

VAKCINOLOGIE

ISSN 1802-3150

INDEXED IN: Embase, Scopus

www.vakcinologieaktualne.cz

1/2017



*Schéma eliminacího programu
spalničiek WHO*

VZNIKU EPIDEMIÍ SPALNIČEK ZABRÁNÍ JEN VYSOKÁ PROOČKOVANOST POPULACE

Z OBSAHU

PROTINÁDOROVÉ VAKCÍNY

V onkologii v současné době vrcholí snahy o využití imunologických prostředků k boji proti zhoubným nádorům. Po úspěšném vývoji vakcín k prevenci karcinomu jater a děložního čípku, které jsou virového původu, je mimořádně velké úsilí věnováno vývoji prostředků imunoterapie širokého spektra dalších nádorů...

ABSTRAKTA: XII. HRADECKÉ VAKCINOLOGICKÉ DNY

VIROVÁ HEPATITIDA E (VHE) - EVROPSKÁ ZOONÓZA (GENOTYP 3 A 4)

Virová hepatitida typu E (VHE) byla jako nozologická jednotka poprvé popsána v roce 1978 při epidemii v Jammu a Kašmíru v severní Indii...

NOVINKY VE VAKCINOLOGII - SPALNIČKY (MORBILLI)

Přestože se proti spalničkám celosvětově očkuje již několik desetiletí a v České republice bylo plošné očkování zavedeno v roce 1969 (monovakcína Movivac), patří toto infekční onemocnění k jednomu z nejčastějších, která jsou zodpovědná za úmrtí malých dětí...

ČR patří v Evropě k endemickým oblastem výskytu klíšťové encefalitidy.¹ Nejvyšší nemocnost v ČR v dětském věku je ve skupině 5–9letých, u dospělých ve skupině 55–64letých.²

„ENCEPURISTÉ“ MAJÍ MOŽNOST OCHRÁNIT SVÉ PACIENTY PŘED NÁSLEDKY KLÍŠŤOVÉ ENCEFALITIDY KDYKOLIV JE TŘEBA ...



Specifická forma vakciny pro děti od 1 roku, dospívající od 12 let a dospělé³



Ochrana přibližně již 2 týdny po 2. dávce³



Dobrý bezpečnostní profil³



Flexibilita očkovacích schémat³

ENCEPUR®

inaktivovaná vakcína proti klíšťové encefalitidě

Stejně jako jiné vakcíny ani vakcína Encepur nemusí ochránit 100 % očkovaných. Aplikace vakcíny může být spojena s nežádoucími účinky popsány v Souhrnu údajů o přípravku.

Zkrácená informace o přípravku ENCEPUR®: Název přípravku: Encepur® pro děti/Encepur® pro dospělé. 0,25/0,5 ml injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Inaktivovaná vakcína proti klíšťové encefalitidě. **Složení:** 1 dávka inj. suspenze v předplněné stříkačce (Encepur® pro děti: 0,25 ml; Encepur® pro dospělé: 0,50 ml) obsahuje 0,75 µg (Encepur® pro děti)/1,5 µg (Encepur® pro dospělé) inaktivovaného viru pomnoženého na buněčných kulturách kuřecích fibroblastů. **Indikace:** Aktivní imunizace proti klíšťové encefalitidě. **Dávkování:** Dětem od jednoho roku včetně do jedenácti let včetně se aplikuje dávka 0,25 ml. Dětem od 12 let včetně a dospělým se aplikuje dávka 0,5 ml. **Základní očkování:** *Běžné očkovací schéma:* 1. dávka (den 0), 2. dávka (1 – 3 měsíce po první dávce), 3. dávka (9 – 12 měsíců po druhé dávce). Podání druhé dávky je možné urychlit a podat ji dva týdny po první dávce. U jednotlivců, kteří vyžadují rychlou imunizaci, lze použít alternativní očkovací schéma: *Zrychlené očkovací schéma:* 1. dávka (den 0), 2. dávka (7. den), 3. dávka (21. den). **Přeočkování:** Po ukončení základního očkování postačuje k posílení imunity dětí do 11 let včetně aplikace jedné dávky 0,25 ml přípravku Encepur® pro děti, osobám starším než 12 let se má aplikovat 1 dávka 0,5 ml přípravku Encepur® pro dospělé. Při běžném očkovacím schématu se první booster dávka podává 3 roky po poslední dávce základního očkování. Další booster dávky se podávají každých 5 let, pouze u osob starších než 49 let každé 3 roky. Při zrychleném očkovacím schématu se první booster dávka podává za 12–18 měsíců po podání poslední dávky základního očkování. Další booster dávky se podávají každých 5 let, pouze u osob starších 49 let každé 3 roky. **Způsob podání:** Intramuskulárně, nejlépe do M. Deltoidus. Vakcína nesmí být aplikována intravaskulárně. **Kontraindikace:** U akutních onemocnění vyžadujících léčbu neočkovat dříve než dva týdny po jejich plném uzdravení. Očkování je kontraindikováno, při alergii na kteroukoli složku vakcíny. Jestliže po očkování vzniknou nežádoucí účinky, musí být považovány za kontraindikaci dalšího očkování stejnou vakcínou až do vyjasnění jejich příčin, zvláště u celkových nežádoucích účinků. Je nutné pečlivě zvážít očkování dětí a osob s anamnézou poškození mozku. **Interakce:** Při imunosupresivní terapii může být úspěšnost očkování snížena. Encepur® je možno aplikovat současně s jinými vakcínami, jednotlivé vakcíny musí být ale podány do různých očkovačích míst, nejlépe i do různých končetin. V případě vakcinace v odlišných očkovačích dnech je nutné dodržet obecná pravidla pro odstup mezi podáním jednotlivých vakcín. **Těhotenství a kojení:** Bezpečnost podání očkovací látky během těhotenství a kojení nebyla stanovena v klinických studiích. Proto je nutno pečlivě zvážít riziko a prospěch před aplikací očkovací látky těhotným nebo kojícím ženám. **Nežádoucí účinky:** Lokální reakce (přechodné zarudnutí, otok a bolest, občas s otokem přilehlých lymfatických uzlin). Zejména po prvním očkování se mohou objevit celkové symptomy (zvýšení tělesné teploty na 38 °C doprovázené bolestí hlavy, parestéziemi, vzácně nauzeou a zvracením). Dále se mohou vyskytovat oběhové reakce (mohou být doprovázeny přechodnými nespecifickými poruchami vidění), návaly pocení, zimnice, únava, jakož i bolesti svalů a kloubů. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce 2 °C – 8 °C. Chraňte před mrazem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** GSK Vaccines GmbH, Emil-von-Behring Str. 76, D-35041 Marburg, Německo. **Způsob úhrady a výjeze:** Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum revize textu:** 26/8/2016. **Registrační čísla:** 59/682/93-B/C, 59/682/93-A/C.

Vakcína Encepur je injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce, vázaná na lékařský předpis a nehrazená z prostředků zdravotního pojištění. Vakcína se aplikuje intramuskulárně. Před předepsáním léku se, prosím, seznamte s úplnou informací o přípravku, kterou najdete v Souhrnu údajů o přípravku na www.gskkompodium.cz nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444; e-mail: cz.info@gsk.com; www.gsk.cz. Případné nežádoucí účinky nám prosím nahláste i na cz.safety@gsk.com.

Reference: 1. Tick-borne encephalitis in Europe. WHO ECDC Factsheet. <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/vectors/world-health-day-2014/Documents/factsheet-tick-borne-encephalitis.pdf/10.11.2015>. 2. Křiz B, et al. Situace ve výskytu klíšťové encefalitidy do roku 2014 v České republice. 15.9.2015. dostupný z www.szu.cz/uploads/Epidemiologie/KE/klisťov_a_encefalitida_do_roku_2014_CR.pdf. 3. SPC Encepur. Revize textu 26. 8. 2016 s platností od 19. 10. 2016.

GlaxoSmithKline s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4
CZ/ENC/0044/16a Schváleno: únor 2017





Vakcinologie

Vaccinology

Ročník (Volume) 11, 2017, číslo (Number) 1

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, MBA
OSPDL, Praha

MUDr. Jitka Částková, CSc.
SZÚ, Praha

prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.
FVZ UO Hradec Králové

Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.

Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí
2. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

Prof. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.

Ústav epidemiologie LF UK, Plzeň

MUDr. Jitka Škovránková

2. LF UK a FN Motol, Praha

Prof. MUDr. Miroslav Šplího, DrSc.

FVZ UO Hradec Králové

Mezinárodní redakční rada

(International Editorial Board)

Prof. Zsófia Mészner, M.D.

Národní ústav dětského zdraví, Budapešť, Maďarsko

Prof. Vytautas Usonis, M.D.

Universita Vilnius, Vilnius, Litva

Vědecký sekretář

Doc. RNDr. Vanda Bošťíková, Ph.D.

Vydavatel (Publisher)

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

Generální ředitel

Ing. David Hurta

Ředitel Medical Services

Karel Novotný, MBA

Grafika a technické zpracování (DTP)

Jan Borovka

Odpovědná redaktorka

MUDr. Andrea Skálová

Korektury (Copy Editor)

Daniela Kučmašová

Obchodní ředitelka

fax 225 276 444

Kristína Kupcová, tel. 225 276 355

e-mail: kupcova@mf.cz

MARKETING

ředitel marketingu novin a časopisů

David Švanda

Brand Manager Petra Trojanová

DISTRIBUCE A VÝROBA

manažerka výroby a distribuce: Lucie Bittnerová

DISTRIBUCE (Distributed by)

A.L.L. production s. r. o., P. O. BOX 732, 111 21, Praha 1

tel. 800 248 248, e-mail: mladafronta@predplatne.cz,

www.mf.cz

Smluvní vztah mezi vydavatelem a předplatitelem se

řídí všeobecnými obchodními podmínkami pro

předplatitele. Předplatné se automaticky prodlužuje.

Tisk (Printed by)

TRIANGL a. s.

Všechny publikované články procházejí recenzí

(A peer-reviewed journal).

Číslo bylo předáno do tisku 24. 3. 2017.

Časopis je indexován v Embase a Scopus.

Časopis je excerpován v Bibliographia Medica

Čechoslovaca.

Časopis je zařazen Radou pro výzkum, vývoj a inovace

vlády ČR na Seznam recenzovaných neimpaktovaných

periodik vydávaných v České republice.

Vydavatel nenesou odpovědnost za údaje a názory

autorů jednotlivých článků.

Vydavatel a redakční rada nenesou odpovědnost

za obsah inzerátů ani jiných materiálů komerční povahy.

Současně si redakce vyhrazuje právo na drobné

stylistické úpravy článků. Reprodukce obsahu je

povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

© Mladá fronta a. s., 2017

Evidenční číslo MK ČR: E 17165

ISSN 1802-3150

Vážení čtenáři, kolegové a kolegyně,

rok se s rokem sešel a jsme na prahu nového roku 2017. Uplynulý rok byl časem turbulentních změn, i když ne všechny se dotkly systému očkování u nás. Byla vytvořena takzvaně nezávislá imunizační komise, její složení však bohužel prakticky paralyzuje tvorbu jakýchkoliv doporučení a norem. Naprosto nic nenamítám proti odbornosti jejich členů ve svých mateřských oborech, avšak právě zmiňovaná nezávislost vede k tomu, že vazbu na očkování mají poměrně omezenou. Není důležité, kolik členů komise má, ale aby zde bylo několik jedinců s hlubokou znalostí problému a ochotou něco udělat. Pseudosnaha o naprostou formální nezávislost vede k tomu, že daný orgán má poté velmi omezenou produkční schopnost. Takovéto hodnocení bych si možná nedovolil, pokud by nevycházelo přímo ze zápisu NIKO. Myslím si, že řešení je jediné, a v tomto duchu jsem již jednal i s hlavní hygieničkou. Je třeba vytvořit komise dvě. První, obdoba NIKO, bude menší, akceschopná a nezávislá na ministerstvu zdravotnictví, i když i to zde bude mít své zástupce. Komise by měla mít přibližně deset členů a bude sice veřejně deklarovat konflikt zájmů, ale ten ji nebude hendikepovat ve vydávání odborných stanovisek. Členy komise budou vakcinologové, pediatři, infektolog, praktický lékař, dětský neurolog, imunolog, epidemiolog a zástupci MZ a bude zřízena např. při Státním zdravotním ústavu. Její stanoviska budou poté oponována jakousi Radou MZ ČR pro očkování, kde bude hlavní hygienička a další zástupce MZ ČR, zástupce VZP, zástupce oborových pojišťoven a předseda a místopředseda NIKO. Tento model je obdobou německého a garantuje, že odborná stanoviska budou v souladu s ekonomickými možnostmi země.

Druhý problém je vydání nové „očkovací vyhlášky“. Na jedné straně je nesmírně zdoluhavý legislativní proces na MZ ČR, avšak na straně druhé si za to můžeme také trochu sami. Stále totiž není vypořádán posun očkování u MMR, kde epidemiologové dali zásadní nesouhlasnou připomínku. Bylo by na výsost žádoucí ji buď adekvátně validními argumenty odůvodnit, nebo stáhnout. Čekání v řádu let jistě není naší dobrou vizitkou.

Pozitivní naopak je, že do konce ledna máme připraven pro pana ministra věcný záměr zákona o odškodnění po očkování, který by tak konečně v dohledné době mohl v již paragrafovaném znění spatřit světlo světa.

Všem si dovoluji popřát v novém roce vše nejlepší, mnoho štěstí, zdraví, méně chřipkových onemocnění a hlavně méně srážek s arogancí, lidskou hloupostí a závistí.

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

EDITORIAL 3**PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEW)**

Protinádorové vakcíny

Anticancer vaccines

prof. MUDr. Vladimír Vonka, DrSc. 7**ABSTRAKTA (ABSTRACTS)**

XII. hradecké vakcinologické dny

XII. Congress of vaccinology in Hradec Kralove 17

**AKTUALITY (CURRENT NEWS)**

Virová hepatitida E (VHE) – evropská zoonóza (genotyp 3 a 4)

Viral hepatitis E – European zoonosis (genotypes 3 and 4)

prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc., prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D. 34**ZE ZAHRANIČNÍ LITERATURY (FROM FOREIGN LITERATURE)**

Novinky ve vakcinologii – spalničky (Morbilli)

News in vaccinology – measles (Morbilli)

doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D., doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc., prof. MUDr. Pavel Boštík, Ph.D. 36**ZPRÁVY, RECENZE, INFORMACE (NEWS, REVIEW, INFORMATION)**

Zápis z jednání Národní imunizační komise (NIKO)

The minutes from NIKO meeting 41

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

Doporučená imunizační schémata proti chřipce

Recommended immunization schedules for Influenza

prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D. 44

■ **PORADNA (IMMUNIZATION COUNSELLING)**

MUDr. Dan Dražan 46

Protinádorové vakcíny

Anticancer vaccines

prof. MUDr. Vladimír Vonka, DrSc.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Oddělení imunologie, Praha

Souhrn:

V onkologii v současné době vrcholí snahy o využití imunologických prostředků k boji proti zhoubným nádorům. Po úspěšném vývoji vakcín k prevenci karcinomu jater a děložního čípku, které jsou virového původu, je mimořádně velké úsilí věnováno vývoji prostředků imunoterapie širokého spektra dalších nádorů. Využívány jsou metody jak adoptivní, tak adaptivní terapie. Autor se zabývá vybranými prostředky aktivní imunizace. Po popisu nástrojů imunologického dozoru, jenž brání vzniku nádorů, a mechanismů, které přispívají k jeho selhání, následují stručné charakteristiky terapeutických vakcín na bázi peptidů, dendritických buněk, nahé DNA a rekombinantních a celobuněčných vakcín. Vakcínám na bázi geneticky modifikovaných nádorových buněk, které autor pokládá v současnosti za nejnadějnější, je věnováno nejvíce pozornosti. Jsou popsány jejich výhody před jinými typy vakcín a jsou vypočteny přednosti alogenních buněčných vakcín pro imunoterapii nádorů. Zvláštní pozornost je věnována strategii imunizace. Je nepravděpodobné, že by samotné vakcíny dokázaly nemoc vyléčit. Pro úspěch léčby bude nejspíš nutné kombinovat specifickou imunizaci s jinými terapeutickými postupy, imunologickými, ale i neimunologickými. Optimální pro zahájení vakcinace je doba, kdy je nádor v samotných počátcích (např. pokročilé prekancerózy) anebo po podstatné redukci nádorové hmoty jinými léčebnými prostředky. Za těchto situací lze očekávat minimální imunosupresivní aktivitu nádorových buněk a buněk nádorového mikroprostředí.

Klíčová slova: zhoubné nádory, imunologický dozor, vakcíny, CML, strategie vakcinace

Summary:

The endeavours to make use of immunological approaches in the fight against cancer have been culminating recently. After the successful development of vaccines for prevention of virus-induced liver and cervical cancers, enormous efforts are devoted to the development of immunotherapy for a wide spectrum of cancers. Both adoptive and adaptive immunotherapeutic approaches are gradually introduced and intensely tested. The present review discusses selected means of active immunization. Following a brief description of immunological surveillance preventing cancer development, and the mechanisms involved in its failure, a short description of vaccines based on peptides, dendritic cells, naked DNA and recombinant vectors are presented. However, primary attention is paid to the use of vaccines from whole tumour cells, gene-modified to express immune-stimulatory factors and their advantages over the other vaccine types are described. Allogenic cell lines are proposed for therapeutic use. The strategy of anti-cancer immunization is discussed. It is unrealistic to expect that the administration of the vaccines alone can result in durable long-lasting responses or even in the cure of the cancer. Most likely, for successful treatment a combination of the specific immunization with other procedures, both immunological and non-immunological, is needed. The optimal time for the start of immunotherapeutic treatment is the early stage of the disease (e.g. advanced precancerous stage) and the period briefly after achieving maximum reduction of the tumour mass by other means. It is to be expected that under these conditions the immunosuppressive activities of the cancer cells and its microenvironment will be markedly decreased.

Keywords: cancer, immunologic surveillance, vaccines, CML, strategy of vaccination

Vakcinologie 2017;11(1):7–16

Úvod

Až se jednou budou psát dějiny onkologie, pak první dvě desetiletí 21. století budou nejspíš označena jako období rodící se imunoterapie nádorů. Očekává se od ní, že uspěje tam, kde jiné léčebné zákroky selhávají, a že její toxicita bude nižší, než tomu je při chemoterapii a léčbě zářením.

Každým rokem přibývá poznatků z oblasti experimentální, ale i klinické onkologie, které pevněji ukotvují imunoterapii nádorů na vědeckých základech. Souběžně přibývá těch, kteří se problémem zabývají. Nesmírně silnou podporu současným snahám o imunoterapii nádorů skýtají pokroky imunologie a systémové, strukturální a počítačové

biologie, které umožňují prohloubení znalostí o biologii nádorové buňky a zcela jistě přispějí k nalezení hranic – pokud vůbec existují – genetické a epigenetické heterogennosti zhoubných nádorů (1). Nejdůležitější nové poznatky se týkají mechanismů, s jejichž pomocí se dovede organismus vyrovnat s buňkami s maligním

potenciálem, ale i těch, které tomu brání. Dovolují očistit a prosvětlit stávající koncepcce a tvořit nové. Rozvoji imunoterapie nádorů napomáhá rostoucí spolupráce mezi komerční a akademickou sférou a mezinárodní charakter řady projektů (2).

V současné době existují dva základní cíle využití imunologických prostředků v boji proti zhoubným nádorům: prevence a léčba. Zatímco v prvním případě jde o vyvolání imunity, která by potlačila či vyloučila etiologického činitele dříve, než se může projevit jeho zhoubný potenciál, ve druhém případě se úsilí soustřeďuje k indukci specificky aktivovaných paměťových buněk T, jež by dlouhodobě zajistily regeneraci buněk potřebných k eliminaci již existujícího nádoru. Při vývoji preventivních vakcín mají zvláštní postavení nádory infekčního původu, kterých je podle současných odhadů u člověka asi 20 %. Mezi nimi dominují ty, které jsou vyvolány viry. Právě v jejich případě preventivní protinádorové vakcíny dosáhly převratných úspěchů. Jde o očkovací látku proti viru hepatitidy B (HBV), která již po desítky let snižuje nejen výskyt této nemoci, ale i zhoubných nádorů jater (3). Novější je vakcína proti karcinomu děložního čípku, která mohla být připravena díky poznání, že lidské papillomaviry (HPV) jsou vyvolavatelem tohoto onemocnění, jež je jednou z nejčastějších forem zhoubného bujení u žen v celosvětovém měřítku (4). Je velmi pravděpodobné, že se brzy ukáže vysoká preventivní účinnost této vakcíny i proti jiným nádorům vyvolaných HPV. Konkrétně jde o karcinomy hlavy a krku, z nichž asi jedna čtvrtina má svůj původ v papillomavirové infekci. Obě tyto vakcíny mohly být vyvinuty díky pokrokům molekulové biologie a genového inženýrství. Ani HBV, ani HPV nelze totiž kultivovat na tkáňových kulturách ani na kuřecích embryích, což jsou substráty používané k přípravě klasických očkovacích látek. Cestou k vývoji zmiňovaných protinádorových vakcín byla izolace genů kódujících povrchové antigeny virů a docílení jejich exprese pomocí vhodných vektorů. Účinnost obou vakcín spočívá v jejich schopnosti vyvolat imunitu, která v samém zárodku potlačí infekci nebezpečnými viry. Tyto očkovací látky jsou však neúčinné u osob, které již byly infikovány, anebo dokonce už mají klinicky manifestní nádor. Nemohou se proto uplatnit při jejich léčbě. Existují však výjimky. HPV vyvolávají také papilomatózu, jejíž nejzávažnější forma postihuje horní cesty dýchací. Je vyvolána

jinými typy HPV než karcinom děložního čípku. Jde o onemocnění benigní, které ale silně znepříjemňuje život pacientů a někdy jej může i ohrozit. Vzhledem k tomu, že do jedné z používaných vakcín jsou začleněny antigeny typů HPV, které papilomatózu vyvolávají, a vzhledem k tomu, že bylo možné předpokládat, že progresi nemoci způsobují opakované endogenní reinfekce, vyzkoušeli jsme účinnost očkování u těžkého případu laryngeální papilomatózy (LP). Nemoc se vakcinací podařilo zastavit (Vonka, Koudelka a Hamšíková, *nepublikované výsledky*). Pokud je nám známo, byl to první případ úspěšného zásahu HPV vakcínou do průběhu LP. Očkovací látka primárně určená k prevenci se tak osvědčila jako terapeutická. Terapeutické využití existuje i pro modifikovanou vakcínu proti onkogenním HPV, která místo virového strukturálního proteinu obsahuje virové onkoproteiny označované jako E6 a E7. Taková očkovací látka může zastavit anebo i vyléčit pokročilé prekancerózy děložního čípku (5). Uváděné preparáty představují jakýsi přechod mezi preventivními a terapeutickými vakcínami.

Cesty k vývoji dalších preventivních protinádorových vakcín nejsou ani zdaleka uzavřeny. Pomýšlí se, například, na imunizaci proti proteinům nadměrně tvořeným v nejčastěji se vyskytujících nádorech (6). Ani ve vzdálené budoucnosti asi nepůjde o masové imunizační akce, jaké známe u nádorů virového původu anebo u jiných infekčních nemocí, ale o imunizaci selektivní. V současné době probíhá rozsáhlé systematické sekvenování genomů pacientů se zhoubnými nádory. Postupné poznávání genetických profilů zvyšujících riziko vzniku nejdůležitějších malignit přispěje k poznání nádorových antigenů a vytvoří v dohledné budoucnosti podmínky pro personalizované využití nové generace preventivních vakcín. Kandidáty jsou například ženy s mutacemi v genech BRCA 1 a BRCA 2, které mají podstatně zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu a vaječníků (7).

