuje podle téhož schématu jako u ostatních osob; jedná se o vitální indikaci. U imunodeficientních pacientů se má podat sérum i při expozici II. stupně. Dále se doporučuje ověřit si účinnost podané profylaxe vyšetřením hladiny protilátek po ukončení vakcinace a podle výsledku eventuálně pre- či postexpozici vakcinační schéma doplnit další dávkou.

7. Je možno podat sérum i poté, co byla zahájena vakcinace?

Antirabický imunoglobulin může být podán až do 8. dne po zahájení vakcinace. Nepodání imunoglobulinu pacientovi, který se dostaví až 8. den po zahájení vakcinace, však není chybou.

Závěr

Přes pokroky medicíny na poli infekčních nemocí umírá ve světě ročně na vzteklinu více než 50 tisíc lidí. Tato úmrtí jsou v naprosté většině případů zbytečná, způsob ochrany je dostatečně znám, z velké části se jedná o úmrtí dětí. Úspěchy v eradikaci choroby v některých evropských zemích dávají šanci na snížení rizika této smrtelné nemoci v globálním měřítku.

Přestože se i Česká republika řadí od roku 2004 k zemím prostým vzteklinu, je nutno s rizikem nákazy v určených případech počítat. V rabies-free oblasti se antirabická profylaxe nadále konstantně podává po expozici s možným přenosem vztekliny v příhraničních oblastech se státy, kde se vzteklina nadále vyskytuje, a to až do 50 km od hranic (v podmínkách ČR především hraniční oblast s Polskem a Slovenskem), rovněž po poranění netopýrem či vlkem aplikujeme antirabickou profylaxi vždy. Přestože je postexpozici profylaxe v Čechách prováděna v antirabických střediscích, musí být i ostatní, zejména praktičtí lékaři seznámeni s principy správné a včasné indikace k profylaxi, která jediná může po akvizici nákazy zabránit letálnímu zakončení choroby.

Literatura

1. Robinson P. Rabies. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, editors. Infectious Diseases. Philadelphia: W.B.Saunders comp; 1992. p. 1269-77.
2. Bleck TP, Ruprecht CE. Rabies virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5 th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 1811-20.
3. Beneš J, Kumpel P, Matouch O. Profylaxe lyssy: Konsensus představitelů infekčních pracovišť v ČR a NRL pro vzteklinu. Klin mikrobiol inf lék. 2003;9(4):186-96.
4. Havlík J. Rabies-Vzteklina. In: Beran J, Havlík J, Vonka V. Očkování. Praha: Galén; 2005. p. 21-7.
5. Childs JE, Colby L, Krebs JW, et al. Surveillance and spatiotemporal associations of rabies in rodents and lagomorphs in the United States, 1985-1994. J Wildl Dis. 1997;33:20-7.
6. Human rabies prevention – United States, 1999. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 1999;48:1-23.
7. Eisinger D, Thulke HH. Spatial pattern formation facilitates eradication of infectious diseases. J Appl Ecol. 2008;45(2):415-23.
8. CDC – Rabies: Question and answer. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/rabies/>
9. Gautret P, Soula G, Adamou H, Soavi MJ, Delmonz J, Rotivel Y et al. Rabies postexposure prophylaxis, Marseille, France, 1994-2005. Emerg Infect Dis. 2008;14(9):1452-4.
10. Celer V, Celer V jr. Antigenní a biologické

Tab. 6 Argumenty pro snížení odhadovaného rizika při expozici lyse

- jednalo se o domácí zvíře, které se netoulá v přírodě
- zvíře je podle údajů majitele očkováno alespoň 2 dávkami vakcíny
- zvíře nejevilo známky neadekvátního chování – viz tabulka 5
- jednalo se o expozici II. stupně
- jednalo se o poškrábání, a nikoli pokousání (riziko přenosu vztekliny při poškrábání je asi 50x nižší)
- pokousání či poškrábání bylo vedeno přes oděv, který pravděpodobně zachytil většinu slin
- rána byla ihned ošetřena *lege artis* (důkladné vymytí vodou a mýdlem nebo roztokem detergentu, poté aplikace jodové tinktury nebo 70% etanolu); riziko vztekliny lze takto snížit 10x
- daná lokalita sice nesplňuje kritéria rabies-free oblasti, ale přesto epizootická situace může být hodnocena jako klidná

vlastnosti viru vztekliny. *Klin mikrobiol inf lék.* 2001;7: 152-7.

11. Shayam G, Duggel AK, Kable U, Agerval AK. Post-exposure prophylaxis for rabies. *JIACM.* 2006;7(1):39-46.

12. Ruprecht CE, Barret J, Briggs D, Cliquet F, Fooks AR, Lumlertdacha B et al. Can rabies be eradicated? *Dev Biol (Basel).* 2008;131:95-121.

13. WHO recommendation on rabies post-exposure treatment and the correct technique of intradermal immunization against rabies. Geneva: World Health Organization; 1996. Available from: www.who.int/emc-documents/rabies/whoemczoo966.pdf

14. Fishbein DB, Robinson LE. Current Concepts: Rabies. *N Engl J Med.* 1993;329:1632-8.

15. Matouch O. Patogeneza a klinické projevy lyssy u zvířat. *Klin mikrobiol inf lék.* 2001;7:191-3.

16. Gibbons RV, Rupprecht C. Twelve common questions about human rabies and its prevention. *Inf Dis Clin Pract.* 2000;9:202-7. Available from: www.cdc.gov/ncidod/dvrd/rabies/professional/professional.htm

17. Šnelerová M, Chalupa P. Očkovací látky proti vzteklině a vakcinace lidí. *Klin mikrobiol inf lék.* 2001;7:197-9.

