

Z OBSAHU

■ **KOMPLIKACE PO BCG VAKCINACI NOVOROZENCŮ DÁNSKOU VAKCÍNOU SSI VE VÝCHODOČESKÉM REGIONU ČESKÉ REPUBLIKY ZA 5 LET (2002–2006)**

V pětiletém období (2002–2006) bylo v bývalém Východočeském regionu kalmetizováno 50 049 novorozenců dánskou vakcínou SSI. V tomto období bylo v pneumologické ordinaci dětské kliniky v Hradci Králové diagnostikováno a léčeno 119 dětí se specifickou regionální lymfadenitidou po BCG vakcinaci.

■ **KLÍŠŤOVÁ MENINGOENCEFALITIDA, KLINICKÝ PRŮBĚH A KOMPLIKACE**

Virus stredo-evropské klíšťové meningoencefalitidy vyvolává každý rok v České republice několik stovek onemocnění, a to i přesto, že infekci lze účinně předejít očkováním. Zejména u starší populace může být průběh onemocnění závažný, neurologické následky dlouhodobě i trvale mění kvalitu života těchto pacientů.

■ **ŠIRŠÍ OCHRANA KOJENCŮ A DĚTÍ PŘED PNEUMOKOKOVÝMI ONEMOCNĚNÍMI NOVOU 13VALENTNÍ KONJUGOVANOU VAKCÍNOU – PREVENAR 13**

Pneumokokové infekce jsou i v rozvinutých zemích významnou příčinou nemocnosti a úmrtnosti kojenců a malých dětí. V posledních letech byly u nás do praxe uvedeny 3 konjugované pneumokokové vakcíny pro malé děti.

■ **VÝVOJ VAKCÍNY PROTI HIV – DLOUHÁ CESTA S NEJISTÝM VÝSLEDKEM**

Více než 25 let uplynulo od doby, kdy byl objeven virus HIV-1, původce AIDS. Přes intenzivní vědecké úsilí však do dnešního dne nedošlo ani k uspokojivému objasnění patogenese tohoto onemocnění, natož pak k vývoji vhodné vakcinační strategie, která by umožnila zamezení dalšího šíření této pandemie.

Kompletní ochrana proti očkováním preventabilním hepatitidám



HavrixTM

Vakcína proti hepatitidě A



Opravdu stačí mýt si ruce...?

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

Zkrácená informace o přípravku

NÁZEV PŘÍPRAVKU: HavrixTM 720 Junior Monodose, HavrixTM 1440.

KLINICKÉ ÚDAJE: Složení: Havrix je standardisovaná, 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. **HavrixTM 720 Junior Monodose vyvolá ochranu proti hepatitidě A po 2 až 3 týdnech po očkování. K zabezpečení dlouhodobé ochrany (nejméně na dobu 25 let) se doporučuje podat posilovací dávku, a to kdykoli v době od 6 do 12 měsíců po první dávce. Posilovací dávka podaná se zpožděním až 5 let po první dávce vyvolává podobnou hladinu protilátek jako posilovací dávka podaná podle doporučeného schématu. Očekává se, že i v tomto případě bude ochrana přetrvávat nejméně 25 let po podání posilovací dávky.** 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 gluteální oblasti, 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 jednotlivcům, 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 očkováná osoba by mohla být v průběhu vakcinace již virem hepatitidy A infikována. V takových případech není známo, 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 škrtilka. 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 u 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

kojenice zanedbatelné, má se v době kojení touto vakcínou očkovat jen v případě nutnosti. **Nežádoucí účinky:** Bezpečnostní profil je podložen daty získanými od více než 5300 subjektů. Mezi velmi časté nebo časté nežádoucí účinky patří: snížená chuť k jídlu, podrážděnost, bolest hlavy, ospalost, závrať, gastrointestinální symptomy (jako průjem, nevolnost, zvracení), bolest a zarudnutí v místě vpichu injekce, únava, otok v místě vpichu injekce, malátnost, horečka (37,5 °C), reakce v místě vpichu (jako je zatvrdnutí). **FARMACEUTICKÉ ÚDAJE: Inkompatibilita:** 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-1330 Rixensart, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** HavrixTM 720 Junior Monodose 59/690/96-C, HavrixTM 1440 59/691/96-C. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE:** 13. 11. 1996/7. 11. 2001. **DATUM REVIZE TEXTU:** 26. 5. 2010. 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. 6. 2010). **Reference:** 1. Anthony E. Fiore. Hepatitis A Transmitted by Food. CID 2004; 38: 705–15. 2. CDC; Hepatitis A Fact Sheet.

www.vakciny.cz

POH 00101010



Vakcinologie

Vaccinology

Ročník (Volume) 4, 2010, číslo (Number) 3

Šéfredaktor (Editor-in-Chief)

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

Redakční rada (Editorial Board)

MUDr. Hana Cabrnová

OSPDL Praha

MUDr. Jitka Částková, CSc.

SZÚ Praha

Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.

Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí

2. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

Doc. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.

Ústav epidemiologie LF UK, Plzeň

MUDr. Jitka Škovránková

2. LF UK a FN Motol, Praha

Prof. MUDr. Miroslav Šplíno, DrSc.

FVZ Hradec Králové

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 + 10% 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 22. 6. 2010

Časopis je excerpován v Bibliographia Medica

Čechoslovaca.

Časopis je zařazen Radou pro výzkum

a vývoj vlády ČR na Seznam recenzovaných

neimpaktovaných periodik vydávaných v České republice.

Vydavatel nenes odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků.

Současně si redakce vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy článků.

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

Vážení čtenáři, kolegové a kolegyně,

vstupujeme do období prázdnin a dovolených a respirační choroby jsou postupně z našich myslí vytlačovány cestovatelskými průjmy a antimalariickou profylaxí. Z vlastní nemocniční zkušenosti mohu potvrdit, že není nutno ani cestovat do vzdálených exotických destinací, neboť plíživá norovirová epidemie nás dokáže dostatečně potrápiti i v tuzemsku.

V posledních několika týdnech a zejména v těchto dnech dochází k poměrně dramatickým legislativním a organizačním změnám. V tuto chvíli probíhá finální redakce připomínek k nové očkovací vyhlášce, která se snaží vyřešit zejména dvojkolejnost u očkování proti chřipce a konečně i komplexně změnit přístup k očkování proti tuberkulóze. Vyhláška sice ještě není schválena, měla by však kodifikovat zrušení plošného očkování BCG vakcínou jak pro přeočkování, tak i v základním schématu. Stávající systém by měl být nahrazen očkováním pouze selektivním u rizikových skupin, které budou přesně definovány v závislosti na epidemiologickém riziku. Kalmetizační centra svoje místo v systému neztratí, ale naopak budou pro očkování rizikových jedinců exkluzivně využívána.

Nově byla zřízena tzv. NIKO (Národní imunizační komise). Tato komise není komisí zcela nezávislou, tak jak je to běžné v řadě zemí (příkladem může být německá STIKO), ale je komisí Ministerstva zdravotnictví ČR. Tento model může být ale v tuzemských podmínkách výhodnější, protože řada zahraničních komisí vydává pouze doporučení, které nemá praktickou váhu, protože není financováno. V sousedním Rakousku je doporučení velmi široké, avšak v praxi řada doporučených očkování není hrazena vůbec. NIKO se nebude jen zásadním způsobem podílet na tvorbě legislativních předpisů, nýbrž bude i vydávat doporučení ke konkrétním sporným problémům. V řadě případů může převzít stávající doporučení některých odborných společností nebo ho mírně upravit. Veškeré dokumenty této komise, které budou určeny pro širokou odbornou i laickou veřejnost, budou k dispozici na webu MZ ČR.

Vážení čtenáři, dovoluji si Vám popřát příjemné a klidné prožití doby dovolených a načerpání nových sil, neboť bezprostředně po prázdninách nás čeká příprava implementace nových opatření, ale i intenzivní kongresové aktivity, kde budeme moci jednotlivé otázky detailně dále diskutovat.

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

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

Mezinárodní
GALENOVA
cena 2008



Prix Galien = ekvivalent Nobelovy
ceny ve farmaceutickém průmyslu
www.prixgalien.com



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 15letých dětí a dospívajících. Použití přípravku Silgard musí být v souladu s oficiálními doporučeními. *) **Kontraindikace:** Přecitlivělost ke všem komponentám vakcíny, závažné akutní horečnaté onemocnění. **Dávkování:** Základní očkování – 3 samostatné 0,5 ml dávky podané dle následujícího schématu: 0, 2, 6 měsíců. Všechny dávky musí být podány intramuskulárně během jednoletého období. **Upozornění:** Pro případ vzácných anafylaktických reakcí musí být k dispozici odpovídající léčebná opatření. Vakcína není určena k léčbě, nenahrazuje rutinní cervikální screening. Jedinci se sníženou imunitní reakcí nemusí na vakcínu zareagovat. Podávat opatrně jedincům s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace. **Interakce:** Při současném podání s vakcínou proti hepatitidě typu B (rekombinantní) nedošlo ke klinicky významným změnám v imunitních odpovědích na obě vakcíny. Použití hormonální antikoncepce neovlivnilo imunitní odpověď. **Těhotenství a kojení:** Očkování odložit až na dobu po ukončení těhotenství. Může být podávána kojícím ženám. **Nežádoucí účinky:** Velmi často erytém, bolest a otok v místě injekce, pyrexie, často bolest v končetinách, zmožděnina, podlitina a pruritus v místě injekce, vzácně kopřivka, velmi vzácně bronchospasmus. **Zkušenosti po uvedení přípravku na trh:** Protože tyto účinky byly hlášeny dobrovolně populací o neurčité velikosti, není možné spolehlivě odhadnout jejich četnost nebo potvrdit pro všechny účinky kauzální souvislost s podáním vakcíny. Lymfadenopatie, reakce přecitlivělosti včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí, syndrom Guillain-Barrého, závrať, bolest hlavy, synkopa, nauzea, zvracení, artralgie, myalgie, tělesná slabost, únava, malátnost. *) **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 čísla:** EU/1/06/358/003-021 **Poslední revize textu SPC:** 2/9/2009

*) Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

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

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



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


SILGARD®

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

EDITORIAL 99**PŮVODNÍ PRÁCE (ORIGINAL PAPERS)**

Komplikace po BCG vakcinaci novorozenců dánskou vakcínou SSI ve Východočeském regionu České republiky za 5 let (2002–2006)

Complications of BCG vaccination in newborns due to Danish vaccine SSI in the East-Bohemian region of Czech Republic during 5 years period (2002–2006)

MUDr. Hubert Vaníček, Ph.D., doc. MUDr. Oldřich Pozler, CSc., MUDr. Arpád Kerekes, MUDr. Jaroslav Koudelka, Ph.D. 102

Klíšťová meningoencefalitida, klinický průběh a komplikace

Tick-borne meningoencephalitis - clinical course and complications

MUDr. Diťa Smíšková, MUDr. Sylvia Polívková, MUDr. Zuzana Blechová, doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc. 106

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEW)

Širší ochrana kojenců a dětí před pneumokokovými onemocněními novou 13valentní konjugovanou vakcínou –
– Prevenar 13

Broader protection of infants and children against pneumococcal infections with a new 13-valent conjugate vaccine –
– Prevenar 13

MUDr. Zuzana Vančíková, CSc. 110

Vývoj vakcíny proti HIV – dlouhá cesta s nejistým výsledkem

Development of an HIV vaccine – a long journey with an uncertain end

Doc. MUDr. Pavel Boštík, Ph.D., Doc. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D., MUDr. Miloslav Salavec, Ph.D., MUDr. Petr Prášil,

MUDr. Jan Smetana, Ph.D., RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D. 119

AKTUALITY (CURRENT NEWS)

Krymsko-konžská hemoragická horečka – současný stav v Evropě

Crimean-Congo hemorrhagic fever - current situation in Europe

prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc. 124

ZPRÁVY, RECENZE, INFORMACE (NEWS, REVISIONS, INFORMATION)

The Varicella-Zoster Virus (VZV) International Nomenclature Meeting, Londýn, červenec 2008

The Varicella-Zoster Virus (VZV) International Nomenclature Meeting, London, July 2008

RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D. 126

EVROPSKÁ IMUNIZAČNÍ SCHÉMATA (EUROPEAN IMMUNIZATION SCHEDULES)

Maďarské imunizační schéma

Hungarian Immunization Schedule 128

PORADNA (IMMUNIZATION COUNSELLING)

MUDr. Pavel Kosina 130

Komplikace po BCG vakcinaci novorozenců dánskou vakcínou SSI ve Východočeském regionu České republiky za 5 let (2002–2006)

Complications of BCG vaccination in newborns due to Danish vaccine SSI in the East-Bohemian region of Czech Republic during 5 years period (2002-2006)

MUDr. Hubert Vaníček, Ph.D.,¹ doc. MUDr. Oldřich Pozler, CSc.,¹ MUDr. Arpád Kerekes,¹
MUDr. Jaroslav Koudelka, Ph.D.²

¹ Dětská klinika Fakultní nemocnice v Hradci Králové

² Oddělení dětské chirurgie Fakultní nemocnice v Hradci Králové

Souhrn:

V pětiletém období (2002–2006) bylo v bývalém Východočeském regionu kalmetizováno 50 049 novorozenců dánskou vakcínou SSI. V tomto období bylo v pneumologické ordinaci dětské kliniky v Hradci Králové diagnostikováno a léčeno 119 dětí se specifickou regionální lymfadenitidou po BCG vakcinaci. Incidence je 2,38 : 1 000 kalmetizovaných dětí. U žádného dítěte nebyl prokázán závažný imunodeficitní stav. Jiné závažné komplikace (osteomyelitidy, generalizace) nebyly zachyceny. Vzestup incidence BCG lymfadenitid ve sledovaném období souvisí nepochybně se změnou původně používané BCG vakcíny Behring na vakcínu SSI. Optimálním způsobem léčby je včasné provádění punkcí uzlin, eventuálně exstirpace. Zcela nevhodným způsobem léčby jsou incize pro vysoké riziko vzniku píštěle.

Klíčová slova: BCG vakcína, BCG lymfadenitida, BCG komplikace, tuberkulóza

Summary:

During the 5-year period (2002–2006) 50 049 newborns in the East-Bohemian region received BCG vaccination – the SSI Danish BCG vaccine. In this period, specific post-BCG vaccination regional lymphadenitis was diagnosed and treated in 119 babies at the paediatric pneumological clinic, University Hospital in Hradec Králové. The incidence of lymphadenopathy was 2.38 per 1000 vaccinated babies. No severe immunodeficiency was observed in the affected children. No other severe BCG complications (osteomyelitis, generalization) were found. The increase in the BCG lymphadenitis incidence is doubtlessly related to the switching from the Behring BCG vaccine to SSI. Well-timed punctures and, if necessary, extirpation of lymph nodes are the best treatment methods. Incision is inadvisable due to the high risk of fistula development.

Key words: BCG vaccine, BCG lymphadenitis, BCG complications, tuberculosis

Vakcinologie 2010;4:102-5.

Úvod

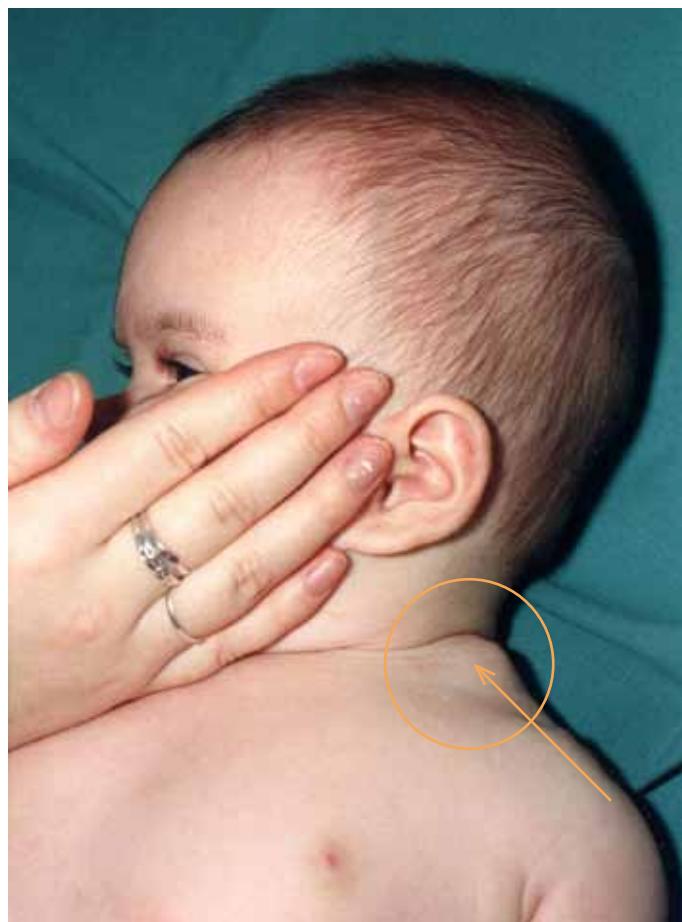
V roce 2011 uplyne 90 let od doby, kdy Albert Calmette poprvé úspěšně aplikoval živou oslabenou BCG (Bacille Calmette Guerin) vakcínu dítěti z tuberkulózní rodiny. V následujících letech došlo postupně k rozšiřování BCG vakcinace v jednotlivých evropských zemích (1). V Československu po 2. světové válce byla první hromadná BCG vakcinace obyvatelstva provedena v roce 1948 v rámci tzv. norské pomoci pro Evropu, Dánského a Švédského červeného kříže a UNICEF. K očkování byl použit dánský BCG kmen (2). Od roku 1953 se stala povinná kalmetizace novorozenců jednou ze základních

preventivních metod kontroly tuberkulózy v Československu. Byla používána tzv. Šulova vakcína (Prague strain) odvozená z dánského kmene č. 725. Po této vakcíně byly komplikace po primovakcinaci novorozenců popisovány sporadicky (2, 3). Od února 1980 se v bývalém Československu začala používat sovětská lyofilizovaná BCG vakcína (Moscow strain), vyrobená z původního francouzského kmene. Po zavedení této vakcíny došlo k výraznému nárůstu komplikací po očkování, především regionálních lymfadenitid a osteomyelitid (4, 5). Od 1. 4. 1986 byla přerušena BCG vakcinace novorozenců ve Východočeském a Středočeském kraji a od roku 1989 též

v Jihočeském kraji. Od 1. 1. 1994 byla opět zavedena povinná plošná BCG vakcinace novorozenců ve všech krajích České republiky. Od r. 1994 se začala používat ke kalmetizaci německá vakcína Behring odvozená z dánského kmene Copenhagen 1331. Od roku 2001 se v České republice používá ke kalmetizaci dánská vakcína BCG VACCINE SSI, která v 1 ml rekonstituované BCG vakcíny obsahuje Mycobacterium bovis (BCG) stratus Danicus 1331 $\geq 2,0 \times 10^6$ $\leq 8,0 \times 10^6$ CFU (živých zárodků). Dávka pro novorozence do 1 roku života je 0,05 ml rozpuštěné vakcíny, aplikované přísně intradermálně (6).



Obr. 1 BCG lymfadenitida v levé axile



Obr. 2 BCG lymfadenitida v levé nadklíčkové krajině

Cíl a metodika studie

Děti z oblasti bývalého Východočeského regionu, které byly v pětiletém období od ledna 2002 do prosince 2006 kalmetizované v novorozeneckém věku a vyskytla se u nich komplikace po BCG vakcinaci (dánská vakcína SSI Copenhagen 1331), byly vyšetřeny a léčeny v pneumologické ordinaci dětské kliniky v Hradci Králové. Směrování pacientů na naše pracoviště bylo zajištěno proškolením a doporučením okresních sdružení praktických lékařů pro děti a dorost. Lokální léčba komplikací punkcemi uzlin byla prováděna ambulantně na dětské klinice a exstirpace uzlin v celkové anestezii při hospitalizaci lékařem oddělení dětské chirurgie.

Cílem studie bylo zjištění:

1. typu komplikací po kalmetizaci novorozenců ve sledovaném období
2. incidence komplikací
3. zhodnocení způsobu terapie komplikací
4. vyhodnocení základních imunologických laboratorních parametrů u dětí se závažnějším průběhem

Soubor pacientů a výsledky

V pětiletém období 2002–2006 byla provedena ve Východočeském regionu BCG primovakcinace u 50 049 novorozenců dánskou vakcínou SSI. Počet dětí byl zjištěn dotazem na jednotlivých novorozeneckých odděleních v našem regionu. V pneumologické ordinaci dětské kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové bylo vyšetřeno celkem 150 dětí pro regionální lymfadenitidu po BCG vakcinaci v novorozeneckém věku. 31 dětí mělo zvětšenou spádovou uzlinu bez supurace, kdy došlo ke spontánnímu zhojení bez nutnosti terapie. Tyto reakce neodpovídaly kritériím pro komplikace očkování (7, 8). U 119 dětí se jednalo o regionální specifickou lymfadenitidu větší než 10 mm s kolikvací a nutností léčebné intervence, což odpovídá incidenci 1: 420 (2,38 : 1 000). 78 dětí, tj. 66 % z celkového počtu, nemělo žádná jiná očkování před rozvojem lymfadenitidy. Poměr pohlaví M/Ž byl 68/51.

Lymfadenitidy byly lokalizovány v 70 případech v axile (Obr. 1), ve 40 případech v nadklíčkové krajině (Obr. 2) a v 9 případech se jednalo o kombinaci axilární

a supraklavikulární lymfadenitidy (Obr. 3).

Průměrná velikost uzlin byla 20 mm v rozsahu 10–50 mm. Latence vzniku lymfadenitidy od kalmetizace, tj. věk dítěte v době indikace vyšetření na našem pracovišti, se pohybovala od 28 dnů do 332 dnů, medián byl 99 dnů.

U 6 dětí došlo k recidivě BCG lymfadenitidy s odstupem 3 měsíců až 2 let od zhojení primární BCG léze.

Ve 113 případech byly lymfadenitidy léčeny pouze chirurgicky (punkce, exstirpace, incize) a v 6 případech kombinací chirurgické a medikamentózní léčby (Nidrazid 5 mg/kg/den) u dětí s recidivou BCG lymfadenitidy. U 1 dítěte byla provedena incize uzliny na jiném pracovišti a došlo u něho k vytvoření píštěle. Další píštěle vznikly u 4 dětí po spontánní perforaci supurované uzliny a u dvou dětí při léčbě punkcemi. U 45 dětí byla provedena exstirpace uzliny pro rozsah lymfadenopatie nebo dlouhodobé přetrvávání lokálního nálezu (28 dětí), pro vytvoření píštěle (7 dětí), pro recidivu (6 dětí) a pro neúspěch léčby punkcemi (4 děti). Pouze opakovanými punkcemi bylo



Obr. 3 BCG lymfadenitida současně v levé axile a v levé nadklíčkové krajině

léčeno 74 dětí. Průměrně byla provedena punkce 1× až 2× u jednoho dítěte. Maximálně bylo provedeno celkem 5 punkcí u jednoho dítěte. Doba hojení uzlin se pohybovala od 15 dnů do 202 dnů, průměrně trvala 61 dnů.

Imunologické laboratorní vyšetření (subpopulace lymfocytů CD3, CD4, CD8, CD19, burst test a kvantitativní imunoglobuliny G, A, M) bylo provedeno u 15 dětí s recidivou lymfadenitidy nebo protrahovaným průběhem hojení. U 11 dětí byl nález v normě, u 4 dětí byly mírné tranzitorní změny v humorální imunitě. Dvě děti měly nižší hodnoty IgA a dvě děti nižší IgG oproti normě (-1SD). Při kontrolách v čase došlo u všech dětí k normalizaci hodnot imunoglobulinů.