V současnosti se však hlavní zájem upírá k vývoji a ověření postupů využitelných u onkologických pacientů. Mohutným stimulem jsou úspěchy dosažené v preklinických modelech. Získat podobné výsledky u onkologických pacientů se zatím nedaří. I když bylo dosaženo řady dílčích úspěchů, všichni, kteří se problémem zabýváme, cítíme, že k rutinnímu využívání imunoterapie v klinické praxi ještě zbývá ujít dlouhý kus cesty, lemované jak velkými

nadějami a většími či menšími úspěchy, tak zklamáními a prohrami. Nicméně výzkum je rozehrán ve velkém stylu a početné týmy vědeckých pracovníků prověřují řadu různých koncepcí. Velkým hitem poslední doby je blokáce tzv. imunitních kontrolních bodů (*immune check-points*). Jde o povrchové molekuly buněk T, které po interakci s příslušnými ligandami na nádorových buňkách vyšlou signály inhibující aktivitu buněk T. V centru pozornosti se octly negativní regulátory CTLA 4 (*cytotoxic T lymphocyte associated protein 4*) a PD-1 (*programmed death receptor 1*) (viz níže). K zábraně spojení s jejich ligandami slouží specifické monoklonální protilátky. Pozitivní důsledky vyřazení negativních regulátorů z funkce nedávno označili autoři dobře napsaného přehledového článku za jeden z nejvýznamnějších pokroků v léčbě nádorů (8). Svou víru a naděje vyjádřili i jeho superoptimistickým názvem „*Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer?*“. Dalším zásadním pokrokem je genetická modifikace buněk T vytvářením tzv. chimérických receptorů pro antigeny (*chimeric antigen receptors – CAR*) (9). Jde o modifikaci pacientových buněk T s cílem dosáhnout spojení protilátky specifické pro nádorový antigen s receptory, jež zajišťují aktivační a kostimulační funkce buněk T. Výhodou kombinovaného systému je nezávislost na HLA, protože nádorový antigen nemusí být prezentován pomocí MHC. Obě revoluční inovace procházejí vzrůstajícím počtem klinických studií. Zkušenosti jsou velmi povzbudivé, ale prozatím krátkodobé a na definitivní zhodnocení si budeme muset ještě nějakou dobu počkat. Značným problémem jsou nežádoucí vedlejší účinky hlavně v podobě exacerbace autoimunitních chorob (10). S velkým úsilím je zkoumána účinnost dalších postupů adoptivní terapie, ale i klasických imunizačních postupů. V současné době imunoterapie nádorů disponuje širokým spektrem metod. O jejich klasifikaci se nedávno pokusili Galluzzi s celou kohortou spoluautorů (11). Pokus je to záslužný a vytvořené dílo vysoce informativní, i když provedené třídění není přijatelné bez výhrad. Je dáno názvem této stati, k jejíž přípravě byl autor vyzván, a jménem časopisu, v němž vychází, že se v našem stručném přehledu zaměříme na zásahy, které povedou k adaptivní protinádorové imunitě, jež by byla s to růst nádoru potlačit, v ideálním případě pacienta vyléčit. Nejvíce pozornosti bude

věnováno vakcínám z nádorových, geneticky modifikovaných buněk, tak aby tvořily imunostimulační faktory. Autor je přesvědčen, že za předpokladu využití vhodné strategie mají velkou naději na úspěšné uplatnění v příštích desíti letech.

Zhodnocení problematiky

1. Mechanismy imunologického dozoru

Jak už bylo řečeno, úsilí o vývoj protinádorových vakcín nutně souvisí s postupným poznáváním biologie nádorové buňky, která se promítá do její antigenní struktury. Základními vlastnostmi nádorové buňky jsou její imortalizace a odolnost vůči apoptóze a s nimi související schopnost vyvolat zhoubný nádor. K nabytí takových vlastností dochází vlivem genetických, ale i epigenetických změn, které aktivují dráhy zprostředkující nabytí maligního potenciálu. Typickými genetickými změnami jsou mutace buněčných *onkogenů*, případně jejich zmnožení, které mají za následek nežádoucí zvýšení jejich aktivity, a mutace *antionkogenů* (*tumor suppressor genes*) projevující se výpadkem jejich kontrolních funkcí. Mutace mohou, ale nemusí být provázeny zrodem nových epitopů. V případě nádorů virového původu je kritickým momentem vnesení určitých virových genů do buňky, které se stávají onkogeny, aniž musí být nutně zabudovány do buněčného genomu. Jejich exprese mění antigenní strukturu buňky. Téměř všeobecně platí, že virové proteiny jsou silnými imunogeny. Účinnou genetickou událostí může být také fúze genů provázená ztrátou jejich částí. Vzniklý fúzní protein se pak chová jinak než produkty genů, na jejichž podkladě vznikl. Nejznámějším příkladem je fúzní protein BCR-ABL, který hraje klíčovou roli v patogenezi chronické myeloidní leukemie (CML) v důsledku zvýšení kinázové aktivity proteinu ABL. Někteří označují zmíněný fúzní gen, asi ne zcela přesně, za mutanta genu *abl*. V místě fúze vzniká nový antigen, který se stal na dlouhou dobu hlavním terčem snah o vývoj vakcíny k léčbě CML, které však nebyly příliš úspěšné (12). Při vzniku fúzního proteinu, ale i v případě jiných genetických událostí, které podmiňují vznik nádorové buňky, dochází k aktivaci dalších genů a syntéze proteinů, jež se vyskytují u dospělého jedince v minimálním množství, ale které hrají důležitou úlohu v embryonálním vývoji. Sem patří například *karcinoembryonální antigen* (charakteristický zejména pro karcinom tlustého střeva)

anebo *alfa-fetoprotein* (charakteristický zejména pro karcinom jater). Zvláštní místo zaujímají tak zvané „*cancer-testis antigeny*“ (CTA). Za normálních okolností se tvoří jen při gametogenezi, ale jsou přítomné v mnoha karcinomech. Jsou vesměs silně imunogenní, protože klony buněk T, které reagují s CTA, nejsou negativně selektovány v thymu. Proteiny, které jsou nositeli nádorových antigenů (*TAA, tumor-associated antigens*, často označované jako *neoantigeny*), jsou v nádorových buňkách degradovány na krátké peptidy, které jsou cestou molekul MHC I. třídy prezentovány na povrchu buněk. Jako takové jsou rozpoznány složkami imunitního systému a jimi likvidovány v rámci tzv. imunologického dozoru (*immunologic surveillance*, IS). Asi v drtivé většině případů se tak děje – možná že velmi často – v průběhu života každého jedince. Nádorové buňky jsou však vybaveny zbraněmi, jež jim umožňují únik IS. Vznik nádoru lze proto označit jako důsledek či projev selhání imunitního systému.

Aby způsoby úniku byly i málo zsvěcenému čtenáři pochopitelné, je třeba se krátce zmínit o výkonných nástrojích IS. Nejdůležitějším prvkem jeho účinnosti je interakce mezi cytotoxickými buňkami CD8+T a antigeny nádorové buňky, při níž rozhodující roli hrají specifické receptory na povrchu buněk T. Kontakt rezultuje v likvidaci nádorové buňky. Aby však byly pro úkol buňky CD8+ náležitě připraveny, musí dojít k aktivaci buněk CD4+ prostřednictvím tzv. antigen prezentujících buněk (*antigen presenting cells*, APC). Nejvýkonnější, a proto nejdůležitější jsou v tomto směru dendritické buňky (*dendritic cells*, DC). Protože koordinují vrozenou a adaptivní imunitu, mají klíčový význam i pro zahájení, programování a regulaci protinádorové imunitní odpovědi. DC zpracovávají endogenně vytvářené antigeny v peptidy, které pak prezentují na svém povrchu v kontextu MHC. Nezralé DC mohou rovněž zachytit exogenní antigeny, a to pinocytózou, pokud jsou v rozpustné formě, nebo fagocytózou, jde-li o celé buňky či virové partikule. Ty pak zpracují a prezentují naivním buňkám T za pomoci tzv. kostimulačních molekul jako peptidy v kontextu MHC I a MHC II (13, 14). Hovoří se o zkřížené prezentaci (*cross presentation*). Aby se DC diferencovaly a vycestovaly do regionálních uzlin, potřebují aktivaci signály. Klíčovou úlohu při přeměně monocytů v DC hrají cytokiny GM-CSF (*granulocyte-monocyte colony stimulation factor*) a IL-4

(*interleukin 4*). Maturace DC je provázena změnami jejich morfologie a funkce. Její součástí je exprese již zmíněných kostimulačních molekul, které představují tzv. druhý signál při aktivaci buněk T. V uzlinách pak zralé DC prezentují antigeny buňkám CD4+ a CD8+ a také buňkám B. Výsledkem je indukce antigenně specifických pomocných (CD4+) a cytotoxických (CD8+) buněk T a aktivace buněk B.

2. Selhání imunologického dozoru

K úniku z IS může dojít v různých fázích procesu budování imunitní odpovědi a různými mechanismy. Již v samotném nádorovém mikroprostředí mohou nastat situace potlačující funkčnost DB. Nádorové buňky a další složky nádorového mikroprostředí tvoří určité cytokiny a další solubilní substance, které blokují schopnost fagocytózy, zpracování antigenů a další aktivity APC. Výsledkem je tolerance buněk T k nádorovým buňkám (15). Jinou nežádoucí událostí je snížení exprese či ztráta molekul MHC I v průběhu růstu nádorů (16). Aby CD8+ buňky byly funkční, musí jim být cílové antigeny prezentovány v kontextu MHC I. K mutacím a delecím může dojít i v molekulách MHC II, což může zabránit rozpoznání antigenů buňkami CD4+ (17). Další možnou příčinou selhání IS je absence kostimulačních molekul. Pokud chybí, nemůže vzniknout důležitá imunologická synapse CD28-CD80/CD86 (označované též jako -B7.1/B7.2), které je třeba k aktivaci buněk T (18). V nádorových buňkách může též nastat rezistence k cytolýze v důsledku aktivity PI9 (*proteinase inhibitor 9*). PI9 tlumí aktivitu granzymu B, který obstarává rychlou fragmentaci DNA a zprostředkovává apoptózu (19). Jinou nežádoucí událostí je exprese již zmíněného receptoru PD-L1 na nádorových buňkách, který ligací s PD-1 na povrchu buněk T vyvolává jejich apoptózu (20). Podobně působí i na buňky NK (21), které jsou rovněž významným činitelem v imunitních protinádorových reakcích. Negativní úlohu hraje už rovněž zmíněný CTLA-4 (*cytotoxic lymphocyte antigen 4*). Má vysoký stupeň homologie k CD28, váže však kostimulační molekuly CD80 a CD86 s daleko vyšší aviditou. Při chronických infekcích a u onkologických onemocnění je exprese CTLA-4 na buňkách T zvýšena, což vede k snížení či ztrátě jejich funkčnosti (22). V této souvislosti se někdy hovoří o imunitním vyčerpání. PD-1 a CTLA-4 nejsou jedinými negativními regulátory

aktivity cytotoxických buněk T. Znamé jsou i další, jako je např. LAG-3 (*lymphocyte activated gene 3*), TIM 3 (*T cell immunoglobulin and mucine containing protein 3*) či VISTA (*V-domain suppressor of T cell activation*) (23,24). Existují důkazy o jejich roli při selhávání protinádorové imunity a nelze pochybovat o tom, že zásahy proti nim se využijí v rámci budoucích prověrek imunoterapie nádorů.

Ale to není vše. Do souboje mezi rostoucím nádorem a imunitním systémem vstupují i nenádorové buňky s cílem potlačit IS. Mezi ně patří podtřída buněk CD4+ označovaná jako regulační buňky T (Treg), které podvazují akceschopnost buněk CD8+, a to hned několika způsoby: přímým kontaktem, sekrecí cytokinů IL-10 a TGFβ, které navíc snižují expresi MHC molekul jak na nádorových buňkách, tak i na DC, a rovněž kompeticí o cytokin IL-2, který je růstovým faktorem pro buňky T (25). Treg konstitutivně exprimují právě zmíněný CTLA-4. Dalšího negativního hráče představují makrofágy 2 (M2), které infiltrují nádory a vykazují podobné aktivity jako buňky Treg, a navíc exprimují PD-L1 (26). Dále jsou tu buňky označované jako MDSC (*myeloid derived suppressor cells*), které jsou výkonnými producentkami nejen cytokinů potlačujících buňky T (27) a NK (28), ale jsou též zdrojem arginázy I, solubilního CD25 (29,30) a dalších imunopresivních a proangiogenetických substancí (31). Funkčnost protinádorové imunity je dále snižována zásahy do metabolismu, které více postihují efektorové buňky imunitního systému než agresivní buňky nádoru. Nádorové buňky, ale i další buněčné populace nacházející se v mikroprostředí nádorů produkují již zmíněnou arginázu I, která ireverzibilně rozkládá arginin, a indolamin-2,3-dioxygenázu (IDO) (32) štěpící tryptofan. Připravují tak prostředí nádoru o dvě aminokyseliny, jichž je třeba pro proliferaci buněk T. Krom toho jejich katalytickým účinkem vznikají metabolity s imunopresivními účinky, jako je kynurenin, které dále brzdí rozvoj populace buněk T. Tyto deprivace jsou zesíleny nedostatečným zásobením glukózou, která je nutná pro proliferaci a akceschopnost buněk T (33). Silným negativním faktorem je také hypoxie nádorového mikroprostředí plynoucí z jeho nedostatečného cévního zásobení. Hypoxie brání sekreci cytokinů, proliferaci buněk T a NK a samotné cytolytické aktivitě (34). Jejich vliv na některé složky imunitního

systému, například na DC, však není úplně objasněn (35).

Po vyjmenování hlavních příčin selhání IS, které umožňuje vznik a růst zhoubných nádorů, se budeme stručně věnovat vývoji několika typů terapeutických vakcín. Lze je rozdělit pomocí různých hledisek. Zvolili jsme dělení podle formy, ve které se podávají.

3. Peptidové vakcíny

Jde o vakcíny jednoduché, levné a bezpečné. Předpokladem jejich přípravy je identifikace nádorově specifických antigenů a znalost jejich aminokyselinové sekvence. Připravují se organickou syntézou. V nedávné minulosti byla provedena celá řada klinických studií, které přinesly částečné úspěchy, jež se však často nepodařilo reprodukovat jinými skupinami výzkumníků, a to ani v případech, kdy testy *in vitro* jasně prokázaly specifickou imunitní odpověď na vakcinaci (36). Omezení vyplývají z jejich povahy. Cílový antigen nemusí být stálou součástí nádorové buňky. V průběhu růstu nádorů může dojít k jeho potlačení či mutacím s následnou imunoselekcí nádorových buněk, které nebudou mít na svém povrchu daný epitop (37). Monoklonální cytotoxické buňky CD8+, které imunizace vyvolala, nemají pak naději, že do procesu zasáhnou. Další velkou nevýhodou peptidů jako vakcín je omezení jejich vazebnosti na určité HLA. Krom toho část inokulovaných peptidů se naváže na nukleové kyseliny či jiné proteiny, dříve než jsou k dispozici imunitnímu systému. Negativní účinek má i snížení exprese molekul MHC I, k němuž může dojít během růstu nádorů. Účinek imunizace oslabuje i skutečnost, že užité peptidy jsou většinou odvozeny od mutovaných, tělu vlastních proteinů, které mají nízkou vazebnou afinitu k MHC. Novější přístupy se soustřeďují na podstatně delší peptidy, které stimulují buňky CD4+ i CD8+ a jejich účinnost je méně závislá na polymorfismu MHC. Problémům se dá z části také čelit užitím směsí peptidů, tzv. multi-peptidovými vakcínami, které jsou s to stimulovat jak CD4+, tak i CD8+ buňky (38). Tím se nejen ztrácí jedna z výhod peptidových vakcín, tj. jejich jednoduchost, ale prozatím se ani s jejich pomocí nepodařilo získat výrazné a reprodukovatelné klinické úspěchy. Průlomem nebylo dosaženo ani heteroklitickými peptidy, tj. syntetickými variantami přirozených peptidů, které mají stejnou vazebnou specifiku k HLA, ale vykazují zvýšenou afinitu k TCR (39).

Po vlně entuziasmu, který se opíral hlavně o výsledky získané s peptidovými vakcínami v preklinických modelech s dobře definovanými nádorovými buňkami a u geneticky homogenních příjemců a o průkazy, že se daří vyvolat proti cílovému antigenu imunitní odpověď prokazatelnou testy *in vitro*, přichází vystřízlivění. Těch, kteří prosazují peptidické vakcíny k léčbě nádorů, výrazně ubylo. Nicméně pokusy o jejich zavedení, opřené o nové koncepce (40) či o kombinace s jinými imunoterapeutickými zásahy (41), neustávají.

4. Vakcíny z dendritických buněk

Vakcíny z DC patří k nejméně studovaným a nejnadějnějším protinádorovým vakcínám. Jde o využití jejich vysoké schopnosti fungovat jako APC, poměrnou snadností jejich izolace a možnosti namnožit je *in vitro*. Dysfunkční DC izolované od pacientů s nádory se znovu stávají kompetentními po expozici k cizím antigenům *in vitro* (42). Mohou být vystaveny antigenům nacházejícím se v nejrůznější formě, tj. peptidům, celým proteinům, buněčným lyzátům či celým usmrceným nádorovým buňkám. O přeměnu v DC se postará *in vitro* směs cytokinů GM-CSF a IL-4. Transfekcí DNA či mRNA, které nesou geny, respektive jejich transkripty, kódující pro TAA, lze dosáhnout toho, že nádorové antigeny jsou zpracovány v DC, jako by se jednalo o proteiny endogenní. DC dozrají vlivem dalších cytokinů. Studie léčby karcinomu prostaty pomocí kombinace autologních DC exponovaných *in vitro* k nádorovým buňkám a chemoterapie probíhá s povzbudivými výsledky v České republice (43).

Zvláštní formou vakcín na bázi DC jsou hybridní buňky vzniklé fúzí DC s nádorovými buňkami (44, 45). Jejich výhody jsou nashodě. Jsou s to prezentovat celé spektrum nádorových antigenů, které jsou ve fúzovaných buňkách zpracovány jako endogenní proteiny. Následně jsou prezentovány v lymfatických uzlinách současně buňkám CD4+ a CD8+. A děje se tak v přítomnosti kostimulačních molekul, což zabraňuje vzniku tolerance. Lze tak vyvolat širokou polyklonální odpověď antigenně specifických buněk CD4+ i CD8+. Při tom není nutné znát všechny nádorové antigeny. Je zřejmé, že za těchto podmínek není třeba k aktivaci buněk T exogenně dodaných antigenů. V experimentálním modelu byla účinnost takových vakcín zvýšena podáním cytokinu IL-12. Uvažuje se i o kombinaci

autologních DC s alogenními nádorovými buňkami, a dokonce o kombinaci alogenních DC s autologními či alogenními nádorovými buňkami. Tím by se řešil již zmíněný problém poměrně častého selhání funkčnosti DC u onkologických pacientů, které může být důsledkem samotné nemoci, aktivity buněk mikroprostředí nádorů či následkem protinádorové léčby (46). Jako vakcíny byly užity i buňky odvozené přímo z leukemických buněk, které se za vhodných kultivačních podmínek *in vitro* změnilly v zralé DC disponující antigenní výbavou nádorových buněk (47).

5. DNA vakcíny

Vakcíny na bázi „nahé“ DNA se osvědčily v preklinických modelech a jako imunizační prostředek u různých infekčních chorob i při imunizaci proti nádorům. Označují se též jako *genetické vakcíny* a někteří autoři hovoří o jejich využití jako o *genetické imunizaci*. V podstatě jde o bakteriální plazmid, do něhož byl vnesen gen pro nádorový antigen. Je geneticky upravený tak, aby se zajistila jeho optimální exprese v eukaryotických buňkách. K tomuto účelu se zpravidla využívá silných promotorů virového původu. DNA vakcíny se podávají buď v nahé formě, nebo navázané na kationické lipidy či částice zlata. Velkou výhodou DNA vakcín je, že nabízejí imunitnímu systému protein v jeho přirozené formě, tedy bez denaturací či jiných modifikací, a že zajišťují jeho dlouhodobou produkci. Další výhodou je možnost současné imunizace proti několika antigenům. Navíc bakteriální DNA obsahuje nemetylované dinukleotidy CpG, které mají imunostimulační účinek. Podle způsobu aplikace (*i. m.* či *i. c.*) se DNA usadí buď ve svalových buňkách, či v keratinocytech a fibroblastech. Rychle se v nich dostává do buněčného jádra, v němž přetrvává jako epizom. Rezidenční buňky slouží jako rezervoár antigenu. Ten je pak prezentován imunitnímu systému nikoli samotnými transfekovanými somatickými buňkami, ale prostřednictvím DC, které se nacházejí v jejich okolí. Je vysoce pravděpodobné, že se při vývoji imunitní odpovědi uplatňují i DC, které byly transfekovány přímo při inokulaci. V současné době jsou DNA vakcíny prověřovány v klinických studiích. Prozatím ne zcela vysvětlenou skutečností je nižší imunogenita pro člověka (a jiné primáty) než pro drobná laboratorní zvířata. V souvislosti s tím se prověřují možnosti zvýšit imunizační efekt

zvýšením účinnosti transfekce, současným podáním genů pro cytokiny a kostimulační molekuly, ale i optimalizací kodonů. Některé výsledky jsou naděje (48). Výhodami DNA vakcín je snadná příprava a s ní spojené nízké náklady, stabilita a skutečnost, že opakovanému podání nebrání imunitní reakci proti vektorům.

Zvláštním typem těchto vakcín jsou silně imunogenní buněčné linie, do nichž se vpraví DNA extrahovaná z nádorových buněk. Tím se podstatně zvýší imunogenní potenciál jinak slabých nádorových antigenů a vytvoří se podmínky pro odpověď k jejich širokému spektru. Takové vakcíny se osvědčily v preklinických modelech (49). Pokud je nám známo, nebyly dosud užity v klinických studiích.

6. Vakcíny na bázi virových a bakteriálních vektorů

V experimentálních modelech, ale i v klinických zkouškách se objevily viry a bakterie geneticky zmanipulované tak, aby po svém vstupu do buňky exprimovaly cizí proteiny včetně nádorových antigenů. Předpokladem úspěchu je průnik do velké části cílové buněčné populace, předání transgenů v transkripčně aktivním stavu a absence toxicity pro cílové buňky, do nichž mohou proniknout. Velkou výhodou virových vektorů je snadnost, s jakou pronikají do buněk, a možnost jejich zacílení na jejich určitý typ. Slabinou je silná imunogenita vektorů, která snižuje účinnost opakovaných dávek vakcíny anebo revakcinaci zcela znemožňuje. Dalšími nevýhodami jsou náročnost jejich vývoje, což činí jejich přípravu výsadou dobře zavedených virologických laboratoří, nízká kapacita daná malými rozměry virových částic, rizika plynoucí z vyvolání silných zánětlivých reakcí, a v případě některých virů možnost integrace do buněčného genomu, což sice zajišťuje dlouhodobou produkci nádorového antigenu, ale může též mít těžko předvídatelné negativní důsledky. Jejich oblibu rovněž snižuje nízká genetická stabilita některých konstruktů. V nedávné minulosti byly použity rekombinantní vektory odvozené od celé řady virů včetně poxvirů, adenovirů, adeno-asociovaných virů (AAV), alfavirů, virů spalniček a viru vezikulární stomatitidy, a to převážně v preklinických modelech a častěji k vyvolání protiinfekční než protinádorové imunity. Každý z prověřovaných virových vektorů má své výhody a své

nevýhody (50). Koncem minulého století nejvíce pozornosti budily poxviry (51). U nich velikost genomu s vysokým počtem neesenčních genů umožňuje současné vpravení genů nejen pro zvolený antigen, ale i pro proteiny, o kterých se ví, že mají imunostimulační účinek. Integrace cizích genů do genomu poxvirů nenaruší jejich schopnost reprodukce, ale v některých systémech se osvědčily i rekombinantní vakcíny z poxvirů, které nebyly s to se v očkovaném zvířeti reprodukovat. Kromě virů lze jako vektory použít i bakterie, jako je například *Listeria monocytogenes*. Genetickou manipulací byla zbavena patogenních vlastností při zachování schopnosti proniknout do buňky (52). Oproti virovým vektorům mají bakteriální vektory daleko vyšší kapacitu a jejich příprava je podstatně méně nákladná, než je tomu u virových vektorů.

7. Celobuněčné vakcíny

Autor článku je stoupencem vakcín založených na celých, geneticky modifikovaných nádorových buňkách a soudí, že tento typ vakcín, bude-li řádně využit a účelně kombinován s jinými léčebnými postupy, může v příštích pěti až deseti letech dominovat klinické imunoterapii nádorů. Hlavní část následující sekce bude věnována hlavně jim a návrhu strategie pro jejich optimální využití. V naší laboratoři a krom toho ve spolupráci s oddělením Imunologie nádorů v Ústavu molekulární genetiky AV ČR byly v uplynulých letech na myším modelu s geneticky modifikovanými nádorovými buňkami získány výsledky, které dokazovaly, jak snadno se dá vyvolat protinádorová imunita pomocí nádorových buněk, které tvoří některý z imunostimulačních cytokinů (53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61). V nedávné minulosti byly takové vakcíny s úspěchem prověřeny v několika klinických studiích (62, 63, 64, 65, 66, 67, 68). Pokud je nám známo, jednalo se vždy o alogenní nádorové buňky exprimující cytokin GM-CSF. V této souvislosti je zajímavé, a mělo by být předmětem dalšího intenzivního bádání, proč u metastatického melanomu simultánní podání GM-CSF se směsí peptidů či směsí melanomových buněčných linií mělo negativní efekt (69, 70). Je možné, že o povaze účinku rozhoduje množství podaného GM-CSF, ale prozatím jde o spekulaci. Jev stojí za podrobnou analýzu. Je možné, že v sobě skrývá klíče k hlubšímu porozumění imunologii nádorů.