18. Weir E. Putting the bite on rabies. *Can Med Assoc*

J. 2002;167:781.

19. Berlin BS, Udawadia ZF, Fishbein DB, Robinson LE, Rupprecht CR. Rabies. *N Engl J Med.* 1994;330: 1088-9.

20. Kumpel P, Matouch O. Preventivní a léčebný postup po poranění zvířetem. *Trendy v medicíně.* 2001;3: 27-30.

21. Matouch O. Současná strategie antirabické vakcinace – stanovisko WHO. *Zprávy CEM.* 2002;11:523-5.

22. Khawplod P, Glueck R, Wilde H, et al. Immunogenicity of purified duck embryo rabies vaccine "Lyssabvac-N" with use of the WHO-approved intradermal postexposure regimen. *Clin Infect Dis.* 1995;20:646-51.

23. WHO recommendation on rabies post-exposure treatment and the correct technique of intradermal immunization against rabies. Geneva: World Health Organization; 1996. Available from: www.who.int/emc-documents/rabies/whoemczoo966.pdf

24. Fishbein DB, Robinson LE. Current Concepts: Rabies. *N Engl J Med.* 1993;329:1632-8.

25. Hasbahceci M, Kiyani M, Eyo E, et al. Human diploid-cell rabies vaccine: Efficacy of four doses. *Lancet.* 1996;347:976-7.

26. Baklaič Ž, v Hedenström M, Ljubičić M., et al.

Rabipur® – a reliable vaccine for rabies protection. In: Lona I, editors. Rabies prevention. Current Situation in Southeast and Central Europe. Almere, the Netherlands. 1996;55-8.

27. Bernard KW, Roberts MA, Summer J, et al. Human diploid cell rabies vaccine: Effectiveness of immunization with small intradermal or subcutaneous doses. *JAMA.* 1982;247:1138-42.

28. Kořínková M. Očkování proti vzteklině. *Remedia.* 1996;6:288.

29. Celer V, Matouch O, Celer V Jr. Úloha drobných zemních savců v epidemiologii vztekliny. *Epidemiol Mikrobiol Immunol.* 1994;43:124-6.

30. Toovey S. Preventing rabies with the Verorab vaccine: 1985-2005 Twenty years of clinical experience. *Travel Med Infect Dis.* 2007;5(6):327-48.

MUDr. Petr Kumpel

Infekční oddělení Slezské nemocnice

v Opavě

Olomoucká 86

746 01 Opava

e-mail: petr.kumpel@nemocnice.opava.cz

Vzteklina

Původce:

Virus vztekliny z čeledi Rhabdoviridae, rodu Lyssavirus, kam patří dále kromě viru vztekliny také viry Lagos bat, Mokola, Duvenhage, European bat Lyssavirus 1 a 2 a Australian bat lyssavirus. Jedná se o RNA viry tvaru projektilu, velikosti přibližně 75 x 180 um.

Inkubační doba:

Od 6 dnů do několika let, většina pacientů onemocní do 90. dne po expozici. Inkubační doba je druhově odlišná a do značné míry závislá na místě poranění, kratší doba je u poranění v blízkosti CNS, zejména při poranění hlavy či krku.

Charakteristika:

Po průniku viru do CNS se jedná vždy o smrtelné onemocnění. V prodromálním období jsou pozorovány nespecifické příznaky, jako je horečka, anorexie, spavost, parestezie, podrážděnost. Po několika dnech nastupují spazmy svalstva hltanu, hydrofobie, hyperpyrexie, hyperreflexie, hypertonus, neklid, úzkost, deliria. Kromě této neklidné, zuřivé formy se může vyskytnout i forma němá – paralytická s převládajícími periferními parézami, hypotonií, areflexií. Pacient umírá v kómatu během 1–2 týdnů.

Epidemiologie – svět:

Vzteklina je rozšířená s výjimkou Antarktidy a několika ostrovních zemí celosvětově. Ročně je Světové zdravotnické organizací hlášeno více než 50 tisíc úmrtí. Plošným očkováním divokých zvířat a cíleným očkováním zvířat domácích se podařilo v tomto tisíciletí eradikovat vzteklinu v řadě evropských zemí, aktivní osvětou postupně snižovat zbytečná úmrtí v Asii, Africe a Střední Americe. Ročně jsou proti vzteklině po expozici očkovány asi 4 miliony lidí.

Epidemiologie – ČR:

Od roku 2002 se vzteklina v ČR s výjimkou ojedinělého záchytu u netopýrů nevyskytuje. Možné jsou importované případy jak u zvířat, tak u lidí.

Registrované očkovací látky:

Rabipur je registrován od 1. 3. 1986, výrobcem je firma Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH. *Verorab* je registrován od 22. 1. 1990, výrobcem je Sanofi Pasteur s. a.

Složení a forma:

Obě registrované vakcíny obsahují nejméně 2,5 IU inaktivovaného viru vztekliny v jedné dávce.

Indikace a dávkování:

Indikací preexpoziciční vakcinace je riziko opakovaného kontaktu s virem vztekliny. V základním očkování se podává jedna dávka vakcíny v intervalu 0, 7, 21 nebo 28 dní u vakcíny Rabipur a v případě Verorabu ve dnech 0, 7, 21.

Indikací postexpoziciční vakcinace je možná expozice a akvirace viru vztekliny. Podává se 1 dávka vakcíny ve dnech 0, 3, 7, 14 a 28, schéma je stejné u Verorabu i Rabipuru, u preparátu Rabipur je v ČR dále registrováno tzv. Záhřebské schéma 2–1–1, kdy se vakcína aplikuje 0., 7. a 21. den (v den 0 se podávají dvě dávky vakcíny do různých míst těla intramuskulárně).

Kontraindikace:

Postexpoziciční vakcinace je prováděna z vitální indikace a kontraindikace nejsou. V preventivním podání je kontraindikací obou vakcín těhotenství, horečnaté onemocnění, přecitlivělost na složky vakcíny. Laktace není kontraindikací.