Kultivace na nescifickou flóru ze vzorků uzlin byla provedena u všech 119 dětí, z toho u 117 dětí byl negativní kultivační nález a u 2 dětí pozitivní (*Staph. aureus* 1×, *Pseudomonas aeruginosa* 1×). Tyto 2 děti měly pěstěla a specifický zánět u nich byl potvrzen histologickým vyšetřením exstirpované uzliny. Kultivace a PCR na BCG kmen nebyly prováděny.

Ve sledovaném období nebyla zachycena žádná jiná BCG komplikace (osteomyelitida, generalizace, granulomy měkkých tkání či jiné orgánové postižení).

Nezjistili jsme korelát mezi vyšším výskytem BCG komplikací a jednotlivými šaržemi BCG vakcíny, respektive

jednotlivými novorozeneckými odděleními, kde byly děti kalmetizovány.



Diskuze

BCG vakcinace dětí je stále účinná metoda v prevenci závažných forem tuberkulózy (miliární tuberkulóza, meningitida) především v zemích s vysokou incidencí tuberkulózy (1, 9).

V zemích Evropské unie se provádí plošná BCG vakcinace u novorozenců v Irsku, Portugalsku a v zemích bývalého východního bloku. V ostatních zemích Evropské unie se BCG vakcinace u novorozenců neprovádí vůbec nebo jen u rizikových skupin obyvatelstva. Kromě nízké incidence tuberkulózy je jedním z důvodů omezení kalmetizace v jednotlivých zemích i výskyt komplikací po BCG vakcinaci novorozenců. Komplikace po BCG vakcinaci se vyskytují od jejího zavedení v prevenci tuberkulózy (1). Nejzávažnějším následkem BCG vakcinace v historii kalmetizace byla tzv. katastrofa v Lübecku v roce 1930, kdy z 240 dětí očkovaných orální vakcínou onemocněly téměř všechny tuberkulózou a 72 z nich zemřelo. Vyšetřováním se zjistilo, že výrobní kmen BCG byl v laboratoři kontaminován jiným virulentním mykobakteriálním kmenem (3).

Mezi specifické komplikace po BCG vakcinaci novorozenců se řadí tzv. méně závažné: abscesy a ulcerace v místě vpichu

větší než 10 mm, regionální lymfadenitidy, BCG granulomy měkkých tkání, a závažné: BCG ostitidy, meningitidy, generalizace a jiná orgánová postižení. Na vzniku komplikací se podílí technika aplikace, koncentrace vakcíny (počet mikrobů v jedné dávce), typ BCG kmene (jeho zbytková virulence), imunologický stav a věk dítěte (7, 8).

Lokální reakce v místě vpichu (abscesy a ulcerace) byly v našem regionu ve většině případů ošetřovány a léčeny praktickými dětskými lékaři doporučeným způsobem.

Závažné komplikace po BCG primovakcinaci novorozenců jsme v našem souboru nezjistili žádné, na rozdíl od sovětské BCG vakcíny, kdy při jejím používání v letech 1980–1985 v našem regionu byly zachyceny 4 případy BCG osteomyelitidy (4). Kostní komplikace probíhající vzácně po SSI vakcíně jsou taktéž popsány (1, 10).

V našem souboru BCG primovakcinovaných novorozenců dominovaly regionální lymfadenitidy. Celkem bylo zachyceno 150 pacientů s lymfadenitidou. Kritéria komplikací splňovalo 119 případů, což odpovídá incidenci 1 : 420, resp. 2,38 : 1 000 kalmetizovaných novorozenců. Incidence regionálních BCG lymfadenitid po SSI vakcíně v našem regionu výrazně vzrostla oproti komplikacím po dříve užívaných vakcínách. Incidence lymfadenitid po kalmetizaci sovětskou BCG vakcínou v našem regionu v letech 1980–1985 byla 0,59 : 1 000 (4) a po vakcíně Behring v letech 1994–1998 0,88 : 1 000 (11). Podobný nárůst regionálních BCG lymfadenitid byl popsán se srovnatelnou incidencí a dobou latence vzniku BCG lymfadenitidy i ve Finsku a Velké Británii po změně vakcíny Glaxo za vakcínu SSI (12, 13). U 78 dětí, tj. 66 % z celkového počtu, se lymfadenitida objevila do 4 měsíců po očkování ještě před podáním vakcíny Infanrix hexa. Výskyt lymfadenitid u dětí bez dalších očkování je 1,6 : 1 000. Zvýšený výskyt komplikací v posledních letech tedy nesouvisí významně se zařazením polyvalentní vakcíny Infanrix hexa do očkovacího kalendáře, jak je uváděno některými odborníky (10, 14), ale jasně ukazuje, že nárůst komplikací ve srovnání s incidencí komplikací po vakcíně Behring je asociován především s nyní používanou vakcínou SSI.

Průměrná doba latence vzniku lymfadenitid 99 dnů odpovídá i jiným

publikovaným studiím (11, 15). V 6 případech došlo k recidivě lymfadenitidy, v jednom případě dokonce 2 roky od zhojení primární BCG léze. Pokud by byla latence vzniku recidiv zakomponována do latence vzniku primárních lézí, prodloužila by se průměrná latence na téměř 5 měsíců.

Jako bezpečná a účinná metoda léčby v souladu s doporučenými postupy se osvědčily opakované punkce uzlin silnou jehlou (15, 16). Pouze u 4 dětí byla tato léčba neúčinná a bylo nutno provést exstirpaci uzliny. Podobně jako uvádějí jiní autoři a jak ukázala naše předchozí pozorování, je naprosto nevhodné provádění incizí, kdy hrozí vysoké riziko vytvoření píštěle (4, 11, 15). V našem souboru byla provedena incize 1x na jiném pracovišti a došlo k vytvoření píštěle s nutností následné exstirpace uzliny. Ve 4 případech vznikla píštěl po spontánní perforaci uzliny dříve, než bylo možno provést punkci uzliny při rychlé kolikvaci uzliny. U dvou dětí s velmi tenkým kožním krytem nad zhnisanou uzlinou se píštěl rozvinula po léčbě punkcemi. Přestože exstirpace uzlin není primární volbou léčby, bylo nutno v našem souboru pacientů provést exstirpaci uzlin u relativně velkého počtu 45 dětí, tj. u 38 %. Indikací k exstirpaci byl především rozsah lokálního nálezu (postížení více uzlin) a protrahovaný průběh hojení a tím oddalování dalších plánovaných očkování (15).

Imunologické vyšetření bylo provedeno pouze u omezeného počtu 15 dětí s protrahovaným průběhem nebo recidivou. Nejistili jsme však závažnější poruchu imunity. Přechodné snížení IgG a IgA u 4 dětí lze vysvětlit opožděným zráním imunitního systému v kojeneckém věku. U závažných vrozených imunodeficitních stavů včetně pacientů s AIDS jsou popisovány BCG diseminace včetně úmrtí (1, 14).

Získaný obsah uzliny byl vyšetřen kultivačně u všech dětí. Pozitivní kultivace na nespécifickou flóru byla ve 2 případech u dětí s vytvořenou píštělí. Jednalo se o sekundární infekci. Specifický kaseózní zánět u těchto dvou dětí byl potvrzen histologicky. Mykobakteriální kultivaci a PCR reakce na BCG kmen jsme neprováděli pro finanční náročnost a relativně nízkou výtěžnost vyšetření v předchozích studiích (11, 15, 16).

Kromě lokálního nálezu nebyly klinicky u žádného dítěte pozorovány celkové známky zánětlivého procesu.

Závěr

Axilární a supraklavikulární levostrannou lymfadenitidu v kojeneckém, ale i batolecím věku u kalmetizovaných dětí, pokud nemají celkové klinické obtíže, lze považovat za specifickou BCG lymfadenitidu bez dalších drahých vyšetřovacích postupů. Včasné opakované punkce, respektive exstirpace uzliny, jsou optimálním a bezpečným léčebným postupem. Regionální BCG lymfadenitidy jsou řazeny mezi méně závažné BCG komplikace. Jejich výskyt významně stoupl u kalmetizovaných novorozenců po zařazení dánské vakcíny SSI do očkovacího kalendáře. Léčba této komplikace je pro kojence zatěžující, stresující a posouvá další povinná očkování do pozdějšího věku. Tím jsou tyto děti vystaveny většímu riziku onemocnění jinou přenosnou chorobou (pertuse).

S ohledem na příznivou epidemiologickou situaci výskytu tuberkulózy v České republice (17) a nárůst výskytu BCG komplikací se stává plošná BCG vakcinace novorozenců v rámci národního programu kontroly tuberkulózy kontroverzní.

Literatura

- Murphy D, Conner LAL, Gormley E. Adverse reactions to *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination against tuberculosis. *Tuberculosis*. 2008;88:344–57.
- Kubín M, Kalina P, Vítková E. Šedesátileté výročí hromadné BCG vakcinace v Československu – společná akce norské Pomoci pro Evropu, Dánského a Švédského červeného kříže a UNICEF v letech 1947–1949. *Stud Pneumol Phthiseol*. 2009;69(1):29–32.
- Galliová J, Vašíčková Z. Vedlejší reakce po BCG vakcinaci. *Čes-slov Pediat*. 1981;36(3):155–6.
- Vaníček H. Komplikace po BCG primovakcinaci za pětileté období 1980–1985 ve Východočeském kraji. *Čes-slov Pediat*. 1988;43:23–6.
- Křepela K, Galliová J, Šejdová E, et al. Kostní komplikace po BCG vakcinaci. *Čes.-slov. Pediat*. 1985;40(5):263–6.
- BCG VACCINE SSI. Available from: www.vakciny.net
- Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, et al. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG-vaccination. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis*. 1988;63(2):47–59.
- Milstien JB, Gibson JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. *Bull World Health Organ*. 1990;68(1):93–108.

9. Bourdin Trunz B, Fine PEM, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and military tuberculosis worldwide: a metaanalysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet*. 2006;367:1173–80.

10. Křepela K. Komplikace po BCG vakcinaci. *Stud. Pneumol. Phthiseol*. 2007; 67(1):26–30.

11. Vaníček H, Fiedler Z, Plíšková L, Lesná J, Nožička Z. Komplikace po BCG primovakcinaci novorozenců za 5 let (1994–1998). *Lék zpr LF UK Hradec Králové*. 2000;45(1-2):11–5.

12. Salo E. BCG in Finland: changing from a universal to a selected programme. *Euro Surveill*. 2006;11(3):18–20.

13. Teo SS, Smeulders N, Shingadia DV. BCG vaccine-associated suppurative lymphadenitis. *Vaccine*. 2005;23:2676–9.

14. Křepela K, Mladá J. Problematika BCG vakcinace v České republice. *Vakcinologie*. 2008;2:97–111.

15. Goraya JS, Viridi S, Bacille Calmette-Guérin lymphadenitis. *Postgrad Med J*. 2002;78:327–9.

16. Hengster P, Solder B, Fille M, Menardi G. Surgical treatment of bacillus Calmette-Guérin lymphadenitis. *World J Surg*. 1997;21(5):520–3.

MUDr. Hubert Vaníček, Ph.D.

Dětská klinika, FN Hradec Králové

500 05 Hradec Králové

tel.: 495832413

e-mail: vanichub@fnhk.cz

Klíšťová meningoencefalitida, klinický průběh a komplikace

Tick-borne meningoencephalitis - clinical course and complications

MUDr. Dita Smíšková,¹ MUDr. Sylvia Polívková,² MUDr. Zuzana Blechová,¹
doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.¹

¹Univerzita Karlova, 2. LF, I. infekční klinika FN Na Bulovce, Praha

²Univerzita Karlova, 3. LF, II. infekční klinika FN Na Bulovce, Praha

Souhrn:

Virus středoevropské klíšťové meningoencefalitidy vyvolává každý rok v České republice několik stovek onemocnění, a to i přesto, že infekci lze účinně předejít očkováním. Zejména u starší populace může být průběh onemocnění závažný, neurologické následky dlouhodobě i trvale mění kvalitu života těchto pacientů. Toto potvrzují i data získaná sledováním 99 pacientů s klíšťovou meningoencefalitidou, hospitalizovaných na infekční klinice FNB v letech 2007-2008. U 15 pacientů (15,1%) se rozvinuly parétické komplikace, 6 pacientů má těžký neurologický deficit trvající déle než 12 měsíců. Postencefalitický syndrom byl diagnostikován u 23 (26,7%) pacientů z 86, kteří zůstali dlouhodobě sledováni na našem pracovišti.

Klíčová slova: klíšťová meningoencefalitida, komplikace, parézy, postencefalitický syndrom

Summary:

Tick-borne encephalitis virus (TBEV) causes in the Czech Republic several hundreds reported human cases annually, despite the disease is preventable with vaccination. Especially in elderly the disease can be serious with long-lasting or permanent neurological impairment. Ninety-nine patients with tick-borne encephalitis were treated and followed-up at the Department of Infectious Diseases, Bulovka Hospital, Prague. Fifteen (15.1%) of them had parietic complications, six patients have serious neurological sequelae lasting more than 12 months. Twenty-three patients (26.7%) of 86 long-term followed-up in our hospital suffered from postencephalitic syndrome.

Key words: tick-borne encephalitis (TBE), complications, paresis, postencephalitic syndrome

Vakcinologie 2010;4:106-9.

Úvod

Česká republika je endemickou oblastí klíšťové meningoencefalitidy (MEK), ročně onemocní několik stovek pacientů. Přestože se v současné době jedná o preventabilní infekci, proočkovanost populace se v České republice stále pohybuje pod 20 % (17 % v roce 2008) a incidence onemocnění neklesá. Jedná se o nejčastější aseptickou neuroinfekci v dospělé populaci, u dětí se častěji vyskytují pouze enterovirové meningitidy.

Virus klíšťové meningoencefalitidy (TBEV-tick-borne encephalitis virus) patří mezi flaviviry, sférické, obalené RNA viry o průměru cca 50 nm. Je tvořen třemi strukturálními proteiny – C (capsid), M (membrane) a E (envelope). Glykoprotein E je hlavní komponentou povrchu viru, je důležitým antigenem a indukuje tvorbu virusneutralizačních a specifických protilátek (1, 2). Kromě těchto tří proteinů kóduje RNA

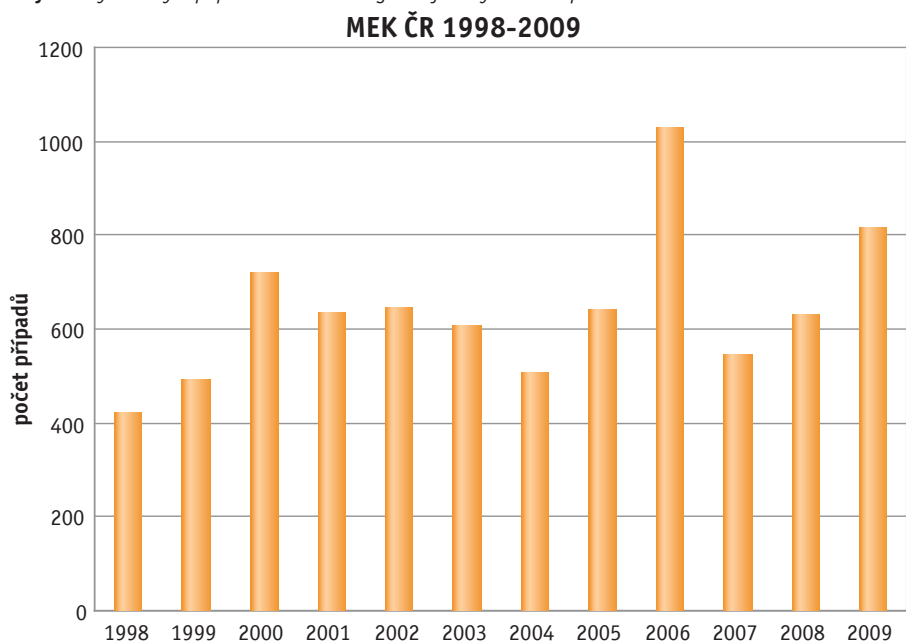
v kapsidě také sedm nestruturálních proteinů, důležitých pro replikaci viru v buňce (1, 3). Virus je termolabilní a pasterizací je ničen.

Epidemiologie

Virus klíšťové meningoencefalitidy má dva subtypy – západní, který vyvolává středoevropskou encefalitidu, a východní, který je původcem ruské jaroletní encefalitidy. Někteří autoři dělí východní subtyp na sibiřský a dálnévýchodní (3). Evropský subtyp je přenášen klíštětem, u nás nejčastěji druhem *Ixodes ricinus*, které je rozšířeno v téměř všech státech Evropy, východně končí jeho výskyt v Turecku a v oblasti Kavkazu. Největší koncentrace infikovaných klíšťat je především ve střední a východní Evropě. V České republice patří k nejrizikovějším krajům Středočeský, Jihočeský a Severomoravský. Rezervoárem viru jsou

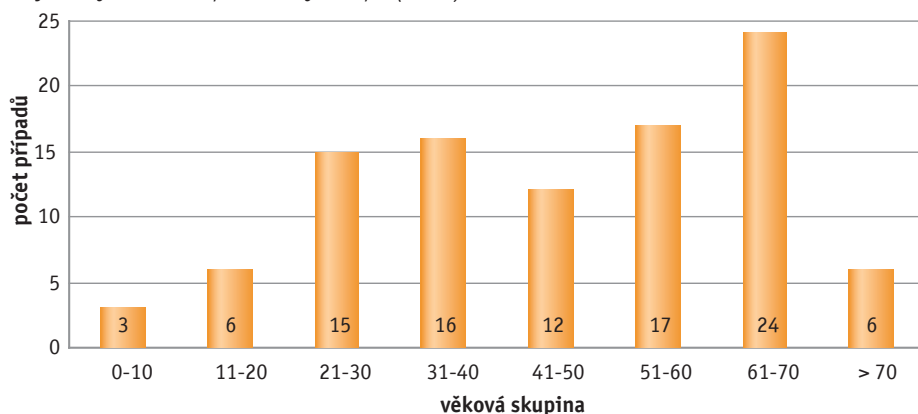
teplokrevná zvířata, zejména drobní savci. Onemocnění má sezonní charakter, vyskytuje se od dubna do listopadu s maximem v létě a na začátku podzimu. Ročně jsou hlášeny stovky případů (Graf 1). Virus je přenášen slinami infikovaných klíšťat již několik minut po přísátí, takže ani časné odstranění klíštěte nemusí zabránit proniknutí původce nákazy do organismu. Na přenosu se podílí všechna vývojová stadia klíštěte (larva – nymfa – dospělý jedinec). Klíště aktivuje virus sáním na infikovaném hostiteli, obvykle malém hlodavci, ale k přenosu viru na klíště může dojít i při paralelním sání infikovaného a neinfikovaného klíštěte, nymfy nebo larvy na hostiteli bez prokazatelné viremie (4). Další možností je transovariální přenos ze samičky na vajíčka, ze kterých se líhnou již infikované larvy. Poměrně málo časté, nicméně ne vzácné je onemocnění po požití nepasterizovaného mléka (5). Dle práce Kříže a kol. bylo v letech 1997-2008

Graf 1 Počty hlášených případů klíšťové meningoencefalitidy v České republice v letech 1998–2009



Zdroj dat: SZÚ Praha, EPIDAT

Graf 2 Počty onemocnění podle věkových skupin (n = 99)



Zdroj dat: FNB, 2007-2008

v ČR potvrzeno 64 takových případů, vehikulem bylo nepasterizované kozí mléko, sýr z čerstvého ovčího mléka a nepasterizované kravské mléko (6). Inkubační doba onemocnění je 4–28 dní, v případě alimentární nákazy o něco méně, 4–6 dní (2).

Patogeneze onemocnění

Virus se v organismu množí nejprve v místě inokulace, v Langerhansových buňkách. Jímí je transportován do regionálních lymfatických uzlin a dále se replikuje v T a B lymfocytech. Po pomnožení v lymfatických tkáních se při následné viremii dostává do CNS. Projevy klíšťové encefalitidy jsou dány afinitou viru k různým částem mozku. U pacientů i laboratorních zvířat s letálním průběhem MEK bývá typickým sekundárním nálezem lymfocytární infiltrace mening

s maximem v oblasti mozečku (1, 7). Další patologické změny jsou v šedé hmotě, především lymfocytární perivaskulární infiltrace nebo nekrózy nervových buněk, nejčastěji lokalizované v prodloužené míše, pontu, mozečku, mozkovém kmeni, bazálních gangliích a thalamu. U myelitidy jsou zánětlivé změny především v cervikální oblasti, poškozeny bývají motorické neurony předních rohů míšních (2, 7, 8). Postižení mozkové kůry bývá patrné v motorických oblastech (1, 7, 8). Destrukci nervové tkáně pravděpodobně způsobuje nejen samotný virus, ale také zánětlivá imunitní odpověď vyvolaná infekcí (9). Cytotoxické T lymfocyty se významně podílejí na obraně před invazí viru do CNS, ale jakmile k ní dojde, mohou napadat infikované buňky a tím přispívat k destrukci neuronů (9–11).

Klinické projevy

První příznaky onemocnění se objevují obvykle 7–10 dní po přisátí infikovaného klíštěte. Téměř 2/3 osob prodělají onemocnění bez klinických projevů. Při tomto **inaparentním** průběhu dochází pouze k sérokonverzi, která zajišťuje dlouhodobý, nejspíše doživotní ochranný titr protilátek. U symptomatických pacientů je častý dvoufázový průběh nemoci. Pro **první fázi** je charakteristická horečka, bolesti svalů a kloubů, únava, v laboratorních výsledcích pak leukopenie, někdy trombocytopenie nebo mírná elevace jaterních aminotransferáz. Nejsou zde projevy iritace CNS. V této fázi může onemocnění skončit, nebo přechází do druhé fáze. V tom případě po 2–4 dnech dochází k mírnému zlepšení stavu a poklesu teplot, obtíže se vracejí obvykle po 2 až 10 dnech bezpříznakového období. U cca 50 % pacientů, především dětí, probíhá druhá fáze jako **meningitida**. Projevuje se pozitivitou horních a dolních meningeálních příznaků, bolestmi hlavy, nauzeou a zvracením, fotofobií. Průběh této formy je obvykle benigní, komplikace jsou vzácné. **Meningoencefalitida** se od meningitidy liší především změnou vědomí, pacient je spavý až soporózní, bradypsychický, mohou se vyskytnout poruchy řeči, třesy víček, akrálních částí končetin nebo jazyka, hypomimie, poruchy taxy, vertigo, parézy obličejových nervů. Pro **meningoencefalomyelitidu** je typický rozvoj paréz, ložisko myelitidy se obvykle nachází v krční míše (7). Nejzávažnější je **forma bulbární**, s postižením postranního systému hlavových nervů. Klinicky se zpočátku projevuje afonií a poruchou polykání, může progredovat až k selhání životně důležitých center v prodloužené míše (12).

Komplikace a následky klíšťové meningoencefalitidy

Pro akutní horečnatou fázi onemocnění jsou typické **parézy hlavových nervů**. Tyto parézy jsou přechodné, obvykle se upravují během hospitalizace. **Parézy končetin** se mohou rozvinout i po odeznění horečnaté fáze onemocnění. U meningitidy jsou vzácné, ale patří k typickým projevům meningoencefalomyelitidy. Obvyklé je postižení svalů pažních pletenců, kvadruparézy nejsou výjimkou (7). Výskyt paretických projevů se zřetelně liší v různých věkových skupinách, u dětí a adolescentů se meningoencefalomyelitida s parézami končetin vyskytuje vzácně (3).