Jaké jsou hlavní výhody buněčných vakcín oproti peptidovým či proteinovým vakcínám? Lze jich vyjmenovat hned několik: (a) vakcíny nesou celé spektrum nádorových antigenů, včetně těch, které nejsou dosud známy; (b) při jejich použití nehraje polymorfismus HLA pacientů zásadně důležitou roli; (c) imunitní odpověď je široká, což snižuje riziko imunního úniku; (d) za takových okolností případný nízký počet, či dokonce úplná absence prekursorových T buněk reagujících s některým z antigenů nemůže představovat vážné riziko.

Je zřejmé, že optimální pro daný účel by byly buňky odvozené přímo od nádoru, který má být léčen. V jejich případě lze předpokládat vysoký stupeň shody v antigenní struktuře mezi populacemi buněk léčeného nádoru a buněk užitých jako očkovací látka. Vzhledem k tomu, že nelze předpokládat jednorázovou, ale spíše opakovanou imunizaci, pro přípravu vakcíny by bylo třeba izolovat z nádoru kontinuální buněčnou linii. A to je práce obtížná, časově i finančně náročná a ne vždy úspěšná. Hrozí nebezpečí, že linie bude k dispozici příliš pozdě, než aby se mohla uplatnit při léčbě pacienta, z jehož nádoru se odvodila. Navíc existuje riziko, že selekční tlaky, které se uplatňují při kultivaci *in vitro*, způsobí, že se antigenní profil nádorových buněk změní. Daleko praktičtější se jeví být pro vývoj buněčných vakcín alogenní buněčné linie. Předpokladem jejich optimálního využití je znalost antigenní struktury nádorových buněk. Kromě svého specifického antigenu (např. u nádorů vyvolaných HPV jsou to virové proteiny E6 a E7, u CML fúzní zóna proteinu BCR-ABL) obsahují nádorové buňky řadu dalších antigenů, které lze bez váhání označit jako TAA. Je totiž známo, že aktivované onkoproteiny vyvolávají řadu genů, jejichž produkty významně přispívají vzniku maligního fenotypu a navíc obohacují antigenní výstavbu buňky. Hodně pozornosti se zaměřuje na již zmíněné CTA. Tak např. u CML jich byl popsán velký počet a již jsme si řekli, že tyto antigeny jsou, při nejmenším ve své většině, silně imunogenní. Velmi důležitý je poznatek, že spektrum nově vytvořených proteinů není stejné u všech pacientů. Před časem bylo publikováno, že exprese jednotlivých TAA kolísá od 20 do 95 % případů CML (71). Jak již bylo řečeno, pro optimalizaci účinků imunizace by bylo velmi výhodné, aby antigenní struktura buněk užitých k vakcinaci byla co nejlépe

antigenní struktuře nádorových buněk daného pacienta. Pokud mluvíme o CML, pak je k dispozici celá řada buněčných linií, které byly vesměs izolovány od pacientů v blastické fázi nemoci. Metody, s jejichž pomocí by bylo možné je rozdělit do pěti či více antigenních subtypů, jsou k dispozici ve většině imunologických laboratořích. Vybrané, vzájemně se lišící linie by poté měly být geneticky modifikovány tak, aby exprimovaly jeden či více imunostimulačních faktorů. Pro laboratoř ovládající základy molekulové biologie by takový úkon byl poměrně jednoduchou záležitostí. Od jednotlivých linií by poté mělo být odvozeno několik klonů, z nichž jeden či dva budou podrobně charakterizovány, namnoženy a uloženy ve zmraženém stavu. Tím by vznikla baterie kandidátních vakcín, lišících se svou antigenní výstavou. Proteom nádorových buněk pacienta, který má být léčen, by měl být podrobně analyzován a podle výsledku by měl být pacient přiřazen k subtypu kandidátní vakcíny, který se antigenně jeho nádorovým buňkám nejvíce podobá. Vybrané buňky by pak byly rozmrazeny, namnoženy v dostatečném množství a po inaktivaci použity k imunizaci. Není důvodu, proč by nemohla být použita směs dvou či více linií, pokud by to antigenní struktura léčeného nádoru vyžadovala. Důležitou roli bude hrát, jakým způsobem budou buňky pro vakcinaci zabity. Nedávné výsledky experimentálních prací ukazují, že usmrcení vysokým hydrostatickým tlakem (72), antracykliny (73), fotodynamickým efektem (74) či kationickým amfifilním nonapeptidem LTX-315 (75) vede k zvýšení imunogenity nádorových buněk, zřejmě v důsledku povrchové exprese kalretikulinu, uvolnění adenosintrifosfátu, zvýšené produkce interferonu 1. typu a dalších událostí. K těmto dějům nedochází např. při zabíjení buněk zmražením a rozmražením. Je samozřejmým předpokladem, že všechny popsané kroky musí probíhat podle zásad

8. Správné výrobní a laboratorní praxe.

V procesu imunoterapie by vynikly výhody alogenních buněčných linií. Zejména, že: (a) buněčné linie představují neomezený zdroj imunizačních antigenů a jsou k dispozici, kdykoli je jich třeba; (b) produkce vakcín by se dala snadno standardizovat; (c) vakcíny by byly poměrně velmi levné; (d) kromě imunostimulačních faktorů, jež budou buňky produkovat, by imunizačnímu efektu nejspíš přispěla i přítomnost aloantigenů.

9. Bude k vyléčení stačit podání vakcín?

To je pochopitelně otázka, kterou je třeba si klást. Je pravděpodobné, že nikoli. V předchozích kapitolách jsme uvedli řadu mechanismů, které vedou k selhání IS. Nelze si dost dobře představit, že dosažením jistého stupně protinádorové imunity vyřadíme prostředky, jimiž se nádory s pomocí buněk svého mikroprostředí účinně brání zásahům imunitního systému. Jak už jsme se zmínili, existují jiné prostředky imunoterapie, které by mohly vhodným způsobem doplnit imunizaci buněčnými vakcínami. Zde lze na prvních místech jmenovat blokaci kontrolních bodů (*check points*) imunitního systému a adoptivní přenos buněk T s chimérickými receptory pro antigeny (*chimeric antigen receptors*, CAR), které v současnosti silně a oprávněně vzrušují onkologickou obec. Příslušné inhibiční protilátky anebo buňky s CAR by mohly být použity v množstvích, která snižují jejich vedlejší nežádoucí účinky na minimum. Účinnost vakcinace by mohla být dále podstatně zvýšena adoptivním přenosem buněk CD4+ či CD8+, jak naznačují výsledky získané v experimentálních systémech a předběžné poznatky z klinických studií (76, 77). A souběžně by mohly být využity pomocné vakcíny namířené proti jiným cílům, jež byly dosud neprávem téměř opomíjeny. Tak například předmětem zájmu se stávají vakcíny proti survivinu (78), který zabraňuje apoptóze inhibicí kaspáz 3, 7 a 9 (79), nebo proti telomeráze, enzymu, který představuje univerzální nádorový antigen (80, 81). Dalším cílem by mohly být buňky nádorového stromatu. Uvažuje se též o vakcíně proti neovaskulatuře nádorů. Endotelie novotvořených cév, které vyživují nádor, obsahují totiž protein označený jako nádorový endoteliální marker 8 (*tumor endothelial marker*, TEM8), který zřejmě hraje klíčovou roli při tvorbě cévního zásobení nádorů. V preklinickém modelu, kdy byl podán ve formě rekombinantní vakcíny, navodil protinádorovou imunitu (82). Ale opomíjet by se neměly ani farmakologické intervence. Kombinace jejich užití s imunoterapií přinesla v minulosti povzbudivé účinky. Je totiž známo, že řada chemoterapeutik má imunomodulační efekt. Samozřejmým předpokladem je uvážlivost při jejich výběru, která nutně musí vzít v potaz mechanismy jejich účinku. Cenným zdrojem informací je projekt TGAN (*The Cancer Genome Atlas Network*) (83) shrnující výsledky pátrání po somatických mutacích, které umožňují cílený vývoj a nasazení léků rušících

předpokládané onkogenní dráhy. Velmi cenným příspěvkem může být uplatnění poznatků, které vyplynuly z experimentálních studií. Tak např. o cyklofosfamidů se ví, že v nízkých dávkách potlačuje buňky Treg, o jejichž negativním vlivu na imunitní procesy jsme již hovořili. Jiným možným doplňkem je užití 3-metyl-tryptofanu, který je inhibítorem IDO, což je enzym hrající, jak již bylo zmíněno, velmi významnou roli v regulaci imunitních procesů, a je zdrojem silně imunosupresivních metabolitů. Nejsou jedinými, jejichž modulace by mohla přispět k úspěchu imunizace. Na programu je i využití inhibitorů MDSC, jako je gemcitabin. Možné jsou i další podpůrné zásahy.

Ideálním výsledkem užití terapeutických vakcín by měla být úplná eradikace kmenových nádorových buněk. Lze toho docílit? Snad ano, ale jak zjistit, že se záměr zdařil? Maximální dosažitelný důkaz by byl nepřímý: pacient zůstane po zbytek života bez relapsu onemocnění. Ale stejného cíle by mohlo být dosaženo i bez kompletní likvidace kmenových nádorových buněk. Žádoucí cílová účinnost protinádorové vakcíny by mohla být připodobněna k mechanismu působení protivirových vakcín. Osoby, které dejme tomu, prodělaly parotitidu nebo byly proti ní úspěšně imunizovány, jsou chráněny proti nemoci, ale nikoli proti infekci. Při novém setkání s virem dojde k omezenému pomnožení viru s následným zvýšením specifické imunity, ale nemoc se neobjeví. Lze si představit, že podobný jev může nastat po úspěšné protinádorové imunizaci. Počínající relaps vyvolá rychlou a silnou imunitní reakci, která jej potlačí v samém počátku. Vzhledem k tomu, že v případě CML byly vakcíny vytvořeny z linií izolovaných od pacientů z blastické fáze nemoci, mohl by imunizovaný pacient disponovat rovněž imunitou proti antigenům charakteristickým pro tuto fázi nemoci, jež má fatální průběh.

10. Strategie vakcinace: obecné zásady

Vedle možné kombinace vakcinace s jinými formami imunoterapie a s chemoterapií, při protinádorové imunizaci bude hrát významnou roli biologie nádoru, který má být léčen. Pro optimální účinnost léčby bude rozhodující fáze nemoci, v níž by měla být nasazena. Většina klinických studií v nedávné minulosti se zaměřovala na pacienty, u kterých jiné způsoby léčby selhaly, což znamená, že nemoc u nich byla značně pokročilá. Až se jednou stane imunoterapie nádorů rutinní záležitostí, rozhodně by se

neměla zaměřovat převážně či dokonce výhradně na tento typ pacientů. Zdá se, že nejvhodnější pro nástup imunoterapie je stav nemoci právě opačný, tj. období, kdy je nemoc buď v samotných počátcích (například při pokročilé prekanceróze), nebo byla-li předchozí terapií maximálně potlačena. Nejenže malá nádorová masa se snáze likviduje než rozsáhlý proces, ale na minimum se též redukuje vlivy, které snižují výkonnost imunitního systému. Zkušenosti, které jsme my i jiní získali při studiu imunologie CML, tuto skutečnost potvrzují.

Nezbytnou součástí strategie imunoterapie by mělo být posouzení vhodnosti léčebného nádoru pro imunoterapii. Mělo by být v úvahu výsledky imunohistopatologického vyšetření, jež by mělo předcházet zahájení imunoterapie. Nelze totiž předpokládat, že nádory jednoho typu budou mít stejné procento buněk, které exprimují ligandy k imunitním kontrolním bodům (*check points*). Lze očekávat, že efekt léčby bude záviset na jejich podílu. Svou roli bude hrát i množství těchto molekul na povrchu nádorových buněk. Dalším momentem, který bude mít nejspíš značný vliv na výsledek léčby, je rozsah infiltrace nádoru buňkami T a jejich klonalita. V úvahu by měla být vzata i specifická humorální imunita, která je v souvislosti s imunoterapií nejspíš neprávem opomíjena. Před několika lety byla publikována souborná práce ukazující, že pacienti s různými nádory, kteří měli prokazatelné protilátky proti některým nádorovým antigenům, měli lepší prognózu, zatímco opak byl pravdou v případě jiných antigenů (84). Prvořadou součástí výzkumu v příštích několika letech bude objasnění vztahu mezi popsány nálezy a výsledky léčby a jejich následné využití.

Je též zřejmé, že ne všechny nádory jsou k imunoterapii stejně vhodné. Tak např. opakovaně zmíněná CML je kandidátem velmi žhavým. Je tomu tak z několika důvodů: (a) je hodně důkazů, že imunitní systém hraje důležitou roli v patogenezi a při léčbě nemoci; pro to zejména svědčí skutečnost, že transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSCT), případně doplněná infuzí dárčovských lymfocytů T, může vést k vyléčení nemoci; (b) nádorové buňky jsou nositeli specifického nádorového antigenu (fúzní zóna BCR-ABL) a řady dalších, dobře definovaných antigenů; (c) u pacientů s CML jsou přítomny nádorové specifické buňky CD8+, které jsou zaměřeny proti většímu počtu epitopů TAA (85); (d)

v minulosti byl od pacientů s CML izolován větší počet kontinuálních buněčných linií, které sice sdílejí některé antigeny, ale jejich další antigenní vybavy se vzájemně liší; toho lze využít při přípravě již zmíněné baterie vakcín; (e) k dispozici jsou další bohaté vědomosti o její imunologii, z nichž mezi nejzávažnější patří poznání množství imunitních aberací v chronické fázi nemoci a jejich normalizace při remisi (86, 87, 29, 88, 89, 90); (f) nádorové buňky cirkulují v krvi a lymfě, ve kterých se dostávají do těsného kontaktu s buňkami imunitního systému; (g) zvláště významné je, že existuje velmi účinná terapie nemoci, jež zaručuje téměř úplnou likvidaci nádorové masy, a tím i redukcii imunosupresivních faktorů, které produkují nádorové buňky a s nimi spřízněné buňky nádorového mikroprostředí; (h) průběh nemoci je pomalý, což skýtá hodně času pro imunoterapeutické zásahy a monitorování jejich účinnosti.

Úspěchy cílené terapie CML pomocí inhibitorů tyrozinkinázy (TKI), které nemoc dramaticky potlačují a život pacientů podstatně prodlužují, však odvedly pozornost většiny hematologických výzkumníků včetně těch, kteří se zabývají imunoterapií, k jiným malignitám. Při tom se pomíjí skutečnost, že při nejmenším u převážné většiny pacientů je třeba TKI podávat trvale, že léčba u části pacientů má nežádoucí vedlejší účinky a že je nákladná. V České republice, kde je přes 1 000 žijících pacientů s CML, jsou náklady na jejich léčbu okolo jedné miliardy korun ročně. Tím, jak bude přibývat úspěšně léčených pacientů, tyto výdaje budou rychle narůstat. Tak se například předpokládá, že při současném terapeutickém režimu v příštích dvaceti letech stoupne v USA počet léčených pacientů s CML šestnásobně.

V případě úspěchu by se strategie navrhovaná pro CML mohla stát modelem pro imunoterapii jiných zhoubných nádorů. Je však nutné předpokládat, že i v jejím případě by šlo o dočasný prostředek. Pokroky biotechnologií v kombinaci s postupujícím poznáním, které antigeny mají pro vyvolání účinné imunity proti určitému nádoru rozhodující význam, nejspíš umožní přípravu vakcín pomocí genového inženýrství ve formě směsi purifikovaných příslušných proteinů, pozměněných mutacemi či zkrácených. Lze si představit, že budou nabídnuty imunitnímu systému v rekombinaci s jiným proteinem, o němž se ví, že má silný burcující účinek na imunitní systém. Příkladem může být detoxifikovaný toxin *CyaA B*.

pertussis (91). Tento vývoj lze očekávat v průběhu příštího desetiletí.

11. Situace v České republice

Imunologický výzkum má v České republice skvělou tradici. Po desítky let patřil a stále ještě patří do světové špičky. I když ti, kteří tuto tradici založili, se nezabývali nádorovou imunologií, vytvořili předpoklady pro to, aby se jejich pokračovatelé k problému imunoterapie nádorů postavili čelem. Pionýry v této oblasti se stali Jan Bubeník a jeho spolupracovníci. V současné době existuje u nás několik skupin, které možnosti imunoterapie nádorů intenzivně prověřují. Bohužel, roztržitost české biomedicínské výzkumné základny zasahuje i do této oblasti. Mezi jednotlivými skupinami, z nichž některé jsou vedeny mimořádně kvalifikovanými imunology, neexistuje spolupráce a v některých případech se dokonce do nich konjunkturalně zapojili pracovníci, kteří nemají ani patřičné teoretické vědomosti, ani praktické zkušenosti z práce s preklinickými modely. Jak jsme uvedli výše, proces imunoterapie nádorů má několik rovin, z nichž každá má svá specifika. Má-li mít naše snažení naději na úspěch v kontextu vědy světové, pak je potřeba současně malé projekty, byť vedené vynikajícími osobnostmi, nahradit jedním velkým projektem, koordinovaným vědeckým pracovníkem znalým biologie a imunologie zhoubných nádorů, který v minulosti prokázal nejen své vědecké kvality, ale i vynikající organizační schopnosti, včetně umění jednat s tak složitými osobnostmi, jakými jsou ve své většině vědečtí pracovníci. Vzniku současných drobných nesouvisejících projektů napomáhá současný grantový systém v oblasti našeho biomedicínského výzkumu. Je třeba jej uzpůsobit tak, aby umožnil vypracování velkého projektu imunologie zhoubných nádorů (ale i v jiných důležitých oblastech medicíny). Bylo by asi ideální, kdyby vznikl samostatný ústav pro imunoterapii nádorů, který by byl společným pracovištěm Ministerstva zdravotnictví ČR, Univerzity Karlovy a Akademie věd ČR a který by disponoval jak laboratorní, tak lůžkovou složkou. Prostě, kromě vědeckých a technologických inovací nelze opomenout manažersko-organizační aspekty problému. Návrh na vznik Ústavu imunologie nádorů není bezduchou fantazií. Je jisté, že imunoterapie a imunoprevence nádorů budou jednou z dominant teoretické i praktické medicíny v příštích desetiletích.

Závěr

Přes téměř všeobecný optimismus sdílený i autorem těchto řádků je třeba si uvědomit, že zavádění imunoterapie nádorů bude během na dlouhou trať. Nelze očekávat, že nastane situace srovnatelná třeba s vakcinací proti poliomyelitidě, kdy u nás byla nemoc eradikována za tři roky po zahájení očkování. Zavádění imunoterapie nádorů bude úkolem na desetiletí, po která bude třeba léčené pacienty sledovat, než bude možné vyslovit konečné hodnocení zásahů. Bude třeba nejen najít účinnou vakcínu, ale také optimalizovat její použití. Bude třeba určit, kolik dávek vakcíny a jakým způsobem se má podat, který typ pacientů bude vhodný pro imunoterapii, kdy vzhledem k průběhu nemoci je vhodné začít s imunizací, kdy a jak má být provedena revakcinace, jaké biomarkery u očkováných je třeba sledovat pro určení účinnosti vakcíny, jaké nežádoucí vedlejší reakce lze očekávat a jak se s nimi vyrovnat, aniž narušíme účinnost zákroku, jak si počínat v případě interkurentních chorob, jaké jsou vlivy stárnutí organismu (*immunosenescence*) (92) na účinnost imunoterapie atd. Jisté je, že úspěšná vakcinace se neobejde bez zásahů proti faktorům, které snižují účinnost protinádorové imunity. Část nejdůležitějších, které dnes známe, jsme vyjmenovali, ale je třeba počítat s tím, že se na scéně objeví další. A do všech těchto a dalších událostí budou zasahovat pokroky imunologie, genomiky, prohlubující se poznání biologie nejdůležitějších, ale i méně častých zhoubných nádorů, včetně určení hranic jejich genetické a epigenetické heterogenity a její významnosti pro výsledek imunizace. Nelze pochybovat o tom, že se při imunoterapii budou postupně uplatňovat nové biotechnologie, jež jsou ve vývoji (93, 94). Mezi nimi budou nejspíš významnou roli hrát nanotechnologie (95), mezi jejichž přínosy budou patřit nízká potřebná množství imunogenů, vysoká účinnost jejich zpracování v imunizovaném organismu, stabilita (a s ní spojené úspory), možnost zacílení, bezbolestné vpravení, možnost netepelné sterilizace (např. zářením), to vše za předpokladu, že se podaří vyřešit problémy spojené s jejich možnou toxicitou (96, 97). A je pravděpodobné, že se díky pokrokům v teoretické fyzice a matematice zrodí nové biologicko-filosofické koncepce s novými

paradigmaty, která najdou svůj výraz ve zbrusu nových přístupech k imunoterapii nádorů.

Zkušenosti získávané v průběhu klinických studií budou kontinuálně programy upravovat. Každý nemocný je se svým nádorem unikátním systémem a tuto skutečnost je třeba důsledně respektovat. Předpokladem zahájení imunoterapie by měla být co nejpodrobnější znalost imunologického profilu pacienta a co největší množství informací o biologii nádoru, který má být léčen. Personalizace léčebného zásahu, o které se teď tolik hovoří, asi dosáhne při imunoterapii nádorů svého vrcholu. Přesto bude užitečné vytvořit jakýsi obecný, byť dočasně platný model pro terapeutickou vakcinaci.

Asi nelze očekávat, že imunoterapie bude úspěšná u všech pacientů. Zdá se však být jistým, že změní k lepšímu úděl většiny z nich.

Projekt pro koncepční rozvoj výzkumné organizace č. 0023736 UHK Ministerstva zdravotnictví ČR.

Autor děkuje prof. MUDr. Pavlu Klenerovi, DrSc., a RNDr. Šárce Němečkové, DrSc., za přečtení předkládaného textu a za jejich vlídné komentáře. RNDr. Němečkové a Kateřině Kernové děkuje za výraznou technickou pomoc při uspořádání citací.

Literatura

1. Kirk R, Hutchinson L. Oncology trials—the elephant in the room. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;94:185-6.
2. Romero P, Banchereau J, Bhardwaj N, et al. The Human Vaccines Project: A roadmap for cancer vaccine development. *Sci Transl Med*. 2016;8334: 334ps9.
3. Chang MH, You SL, Chen CJ, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst*. 2009;10119:1348-55.
4. Vonka V, Hamsikova E. Vaccines against human papillomaviruses—a major breakthrough in cancer prevention. *Cent Eur J Public Health*. 2007;154:131-9.
5. Lee SJ, Yang A, Wu TC, et al. Immunotherapy for human papillomavirus-associated disease and cervical cancer: review of clinical and translational research. *J Gynecol Oncol*. 2016;275:e51.
6. Finn OJ, Beatty PL. Cancer immunoprevention. *Curr Opin Immunol*. 2016;39:52-8.
7. Economopoulou M, Bdeir K, Cines DB, et al. Inhibition of pathologic retinal neovascularization by alpha-defensins. *Blood*. 2005;10612:3831-8.
8. Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? *BMC Med*. 2016;14:73.
9. Shi H, Sun M, Liu L, et al. Chimeric antigen receptor for adoptive immunotherapy of cancer: latest research and future prospects. *Mol Cancer*. 2014;13:219-23.
10. Gangadhar TC, Vonderheide RH. Mitigating the toxic effects of anticancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;112:91-9.