Tomáš Fait, Michal Vrablík, Richard Češka a kolektiv

Preventivní medicína

Maxdorf 2008, 552 str., Edice Jessenius

ISBN: 978-80-7345-160-8

Cena: 695 Kč

Formát: B5, váz.

Publikace pojednává o preventivní medicíně, která je sice moderním oborem, ale prevencí se zabývali již lékaři před mnoha tisíci lety. V knize je zdůrazněna role praktického lékaře, který může být klíčovým zprostředkovatelem masově individualizované prevence a podpory zdraví.

Je k tomu předurčen svými vědomostmi, znalostí pacienta a jeho rodiny, znalostí anamnézy a prostředí, ve kterém žije a pracuje, a schopností posoudit hodnoty a preference pacienta. Totéž platí i pro praktického lékaře pediatra. Publikace v dalších kapitolách přináší přehled současných programů primární a sekundární prevence v jednotlivých oborech, např. gynekologii, obezitologii, diabetologii, onkologii, ortopedii, psychiatrii a v mnoha dalších oblastech.

**PREVENTIVNÍ
MEDICÍNA**

- Tomáš Fait
- Michal Vrablík
- Richard Češka a kolektiv

MAXDORF JESSENIUS

Epidemický výskyt Ebola Reston viru na farmách prasat (Filipíny)

Epidemic outbreak of Ebola Reston in pigs in the Philippines

prof. MUDr. Miroslav Šplíno, DrSc.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, UO Hradec Králové

Vakcinologie 2009;3:75-6.

Ebola Reston virus byl poprvé objeven na Filipínách v roce 1989 izolací od makaků a dalších druhů opic. Opice byly exportovány z oblasti Laguna Ferlita do laboratoří v Restonu, ve státě Virginia (USA), kde byla provedena izolace viru a jeho bližší charakteristika. Při opakovaném kontaktu lidí s opicemi docházelo k expozici virem Ebola Reston, který doposud nevyvolal závažné onemocnění u lidí nebo úmrtí. Při rozsáhlé epizoozii opic virem Ebola Reston došlo v roce 1990 k infekci přibližně 25 osob, u kterých byly následně prokázány protilátky. U postižených osob se onemocnění manifestovalo v lehké formě jako flu-like syndrom. V průběhu rekonvalescence došlo k úplnému uzdravení. U řady osob s pozitivním průkazem protilátek proběhlo onemocnění zcela asymptomaticky (1, 2, 3).

Do současné doby bylo popsáno 5 distinktivních species viru Ebola: Ebola Zair (1976), Ebola Súdán (1976), Ebola Cote d'Ivoire (1994), Ebola Bundibugyo (2003–8) a Ebola Reston (1989). Viry Ebola Zair, Súdán a Bundibugyo vyvolávají závažné formy epidemii hemoragických horeček s vysokou mortalitou, která se pohybuje v rozmezí 25–90 %. K přenosu Ebola virů dochází obvykle při kontaktu s krví nebo ostatními tělními tekutinami infikovaných zvířat nebo osob. Species Cote d'Ivoire a Reston způsobují mírné formy onemocnění (1).

V prosinci 2008 (12. 12. 2008) WHO, FAO a UN zveřejnily zprávu o výskytu Ebola Reston viru na dvou prasečích farmách na Filipínách (provincie Nueva Ecija a Bulacan). V průběhu epizoozie u prasat, která probíhala již ve druhé polovině roku 2008, byl poprvé izolován virus Ebola Reston od prasat. V epizoozii byl prokázán souběžný nález salmonel a virového prasečího respiračního a reprodukčního syndromu a zvýšený úhyn prasat (2).

V průběhu epizoozie bylo k izolaci viru Ebola Reston odebráno a vyšetřeno 28 vzorků tkání prasat z farem umístěných

v karanténě. Vzorky byly vyšetřeny v CDC v Atlantě s pozitivním průkazem viru u 6 vzorků. Národní veterinární služba nařídila izolaci, komplexní karanténní opatření a utracení zvířat. Byla nařízena přísná hygienická opatření (opakované mytí rukou, účinná dezinfekce, nošení ochranného oděvu a pomůcek).

Koncem prosince (23. 12. 2008) oznámily FAO, OIE a WHO, že Národní zdravotnická služba Filipín požádala o pomoc expertů výše uvedených organizací při objasnění epidemiologické situace a provedení laboratorních vyšetření. Již dříve byla přítomnost viru Ebola Reston prokázána u opic při epidemickém výskytu v letech 1989–1990, 1992 a 1996, což potvrzuje dlouhodobý endemický výskyt. Tým expertů pracoval společně a vypracoval návrh komplexních izolačně-karanténních opatření. Maso z nemocných a uhynulých prasat se nesmělo dostat do spotřebitelské sítě a nesmělo být zpracováno do krmných směsí (3).

Koncem ledna 2009 (30. a 31. 1. 2009) byla zveřejněna souhrnná zpráva o pozitivním průkazu protilátek proti Ebola Reston viru u 5 z 50 pracovníků postižených farem (oblast Bulacan, Pangasinan a Valenzuela City). V této souvislosti byly odebrány další vzorky krve u 77 osob. Jedinci s pozitivním průkazem protilátek nevykazovali žádné symptomy manifestního progresivního onemocnění. Experti diskutovali otázku dalšího možného šíření viru na prasečích farmách a možného způsobu přenosu na lidi (5, 6).