Po odeznění akutní fáze onemocnění trpí 10–20 % pacientů **postencefalitickým syndromem**. Poměrně široká škála neuropsychických projevů může zahrnovat poruchy spánku, zvýšenou únavnost, zhoršenou koncentraci, poruchy paměti, emoční labilitu, zhoršenou toleranci hluku nebo časté bolesti hlavy (13). Vzácněji to mohou být i poruchy sluchu nebo vizu. U řady pacientů je v průběhu nemoci zaznamenána parenchymová **jaterní léze**, která je přechodná a spontánně odeznívá. Vzácně se rozvíjí **myokarditidy**. Při parézách měkkého patra a patrových oblouků hrozí aspirace a pneumonie. Resuscitační péči mohou komplikovat nozokomiální infekce.

Soubor pacientů a metody

Do souboru byli zařazeni pacienti, hospitalizovaní v letech 2007–2008 na Infekční klinice Fakultní nemocnice Na Bulovce,

u kterých byla diagnostikována středo-evropská klíšťová meningoencefalitida. Průměrný věk pacientů byl 45,8 let, v rozmezí 6–81 let. Nejpočetnější byla věková skupina 61–70 let, nejméně početná pak byla skupina dětí a mladistvých, pouze 3 pacienti byli mladší 10 let (Graf 2). U všech byl hodnocen průběh a závažnost onemocnění po dobu hospitalizace. Po propuštění bylo dále sledováno na našem pracovišti 86 pacientů, ostatní upřednostnili následnou ambulanci péči v místě bydliště.

Diagnostika onemocnění

Diagnóza byla stanovena na základě klinických a laboratorních známek zánětu CNS a pozitivitu specifických IgM a IgG protilátek v séru. Specifické protilátky v likvoru nebyly vyšetřovány, byly by však nezbytné v případě nedávné vakcinace proti MEK. U 89 (89,9 %) pacientů byla provedena lumbální punkce, ostatní pacienti výkon

odmítli, výjimečně nebylo vyšetření indikováno pro rychlý ústup klinických obtíží. Jako pozitivní byl hodnocen likvor s pleocytózou > 5 leukocytů/mm³, případně zvýšenou proteinorachií.

Klinické zhodnocení

Formy onemocnění byly klasifikovány podle klinických příznaků a laboratorních nálezů jako meningitida (horečka, bolest hlavy, pozitivní meningeální příznaky, fotofobie, nauzea až zvracení, pleocytóza v likvoru), meningoencefalitida (k předchozím navíc poruchy vědomí, bradypsychismus, zmatenost, somnolence až bezvědomí, třesy, ataxie, vertigo, obrny hlavových nervů, EEG abnormality) a meningoencefalomyelitida (chabé parézy).

Zhodnocení komplikací a následků

Pacienti byli po propuštění dále ambulantně sledováni, při kontrolách byly hodnoceny subjektivní obtíže pacienta, základní neurologický náález, u paréz postup rehabilitace. U klinicky závažnějších případů, případně protražovaných subjektivních i objektivních abnormalit, byl kontrolován elektroencefalogram.

Výsledky

Do souboru bylo zařazeno 99 pacientů, v dalším sledování našeho pracoviště zůstalo 86 z nich (86,9 %). Průměrná doba hospitalizace byla 14,3 dní. Ve většině případů onemocnění probíhalo jako meningoencefalitida (71 případů, 71,7 %). Pouze v 17 případech (17,1 %) se jednalo o meningitidu a u 11 pacientů (11 %) byla diagnostikována meningoencefalomyelitida s paretickými projevy (Tabulka 1). Žádný pacient z tohoto souboru nezemřel.

Parézy byly zaznamenány u 15 (15,1 %) pacientů (Tabulka 2). U pacientů s **parézami hlavových nervů** (n.VII, n.III) se náález zcela upravil do 7 dnů po přijetí k hospitalizaci. Nejčastěji se vyskytovala **paréza pažního pletence** (8 případů), z toho tři pacienti měli postižení oboustranné. U dvou z těchto pacientů (69letá žena, 62letý muž) se rozvinuly také bulbární příznaky a poruchy dýchání s nutností umělé plicní ventilace (UPV). Pět pacientů s parézou pažního pletence bylo starších 60 let, ve dvou případech se jednalo o mladé muže (30, resp. 35 let). Pouze v jednom případě se paréza upravila ještě

Tab. 1 Formy onemocnění u pacientů s MEK

Forma	Počet
meningitis	17 (17,1 %)
meningoencefalitis	71 (71,7 %)
meningoencefalomyelitis	11 (11,1 %)
Celkem	99 (100,0 %)

Tab. 2 Zastoupení paretických komplikací v souboru

Druh komplikace	Počet
Paréza n.VII	2
Paréza n.III	2
Paréza pažního pletence jednostranná	5
Paréza pažního pletence oboustranná	3
Hemiparéza	1
Paraparéza DK	1
Kvadruparéza	2

Tab. 3 Doba trvání paréz

Časový interval	Počet případů
< 2 týdny	6
2 týdny – 3 měsíce	1
3–12 měsíců	2
> 12 měsíců	6

Tab. 4 Postencefalitický syndrom – zastoupení forem manifestace (n = 23)

Forma manifestace	Počet (%)
snížená výkonnost	8 (34,7)
bolest hlavy	7 (30,4)
vertigo	5 (21,7)
poruchy koncentrace	5 (21,7)
emoční labilita	3 (14,2)
poruchy spánku	2 (8,6)
poruchy paměti	2 (8,6)
porucha sluchu	2 (8,6)
dysartrie	1 (4,3)

před propuštěním, u tří pacientů naopak zůstalo postižení trvalé. U jedné pacientky (49 let) se rozvinula těžká **paraparéza** dolních končetin s trvalými následky. Méně typický průběh mělo onemocnění u 23letého muže s levostrannou hemiparézou, patrnou již první den onemocnění, s rychlou kompletní úpravou během prvních 3 dnů. Těžkou **kvadraparézu** měli dva pacienti, 58letý muž a 63letá žena. U muže byl průběh dále komplikován bulbárním syndromem s nutností UPV. U obou pacientů je neurologický deficit pravděpodobně trvalý (Tabulka 3). Průměrný věk pacientů s parézami byl 52,7 let, téměř o 7 let vyšší než věkový průměr všech pacientů v souboru (45,8 let). Pacienti s parézami byli hospitalizováni v průměru 29,3 dní, průměrná doba hospitalizace pacientů bez paréz byla významně kratší (11,6 dní).

Častou komplikací v období rekonvalescence byl **postencefalitický syndrom**. Nejčastěji si pacienti stěžovali na sníženou výkonnost, časté bolesti hlavy, vertigo, poruchy koncentrace a emoční labilitu (Tabulka 4). Ve sledování našeho pracoviště zůstalo 86 (86,9 %) pacientů, obtíže udávalo 23 (26,7 %) z nich.

Diskuze

I nekomplikovaný průběh klíšťové meningoencefalitidy vyžaduje několikátýdenní rekonvalescenci a přechodně omezuje pacienta v řadě činností. Vyskytnou-li se komplikace, zejména paretické, změna životního stylu je dlouhodobá, někdy trvalá.

Nejméně komplikací se vyskytuje ve skupině pacientů s meningitidou. V našem souboru bylo pouze 17,1 % pacientů s touto formou onemocnění, typickou především pro mladší pacienty, na rozdíl od studií prováděných v Německu a Švédsku, kde je podíl této formy vyšší (Kaiser 49 %, Günter 55,3 %) (7, 14). Rozdíl je nejspíše dán poměrně nízkým zastoupením dětí a mladistvých do 20 let v našem souboru (9,0 %). Důvodem může být vyšší proočkovanost dětí do 19 let (35 %) ve srovnání s populací nad 50 let (11 %). Komplikace se u pacientů s meningitidou nevyskytovaly, v jiných studiích byly popisovány u malého počtu pacientů parézy hlavových nervů (7, 15). Tyto parézy jsou typické pro akutní horečnatou fázi a mohou se vyskytovat u všech symptomatických forem onemocnění. Jsou přechodné, obvykle odeznívají v průběhu hospitalizace.

Nejčastěji byli v našem souboru zastoupeni pacienti s meningoencefalitidou (71 případů, 71,7 %), z tohoto počtu měli 4 pacienti (5,6 %) paretické projevy (3x paréza hlavového nervu, 1x hemiparéza), ve studiích zahraničních autorů byly parézy přítomny u 5-12 % pacientů s touto formou nemoci (7, 15). **Parézy končetin** se v našem souboru vyskytly u všech 11 pacientů s meningoencefalomyelitidou, v souladu s ostatními studiemi se jednalo převážně o starší nemocné. U dětí a adolescentů se meningoencefalomyelitida s parézami končetin vyskytuje vzácně, literatura uvádí pouze ojedinělé kazuistiky (16). V našem souboru nebyla tato forma nemoci u dětí zaznamenána.

Z dalších komplikací dominoval u našich pacientů především **postencefalitický syndrom**, ve většině prací definovaný jako soubor neuropsychiatrických a psychických obtíží, navazujících na prodělanou klíšťovou meningoencefalitidu. Tyto obtíže přetrvávají až několik let po akutním onemocnění. Ve studii Güntera a kol. trpělo tímto syndromem téměř 35 % pacientů déle než jeden rok, dle Haglunda přetrvávaly obtíže u 36 % pacientů dokonce déle než 47 měsíců (14, 15). V obou studiích patřily k nejčastějším poruchám paměti a koncentrace, bolesti hlavy, poruchy rovnováhy a koordinace, třesy a ataxie. V jiné studii udávalo 19 % pacientů s postencefalitickým syndromem emoční labilitu (7). U pacientů s MEK je tento syndrom častější než u pacientů s meningoencefalitidou jiné etiologie (35 % vs. 20 %) (14). V souboru našich pacientů byl popsán u 26,7 % pacientů, nejčastěji byla uváděna ztráta výkonnosti a vyšší únavnost, bolesti hlavy, vertigo a zhoršená koncentrace. Sedm pacientů s touto komplikací (30,4 %) bylo mladších 35 let, včetně 2 dětí (5 a 8 let).

Závěr

Na základě výsledků studií včetně naší, zaměřených na komplikace u pacientů s klíšťovou meningoencefalitidou, lze konstatovat, že obtíže téměř třetiny pacientů nekončí s odezněním akutní fáze nemoci, ale přetrvávají ještě dlouhou dobu poté. U starší populace se k riziku rozvoje postencefalitického syndromu, které je zřejmě u MEK vyšší než u ostatních virových meningoencefalitid, přidávají také paretické komplikace, které výrazně mění kvalitu života. Aktivní imunizace by měla

být doporučována všem osobám, které žijí nebo cestují v endemických oblastech tohoto onemocnění.

Literatura

1. Kaiser R. Tick-borne encephalitis. *Infect Dis Clin North Am.* 2008;22(3):561-75.
2. Dumpis U, Crook D, Oksi J. Tick-borne encephalitis. *Clin Infect Dis.* 1999;28:882-90.
3. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *Lancet.* 2008;371(9627):1861-71.
4. Prymula R, Kosina P, Krausová J, Chlíbek R. Klíšťová meningoencefalitida a současné možnosti očkování. *Vakcinologie.* 2007;1(1):18-27.
5. Kohl I, Kozuch O, Elečkova E. Family outbreak of alimentary tick-borne encephalitis in Slovakia associated with a natural focus of infection. *Eur J Epidemiol.* 1996;12(4):373-6.
6. Kriz B, Benes C, Daniel M. Alimentary transmission of tick-borne encephalitis in the Czech Republic (1997-2008). *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2009;58(2):98-103.
7. Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994-98: a prospective study of 656 patients. *Brain.* 1999;122 (Pt 11): 2067-78.
8. Gelpi E, Preusser M, Garzuly F, Holzmann H, Heinz FX, Budka H. Visualization of Central European tick-borne encephalitis infection in fatal human cases. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005;64(6):506-12.
9. Gelpi E, Preusser M, Laggner U, et al. Inflammatory response in human tick-borne encephalitis: analysis of postmortem brain tissue. *J Neurovirol.* 2006;12(4):322-7.
10. Dorries R. The role of T-cell-mediated mechanisms in virus infections of the nervous system. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2001;253:219-45.
11. Rock RB, Gekker G, Hu S, et al. Role of microglia in central nervous system infections. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(4):942-64, table of contents.
12. Kümpel P. Klíšťová meningoencefalitida. In: Beneš J, ed. *Infekční lékařství*, 1 ed. Prague: Galén; 2009. p. 125-7,524-6.
13. Duniewicz M. Středoevropská klíšťová meningoencefalitida. In: Duniewicz M ea, ed. *Neuroinfekce*. Prague: Maxdorf; 1999. p. 119-127.
14. Gunther G, Haglund M, Lindquist L, Forsgren M, Skoldenberg B. Tick-borne encephalitis in Sweden in relation to aseptic meningo-encephalitis of other etiology: a prospective study of clinical course and outcome. *J Neurol.* 1997;244(4):230-8.
15. Haglund M, Forsgren M, Lindh G, Lindquist L. A 10-year follow-up study of tick-borne encephalitis in the Stockholm area and a review of the literature: need for a vaccination strategy. *Scand J Infect Dis.* 1996;28(3):217-24.
16. Lindquist L. Tick-borne encephalitis (TBE) in childhood. *Acta Paediatr.* 2008;97(5):532-4.

MUDr. Dita Smíšková
I.infekční klinika FN Na Bulovce
Budínova 2
180 81 Praha 8
tel.: 266082705
e-mail: dita.smiskova@fnb.cz

Širší ochrana kojenců a dětí před pneumokokovými onemocněními novou 13valentní konjugovanou vakcínou – Prevenar 13

Broader protection of infants and children against pneumococcal infections with a new 13-valent conjugate vaccine – Prevenar 13

MUDr. Zuzana Vančiková, CSc.

Pediatrická klinika IPVZ a 1.LF UK a FTNsP, Praha

Souhrn:

Pneumokokové infekce jsou i v rozvinutých zemích významnou příčinou nemocnosti a úmrtnosti kojenců a malých dětí. V posledních letech byly u nás do praxe uvedeny 3 konjugované pneumokokové vakcíny pro malé děti. Prevenar 13 je nejnovější z nich, obsahuje nejvíce sérotypů. V článku diskutujeme přínos očkování Prevenarem 13 pro naši populaci.

Klíčová slova: *S. pneumoniae*, kojenci, děti, očkování, pneumokoková konjugovaná vakcína, pneumonie, invazivní pneumokokové onemocnění

Summary:

Pneumococcal infections cause infant and small children morbidity and mortality even in developed countries. During the last decade, three conjugate pneumococcal vaccines for small children were introduced to clinical praxis in our country. Prevenar 13, containing the broadest serotype coverage, is the most up-to date vaccine. In this article, we discuss the benefits of vaccination with Prevenar 13 in our country.

Key words: *S. pneumoniae*, infants, children, vaccination, pneumococcal conjugate vaccine, pneumonia, invasive pneumococcal disease

Vakcinologie 2010;4:110-8.

Pneumokokové infekce patří k nejčastějším infekčním nemocem celosvětově. Jsou vyvolány bakterií *Streptococcus pneumoniae*. Je to grampozitivní kok, který je na svém povrchu obalen polysacharidovým pouzdrem. Pouzdro patří k hlavním faktorům virulence, protože je obtížně fagocytováno. K usnadnění fagocytózy jsou nutné antipolysacharidové protilátky. Pouzdro má více než 90 antigenních variant, které určují jednotlivé kmeny – sérotypy pneumokoků (1). Onemocnění jedním sérotypem většinou vyvolá tvorbu antipolysacharidových protilátek pouze proti tomuto sérotypu, málokdy i proti sérotypům podobným. Mezi jednotlivými pneumokokovými kmeny jsou rozdíly v invazivitě. Přibližně 10–15 kmenů vyvolává většinu invazivních nemocí, ostatní kmeny pouze kolonizují a k invazi se uchylují vzácně (2).

Lidé jsou jediným přirozeným hostitelem pneumokoků. Mikrob kolonizuje nosohltan zdravých lidí, zejména dětí. Asymptomatická kolonizace je zcela

běžný jev. Je prokazována u 50–90 % dětí, které navštěvují kolektivní předškolní zařízení nebo mají více sourozenců (3). K onemocnění dojde zpravidla při porušení rovnováhy mezi obranyschopností hostitele a množstvím a invazivitou bakterií. Vzniká zánět na sliznicích nebo bakterie proniká do krevního oběhu a infekce může být zanesena do jiných orgánů. Tak vzniká invazivní pneumokokové onemocnění (IPO). Dle mezinárodní definice patří mezi IPO pouze ta onemocnění, kde je pneumokok laboratorně prokázán v klinickém materiálu, který je za normálních podmínek sterilní (4).

K nejnebezpečnějším onemocněním patří meningitidy a sepse, dále pak pneumonie (pokud jsou bakteriemické nebo je pneumokok prokázán z výpotku, řadí se také mezi IPO), perikarditida, endokarditida, artritida, peritonitida. Těmito onemocněními jsou nejvíce ohroženi kojenci, malé děti a lidé starší 65 let. K rizikovým skupinám patří také pacienti se sníženou imunitou, ať již primárně či sekundárně. Do této kategorie

patří i pacienti s vrozenou asplenií či po splenektomii. Pneumonii jsou více ohroženi také pacienti s chronickým onemocněním dýchacích cest a neurologickým onemocněním, které vede k poruše mechanické ochrany dýchacích cest (například apalický stav, těžké formy dětské mozkové obrny, svalové dystrofie, neuropatie, onemocnění provázená bulbárním syndromem a další).

Celosvětově patří pneumokoková onemocnění k nejčastějším infekčním příčinám úmrtí dětí i dospělých. Ročně na ně podle údajů WHO zemře téměř milion dětí ve věku do 5 let. Většina těchto úmrtí je v rozvojových zemích, ale i ve vyspělých zemích patří invazivní pneumokokové infekce k obávaným. Mortalita je nejvyšší u dětí do 2 let a u dospělých nad 65 let. Mnohdy ani včasná a správná volba antibiotika a veškerá podpůrná léčba nezabrání těžkému průběhu a komplikacím nebo dokonce smrti. Proto je kladen důraz na prevenci. WHO považuje co nejširší zavedení očkování dětí proti pneumokokům za jednu ze svých priorit (5).

Do roku 2000 nebyly k dispozici účinné vakcíny pro kojence a malé děti. K nejdůležitějším ochranným imunitním reakcím proti pneumokokům patří tvorba protilátek proti polysacharidovým antigenům pneumokokového pouzdra. Kojenci a děti do 2 let mají ještě nezralý imunitní systém a je pro ně zcela přirozené, že nedokážou tvořit protilátky proti polysacharidovým antigenům. Imunitní odpověď na ně je totiž závislá hlavně na B lymfocytech, které jsou vybaveny dostatečným počtem adekvátních receptorů. Právě takto vybavené lymfocyty malým dětem ještě chybí. Proto jsou děti do 2–5 let zvýšeně náchylné k infekcím opouzdřenými bakteriemi, jako je pneumokok, hemofilus typu b nebo meningokok, a čistě polysacharidové vakcíny u nich imunitní odpověď také nevyvolají (6).

Od roku 1980 začal vývoj 7valentní konjugované vakcíny Prevenar. Polysacharidové kapsulární antigeny 7 nejinvazivnějších pediatrických kmenů – 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F – byly konjugovány s bílkovinným nosičem, neaktivním, geneticky pozmeněným netoxickým difterickým toxinem CRM 197. Bílkovinný nosič zajistí při imunitní odpovědi na navázané polysacharidové antigeny spolupráci i T lymfocytů, které poskytnou pomoc B lymfocytům. Tak může dojít k odpovědi i u kojenců. T buněčná imunita je funkční již od novorozeneckého věku. Další výhodou konjugace s proteinovým nosičem a spolupráce s T lymfocyty je tvorba paměťových buněk. Je tak zajištěna dlouhodobá ochrana, i když v séru již poklesnou hladiny protilátek. Po novém

kontakt s infekcí jsou rychle aktivovány paměťové lymfocyty a tvorba protilátek nastává velmi rychle. Výhodou konjugace na protein je také vytvoření slizniční imunity. Její mechanismus v tomto případě sice zcela přesně znám není, významnou roli ale určitě hrají lymfocyty ze submukózních folikulů, ale i dostatečně vysoká hladina sérových IgG protilátek (7). Slizniční imunita zabráňuje kolonizaci a tak zajišťuje ochranu před lokálními záněty, jako je například otitida. Při plošné vakcinaci dětí vymizí během několika let díky slizniční imunitě kmeny z cirkulace a vzniká tak i tzv. kolektivní imunita (herd immunity). Před infekcí jsou chráněni i neočkovaní jedinci. Významně se to projeví zejména u starších lidí, kteří patří k další rizikové skupině pro invazivní onemocnění a pneumonie.

Účinnost Prevenaru proti invazivnímu onemocnění vakcinačními sérotypy byla před jeho uvedením do praxe prokázána ve studiích na mnoha tisících dětech. Pohybovala se od 73 do 100 %. Nežádoucí reakce byly srovnatelné s rutinně používanými pediatrickými vakcínami (8).

Do klinické praxe byl Prevenar uveden jako první v Severní Americe v roce 2000. Od té doby bylo po celém světě naočkováno již více než 250 milionů dávek.

V zemích, kde je zavedeno plošné očkování Prevenarem, mizí vakcinační kmeny z cirkulace a klesá celkový počet IPO. Na místě vakcinačních kmenů se však objevují, i když v menší míře, kmeny, které ve vakcíně zahrnuté nejsou. Jedná se zejména o kmeny 19A, 5, 1, 6A, 19A a 6A, které jsou

často vysoce rezistentní k antibiotikům. Rezistentní kmeny se vyskytují s nejvyšší četností u dětí do 2 let (9, 10). V některých zemích byl i před zavedením očkování Prevenarem výskyt vakcinačních kmenů nižší a byly tam častější kmeny jiné, které ve vakcíně chyběly. Proto vývoj vakcín pokračoval a na trh byla uvedena v dubnu 2009 desetivalentní vakcína Synflorix obsahující navíc sérotypy 1, 5 a 7F a nejnověji koncem roku 2009 třináctivalentní Prevenar 13, obsahující navíc sérotypy 1, 5, 7F a 3, 6A, 19A. Ve vývoji jsou i další vakcíny používající například některé pneumokokové proteiny, protože se ukazuje, že konjugace více než 13 polysacharidů na proteinový nosič již nebude pravděpodobně technicky možná (Tab. 1).

V České republice tvořily v letech 2007–2008 vakcinační sérotypy Prevenaru a vakcinační sérotypy Prevenaru 13 57,1 % a 82,9 % ze všech sérotypů kultivovaných od 0–4letých dětí s invazivními onemocněními a v roce 2009 tvořily sérotypy Prevenaru 13 83,3 % u dětí do 1 roku věku a 84,2 % u dětí ve věku do 5 let ze všech kultivovaných (11, 12, 13, 14, 15).

Od 1. ledna 2010 je u nás i další novinka. Na základě novely zákona č. 48/1997 Sb. je z veřejného zdravotního pojištění hrazeno očkování proti pneumokokovým infekcím pro děti, u kterých je zahájeno mezi třetím a pátým měsícem věku pojištěnce a u kterých jsou 3 dávky aplikovány do sedmého měsíce věku. Hrazená péče zahrnuje i přeočkování ve druhém roce věku. Jedná se o očkování plošné, doporučené, ale nepovinné.