11. Galluzzi L, Vacchelli E, Bravo-San Pedro JM, et al. Classification of current anticancer immunotherapies. *Oncotarget*. 2014;524:12472-508.
12. Vonka V. Immunotherapy of chronic myeloid leukemia: present state and future prospects. *Immunotherapy*. 2010;22:227-41.
13. Bloy N, Pol J, Aranda F, et al. Trial watch: Dendritic cell-based anticancer therapy. *Oncoimmunology*. 2014;311:e963424.
14. Thibodeau J, Bourgeois-Daigneault MC, Lapointe R. Targeting the MHC Class II antigen presentation pathway in cancer immunotherapy. *Oncoimmunology*. 2012;16:908-16.
15. Garufi A, Pistrutto G, Ceci C, et al. Targeting COX-2/PGE(2) pathway in HIPK2 knockdown cancer cells: impact on dendritic cell maturation. *PLoS One*. 2012;711:e48342.
16. Riemersma SA, Jordanova ES, Schop RF, et al. Extensive genetic alterations of the HLA region, including homozygous deletions of HLA class II genes in B-cell lymphomas arising in immune-privileged sites. *Blood*. 2000;9610:3569-77.
17. Steidl C, Lee T, Shah SP, et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010;36210:875-85.
18. Gimmi CD, Freeman GJ, Gribben JG, et al. Human T-cell clonal anergy is induced by antigen presentation in the absence of B7 costimulation. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1993;9014:6586-90.
19. Bladergroen BA, Meijer CJ, ten Berge RL, et al. Expression of the granzyme B inhibitor, protease inhibitor 9, by tumor cells in patients with non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma: a novel protective mechanism for tumor cells to circumvent the immune system? *Blood*. 2002;991:232-7.
20. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677-704.
21. Benson DM Jr., Bakan CE, Mishra A, et al. The PD-1/PD-L1 axis modulates the natural killer cell versus multiple myeloma effect: a therapeutic target for CT-011, a novel monoclonal anti-PD-1 antibody. *Blood*. 2010;11613:2286-94.
22. Wherry EJ, Ha SJ, Kaech SM, et al. Molecular signature of CD8+ T cell exhaustion during chronic viral infection. *Immunity*. 2007;274:670-84.
23. Baksh K, Weber J. Immune checkpoint protein inhibition for cancer: preclinical justification for CTLA-4 and PD-1 blockade and new combinations. *Semin Oncol*. 2015;423:363-77.
24. Collin M. Immune checkpoint inhibitors: a patent review (2010-2015). *Expert Opin Ther Pat*. 2016;265:555-64.
25. Xu L, Tanaka S, Bonno M, et al. Cord blood CD4(+) CD25(+) regulatory T cells fail to inhibit cord blood NK cell functions due to insufficient production and expression of TGF-beta1. *Cell Immunol*. 2014;2901:89-95.
26. Duraiswamy J, Freeman GJ, Coukos G. Therapeutic PD-1 pathway blockade augments with other modalities of immunotherapy T-cell function to prevent immune decline in ovarian cancer. *Cancer Res*. 2013;7323:6900-12.
27. Van Valckenborgh E, Schoupe E, Movahedi K, et al. Multiple myeloma induces the immunosuppressive capacity of distinct myeloid-derived suppressor cell subpopulations in the bone marrow. *Leukemia*. 2012;2611:2424-8.
28. Liu C, Yu S, Kappes J, et al. Expansion of spleen myeloid suppressor cells represses NK cell cytotoxicity in tumor-bearing host. *Blood*. 2007;10910:4336-42.
29. Christiansson L, Soderlund S, Svensson E, et al. Increased level of myeloid-derived suppressor cells, programmed death receptor ligand 1/programmed death receptor 1, and soluble CD25 in Sokal high risk chronic myeloid leukemia. *PLoS One*. 2013;81:e55818.
30. Giallongo C, Parrinello N, Tibullo D, et al. Myeloid derived suppressor cells (MDSCs) are increased and exert immunosuppressive activity together with polymorphonuclear leukocytes (PMNs) in chronic myeloid leukemia patients. *PLoS One*. 2014;97:e101848.
31. Wesolowski R, Markowitz J, Carson WE. Myeloid derived suppressor cells - a new therapeutic target in the treatment of cancer. *J Immunother Cancer*. 2013;1:10.
32. Vonka V, Horacek J. Indoleamine 2,3-dioxygenase in oncology and psychiatry. *Cas Lek Cesk*. 2015;1541:3-10.
33. Jacobs SR, Herman CE, Maciver NJ, et al. Glucose uptake is limiting in T cell activation and requires CD28-mediated Akt-dependent and independent pathways. *J Immunol*. 2008;1807:4476-86.
34. Balsamo M, Manzini C, Pietra G, et al. Hypoxia downregulates the expression of activating receptors involved in NK-cell-mediated target cell killing without affecting ADCC. *Eur J Immunol*. 2013;4310:2756-64.
35. Casazza A, Di CG, Wenes M, et al. Tumor stroma: a complexity dictated by the hypoxic tumor microenvironment. *Oncogene*. 2014;3314:1743-54.
36. Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med*. 2004;109:909-15.
37. Van Driessche A, Gao L, Stauss HJ, et al. Antigen-specific cellular immunotherapy of leukemia. *Leukemia*. 2005;1911:1863-71.
38. Fujiki F, Oka Y, Kawakatsu M, et al. A WT1 protein-derived, naturally processed 16-mer peptide, WT1(332), is a promiscuous helper peptide for induction of WT1-specific Th1-type CD4(+) T cells. *Microbiol Immunol*. 2008;5212:591-600.
39. Pinilla-Ibarz J, May RJ, Korontsvit T, et al. Improved human T-cell responses against synthetic HLA-0201 analog peptides derived from the WT1 oncoprotein. *Leukemia*. 2006;2011:2025-33.
40. Sultan H, Fesenkova VI, Addis D, et al. Designing therapeutic cancer vaccines by mimicking viral infections. *Cancer Immunol Immunother*. 2016.
41. Hirayama M, Nishimura Y. The present status and future prospects of peptide-based cancer vaccines. *Int Immunol*. 2016;287:319-28.
42. Jonuleit H, Kuhn U, Muller G, et al. Pro-inflammatory cytokines and prostaglandins induce maturation of potent immunostimulatory dendritic cells under fetal calf serum-free conditions. *Eur J Immunol*. 1997;2712:3135-42.
43. Podrazil M, Horvath R, Becht E, et al. Phase I/II clinical trial of dendritic-cell based immunotherapy (DCVAC/PCa) combined with chemotherapy in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget*. 2015;620:18192-205.
44. Rosenblatt J, Vasir B, Uhl L, et al. Vaccination with dendritic cell/tumor fusion cells results in cellular and humoral antitumor immune responses in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2011;1172:393-402.
45. Koido S. Dendritic-Tumor Fusion Cell-Based Cancer Vaccines. *Int J Mol Sci*. 2016;176.
46. Satthaporn S, Robins A, Vassanasiri W, et al. Dendritic cells are dysfunctional in patients with operable breast cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2004;536:510-8.
47. Houtenbos I, Westers TM, Ossenkuppe GJ, et al. Leukemia-derived dendritic cells: towards clinical vaccination protocols in acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2006;913:348-55.
48. Bauml JM, Cohen RB, Aggarwal C. Immunotherapy for head and neck cancer: latest developments and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol*. 2016;83:168-75.
49. Cohen EP. DNA-based vaccines for the treatment of cancer—an experimental model. *Trends Mol Med*. 2001;74:175-9.
50. Brave A, Ljungberg K, Wahren B, et al. Vaccine delivery methods using viral vectors. *Mol Pharm*. 2007;41:18-32.
51. Nemeckova S, Kutinova L, Kunke D, et al. Construction of recombinant vaccinia viruses. *Cas Lek Cesk*. 1994;13324:768-70.
52. Palffy R, Gardlik R, Hodosy J, et al. Bacteria in gene therapy: bactofection versus alternative gene therapy. *Gene Ther*. 2006;132:101-5.
53. Lakatosova-Andelova M, Duskova M, Lucansky V, et al. Effects of endostatin production on oncogenicity and metastatic activity of HPV16-transformed mouse cells: role of interleukin 1alpha. *Int J Oncol*. 2009;351:213-22.
54. Petrackova M, Sobotkova E, Duskova M, et al. Isolation and properties of gene-modified mouse bcr-abl-transformed cells expressing various immunostimulatory factors. *Neoplasma*. 2009;563:194-201.
55. Sobotkova E, Duskova M, Tachezy R, et al. Combined chemo- and immunotherapy of tumors induced in mice by bcr-abl-transformed cells. *Oncol Rep*. 2009;213:793-9.
56. Nemeckova S, Smahel M, Hainz P, et al. Combination of intratumoral injections of vaccinia virus MVA expressing GM-CSF and immunization with DNA vaccine prolongs the survival of mice bearing HPV16 induced tumors with downregulated expression of MHC class I molecules. *Neoplasma*. 2007;544:326-33.
57. Nemeckova S, Sroller V, Hainz P, et al. Experimental therapy of HPV16 induced tumors with IL12 expressed by recombinant vaccinia virus in mice. *Int J Mol Med*. 2003;125: 789-96.
58. Mikyskova R, Indrova M, Simova J, et al. Treatment of minimal residual disease after surgery or chemotherapy in mice carrying HPV16-associated tumours: Cytokine and gene therapy with IL-2 and GM-CSF. *Int J Oncol*. 2004;241:161-7.
59. Simova J, Bubenik J, Bieblova J, et al. Immunotherapeutic efficacy of vaccines generated by fusion of dendritic cells and HPV16-associated tumour cells. *Folia Biol.(Praha)*. 2005;511:19-24.
60. Bubenik J. Genetically modified cellular vaccines for therapy of human papilloma virus type 16 (HPV 16)-associated tumours. *Curr Cancer Drug Targets*. 2008;83:180-6.
61. Zurkova K, Hainz P, Krystofova J, et al. Attenuation of vaccinia virus by the expression of human Flt3 ligand. *Virology*. 2010;7:109.
62. Tani K, Azuma M, Nakazaki Y, et al. Phase I study of autologous tumor vaccines transduced with the GM-CSF gene in four patients with stage IV renal cell cancer in Japan: clinical and immunological findings. *Mol Ther*. 2004;104:799-816.

63. Nemunaitis J, Jahan T, Ross H, et al. Phase 1/2 trial of autologous tumor mixed with an allogeneic GVAX vaccine in advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Cancer Gene Ther.* 2006;136:555-62.
64. Borrello IM, Levitsky HI, Stock W, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)-secreting cellular immunotherapy in combination with autologous stem cell transplantation (ASCT) as postremission therapy for acute myeloid leukemia (AML). *Blood.* 2009;1149:1736-45.
65. Emens LA, Asquith JM, Leatherman JM, et al. Timed sequential treatment with cyclophosphamide, doxorubicin, and an allogeneic granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-secreting breast tumor vaccine: a chemotherapy dose-ranging factorial study of safety and immune activation. *J Clin Oncol.* 2009;2735:5911-8.
66. Lutz E, Yeo CJ, Lillemoe KD, et al. A lethally irradiated allogeneic granulocyte-macrophage colony stimulating factor-secreting tumor vaccine for pancreatic adenocarcinoma. A Phase II trial of safety, efficacy, and immune activation. *Ann Surg.* 2011;2532:328-35.
67. Smith BD, Kasamon YL, Kowalski J, et al. K562/GM-CSF immunotherapy reduces tumor burden in chronic myeloid leukemia patients with residual disease on imatinib mesylate. *Clin Cancer Res.* 2010;161:338-47.
68. Springett GM. Novel pancreatic cancer vaccines could unleash the army within. *Cancer Control.* 2014;213:242-6.
69. Stingluff CL Jr., Petroni GR, Olson WC, et al. Effect of granulocyte/macrophage colony-stimulating factor on circulating CD8+ and CD4+ T-cell responses to a multi-peptide melanoma vaccine: outcome of a multicenter randomized trial. *Clin Cancer Res.* 2009;1522:7036-44.
70. Faries MB, Hsueh EC, Ye X, et al. Effect of granulocyte/macrophage colony-stimulating factor on vaccination with an allogeneic whole-cell melanoma vaccine. *Clin Cancer Res.* 2009;1522:7029-35.
71. Greiner J, Schmitt M. Leukemia-associated antigens as target structures for a specific immunotherapy in chronic myeloid leukemia. *Eur J Haematol.* 2008;806:461-8.
72. Fucikova J, Moserova I, Truxova I, et al. High hydrostatic pressure induces immunogenic cell death in human tumor cells. *Int J Cancer.* 2014;1355:1165-77.
73. Fucikova J, Kralikova P, Fialova A, et al. Human tumor cells killed by anthracyclines induce a tumor-specific immune response. *Cancer Res.* 2011;7114:4821-33.
74. Garg AD, Krysko DV, Vandenabeele P, et al. Hypericin-based photodynamic therapy induces surface exposure of damage-associated molecular patterns like HSP70 and calreticulin. *Cancer Immunol Immunother.* 2012;612:215-21.
75. Zhou H, Forveille S, Sauvat A, et al. The oncolytic peptide LTX-315 triggers immunogenic cell death. *Cell Death Dis.* 2016;7:e2134. doi: 10.1038/cddis.2016.47.: e2134.
76. Smith FO, Klapper JA, Wunderlich JR, et al. Impact of a recombinant fowlpox vaccine on the efficacy of adoptive cell therapy with tumor infiltrating lymphocytes in a patient with metastatic melanoma. *J Immunother.* 2009;328:870-4.
77. Pule MA, Savoldo B, Myers GD, et al. Virus-specific T cells engineered to coexpress tumor-specific receptors: persistence and antitumor activity in individuals with neuroblastoma. *Nat Med.* 2008;1411:1264-70.
78. Fenstermaker RA, Ciesielski MJ, Qiu J, et al. Clinical study of a survivin long peptide vaccine (SurVaxM) in patients with recurrent malignant glioma. *Cancer Immunol Immunother.* 2016.
79. Pennati M, Binda M, Colella G, et al. Ribozyme-mediated inhibition of survivin expression increases spontaneous and drug-induced apoptosis and decreases the tumorigenic potential of human prostate cancer cells. *Oncogene.* 2004;232:386-94.
80. Beatty GL, Vonderheide RH. Telomerase as a universal tumor antigen for cancer vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2008;77:881-7.
81. Liu JP, Chen W, Schwarzer AP, et al. Telomerase in cancer immunotherapy. *Biochim Biophys Acta.* 2010;18051:35-42.
82. Ruan Z, Yang Z, Wang Y, et al. DNA vaccine against tumor endothelial marker 8 inhibits tumor angiogenesis and growth. *J Immunother.* 2009;325: 486-91.
83. Chen Y, McGee J, Chen X, et al. Identification of druggable cancer driver genes amplified across TCGA datasets. *PLoS One.* 2014;95:e98293.
84. Reuschenbach M, von Knebel DM, Wentzensen N. A systematic review of humoral immune responses against tumor antigens. *Cancer Immunol Immunother.* 2009;5810: 1535-44.
85. Gannage M, Abel M, Michallet AS, et al. Ex vivo characterization of multi-epitopic tumor-specific CD8 T cells in patients with chronic myeloid leukemia: implications for vaccine development and adoptive cellular immunotherapy. *J Immunol.* 2005;17412: 8210-8.
86. Humlova Z, Klamova H, Janatkova I, et al. Immunological profiles of patients with chronic myeloid leukaemia. I. State before the start of treatment. *Folia Biol (Praha).* 2006;523:47-58.
87. Rohon P, Porkka K, Mustjoki S. Immunoprofiling of patients with chronic myeloid leukemia at diagnosis and during tyrosine kinase inhibitor therapy. *Eur J Haematol.* 2010;855:387-98.
88. Vonka V, Humlova Z, Klamova H, et al. Kynurenine and uric acid levels in chronic myeloid leukemia patients. *Oncoimmunology.* 2015;43:e992646.
89. Vonka V, Petrackova M. Immunology of chronic myeloid leukemia: current concepts and future goals. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;114:511-22.
90. Petrackova M, Hamsikova E, Duskova M, et al. Predictive value of serum cytokine levels in chronic myeloid leukemia patients. *Immunol Lett.* 2016;16:10.
91. Mackova J, Stasikova J, Kutinova L, et al. Prime/boost immunotherapy of HPV16-induced tumors with E7 protein delivered by Bordetella adenylate cyclase and modified vaccinia virus Ankara. *Cancer Immunol Immunother.* 2006;551:39-46.
92. Provinciali M. Immunosenescence and cancer vaccines. *Cancer Immunol Immunother.* 2009;5812:1959-67.
93. Nishat S, Andreana PR. Entirely Carbohydrate-Based Vaccines: An Emerging Field for Specific and Selective Immune Responses. *Vaccines (Basel).* 2016;20;42:E19.
94. Geisler A, Fechner H. MicroRNA-regulated viral vectors for gene therapy. *World J Exp Med.* 2016;20;62:37-54.
95. Votavova P, Tomala J, Subr V, Strohala J, Ulbrich K, Rihova B, et al. Novel IL-2-Poly (HPMA) nanonjugate based immunotherapy. *J Biomed Nanotechnol.* 2015; 11:1662-73.
96. Nandedkar TD. Nanovaccines: recent developments in vaccination. *J Biosci.* 2009;346: 995-1003.
97. Mozafari MR, Pardakhty A, Azarmi S, et al. Role of nanocarrier systems in cancer nanotherapy. *J Liposome Res.* 2009;194:310-21.

prof. MUDr. Vladimír Vonka, DrSc.
 Ústav hematologie a krevní transfuze,
 Oddělení imunologie
 U Nemocnice 2
 120 00 Praha 2
 e-mail: vonka@uhkt.cz

- Česká vakcinologická společnost ČLS JEP
- Fakulta vojenského zdravotnictví UO

SBORNÍK ABSTRAKT XII. HRADECKÉ VAKCINOLOGICKÉ DNY

Symposium všeobecných praktických lékařů

6.–8. října 2016,
Hradec Králové

Editor: prof. MUDr. Roman Chlíbaek, Ph.D.

Vakcinologie 2017;11:17–33

OČKOVÁNÍ PROTI PNEUMOKOKOVÝM ONEMOCNĚNÍM ANEB KDE JSME PO 6 LETECH OD ZAVEDENÍ ÚHRADY PRO DĚTI V ČR

L. Petroušová

Klinika infekčního lékařství, FN Ostrava

Rizikové skupiny pro rozvoj závažných pneumokokových onemocnění z hlediska věku představují zejména děti do 5 let a lidé nad 65 let. V prevenci pneumokokových infekcí hraje významnou roli vakcinace. Již delší dobu je k dispozici polysacharidová vakcína, kterou ale nelze z hlediska imunitní odpovědi použít u dětí do 2 let věku, proto byl celosvětový vývoj směřován ke konjugovaným vakcínám. Od roku 2005 byla pro nejmenší děti v ČR k dispozici 7valentní konjugovaná vakcína, přičemž od roku 2007 začala být vakcinace hrazena rizikovým dětem se zdravotními indikacemi. V roce 2009 pak přibyla 10valentní konjugovaná vakcína a na přelomu let 2009 a 2010 byla 7valentní vakcína nahrazena 13valentní očkovačím látkou. V téže době bylo zahájeno dobrovolné očkování proti pneumokokům u kojenců, plošně hrazené zdravotními pojišťovnami. V rámci očkovacího programu lze použít obě novější vakcíny, současné doporučené očkovací schéma v ČR zahrnuje 4 dávky vakcíny (tzv. schéma 3+1).

Zavedení úhrady vakcinace v roce 2010 se projevilo v následném poklesu incidence invazivních pneumokokových onemocnění u dětí do 1 roku věku, ale i v kategorii 1–4 roky. Opětovný mírný nárůst onemocnění v posledních 3 letech může mít více příčin. Jedním z faktorů je pokles proočkovanosti dětské populace. V roce 2010 bylo naočkováno 85–90 % kojenců, v současnosti jsou udávána čísla kolem 75 % (některé regiony i méně). Ve vakcinační éře je zaznamenáno jen malé množství onemocnění u naočkovaných, v absolutních číslech se jedná o 10–20 nemocných, přičemž dominují nevakcinační sérotypy. Selhání vakcinace bylo podle publikovaných údajů SZÚ zaznamenáno za posledních 6 let jen u 8 dětí. Od roku 2010 bohužel došlo celkem k 5 úmrtím u dětí do 5 let, z toho 2× se jednalo o onemocnění nevakcinačním sérotypem a 3 úmrtí byla způsobena vakcinačním sérotypem u neočkovaných dětí (2 z nich v roce 2015!). Dominantní počet onemocnění tvoří dospělí starší 65 let, kde incidence onemocnění, stejně tak jako smrtnost zůstává zatím beze změny. V ČR dosud není pozorován plný rozvoj herd efektu (poklesu onemocnění u starších neočkovaných skupin). Je

nutné si uvědomit, že nejčastějším zdrojem onemocnění pro dospělé jsou děti, proto je důležité i ovlivnění nosičství vakcinačních sérotypů. S ohledem na nejčastější původce v ČR by měla být cílem vakcinační strategie snaha ovlivnit zejména výskyt sérotypů 3 a 19A.

Výzvou pro další roky je zastavit klesající trend v proočkovanosti dětí, snažit se navýšit počty očkovaných dospělých a pokračovat v aktivní surveillance onemocnění.

MENINGOKOKOVÁ ONEMOCNĚNÍ – AKTUÁLNÍ SITUACE A PŘÍSTUP K PREVENCÍ

H. Roháčová

Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Invazivní meningokoková onemocnění představují infekce s rychle progredujícími průběhem. I přes současné možnosti intenzivní terapie končí až 10 % případů fatálně, zpravidla do 24–48 hodin od nástupu prvních příznaků. Asi 10–20 % přeživších pacientů má doživotní následky, mezi které patří mentální retardace, hluchota, epilepsie a jiné neurologické poruchy. V ČR bylo v roce 2015 zaznamenáno celkem 48 invazivních meningokokových onemocnění (31× séro skupina B, 10× C, 3× W, 1× Y, 3× séro skupina neurčena). U 3 pacientů došlo k úmrtí (2× séro skupina B, 1× séro skupina W).

Distribuce séro skupin se celosvětově liší, což hraje zásadní roli zejména při cestování, ale i z pohledu možného šíření některých hypervirulentních komplexů v rámci migrace. Zatímco v Evropě, Severní Americe či Austrálii převažuje séro skupina B, pak v Asii a Jižní Americe je významně zastoupena séro skupina C a v Africe a na Blízkém východě dominuje séro skupina W.

V současné době je možné v prevenci meningokokových onemocnění využít celou škálu dostupných vakcín od monovalentních očkovačích látek proti séro skupině C přes kvadrivalentní konjugované vakcíny (ACWY) až po proteinovou vakcínu proti séro skupině B. Optimální vakcinační strategie by měla zahrnovat očkování zejména rizikových věkových skupin a kombinaci očkovačích látek, které pokryjí co nejširší spektrum meningokokových séro skupin.

Údaje z řady zemí včetně ČR potvrzují fakt, že hlavní zátěž onemocnění leží v kategorii kojenců a dětí do 5 let s druhým vrcholem mezi 10. až 25. rokem, nicméně onemocnět může člověk v kterémkoliv věku, což dokládají i případy z letošního roku v ČR.

Doporučení pro meningokokovou vakcinaci se obvykle soustředí na nejrizikovější kategorie osob. Asi nejprogresivnější přístup v tuto chvíli aplikují ve Velké Británii, kde jsou kojenci očkováni jak proti séro skupině C, tak i vůči B, a adolescentům je doporučena plošná vakcinace tetraivalentní vakcínou zejména z důvodu nárůstu onemocnění vyvolaných séro skupinou W.

KLÍŠŤOVÁ ENCEFALITIDA – STÁLE NA MAPĚ ČESKÉ REPUBLIKY

A. Dvořáková

Krajská hygienická stanice Kraje Vysočina, Jihlava

Klíšťová encefalitida (KE) patří mezi nejzávažnější virové neuroinfekce. V našich podmínkách přenos probíhá nejčastěji sáním krve infikovanými nymfami či dospělci klíštěte obecného (*Ixodes ricinus*). Virus se nachází ve slinách klíšťat, proto k přenosu KE stačí krátká doba sání. Vzácněji přenos probíhá pitím nepasterizovaného mléka infikovaných koz a ovcí.

ČR má dlouhodobě nejvyšší počet hlášených případů KE v Evropě. Endemické oblasti v současné době zasahují do všech krajů ČR, byť přesné zmapování infikovaných klíšťat není k dispozici. V této souvislosti je však třeba si uvědomit, že i v rizikových oblastech je infikována virem klíšťové encefalitidy pouze část klíšťat (0,1–5 %) a geografická distribuce těchto infikovaných klíšťat v rámci regionu se může dramaticky lišit oblast od oblasti i na velmi malé vzdálenosti.

Podle doporučení mezinárodních i národních odborných společností by se měly očkovat všechny osoby, které se budou vyskytovat v endemické oblasti v přírodě, bez ohledu na délku pobytu. Aktivita klíšťat je v letošním roce kvůli teplé zimě nadprůměrně vysoká. První onemocnění klíšťovou encefalitidou (KE) v ČR byla v r. 2016 hlášena již v únoru. V dubnu pak došlo k prvnímu případu onemocnění, které skončilo fatálně, v Kraji Vysočina.