Jedinci s pozitivním průkazem protilátek byli muži ve věku 22–52 let, kteří v posledních 12 měsících nepřežili žádné infekční onemocnění. Bylo konstatováno, že séropozitivní osoby byly infikovány při ošetřování prasat. Ošetřovatelé dlouhodobě před epizoozií nepoužívali žádné ochranné pomůcky. V současné době je epizoozie Ebola Reston viru u prasat již pod kontrolou a pomalu vyhasíná. Představuje však možné epidemiologické riziko pro lidi a zvířata.

Při dodržování nařízených izolačně-karanténních opatření je riziko přenosu viru na lidi nízké. V rámci karanténních opatření bylo na farmách odebráno 1 039 vzorků krve od prasat s negativním výsledkem (průkaz antigenu, izolace viru). Současně byly pracovníky CDC odebrány další vzorky tkání k průkazu antigenu viru. Z hlediska prevence dalšího možného šíření agens (prevence profesionálních onemocnění) je nutné důsledně uplatňování preventivních opatření na komerčních i soukromých farmách. Veterinární služba kontroluje pohyb a zásilky zvířat na strategických místech kontrolních bodů karantény.

Souhrn

Poprvé byl Ebola Reston virus prokázán a izolován mimo opičí druh, a to pozitivní izolací od prasat v průběhu epizoozie. Z dosavadního epidemiologického šetření vyplývá, že Ebola Reston virus byl přenesen z prasat na lidi bez manifestace závažného onemocnění. Tyto závěry se týkají pouze dospělých zdravých osob a je předčasné predikovat možný vliv Ebola Reston viru na populační úrovni. Riziko přenosu viru na zdravé dospělé jedince je nízké, ale nelze vyloučit stupeň rizika na ostatní skupiny osob, jako jsou např. osoby imunokompromitované, po imunosupresivní léčbě, těhotné ženy, děti aj.

V současné době nelze exaktně odpovědět na otázku, jaké riziko hrozí lidem na chovných farmách prasat a opic při vysoké koncentraci viru Ebola Reston v zevním prostředí, jestliže se epidemie vymkne kontrole. V endemických ohniscích Ebola Reston viru WHO a FAO zdůrazňují epidemiologickou surveillance. Prozatím zůstává řada otázek týkajících se zdrojů nákazy, jejich průkazu i způsobu přenosu, stanovení virulence a chování viru v zevním prostředí neobjasněná. Nelze jednoznačně deklarovat, že tento virus není nebezpečný, nevíme však, zda v budoucnosti nezíská vyšší virulenci, eventuálně potenciál dalšího šíření.

Literatura

1. A ProMED-mail post. New species of Ebola virus discovered. Pro-MED-mail 2008. Accessed 20 November 2008.
2. A ProMED-mail post. DA prepares support program for hog industry amid Ebola Reston case. Pro-MED-mail 2008. Accessed 12 December 2008.
3. A ProMED-mail post. Detection of Ebola-Reston virus in pigs, FAO /OIE/WHO Offer assistance to the Philippines. Pro-MED-mail 2008. Accessed 23 December 2008.
4. A ProMED-mail post. Filipino tests positive for Ebola, experts worried. Pro-MED-mail 2009. Accessed 23 January 2009.
5. A ProMED-mail post. Exposure to Ebola Reston virus confirmed. Pro-MED-mail 2009. Accessed 30 January 2009.
6. A ProMED-mail post. Ebola Reston in pigs and humans in the Philippines. Pro-MED-mail 2009. Accessed 3 February 2009.

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

Očkování v ČR ročně zachrání až 500 lidských životů

Annually vaccination in the Czech Republic saves 500 lives

Vakcinologie 2009;3:76.

Praha, 15. dubna 2009 - Pravidelná očkování v České republice ročně zachrání na 500 lidských životů a zabrání až 150 tisícům infekčních onemocnění, proti nimž existují účinné vakcíny. V Evropě pak díky vakcinaci neonemocní na 3 miliony lidí. O přínosu a důležitosti prevence v boji proti infekčním chorobám dnes v Senátu Parlamentu ČR diskutovali čeští i zahraniční odborníci na semináři pořádaném Kanceláři Světové zdravotnické organizací v ČR za přítomnosti nejvyšších představitelů Regionální úřadovny této organizace a Evropského centra pro kontrolu nemocí se sídlem ve Stockholmu. Podle jejích údajů je v evropském regionu očkováním chráněno na 90% dětské populace, u nás je proočkovanosť 95 až 98% podle jednotlivých onemocnění.

Zvyšování informovanosti o důležitosti prevence infekčních onemocnění si klade za cíl široká kampaň, kterou již čtvrtým rokem pořádá Světová zdravotnická organizace pod názvem Evropský imunizační týden. „Vzhledem k tomu, že Česká republika je předsedající zemí EU, naše dnešní debata se netýká pouze současné a budoucí situace v očkování v ČR, ale v celém evropském regionu,“ uvedla k semináři v Senátu ředitelka české kanceláře WHO Alena Šteflová. Jednotlivé státy jsou vyzývány využít kampaně k šíření informací, které pomáhají zvyšovat efektivitu vakcinačních programů v jednotlivých zemích, a zdůrazňovat, že očkování proti infekčním nemocem patří dosud mezi nejefektivnější preventivní opatření, a to jak ze zdravotního, tak ekonomického hlediska.

„Patříme mezi evropské země s jedním z nejvyšších procent proočkovanosťi vůbec. I díky tomu se nám například podařilo naplnit očekávání WHO a zastavit výskyt spalniček. Naopak ve srovnání s ostatními evropskými zeměmi je u nás velmi nízká proočkovanosť proti chřipce, a to ve všech věkových kategoriích,“ upozornil hlavní hygieník České republiky Michael Vít. Přitom sezónní chřipka je podle evropských statistik každoročně příčinou úmrtí až 200 tisíc lidí.