Pneumokokové vakcíny dostupné v ČR

Vakcína	Prevenar	Prevenar 13	Synflorix	Pneumo 23
Počet kmenů	7	13	10	23
Kmeny	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F + 1, 5, 3, 7F, 6A, 19A	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F + 1, 5 a 7F	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F+ 1, 5, 3, 7F, 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 19A, 20, 22F a 33 F
Počet proteinových nosičů	1	1	3	bez nosiče
Indikace onemocnění	IPO, pneumonie, pneumokoková otitida	IPO, pneumonie, pneumokoková otitida	IPO, pneumokoková otitida	IPO, pneumonie
Indikace věková	2–60 měsíců	6 týdnů – 60 měsíců	6 týdnů – 24 měsíců	nad 24 měsíců
Imunologická paměť	ano	ano	ano	ne
Klinická zkušenost od uvedení do praxe	10 let, prokázána účinnost proti placebo	5 měsíců	12 měsíců	mnoho let
Indikace pro rizikové skupiny dětí	ano	ano	ne	částečně

Tab. 1 Pneumokokové vakcíny dostupné v ČR
IPO – invazivní pneumokoková onemocnění

Děti, které tato kritéria bez důvodu (například dočasná kontraindikace očkování při nemoci může očkování odsunout, ale je hrazeno) nesplní a nespádají ani do rizikových skupin, tedy ty, které bez závažného zdravotního důvodu budou chtít očkování v jiném schématu a zahájit třeba později, méně dávkami, na ty se plná úhrada vztahovat nebude. Nastavený systém má rodiče motivovat k dodržení toho nejúčinnějšího schématu a i přes to, že očkování je nepovinné, má do něj vnést alespoň nějaký řád. Pokud takto bude očkovaná většina dětí, dojde i k rozvoji kolektivní imunity a účinek vakcinace se tak rozšíří i na neočkovanou populaci. Od 1. 5. 2010 hradí zdravotní pojišťovny z veřejného zdravotního pojištění částečně i Prevenar 13. Výše úhrady je stejná jako pro ostatní pneumokokové konjugované vakcíny na našem trhu – Synflorix a Prevenar – a byla stanovena na 1 163 korun za jednu dávku. Výsledná cena Prevenaru 13 od května činí 1 465 korun. Rozdílem mezi cenou Prevenaru 13 a úhradou vzniká pro pacienty doplatek, který je 302 korun za dávku.

Očkování dětí z rizikových skupin, povinné podle vyhlášky

I po 1. 1. 2010 zůstává zachováno pravidelné očkování proti pneumokokovým nákazám u dětí do 5 let věku, které mají zdravotní indikace uvedené v příloze č. 1 vyhl. č. 537/2006 Sb. Jsou to následující rizikové skupiny: primární defekty imunity s klinickým projevem poruchy tvorby imunoglobulinů, T lymfocytů, fagocytózy a komplementu, závažné sekundární imunodeficiency, zejména hemato-onkologická a onkologická onemocnění po chemoterapii, transplantace orgánů, HIV, asplenie funkční i anatomické u dětí před dovršením druhého roku věku, transplantace kmenových hemopoetických buněk, chronická plicní onemocnění, zejména vrozené vady a poruchy respiračního traktu, bronchopulmonální dysplazie, recidivující otitidy v rozsahu 4 ataky a více za rok, pacienti s kochleárním implantátem, s likvoreou, pacienti po prodělaných bakteriálních meningitidách a septikémiích, děti s p. hm. pod 1 500g.

Očkování je prováděno v souladu s § 8 této vyhlášky. Tento postup platí v případech, kdy nelze provést očkování v souladu s výše uvedeným zákonem číslo 48/1997 Sb. Očkování v tomto případě hradí ministerstvo zdravotnictví a je prováděno Prevenarem,

který bude v nejbližší době nahrazen Prevenarem 13.

Účinnost Prevenaru 13

Podle stanoviska WHO, které považuje IPO u dětí za natolik závažná a rozšířená onemocnění, je v situaci, kdy je již nepochybně prokázána účinnost první úspěšné vakcíny Prevenaru, považováno za neetické provádět s novými vakcínami studie kontrolované placebem. Studie, kdy část dětí je očkována pneumokokovou vakcínou a část vakcínou proti jinému onemocnění a jako výsledek jsou hodnoceny počty IPO a eventuální mortalita, tedy již prováděny z etických důvodů nejsou. Proto je srovnávání všech dalších uváděných vakcín proti IPO u dětí prováděno na základě imunologického korelátu ochrany. Pro srovnávání nových vakcín jsou primární tato kritéria: koncentrace antikapsulárních IgG (měřeno standardizovanou metodou ELISA, 1 měsíc po 3. dávce primární série) udávaná jako geometrický průměr koncentrací (GMCs), dále pak procento očkovaných, kteří dosáhli prahové hodnoty 0,35 µg/mL (ELISA) antikapsulárních IgG protilátek. Jako pomocná slouží kritéria: funkční zdatnost protilátek, měřená jejich opsonofagocytární aktivitou (OPA) a imunologická paměť vyjádřená booster efektem.

Určené limity byly vybrány na základě předchozích zkušeností s úspěšným očkováním prvními vakcínami Prevenar a výzkumnou 9valentní vakcínou. U nových sérotypů jsou hodnoty GMC srovnávány s průměrnou hodnotou odpovědi na sérotypy srovnávací vakcíny, tedy Prevenaru (16).

Vakcína Prevenar 13 byla hodnocena ve 12 základních studiích fáze 3 celkem na 7 009 dětech. Studie probíhaly v Evropě, Americe a Indii. Prevenarem 13 bylo očkováno celkem 4 662 dětí, kontrolní soubory dětí byly očkovány Prevenarem. Byla použita různá vakcinační schémata: 3+1, 2+1, 3+0, byla hodnocena imunitní odpověď i u dříve neočkovaných starších dětí na 1, 2 nebo 3 dávky, dále možnost a účinnost přechodu z Prevenaru na Prevenar 13, případná interference při kombinaci s dalšími pediatrickými vakcínami a také bezpečnost.

Koncentrace IgG vázících kapsulární polysacharidy a funkční aktivita protilátek měřená OPA pro 7 společných sérotypů byly obdobné po očkování Prevenarem 13 a Prevenarem. Rozdíly v imunitní odpovědi vyvolané Prevenarem 13 byly v porovnání

s Prevenarem malé a splnily kritéria non-inferiority. Vyhovující imunogenicitu byla prokázána i pro nové sérotypy (17).

Protilátky IgG proti kapsulárnímu polysacharidům se zvyšovaly po booster dávce. Ve většině (4 ze 7) studií to platilo i pro atypicky reagující sérotyp 3, který po booster dávce odpovídá méně než ostatních 12 sérotypů.

Požadovaný imunologický korelát ochrany byl dosažen ve všech studiích, pouze s ojedinělými výjimkami jednotlivých sérotypů v jednotlivých studiích, takže imunogenicitu Prevenaru 13 byla celkově hodnocena jako dostatečná a srovnatelná s Prevenarem.

Indikace Prevenaru 13, očkovací schémata, vakcinační strategie

Indikace Prevenaru 13 je aktivní imunita k prevenci invazivních onemocnění, pneumonie a akutní otitis media, vyvolaných vakcinačními sérotypy *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 5 let.

Dávkování, způsob podání a přechod z Prevenaru na Prevenar 13

Doporučuje se, aby kojenci, kteří dostali první dávku přípravku Prevenar 13, dokončili očkování přípravkem Prevenar 13.

Pro kojence ve věku 6 týdnů – 6 měsíců je doporučeno očkování čtyřmi dávkami po 0,5 ml.

Základní očkování u kojenců tvoří tři dávky s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami, s první dávkou podanou obvykle ve věku 2 měsíců (nejdříve ve věku 6 týdnů). Čtvrtou dávkou (posilovací, booster) se doporučuje podat ve věku mezi 11. až 15. měsícem.

Alternativně je možné podat dávky pouze tři. První dávka může být podána od věku 2 měsíců, druhá dávka o 2 měsíce později. Třetí dávku (posilovací dávka) se doporučuje podat ve věku mezi 11. až 15. měsícem.

Dříve neočkovaní kojenci a děti ve věku 7–11 měsíců mají doporučeny dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. Třetí dávku se doporučuje podat ve druhém roce života.

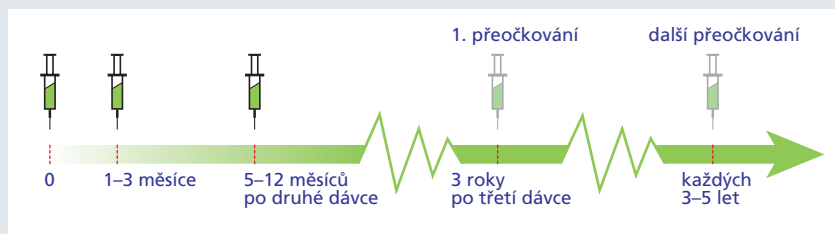
Děti ve věku 12–23 měsíců dostávají dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami. Dětem ve věku 2–5 let je podávána jedna samostatná dávka 0,5 ml.

Kojenci a děti, u nichž bylo očkování

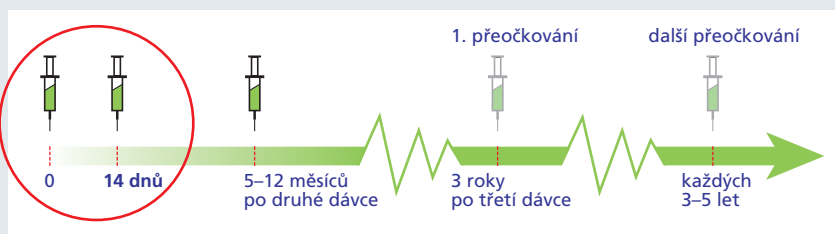
FSME-IMMUN – vakcíny proti klíšťové encefalitidě s 99% účinností v reálné praxi¹



Základní očkovací schéma



Zrychlené očkovací schéma



Rychlá imunizace jen 2 dávkami v období zvýšené aktivity klíšťat^{2, 3}



Baxter – Váš specialista v boji proti klíšťové encefalitidě

Výdej vakcín je vázán na lékařský předpis. Vakcíny nejsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Informace o výši příspěvku na očkování poskytnou příslušné zdravotní pojišťovny.

BAXTER CZECH spol. s r.o., Karla Engliša 3201/6, Praha 5, 150 00
Tel.: +420 225 774 111, Fax: +420 225 774 250

BEZPLATNÉ LINKY: 800 202 010, 800 331 170 (v pracovní dny Po–Pá 9–17:00)
www.baxter.cz, www.keockovani.cz, www.klistova-encefalitida.cz

1) Heinz FX, et al., Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis; Vaccine 25 (2007), 7559-7567 (market coverage FSME-IMMUN in Austria: 90%–95% for the period 2000–2006)

2) Löw Baselli, A. et al.: Immunogenicity and safety of FSME-IMMUN 0.5 ml using a rapid immunization schedule; International Journal of Medical Microbiology 296 (2006) S1, 213-214

3) Základní očkování je nutno zakončit třetí dávkou podanou za 5-12 měsíců po druhé dávce.

ZKRÁCENÉ INFORMACE O PŘÍPRAVČÍCH

Název přípravku: FSME-IMMUN 0,5ml BAXTER/ FSME-IMMUN 0,25ml BAXTER. Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Vakcíny proti klíšťové encefalitidě (celý inaktivovaný virus).

Složení: Léčivá látka: Virus encephalitis inactivatum purificatum 2,4 µg/1,2 µg v jedné dávce. Pomocné látky: lidský albumin, chlorid sodný, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrogenfosforečnan draselný, voda na injekci, sacharóza a hydratovaný hydroxid hlinitý.

Indikace: K aktivní (profylaktické) imunizaci osob starších 16 let (FSME-IMMUN 0,5ml BAXTER) a dětí starších 1 roku a mladších 16 let (FSME-IMMUN 0,25ml BAXTER) proti klíšťové encefalitidě (KE).

Dávkování a způsob podání: Základní očkovací schéma je stejné pro všechny osoby, skládá se ze tří dávek vakcíny. První dávka se podává ve zvoleném termínu a druhá dávka se aplikuje o 1 až 3 měsíce později. Pokud je třeba dosáhnout imunitní odpovědi rychle, může být druhá dávka podána za dva týdny po první dávce. Třetí dávka se podává za 5 – 12 měsíců po druhé vakcinaci. Přeočkování: První přeočkování by se mělo provést nejpozději za 3 roky po aplikaci třetí dávky. Následná přeočkování mají být prováděna podle oficiálních doporučení, avšak ne dříve než za 3 roky po předchozím přeočkování. U osob od 60 let věku by intervaly přeočkování neměly překročit 3 roky. Vakcína má být podávána intramuskulární injekcí do horní části paže (musculus deltoideus). U dětí do 18 měsíců věku, či v závislosti na vývoji a stavu výživy dítěte, se vakcína aplikuje do stehenního svalu (musculus vastus lateralis). Je zapotřebí vyvarovat se náhodné intravaskulární aplikace.

Kontraindikace: Přecitlivělost na léčivou látku, jakoukoli pomocnou látku či výrobní rezidua (formaldehyd, neomycin, gentamycin, protaminulfát). Závažná přecitlivělost na vaječné či kuřecí bílkoviny. Vakcinaci proti KE je třeba odložit, jestliže osoba/dítě trpí akutní horečnatou infekcí.

Upozornění: Jako u všech injekčních vakcín, musí být i zde vždy pohotoví k dispozici příslušná léčba a dohled pro akutní stavy a pro případ vzácné anafylaktické reakce po aplikaci vakcíny. Obal tohoto přípravku obsahuje latexovou pryž, která může vyvolat závažné alergické reakce u osob alergických na latex. Nezávažná alergie na vaječnou bílkovinu obvykle není kontraindikací vakcinace, přesto by takové osoby měly být očkovány pod klinickým dohledem. K intravaskulární aplikaci nesmí dojít, protože by to mohlo vést k těžkým reakcím, včetně hypersenzitivních reakcí spojených se šokem. V případě známého autoimunního onemocnění či při podezření na ně musí být riziko možné infekce KE zváženo vzhledem k riziku nepříznivého vlivu FSME-IMMUN 0,5 ml/0,25 ml BAXTER na průběh autoimunního onemocnění. Je třeba pečlivě zvážit indikaci očkování u osob/děti s preexistujícím mozkovým onemocněním. V případě průjmu klíštěte před nebo během 2 týdnů po aplikaci první dávky nelze očekávat, že by jedna podaná dávka FSME-IMMUN 0,5 ml/0,25 ml BAXTER zabránila vzniku klinicky manifestní infekce KE. Stejně jako všechny další vakcíny nemohou FSME-IMMUN 0,5 ml/0,25 ml BAXTER zcela ochránit všechny očkované před infekcí, k jejíž prevenci jsou určeny.

Interakce: Nebyly provedeny žádné studie interakcí s jinými vakcínami či léčivými přípravky. Podávání jiných vakcín ve stejnou dobu s vakcínami FSME-IMMUN 0,5 ml/0,25 ml BAXTER by mělo být prováděno pouze v souladu s oficiálními doporučeními. Pokud se mají podat současně jiné injekční vakcíny, musí být aplikace provedeny do jiných míst, nejlépe i do jiné končetiny.

Nežádoucí účinky: V kontrolovaných studiích bezpečnosti u dospělých ve věku od 16 a starších byly pozorovány velmi často (u více než 1 osoby z 10) bolest a otok v místě vpichu, často (u 1 až 10 osob ze 100) bolesti hlavy, nauzea, únava, malátnost, bolesti svalů a kloubů. V klinických studiích u dětí od 1 do 15 let byl aktivně dokumentován výskyt horečky. Výskyt horečky po druhé vakcinaci je v porovnání s výskytem horečky po první vakcinaci obecně nižší. Velmi často byla pozorována horečka, bolest hlavy a bolest v místě vpichu. často otok, zatvrdnutí a zčervenání kůže v místě vpichu, nevolnost nebo zvracení, ztráta chuti k jídlu, únava nebo pocit nemoci, neklid a nespavost (u mladších dětí), bolesti svalů a kloubů.

Uchovávání: Uchovávejte v chladničce při +2°C až +8°C. Uchovávejte předplněnou inj. stříkačku v krabici, aby byla chráněna před světlem. Chraňte před mrazem.

Držitel rozhodnutí o registraci: BAXTER CZECH spol. s r.o., Opletalova 55, Praha 1, Česká republika.

Registrační čísla: 59/009/06-C, 59/010/06-C.

Datum revize textu: 10.6.2009.

Úplný text SPC naleznete na www.baxter-vpois.cz

CHRAŇTE SE PŘI CESTOVÁNÍ PROTI ŽLOUTENCE TYPU A

Riziko nákazy hepatitidou A lidé v době letních dovolených a prázdnin často podceňují. Téměř třetinu případů hepatitidy A si přitom Češi dovezou z cest do zahraničí, a to nejen při návštěvě do exotických oblastí. Virus hepatitidy A cirkuluje v populaci již řadu let, jeho výskyt a chování se však v souvislosti s hygienickými standardy mění. V rámci základní prevence by lidé měli dbát na dodržování hygieny, pro dosažení účinné ochrany by měli zvážit možnost očkování.

Nepříjemnou infekci si lidé mohou přivést jako letní suvenýr z dovolené. Ohrožení nákazou jsou přitom snad všude, nezáleží na tom, zda vyrazí k moři do Středozeemí

nebo míří s dětmi pod stan na Slovensko. Myslet na rizika nákazy hepatitidou A by lidé měli vždy, když si nemohou být jisti kvalitou vody a potravin, nebo nelze dodržet hygienické standardy. K takovým situacím často dochází právě na cestách. Podle statistik si Češi ze zahraničí přivezou 30 % všech zaznamenaných případů hepatitidy A. Nejčastěji z Egypta, Slovenska, Chorvatska, Řecka, Tuniska nebo Španělska.

Výskyt a šíření hepatitidy A v populaci přímo ovlivňují hygienické a sanitární standardy. Jejich zlepšení vede ke snížení cirkulace viru hepatitidy A v dětské populaci, která je vůči tomuto viru obvykle

nejvnímavější. Vnímavost vůči viru se přesunuje do vyššího věku na adolescenty a dospělé. Například během epidemie hepatitidy A v roce 2008/2009 byla v ČR nejpostiženější populace ve věku 25–35 let. Předpokládá se, že postupem času nebudou dospívající již přirozeně promořeni virem hepatitidy A, což zapříčiní nárůst závažnosti jejího klinického průběhu u dospělých.

OČKOVÁNÍ PROTI RAKOVINĚ DĚLOŽNÍHO ČÍPKU JE DOSTUPNÉ PRO VÍCE ŽEN

Očkování proti rakovině děložního čípku, která patří k nejčastějším nádorovým onemocněním, si nyní může dovolit více českých žen a dívek. Zdravotní pojišťovny zahájily v průběhu května projekt „3. dávka zdarma“, díky kterému mají jejich klientky možnost získat očkování proti rakovině děložního čípku za zvýhodněnou cenu.

Dívky a ženy, které projeví o očkování proti rakovině děložního čípku zájem, by si měly vyzvednout před aplikací první dávky vakcíny slevový certifikát, který získají na poboč-

ce své zdravotní pojišťovny, či se informovat o podmínkách akce na jejich internetových stránkách. Za kompletní očkovací schéma přitom zaplatí pouze 6 400 Kč v porovnání s původní cenou, která činila zhruba 10 000 Kč.

Do kampaně se dosud zapojila Všeobecná zdravotní pojišťovna, Oborová zdravotní pojišťovna, Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra ČR, Česká průmyslová zdravotní pojišťovna, Vojenská zdravotní pojišťovna a Revírní bratrská pokladna. Jedním

z partnerů projektu se stala i společnost GlaxoSmithKline, výrobce vakcíny Cervarix – vakcíny proti rakovině děložního čípku. Podmínky projektu se u jednotlivých zdravotních pojišťoven mohou lišit. Akce je zároveň věkově omezena. Více informací naleznete na www.cervikalnikarcinom.cz.

Vakcína Havrix 720 Junior monodose je registrovaný léčivý přípravek, který je vázáný na lékařský předpis. Vakcína není hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím si pečlivě prostudujte příbalovou informaci.

Vakcína Cervarix je registrovaný léčivý přípravek, který je vázáný na lékařský předpis. Vakcína není hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím si pečlivě prostudujte příbalovou informaci.

Vakcína Synflorix je registrovaný léčivý přípravek, který je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Vakcína SynflorixTM je plně hrazena zdravotními pojišťovnami dětem, je-li očkování zahájeno mezi třetím a pátým měsícem věku pojištěnce a pokud jsou 3 dávky vakcíny aplikovány do sedmého měsíce věku. Hrazená péče zahrnuje i přeočkování ve druhém roce života. Před použitím si pečlivě prostudujte příbalovou informaci.



VAKCÍNA PROTI PNEUMOKOKŮM SYNFLORIX™ SLAVÍ SVĚTOVÝ ÚSPĚCH

Rodiče malých dětí v České republice mohou v těchto dnech slavit hned dvakrát! Již jeden rok mají pro svá miminka k dispozici moderní vakcínu Synflorix™ proti invazivním onemocněním a zánětům středního ucha způsobeným pneumokoky. Tato očkovací látka, k jejímuž klinickému vývoji přispěli i čeští vědci, pomáhá chránit proti většině nebezpečných sérotypů bakterie pneumokoka, které u nás malé děti ohrožují nejčastěji. Vakcína Synflorix™ navíc nedávno získala významné mezinárodní ocenění. V rámci dubnového udílení cen pro výrobce očkovacích látek, které se uskutečnilo u příležitosti Světového vakcínového kongresu ve Washingtonu, byla odborníky vyhodnocena jako nejlepší preventivní vakcína roku. Uspěla přitom v široké konkurenci očkovacích látek, mezi nimiž nechyběly ani nové vícevalentní konjugované vakcíny proti pneumokokům nebo meningokokům.

Pneumokoky mohou způsobit celou škálu onemocnění. Nejzávažnější forma pneumokokové infekce (např. zápal mozkových blan či otrava krve) byla minulý rok v ČR diagnostikována u přibližně 20 dětí do 5 let věku. Ve srovnání s předchozími lety počet těchto onemocnění u nejmenších dětí výrazně poklesl, a to nepochybně i díky dostupnému očkování. Mnohem častěji způsobují pneumokoky dětem obtíže v podobě mírnější formy infekce – např. zánětu středního ucha, jednoho z nejběžnějších dětských onemocnění. Potvrzuje to i výsledek výzkumu provedeného v 5 zemích EU, který ukázal, že na každých 1000 dětí připadá ročně asi 268 návštěv u lékaře právě pro zánět středního ucha. Odhaduje se, že pneumokok je zodpovědný za přibližně polovinu všech bakteriálních zánětů středního ucha. Časté akutní záněty středního ucha mohou vést k mnohdy zbytečnému přede-

pisování antibiotik a následné rezistenci na ně. Zkušenosti z posledních let však ukazují, že i před tímto onemocněním se lze chránit pomocí očkování.

Odhaduje se, že od získání evropské registrace na konci března loňského roku bylo celosvětově použito k ochraně dětí před pneumokokovým onemocněním více než sedm milionů dávek vakcíny Synflorix™. Touto vakcínou mohou být děti očkovány ve více než 60 zemích světa a v řadě z nich se již stala součástí národních imunizačních programů. Není divu, že Synflorix™ je velmi oblíbený také mezi rodiči a pediatry v České republice, vždyť právě Synflorix™ tvoří celou polovinu dávek pneumokokových konjugovaných vakcín distribuovaných letos v ČR.

Zkrácená informace o přípravku SYNFLORIX™ je uvedena na 4. stránce obálky časopisu.