Nejúčinnější prevencí klíšťové encefalitidy je vakcinace. Proočkovanost proti KE v ČR podle proběhlých průzkumů nyní dosahuje 24 %, což je v ostrém kontrastu proti sousednímu Rakousku, kde se dlouhodobě pohybuje mezi 80–90 %. S tím koreluje i počet hlášených onemocnění v obou zemích – v Rakousku desítky, v České republice stovky případů ročně. Do budoucna by tak mělo být prioritou zvýšit proočkovanost proti

tomuto závažnému onemocnění s cílem minimalizovat počet infekcí, které mnohdy končí trvalými následky.

ÚČINNÁ VAKCÍNA PROTI KLÍŠŤOVÉ ENCEFALITIDĚ, A PŘESTO POŘÁD NEDOCENĚNÁ

J. Beran

Centrum očkování a cestovní medicíny, Hradec Králové, Česká republika; Pracoviště tropické a cestovní medicíny, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha, Česká republika

Klíšťová encefalitida je neuroinfekce, která je významným zdravotním problémem v tzv. euroasijském pásu. Původce se vyskytuje v charakteristických přírodních ohniscích a lokalitách, kde je vázán na nízké listnaté porosty, kde vlhké a teplé počasí zvyšuje aktivitu klíšťat hlavně od května do září. Virus může být přítomen i v mléku, zejména kozím nebo ovčím. Klinický průběh bývá bifázický a neurologických komplikací po prodělaném onemocnění přibývá s věkem.

V současnosti jsou vyráběny a používány pro prevenci této infekce očkovací látky od dvou výrobců pro dospělou a dětskou populaci, a to FSME-IMMUN 0,5 ml, FSME-IMMUN 0,25 ml, Encepur pro dospělé a Encepur pro děti. Vakcíny obou výrobců jsou vysoce účinné, imunogenní a nežádoucí účinky po očkování jsou minimální.

Naše pracoviště je dlouhodobě zapojeno do klinického sledování s vakcínou Encepur a podílelo se již před 17 lety na klinickém hodnocení fáze I, kdy se ve vakcíně jako stabilizátor použila místo polyželatiny sacharóza. Od té doby proběhlo na našem pracovišti několik sledování, která byla zaměřena na vyhodnocení aplikace různých schémat a na dlouhodobé hodnocení imunitní odpovědi. Ukazuje se, že jak zrychlené, tak i konvenční schéma aplikace u vakcíny Encepur je velmi dobré a v kombinaci s jedním přeočkováním mohou navodit mnohaletou ochranu proti infekci.

Tyto výsledky mají velký obecný přesah do celé vakcinologie, protože ukazují, že správně zvolené schéma a dobrá kombinace indukčních a produkčních fází v imunitní odpovědi může i u inaktivovaných vakcín přinést dlouhodobou ochranu. Ta není díky kvalitní imunitní paměti ovlivněna přirozeným stárnutím imunitního systému (imunosenescencí).

Proto imunizace ve správný čas během života dobrou vakcínou a vhodným

schématem (vaccination-life-timing) je asi to nejdůležitější, co by měl lékař brát v úvahu při každém individuálním očkování. CZ/VAC/0085/16

BEXSERO: DLOUHO JSME ČEKALI, TEĎ HO KONEČNĚ MÁME. JAK HO VYUŽÍT?

R. Chlíbek

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové, Česká republika

V rámci globální distribuce séro skupin *N. meningitidis* patří skupina B (MenB) mezi nejčastější právě v Evropě. Přibližně 68 % všech invazivních meningokokových onemocnění (IMO) je způsobeno právě touto séro skupinou. Z tohoto pohledu je vakcína proti MenB IMO nejvýznamnější ze všech meningokokových vakcín v našich podmínkách. V roce 2015 MenB vyvolal celkem 64,6 % všech IMO v ČR. Důvodem, proč v ČR očkovat vybrané skupiny osob proti MenB IMO, je dominující zastoupení této séro skupiny, smrtelnost vyšší než u ostatních očkováním ovlivnitelných onemocnění, nárůst počtu případů u dětí do 1 roku věku v porovnání s rokem 2014, nepopsané průlomové infekce a dostupnost účinné vakcíny Bexsero.

Výzkum této vakcíny trval více než 20 let s využitím inovativní metody reverzní vakcinologie, kdy se znalostí a vybraním vhodných genů byly připraveny nové cílové proteiny jako antigenní součást vakcíny. Poprvé byla vakcína zaregistrována v Evropě v roce 2013, teprve poté v USA a dalších zemích. Vakcína se stala dostupnou v ČR v roce 2014 a v témže roce bylo aktualizováno odborné doporučení k očkování proti IMO s využitím této vakcíny. I přesto, že se uvádí, že vakcína má individuální benefit (nebyl zde prokázán herd efekt), existují státy, které zavedly rutinní očkování (UK), a státy, kde je očkování bezplatné nebo s velkým příspěvkem zdravotních pojišťoven. K minimalizaci rizika postvakcinační horečky některé státy přistupují k zavedení profylaxe paracetamolem u dětí do 6 měsíců věku s podáním celkem tří 60mg dávek paracetamolu po očkování. Studie potvrdila, že imunogenita vakcíny není touto profylaxí negativně ovlivněna, a naopak signifikantně redukuje výskyt a intenzitu horečky a lokálních reakcí při simultánní aplikaci s hexa- nebo pneumokokovou (PCV) vakcínou.

Men B vakcína patří mezi nejprínosnější meningokokové vakcíny u nás s výrazným

individuálním benefitem. Se znalostí naší epidemiologické situace by měla vakcína najít uplatnění jako doporučené očkování všech dětí ve věku 2–5 měsíců (3dávkové schéma), dále 6 měsíců – 2 roky (2dávkové schéma) a podle zvážení individuální míry rizika pak u 13–15letých a 2–10letých dětí (2dávkové schéma). Vakcína by měla být více využívána také u pacientů se základním chronickým onemocněním zvyšujícím riziko IMO. Za posledních 5 let bylo v ČR hlášeno 278 IMO (118 u dětí do 5 let), z nichž 23 skončilo úmrtím (13 úmrtí u dětí do 5 let věku). Velkou část těchto případů je dnes již možné preventovat vakcinací.

CZ/BEX/0012/16

MMR – NASTAL JIŽ ČAS PRO ZMĚNU OČKOVACÍHO SCHÉMATU V ČR?

P. Pazdiora

Ústav epidemiologie LF UK, Plzeň, KHS Plzeňského kraje se sídlem v Plzni

Autor shrnuje poznatky o historii očkování proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím (MMR), o epidemiologické situaci ve světě a ČR. Analyzovány jsou výsledky posledních sérologických přehledů a změny nemocnosti v jednotlivých věkových skupinách. Pozornost je věnována dodržování schématu základního očkování v ČR a změně očkovačích kalendářů v evropských zemích.

Na základě předložených dat jsou prezentovány cíle případné změny očkovačích schématu, z nich je nutno vyjít při úpravě legislativy.

CZ/VAC/0087/16

CO SI PŘEDSTAVIT POD POJMEM „MODERNIZACE OČKOVACÍHO KALENDÁŘE“?

R. Prymula

Ústav sociálního lékařství, LF UK v Hradci Králové, Hradec Králové, Česká republika

Cíle: Osvětlení vnímání pojmu modernizace očkovačích kalendářů v časové evoluci.

Metody: Filozofické i praktické zamyšlení nad problematikou.

Výsledky: Očkovačích kalendář nepochybně není dogmatem. Epidemiologická surveillance, epidemická situace, informace o cirkulujících agens či údaje ze sérologických přehledů mohou vést k situaci, kdy odborníci dojdou k závěru, že očkovačích kalendář je třeba „modernizovat“. Obecně modernizace neznamena jen zavedení nové,

dosud v plošném schématu nepoužívané vakcíny. Modernizace v širším slova smyslu může znamenat jakoukoliv změnu. Tedy svým způsobem může být modernizací paradoxně i návrat k doporučení, které v minulosti platilo a poté bylo konsenzuálně změněno.

Modernizace nejčastěji znamená začlenění nové vakcíny do očkovacího kalendáře, případně vyřazení nebo náhrada staré vakcíny novou. Může ale jít i o odlišný způsob aplikace (i. m., s. c., i. d., samostatně či konkomitantně), změnu počtu aplikovaných dávek jednotlivých vakcín či úpravu indikace. Zavádění nových vakcín do očkovacího kalendáře je složitý proces, který vyžaduje nejen odborný konsenzus, ale i ekonomické krytí. Proto řada zemí vyžaduje i farmakoekonomické zhodnocení. Prakticky neexistuje země, jež by beze zbytku hradila všechny vakcíny, proto je nutné stanovit priority, která očkování budou hrazena dříve a která později.

Očkovací kalendář v širším slova smyslu nezahrnuje jen vakcíny a očkování, které jsou začleněny do povinného nebo doporučeného a plně hrazeného očkování, ale i odborná usměrnění u vakcín, jež jsou vhodné pro rizikové či věkové indikace nebo jsou doporučovány pouze na individuální úrovni.

Závěr: Očkovací kalendář je živoucí norma, která kodifikuje systém očkování v dané zemi. Řada specifických faktorů může vést k jeho drobným, ale i zcela zásadním změnám.

CZ/VAC/0088/16

ÚLOHA MINISTERSTVA ZDRAVOTNICTVÍ V OČKOVÁNÍ V ČR

E. Gottvaldová, J. Dlhý

Sekce ochrany a podpory veřejného zdraví, Ministerstvo zdravotnictví ČR, Praha

V historii českých zemí spadá první státem deklarovaná intervence zaměřená na očkování do období před 213 lety. Od doby vydání Nařízení o provádění vakcinace proti pravým neštovicím Českým guberniemi – Lékařskou policejní očkovací komisí v roce 1803 prošla oblast očkování, souvisejících kompetencí a povinností řadou právních úprav. Z daného úhlu pohledu lze považovat za zásadní především zákon č. 412/1919 Sb., o povinném očkování proti neštovicím, zákon č. 189/1946 Sb., o povinném očkování proti záškrtu, zákon č. 20/1966 Sb., o péči o zdraví lidu, zákon č. 2/1969

Sb., tzv. kompetenční zákon, a zákon č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví v platném znění. V praktické rovině se pak uplatnila řada prováděcích předpisů k předmětným zákonům, počínaje vůbec první vyhláškou řešící řízení a provádění očkování osob proti více infekčním nemocem, a to vyhláškou 390/1952 Ú. l. (úřední list) a konče v současnosti platnou vyhláškou č. 537/2006 Sb., jejíž novela je v současné době v legislativním procesu.

Stručná úvodní rekapitulace má za cíl zdůraznit primární a nezastupitelnou úlohu ministerstva, kterou plní v oblasti očkování, a tou je tvorba a usměrňování legislativy v zájmu adekvátní vakcinační strategie a v souladu s principy ochrany veřejného zdraví.

S legislativní oblastí je také propojena další z rolí, kterou ministerstvo plní na úseku očkování, a tou je funkce odvolacího správního orgánu rozhodujícího ve správním řízení o opravných prostředcích proti rozhodnutím krajských hygienických stanic o uložení pokuty za nesplnění povinnosti fyzické osoby podrobit se pravidelnému očkování.

V zájmu zajištění potřebné odborné garance tvorby strategie očkování ministerstvo spolupracuje se Státním zdravotním ústavem a od roku 1995 taktéž s experty nominovanými zainteresovanými odbornými lékařskými společnostmi ČLS JEP a dalšími dotčenými subjekty zastoupenými v poradních sborech pro oblast očkování. V roce 2010 byla zřízena Národní imunizační komise (NIKO) jako poradní orgán ministerstva pro problematiku vakcinace. Statut, jednací řád a složení NIKO byly v září tohoto roku aktualizovány.

Zástupci širší veřejnosti jsou zapojeni do diskuse na téma očkování v rámci Pracovní komise pro problematiku očkování, do které byli jmenováni ministrem zdravotnictví v dubnu 2015.

Na základě doporučení Ústavního soudu formulovaného v rozhodnutí s označením Pl. ÚS 16/14 ministerstvo zahájilo diskusi o odpovědnosti státu za případnou škodu způsobenou očkováním, a to v kontextu příslušné právní úpravy v podobě zákona o odškodnění za poškození zdraví způsobené povinným očkováním.

V současné době má ministerstvo zájem na diskusi zaměřené na způsoby komunikace problémů spojených s vakcinací, s důrazem na efektivní průnik klíčových informací mezi odbornou a širší laickou veřejností.

AKTUÁLNÍ OTÁZKY OČKOVÁNÍ

R. Pymula

Klinika infekčních nemocí FN HK a Ústav sociálního lékařství LF UK, Hradec Králové

Cíle: Prezentace novinek a vývojových trendů v oblasti očkování a vývoje nových vakcín.

Metody: Rešerše prezentací na kongresech a sympoziích a publikací za období září 2015 až srpen 2016.

Výsledky: V České republice se radikali- zuje odpor proti povinnému očkování, vznikají různé aktivity jako např. Mezinárodní den poškozených očkováním. Politické aktivity ministra očkování příliš neprospívají a kuriózní je snaha navodit ve společnosti dojem, že klinický výzkum je něco téměř nelegálního. V praxi čelíme problémům s epidemiemi pertuse, příušnic či hepatitid. Ve všech těchto případech hraje vakcinace důležitou roli.

Ve světovém měřítku došlo k řadě důležitých událostí. V dubnu 2016 byla schválena vakcína proti horečce dengue WHO pro použití v 5 zemích. Na základě publikovaných výsledků se začala vést kontroverzní diskuse, že vakcína je nebezpečná pro populaci pod 5 let věku, kde bylo 5–7× vyšší riziko hospitalizace u onemocnění než u kontrolní skupiny. Spekuluje se o vakcínou spuštěném ADE syndromu, který vede paradoxně k zhoršení následného onemocnění.

V uplynulém roce se největší hrozbou, hojně podporovanou masmédií, stal virus Zika. Někteří sportovci se dokonce s touto výmluvou nezúčastnili olympijských her, přestože v zimním období bylo riziko minimální a praxe to potvrdila. Celosvětová panika spustila horečné aktivity ve vývoji vakcín. Diskutovaly se možnosti případné částečné protekce existujících vakcín (Dengvaxia). Klíčový vývoj probíhá v konsorciu Walter Reed Army Research Institute a společnosti Sanofi Pasteur. Testovány jsou dvě varianty: inaktivovaná vakcína a DNA vakcína. Jednoznačnou prioritu má v tuto chvíli z hlediska bezpečnosti inaktivovaná vakcína.

Kandidátní vakcíny vykazují velmi pozitivní výsledky na opičím modelu (makak).

Závěry: Představa, že problémy spojené s očkováním a vývojem nových vakcín budou v brzké době vyřešeny, se ukazuje lichou. Nově se objevující či znovu se objevující nemoci přinášejí stále nové a nové výzvy.

OČKOVACIE PROGRAMY ŠTÁTOV EÚ

Z. Krištúfková

Katedra epidemiológie, Fakulta verejného zdravotníctva, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava, Slovenská republika

Cieľom prezentácie je poukázať na spoločné a rozdielne prvky národných imunizačných programov (NIP) štátov EÚ a faktory, ktoré ich ovplyvňujú.

NIP sú v každom štáte súčasťou štátnej politiky zdravia, majú spoločné ciele. Vychádzajú z odporúčaní nadnárodných autorít, ako sú SZO, ECDC, EK. Ich cieľom je chrániť zdravie verejnosti znížením chorobnosti, elimináciou až eradikáciou prenosných chorôb zabezpečovaním účinnej a bezpečnej imunizácie detí a dospelých. V každom štáte sú zriadené Národné imunizačné komisie, ktoré navrhujú krátkodobú a dlhodobú stratégiu NIP, predkladajú návrhy na zosúladenie stratégie NIP s odporúčaniami SZO, ECDC a EK, zostavujú očkovacie kalendáre, predkladajú návrhy na antigénne zloženie očkovacích látok, odporúčajú aplikačné postupy pri použití očkovacích látok, odporúčajú zavádzanie nových druhov očkovacích látok, nových druhov očkovania, majú však rôzne kompetencie. NIP sa odlišujú v indikáciách podľa veku, v zložení antigénov, počtoch dávok pre jednotlivé očkovania, v intervaloch medzi dávkami, v miere povinnosti očkovania, v zodpovednosti za očkovanie, v spôsoboch financovania a organizácie, v miere centralizácie na úrovni štátu, v monitorovaní zaočkovanosti a v systémoch surveillancie, ktorými sa meria efektívnosť NIP. Napríklad očkovanie proti DTP, Polio, HiB a MMR je súčasťou NIP v 30 štátoch EÚ, VHB v 24 štátoch, BCG v 11 štátoch, Pneumo v 22, HPV v 21 a varicella v 8 štátoch. Rozdiely sú v spôsoboch implementácie národných imunizačných programov. Zákom daná povinnosť očkovania je už historicky viac v bývalých socialistických štátoch, v ktorých mal zodpovednosť za zdravie štát a za nerespektovanie povinnosti sú sankcie. V súčasnosti v týchto štátoch dochádza k strate autorít, z čoho vyplývajú problémy s ochotou rodičov povinne deti očkovať. Väčšina štátov má očkovanie zaradené do NIP ako odporúčané. Historicky je však v týchto štátoch väčšia osobná zodpovednosť za zdravie a z nerespektovania odporúčaní vyplývajú rôzne obmedzenia. Tvrdenie, že očkovací kalendár nie je vedecký, pretože je v každom

štáte iný, nie je pravdivé, nakoľko očkovací kalendár je živý, k jeho zmenám dochádza vtedy, ak to vyžaduje epidemiologická situácia. Rozdiely v očkovacích programoch ovplyvňujú národné imunizačné stratégie na dosiahnutie cieľa a určenie priorit, epidemiologická situácia a jej vývoj, účinnosť používaných vakcín, jeho akceptovateľnosť verejnosťou, ponuka registrovaných vakcín, spôsob financovania a možnosti uhrádzania vakcín.

Záver: Očkovacie schémy v jednotlivých štátoch sú rozdielne a živé. Ochrana zdravia verejnosti vysokou zaočkovanosťou si štáty zabezpečujú rôznymi legislatívnymi obmedzeniami. Slovensko otvorene deklaruje povinnosť očkovania. Kampaň proti „povinnosti“ očkovania je bojom proti očkovaniu ako takému. Jej prípadné zrušenie by malo za následok prijatie iných opatrení a obmedzení. Ústavný súd Slovenskej republiky dňa 10. decembra 2014 rozhodol, že povinnosť podrobiť sa očkovaniu je v súlade s ústavou.

OČKOVÁNÍ DĚTÍ V ČR – AKTUÁLNÍ SITUACE

H. Cabrnchová

Katedra praktického lékařství pro děti a dorost, IPVZ, Praha

Systém očkování u dětí zaznamenal poslední významnou změnu zavedením nepovinného očkování v roce 2010 (očkování proti invazivním pneumokokovým nákazám) a následně v roce 2012 zavedením očkování proti humánnímu papilomaviru (HPV). Očekávaný posun druhé dávky očkovací látky proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím dosud nenastal. Přesto díky aktualizaci výkladu pojmu řádně očkované dítě došlo k vyjasnění nutného splnění vyhláškou dané povinnosti před nástupem dítěte do předškolního kolektivního zařízení. Vyhláškou o očkování platná povinnost se stále týká 9 preventabilních nemocí s přípustnou alternativou schématu hexavakcíny na žádost rodičů očkovaného dítěte. V případě aplikace první dávky vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím platí stávající znění vyhlášky, které stanoví, od jakého věku očkování zahajujeme, aniž je tato hranice omezena i z hlediska nejzazšího termínu. Právě takto volně definovaná hranice bývá i důvodem odkladu aplikace první dávky této očkovací látky.

Narůstající diskuse na téma alternativních očkovacích schémat a hledání tzv. šetrné možnosti očkování v prvním roce života dítěte vede často k uplatňování

schémat za použití očkovacích látek s nižší kombinací, než je používaná hexavakcína, případně odkládání do pozdějšího věku.

Budoucí ukončení dostupnosti tetravakcíny pro základní očkování a dočasná nedostupnost pentavakcíny přináší praktické komplikace, se kterými je třeba se vypořádat nově přijímanými doporučeními, jak správně postupovat a dokončit schéma s použitím dostupných očkovacích látek. Tyto komplikace ale přináší především nerespektování vyhláškou daného schématu s použitím zdarma dostupných vakcín v definovaném antigenním složení.

Data týkající se proočkovanosti u nepovinných očkování ukazují na pokles proočkovanosti od zavedení tohoto očkování, ani celková proočkovanost u HPV nestoupá. Nově je možné doložit klesající proočkovanost také u očkování povinných, nově se objevuje narůstající trend posouvání očkování a volba alternativních očkovacích schémat.

Debata o rozsahu a principu vymahatelnosti povinného očkování probíhá nejen u nás, ale i ve státech, kde dosud očkování povinné nebylo. Varující je návrat infekčních onemocnění, jako jsou černý kašel (pertusse), spalničky, příušnice, záškrť, nově i dětská obrna v zemích zasažených válečným konfliktem. V případě úrazů u dětí se již nemůže ošetřující lékař spolehnout na splnění povinnosti očkování proti tetanu, případy pertusse u nejmenších dětí zaviněné nedostatečnou ochranou z důvodu nekompletního nebo zcela odloženého očkování. To vše jsou důsledky narůstajícího volání po alternativě a nedostatečné propagace a zdůvodňování správnosti stávajícího systému.

EPIDEMIOLOGICKÁ SITUACE INVAZIVNÍHO MENINGOKOKOVÉHO ONEMOCNĚNÍ V ČESKÉ REPUBLICE V ROCE 2015

Z. Vacková, M. Musílek, Z. Jandová, J. Kozáková, P. Křížová

NRL pro meningokokové nákazy, SZÚ, Praha

V programu surveillancie bylo v roce 2015 zjištěno v České republice celkem 48 invazivních meningokokových onemocnění (nemocnost IMO 0,5/100 000 obyvj.). V roce 2015 došlo ve srovnání s předchozím rokem k vzestupu nemocnosti v nejmladší věkové skupině 0–11 měsíčních (z 5,6/100 000 na 12,7/100 000) a 15–19letých (z 0,6/100 000 na 1,7/100 000). Nemocnost 1–4letých dětí klesla (z 2,4/100 000 na 0,9/100 000). Ze

48 onemocnění skončila 3 úmrtím. Celková smrtnost v roce 2015 klesla ve srovnání s předchozím rokem z 11,9 % na 6,2 %. Dvě úmrtí byla způsobena séroskupinou B a jedno séroskupinou W.

Ve srovnání s předchozím rokem v roce 2015 procento onemocnění způsobených *N. meningitidis* B stoupl (z 57,1 % na 64,6 %) a procento onemocnění způsobených *N. meningitidis* C zůstalo prakticky stejné (20,8 % v roce 2015 a 21,4 % v roce 2014). Další tři invazivní onemocnění byla způsobena séroskupinou W a jedno séroskupinou Y. U jednoho onemocnění nebylo možno séroskupinu určit – jednalo se o *N. meningitidis* PA (polyaglutinabilní). V roce 2015 kleslo procento onemocnění, u nichž nebyla prokázána séroskupina *N. meningitidis* (ND), z 11,9 % až na 4,2 %. V roce 2015 nemocnost způsobená séroskupinou B u nejmladších dětí 0–11 m opět stoupla na 10,0/100 000. Nemocnost způsobená séroskupinami A, C, Y, W (které jsou preventabilní konjugovanou tetra vakcínou) byla nejvyšší u nejmladších dětí 0–11 m (2,7/100 000), na druhém místě byli 15–19letí (0,4/100 000).

V roce 2015 zůstalo procento invazivních meningokokových onemocnění prokázaných metodou PCR prakticky stejné jako v předchozím roce (52,4 % v roce 2015 a 54,8 % v roce 2014). U 31,3 % invazivních meningokokových onemocnění byla PCR jedinou metodou poskytující pozitivní výsledek.

V roce 2015 se NRL podařilo provést multilokusovou sekvenční typizaci (MLST) u všech kmenů z invazivního meningokokového onemocnění, které byly do NRL poslány. Nejčastěji zjištěným hypervirulentním komplexem způsobujícím v roce 2015 invazivní onemocnění byl cc41/44 (25 %), který patří mezi typické hypervirulentní klonální komplexy séroskupiny B. Na druhém místě byl zjištěn hypervirulentní klonální komplex cc11 typický pro séroskupinu C (17,8 %), dále byly zjištěny hypervirulentní klonální komplexy typické pro séroskupinu B: cc32, cc213 (oba 10,7 %), cc269, cc35 (oba 7,1 %).