Mezi hlavní výzvy Světové zdravotnické organizace v Evropě patří vymýcení výskytu spalniček, s nímž WHO počítalo do roku

2010. Podle zástupkyně ředitele Regionální úřadovny WHO pro Evropu Nata Menabde počet případů onemocnění spalničkami sice v posledním desetiletí klesl o 90%, infekce však propuká nadále, a to i ve státech západní Evropy. „Jen za první měsíce roku 2009 došlo v Evropě k více než 550 případům spalniček a odhadujeme, že 3 miliony obyvatel EU nemají



World Health Organization
Kancelář v České republice



European
Immunization
Week

Prevent Protect Immunize

proti této infekci imunitu,“ doplnila Zsuzsanna Jakab z Evropského centra pro prevenci a kontrolu nemocí.

Hlavními prioritami českého očkovacího programu i nadále zůstává zavedení plošného očkování proti pneumokokovým infekcím, které WHO opakovaně doporučuje. Jak upozornil předseda České vakcinologické společnosti Roman Prymula, Česká republika se přidá k ostatním osmnácti evropským zemím, kde se již plošně očkuje, v okamžiku,

kdy naši zákonodárci přijmou nový zákon o změně financování vakcinace. Mezi dalšími kandidáty k zařazení do očkovacího kalendáře pak Prymula vidí ještě očkování dívek proti rakovině děložního čípku, plošnou vakcinaci proti rotavirům, meningokokům typu B a C a v neposlední řadě také proti klíšťové encefalitidě.

Evropský vakcinační týden (EIW) je celoevropská iniciativa pod záštitou Evropské frakce WHO s cílem informovat o důležitosti očkování a prevence infekčních onemocnění. Evropské země pořádají během vakcinačního týdne různorodé akce, jako např. školení, workshopy, veřejné debaty, výstavy, setkání se zástupci médií apod. Všechny tyto aktivity mají společné motto: vakcinace dětí je nezbytná k prevenci vážných onemocnění a ochraně života. Zvláštní pozornost se přitom věnuje ohroženým, a přitom těžko dostižitelným skupinám populace. Zájem států o zapojení se do této kampaně každým rokem vzrůstá. Zatímco v roce 2005 se zúčastnilo 9 zemí, v roce 2008 to již bylo 32 států, což představuje tři čtvrtiny populace celého regionu, tj. 880 milionů lidí. Čtvrtý Evropský vakcinační týden se koná od 20. do 26. dubna 2009.

MUDr. Alena Šteflová, Ph.D.
Kancelář WHO v ČR
Kontakt: + 420 257 199 880
steflova@who.cz

Estonské imunizační schéma

Estonian Immunization Schedule

Vakcinologie 2009;3:77.

	DTaP	IPV	Hib	HepB	MMR	BCG	dT
Při narození ¹				Ano			
1–5 dnů						Ano	
1 měsíc				Ano			
3 měsíce	Ano	Ano	Ano				
4 ½ měsíce	Ano	Ano	Ano				
6 měsíců	Ano	Ano	Ano	Ano			
1 rok					Ano		
2 roky	Ano	Ano	Ano				
6–7 let	Ano	Ano					
12 let				Ano ²			
13 let				Ano ³	Ano		
15–16 let							Ano
17 let							Ano ⁴

Estonský očkovací kalendář platný od 1. ledna 2008

1 Podána ve 12 hodinách života.

2 Vakcína proti hepatitidě B (schéma 0–1–6 měsíců) podána pouze dětem narozeným v době 1995–2003 a předem neočkovaným.

3 Vakcína proti hepatitidě B (schéma 0–1–6 měsíců) podána pouze dětem narozeným v době 1994–1995 a předem neočkovaným.

4 Sedmá dávka vakcíny proti záškrtu a tetanu je doporučována dětem v 17 letech věku narozeným v období 1990–1995 a dříve vakcinovaným ve věku 12 let šestou dávkou. A dT booster dávka je doporučována každých 10 let počínaje věkem 25 let.

Historické změny

2005: Hib zavedeno do očkovacího kalendáře v září 2005.

2008: Vakcína proti pertusi: změna z wP na aP ve veřejném sektoru. Vakcína proti poliomyelitidě: změna z OPV na IPV.

Spalničky, parotitida, zarděnky:

1964: Vakcinace proti spalničkám představena dětem ve věku 1–8 let.

1973: Věk pro očkování proti spalničkám snížen na 10 měsíců.

1980: Věk pro očkování proti spalničkám posunut na 15–18 měsíců a druhá dávka podávána v 6 letech.

1981: Vakcína proti příušnicím zavedena pro děti ve věku 15–18 měsíců.

1993: Vakcína proti zarděnkám zavedena pro děti ve věku 6 let.

1994: MMR nahrazuje vakcínu proti spalničkám. Věk očkování proti MMR se změnil a je doporučován ve 12 měsících (MMR1) a 12 letech (MMR2).

1997: Doporučený věk MMR2 se změnil

z 12 na 13 let.

Tento přehled je adaptován z národního očkovacího kalendáře pro Estonsko založeného na Vyhlášce ministra pro sociální záležitosti č. 34, z 21.03.2007, s účinností od 1. ledna 2008. Více informací o dětském očkovacím kalendáři Estonska je dostupných prostřednictvím webové stránky Inspektorátu ochrany zdraví (v estonštině). Zdroj: www.euvac.net

MUDr. Pavel Kosina

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

Vakcinologie 2009;3:78.

Dotaz 1: Rodina, jejíž dvě děti patří do mého obvodu, v průběhu roku vycestuje do Saúdské Arábie a bude tam pobývat minimálně 1 rok. Otec dítěte donesl formulář, na kterém je uveden požadavek očkování proti meningokoku. Je zde ale také zmíněn nějaký sérotyp W 135 – lze proti tomu očkovat?