*** Synflorix™ byl v roce 2010 na Světovém vakcínovém kongresu ve Washingtonu zvolen vítězem v kategorii „Nejlepší profylaktická vakcína“.**

NOVÁ ZDOKONALENÁ VAKCÍNA

Prevenar 13*

Pneumococcal Polysaccharide Conjugate Vaccine (13-valent, Adsorbed)

Nejširší pokrytí
sérotypů mezi
pneumokokovými
konjugovanými
vakcínami.^{1,2,3}



Zkrácená informace o přípravku Prevenar 13 injekční suspenze. Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13valentní, adsorbovaná).

Léčivá látka: Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje: Pneumococcale polysacharidum sérotypus 1* (2,2 µg), 3* (2,2 µg), 4* (2,2 µg), 5* (2,2 µg), 6A* (2,2 µg), 6B* (4,4 µg), 7F* (2,2 µg), 9V* (2,2 µg), 14* (2,2 µg), 18C* (2,2 µg), 19A* (2,2 µg), 19F* (2,2 µg), 23F* (2,2 µg). *Konjugován s nosným proteinem CRM197 a adsorbován na fosforečnan hlinitý (0,125 mg). **Indikace:** Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění, pneumonie a akutní otitis media, vyvolaných *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 5 let. **Dávkování:** Imunizační schémata přípravku Prevenar 13 by měla být založena na oficiálních doporučeních. **Kojenci ve věku 6 týdnů - 6 měsíců:** Tři dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. První dávka se obvykle podává ve věku 2 měsíců. Čtvrtou dávku se doporučuje podat ve věku mezi 11.-15. měsícem. **Dříve neočkovaní kojenci a děti ve věku ≥ 7 měsíců:** Kojenci ve věku 7-11 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 1 měsíc mezi nimi. Třetí dávku se doporučuje podat ve druhém roce života. Děti ve věku 12-23 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 2 měsíce mezi nimi. Děti ve věku 2-5 let: Jedna samostatná dávka 0,5 ml. **Očkovací schéma pro Prevenar 13 u kojenců a dětí dříve očkovaných přípravkem Prevenar (7valentní)** (*Streptococcus pneumoniae* sérotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F): Kojenci a děti, u nichž bylo očkování zahájeno přípravkem Prevenar, mohou být převedeni na Prevenar 13 v kterémkoli stadiu očkování. **Děti ve věku 12-23 měsíců:** Děti, které dosud nedostaly dvě dávky přípravku Prevenar 13 v rámci očkovací série u kojenců, mají dostat dvě dávky vakcíny (s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami) k dokončení imunizační série pro šest dodatečných sérotypů. Alternativně je možné dokončit imunizační sérii podle oficiálních doporučení. **Děti ve věku 2-5 let:** Jedna samostatná dávka. **Způsob podání:** Vakcína se má podávat formou intramuskulární injekce. Přednostním místem podání je anterolaterální část stehna (*m. vastus lateralis*) u kojenců nebo deltový sval horní části paže u malých dětí. **Kontraindikace:** Precitlivlost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na differický toxoid. Podobně jako u jiných vakcín i aplikace přípravku Prevenar 13 má být odložena u jedinců trpících akutním závažným horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce jako je nachlazení, by ale neměla být příčinou oddálení očkování. **Zvláštní upozornění:** Prevenar 13 nesmí být aplikován intravaskulárně. Tato vakcína nemá být podávána kojencům nebo dětem s trombocytopenií nebo s jinými poruchami koagulace, které jsou kontraindikací pro intramuskulární aplikaci, ledaže by potenciální přínos jasně převážil nad rizikem podání. Prevenar 13 chrání pouze proti těm sérotypům *Streptococcus pneumoniae*, které vakcína obsahuje a nechrání proti jiným mikroorganizmům, které způsobují invazivní onemocnění, pneumonii nebo zánět středního ucha. Podobně jako jiné vakcíny nemůže ani Prevenar 13 ochránit všechny očkované jedince před pneumokokovým onemocněním. **Interakce:** Prevenar 13 může být podáván současně s jinými dětskými vakcínami podle doporučených očkovacích schémat. Různé injekční vakcíny musí být vždy podány každá do jiného místa vpichu. **Těhotenství a kojení:** Prevenar 13 není určen k podávání dospělým. Údaje o použití vakcíny u žen v průběhu těhotenství a kojení ani z reprodukčních studií na zvířatech nejsou k dispozici. **Nežádoucí účinky:** Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky patřily reakce v místě vpichu, horečka, podrážděnost, nechutenství, zvýšená spavost a/nebo nespavost. **Předávkování:** Předávkování přípravkem Prevenar 13 není pravděpodobné vzhledem ke způsobu balení v předplněné injekční stříkačce. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2-8 °C). Chraňte před mrazem. **Balení:** 0,5 ml injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce s pístovou zátkou a ochranným krytem hrotu. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Wyeth Lederle Vaccines S.A., Rue de Bosquet, 15, B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/09/590/001-6. **Datum poslední revize textu:** 29. 3. 2010. Vydej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek Prevenar 13 je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro děti splňující podmínky dané zákonem č. 48/1997 Sb. v aktuálním znění. Před předepsáním se, prosím, seznámte s úplnou informací o přípravku.

REFERENCE: 1. SPC Prevenar 13; 2. SPC Prevenar; 3. SPC Synflorix.

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



Pracujeme společně pro zdravější svět™

www.pfizer.cz

www.prevenar13.cz

PRV-2010.01.54

zahájeno přípravkem Prevenar, mohou být převedeni na Prevenar 13 v kterémkoli stadiu očkování. Kombinace Prevenaru nebo Prevenaru 13 s jinými pneumokokovými konjugovanými vakcínami nejsou v SPC Prevenaru ani Prevenaru 13 uváděny.

U kojenců, kteří dostali první 3 nebo 2 dávky Prevenaru a u kterých je očkování dokončováno 1 nebo 2 dávkami Prevenaru 13, je navozena dlouhodobá ochrana proti 7 sérotypům Prevenaru a přidanou hodnotou je určitá ochrana proti dalším 6 sérotypům. Tato ochrana však nemusí být z dlouhodobějšího hlediska dostatečná. Tam, kde je vyžadováno kompletní pokrytí těchto přidaných sérotypů až do 5 let věku, je možno přidat druhou posilovací dávku Prevenaru 13 s minimálním odstupem 2 měsíců od předchozí dávky za plnou úhradu ve všech případech.

Pro děti ve věku 2–5 let je postačující jedna samostatná dávka.

Kombinace s běžnými pediatrickými vakcínami

Prevenar 13 může být podán současně s některou z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín: vakcínou proti difterii, proti tetanu, acelulární nebo celobuněčnou vakcínou proti pertusi, vakcínou proti Haemophilus influenzae typu b, inaktivovanou vakcínou proti poliomyelitidě, proti hepatitidě B, proti meningokokům skupiny C, proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a proti planým neštovicím. Klinické studie prokázaly, že imunitní odpovědi a bezpečnostní profily podaných vakcín zůstaly neovlivněny.

V klinických studiích, v nichž byl podáván Prevenar 13 souběžně s vakcínou proti rotavirům, nebyly pozorovány změny bezpečnostních profilů těchto vakcín.

Nežádoucí účinky

Bezpečnostní profil Prevenaru 13 je srovnatelný s Prevenarem. Reakce místní ani celkové se mezi oběma vakcínami významně neliší.

Diskuze o přínosu nové vakcíny

I přes prokazatelně pozitivní účinky pneumokokových vakcín se objevují pochybnosti, zda je očkování v naší zemi, kde je dosud dobře zachována citlivost pneumokoků k penicilinu, nutné a zda nedojde pod

tlakem vakcinace k nárůstu invazivních onemocnění jinými pneumokokovými sérotypy, které nejsou obsaženy ve vakcíně, nebo jinými bakteriemi, například stafylokoky. Na takováto nebezpečí upozorňují již i některé zahraniční studie (18).

Argumentem pro vakcinaci i při dobře zachované antibiotické citlivosti našich pneumokoků je stále relativně vysoká mortalita na IPO u malých dětí u nás. Nejvyšší nemocnost je opakovaně u dětí do 1 roku věku, v roce 2008 byla incidence IPO 15,7/100 tisíc a v roce 2009 klesla patrně vlivem již probíhající vakcinace na 5,0/100 tisíc (11, 12, 13, 14, 15). Nejvyšší smrtnost IPO (50 %) byla v roce 2009 zjištěna u dětí do 1 roku věku, tento údaj je ale velmi zatížen chybou malých čísel. Celková smrtnost byla v tomto roce 16,9 % (11, 12, 13, 14, 15). Odebírání hemokultury je i při její jasné indikaci u nás stále mnohdy opomíjeno. Pokud je hemokultura odebrána, je často znehodnocena nevhodným zacházením, a to snižuje její výtěžnost. Proto se v surveillanci IPO bohužel stále opíráme o malá čísla, která nemusí přesně odrážet reálnou situaci.

Dalším argumentem pro očkování může být i u nás narůstající počet komplikovaných dětských pneumokokových pneumonií, kdy jsou častým vyvolavatelem sérotypy, obsažené v 10- a 13valentní vakcíně (19). Obava před nárůstem stafylokových, eventuálně jiných invazivních onemocnění je sice také oprávněná, ale podobná situace panuje již od počátku očkování, kdy byly zásadně potlačeny některé infekce, a proto se do popředí dostaly jiné. Je to tedy otázka již celé filozofie očkování – očkovat novými vakcínami proti nejnebezpečnějším infekcím, nebo ne? V takových úvahách se můžeme dostat i k diskuzi o podávání antibiotik a o hygienických opatřeních. Všechny tyto zásahy prováděné do extrému mění mikrobiální ekosystémy i imunitní reaktivitu organismu a obviňují se z nárůstu rezistence bakterií, z rostoucího počtu alergií, ale i autoimunit a dalších nemocí.

Racionální používání preventivních a léčebných metod a současný respekt k přírodním zákonitostem však k poruše rovnováhy mikrobiálního světa a imunity člověka nevede.

Další diskutovanou otázkou při uvedení nové vakcíny na náš trh je, jaký prospěch nám přináší ochrana před třemi novými sérotypy? Výskyt sérotypů 3 a 6A u invazivních onemocnění je u nás poměrně častý, sérotyp

19A je zatím relativně vzácný.

Sérotyp 3 měl ve třech ze sedmi studií nižší odpověď po posilovací (booster) dávce než po primární sérii 3 dávek (měřeno koncentrací protilátek ELISA metodou). Je to odpověď atypická, která u jiných sérotypů pozorována nebyla. Funkční aktivita postvakcinačních protilátek proti sérotypu 3 prokazovaná pomocí OPA testů byla však ve třech ze 4 studií po posilovací dávce výrazně vyšší než po primární sérii. Účinnost ochrany před sérotypem 3 je tedy možno předpokládat (20).

Sérotyp 6A při hodnocení funkčními OPA testy určitou zkříženou reaktivitu se sérotypem 6B (který je obsažen v Prevenaru i Synflorixu) vykazuje, nicméně v případě očkování přímo tímto sérotypem obsaženým v Prevenaru 13 je funkční odpověď podstatně vyšší (21).

Výskyt sérotypu 19A u nás je sice méně častý, ale tato situace se může v krátké době změnit. Nárůst onemocnění vyvolaných tímto sérotypem byl pozorován v řadě okolních i vzdálených zemí. Jeho příčina není jediná, je pozorován jak spontánně, tak možná i po selekčním tlaku antibiotik a také vakcinace Prevenarem, ve kterém není obsažen.

Otázka výběru vakcíny – zda Prevenar 13 (který v krátké době nahradí Prevenar), nebo Synflorix, je dalším dilematem, které není snadné rozřešit. Obě vakcíny mají prokázanou imunogenicitu, bezpečnost a kombinovatelnost s jinými pediatrickými vakcínami. Prevenar 13 obsahuje více sérotypů. Má indikaci do 5 let a kromě IPO a pneumokokových otitid má v EU také indikaci proti pneumokokovým pneumoniím – invazivním i neinvazivním. Prevenar 13 u nás záhy také nahradí Prevenar v indikaci pro rizikové skupiny. Synflorix má o 3 sérotypy méně, má indikaci proti IPO a pneumokokovým otitidám a nemá v EU uznanou indikaci proti všem pneumoniím (indikace proti IPO se ale i u Synflorixu vztahuje na ty pneumonie, které jsou provázeny bakteriemi nebo empyémem s kultivační pozitivitou pneumokoka, což je 5–25 % pneumokokových pneumonií). Je určen dětem do 2 let.

Konkurence mezi výrobci jednotlivých vakcín je jistě žádoucí pro snižování jejich ceny a pro stimulaci dalšího vývoje, pro rodiče dětí by ale měl lékař mít jasné doporučení. Není možné toto odborné a i pro profesionály složité rozhodování ponechat na rodičích.

Literatura

1. Park IH, Pritchard DG, Cartee R, Brandao A, Brandileone MCC, Nahm MH. Discovery of a new capsular serotype (6C) within serogroup 6 of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. 2007;45:1225-33.
2. Sandgren A, Sjostrom K, Olsson-Liljequist B, Christensson B, Samuelsson A, Kronvall G, et al. Effect of clonal and serotype-specific properties on the invasive capacity of *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis*. 2004;189:785-96.
3. Gray BM, Converse GM, Dillon HC. Epidemiologic studie sof *Streptococcus pneumoniae* in infants: aquisition, carriage and infection during the first 24 months of life. *J Infect Dis*. 1980; 142:923-33.
4. Křížová P, Prymula R, Marešová V, Motlová J, Beneš Č. Pneumokoková onemocnění. *Pediatric pro praxi*. 2009;10(Suppl. B):1-41.
5. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization-WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec No. 12*. 2007;82:93-104.
6. Mond JJ, Lees A, Snapper, CM. T cell-independent antigens type 2. *Annu Rev Immunol*. 1995;13:655-92.
7. Givon-Lavi N, Greenberg D, Dagan R. PCV7 serotype specific protection against pneumococcal nasopharyngeal acquisition occurs through additional mechanisms not fully reflected by concentrations of circulating serotype-specific IgG. Abstract, presented at the 7th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases; 2010 March 14-18; Tel Aviv, Izrael.
8. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:187-95.
9. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al., for the Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program Network. Sustained Reductions in Invasive Pneumococcal Disease in the Era of Conjugate Vaccine. *J Infect Dis*. 2010;201:32-41.
10. Munoz-Almagro C, Jordán I, Gene A, Latorre C, Garcia-Garcia JJ, Pallares R. Emergence of Invasive Pneumococcal Disease Caused by Nonvaccine Serotypes in the Era of 7-Valent Conjugate Vaccine. *Clin Infect Dis*. 2008;46:174-82.
11. Motlová J, Beneš Č, Křížová P. Invazivní pneumokokové onemocnění v České republice v letech 2000-2008. *Zprávy EM (SZÚ, Praha)*. 2009;18(6):203-9.
12. Doporučení výboru České vakcinologické společnosti ČLS JEP k používání 13-valentní pneumokokové polysacharidové konjugované vakcíny Prevenar 13. *Vakcinologie*. 2010;4:89.
13. Motlová J, Beneš Č, Křížová P. Invazivní pneumokokové onemocnění v České republice v letech 2000 – 2006. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2008;57(1):14-21.
14. Motlova J, Benes C, Kriz P. Incidence of invasive pneumococcal disease in the Czech republic and serotype coverage by vaccines, 1997-2006. *Epidemiol Infect*. 2009;137(4):562-9.
15. Motlova J, Benes C, Kriz P. Invasive pneumococcal disease in the Czech Republic. Poster. Presented at the 7th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases; 2010 March 14-18; Tel Aviv, Izrael.
16. World Health Organ Tech Rep Ser. Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines. 2005;927:6698.
17. Kieninger DM, Kueper K, Steul K, Juergens C, Ahlers N, Baker S, et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine*. 2010;28:4192-4203.
18. Li Su-Ting T, Tancredi DJ. Empyema Hospitalizations Increased in US Children Despite Pneumococcal conjugate vaccine. DOI: 10.1542/peds.2009-0184, *Pediatrics* published online Nov 30, 2009;23-30.
19. Maresova V, Blechova Z, Vancikova Z, Bergerova T, Houstkova H, Pohl J, et al. Bacteremic Pneumococcal Pneumonia in Children: Clinical Features, Therapy and Prevention. Poster and abstract. Presented at the 6th World Congress on Pediatric Infectious Diseases, Buenos Aires, Argentina, November 18-22, 2009.
20. Paradiso P, Rodgers R, Girgenti S, Tansey S, Juergens C, Gurtman A, et al. Innducing Protective Immunity to Pneumococcal Serotype 3: Impact of Schedule, Geography and Immune Parameters on The Response to CRM 197 Based PCV13. Poster. Presented at the 7th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, March 14-18, 2010, Tel Aviv, Israel
21. Paradiso P, Rodgers R, Girgenti S, Tansey S, Juergens C, Gurtman A, et al. Immunity to serogroups 6 and 19 by CRM 197 based PCV7 and PCV13: The Relative Importance od Direct and Cross Protection, Poster. Presented at the 7th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases; 2010 March 14-18; Tel Aviv, Izrael.

MUDr. Zuzana Vančíková, CSc.
 Pediátrická klinika IPVZ
 a 1.LF UK a FTNSP, Praha
 Vídeňská 800
 140 59 Praha 4
 e-mail: vancikova@email.cz

Vývoj vakcíny proti HIV – dlouhá cesta s nejistým výsledkem

Development of an HIV vaccine – a long journey with an uncertain end

Doc. MUDr. Pavel Boštík, Ph.D.,¹ Doc. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.,² MUDr. Miloslav Salavec, Ph.D.,³
MUDr. Petr Prášil,⁴ MUDr. Jan Smetana, Ph.D.,² RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.²

¹ Centrum pokročilých studií, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

² Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

³ Katedra dermatovenerologie, LF UK Hradec Králové, Klinika nemocí kožních a pohlavních, FN Hradec Králové

⁴ Klinika infekčních nemocí, LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn:

Více než 25 let uplynulo od doby, kdy byl objeven virus HIV-1, původce AIDS. Přes intenzivní vědecké úsilí však do dnešního dne nedošlo ani k uspokojivému objasnění patogenese tohoto onemocnění, natož pak k vývoji vhodné vakcinační strategie, která by umožnila zamezení dalšího šíření této pandemie. Byly zkoušeny různé vakcinační postupy zejména na modelu viru imunodeficiency primátů a bylo uskutečněno několik zásadních klinických studií v lidské populaci. Tyto studie však přinesly jen zklamání, popřípadě byly na modelu vyvinuty postupy, které se ukázaly v humánním AIDS jako neprůchodné. Článek obsahuje shrnutí současného stavu poznání infekce HIV-1 a lentiviry obecně s cílem identifikovat možnosti řešení problematiky vývoje vakcíny proti HIV.

Klíčová slova: HIV, vakcína, lymfocyty, patogenese, lentiviry

Summary:

It has been more than 25 years since the discovery of HIV-1, the etiologic agent of AIDS. Despite a tremendous scientific effort worldwide, the pathogenesis of the disease has not been completely solved and an efficient vaccination strategy has not been developed yet. Various vaccination approaches have been tried in nonhuman primate model of AIDS and several large vaccination studies have been conducted in human cohorts. However, the human vaccines failed to induce a reasonable protection and some of the more promising non-human primate vaccine approaches turned out to have serious safety issues. This review aims to summarize our current knowledge of the pathogenesis of HIV-1 and lentivirus induced disease with a focus on the issues pertaining to the development of a successful HIV vaccine.

Keywords: HIV, vaccine, lymphocytes, pathogenesis, lentiviruses

Vakcinologie 2010;4:119-23.

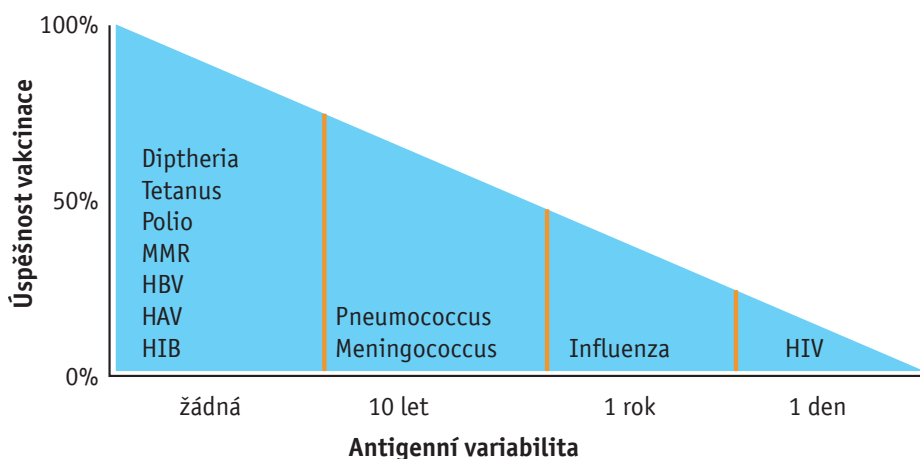
Specifické faktory HIV infekce – proč klasické vakcinační přístupy nefungují

Odborný článek v časopisu *Science* před více než čtvrt stoletím (1) přinesl první informace o původci do té doby záhadných imunodeficitních stavů, které vedly zejména na západním pobřeží USA mezi homosexuály ke zvýšenému výskytu jinak relativně vzácných onemocnění, jako jsou Kaposiho sarkom a pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii*. Jako patogen byl tehdy identifikován RNA virus ze skupiny retrovirů, který byl posléze nazván Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) a který nyní spolu s HIV-2 a podobnými viry objevenými u primátů a některých dalších zvířat tvoří samostatnou podskupinu lentivirů. Výsledky intenzivního výzkumu vedly v poměrně krátké době ke značnému optimizmu, takže v prohlášení ministerstva zdravotnictví USA se již po

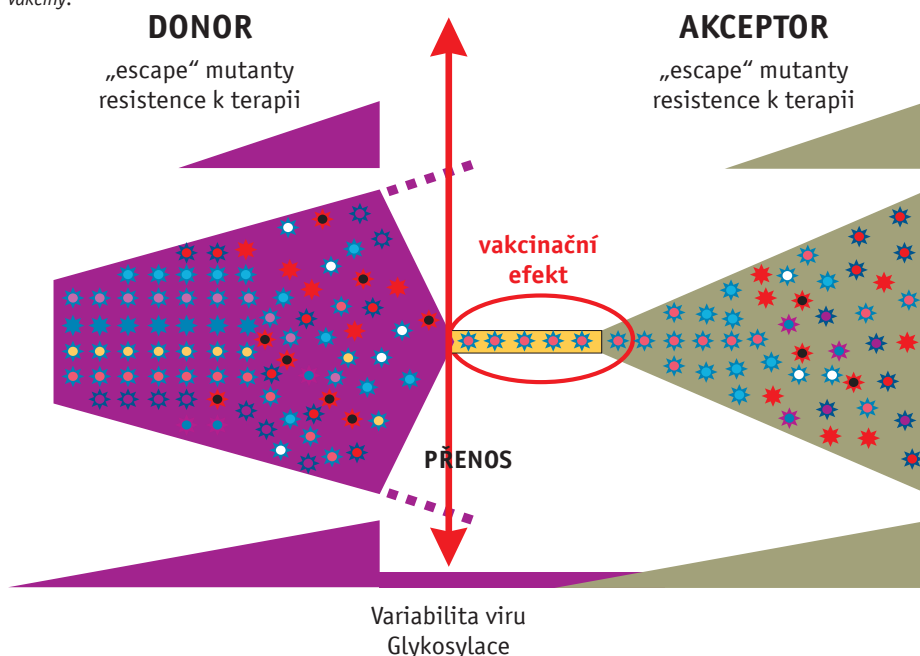
jednom roce od nálezu HIV objevilo v dubnu 1983 přesvědčení, že vakcína proti HIV je záležitostí dvou let. Ukázalo se, že toto očekávání bylo přehnané, protože po 27 letech nejenže vakcína není dostupná, ale žádná vakcína, která by slibovala alespoň nějaký úspěch, není ve fázi klinických studií, a dokonce ani není jasné, jakým směrem vakcínu zaměřit a jak žádaného účinku dosáhnout. V čem je tedy HIV-1 infekce zvláštní, že klasické vakcinační přístupy nefungují?