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 15-34887A. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

SÉRIE ZÁVAŽNÝCH PŘÍPADŮ IMO S VYSOKOU SMRTNOSTÍ NA BULOVCE

O. Džupová

Klinika infekčních nemocí 3. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

Po relativně klidném roce 2015 s třemi hospitalizovanými pacienty s invazivním meningokokovým onemocněním (IMO) s příznivým průběhem bylo na Klinice infekčních, tropických a parazitárních nemocí Nemocnice Na Bulovce hospitalizováno během necelých pěti týdnů od konce prosince 2015 do konce ledna 2016 pět pacientů s IMO, z nichž tři měli těžký průběh a dva zemřeli. Tato série vykazovala několik neobvyklých jevů.

Jednalo se o čtyři muže ve věku 28, 37, 40 a 57 let a jednu ženu ve věku 45 let, tedy kromě nejmladšího pacienta ve věku netypickém pro IMO. U tří mužů se infekce manifestovala jako sepse, u jednoho jako smíšená forma sepse a meningitida a u ženy jako hnisavá meningitida. Onemocnění mělo vysokou smrtnost. Zemřeli dva muži ve věku 40 a 57 let, oba za příznaků selhání orgánů a septického šoku, mladší z nich po třech dnech a starší po 14 hodinách od začátku příznaků.

U všech pěti nemocných byla izolována z hemokultury nebo likvoru *Neisseria meningitidis*, séroskupina B. U obou zemřelých mužů se sepsí a současně u ženy s meningitidou byl identifikován nový sekvenční typ ST-4948, který náleží do klonálního komplexu cc32. Tento sekvenční typ je však zcela atypický pro hypervirulentní komplex cc32 v naší republice, jedná se o první záchyt tohoto genotypu v ČR a dosud byl zaznamenán pouze v 90. letech minulého století v Holandsku. Kmen od nejmladšího pacienta s příznivým průběhem rovněž patřil mezi hypervirulentní, jeho onemocnění mělo příznivý průběh. Kmen od 37letého muže nepatřil mezi hypervirulentní klonální komplexy, přesto mělo onemocnění těžký průběh s mnohočetnými gangrény prstů dolních končetin vyžadujícími amputace.

U izolátů *N. meningitidis* B sekvenčního typu ST-4948 byla provedena sekvenace genů antigenů MenB vakcíny a její výsledky ukazují, že vakcína má potenciál ochránit před onemocněním tímto novým typem.

Epidemiologickým šetřením v terénu nebyla zjištěna mezi případy se stejným sekvenčním typem meningokoka žádná souvislost ve smyslu kontaktního místa, byť dva z nemocných přišli ze stejného pražského obvodu.

V průběhu popsané kumulace případů někteří lékaři a sestry kliniky, kteří byli v prvních hodinách hospitalizace v kontaktu

s pacienty s IMO, užívali doporučenou postexpozici chemoprolaxi penicilinem. Následně byla na doporučení Hygienické stanice hl. m. Prahy poskytnuta z prostředků Ministerstva zdravotnictví vakcína Bexsero k očkování zdravotnického personálu infekční kliniky a mikrobiologické laboratoře, který je v riziku infekce.

Literatura: Křížová P, Musílek M, Jandová Z a kol. Zvýšený počet úmrtí na invazivní meningokokové onemocnění v lednu 2016. Zprávy CEM 2016; 25(1): 16–17.

NOVINKY V OČKOVÁNÍ PROTI MENINGOKOKOVÝM ONEMOCNĚNÍM V EVROPĚ A V ČESKÉ REPUBLICĚ

P. Křížová

NRL pro meningokokové nákazy, Centrum epidemiologie a mikrobiologie, Státní zdravotní ústav, Praha

Cíl: Cílem sdělení je prezentace současného doporučení očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním (IMO) v České republice a seznámení s postupem Evropského centra pro kontrolu nemocí (ECDC) k této problematice.

Úvod: V současné době je celosvětově zaznamenán pokles nemocnosti IMO, smrtnost a celoživotní následky však zůstávají stále příliš vysoké. Neexistuje univerzálně účinná vakcína proti všem séroskupinám meningokoků, jsou však již dostupné vakcíny, jejichž kombinací lze dosáhnout ochrany proti většině séroskupin:

MenB vakcína

konjugovaná tetra vakcína A, C, W, Y.

Vlastní text: Národní imunizační komise jednotlivých zemí aktualizují doporučenou vakcinační strategii podle epidemiologické situace, podle vývoje i dostupnosti nových meningokokových vakcín a podle svých ekonomických možností. V září 2015 byla v UK zavedena plošná vakcinace malých dětí MenB vakcínou a přeočkování adolescentů konjugovanou tetra vakcínou A, C, W, Y. O podobném postupu uvažují další evropské země. ECDC diskutuje možnosti sjednocení tohoto postupu. Vzhledem k současné příznivé epidemiologické situaci IMO v České republice probíhá zde očkování proti meningokokovým nákazám jako doporučené, dobrovolné očkování. Z tohoto důvodu je nutno předpokládat nízkou proočkovanosť populace a nelze spoléhat na efekt kolektivní imunity. Strategie doporučeného postupu pro očkování proti IMO je v České republice postavena na základě solidní

ochrany jedince, nikoli kolektivní ochrany populace. V nově legislativě je připravována hrazená vakcinace proti meningokokům pro indikované rizikové skupiny. Doporučení pro očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním je dostupné na webových stránkách České vakcinologické společnosti, Národní imunizační komise a NRL pro meningokokové nákazy. Přehled vakcinačních schémat v zemích EU je dostupný na webových stránkách ECDC.

Závěr: V současné době jsou dostupné vakcíny, jejichž kombinací lze dosáhnout téměř univerzální ochrany proti meningokokovým onemocněním. Doporučená vakcinační strategie v jednotlivých zemích vychází z jejich epidemiologické situace IMO a z ekonomických možností.

INVAZIVNÍ PNEUMOKOKOVÉ ONEMOCNĚNÍ V ČESKÉ REPUBLICCE

J. Kozáková

SZÚ Praha, CEM, NRL pro streptokokové nákazy

V roce 2015 bylo do surveillance databáze (spojující data NRL a data EPIDAT) zařazeno celkem 413 případů invazivních pneumokokových onemocnění (IPO). Celková nemocnost IPO v roce 2015 stoupla na 3,9/100 000 obyvatel oproti roku 2014 (3,2/100 000). Přes toto zvýšení došlo k poklesu nemocnosti u dětí pod 5 let věku. U věkové skupiny 0–11 měsíců na hodnotu 4,5/100 000 (v roce 2014 – 6,5/100 000) a ve věkové skupině 1–4 roky na hodnotu 3,6/100 000 (v roce 2014 – 3,9/100 000). Nejvyšší věkově specifická nemocnost IPO byla v roce 2015 opět zjištěna u pacientů věkové skupiny 65 let a starších (10,0/100 000).

Zůstává nízký počet očkováných případů IPO pneumokokovými vakcínami – pouze 10 případů (v roce 2014 bylo 20). V cílové vakcinační skupině pro pneumokokové konjugované vakcíny (PCV), tj. ve věkové skupině 0–11 měsíců, byly očkovány 2 děti, ve věkové kategorii 1–4 roky bylo očkováno 6 dětí. Vždy se jednalo o onemocnění sérotypem, který se nevyskytoval v podané vakcíně.

Celková smrtnost zaznamenala lehký vzestup, z 15,4 % na 16,0 %. Bylo zjištěno 66 úmrtí na IPO. Bohužel 2 úmrtí u dětí pod 5 let věku.

Ze 413 případů IPO bylo zasláno do NRL k typizaci 392 (95 %) izolátů *Streptococcus pneumoniae*.

Dvacet případů IPO bylo identifikováno pouze z klinického materiálu metodou PCR. U 30 případů IPO nebyl zjištěn sérotyp, u 26 případů z důvodu nedodání izolátu do NRL. Sérotyp 3 byl opět i v roce 2015 zastoupen nejčastěji.

NOVINKY OČKOVÁNÍ PROTI PNEUMOKOKOVÝM ONEMOCNĚNÍM

R. Prymula

Klinika infekčních nemocí FN HK a Ústav sociálního lékařství LF UK, Hradec Králové

Cíle: Zmapování novinek a vývojových trendů v očkování proti pneumokokovým onemocněním.

Metody: Rešerše prezentací na kongresech a sympoziích, publikací za období září 2015 až srpen 2016 a vlastních klinických studií.

Výsledky: Očkování dětské populace proti pneumokokovým onemocněním prokázalo zásadní pozitivní dopad zejména na výskyt invazivních pneumokokových onemocnění vyvolaných vakcinačními sérotypy. Náhrada nevakcinačními sérotypy není tak vysoká, aby tento pozitivní efekt negovala. Zlatým standardem se místo 7valentní vakcíny stala postupně 13valentní vakcína. Pokusy o představení vícevalentních konjugovaných vakcín (např. 15valentních) příliš úspěšné nebyly a interference mezi jednotlivými konjugáty vedly k inferiorní imunitní odpovědi u některých sérotypů. Současným vývojovým trendem jsou konjugované vakcíny kombinované s imunogenními proteiny nebo čistě proteinové vakcíny. Problémem však je design účinnosti studie, která by dokázala non-inferioritu sérotypově specifickou pro jednotlivé sérotypy. Ten je velmi komplikovaný a studie by musela čítat obrovský počet zahrnutých subjektů, aby bylo možno cokoliv statisticky významně prokázat. V oblasti nových kombinací bylo prezentováno několik prací na téma smíšených schémat.

U dospělých se v některých zemích významně uplatnil herd efekt. Ne však všude. U dospělých je podstatně vyšší replacement nevakcinačními sérotypy, data z Velké Británie jsou poměrně alarmující. Diskutuje se, zda má význam v zemích s vysokou dětskou proočkovanosí a výrazným herd efektem vůbec očkovat identickou konjugovanou vakcínou v pozdní dospělosti. Ovšem data právě z Velké Británie prokazují, že očkování polysacharidovou vakcínou tento problém vůbec neřeší. Doporučením pro

seniory je dnes jednoznačně konjugovaná vakcína a rok poté jedna dávka polysacharidové vakcíny, pokud bychom měli aplikovat jedinou vakcínu, pak konjugovanou. V ČR to neplatí, oficiální autority se stále tváří, že výhodnější je vakcína polysacharidová.

Závěr: Očkování proti pneumokokovým onemocněním patří dnes mezi očkování, která jsou standardem v plošných očkovacích kalendářích celosvětově. U dětské populace dokázalo prakticky vymýt invazivní pneumokoková onemocnění způsobená sérotypy obsaženými v konjugovaných vakcínách. U dospělé populace je situace složitější a vedou se spory, zda má smysl očkovat konjugovanou vakcínou tam, kde je vysoká proočkovanosť konjugovanou vakcínou u dětí a dokumentovaný herd efekt u starší populace, ale i diskuse nad doporučovaným schématem.

PREVALENCE HPV INFEKCE V ČESKÉ POPULACI

R. Tachezy^{1,2}, J. Šmahelová^{1,2}, M. Saláková^{1,2}, V. Ludvíková¹, J. Rychlá¹, E. Hamšíková¹

¹NRL pro papillomaviry a polyomaviry, Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha,

²Oddělení genetiky a mikrobiologie, Přírodovědecká fakulta UK Praha

Studium HPV prevalence a distribuce genotypů a HPV-specifických protilátek je součástí surveillance HPV infekcí a slouží jako podklad pro zavádění, modifikaci a monitorování úspěšnosti screeningových a vakcinačních programů. Vzhledem k tomu, že se prevalence HPV-specifických protilátek a zastoupení HPV genotypů liší podle geografické lokality, měla by tato data být monitorována v každé zemi.

V České republice (ČR) jsme vyšetřovali prevalenci HPV-specifických protilátek v obecné populaci, která nám poskytla reálná čísla pro stanovení věku zahájení plošné vakcinace. Před zahájením vakcinace proti HPV jsme monitorovali HPV typově-specifickou prevalenci ve screeningové populaci českých žen a provedli jsme studii typově-specifické prevalence HPV u žen a mužů v ČR s prekancerózami a karcinomy anogenitální oblasti a nádorů hlavy a krku. Výsledky těchto studií nám umožnily vypočítat očekávaný pokles incidence těchto onemocnění etiologicky spojených s infekcí vakcinačními typy HPV, ke kterému by mělo dojít po zavedení plošného očkování proti HPV. V další studii jsme monitorovali především prevalenci HPV vakcinačních

typů u dívek a žen z běžné populace, které se dostavily dobrovolně na očkování proti HPV. Tato studie umožnila odhadnout počty žen v naší populaci, u nichž hrozí snížená účinnost či úplná neúčinnost vakcín proti HPV.

Výsledky těchto studií budou předmětem sdělení.

Část autorů byla podpořena v rámci projektu MŠMT ČR Národního programu udržitelnosti II (projekt BIOCEV-FAR) LQ1604 a projektu BIOCEV (CZ.1.05/1.1.00/02.0109), z Evropského fondu pro regionální rozvoj. Studie vznikaly za finanční podpory MZ ČR grant NT12372, NI6077, NR8852, NC 10 656-3, NC6441, NR 8426-3, NR9466 a grantu MSD II S ID 37651.

ŮČKOVÁNÍ PROTI HPV – HISTORIE A SOUČASNOST

H. Cabrnchová

Katedra praktického lékařství pro děti a dorost, IPVZ, Praha

Prvním významným mezníkem pro zavedení očkování proti humánnímu papilomaviru (HPV) v České republice byl rok 2006. V prosinci tohoto roku přijala Pracovní skupina pro očkování proti lidským papilomavírům České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně doporučení podporující očkování dívek, tehdy pro věkovou kategorii 12–13 let. Před 10 lety tak byla dokončena první fáze odborné diskuse reflektující v té době situaci postupného zavádění tohoto očkování v okolních zemích za použití první dostupné očkovací látky, kvadrivalentní vakcíny. Dne 31. března 2011 schválila Národní imunizační komise (poradní orgán Ministerstva zdravotnictví ČR) národní doporučení pro očkování proti HPV infekci u dívek pro věkovou kategorii 13–14 let. V té době u nás byly dostupné již dvě očkovací látky proti HPV infekci u dívek. Příklad konkurence do oblastí prevence HPV infekce a další odborné argumenty potvrzující vysokou účinnost u dívek právě ve věkové kategorii do 15 let, to vše byly důvody, které napomohly zavedení financování tohoto očkování z prostředků zdravotního pojištění novelou příslušného zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění. Novela byla přijata s účinností od 1. dubna 2012 ve znění umožňujícím úhradu očkování třemi dávkami očkovací látky, je-li očkování zahájeno od dovršení třináctého do dovršení čtrnáctého roku věku. Zavedení tohoto očkování nastalo v situaci, kdy na trhu byly

dostupné obě očkovací látky v režimu 3dávkového schématu a úhrada byla poskytnuta v plné výši pro bivalentní a s částečnou úhradou pro vakcínu kvadrivalentní.

Nově dostupná data prokazující vysokou účinnost vakcíny pro věkovou kategorii dívek do 15 let i v případě schématu podání dvou dávek v intervalu 6 měsíců, dostupná nejprve pro bivalentní vakcínu, byla důvodem pro úpravu doporučení pro očkování dívek s následující novelou zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ani tato úprava ale nebyla poslední změnou. Větší flexibilita schématu v případě prodloužení intervalu pro podání druhé dávky bivalentní vakcíny umožnila snadnější řešení situace, kdy dojde k opožděné aplikaci druhé dávky. V roce 2015 přichází na náš trh nová očkovací látka, která dosud nezískala ani částečnou úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Novinkou je také změna indikace, naposledy v případě vakcíny bivalentní s možností využití i pro očkování chlapců.

Od zavedení očkování proti HPV proběhlo několik významných změn v doporučení pro použití dostupných vakcín. Změny se týkaly schématu (počtu dávek i intervalů v závislosti na věkové kategorii očkováných dívek), úhrady a indikací. Následně byly promítnuty i do úprav příbalových informací dostupných očkovacích látek. Data týkající se proočkovatelnosti dívek proti HPV infekci reflektují financování tohoto očkování, a to nejen ze základního fondu veřejného zdravotního pojištění, ale i z příspěvků preventivních fondů.

KDY A JAK SE PROJEVÍ HPV VAKCINACE

B. Sehnal

Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika Nemocnice Na Bulovce a 1. LF UK, Praha

HPV (human papillomavirus) infekce je spojena s rozvojem karcinomů hrdla dělohy, anu, vagíny, vulvy a penisu a karcinomů hlavy a krku a také genitálních bradavic. Rozsáhlé studie ukazují u HPV vakcín významnou účinnost proti HPV infekci a další HPV asociovaným onemocněním. HPV infekce a nemoci v důsledku HPV infekce jsou také časté u chlapců a mužů. Přibližně 5,2 % všech karcinomů je spojováno s HPV infekcí a výskyt HPV asociovaných nemocí je v ekonomicky rozvinutých státech srovnatelný u mužů i žen. Hlavním cílem očkovacích programů v mnoha zemích je snížení karcinomu

děložního hrdla použitím kvadrivalentní (Silgard), bivalentní (Cervarix) a nově také nonavalentní (Gardasil 9) HPV vakcíny. Incidence karcinomu děložního hrdla je v porovnání s vyspělými státy Evropy v ČR neúměrně vysoká, i když v několika posledních letech mírně klesá. V České republice je očkování proti HPV infekci dostupné 10 let, od roku 2012 je u dívek ve věku 13–14 let hrazeno ze zdravotního pojištění. Vzhledem k časové ose vývoje cervikální prekancerózy k invazivnímu karcinomu děložního hrdla a věkové distribuci karcinomu děložního hrdla se největší efekt projeví za 20 až 25 let. Ale již dnes je incidence cervikálního karcinomu v ČR pravděpodobně mírně ovlivněna zavedením HPV vakcinace. Zásadní vliv bude mít i snížení prevalence cervikálních prekanceróz u žen ve fertilním věku. „Vedlejším“ efektem vakcinace bude změna incidence dalších HPV asociovaných onemocnění, diskutuje se HPV vakcinace také u chlapců. Několik zemí doporučuje očkování obou pohlaví.

DIAGNOSTIKA, EPIDEMIOLOGICKÁ SITUACE A PREVENCE ROTAVIROVÝCH INFEKČÍ

P. Pazdiora

Ústav epidemiologie LF UK, Plzeň

Úvod: Rotaviry jsou nejčastějšími původcem průjmových onemocnění v celém světě, tedy i v ČR. Epidemiologická data by měla být východiskem pro propagaci očkování proti rotavirovým infekcím.

Metody: Význam rotavirových gastroenteritid byl analyzován retrospektivně z rutinních hlášení a z dat laboratoří v ČR za období 1993–2015, resp. 2002–2015. Data o vakcinaci proti rotavirovým infekcím byla získána od praktických lékařů pro děti a dorost a od farmaceutických společností.

Výsledky: Během sledovaného období bylo nahlášeno do Epidatu 66 837 rotavirových gastroenteritid. V letech 2011–2015 bylo z celkového počtu hospitalizováno 77,2–81,8 % nemocných, v epidemických onemocnění 2,4–8,0 % osob. Nejvyšší incidence je u dětí ve věku 12–17 měsíců (1610,0/100 000). Dlouhodobě je nejvyšší sezonní výskyt mezi únorem a dubnem. Na základě laboratorních dat za období 2011–2015 při využití metody Soriano-Gabarry lze odhadnout, že každoročně je v ČR průměrně s touto diagnózou hospitalizováno 3316 dětí do 5 let a dalších 26 528 je ošetřeno ambulantně s lehcím průběhem onemocnění. Během období 2002–2015 bylo hlášeno 29 úmrtí na

rotaviróvé infekce, z toho 7× u dětí do 3 let. Vzhledem k častější laboratorní diagnostice a lepšímu hlášení dochází v posledních letech ke zvyšování počtů evidovaných onemocnění. Tomuto trendu neodpovídá dosavadní zájem o očkování. S vakcinací se v ČR začalo v roce 2007, podle počtu distribuovaných očkovacích látek lze odhadnout, že bylo vakcinováno již více než 85 000 dětí; v roce 2015 bylo očkováno asi 16,6 % nově narozených dětí. V roce 2015 byla v Epidatu u nahlášených onemocnění rotaviróvou gastroenteritidou v anamnéze uvedena aplikace rotaviróvých vakcín u 98 dětí. U 89 pacientů bylo očkovací schéma dokončeno, gastrointestinální onemocnění si vyžádalo u 53 (59,6 %) z nich hospitalizaci.

Závěr: Dlouhodobé údaje jednoznačně dokumentují zdravotní důvody pro zahájení plošné vakcinace i v ČR.

ROTAVIROVÉ INFEKCE U DĚTÍ – NAŠE ZKUŠENOSTI, KAZUISTIKY, DOPORUČENÍ

H. Ambrožová

Klinika infekčních nemocí 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

Rotaviry stále zůstávají v České republice nejčastější a nejzávažnější příčinou dětských virových gastroenteritid a přes jisté výraznou podhlášenost vykazují trvale vzestupný trend. V roce 2015 bylo v České republice hlášeno 18 858 virových gastroenteritid, z toho bylo nejvíce rotavirů (9551) a norovirů 8025, kalicivirů 101, adenovirů 927 a astrovirů 41. Nejvyšší výskyt byl od března do května. Na oddělení dětských průmů Kliniky infekčních nemocí 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce jsme v roce 2015 hospitalizovali s průměm 775 dětí. Rotaviry byly vyšetřeny u všech dětí do 5 let a podle klinického průběhu onemocnění i u některých starších. Jednalo se o 519 dětí, pozitivních bylo 264, tj. 50,86 %. Maximum výskytu jsme pozorovali od února do května – ve všech těchto měsících převažovala rotaviróvá etiologie ve více než 60 %. Nejvíce rotaviróvých gastroenteritid bylo v dubnu, a to 76,19 % ze všech přijatých dětí. Nejvyšší výskyt byl ve věkové skupině 1–4 roky, následované kojenci, téměř všechny děti vyžadovaly infuzní terapii. Rotaviry jsou u dětí i nejčastější nozokomiální střevní infekcí; podle studií je incidence u dětí pod 2 roky v rotaviróvé sezoně až 8,1/100 hospitalizací. Z obou důvodů se jeví očkování proti rotavirům jako velice přínosné a lze je jen doporučit. V zemích

s plošným očkováním došlo k výraznému poklesu těžkých průběhů onemocnění, úmrtí, hospitalizací a došlo k vytvoření kolektivní imunity. Poslední studie znovu doporučily vhodnost očkování oběma vakcínami, potvrdily dobrou účinnost monovalentní i pentavalentní vakcíny, u které byla dobrá účinnost prokázána i po 8 letech.

ROTAVIROVÉ INFEKCE AKTUÁLNĚ

R. Kračmarová

Klinika infekčních nemocí LF UK a FN Hradec Králové

Rotaviróvé infekce jsou i nadále často diskutovaným tématem. Přes několik let trvající snahu o edukaci odborné i laické veřejnosti je využívání individuální vakcinace nadále nedostatečné a rotaviróvé gastroenteritidy patří mezi nejfrekventovanější infekty dětského věku. Uplynulý rok 2015 přesto přinesl některé nové zkušenosti. Epidat v tomto roce zaznamenal dvojnásobek hlášených virových gastroenteritid oproti roku předcházejícímu. Na našem pracovišti se absolutní počet pacientů s rotaviróvou infekcí téměř ztrojnásobil a podíl osob starších 18 let na tomto počtu vzrostl z 9,2 % v roce 2014 na 17,6 %. U dětí zůstává v popředí problematika neurologických komplikací, zejména s rotaviróvou gastroenteritidou asociovaných paroxysmálních projevů, kterou dokumentují vybrané kazuistiky.

OČKOVÁNÍ CHRONICKY NEMOCNÝCH

J. Smetana, R. Chlíbek, R. Šošovičková

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové

Obecně se očkování doporučuje zejména osobám se zvýšeným rizikem kontaktu s infekcí, možnosti onemocnění a s vyšším rizikem závažnějšího průběhu v případě onemocnění. Dále pak osobám, které by mohly v případě onemocnění šířit infekci na rizikové pacienty (např. zdravotníci), a v neposlední řadě rizikovým pacientům (chronicky nemocným), u nichž by v případě infekce hrozilo vyšší riziko zdravotního postižení. Jedná se například o osoby s chronickým kardiovaskulárním a respiračním onemocněním (chronická obstrukční choroba plicní, chronická bronchitida, asthma bronchiale), s imunosupresivními stavy různé etiologie, metabolickými nemocemi (diabetes mellitus), osoby před transplantacemi nebo po transplantacích atd.