Odpověď: V České republice se v posledních letech běžně očkuje proti meningokoku séro skupiny C konjugovanou vakcínou. Očkovací látka je velmi dobře imunogenní a je možné ji používat již od útlého kojeneckého věku. Před zavedením této vakcíny byla (a stále je) k dispozici polysacharidová vakcína proti *Neisseria meningitidis* séro skupin A a C. Protože charakter indukce imunitní odpovědi je značně odlišný, je tato polysacharidová vakcína účinná až u dětí od dvou let věku a její platnost je cca 3 roky. Jak jistě víte, v České republice se dominantně vyskytují séro skupiny B a C, proto se význam polysacharidové bivalentní vakcíny v „populační vakcinaci“ z pochopitelných důvodů snížil. Jinak je tomu v cestovní medicíně – zde se některé další séro skupiny, především A, Y, W 135, významným způsobem podílejí na etiologii invazivních meningokokových onemocnění (IMO). Každoroční výskyt tisíců případů meningokokové infekce vyvolané séro skupinou A na africkém kontinentě je toho důkazem. Sérotyp W 135, který je požadován u Vašich cestovatelů, je značným problémem Saúdské Arábie, a proto přistoupily místní úřady k administrativním opatřením. Ve světě v současné době existují dvě tetra valentní meningokokové vakcíny obsahující antigeny A, C, Y, W 135. Vakcína, kterou je možné aktuálně získat v některých státech Evropské unie, se nazývá MENOMUNE. Po přechodné registraci v minulých letech není podle aktuálních informací nyní v České republice registrována. Jedná se o vakcínu polysacharidovou s platností třech let a právě tato vakcína by jistě byla ideálním řešením pro nejruznější cestovatele. Ještě více „vzdálená“ je konjugovaná tetra valentní vakcína vyrobená v USA, která se nazývá MENACTRA. V zámoří je schválena a oficiálně doporučena pro starší děti a adolescenty. Jinými slovy – v těchto zemích je v této věkové skupině preferována před konjugovanými

monovalentními vakcínami. V případě dostatečné časové rezervy je možné zkusit vakcíny sehnat na tzv. mimořádný dovoz, jinak je jediným řešením podat alespoň bivalentní vakcínu A + C.

Dotaz 2: Mám devítiletou pacientku, která opakovaně trpí na infekty horních i dolních dýchacích cest – především sinusitidy, laryngitidy a tracheobronchitidy. Předpokládala jsem, že ve školním věku dojde k poklesu frekvence onemocnění, ale nestalo se tak. V kulturních nálezech byl opakovaně zachycen pouze *Haemophilus influenzae*, při základním imunologickém vyšetření jsem zjistila pouze mírné snížení imunoglobulinů ve třídě IgA. Rodiče nyní vyžadují očkování proti hemofilu – má to smysl?

Odpověď: Ptáte se nejspíše proto, že podle uváděného věku se jedná o dítě, které ještě nebylo očkováno proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib) ve znění vyhlášky platné od poloviny roku 2001. Zavedení tohoto očkování vedlo k razantnímu poklesu incidence invazivních hemofilových infekcí vyvolaných typem b a až na ojedinělé zprávy nedošlo k výraznějšímu nárůstu invazivních onemocnění vyvolaných jinými typy hemofilů. Hemofily, které se různou měrou podílejí na tzv. banálních infekcích respiračního traktu, patří až na výjimky mezi kmeny neopouzdřené, a proto protilátky vytvořené po očkování proti Hib nejsou proti těmto kmenům efektivní. Na druhou stranu, i s ohledem na přání rodičů, by vakcinace jistě nebyla chybou. Dítě dosud zřejmě očkováno nebylo a při Vámi uváděné snížené hladině IgA je možné uvažovat i o event. nižší hladině protilátek proti Hib – přestože víme, že u naprosté většiny dětí po pátém roce života je již dostatečná. Přesnou odpověď by dalo stanovení hladiny protilátek proti Hib, ale jsem si vědom praktických úskalí. Očkování je možné provést jednou dávkou monovalentní vakcíny Act-HIB (nutno počítat s administrativními problémy při zajišťování vakcíny) a současně rodičům vysvětlit velmi omezený přínos s ohledem na frekvenci zánětů dýchacích cest. Lepší alternativou se v tomto případě jeví případná vakcinace proti pneumokokovým infekcím. Při přetrvávání frekvence onemocnění je podrobnější imunologické vyšetření nezbytné.

Dotaz 3: Je možné očkovat kojence proti invazivním pneumokokovým infekcím současně i vakcínou proti meningokoku C?

Odpověď: Jedná se o dvě inaktivované konjugované vakcíny a zdálo by se, že stejně jako u jiných vakcín je to možné. Některé probíhající studie ale naznačují, že v některých případech může být protilátková odpověď po současném podání obou látek určitým způsobem ovlivněna. Výsledky a klinický význam těchto zjištění nejsou dosud jednoznačně interpretovány a na definitivní stanovisko si ještě musíme počkat. Proto i v Souhrnu údajů o přípravku (SPC) konjugovaných meningokokových a pneumokokových vakcín je informace k souběžné aplikaci „neutrální“ nebo i zdrženlivá. U zdravých donošených dětí je vhodnější spíše upřednostňovat kombinaci s hexavakcínou, kde je protilátková odpověď více zdokumentována. (Pozn.: neplatí pro děti s anamnesticky vyšším výskytem febrilních reakcí, kdy je vždy lepší oddělená aplikace.)

Očkování je nejspolehlivější prevence proti onemocněním meningokokem C.