Je několik faktorů charakteristických pro infekci HIV-1, ale i pro některé další příbuzné lentiviry, jako je virus opičí imunodeficiency – Simian Immunodeficiency Virus (SIV), které jsou velmi specifické a určující pro imunitní systém hostitele a tím i pro (ne)úspěch potenciálních „klasických“ vakcín. Předně je to až nepředstavitelná diverzita jednotlivých

virových variant a variabilita virového genomu a tím i strukturálních proteinů / antigenních determinant (2). Toto je následek především specifických charakteristik virové reverzní transkriptázy, která je velmi náchylná k transkripčním chybám, a současně vysokého tempa virové replikace. Ve srovnání s patogeny, jejichž antigenní determinanty se nemění, nebo mění v relativně pomalých cyklech (Obr. 1), představuje HIV téměř neřešitelný problém, kdy nejenže celosvětově cirkuluje několik různých antigenních skupin (M, N, O), podtypů a variant, ale i v rámci infikovaného organismu dochází při postupující infekci k diverzifikaci cirkulujících virových variant (Obr. 2). Současně s tím zatím nebyl nalezen takový virový antigenní epitop, který by byl dostatečně konzervován mezi jednotlivými virovými skupinami a variantami, aby jej bylo možné použít jako „univerzální“ virovou



Obr. 1 Závislost úspěšnosti vakcinace na antigenní variabilitě patogenu. U patogenů s neměnným antigenním složením (např. viry hepatitidy A a B) je jedna antigenně homogenní vakcína vysoce účinná. Influenza se antigenně mění každý rok a je třeba vyrobit novou vakcínu, protože vakcína z minulého roku by měla malou účinnost. Variabilita HIV-1 se pro některé antigeny obměňuje v řádu dní, a působí proto značné problémy při vývoji vakcíny.



Obr. 2 Diverzifikace HIV-1 v hostiteli. Během replikace viru dochází v hostiteli ke zvyšování jak antigenní diverzity virového „poolu“, tak i zvyšování glykosylace povrchových virových struktur, a tím ke vzniku escape mutant a rezistentních mutant. Nová infekce – tj. přenos viru z „dárce“ na příjemce – je alespoň pro některé subtypy způsobena jedním virem, následně pak ale dochází k opětovné diverzifikaci virového poolu.

determinantu při vakcinaci. První aspekt tohoto problému (celosvětový) má za následek, že je obtížné rozhodnout, které antigenní varianty by měly být ve vakcíně zastoupeny, a je možné, že bude nutné konstruovat specifické vakcíny pro dané oblasti podle toho, který subtyp v té které populaci koluje. Druhý aspekt (individuální) má za následek značnou variabilitu jednotlivých virových populací v rámci jednoho organismu, z nichž některé jsou schopny postupně obejít tlak imunitního systému, nebo vyvinout rezistenci k terapii. Při tom ovšem studie ukázaly, že u HIV-1 subtypů B a C dochází u 80 % případů k infekci pravděpodobně jedním virem (3),

a k diverzifikaci virové populace tedy dochází teprve následně s masivní replikací viru a se zvyšováním intenzity imunitní odpovědi a tedy selekčního tlaku imunitního systému.

Druhou zcela specifickou charakteristikou infekce lentiviry je fakt, že se během primární infekce integrují do hostitelského genomu a posléze přecházejí do stadia latence. Buňky s takto integrovanými provirovými sekvencemi mohou existovat v rezervoárech, aniž by produkovaly viriony, a nemohou tedy být eradikovány ani imunitním systémem, ani soudobou antiretrovirovou terapií (4). V praxi to znamená, že pokud by vakcína měla mít preventivní účinek, musela by mít efekt

v relativně velmi krátkém období po infekci před integrací virového genomu do hostitelské DNA.

Dalším faktorem je samotná podstata onemocnění diktovaná druhem cílových buněk. HIV-1 infikuje hlavně buňky imunitního systému a zejména CD4⁺ T lymfocyty, tedy přesně ty buňky, jejichž funkce je nutná pro efektorové funkce imunitního systému. Zejména pak aktivované CD4⁺ T lymfocyty, které současně exprimují receptor CCR5, jsou přednostně infikovány, což z hlediska vývoje vakcíny znamená nebezpečí, že vakcínou aktivované CD4⁺ CCR5⁺ T lymfocyty budou ve skutečnosti sloužit jako další velký „pool“ cílových buněk pro virus ještě dříve, než budou schopné se zapojit do imunitní odpovědi (5). V neposlední řadě je možné zmínit další specifické faktory HIV-1 infekce s negativním efektem na rozvoj specifické imunitní odpovědi, jako jsou různé efekty viru na infikovanou buňku, například snížení exprese povrchových determinant hlavního histokompatibilního systému – MHC-I (6), nebo různé modifikace povrchových virových proteinů, které způsobují špatnou přístupnost povrchových antigenů (7).

Vakcinační přístupy, které (téměř) selhaly

Historicky byly proti virovým onemocněním úspěšně použity 3 klasické vakcinační přístupy: a) očkování živým atenuovaným virem, b) očkování usmrceným virem a c) očkování virovým rekombinantním proteinem. V průběhu vývoje vakcíny proti HIV-1 byly a jsou zkoušeny různé vakcinační přístupy a kombinace, které mají své specifické výhody i nevýhody (Tabulka 1). Z těchto různých variant se ovšem jen 3 dostaly do fáze klinických studií.

Velké naděje byly v počátku vkládány do vývoje živě atenuované vakcíny. Jako model pro infekci HIV-1 se brzo nabídl infekce makaků rhesus (*Macaca mulatta*) virem SIV, jak je diskutováno níže v kapitole lentivirových onemocnění primátů. Tato infekce má podobné charakteristiky jako infekce HIV-1 u lidí, pouze průběh je akcelerován, takže u většiny neléčených zvířat dochází k rozvoji příznaků v rozmezí 6–18 měsíců. Poměrně rychle došlo k takové charakterizaci viru, že bylo možné zkonstruovat deleční mutanty SIV, které u vakcinovaných zvířat nevykazovaly žádnou patogenitu, ale při tom si zachovávaly imunogenitu. Zejména se ukázalo, že delece v oblasti kódující pro regulační faktor *nef* („SIV_{Δnef}“) vedou k atenuaci viru a tyto konstrukty byly testovány na zvířatech

Tab. 1 Vakcinační postupy testované pro HIV

(nAb – neutralizační protilátky, Ag – antigen, CTL – cytotoxické T lymfocyty, MHC – hlavní histokompatibilní systém)

Imunogen	Výhody	Nevýhody
živý, atenuovaný virus	funguje u jiných virů, u SIV na opicích	v opičím modelu způsobuje AIDS u imunitně oslabených – nebezpečnost
usmrčené viry, lyzáty	úspěšně užity u jiných patogenů	obavy o úplnou inaktivaci, neindukuje CTL, slabé nAb
rekombinantní proteiny	fungují u jiných patogenů, bezpečné, humorální imunita	neindukuje CTL, slabé nAb, nefungovaly v klinických studiích
peptidy	bezpečné, široké antigenní pokrytí	málo imunogenní, nutno použít adjuvans
DNA vektory	bezpečné, imunogenní, Ag v kontextu MHC	málo imunogenní pro člověka
rekombinantní vektory (poxviry, adenoviry)	imunogenní, indukují CTL	imunitní odpověď závislá na preexistující imunitě proti vektoru, neindukují Ab
mozaikové antigeny	větší šíře epitopů a imunitní odpovědi	?

s dobrým imunoprotektivním účinkem proti následné infekci „divokým“ virem. Další vývoj tohoto typu vakcíny na viru HIV s předpokládaným použitím v lidské populaci však byl zastaven poté, co se ukázalo, že i takto silně atenuovaný virus působí u novorozenečích opic, tedy jedinců s nezralým imunitním systémem, opičí AIDS (8). Nebezpečí, že potenciální atenuovaná HIV vakcína by byla aplikována například lidem s nediodagnostikovanou sníženou imunitou a způsobila AIDS, bylo příliš velké, a proto je vývoj tohoto typu vakcíny na mrtvém bodě.

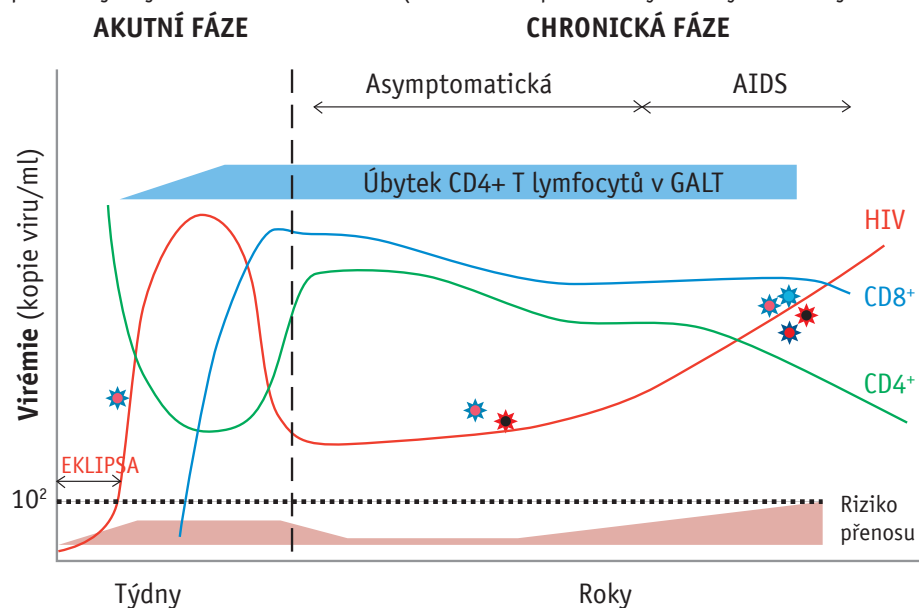
Dalším vakcinačním postupem, který se dostal už do stadia klinických studií pod názvem AIDS-VAX, byla vakcinace rekombinantním strukturálním proteinem, v tomto případě virovým glykoproteinem gp120 v Thajsku (9). V tomto případě došlo u vakcinovaných k stimulaci protilátek, které však nebyly virusneutralizační a neposkytovaly žádný ochranný efekt. Druhou vakcínou, která se dostala do stadia klinických zkoušek jako studie STEP, byla vakcína založená na aplikaci atenuovaného rekombinantního adenovirového vektoru, který exprimoval virové proteiny Gag, Pol a Nef. Ani tato vakcína však neměla protektivní účinek, spíše naopak – u některých jedinců, u kterých byly přítomny protilátky proti adenovirům, docházelo k nežádoucí aktivaci T buněk, a tím i zvýšení rizika infekce HIV-1 (10, 11). Poslední vakcinační schéma, jehož klinické testování bylo ukončeno nedávno, byla kombinace využívající rekombinantní virus ptačích neštovic exprimující HIV-1 proteiny gp120, Gag a Pol jako primovakcinaci a následný „boost“ rekombinantní vakcínou použitou ve studii AIDS-VAX (12). Tato klinická studie byla provedena v Thajsku v populaci s nízkým rizikem infekce a jako jediná zatím přinesla alespoň nějaké pozitivní výsledky. Je zajímavé, že kombinace dvou neefektivních vakcín, kdy první byla odložena původně pro neperspektivnost a u druhé byla neefektivita klinicky prokázána, vedla k alespoň nějakému

protektivnímu účinku. Zatím není jasné, zda za tento účinek jsou zodpovědné protilátky, T- buněčná imunita nebo některá ze složek imunity vrozené. Pravděpodobné je, že jde o kombinaci několika složek s dominancí odpovědi CD8⁺ cytotoxických T lymfocytů (CTL), protože vakcína neměla vliv na virový set-point u těch, kteří se HIV-1 infikovali, což je charakteristika známá ze studií na opicích. Je ale nutné si uvědomit, že z celkového počtu více než 6 000 dobrovolníků v obou skupinách (vakcína a placebo) došlo k infekci HIV-1 u 56 vakcinovaných a 76 z kontrolní skupiny, tedy jedná se o poměrně malá čísla.

Patogeneze HIV infekce – co je známé a co neznámé

Průběh HIV-1 infekce se u člověka odehrává z imunologického hlediska ve třech, popřípadě dvou fázích (Obr. 3). Po přenosu viru do organismu nastává fáze akutní infekce (13). Jak bylo zmíněno výše, k infekci dochází převážně jediným virem, který se primárně pomnožuje v jednom lokálním ložisku (Obr.

2). Toto je takzvaná fáze eklipsy, kdy je virus v krvi ještě nedetekovatelný. Následně dochází k diseminaci viru do lymfatických orgánů, zejména uzlin a gastrointestinálního systému (GALT) a velmi rychlému pomnožení viru vedoucímu k vzestupu viremie až do tzv „peak“ hodnoty, často v řádu milionů virových kopií na 1 ml krve. Současně dojde k aktivaci CD8⁺ T lymfocytů a jejich kvantitativnímu vzestupu, což vede ke kontrole viremie a poklesu virové hladiny až na takzvaný „set point“. Ten je u každého infikovaného jedince jiný, může se pohybovat i pod hranici detekovatelnosti v řádech desítek a stovek virových kopií/ml. Ve fázi „peak viremie“ také dochází k rapidnímu, ale přechodnému snížení počtu CD4⁺ T lymfocytů v důsledku infekce těchto buněk a také masivní aktivaci i neinfikovaných buněk vedoucí k buněčné smrti – apoptóze. Postupně jsou též indukovány specifické protilátky. Z diagnostického hlediska to znamená, že v první fázi primární infekce jsou infikovaní jedinci séronegativní, co se týká HIV-1 protilátek, a nemohou být diagnostikováni standardními protilátkovými testy. Detekce je možná



Obr. 3 Imunopatogenetické charakteristiky infekce HIV-1

pouze průkazem virového antigenu či virové RNA díky vysoké viremii, která má ovšem za následek také vysokou infekčnost daného jedince. S ustavením virového „set-pointu“ v horizontu 12–20 týdnů přechází infekce do chronické fáze, kdy dochází k normalizaci T lymfocytů a imunitní systém udržuje virovou replikaci na relativně stálé úrovni. Tato fáze má individuální délku. Na jednom pólu infikovaných pacientů jsou takzvaní „fast progressors“, kteří pokud nejsou léčeni, relativně rychle (během roků) progredují do další fáze charakterizované úbytkem CD4⁺ T lymfocytů, postupným rozvratem imunitního systému a rozvojem klinických příznaků onemocnění AIDS. Na pomyslném opačném pólu z hlediska délky průběhu infekce se ocitají takzvaní „long term non-progressors“ (LTNP), kteří dlouhou dobu – přes 10 let – i bez léčby jsou schopni kontrolovat virus a k rozvoji příznaků onemocnění AIDS u nich nedochází. Můžeme se setkat i s označením „elite controllers“, což jsou infikovaní, jejichž imunitní systém je schopen i bez léčby udržet replikaci viru na velmi nízkých hodnotách. Toto dělení ovšem pochází z dob neexistence účinné terapie. V současnosti je zavedena tzv. „Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART)“, nejnověji „combined Anti-Retroviral Therapy“ (cART), a není možné tedy rozřazení tohoto typu. Jedině skupina „elite controllers“ je dobře identifikovatelná, protože ti HIV-1 pozitivní jedinci jsou schopni existovat bez terapie. Pokud mluvíme o dvoufázovém průběhu, je tím myšlen fakt, že z hlediska patogenetických mechanismů se liší fáze akutní infekce od následující chronické fáze, která zahrnuje období latence a progresu.

Mechanismem infekce HIV-1 je dobře známé napadení buněk imunitního systému virem, jedná se zejména o makrofágy a CD4⁺ T lymfocyty. Již relativně brzo po objevení viru se zjistilo, že virus potřebuje k fúzi s buňkou CD4 receptor. Ale teprve v roce 1996 bylo zjištěno, že je potřebný i koreceptor, a jako první byly určeny koreceptory CCR5 a CXCR4 (14, 15), které jsou fyziologickými receptory pro chemokiny. Tyto dva koreceptory jsou zajímavé i tím, že určují takzvaný „tropizmus“ viru. Již dříve se vědělo, že jsou určité kmeny HIV-1, které mají preferenci pro makrofágy, zatímco jiné infikují přednostně T lymfocyty (makrofágotropní M virové kmeny versus T-cell tropní T kmeny). Molekulární podstata těchto vlastností spočívá právě v tom, který koreceptor daný virový kmen přednostně používá. Makrofágotropní viry používají přednostně CCR5, zatímco T-cell

tropní využívají CXCR4. Makrofágotropní viry infikují i T buňky, ale změna tropizmu směrem k využití CXCR4, ke které při replikaci viru často dochází, znamená většinou zásadní zlom v progresi chronické fáze a špatnou prognózu, protože vede k masivnímu úbytku CD4⁺ T buněk. Po infekci buňky dochází k produkci viru a imunitní reakci, která vede k eliminaci infikované buňky. Toto byl dlouhá léta uznávaný mechanismus patogeneze HIV-1 infekce. Nicméně nevysvětloval, jak je možné, když v periferní krvi je infikovaných buněk tak malé množství (pod 1 %), že dochází nakonec k tak masivnímu úbytku CD4⁺ T lymfocytů. Teprve další objevy ze začátku tohoto století odhalily další patogenetické mechanismy. Zcela zásadní je v akutní fázi masivní infekce, aktivace a eliminace T lymfocytů v lymfatických orgánech a zejména GALT (16). Ukázalo se i na opičích modelech, že záhy po infekci, při diseminaci viru a rozvoji „peak“ viremie, je až 20 % CD4⁺ T lymfocytů v GALT infikováno (17). Další závažný poznatek je ten, že dochází k hyperaktivaci CD4⁺ T lymfocytů, což se projevuje mimo jiné i zvýšenou expresí CCR5. Tyto buňky se pak jednak stávají ideálními cílovými buňkami pro infekci HIV-1 (18), jednak chronická hyperaktivace těchto buněk vede k jejich dysfunkci, nebo přímo k apoptóze. Studie ukázaly, že v GALT dochází u dalších 60 % neinfikovaných CD4⁺ T lymfocytů k hyperaktivaci vedoucí k apoptóze, takže během akutní fáze může dojít až k 80% úbytku těchto buněk. Dochází v podstatě k destrukci GALT a ani v případě úspěšné terapie nedojde k obnovení těchto struktur.

Toto vše jsou velmi stručně známá fakta o patogenezi HIV-1 onemocnění, ale ukázalo se, že úroveň poznání v tomto ohledu je pro vývoj vakcíny naprosto nedostatečná. Zatímco přelom století byl ve znamení útlumu studia patogeneze a naopak horečného vakcinologického úsilí, kdy se zkoušela různá vakcinační schémata na zvířecím modelu a vyvíjely se látky na potenciální klinické testování, bylo zejména po selhání studie STEP jasné, že v případě této vakcíny nebude možné postupovat empiricky, tak jak tomu bylo často v minulosti. Naopak je nutné vložit zvýšené úsilí do poznání patogeneze a teprve následně aplikovat tyto poznatky na vývoj vakcíny. Není totiž jasné, jaké jsou koreláty takové imunitní odpovědi, která by zabránila infekci („sterilizující imunita“) anebo alespoň udržela replikaci viru na nízké úrovni. Má vakcinace vést hlavně k indukci protilátek, T buněčné imunity anebo přirozené imunity? Ukazuje se totiž, že i přirozená imunita, například NK buňky, hraje

podstatnou roli, nejspíše právě v období primární infekce, kdy dochází k ustavení latence. Většina protilátek indukovaných při infekci nemá neutralizační charakter a často dochází právě selektivním tlakem imunitního systému k selekci virových populací se změněnými povrchovými antigeny. To je problém i pro cytotoxické T lymfocyty, které jsou hlavními efektoři v potlačení „peak“ viremie. Navíc ty epitopy, které jsou relativně konzervované, jsou často ve strukturách, k jejichž odhalení a „zpřístupnění“ imunitnímu systému dochází až při konfirmačních změnách spojených s vazbou viru na receptory. Další otázkou, která s tím souvisí, je, jak prakticky měřit pozitivní imunitní reakci u vakcinovaných ve studiích. A nejdůležitějším problémem je, zda lze vůbec dosáhnout „sterilizující“ imunity, to znamená tak rychlé reakce imunitního systému, aby zabránila relativně časnou integraci viru a ustavení v podstatě neodstranitelné latence. A pokud je toto možné, není jasné, které efektoři imunity je třeba stimulovat.

Historie HIV onemocnění – můžeme se poučit u nižších primátů?

Při objevení nového onemocnění v lidské populaci bývá nastolena otázka, odkud se vzalo. Došlo k mutaci dříve benigního viru, nebo se jedná o novou souhru několika patogenů, či došlo k přeskoku z jiného živočišného druhu? U HIV-1 a HIV-2 se ukázalo, že infekce oběma viry byla ve svém prapůvodu vlastně zoonóza. Toto vysvětlení se nabízel už po objevení opičího viru SIV, který vykazoval vysokou míru přibuznosti, zejména s HIV-2. Definitivní průkaz přišel ovšem až později, kdy se ukázalo, že HIV-2 se vyvinul přenosem SIV z opic mangabejů (*Cercocebus torquatus atys*) a HIV-1 potom přenosem šimpanzího SIV (*Pan troglodytes*) v subsaharské Africe (19, 20).

Další studium těchto „přirozených“ hostitelů SIV, zejména mangabejů, přineslo zajímavé poznatky zvláště v oblasti interakce SIV a imunitního systému (21–23). Překvapivě se ukázalo, že mangabejové, kteří se rodí SIV negativní a někteří se pak infikují interakcí v tlupách, si umí s virem imunodeficienci poradit zvláštním způsobem, jehož fyziologická nebo patogenetická podstata je stále nejasná. SIV se v jejich organismu replikuje poměrně intenzivně, takže u mnohých mangabejů viremie dosahuje milionů až desetimilionů virových kopií/ml. Pro srovnání, jestliže tento virus je aplikován vnímavým makakům a viremie dosáhne podobných hodnot,

dochází u makaků k rychlému rozvoji AIDS. Mangabejové ovšem tyto hodnoty tolerují dlouhodobě, dochází u nich pouze k velmi pozvolnému úbytku CD4⁺ T lymfocytů a imuno-deficience se vyvíjí jen sporadicky. Protilátky proti viru jsou sice detekovatelné, ale nemají neutralizační charakter, SIV specifické CTL reakce se občas dají detekovat, ale ne vždy. K časně infekci GALT sice dochází, ale nedochází k rozsáhlé destrukci a po akutní fázi se stav vrací k normálním hodnotám. Nedochází k masivní dlouhodobé hyperaktivaci CD4⁺ T lymfocytů, které také ale vykazují zásadně nižší fyziologickou expresi CCR5. To nicméně určitě neznamená nižší celkovou replikaci viru v organismu, protože viremie je udržována na vysokých hodnotách. Ve srovnání s tím výše zmíněným makakem, jako současný jediný model pro studium AIDS, vykazují tyto parametry shodné s infekcí HIV-1 u člověka. Model mangabejů (či jiných přirozeně SIV infikovaných opic, kterých bylo popsáno už přes 40 druhů) představuje tedy unikátní příležitost pro definici imunitních mechanismů, které vedou k rezistenci organismu proti patogenním efektům SIV či HIV. Indukce podobných efektorových mechanismů imunitního systému u HIV infikovaných by mohla vést k podobné kontrole imunopatogenních mechanismů vedoucích k rozvoji AIDS.