Dopady infekčních onemocnění u osob se základním (chronickým) onemocněním můžeme vnímat ze dvou stran. Z pohledu vlastního infekčního onemocnění při chronickém základním onemocnění může současně infekční onemocnění vést k závažnějšímu průběhu infekce, častějšímu výskytu komplikací a následků, vyššímu riziku hospitalizace nebo úmrtí z důvodu infekčního onemocnění. Příkladem může být například chřipka a pneumokoková onemocnění u chronických kardiálních a respiračních onemocnění, virová hepatitida u chronických hepatálních onemocnění a meningokoková nebo pneumokoková infekce u splenektomovaných. Na druhou stranu infekce může u základního chronického onemocnění vést k jeho dekompenzaci, rozvoji komplikací, častějším hospitalizacím, zhoršené kvalitě života nemocného a eventuálně i vyššímu riziku úmrtí. Z tohoto pohledu tedy prevence infekčního onemocnění očkováním může vést jednak k zabránění výskytu závažných infekcí a jejich komplikací u rizikových osob a jednak ke snížení rizika dekompenzací chronických chorob a s tím spojených následků. Tento druhý význam očkování u predisponovaných rizikových pacientů bývá často opomíjen.

Práce byla podpořena Dlouhodobým záměrem rozvoje organizace 1011.

OČKOVANIE OSÔB S CHRONICKOU OBŠTRUKČNOU CHOROBOU PLŮC

Z. Krištúfková

Katedra epidemiológie, Fakulta verejného zdravotníctva, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava, Slovenská republika

Úvod. Očkovanie hrá významnú úlohu v prevencii infekčných exacerbácií chronickej obštrukčnej choroby pľúc (CHOCHP). Ich najčastejším spúšťacím mechanizmom sú komunitné respiračné infekcie vyvolané rôznymi baktériami a vírusmi. Z preventabilných očkování sú to *Str. pneumoniae*, vírusy chřipky a vzhľadom na súčasnú epidemiologickú situáciu aj *B. pertussis*.

Cieľ. Zdôvodniť potrebu očkovať pacientoch s CHOCHP.

Očkovanie proti chřipke. Účinnosť očkovania proti chřipke sa sledovala u pacientov s CHOCHP v šiestich randomizovaných kontrolných štúdiách, v ktorých sa dokázalo signifikantné zníženie exacerbácií u očkovaných v porovnaní s chorými na CHOCHP, ktorým sa podávalo placebo v priemere o 63 % (36–89 %). Pri analýze rizikových

faktorov a ich vplyvu na závažnosť priebehu pandemickej chrípky na Slovensku v roku 2009 bolo zistené, že CHOCHP bola tretím najčastejším rizikovým faktorom, ktorý u chorých na pandemickú chrípku vyvolával komplikácie vyžadujúce hospitalizáciu, resp. ochorenie končilo úmrtím.

Očkovanie proti invazívnym pneumokokovým nákazám. Z očkovania profitujú hlavne pacienti s pokročilým ochorením ($FEV_1 < 40\%$ RH) a starší pacienti nad 65 rokov. Očkovanie proti pneumokokovým infekciám viedlo v rozsiahlej kohortovej štúdií k 44% poklesu pneumokokovej bakteriémie, k 43% poklesu počtu hospitalizácií a k 29% poklesu úmrtnosti starších pacientov s chronickými pľúcnyimi chorobami. Očkovanie proti pneumokokom podporuje aj nárast rezistencie a multirezistencie *S. pneumoniae* na antibiotiká.

Súčasná očkovanie proti chrípke a pneumokokom. Pôvodne nevýznamný pokles počtu hospitalizácií po samostatnom očkovaní proti pneumokokom vakcínou Pneumo 23 sa zvýšil po súčasnom očkovaní proti chrípke na 52% zníženie rizika hospitalizácie pre pneumóniu so 70% znížením rizika úmrtia. Pri porovnaní skupiny očkovaných obidvomi vakcínami a skupiny vôbec neočkovaných sa riziko obidvoch ukazovateľov ešte zvýšilo. Kohortová štúdia u pacientov očkovaných proti chrípke aj proti pneumokokom vykázala výraznejší pokles počtu respiračných infekcií a hospitalizácií v porovnaní so skupinou, ktorá bola očkovaná iba proti chrípke.

Očkovanie proti pertussis. Po vniknutí bordetel do dýchacích ciest dochádza k ich adhézii na riasinkový epitel. Vzniká paralýza a deštrukcia riasinkového epitelu trachey a bronchov pôsobením tracheálneho cytotoxínu. Riasinkový epitel stráca schopnosť posúvať hlien a čistiť dýchacie cesty. Dochádza k bronchiálnej obštrukcii, záchvatom kašľa až zástave dýchania. U osôb s CHOCHP môže byť priebeh pertussis dramatický až ohrozujúci život. Príkladom je úmrtie 57-ročného muža s CHOCHP zo Slovenska v roku 2013.

Záver. Zaočkovanosť chronických pľúcnych pacientov na Slovensku nie je známa, odhaduje sa však, že je veľmi nízka. Výkon očkovania je na Slovensku v kompetencii praktických lekárov pre dospelých. Na jej potrebnosť a prospešnosť by mal praktického lekára v lekárskej správe však upozorniť každý špecialista a určite na prvom mieste pneumológ.

OČKOVANIE ALERGICKÝCH PACIENTOV

M. Jeseňák¹, I. Urbančíková², P. Bánovčin¹

¹Klinika detí a dorastu, Centrum na očkovanie rizikových detí a dorastu, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzitná nemocnica, Martin, Slovenská republika

²Klinika detí a dorastu, Centrum na očkovanie detí s komplikáciami a kontraindikáciami očkovania, LF UPJŠ, Detská fakultná nemocnica, Košice, Slovenská republika

Alergické choroby dnes postihujú čoraz viac ľudí a predstavujú špecifickú skupinu pacientov vo vzťahu k očkovaniu. Na základe viacerých štúdií bolo dokázané, že očkovanie vo všeobecnosti nezvyšuje riziko vzniku alergických chorôb a zároveň nepredstavuje rizikový faktor vo vzťahu k exacerbáciám základného alergického ochorenia. Očkovanie predstavuje zároveň aj významnú súčasť manažmentu pacientov s rôznymi formami alergických chorôb, a to najmä vzhľadom na prevenciu rôznych infekčných ochorení, ktoré môžu viesť k exacerbácii základného alergického ochorenia či zhoršeniu jeho priebehu.

Samostatnú skupinu pacientov vyžadujúcich niektoré očkovania nad rámec národného imunizačného programu predstavujú pacienti s bronchiálnou astmou. Pacienti s chronickými respiračnými ochoreniami majú zvýšené riziko rôznych respiračných infekcií v porovnaní s bežnou populáciou. Jedným z odporúčaných očkovaní pre túto skupinu pacientov je každoročné očkovanie proti sezónnej chrípke. Hoci samotná chrípka nie je významným spúšťačom exacerbácií astmy (významnejší podiel majú rinovírusy alebo RSV), štúdie ukázali, že astmatici majú významne zvýšené riziko závažných foriem a komplikovaného priebehu chrípky, neraz vyžadujúcich hospitalizáciu či umelú pľúcnu ventiláciu. Podobne pre astmatikov predstavuje zvýšené riziko aj pandemická chrípka A H1N1, ktorá môže byť aj významným spúšťačom exacerbácií astmy. V štúdiách bol zároveň dokázaný cost-benefit tohto preventívneho postupu. Astmatici majú aj zvýšené riziko pre vznik herpes zoster ako aj pertussis, čo podčiarkuje význam aj týchto očkovaní v tejto skupine pacientov. Výskyt atopického ekzému je v detskom veku častejší v porovnaní s dospelými. Varicella je častým infekčným ochorením v detstve, ktoré môže byť komplikované tak lokálnymi ako aj systémovými

prejavmi sekundárnej bakteriálnej infekcie. Práve vzhľadom na rizikový priebeh varicelly a jej možné komplikácie u detí s rôznymi formami atopického ekzému je očkovanie proti varicelle obzvlášť vhodné pre túto skupinu pacientov. Štúdie ukázali účinnosť, dostatočnú imunogenitu ako aj bezpečnosť očkovania proti varicelle u detí s ekzémom. Vzhľadom na fakt, že priebeh varicelly býva závažnejší a komplikovanejší u detí s ekzémom, práve táto skupina môže obzvlášť získať úžitok z tohto očkovania. V niektorých štúdiách bol pozorovaný protektívny účinok skorej aplikácie vakcín pred rozvojom ťažších foriem ekzému v neskoršom veku.

Na druhej strane rôzne formy alergií nepredstavujú zásadné obmedzenia pre očkovanie jednotlivými vakcínami. Väčšina pacientov alergických na vaječné proteíny môže byť očkovaná vakcínami aj s obsahom vaječných proteínov, pričom opatrnosť je potrebná len u pacientov s anafylaktickými reakciami po vaječných proteínoch alebo po predchádzajúcej dávke danej vakcíny.

OČKOVÁNÍ A IMUNOSUPRESIVNÍ LÉČBA

P. Kosina, Š. Rumlarová

Centrum očkování a cestovní medicíny, Klinika infekčních nemocí LF UK a FN Hradec Králové

V súčasnej dobe tvorí problematika vakcinácie pacientů s medikamentózně ovlivněnou imunitní odpovědí nedílnou součástí lékařské péče a vyžaduje důslednou mezioborovou spolupráci k nastavení optimálního rozsahu očkování.

Mezi nejčastější omezení spojená s podáním očkovacích látek u medikamentózně navozené imunosuprese patří:

- nedostatečná imunitní odpověď při podávané léčbě
- riziko diseminace živých oslabených virů a bakterií
- dekompenzace (nejčastěji) autoimunitního onemocnění na podkladě další aktivity imunitního systému podanou očkovací látkou.

Pacienti s kortikosteroidní terapií. Podání živých oslabených vakcín je kontraindikované při léčbě vysokými dávkami kortikoidů. Neživé očkovací látky mohou být podány, ale s vědomím možné redukce účinku.

Za vysoké dávky kortikoidů se pro tyto účely považuje dávka prednisonu > 2 mg/kg/den u malých dětí, resp. > 20 mg/den u starších dětí a dospelých. Pokud je tato dávka podávána déle než 14 dní, je nutné očkování živými vakcínami odložit minimálně 1 měsíc

po skončení kortikoterapie. Lokální, inhalační nebo intraartikulární aplikace kortikoidů není žádnou kontraindikací.

Při léčbě tzv. **chorobu modifikujícími léky** (sulfasalazin, hydroxychlorochin...) lze bez omezení podávat všechny neživé, ale i živé vakcíny (MMR, varicella, žlutá zimnice, herpes zoster).

Další imunosupresivní léky:

„klasická“ imunosupresiva: alkylační látky (např. cyklofosamid), antimetabolyty (např. azathioprin, 6-merkaptopurin), protinádorová chemoterapie

- imunosupresiva podávaná po transplantaci (cyklosporin, takrolimus, sirolimus, mykofenolát mofetil, mitoxantron)

- blokátory TNF (etanercept, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, infliximab)

- další biologické léky (rituximab, abatacept, tocilizumab, ustekinumab, eculizumab, anakinra, leflunomid, interferony).

Očkování neživými vakcínami v průběhu léčby imunosupresivními preparáty nepředstavuje riziko. Účinek podané vakcíny může být v závislosti na míře imunosuprese snížený. Výjimku představuje léčba rituximabem, který působí deplecí B-lymfocytů, a tím velmi výrazně snižuje tvorbu protilátek po očkování. Po skončení léčby rituximabem přetrvává snížená odpověď na vakcinaci ještě dalších 6 měsíců.

U některých modalit biologické léčby je zvýšené riziko nákazy meningokokovými infekcemi a před zahájením léčby (eculizumab) je doporučeno odpovídajícím způsobem pacienta přeočkovat konjugovanými vakcínami (ne polysacharidovými).

Obecně platí, že odpověď na očkování je v průběhu imunosupresivní léčby snižena, proto je vhodné (pokud lze) podat indikované neživé vakcíny alespoň 2 týdny před zahájením léčby. Podání živých vakcín je bezpečné nejpозději 4 týdny před zahájením imunosupresivní léčby.

Odpovědnost za dostatečnou informovanost o možnostech očkování je v rukou Vakcinologické společnosti ČLS JEP, praktického lékaře, ale i odborného lékaře (revmatologa, onkologa...) pečujícího o daného pacienta.

ČASNÉ A POZDNÍ KOŽNÍ PROJEVY PO VAKCINACI A MOŽNOSTI JEJICH ŘEŠENÍ

V. Horáková

Ústav imunologie FN Motol, Praha

Nejčastějšími kožními projevy po očkování jsou **lokální reakce charakteru**

erytému a indurace v místě vpichu vakcíny. Většina těchto reakcí je nespecifickou aktivací zánětlivé reakce složkami vakcíny, jako jsou aluminiové soli nebo mikrobiální komponenty. Nejedná se o projevy alergie a nejsou kontraindikací podání dalších dávek vakcín. U pacientů hyperimunizovaných na difterický nebo tetanický anatoxin se můžeme setkat s lokální imunokomplexovou **Arthusovou reakcí**. U těchto pacientů je žádoucí vyšetření titru postvakcinačních protilátek a podle hladin protilátek oddálení boosteru vakcíny.

V **případě alergických reakcí** na vakcínu je vzhledem k odlišnému diagnostickému přístupu, rozdílné závažnosti a prognóze následné reakce vhodné rozdělení na **časné a pozdní alergické** reakce. Klinicky závažnější časné reakce se rozvíjejí během několika minut až čtyř hodin od aplikace, jsou většinou generalizované a v převážné většině jsou projevem **IgE protilátkami mediované přecitlivělosti**. Klinickým projevem je nejčastěji **urtikarie s pruritem a angioedém**. Podezření na časnou reakci vyžaduje vždy **alergologické vyšetření** s vyšetřením **specifických IgE** protilátek proti složkám vakcíny a provedení **kožních testů** (prick testů a i. d. testů) se složkami vakcíny a vakcínou. Kožní testy a vyšetření specifických IgE protilátek proti složkám vakcíny mají dobrou **diagnostickou a prediktivní hodnotu** u anafylaxe a časné urtikarie a angioedému. V případě pozitivních kožních testů a nutnosti aplikace další dávky vakcíny je možno provést fracionované podání vakcíny – **desenzitizaci**. Kromě kožních testů a vyšetření specifických IgE protilátek proti složkám vakcíny je možno u pacienta vyšetřit **test aktivity bazofilů** se složkami vakcíny nebo vakcínou.

Oddálené, buněčně zprostředkované alergické reakce po očkování jsou převážně lokální a klinicky méně závažné. Rozvíjejí se **hodiny až dny** po aplikaci vakcíny. V praxi se můžeme setkat i s generalizovanými kožními projevy: makulopapulózními exantémy, akutní generalizovanou exantémovou pustulózou, ale i s urtikarií a angioedémem. Vzácně se vyskytují závažné reakce typu erythema exsudativum multiforme a jeho klinicky závažnější formy Stevensonův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza. Alergenem u oddálené přecitlivělosti jsou většinou **antimikrobiální látky** nebo **aluminiové soli**. K diagnostice oddálené přecitlivělosti jsou vhodné **epikutánní testy se**

složkami vakcíny. Pozitivní test potvrzuje diagnózu, negativní test diagnózu oddálené přecitlivělosti nevylučuje. Epikutánní testy nepredikují budoucí riziko reakce, rozhodnutí o revakcinaci závisí na povaze reakce. S výjimkou závažnějších reakcí oddálená přecitlivělost většinou není kontraindikací další aplikace vakcíny. V případě vyšetření oddálené přecitlivělosti je možno vyšetřit **test blastické transformace lymfocytů** se složkami vakcín nebo vakcínou. Součástí přednášky jsou **kazuistiky pacientů** s uvedením vyšetřovacího algoritmu a rozhodnutí o dalším postupu v očkování.

KOMBINACE VAKCÍN A ICH ZAMENITELNOST

I. Urbančíková¹, D. Hudáčková¹, M. Jeseňák²

¹Centrum na očkovanie detí s kontraindikáciami očkovania a reakciami po očkovaní, Detská fakultná nemocnica, Košice, Slovenská republika

²Klinika detí a dorastu, JF UK a UN Martin, Slovenská republika

Úvod. V klinickej praxi sa môžu vyskytnúť rôzne situácie, kedy je potrebné riešiť podávanie vakcín v inom veku, ako je určené v očkovacom kalendári. Najčastejšie k tomu dochádza kvôli odkladu očkovania z dôvodu dočasných kontraindikácií podania konkrétnych vakcín alebo z distribučných dôvodov, kedy nie je dlhodobo dostupná niektorá vakcína. Individuálny prístup k očkovaniu vyžadujú aj deti prichádzajúce zo zahraničia, ktoré začali očkovanie v inej krajine a je u nich potrebné kompletizovať očkovací program.

Vlastný text. Všeobecným pravidlom je používať registrované a dostupné vakcíny, výnimky sú veľmi zriedkavé a v odôvodnených prípadoch sa riešia schvaľovacím procesom. Optimálne sa má základná schéma očkovania realizovať rovnakými typmi vakcín z dôvodu zachovania ich imunogenity, ale aj samotnej účinnosti očkovania. V prípade rovnakých typov antigénov, vrátane ich rovnakého množstva vo vakcíne, je možné niektoré vakcíny zameniť alebo kombinovať. Ide napríklad o očkovacie látky proti hepatitíde A, klieštovej meningoencefalitíde alebo kombinované vakcíny proti morbilám, mumpsu, rubeole a varicelle. Kombinácie vakcín sa často používajú napríklad aj pri očkovaní proti tetanu. Pri realizácii individuálnych očkovacích plánov je potrebné brať do úvahy predovšetkým zloženie vakcín určených pre určitý vek

a odporúčané minimálne odstupy medzi jednotlivými dávkami vakcín. V niektorých prípadoch je potrebné určiť aj minimálny počet dávok pre základnú schému kvôli veku očkovanej osoby eventuálne aj potrebu preočkovania.

Záver. V klinickej praxi by sa mohli uplatňovať oficiálne národné odporúčania pre očkovanie v individuálnych špeciálnych prípadoch, aby nedochádzalo k zbytočnému prerušeniu alebo nedokončeniu očkovania.

ZELENÁ PRO ŽLTOU ZIMNICI? NOVINKY VE VAKCINACI IMUNOSUPRIMOVANÝCH OSOB

L. Žoncová¹, E. Jílková²

¹Ústav imunologie a mikrobiologie, VFN v Praze

²Oddělení očkování a cestovní medicíny – pracoviště Ústí nad Labem, Zdravotní ústav se sídlem v Ústí nad Labem

Ďíky pokroku v léčbě autoimunitních onemocnění může velká část takto postižených vést plnohodnotný aktivní život bez výraznějších omezení. To se projevuje i nárůstem cestovatelů s anamnézou autoimunitního onemocnění s imunosupresivní terapií, kteří se nevyhýbají ani nejrizikovějším destinacím s možným výskytem žluté zimnice. Očkování živou atenuovanou vakcínou proti žluté zimnici (STAMARIL) je u této skupiny kontraindikováno vzhledem k riziku rozvoje vzácné viscerotropní nemoci asociované s očkováním proti žluté zimnici (YEL-AVD), která má smrtnost až 65 %. V posledních letech se však začala v zahraniční odborné literatuře objevovat sdělení o úspěšné vakcinaci osob s těžkou imunosupresí. V našem sdělení přinášíme přehled dostupné literatury na dané téma a hodnotíme současné možnosti laboratorní objektivizace míry imunosuprese. Zároveň na dvou kazuistikách cestovatelů s Crohnovou nemocí s různým stupněm imunosuprese demonstrujeme problémy při jejím hodnocení ve vztahu k aplikaci živé atenuované vakcíny proti žluté zimnici.

PORANĚNÍ U NEOČKOVANÝCH DĚTÍ – NOVÁ „NOČNÍ MŮRA“ OŠETŘUJÍCÍCH LÉKAŘŮ?

P. Kosina, V. Pellantová, Š. Rumlarová

Centrum očkování a cestovní medicíny, Klinika infekčních nemocí LF UK a FN Hradec Králové

Součástí medicínské péče při nejrůznějších typech poranění je kromě chirurgického

ošetření také řešení problematiky tetanu. Po mnoho let je problematika indikace podání aktivní, pasivní, resp. kombinované profylaxe řešena formou zákonných norem, které definují jednotlivé postupy nebo odkazují na SPC jednotlivých preparátů (TAT, TIg). Výsledkem je vysoká proočkovanosť (a v některých případech až „preočkovanosť“) dospělé populace s téměř nulovým výskytem onemocnění. Současně s tím – při téměř 100% proočkovanosťi v dětské populaci – se lékaři ošetřující dětské pacienty s touto problematikou prakticky nezabývali – nebylo třeba.

V posledních letech – při nárůstu neočkovaných dětí nebo dětí s pozdějším zahájením očkování – se opakují situace, kdy pediater, chirurg, neurochirurg kojence, batolata nebo předškolní děti s žádným nebo neúplným očkováním proti tetanu akutně ošetřuje. Neúplná schémata, odmítání vakcinace rodiči i po poranění nebo podávání tetanických monovakcín v akutních ambulancích komplikují vzniklou situaci a kladou na ošetřující lékaře nové nároky. Situace je nepřehledná i legislativně nejen ve smyslu odmítnutí vakcinace, ale také v úhradě kombinovaných vakcín jako součásti profylaxe tetanu v rámci akutní péče. V současné době je nezbytné při poranění dítěte dokumentovat stav očkování proti tetanu a zvolit optimální řešení tak, aby bylo možno pokračovat v co nejpříjemnějším očkovacím schématu a současně byla zajištěna dostatečná ochrana proti tetanu. Nestandardní situaci dokreslily prezentované kazuistiky.

FLAVIVIROVÉ INFEKCE

V. Marešová

Klinika infekčních nemocí 2. LF UK a Katedra infekčních nemocí IPVZ, Nemocnice na Bulovce, Praha

Úvod. Uvedené infekce lze zařadit mezi zoonózy, které se přenášejí na člověka pomocí vektorů: klíšťaty a komáry. Přenos z člověka na člověka je výjimečný. Hostiteli agens mohou být hlodavci, skot, ovce, ptáci, koně, primáti, opice, ondatra pížmová, člověk a samotné klíště. Flavivirové infekce společně s alfaviry z čeledi *Togaviridae* jsou v literatuře označovány také jako arboviróvé infekce (arthropod-borne).

Přehled. Klinicky důležité flaviviry lze rozdělit do 6 skupin. Jejich výskyt je celosvětový, obvykle se známou regionální lokalizací, která se kvůli cestování rozšiřuje

ze světadílů na světadíl. Nejzávažnější onemocnění je vyvoláno virem žluté zimnice, podle něhož je celá skupina nazvána. Onemocnění žlutou zimnicí se vyskytuje v Africe, Jižní a Střední Americe. Mortalita se udává mezi 20–50 %. Při návštěvě těchto oblastí je vyžadována vakcinace. Dalšími nemocemi je dengue, japonská encefalitida, západonilská encefalitida, St. Louis encefalitida. Vektory těchto nákaz jsou komáři.

Klíšťová encefalitida se dělí na 2 podtypy: středoevropský (CETBE) a virus ruské jaroletní encefalidity (RSSE), který má vyšší patogenicitu. Do této skupiny patří Powassan encefalitida v Severní Americe, hostitelem jsou malí savci. Klíšťový zánět mozku je preventabilní nemoc, k dispozici jsou dvě vakcíny. S věkem závažnost onemocnění narůstá. Proočkovanosť je ale v ČR nízká, na rozdíl od sousedního Rakouska.

Alfaviry patří mezi arboviróvé infekce, většina známých onemocnění má subklinické projevy nebo mírné systémové, chřipkovité, ale mohou se projevit také jako encefalidity (Sindbis, Semliki Forest, venezuelská koňská encefalitida a východní a západní koňská encefalitida). V ČR v posledních letech je importovanou arboviróvou infekcí z této skupiny Chikungunya s projevy horečka, artralgie, artritidy, vyrážka. Vyskytuje se v tropech a subtropích Afriky a Asie.

Závěr. Nejdůležitější prevencí je ochrana před poštípáním komáry a přisátí klíštěte oblečením, repelenty a důkladná prohlídka při návratu domů. V oblastech vysokého výskytu klíšťat, což je v současné době i ČR, je vhodná vakcinace proti klíšťové encefalitidě, při zahraničních cestách se zajímat o další možnosti očkování. Při cestách do oblastí se žlutou zimnicí je očkování povinné a je vyžadován certifikát.