MENJUGATE® PROVĚŘENÁ VAKCINA PROTI MENINGOKOKŮM TYPU C



ZKRAČENÁ INFORMACE DLE SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

NÁZEV PŘÍPRAVKU: MENJUGATE; Oligosacharidová vakcína proti meningitidě C konjugovaná (adsorbovaná) **SLOŽENÍ:** Jedna dávka (0,5 ml rozpuštěné vakcíny) obsahuje : Neisseriae meningitidis C oligosacharidum 10 mikrogramů konjugovaný s Corynebacterii diphtheriae CRM-197 proteinum 12,5 až 25,0 mikrogramů adsorbovaná na hydroxid hlinitý 0,3 až 0,4 mg Al₃₊ **Pomocné látky:** Lahvička obsahující MenC - CRM197 konjugát; Mannitol, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát dihydrogenfosforečnanu sodného; **Injekční stříkačka** obsahující rozpouštědlo s hydroxidem hlinitým; Chlorid sodný, voda na injekci; **LÉKOVÁ FORMA:** Prášek pro přípravu injekční suspenze s rozpouštědlem. **INDIKACE:** Aktivní imunizace dětí od 2 měsíců věku, dospívajících a dospělých jako prevence invazivní formy nemoci způsobené bakterií Neisseria meningitidis sérologické skupiny C. **DÁVKOVÁNÍ: Základní očkování: Kojení od 2 do 12 měsíců věku:** dvě dávky po 0,5 ml by měly být podány v intervalu alespoň dvou měsíců. **Děti starší 12 měsíců, dospívající a dospělí:** jedna dávka (0,5 ml). **Posilovací (booster) dávka:** Po dokončení základního očkování kojenců je doporučeno podat jim posilovací dávku vakcíny. Doba podání posilovací dávky má být v souladu s oficiálním doporučením. Potřeba podání posilovací dávky subjektům, kterým byla podána v rámci základního očkování 1 dávka vakcíny (to je dětem starším než 12 měsíců, dospívajícím a dospělým), nebyla stanovena. **ZPŮSOB PODÁNÍ:** Vakcína je určena pro hlubokou intramuskulární aplikaci. Nejvhodnější místo aplikace je anterolaterální strana stehna u dětí do 1 roku a oblast deltového svalu u starších dětí, dospívajících a dospělých. **Vakcína nesmí být aplikována intravenózně, subkutánně ani intradermálně. KONTRAINDIKACE:** Přecitlivlost na kteroukoli složku vakcíny, včetně difterického toxoidu. Osoby, u kterých se vyskytly jakékoli známky přecitlivlosti po předchozí aplikaci přípravku MENJUGATE. Podání přípravku MENJUGATE, stejně jako jiných vakcín, musí být odloženo u osob s akutním závažným horečnatým onemocněním. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Osoba, zodpovědná za aplikaci, učinit všechna možná preventivní opatření, aby se zabránilo alergickým a jiným reakcím. Stejně jako u jiných vakcín podávaných injekčně by měla být, pro případ vzácných anafylaktických reakcí snadno dosažitelná odpovídající lékařská péče. MENJUGATE neposkytuje ochranu proti meningokokovému onemocnění způsobenému jinými typy meningokoků (A, B, 29-E, H, I, K, L, W-135, X, Y nebo Z, a jiných neurčeného typu). Úplná ochrana proti infekci způsobené meningokokem skupiny C nemůže být zaručena. Nejsou dostupné žádné údaje u dospělých ve věku 65-let a starších. Vakcinace u osob s poruchou tvorby protilátek nemusí vyvolat odpovídající protilátkovou odpověď. MENJUGATE nebyl specificky vyhodnocen u pacientů s nedostatečnou funkcí imunitního systému. Přestože byly zaznamenány příznaky meningismu jako je bolest/ztuhlost šíje či světloplachost, není žádný důkaz o tom, že tato vakcína vyvolává meningitidu způsobenou meningokokem skupiny C. Kliniky je třeba věnovat pozornost možnosti souběžné probíhající meningitidy. Konjugovaná vakcína obsahující "Cross Reacting Material 197 – CRM 197" (zkráceně reagující látka) nemohou být považovány za imunizační agens proti záškrtu. Jakákoli akutní infekce či horečnaté onemocnění by měly být důvodem pro odložení aplikace přípravku MENJUGATE s výjimkou případu, kdy podle lékařova názoru odložit aplikace vakcíny je větším rizikem než její podání. Mírně zvýšená teplota, jako například při nekomplikovaném zánětu horních cest dýchacích, obvykle není překážkou pro aplikaci vakcíny. Možné riziko opoene a nutnost monitorování dýchání po dobu 48 - 72 hodin by se měly zvážit když se podávají dávky základního očkování velmi předčasně narozeným dětem (narozené v < 28. týdnu těhotenství) a zvláště těm, v jejichž předchozí anamnéze byla respirační nezralost. Protože prospěch očkování je u této skupiny dětí vysoký, neměla by se vakcinace odmítat ani oddalovat. **INTERAKCE S JINÝMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY A JINÉ FORMY INTERAKCE:** MENJUGATE nesmí být mísen s jinými vakcínami v jedné injekční stříkačce. Současné podání přípravku MENJUGATE (v případě injekčně aplikovaných vakcín samozřejmě do různých míst) s následujícími vakcínami nemá vliv na silu imunitní odpovědi na žádnou z nich: vakcína proti poliomyelitidě (inaktivovaná a perorální vakcína); vakcína proti záškrtu a proti tetanu samostatně nebo v kombinaci s celobuněčnou či acelulární vakcínou proti černému kašli; vakcína proti onemocnění způsobenému Haemophilus influenzae typu B (Hib); vakcína proti hepatitidě B podaná samostatně nebo ve stejnou dobu jako kombinovaná vakcína obsahující složky záškrtu, tetanu, Hib, inaktivované poliomyelitidy a acelulárního černého kašle nebo kombinovaná vakcína proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám; sedmivalentní pneumokoková