Výhled do budoucnosti

Mohlo by se tedy zdát, že v otázce rychlého vývoje vakcíny proti HIV není příliš důvodů k optimizmu. Je obtížné předpovědět, jakým způsobem, za jak dlouho a jestli vůbec bude tento problém vyřešen. Existují ale různé ukazatele, které dávají přece jen důvody k opatrnému optimizmu. Především to je zjištění, že empirický přístup k vývoji vakcíny v tomto případě nejspíš nebude fungovat. Nedávné uvědomění si tohoto faktu umožní, aby se výzkumná báze soustředila opět primárně na objasnění patogeneze a skončila masivní podpora vývoje a testování kombinací vakcinačních schémat, která nefungují, anebo přinejmenším jejichž efekt je těžko měřitelný. Tuto podporu bude možné zaměřit k objasnění korelátů buněčné imunity, které indikují kontrolu virové replikace. To zahrnuje i studium parametrů imunitní odpovědi u těch HIV pozitivních jedinců, kteří patří mezi „elite controllers“ a dokáží se s HIV infekcí dlouhodobě vyrovnat i bez terapie. Je nutné objasnit roli přirozené imunity, která má šanci zasáhnout v období před ustavením virové latence. Ale je nutné brát v potaz i možnosti

pasivní imunizace, protože existují jedinci, u kterých po infekci HIV-1 došlo k indukci širokospektrých neutralizačních protilátek, které efektivně neutralizovaly virus při experimentální infekci makaků. Čili je tu možnost pasivního přenosu neutralizačních protilátek. Další možností by byla indukce protilátek proti koreceptorům, nutným k HIV infekci, které by zabránily fúzi viru s buňkou. Tento mechanismus už dnes terapeuticky využívají tzv. nízkomolekulární inhibitory HIV. Pro následný vývoj a testování vakcín je nutné především nastavit pevná kritéria pro to, co musí daná vakcína splňovat v oblasti imunogenicity a jaký typ ochrany se očekává. Studie by pak měly být iniciovány v menších měřítkách, aby nejprve ukázaly, že k žádané indukci imunitních parametrů skutečně dochází.

Tento výčet možných strategií rozhodně není úplný, představuje pouze některé základní směry, kterými by se vývoj vedoucí k vakcíně proti HIV mohl ubírat. Závěrem je nutno říci, že jestliže dosavadní vývoj nedává moc důvodů k optimizmu, je to zejména proto, že málokdo počítal s tím, že to bude běh na tak dlouhou trať. Nicméně autoři věří, že je nutné přesunout tento optimizmus směrem k dlouhodobějším cílům a že k očekávanému pozitivnímu zvratu dojde.

Podporováno grantem GAČR P304/10/1161

Literatura

1. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220:868-71.
2. Walker BD, Korber BT. Immune control of HIV: the obstacles of HLA and viral diversity. *Nat Immunol*. 2001;2:473-5.
3. Keele BF, Giorgi EE, Salazar-Gonzalez JF, Decker JM, Pham KT, Salazar MG, et al. Identification and characterization of transmitted and early founder virus envelopes in primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:7552-7.
4. Blankson JN, Persaud D, Siliciano RF. The challenge of viral reservoirs in HIV-1 infection. *Annu Rev Med*. 2002;53:557-93.
5. Stebbing J, Gazzard B, Douek DC. Where does HIV live? *N Engl J Med*. 2004;350:1872-80.
6. Le Gall S, Erdtmann L, Benichou S, Berlioz-Torrent C, Liu L, Benarous R, et al. Nef interacts with the mu subunit of clathrin adaptor complexes and reveals a cryptic sorting signal in MHC I molecules. *Immunity*. 1998;8:483-95.
7. Wyatt R, Sodroski J. The HIV-1 envelope glycoproteins: fusogens, antigens, and immunogens. *Science*. 1998;280:1884-8.
8. Pitisuttithum P, Gilbert P, Gurwith M, Heyward W, Martin M, van Griensven F, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial of a bivalent

recombinant glycoprotein 120 HIV-1 vaccine among injection drug users in Bangkok, Thailand. *J Infect Dis*. 2006;194:1661-71.

9. McElrath MJ, De Rosa SC, Moodie Z, Dubey S, Kierstead L, Janes H, et al. HIV-1 vaccine-induced immunity in the test-of-concept Step Study: a case-cohort analysis. *Lancet*. 2008;372:1894-905.
10. Buchbinder SP, Mehrotra DV, Duerr A, Fitzgerald DW, Mogg R, Li D, et al. Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial. *Lancet*. 2008;372:1881-93.
11. Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, Kaewkungwal J, Chiu J, Paris R, et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med*. 2009;361:2209-20.
12. McMichael AJ, Borrow P, Tomaras GD, Goonetilleke N, Haynes BF. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:11-23.
13. Oberlin E, Amara A, Bachelier F, Bessia C, Virelizier JL, Arenzana-Seisdedos F, et al. The CXCL12 chemokine SDF-1 is the ligand for LESTR/fusin and prevents infection by T-cell-line-adapted HIV-1. *Nature*. 1996;382:833-5.
14. Dragic T, Litwin V, Allaway GP, Martin SR, Huang Y, Nagashima KA, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR5. *Nature*. 1996;381:667-73.
15. Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, Price DA, Taylor JH, Beilman GJ, et al. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med*. 2004;200:749-59.
16. Veazey RS, DeMaria M, Chalifoux LV, Shvetz DE, Pauley DR, Knight HL, et al. Gastrointestinal tract as a major site of CD4+ T cell depletion and viral replication in SIV infection. *Science*. 1998;280:427-31.
17. Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Horowitz A, Hurlay A, Hogan C, et al. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. *J Exp Med*. 2004;200:761-70.
18. Sharp PM, Bailes E, Chaudhuri RR, Rodenburg CM, Santiago MO, Hahn BH. The origins of acquired immune deficiency syndrome viruses: where and when? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2001;356:867-76.
19. Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, Sharp PM. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science*. 2000;287:607-14.
20. Bostik P, Dodd GL, Ansari AA. CD4+ T cell signaling in the natural SIV host--implications for disease pathogenesis. *Front Biosci*. 2003;8:s904-12.
21. Ansari AA, Onlamoon N, Bostik P, Mayne AE, Gargano L, Pattanapanyasat K. Lessons learnt from studies of the immune characterization of naturally SIV infected sooty mangabey. *Front Biosci*. 2003;8:s1030-50.
22. VandeWoude S, Apetrei C. Going wild: lessons from naturally occurring T-lymphotropic lentiviruses. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:728-62.

Doc. MUDr. Pavel Boštík, Ph.D.
Centrum pokročilých studií
Fakulta vojenského zdravotnictví
Univerzity Obrany
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
tel.: 973253245
e-mail: bostik@pmfhk.cz

Krymsko-konžská hemoragická horečka – současný stav v Evropě

Crimean-Congo hemorrhagic fever - current situation in Europe

prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, UO Hradec Králové

Vakcinologie 2010;4:124-5.

V posledním desetiletí se Krymsko-konžská hemoragická horečka (KKHH) objevila a znovu se objevuje v řadě evropských zemí: v Turecku, jihovýchodní oblasti Ruské federace a na Ukrajině.

Krymsko-konžská hemoragická horečka je akutní infekční onemocnění. Jde o zoonózu přenášenou ze skotu na člověka klíšťaty rodu *Hyalomma spp.* a také přímým kontaktem s krví a tkáněmi viremických hostitelů. Onemocnění se manifestuje náhlým začátkem s vysokou horečkou, celkovou schváceností, bolestmi hlavy a postižením zažívacího traktu. K rozvoji hemoragických projevů dochází obvykle v pozdním stadiu onemocnění s vysokou smrtností, která se pohybuje v rozsahu od 10 do 50 %. Onemocnění je endemické v části Afriky, Asie, na Středním východě a ve východní Evropě. Animální hostitelé zahrnují řadu domestikovaných zvířat – dobytek, ovce, kozy a zajíce.

Virus KKHH vyvolává v endemických ohniscích jak komunitní, tak i nozokomiální epidemie. Virus je v seznamu agens „Revised International Health Regulation of 2005“ nařizujícím realizaci algoritmu pro odhad reálného rizika.

Jako odpověď na vzniklou epidemickou situaci v Evropě ECDC iniciovala expertní pracovní skupinu. Jejím cílem je souhrnné posouzení současné situace v Evropě a konzultace nezbytných opatření nutných k přijetí na evropské úrovni.

Krymsko-konžská hemoragická horečka v Evropě

Od roku 1950 je Krymsko-konžská horečka endemická v Bulharsku. Velké epidemie proběhly v letech 1954–1955, kdy bylo hlášeno celkem 487 případů v oblasti Šumen v severovýchodním Bulharsku. Celkem bylo v letech 1953–2008 registrováno 1 586 případů – smrtnost 17 %. V dubnu 2008 bylo zachyceno 6 pravděpodobných případů v oblasti Gotse Dolčev v jihozápadní

provincii na hranici s Řeckem. V letech 2001–2003 byla hlášena KKHH v Albánii a v Kosovu.

Turecko

První symptomatický případ byl hlášen v roce 2002 (zaznamenána enzootická cirkulace viru – 2,4 % / 1 100 testovaných osob). Počínaje rokem 2003 došlo k významnému vzestupu diagnostikovaných případů: v roce 2003 – 136 případů / 6 úmrtí, 2004 – 249/13, 2005 – 266/13, 2006 – 437/27, 2007 – 713/33, 2008 – 1 315/63, 2009 – 1 300/62 úmrtí. To je více než 4 400 potvrzených případů ve venkovských oblastech severovýchodní Anatólie.

V endemické oblasti se vyskytují hyperendemické lokality, ve kterých jeden z pěti rezidentů a každý druhý s historií kousnutí klíštětem má pozitivní protilátky proti viru Krymsko-konžské hemoragické horečky. Tato fakta se uvádějí do souvislosti s optimálními podmínkami, klimatickou vhodností a vysokou fragmentací zemědělské půdy pro optimální šíření klíštěte *Hyalomma marginatum*. Prediktivní systém ECDC využívající „satelitních dat“ tyto výsledky mapuje a potvrzuje vysokou klimatickou vhodnost pro šíření tohoto species.

Řecko

Séroprevalenční studie provedená v letech 1981–1988 (3 388 venkovských rezidentů) prokázala 1% séroprevalenci. Řada případů testovaných jako KKHH byla uzavřena jako hemoragická horečka s renálním syndromem, leptospiróza nebo rickettsiální infekce.

V poslední době byl nový případ zaznamenán v červnu 2008 u ženy po kousnutí klíštětem v oblasti Komatini v severovýchodním Řecku, jen několik kilometrů vzdálené od bulharských hranic.

Ruská federace

Téměř po 20 letech bez výskytu hemoragické horečky se znovu objevila v jihozápadní oblasti Ruské federace v roce 1999: Astrachaň, Rostov, Volgograd aj. V letech 2000 až 2009 bylo zachyceno více než 1 300 klinických případů – CFR dosahoval 3,2 %. V roce 2009 byly hlášeny případy v Gruzii, Kazachstánu a Tádžikistánu.

Současná prevence a kontrola Krymsko-konžské hemoragické horečky v Evropě

Prevence a kontrola je zaměřena na laboratorní diagnostiku a epidemiologickou surveillance. Cílem je zvýšení a zajištění reálné připravenosti v Evropě.

- **Laboratorní diagnostika:** V roce 2008 zajišťovalo laboratorní kapacitu 20 laboratoří ve 14 členských státech EU, 8 laboratoří v endemických oblastech Ruska a 1 národní laboratoř v Turecku. K diagnostice KKHH se využívá: test imunofluorescence (IFA), ELISA nebo molekulární metody. Primární izolaci viru zajišťovalo 8 laboratoří a BSL-4 containment.
- **Epidemiologická surveillance:** Prozatím není jednoznačně stanovena „definice případu“ (case definition) KKHH, která je nutná pro diagnostiku, hlášení a kontrolu.
- **Léčba:** WHO a CDC doporučují pro léčbu ribavirin. Dosavadní výsledky dokumentují, že léčba je účinná, pokud je zahájena v raném stadiu nemoci. Prozatím nebyla provedena žádná randomizovaná studie efektivity léčby ribavirinem. Doporučení léčby ribavirinem závisí na národních autoritách a standardech (Turecko, Bulharsko, Řecko, Rusko).
- Státy Evropské unie nemají k dispozici žádnou efektivní licencovanou vakcínu.

Souhrn

Krymsko-konžská hemoragická horečka je onemocnění s vysokou smrtností a s potenciálem vyvolávat epidemie. Vektorem přenosu je klíště *Hyalomma marginatum*, které se endemicky vyskytuje v jihovýchodní a jižní Evropě. Výskyt species *Hyalomma* byl zaznamenán v Albánii, Bulharsku, na Kypru, ve Francii, Řecku, Itálii, Kosovu, Moldávii, Portugalsku, Rumunsku, Rusku, Srbsku, Španělsku, Turecku a na Ukrajině. V roce 2006 bylo poprvé zachyceno v Holandsku a jižním Německu.

Mění se klimatické faktory mohou přispívat k dalšímu šíření vektoru a k následné geografické expanzi hemoragické horečky z endemických oblastí do ostatních evropských zemí. Uvedené skutečnosti podtrhují nutnost zaměření epidemiologické surveillance na venkovské

oblasti, a to především v zemích, kde se další výskyt předpokládá. Jasně stanovení „definice případu“ umožní rychlou diagnostiku a včasnou léčbu pacientů. Vysoká smrtnost a účinnost použití ribavirinu by měla být podložena efektivním klinickým protokolem v endemických oblastech.

Z důvodu realizace cílených preventivních opatření kontrolujících onemocnění horečkou ECDC klade důraz na zmapování endemických oblastí a odhad reálného rizika možného rozšíření.

Literatura

1. Drosten C, Minnak D, Emmerich P, Schmitz H, Reinicke T. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Kosovo. *J Clin Microbiol.* 2002;40(3):1122-3.
2. Duh D, Saksida A, Petrovec M, et al. Viral load as predictor of Crimean-Congo hemorrhagic fever

- outcome. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(11):1769-72.
3. Ergonul O. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(4):203-14.
 4. Estrada-Pena A, Zatansever Z, Barvili A, et al. Modeling the spatial distribution of Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreaks in Turkey. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2007;7(4):667-78.
 5. Papa A, Christova I, Papadimitriou E, Antoniadis A. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Bulharka. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(8):1465-7.
 6. A ProMED-mail post. Crimean-Congo hemorrhagic fever, current situation – Europe. Pro-MED-Mail 2010. Accessed 11 March 2010.

prof. MUDr. Miroslav Šplíno, DrSc.

Katedra epidemiologie

Fakulta vojenského zdravotnictví UO

Třebešská 1575

500 01 Hradec Králové

e-mail: splino@pmfhk.cz

The Varicella-Zoster Virus (VZV) International Nomenclature Meeting, Londýn, červenec 2008

The Varicella-Zoster Virus (VZV) International Nomenclature Meeting, London, July 2008

RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity Obrany, Hradec Králové

Vakcinologie 2010;4:126-7.

Východní Londýn lze charakterizovat jedním slovem – „přestavba“. Jeřáby se tyčí snad v každém směru, ať už čelem k Toweru či modernímu mrakodrapu ve tvaru vajíčka nebo nad ulicemi zaplněnými snad všemi barvami a vůněmi, které s sebou přinesli arabští a afričtí přistěhovalci, kteří dávají dnes této oblasti velkoměsta svůj charakter. Stačí ale zvednout hlavu nad chodníky obložené a obležené pouličními prodáváči, jejichž zboží je dnes k nerozeznání stejné, ať už se ocitneme v Londýně, Paříži nebo Istanbulu, a uvidíme jiný svět. Historické fasády domů, ba i kostelíků v této oblasti Londýna jasně ukazují na jeho minulost. Žili tu převážně lidé, jejichž profese byla nějakým způsobem spjata s obchodem, a to hlavně námořním. Ve štítech domů se stále vypínají kamenné štíhlé modely fregat, trojštěžníků, ale i obyčejných bachratých škunerů. A všechny přídě neomylně směřují k Temži, která poklidně plyne nedaleko odtud bez ohledu na to, jaké století či rok se právě píše.

A právě v této čtvrti, kde se mísí ruch dnešní ulice s poklidem minulosti, se před necelými dvěma lety sešli mikrobiologové, virologové a epidemiologové z šesti pracovišť, která se dlouhodobě zaměřují na studium lidského herpetického viru varicella-zoster (VZV). Tato dvoudenní schůzka nebyla nikterak náhodná. Jednalo se o logické vyústění několikaletých konzultací a rozhovorů v rámci setkávání se na každoročním herpetickém mítinku, který se obvykle dvakrát po sobě koná v USA a jednou v Evropě. Profesorka Judy Breuer zorganizovala se svým týmem dvoudenní schůzku na své mateřské škole Barts and the London School of Medicine and Dentistry, za účasti skupiny z Národní laboratoře pro VZV na CDC v Atlantě, Dr. Chucka Grose z University of Iowa v Iowě, Dr. Petra Norberga z Goteborgské univerzity,



Obr. 1 Naše schůzka se uskutečnila v přednáškovém sále, pojatém architektem jako oranžová morula na Barts and The London School of Medicine and Dentistry

dr. Grahama Tiplese z National Public Health Laboratory v Manitobě a Dr. Oxmana z University of California v San Diegu.

Předmětem tohoto setkání bylo ustanovení jednotné klasifikace a sjednocení pohledu z hlediska fylogenetického vývoje na kmeny varicella-zoster viru. Tento třetí lidský herpetický virus může během života člověka způsobit unikátně ne jedno, ale hned dvě onemocnění – v raném věku plané neštovice (varicella), v pozdějším věku pásový opar (herpes zoster). Zároveň jde o první lidský herpetický virus, který byl osekvenován v plné šíři (přibližně 125 000 bp), a to do této chvíle u 23 vzorků. Nicméně v rámci běžné diagnostiky je sekvenování celého virového genomu takoveto šire stále technicky a finančně náročnou a ne běžně dostupnou záležitostí. Jednotlivá pracoviště

se před lety vydala vlastními cestami parciálního sekvenování a díky tomu se dosud lišila nejen v sekvenačních přístupech sledování různých SNP (single nucleotide polymorphis) v odlišných ORF (open reading frame) varicellového genomu, ale i v systémech svých lokálních názvosloví. Tento „multisystém“ pak poměrně značně ztěžoval výměnu a sledování dat a publikovaných nálezů.

V tuto chvíli známe pět přesně definovaných divokých kmenů VZV a dva tzv. provizorní divoké kmeny, které je nutno dále studovat a genotypizovat. A zcela jistě tato čísla nejsou konečná. Postupně s tím, jak je po světě zaváděno očkování proti varicelle a také herpes zosteru, stoupá potřeba surveillance v daných zemích. Nelze v této souvislosti opomenout faktor postupného

stárnutí a vyššího věku dožití obzvláště evropské populace (a samozřejmě i české), a z toho vyplývající logický předpoklad nárůstu případů zosterových onemocnění obyvatelstva. Problém je v tomto případě dobře řešitelný očkovaním, které ale například v České republice stále není příliš rozšířeno.

Nutnost kvalitní epidemiologické surveillance v populacích, kde cirkulují nejen divoké kmeny VZV, ale dochází k postupnému nárůstu proočkovanosti – v tuto chvíli živými vakcínami – je logická, a právě proto bylo tak důležité dosáhnout konsenzu na londýnské schůzce.

Výsledky této schůzky jsou postupně konzultovány s WHO a účastníci jsou přesvědčeni, že nový přístup také napomůže

studiu evolučních procesů VZV a poznatkům v rámci rekombinačních procesů, ať už máme na mysli rekombinanty divokých kmenů, či divokých a vakcinačních kmenů (první nálezy už tu jsou).

Závěrem mi nezbývá než konstatovat to, na čem se účastníci londýnské schůzky shodli zcela stoprocentně. Identifikace jednotlivých kmenů VZV se během posledních několika let stala základním kamenem postimunizační surveillance, prováděné jak v USA, tak v Evropě. Výstupy z těchto studií jsou žádány nejen epidemiology, ale i ostatními vědci a odborníky, kteří se zaměřují na studium imunizačních programů proti varicelle a herpes zoster v zemích, kde je očkování postupně celoplošně zaváděno.

Detailní výsledky našeho setkání byly

publikovány v *Journal of General Virology* (2010), 91, 821 – 828 formou review: Breuer, J. et al.: *A proposal for a common nomenclature for viral clades that form the species varicella-zoster virus: summary of VZV Nomenclature Meeting 2008, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, 24-25 July 2008.*

RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.
Katedra epidemiologie
Fakulta vojenského zdravotnictví
Univerzita Obrany
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: vbostik@pmfhk.cz

Maďarské imunizační schéma

Hungarian Immunization Schedule

Vakcinologie 2010;4:128.

	DTaP	IPV	Hib	PCV7 ¹	MMR	HepB	dTap	BCG
Při narození						Ano ²		Ano
2 měsíce	Ano ³	Ano ³	Ano ³	Ano				
3 měsíce	Ano ³	Ano ³	Ano ³					
4 měsíce	Ano ³	Ano ³	Ano ³	Ano				
15 měsíců				Ano	Ano			
18 měsíců	Ano ³	Ano ³	Ano ³					
6 let	Ano ⁴	Ano ⁴						
11 let					Ano		Ano	
14 let						Ano		

Maďarský dětský očkovací kalendář platný k 1. 1. 2010

1 Nepovinné a bezplatné očkování pro děti pod 2 roky.

2 Vakcína proti hepatitidě B je podávána v této fázi novorozencům HbsAg pozitivních matek a matek s neznámým stavem pozitivitu na HbsAg. Je aplikována ve 3 dávkách, počínaje 12 hodin po porodu (v případě HbsAg pozitivní matky simultánně s HB imunoglobulinem), druhá dávka o jeden měsíc později a třetí dávka šest měsíců po první dávce.

3 DTaP, IPV a Hib jsou podávány jako kombinovaná vakcína.

4 DTaP a IPV jsou podávány jako kombinovaná vakcína.

Historické změny

1999: Úplné schéma očkování proti hepatitidě B je povinné od roku 1999 ve 14 letech a pro studenty prvního ročníku ve školách a vzdělávacích institucích vyššího typu u těch, kteří dříve očkováni nebyli.

2006: Kombinovaná vakcína proti difterii, tetanu, pertusi, poliu a Hib byla

představena v národním očkovacím kalendáři a nahradila předchozí formy očkování proti difterii, tetanu, celobuněčné pertusi, Hib a živou polio vakcínu.

2009: Od dubna 2009 byla na národní úrovni doporučena PCV7 pro děti ve 2 a 4 měsících, s přeočkováním v 15 měsících (2+1 schéma).

2009: Byla představena vakcína proti dTap a nahradila předcházející revakcinaci dT ve věku 11 let.

Souhrnná tabulka je adaptována z národního očkovacího kalendáře Maďarska. Více informací o dětském očkovacím kalendáři může být získáno z webu Národního centra pro epidemiologii.

Souhrn údajů o přípravku ENCEPUR® PRO DOSPĚLÉ

NÁZEV PŘÍPRAVKU: Encepur pro dospělé.

KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ: Léčivá látka: 1 dávka (0,5 ml inj.suspenze) obsahuje: Virus encephalitis inactivatum purificatum (K 23) 1,5 µg (inaktivovaný TBE virus, kmen K 23, pomnožený na buněčných kulturách kuřecích fibroblastů).

LÉKOVÁ FORMA: Encepur pro dospělé je injekční suspenze k intramuskulárnímu nebo subkutánnímu podání. Popis přípravku: Bílá, slabě zakalená tekutina.

DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:

Dávkování: a) Základní očkování: Běžné očkovací schéma 1. dávka (den 0) 0,5 ml, 2. dávka (1–3 měsíce po první dávce) 0,5 ml, 3. dávka 3 (9–12 měsíců po druhé dávce) 0,5 ml. Podání druhé dávky je možné urychlit a podat ji dva týdny po první dávce. Běžné očkovací schéma je preferovaným schématem pro jednotlivce se stálým rizikem infekce. Po ukončení základního očkování přetrvávají titry protilátek nejméně po dobu 3 let, kdy se doporučuje podat první posilovací dávku. Sérokonverzi lze očekávat dva týdny po druhé dávce. U jednotlivců, kteří vyžadují rychlou imunizaci, lze použít alternativní očkovací schéma: **Zrychlené očkovací schéma** 1. dávka (den 0) 0,5 ml, 2. dávka (7. den) 0,5 ml, 3. dávka (21. den) 0,5 ml. Sérokonverzi je možno očekávat nejdříve za 14 dnů po 2. dávce, to je 21 dnů po první dávce. Po ukončení zrychleného základního očkování přetrvávají titry protilátek nejméně po dobu 12 až 18 měsíců, kdy se doporučuje podat první posilovací dávku. U osob s imunodeficitem a u osob ve věku 59 let a starších musí být hladina protilátek kontrolována 30–60 dnů po 2. dávce běžného základního očkování anebo po 3. dávce v případě postupu podle zrychleného schématu. Pokud je to nutné, je možné aplikovat dodatečnou dávku očkovací látky. **b) Přeočkování** Po ukončení základního očkování podle jednoho z uvedených dvou schémat postačuje k posílení imunity aplikace jedné dávky 0,5 ml přípravku Encepur pro dospělé. **Zrychlené očkovací schéma:** Na základě výsledků současných klinických studií sledujících dlouhodobé přetrvávání imunitní ochrany po zrychleném očkovacím schématu je navrženo následující podání posilovacích (booster) dávek:

Zrychlené očkovací schéma	První booster dávka	Další booster dávky
Věk 12–49 let	12 – 18 měsíců po podání poslední dávky základního očkování	Každých 5 let
Osoby starší než 49 let	12 – 18 měsíců po podání poslední dávky základního očkování	Každé 3 roky

Běžné základní očkovací schéma: Na základě výsledků současných klinických studií sledujících dlouhodobé přetrvávání imunitní ochrany po běžném očkovacím schématu je navrženo následující podání booster dávek:

Běžné očkovací schéma	První booster dávka	Další booster dávky
Věk 12–49 let	3 roky	Každých 5 let
Osoby starší než 49 let	3 roky	Každé 3 roky

Způsob podání: Encepur pro dospělé se aplikuje intramuskulárně, nejlépe do horní části paže (M.deltoideus). Pokud je to nutné (např. u pacientů s hemoragickou diatézou), je možné aplikovat vakcínu subkutánně. Vakcína nesmí být aplikována intravaskulárně! Před upotřebením je třeba vakcínu dobře protřepat! Všechny dávky vakcíny musí být zaznamenány lékařem do očkovacího průkazu s uvedením názvu přípravku (obchodního názvu) a čísla šarže. Pro záznam použijte prosím štítků na injekčních stříkačkách, pokud jsou tyto dodávány. Pouze kompletně provedená imunizace poskytuje optimální ochranu.

KONTRAINDIKACE: Osoby s akutním onemocněním vyžadujícím léčbu nesmí být očkovány dříve než dva týdny po jejich plném uzdravení. Podání očkovací látky je kontraindikováno, jestliže je pacient alergický na kteroukoli složku vakcíny Encepur pro dospělé. Jestliže po imunizaci vzniknou nežádoucí účinky, musí být považovány za kontraindikaci další imunizace stejnou vakcínou až do vyjasnění příčin těchto nežádoucích účinků. Je to zvláště důležité u nežádoucích účinků, které se neomezují pouze na místo aplikace injekce. Je nutné pečlivě zvážit očkování osob s anamnézou poškození mozku.

ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ: Encepur pro dospělé není indikován pro použití u dětí do 12 let věku. Před podáním injekční vakcíny je nutné, aby bylo vždy zajištěno odpovídající vybavení pro případ léčby akutního stavu, vzácně se vyskytující anafylaktické reakce. Očkovací látka nesmí být podána do cévy! Při nesprávném intravenózním podání může dojít v krajním případě až k anafylaktickému šoku. Odpovídající opatření k zvládnutí šokového stavu musí být provedena okamžitě. V některých případech požadovaná vakcinace není provedena z důvodu mylného výkladu určitých symptomů, které jsou interpretovány jako kontraindikace pro použití vakcíny, jako jsou například: - banální infekce, i když jsou tyto doprovázeny subfebrilními teplotami, - možný styk pacienta, který má být očkován, s osobami s nakažlivým onemocněním, - výskyt křečí v rodinné anamnéze, - výskyt febrilních křečí v anamnéze pacienta, který má být očkován (protože teplota, jako jedna z možných reakcí na očkování, může vyprovokovat křeč, doporučuje se zvážit podání antipyretického prostředku u dětí náchylných ke křečím např. u inaktivovaných vakcín v době očkování, jakož i 4 až 8 hodin po tomto očkování), - chronická onemocnění, včetně neprogresivních onemocnění CNS, - ekzémy a jiná dermatologická onemocnění, lokalizované kožní infekce, - léčba antibiotiky anebo nízkými dávkami kortikosteroidů anebo topická aplikace přípravků obsahujících steroidy, - vrozený nebo získaný imunodeficit.

INTERAKCE S JINÝMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY A JINÉ FORMY INTERAKCE: Těhotenství a kojení: Bezpečnost podání očkovací látky během těhotenství a kojení nebyla stanovena v klinických studiích. Proto je nutno pečlivě zvážit riziko a prospěch před aplikací očkovací látky těhotným nebo kojícím ženám.

ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE: Podání přípravku nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY: Mohou se objevit lokální reakce jako přechodné zarudnutí, otok a bolest, občas s otokem přilehlých lymfatických uzlin. V ojedinělých případech může vzniknout granulom, ve výjimečných případech s tendencí k vytvoření seromu. Zejména po prvním očkování se mohou objevit celkové, chřipce podobné symptomy se zvýšením tělesné teploty na 38 °C doprovázené bolestí hlavy, parestéziemi, vzácně se vyskytuje nauzea a zvracení. Tyto příznaky všeobecně ustupují do 72 hodin a vzácně se mohou vyskytovat u následných vakcinací. Artralgie a myalgie v krční oblasti mohou vytvářet obraz meningismu. Tyto symptomy jsou vzácné a ustoupí bez následků v průběhu několika dnů. Dále se mohou vyskytovat celkové nežádoucí účinky jako jsou oběhové reakce (které mohou být doprovázeny přechodnými nespecifickými poruchami vidění), návaly pocení, zimnice, únava, jakož i bolesti svalů a kloubů. Alergické reakce (např. generalizovaná kopřivka, edém sliznic, stridor, dušnost, bronchospasmus, hypotenze, přechodná trombocytopenie) a průjem se vyskytují vzácně. V ojedinělých případech byly hlášeny po vakcinaci proti TBE poruchy centrálního nebo periferního nervového systému jako je postupující paralýza, v těžkých případech s respirační paralýzou (např. Guillain-Barré syndrom). Po očkování nebyla zaznamenána zvýšená frekvence primárních projevů anebo vyvolání atak autoimunitních onemocnění (např. sclerosis multiplex). Nicméně, v individuálních případech nelze zcela vyloučit, že vakcinace může způsobit takovou příhodu u pacientů s odpovídající genetickou dispozicí. Podle současných vědeckých poznatků vakcinace nemůže způsobit vznik autoimunitních onemocnění.

INKOMPATIBILITA: Vakcína se nesmí mísit s jinými přípravky v jedné injekční stříkačce.

DOBA POUŽITELNOSTI: Doba použitelnosti vakcíny je 2 roky. Přípravek nesmí být používán po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na vnějším i vnitřním obalu! Zvláštní opatření pro uchování. Encepur pro dospělé se uchovává v chladničce při teplotě 2–8 °C. Chraňte před mrazem! Nepoužívejte vakcínu, která byla zmrazena!

DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI: Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH, PO Box 16 30, D-35006 Marburg, Německo.

REGISTRAČNÍ ČÍSLO: 59/682/93-A/C.

DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOŽENÍ REGISTRACE: 17. 9. 1993 / 10. 12. 2008.

DATUM REVIZE TEXTU: 13. 1. 2010

MUDr. Pavel Kosina

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

Vakcinologie 2010;4:130.

Dotaz 1: Jsou nějaká nová doporučení týkající se přeočkování konjugovaných vakcín proti meningokoku C? Po zavedení vakcíny se hovořilo o 8 letech, poté o 10 letech, případně celoživotně...

Odpověď: Původní informace, resp. předpoklady o imunogenicitě vakcíny se ve světle aktuálních poznatků jeví příliš optimistické. Dlouhodobé longitudinální sledování perzistence protilátkové odpovědi ve Velké Británii, která zavedla celoplošnou vakcinaci proti meningokoku séro skupiny C v roce 1999, poukazuje na některé závažné skutečnosti: populace vakcinovaná konjugovanou vakcínou není zdaleka schopna udržet bakteriální hladinu protilátek předpokládaných 8, resp. 10 let. Pokles protilátek je především v případě očkování v útlém dětském věku zřetelný již v dvou- a víceletém odstupu. Na druhou stranu zatím trvá i přes uvedená zjištění nízká incidence meningokokových C onemocnění v celém Spojeném království. Jedním z důvodů je jistě dosažení určitého stupně tzv. kolektivní imunity. Objevují se i názory požadující přehodnocení stanovené protektivní hladiny protilátek nebo zavedení jiného markeru protektivity. Přesto již ve Velké Británii panuje shoda v nutnosti zavedení posilující dávky – nejvhodnější doba je aktuálně diskutována. Zvažuje se předškolní nebo preadolescentní věk. V podmínkách České republiky, kde není zavedena plošná vakcinace proti meningokoku skupiny C a nelze předpokládat vlivy kolektivní imunity, bude revakcinace jistě také nezbytná. Výrobci vakcín by se měli k dané problematice a doporučenému intervalu ve spolupráci s Vakcinologickou společností co nejdříve vyjádřit. Vzhledem k převažující séro skupině B se ale pozornost odborné veřejnosti upírá především k výsledkům probíhajících klinických studií na tuto séro skupinu meningokoka. Aktuálně je již také dostupná konjugovaná tetravalentní vakcína proti séro skupinám ACYW135, která je jistě výhodnější alternativou posilující dávky monovalentní C konjugované meningokokové vakcíny.

Dotaz 2: Jak je to s promeškaným přeočkováním proti klíšťové meningoencefalitidě? Dvanáctileté dítě očkované klasickým třídávkovým schématem v roce 2002–2003 se k přeočkování v doporučeném intervalu nedostavilo. Je možné pokračovat pouze revakcinací nebo je nutné podat více dávek?

Odpověď: V oficiálním doporučení výrobců obou dostupných vakcín je uveden tříletý interval pro první revakcinaci, další revakcinace u dětí jsou doporučovány v intervalu 5 let. Z klinických studií a prací sledujících perzistenci protilátek proti viru klíšťové meningoencefalitidy vyplývá, že u mladších věkových kategorií je hladina protilátek u převážné většiny osob dostatečná i v delších časových intervalech (některé práce uvádějí i více než 10 let). V běžné praxi proto preferujeme pokračování očkování bez nutnosti zvyšování počtu dávek nebo dokonce opakování celého schématu, neboť je s vysokou pravděpodobností dosaženo dostatečné ochrany i po podání booster dávky v delším časovém odstupu – ve Vašem případě 7 let. Teoreticky je možné ve vzácných případech předpokládat spíše „selhání“ vakcinace před podáním opožděné booster dávky, ale případy byly popsány spíše u dospělých osob než u dětí. Po přeočkování je třeba zdůraznit dodržení intervalu pro další posilující dávku. Uvedená doporučení se týkají zdravých imunokompetentních dětí.

Dotaz 3: Dítě v mé praxi bylo nedonošené (35. gestační týden) a nebylo kalmetizováno pro nízkou hmotnost. Matka má zájem o očkování proti rotavirům – kdy mohu nejdříve začít s očkováním?

Odpověď: Samotná nedonošenost není omezením pro podání rotavirových vakcín v ordinaci pediatra kromě těžce nezralých dětí. Naopak – případná rotavirová infekce u dítěte s nízkou hmotností vede mnohem častěji k hospitalizaci. Ve Vašem případě je očkování možné zahájit některou z dostupných vakcín ve stáří 6 týdnů, tj. bez jakékoliv „korekce“ na gestační stáří, protože dítě nebylo kalmetizováno. Stejná pravidla platí i pro výpočet nejpozdější doby podání poslední dávky vakcíny. Pro úplnost ještě uvádím, že případná kalmetizace posouvá možnost zahájení vakcinace proti rotavirům do 9. týdne věku (i v případě ne zcela zhojené kalmetizační jizvy). Výjimkou jsou komplikace BCG podléhající hlášení, kde vakcinaci odkládáme.



ENCEPUR[®] PRO DOSPĚLÉ

VAKČINA PROTI KLÍŠŤOVÉ ENCEFALITIDĚ

- ⇒ nižší dávka antigenu¹
- ⇒ neobsahuje lidský albumin¹
- ⇒ nástup protilátek už 21. den¹ (zrychlené schéma)
- ⇒ celoroční očkování²

Porovnávané parametry	ENCEPUR [®] Pro Dospělé	FSME-IMMUN [®] Adult
množství antigenu	1,5 µg	2,4 µg
stabilizátor	0	lidský albumin
konzervanty	0	0
vakcinační kmen	K23	Neudörfl



Reference: 1. SPC. **2.** Havlík J. Je vhodné očkovat proti klíšťové meningoencefalitidě i v době letní? Causa Subita 2004;4.

Tento přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z veřejného zdravotnictví.

Úplný text SPC je k dispozici na adrese firmy Novartis s.r.o., Vaccines and Diagnostics,
Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 a na e-mailové adrese: medinfo.vaccines@novartis.com
SPC produktu naleznete na straně 129.



Vakcína promyšlená do každého detailu

Synflorix™ je PLNĚ HRAZENÁ vakcína, která nabízí ochranu před velmi častou a bolestivou **otitis media** a závažnými **invazivními onemocněními způsobenými S. pneumoniae**.

Synflorix™ je vakcína obsahující protein D – proteinový nosič odvozený z netypovatelného *Haemophilus influenzae*.



Synflorix™
Pneumokková polysacharidová konjugovaná vakcína (adsorbovaná)
Inovativní vakcína nové generace



Jedléte svou vzhledem nevyhnutě je třeba uvážit. Vakcína aplikuje po třech až pěti letech. **Drah otlak a velikost balení:** 0,5 ml suspenze v předtěstěním injekční stříkačce (složení 1) s postupnou změnou objemu 0,25 ml injekční stříkačce (složení 2) nebo 0,5 ml injekční stříkačce (složení 3). **Důležité informace:** Vakcína je určena pro děti do 16 let věku. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** GlaxoSmithKline Biologicals s.r.l., Avenue Pasteur 89, B-1324 Rixensart, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EV/1/09/308/001-009. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE:** 30. března 2009. **ZE TEXTU:** 30. března 2009.

Tento registrační věk je určen pro děti, které jsou v riziku onemocnění dýchacích cest. **Důležité informace:** Vakcína je určena pro děti do 16 let věku. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** GlaxoSmithKline Biologicals s.r.l., Avenue Pasteur 89, B-1324 Rixensart, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EV/1/09/308/001-009. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE:** 30. března 2009. **ZE TEXTU:** 30. března 2009.

Inkompatibility: Synflorix nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C), chráňte před světlem a vlhkostí. **Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C), chráňte před světlem a vlhkostí.** **Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C), chráňte před světlem a vlhkostí.** **Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C), chráňte před světlem a vlhkostí.**

Synflorix™ byl v roce 2010 zvolen vítězem na Světovém vakcínovém kongresu ve Washingtonu. **Vakcína pro „nejlepší praktická řešení“**

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název přípravku: Synflorix, injekční suspenze v předtěstěním injekční stříkačce. **Pneumokková polysacharidová konjugovaná vakcína (adsorbovaná).** **Složení:** 1 (1,00), 4 (3,00), 5 (1,00), 88 (1,00), 7F (1,00), 2 (mesce mezi dávkami). **Průběh používání dleky pro tomto onemocnění:** 0,5 (1,00), 14 (1,00), 23F (1,00) konjugované na protein D (konjugovaný) 2 (mesce mezi dávkami). **Haemophilus influenzae** jako protělový nosič (9-16 mg), 180 (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (5-10 mg) a 19F (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (3-6 mg) - adsorbovaná na kvasičkovaném hliníku (0,5 mg Al³⁺).

Terapeutické indikace: Akutní onemocnění projevující se horečkou, otitis media a akutní otitis media způsobenými *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 2 let. **Dávkování a způsob podání:** Vakcína se podává intramuskulárně injekcí, a to předemistě do anterolaterální části stehna. **Kojenci** nebo do věku do 18 měsíců: 0,5 ml (1,00) a 14 (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (9-16 mg), 180 (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (5-10 mg) a 19F (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (3-6 mg) - adsorbovaná na kvasičkovaném hliníku (0,5 mg Al³⁺).

Terapeutické indikace: Akutní onemocnění projevující se horečkou, otitis media a akutní otitis media způsobenými *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 2 let. **Dávkování a způsob podání:** Vakcína se podává intramuskulárně injekcí, a to předemistě do anterolaterální části stehna. **Kojenci** nebo do věku do 18 měsíců: 0,5 ml (1,00) a 14 (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (9-16 mg), 180 (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (5-10 mg) a 19F (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (3-6 mg) - adsorbovaná na kvasičkovaném hliníku (0,5 mg Al³⁺).

Terapeutické indikace: Akutní onemocnění projevující se horečkou, otitis media a akutní otitis media způsobenými *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 2 let. **Dávkování a způsob podání:** Vakcína se podává intramuskulárně injekcí, a to předemistě do anterolaterální části stehna. **Kojenci** nebo do věku do 18 měsíců: 0,5 ml (1,00) a 14 (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (9-16 mg), 180 (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (5-10 mg) a 19F (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (3-6 mg) - adsorbovaná na kvasičkovaném hliníku (0,5 mg Al³⁺).

Terapeutické indikace: Akutní onemocnění projevující se horečkou, otitis media a akutní otitis media způsobenými *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 2 let. **Dávkování a způsob podání:** Vakcína se podává intramuskulárně injekcí, a to předemistě do anterolaterální části stehna. **Kojenci** nebo do věku do 18 měsíců: 0,5 ml (1,00) a 14 (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (9-16 mg), 180 (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (5-10 mg) a 19F (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (3-6 mg) - adsorbovaná na kvasičkovaném hliníku (0,5 mg Al³⁺).

Terapeutické indikace: Akutní onemocnění projevující se horečkou, otitis media a akutní otitis media způsobenými *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 2 let. **Dávkování a způsob podání:** Vakcína se podává intramuskulárně injekcí, a to předemistě do anterolaterální části stehna. **Kojenci** nebo do věku do 18 měsíců: 0,5 ml (1,00) a 14 (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (9-16 mg), 180 (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (5-10 mg) a 19F (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (3-6 mg) - adsorbovaná na kvasičkovaném hliníku (0,5 mg Al³⁺).

Terapeutické indikace: Akutní onemocnění projevující se horečkou, otitis media a akutní otitis media způsobenými *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 2 let. **Dávkování a způsob podání:** Vakcína se podává intramuskulárně injekcí, a to předemistě do anterolaterální části stehna. **Kojenci** nebo do věku do 18 měsíců: 0,5 ml (1,00) a 14 (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (9-16 mg), 180 (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (5-10 mg) a 19F (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (3-6 mg) - adsorbovaná na kvasičkovaném hliníku (0,5 mg Al³⁺).

Terapeutické indikace: Akutní onemocnění projevující se horečkou, otitis media a akutní otitis media způsobenými *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 2 let. **Dávkování a způsob podání:** Vakcína se podává intramuskulárně injekcí, a to předemistě do anterolaterální části stehna. **Kojenci** nebo do věku do 18 měsíců: 0,5 ml (1,00) a 14 (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (9-16 mg), 180 (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (5-10 mg) a 19F (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (3-6 mg) - adsorbovaná na kvasičkovaném hliníku (0,5 mg Al³⁺).

Terapeutické indikace: Akutní onemocnění projevující se horečkou, otitis media a akutní otitis media způsobenými *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 2 let. **Dávkování a způsob podání:** Vakcína se podává intramuskulárně injekcí, a to předemistě do anterolaterální části stehna. **Kojenci** nebo do věku do 18 měsíců: 0,5 ml (1,00) a 14 (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (9-16 mg), 180 (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (5-10 mg) a 19F (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (3-6 mg) - adsorbovaná na kvasičkovaném hliníku (0,5 mg Al³⁺).

Terapeutické indikace: Akutní onemocnění projevující se horečkou, otitis media a akutní otitis media způsobenými *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 2 let. **Dávkování a způsob podání:** Vakcína se podává intramuskulárně injekcí, a to předemistě do anterolaterální části stehna. **Kojenci** nebo do věku do 18 měsíců: 0,5 ml (1,00) a 14 (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (9-16 mg), 180 (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (5-10 mg) a 19F (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (3-6 mg) - adsorbovaná na kvasičkovaném hliníku (0,5 mg Al³⁺).

Terapeutické indikace: Akutní onemocnění projevující se horečkou, otitis media a akutní otitis media způsobenými *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 2 let. **Dávkování a způsob podání:** Vakcína se podává intramuskulárně injekcí, a to předemistě do anterolaterální části stehna. **Kojenci** nebo do věku do 18 měsíců: 0,5 ml (1,00) a 14 (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (9-16 mg), 180 (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (5-10 mg) a 19F (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (3-6 mg) - adsorbovaná na kvasičkovaném hliníku (0,5 mg Al³⁺).

Terapeutické indikace: Akutní onemocnění projevující se horečkou, otitis media a akutní otitis media způsobenými *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 2 let. **Dávkování a způsob podání:** Vakcína se podává intramuskulárně injekcí, a to předemistě do anterolaterální části stehna. **Kojenci** nebo do věku do 18 měsíců: 0,5 ml (1,00) a 14 (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (9-16 mg), 180 (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (5-10 mg) a 19F (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (3-6 mg) - adsorbovaná na kvasičkovaném hliníku (0,5 mg Al³⁺).

Terapeutické indikace: Akutní onemocnění projevující se horečkou, otitis media a akutní otitis media způsobenými *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 2 let. **Dávkování a způsob podání:** Vakcína se podává intramuskulárně injekcí, a to předemistě do anterolaterální části stehna. **Kojenci** nebo do věku do 18 měsíců: 0,5 ml (1,00) a 14 (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (9-16 mg), 180 (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (5-10 mg) a 19F (3,00) konjugovaný na tetanický toxoid jako protělový nosič (3-6 mg) - adsorbovaná na kvasičkovaném hliníku (0,5 mg Al³⁺).