konjugovaná vakcína. Účinek současného podávání vakcíny Menjugate se sedmivalentní pneumokokovou konjugovanou vakcínou a hexavalentní vakcínou (DTPa-HBV-IPV-Hib) na imunitní odpovědi byl hodnocen na dětech ve věku přibližně 2, 4, 5 a 6,5 měsíců. V jiných schématech základního očkování nebyl potenciál imunitní interference hodnocen. V různých studiích byly zjištěny malé změny v dosažených hladinách protilátek GMT, ale nebylo stanoveno, zda zjištěné změny mají klinický význam. **TĚHOTENSTVÍ:** Nejsou k dispozici žádné údaje o použití této vakcíny u těhotných žen. Těhotenství by nemělo být důvodem neočkovat v případě, kdy riziko nákazy je jasně prokázáno, vzhledem k závažnosti onemocnění způsobeného meningokokem sérotypu C. **KOJENÍ:** Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti použití této vakcíny během kojení. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nežádoucí účinky během klinických studií (u všech věkových skupin). Většina nežádoucích účinků byla mírná a samovolně vymizela během krátké doby. Ve všech věkových skupinách byly lokální reakce (včetně zarudnutí, otoku a citlivosti/bolesti) velmi časté (v rozmezí : od 1 ze 3 starších dětí do 1 z 10 předškolních dětí). Tyto reakce nebyly většinou klinicky významné. Zčervenání a otok nejméně 3 cm a citlivost při pohybu po dobu více než 48 hodin se vyskytly ve studiích vzácně. Horečka přesahující 38,0 °C je častá (v rozmezí : od 1 z 20 kojenců a batolat do 1 z 10 předškolních dětí), většinou nepřekročí 39,1°C, zvláště u starších věkových skupin. U kojenců a batolat se po vakcinaci často vyskytl pláč a zvracení (batolata). Podrážděnost, ospalost, průjem, spankú, nechutenství, průjem a zvracení (kojení) byly po vakcinaci velmi časté. Nejsou ale žádné důkazy, že příčinou těchto reakcí je MENJUGATE spíše než ostatní současně podané vakcíny, zvláště DTP. Velmi často (u dospělých): myalgie a artralgie. Často (u mladších dětí): ospalost. Bolest hlavy byla velmi častá u dětí na střední škole a častá u dětí na základní škole. Nežádoucí účinky zaznamenané ve všech věkových skupinách: Celkové poruchy: Časté: Horečka ≥ 38,0°C Reakce v místě aplikace: Velmi časté: Zčervenání, otok a citlivost/bolest; Jiné reakce zaznamenané u kojenců: a batolat: Celkové poruchy: Velmi časté: Podrážděnost, ospalost a poruchy spankú Časté: Pláč Gastrointestinální poruchy: Velmi časté: Průjem, nechutenství, zvracení (kojení) Časté: Zvracení (batolata) Další reakce zaznamenané u starších dětí a u dospělých: Celkové poruchy: Velmi časté: Nevolnost; Bolest hlavy (dětí na střední škole) Časté: Bolest hlavy (dětí na základní škole) Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně: Velmi časté: Bolest svalů a kloubů; Gastrointestinální poruchy: Velmi časté: Nauzea (dospělí) Nežádoucí účinky hlášené během post-marketingového sledování (pro všechny věkové skupiny) Nejčastější nežádoucí účinky zahrnují závrať, horečnatý stav, bolesti hlavy, nauzeu, zvracení a mdloby. Poruchy imunitního systému: Velmi vzácné: Lymfadenopatie, anafylaktické reakce, reakce přecitlivlosti včetně bronchospasmu, faciálního edému a angioedému. Poruchy nervového systému: Velmi vzácné: závrať, křeče včetně horečnatých křečí, mdloby, snížená citlivost a poruchy citlivosti, hypotonie. Velmi vzácně byly zaznamenané případy záchvatů; títo pacienti se obvykle velmi rychle zotavili. Některé z těchto zaznamenaných záchvatů se mohou projevit jako mdloby. Hlášená četnost záchvatů je nižší než průměrná četnost epileptického záchvatu u dětí. U kojenců byly záchvaty obvykle spojeny s horečkou. Velmi vzácné byly zaznamenané případy poruchy zraku a fotofobie, obvykle ve spojení s jinými neurologickými symptomy jako je bolest hlavy a závrať. **Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:** Apnoe u velmi předčasně narozených (narozených v < 28. týdnu těhotenství). Gastrointestinální poruchy: Velmi vzácné: nauzea, zvracení, průjem; Poruchy kůže a podkožní tkáně: Velmi vzácné: vyrážka, kopřivka, svědění, zarudnutí, erythema multiforme a Stevens-Johnsonův syndrom. Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně: Velmi vzácné: bolestivost kloubů a svalů V souvislosti s očkováním konjugovanými vakcínami proti meningokokům sérotypu C byl hlášen relaps nefrotického syndromu. **DOBA POUŽITELNOSTI:** 3 roky; Po rozpouštění je doporučeno přípravek použít okamžitě. Přípravek má dvě složky a každá z nich může mít jinou dobu použitelnosti. Na obalu je uvedena doba použitelnosti té složky, která má tuto dobu kratší a toto datum musí být bráno jako doba použitelnosti celého přípravku. **UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Chraňte před světlem. Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l., Via Fiorentina 1, 53100 Siena, Itálie **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** 59/160/03-C **DATUM REVIZE TEXTU:** 6.8.2008, suks53253/2008; Úplný text SPC je k dispozici na adrese firmy Novartis Vaccines and Diagnostics s.r.o., Domažlická 1161/5, Praha 3, 130 00 a na e-mailové adrese: medinfo.vaccines@novartis.com

MENJUGATE®

Konjugovaná vakcína proti
meningokoku typu C

 **NOVARTIS**
VACCINES