ČEHO SE OBÁVAT VÍCE: KLÍŠŤOVÁ MENINGOENCEFALITIDA VERSUS LYMESKÁ BORRELIÓZA

D. Smíšková

Klinika infekčních nemocí 2. LF UK, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Úvod a cíl projektu. Klíšťová meningoencefalitida a lymeská borrelióza jsou nejčastější klíšťaty přenášená onemocnění v České republice. Obě infekce mohou atakovat nervový systém a u pacientů způsobovat řadu neurologických deficitů. K relativně častým a v řadě případů závažným neurologickým komplikacím patří parézy. Na Klinice infekčních, parazitárních

a tropických nemocí Nemocnice Na Bulovce byly v průběhu 4 let hodnoceny a srovnávány paretické komplikace u neuroborreliózy (NB) a u klíšťové meningoencefalitidy (MEK).

Metody. U pacientů s výše uvedenými neuroinfekcemi (117 pacientů s NB a 267 pacientů s MEK) byly analyzovány všechny paretické komplikace, byla hodnocena jejich četnost, závažnost a doba trvání.

Výsledky. Paretické komplikace byly signifikantně častější u pacientů s NB. Byly zaznamenány u 78 (66,7 %) pacientů (73 % dětí a 64 % dospělých). MEK byla komplikována parézou u 23 (8,6 %) případů, nebylo mezi nimi žádné dítě. Neurologický deficit trval déle než 12 měsíců u 43 % pacientů s parézou při MEK, ale pouze u 5,4 % pacientů s parézou komplikující neuroborreliózu.

Závěr. Paretické komplikace s dlouhodobými až trvalými následky jsou jednoznačně častější u pacientů s klíšťovou meningoencefalitidou. Správně diagnostikovaní a léčení pacienti s neuroborreliózou mají málo neurologických následků. Naproti tomu při klíšťové meningoencefalitidě symptomatická léčba nedokáže ovlivnit nepříznivý průběh onemocnění a těžké paretické komplikace byly zaznamenány i u mladých pacientů. V závěru sdělení bude prezentována kazuistika mladé pacientky se vzácnou, ale velmi závažnou komplikací MEK.

NEUROLOGICKÉ ZHODNOCENÍ PACIENTA S ASEPTICKOU NEUROINFEKČÍ A JEJICH DALŠÍ SLEDOVÁNÍ

D. Pícha

Klinika infekčních nemocí 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

Cíl. Neurologické a klinické zhodnocení pacienta s aseptickou neuroinfekcí.

Metody. Aseptické neuroinfekce tvoří relativně heterogenní skupinu neuroinfekcí. Po stránce etiologické jsou vyvolány nejčastěji virovými agens, řadu z nich ovšem vyvolávají bakterie, plísňe, houby a další patogeny, příčinou postižení může být i podání léků. Klinický obraz aseptických neuroinfekcí je poměrně uniformní, nejčastěji má podobu meningitidy, respektive meningoencefalitidy. Pokud je postižen mozkový parenchym, mluvíme o encefalitidě, která je obvykle difúzní, některé patogeny mívají specifický klinický obraz (např. fokální postižení u herpetické

CNS infekce). Průběh většiny virových meningoencefalitid je příznivý, onemocnění odeznívá bez následků. Pokud je přítomno reziduální neurologické postižení, může mít disperzní charakter s kognitivní poruchou, případně postižením některých konkrétních systémů (motorického, vestibulárního, mozečkového...). Rehabilitace odpovídá lézi a maximální efekt má v období 6–12 měsíců po onemocnění, při těžším postižení je delší. Obvyklá doba sledování je 1–2 roky. Konkrétní typy onemocnění, nervové léze a jejich léčba jsou diskutovány v přednášce.

FLAVIVIROVÉ NÁKAZY PREVENTABILNÍ OČKOVÁNÍM U CESTOVATELŮ

M. Trojánek

*Klinika infekčních nemocí 2. LF UK, Praha
Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha*

Flaviviry představují rozsáhlou čeleď malých obalených RNA virů, do které je řazeno více než 70 zástupců, přičemž někteří z nich mají značný klinický a epidemiologický význam. Flaviviry se dělí na skupinu virů přenášených komáry či klíšťaty a na viry bez známého vektorového organismu. Mezi celosvětově nejvýznamnější zástupce přenášené členovci patří virus žluté zimnice, od kterého je odvozen i název čeledi a rodu (z lat. flavus – žlutý), viry dengue, Zika, západonilské horečky, japonské encefalitidy či klíšťové meningoencefalitidy. Žlutá zimnice představuje závažně probíhající arbovirózu přenášenou komáry. Ročně je hlášeno přibližně 200 tis. případů onemocnění a 30 tis. úmrtí. Infekce se vyskytuje zejména v subsaharské Africe (90 %) a méně často i v Jižní Americe (10 %). Živá atenuovaná vakcína dostupná v ČR obsahuje kmen 17D-204 získaný pomnožením na kuřecích embryích. Očkování proti této infekci je povinně vyžadováno či doporučeno cestovatelům do vybraných tropických zemí subsaharské Afriky a Latinské Ameriky. Certifikát o provedení očkování je platný od 10. dne po aplikaci po celou dobu života jedince. Mezi velmi vzácné, avšak závažně probíhající nežádoucí reakce patří rozvoj neurologického (YEL-AND) či systémového onemocnění spojeného s očkováním proti žluté zimnici (YEL-AVD), proto by vakcinace zejména u starších osob a nemocných s komorbidity měla být indikována uvážlivě.

Japonská encefalitida představuje vzácné onemocnění, jehož výskyt je

hlášen především ze zemí jihovýchodní, jižní a východní Asie. Celosvětový počet případů je odhadován kolem 68 tis., avšak vzhledem k častému asymptomatickému průběhu (1 : 25–1 : 300) může být tento údaj podhodnocen. Nákaze ročně podlehnou asi 20 tis. osob a u 20 až 50 % nakažených dochází k trvalému neurologickému postižení. Riziko nákazy pro cestovatele je velmi nízké (1 : 400 tis.–7,1 mil.). V současné době je k dispozici účinná vakcína obsahující inaktivovaný kmen viru SA-14-14-2 získaný kultivací na Vero buňkách. U dospělých se vakcína aplikuje ve dvoudávkovém schématu (dny 0 a 28) s podáním posilovací dávky za 12 až 24 měsíců. Nově bylo pro osoby ve věku 18 až 65 let schváleno i zrychlené schéma (dny 0 a 7).

Horečka dengue se vyskytuje především v jihovýchodní či jižní Asii a Latinské Americe. Ročně horečkou dengue onemocní asi 390 mil. osob. V prosinci 2015 byla v Mexiku registrována první živá atenuovaná chimerická tetravalentní vakcína (CYD-TDV), která se nyní užívá již v 5 zemích a je určena pro osoby ve věku 9 až 45 let žijící v endemických oblastech. V blízké době však nelze očekávat registraci vakcíny pro cestovatele z neendemických oblastí.

OČKOVÁNÍ PROTI KLÍŠŤOVÉ MENINGOENCEFALITIDĚ V ČR, INDIKACE A KONTRAINDIKACE, VEDLEJŠÍ ÚČINKY

Š. Rumlarová

Klinika infekčních nemocí, LF UK a FN Hradec Králové

Očkování představuje nejúčinnější způsob ochrany proti klíšťové meningoencefalitidě. V zemích s vysokou incidencí klíšťové meningoencefalitidy, mezi něž Česká republika patří, je vakcinace doporučena pro všechny věkové skupiny včetně dětí. Závažnější průběh onemocnění hrozí zejména osobám starším 50–60 let, proto by očkování mělo být cíleno především na ně. Obě vakcíny dostupné v ČR jsou použitelné pro dospělé a děti od 1 roku věku, očkování není hrazeno z veřejného zdravotního pojištění. V praxi často řešíme situaci, kdy nebylo dodrženo doporučené vakcinační schéma (opomenutí dávky apod.). Ve většině případů lze pokračovat podáním další dávky vakcíny bez nutnosti znovu zahajovat celé schéma, nicméně je nutno každou situaci posuzovat individuálně. Opatrnost je nutná zejména u starších jedinců, kterým

při překročení intervalů mezi jednotlivými dávkami může hrozit i průlomová infekce. Také u imunosuprimovaných pacientů je nezbytné přísné dodržování očkovacího schématu podle SPC; u některých imunosuprimovaných nemocných bude přesto ochrana po provedeném očkování nižší. Nežádoucí účinky po vakcinaci jsou většinou mírné (bolest v místě aplikace, zarudnutí, horečka, bolesti hlavy), vzácně se můžeme setkat i s méně obvyklými reakcemi, které nejsou uvedeny v SPC.

ÚČINNOST A BEZPEČNOST HEXAVALENTNÍ DTaP-IPV-HB-HIB VAKCÍNY (HEXACIMA) A VAKCÍNY INFANRIX HEXA SOUČASNĚ PODÁVANÉ S VAKCÍNAMI PREVENAR 13 A ROTATEQ EVROPSKÝM DĚTEM V 2., 3. A 4. MĚSÍCI VĚKU

R. Prymula¹, D. Kieninger², E. Feroldi³, X. DaCosta⁴, S. B'Chir³, E. Jordanov⁴

¹ FN a LF UK Hradec Králové; ²Der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Germany; ³Sanofi Pasteur, Lyon, France; ⁴Sanofi Pasteur, Swiftwater, Pennsylvania

Společnost Sanofi Pasteur vyvinula plně tekutou hexavalentní vakcínu Hexacima, určenou k základnímu očkování a přeočkování kojenců a batolat od 6. týdne věku. Vakcína poskytuje ochranu proti difterii, tetanu, pertussi, hepatitidě B, poliomyelitidě a invazivním onemocněním způsobeným bakterií *H. influenzae* typu b. Vakcína Hexacima byla v České republice na základě doporučení Evropské lékové agentury (EMA) zaregistrována v dubnu 2013.

Primárním cílem studie bylo prokázat non-inferioritu vakcíny DTaP-IPV-HB-Hib (Hexacima) ve srovnání s vakcínou DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) při jejich současném použití s vakcínou PCV13 (Prevenar 13). Dalšími cíli studie bylo zhodnotit imunitní odpověď na očkování jednotlivými hexavalentními vakcínami spolu s vakcínou PCV13 (Prevenar 13) a orální rotavirovou vakcínou (RotaTeq) a charakterizovat bezpečnostní profil vakcín v každé ze sledovaných skupin.

Vakcína Hexacima podaná v 3dávkovém očkovacím schématu v 2., 3. a 4. měsíci věku navodila silnou imunitní odpověď, která byla non-inferiorní ve srovnání s vakcínou Infanrix hexa. Současné podání s vakcínami Prevenar 13 a RotaTeq neovlivnilo imunitní odpověď na vakcínu Hexacima a bylo dobře tolerováno.

SOLEČNÉ PODÁNÍ HEXAVALENTNÍ A MENINGOKOKOVÉ VAKCÍNY U BATOLAT

E. Svobodová
OSPDL ČLS JEP

Společné podávání vakcín zjednodušuje očkování. DTaP-IPV-HB-Hib (Hexacima) je plně tekutá kombinovaná vakcína proti šesti nemocem. Otevřená randomizovaná multicentrická studie fáze III (Finsko) hodnotila imunitní odpověď na všechny antigeny obsažené v hexavalentní vakcíně při jejím podání spolu s meningokokovou vakcínou (MenACWY). Studie se zúčastnilo 312 dětí, které ve věku 12 měsíců byly randomizovány do tří skupin, kdy byla očkována hexavalentní nebo meningokoková vakcína nebo obě vakcíny současně.

Současné podání hexavalentní vakcíny s vakcínou MenACWY nemělo na imunitní odezvu žádné z obou vakcín vliv. Předchozí podání konjugované meningokokové vakcíny sérotypu C kojencům nenarušilo možnost podání vakcíny MenACWY v pozdějším věku jako booster. Byla pozorována odpovídající úroveň protilátek jak ve věku 12 měsíců, tak robustní antigenní odpověď po booster dávce. Všechny vakcíny byly dobře snášeny. Bezpečnostní profil hexavakcíny (Hexacima) byl konzistentní s dlouhodobě dosahovaným profilem vakcín.

CHŘÍPKA ZA ŽELEZNOU OPONOU

J. Kynčl

Oddělení epidemiologie infekčních nemocí, SZÚ, Praha

Chřipka je jediná virová infekce způsobující každoroční epidemie. Onemocnění je provázeno komplikacemi, především u starších pacientů a malých dětí, včetně řady úmrtí. Očkování proti chřipce snižuje potřebu hospitalizace pro pneumonii a chřipku a riziko úmrtí. Očkování proti chřipce by svým pacientům měli doporučovat nejen praktičtí lékaři, ale také odborní lékaři – specialisté. Je několik zásadních oblastí vedoucích ke zvýšení proočkování proti chřipce, přičemž klíčovou roli hraje očkování zdravotnických pracovníků. V EU je v naprosté většině zemí doporučené očkování všech zdravotnických pracovníků, příp. zdravotníků v přímém kontaktu s pacienty nebo se specifickými skupinami pacientů. Přednáška se zabývá důvody, proč tomu tak je, a srovnáním proočkování pacientů ve světě a v ČR.

ZDRAVOTNÍ RIZIKA PŘI CESTOVÁNÍ DĚTÍ

R. Maďar

Centrum očkování a cestovní medicíny Avenier, Ostrava

Fórum infekční, tropické a cestovní medicíny

Cestování dětí všech věkových kategorií do exotických oblastí má narůstající trend. Přes neopominutelná zdravotní rizika tento fenomén cíleně podporují zástupci cestovního ruchu i transportních společností vytvářením speciálních pobídek. Letenka zdarma pro dítě do 2 let věku, speciální dětské postýlky na palubě letadla nebo možnost zapůjčení kočárku zdarma na letišti patří do skupiny motivačních faktorů. Na druhou stranu nejmenší děti nemají dostatečně výkonný imunitní systém, nejsou očkovány proti potřebnému spektru vakcínací preventabilních nemocí a nepříznivý účinek na jejich zdraví mohou mít i další faktory, jako např. střídání horkého vlhkého a studeného suchého vzduchu z klimatizace, změny tlaků v letadle, časový posun, odlišné složení stravy v místě pobytu, přítomnost desítek nosičů variabilního spektra patogenů v uzavřeném prostoru prostředků hromadné dopravy nebo v jiných místech s vyšší koncentrací osob apod. Rizikem nejsou jen fekálně-orální infekce, jak se domnívá velká část rodičů. K hlavním rozhodovacím faktorům pro absolvování cesty s dítětem patří vyspělost akutní pediatrické péče v zemi pobytu, zdravotní stav a v neposlední řadě také povaha samotného dítěte. Rodiče by měli včas předem konzultovat každou konkrétní cestu se svým pediatrem, ideálně společně se specialistou na cestovní medicínu, a za všech okolností respektovat jejich rady a doporučení.

EPIDEMIOLOGICKÉ CHARAKTERISTIKY IMPORTOVANÝCH TROPICKÝCH NÁKAZ A JEJICH PŘÍNOS K DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTICE

J. Beran

Pracoviště tropické a cestovní medicíny, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví

Epidemiologická data z různých evropských zdravotnických zařízení se zaměřením na importované nákazy jsou důležitým pomocníkem klinického lékaře v diferenciální diagnostice zdravotních obtíží pacientů po návratu ze zahraničí. Až 40 % zdravotních komplikací vzniklých jako důsledek pobytu

v zahraničí totiž tvoří infekce. Mezi tropické infekce, které se po návratu z určitého regionu projevují horečkou, patří malárie, rickettsiové infekce, horečka dengue, akutní schistosomóza, břišní tyfus a další. Horečka jako základní příznak tropické infekce se může objevovat po návratu z tropů až do doby jednoho roku. Je známo, že horečka, která se objevuje od druhého měsíce, bývá nejčastěji projevem tzv. třídenní malárie, kterou způsobuje *P. vivax* nebo *P. ovale*, a méně tropickou malárií (*P. falciparum*). Významným důvodem horečky za 2–3 měsíce po návratu ze subsaharské Afriky je také akutní schistosomóza. Kromě typických tropických chorob se mohou objevovat u cestovatelů po návratu ze zahraničí tzv. kosmopolitní infekce, tj. infekce, které mají celosvětovou distribuci. Mezi takové patří onemocnění respiračního traktu, bakteriální enteritidy, infekce močového a pohlavního ústrojí a infekce kůže a měkkých tkání.

Informace o navštíveném regionu hraje podstatnou roli v uvažování o příčinách horečky. Je jisté, že po návratu ze subsaharské oblasti, kde se dnes nejčastěji navštěvuje Keňa a Tanzanie, by se mělo myslet především na malárii, rickettsiové infekce a akutní schistosomózu. Třídenní malárie je doménou Latinské Ameriky, jihovýchodní Asie a Tichomoří společně s horečkou dengue. Břišní tyfus je dnes hlášen a importován hlavně z jižních částí střední Asie, a to především z Indie, Pákistánu, Afghánistánu, ale také z Turecka. Z kosmopolitních infekcí jsou příčinou horečky nejčastěji respirační nákazy, a sice zejména při návštěvě zemí Latinské Ameriky, zatímco cestovatelský bakteriální průjem či onemocnění kůže a měkkých tkání je příčinou horečky, hlavně pokud cestovatel pobýval v severních částech Afriky. Pro sever Afriky a Střední východ jsou daleko častěji importovány kosmopolitní infekce v porovnání s tropickými infekcemi (41,7 % vs. 5,8 %).

PRAKTICKÉ ASPEKTY ODBĚRU A VYŠETŘENÍ BIOLOGICKÉHO MATERIÁLU PO NÁVRATU Z TROPICKÝCH OBLASTÍ

Z. Čermáková, B. Voxová

*Ústav klinické mikrobiologie FN a LF UK
Hradec Králové*

Po návratu z tropů a subtropů se lze u pacientů setkat s parazitárními a dalšími importovanými nákazami. S ohledem na specifickou laboratorní vyšetření

u parazitárních nákaz a často relativně dlouhé inkubační doby u těchto infekcí, je nutné si dobře osvojit metodiku odběru a transportu vzorků a rovněž poněkud „důkladnější“ odběr cestovatelské anamnézy.

- Odběr a transport vzorků stolice od pacienta, anamnéza, zohlednění prepatentní periody u nematod při opakovaném odběru vzorku stolice, správná technika odběru vzorku podle Grahama. Senzitivita a možnosti vyšetření.

- Odběr a transport vzorků při vyšetření na malárii, popř. další krevní parazity – technika odběru krve a příprava tlusté kapky a tenkého roztěru. Uchovávání odebraných vzorků a jejich správný transport do laboratoře. Význam stanovení parazitemie.

- Vyšetření na infekce arbovirů a rickettsiemi – provádějící pracoviště, kontakty, biologický materiál, diagnostické možnosti.

- Vhodné způsoby uchovávání a transportu suspektních útvarů nalezených ve stolici (červ, článek), případně lékařsky významného hmyzu.

ZÁCHVATOVITÁ ONEMOCNĚNÍ U DĚTÍ A OČKOVÁNÍ

T. Nečas

Dětské oddělení KNTB Zlín, a. s.

Očkování je velmi účinné preventivní opatření, které mělo v posledních více než 100 letech zásadní význam při snížení výskytu infekčních onemocnění a jejich komplikací. Spolu s poklesem incidence v populaci však klesá i povědomí o těchto onemocněních a o důležitosti očkování. Pozornost veřejnosti se naopak přesouvá k možným nežádoucím účinkům očkování. Pro udržení důvěry v národní očkovací programy a v bezpečnost vakcín hraje zásadní roli monitoring a kvalitní vyhodnocení nežádoucích účinků očkování. Po publikaci případů dětí s epilepsií vzniklou v časové návaznosti na očkování poklesla mezi lékaři a rodiči důvěra v bezpečnost vakcín. Mnoho lékařů a rodičů se domnívá, že očkování může u dětí způsobit či zhoršit průběh neurologického onemocnění. V současné době však neexistují přesvědčivé důkazy o příčinné souvislosti mezi očkováním a rozvojem či zhoršením záchvatovitých neurologických onemocnění. Kontraindikace očkování a zásah do očkovacího schématu u většiny dětí s chronickým neurologickým onemocněním tedy neodpovídá současným vědeckým poznatkům. Tato skupina dětí je ve zvýšeném riziku komplikací infekčních

onemocnění, a zasluhuje tedy vyšší pozornost stran prevence těchto onemocnění, jejíž důležitou složkou je zcela jistě i očkování.

Autor ve svém příspěvku diskutuje rizika výskytu záchvatovitých onemocnění v souvislosti s očkováním různými vakcínami a prezentuje doporučení zahraničních odborných společností.

Pruna D, et al. Epilepsy and vaccinations: Italian guidelines. *Epilepsia* 2013; 54: 13.

Sejvar JJ. Vaccines and neurologic disease. *Seminars in neurology* 2011. 31(3).

Principi N, Esposito S. Vaccines and febrile seizures. *Expert review of vaccines* 2013. 12. 8.: 885–892.

Gasparini R, et al. The urban myth of the association between neurological disorders and vaccinations. *Journal of preventive medicine and hygiene* 2015: 56(1): E1.

Miravalle A, et al. Neurological complications following vaccinations. *Neurological research* 2010; 32(3): 285–292.

Brown NJ, et al. Vaccination, seizures and 'vaccine damage'. *Current opinion in neurology* 2007: 20(2): 181–187.

OČKOVÁNÍ ZDRAVOTNÍKŮ PROTI CHŘIPCE – POMŮŽE NÁM EDUKACE?

K. Fabiánová, M. Havlíčková, J. Kynčl

*Centrum epidemiologie a mikrobiologie,
Státní zdravotní ústav, Praha*

Úvod. Chřipka představuje závažný zdravotní a ekonomický problém; značná četnost počtu případů onemocnění během relativně krátkého období trvání epidemie znamená velkou zátěž pro celý zdravotní, sociální a v neposlední řadě i pro ekonomický systém. Očkování zdravotníků je specifickou oblastí prevence chřipky a má dva zásadní důvody: zdravotníci jsou často zdrojem infekce pro pacienty a zároveň jsou sami zdravotníci ve vysokém riziku infekce. Očkování zdravotnického personálu proti chřipce je v České republice (ČR) založeno na dobrovolné bázi a proočkovanost zdravotníků je velmi nízká, pravděpodobně ještě nižší, než je republikový průměr. Přesné údaje nejsou k dispozici.

Metodika. Ve vybraných zdravotnických zařízeních byla prezentována přednáška Proč očkovat zdravotníky proti chřipce. Součástí prezentace určené pro všechny úrovně zdravotnického personálu byl dotazník zaměřený na očkování proti chřipce, který byl upraven podle Usnesení vlády ČR ze dne 10. srpna 2011 č. 600 o Národním akčním plánu na zvýšení proočkovanosti proti sezonní chřipce v ČR. Dotazník byl

vyplňován po prezentaci. Cílem bylo zjistit přístup zdravotnických pracovníků k očkování proti chřipce

Výsledky. Celkem bylo hodnoceno 390 dotazníků, v 89,5 % od zdravotníků a v 10,5 % od nezdravotníků (response rate: 90,7 %). Počet mužů a žen přítomných na seminářích ukazuje na výraznou feminizaci českého zdravotnictví; 58 mužů a 329 žen. V sezóně 2012/2013 se nechalo proti chřipce očkovat jen 19,7 % (77) osob; 80,3 % (313) osob nebylo proti chřipce v daném období očkováno. Nejčastěji uváděným hlavním a jediným důvodem pro neočkování bylo, že respondent není zastáncem očkování proti chřipce. Jako druhý nejčastější důvod uváděli dotázaní, že chřipku nepovažují za závažné onemocnění nebo že po předchozím očkování stejně onemocnělo, 16 respondentů mělo negativní informace o následcích od svých známých a 14 dotázaných uvedlo, že nemá dostatek informací o užitečnosti a účinnosti očkování.

Závěr. Na základě dotazníkového šetření lze shrnout, že každoroční informovanost co nejširší odborné a laické veřejnosti o přínosech a užitečnosti očkování proti chřipce by se měla stát pravidelnou součástí zahájení podzimní očkovací sezony. Na podkladě přednesených informací se téměř zdvojnásobil počet zdravotníků, kteří se rozhodli pro preventivní vakcinaci (19,7 % versus 34,1 %), a zároveň se snížil počet těch, kteří očkování odmítali (80,3 % versus 64,4 %). Tento fakt dokládá potřebu informací a důkazů přímo na místě od odborníků spojenou s možností diskuse.

ÚŘEDNÍ PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ STÁTNÍ AUTORITOU

I. Kohoutová

Oddělení biologických metod, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Praha, Česká republika

Vakcíny spolu s krevními deriváty podléhají v EU a ČR režimu Úředního propouštění šarží státní autoritou (Official Control Authority Batch Release – OCABR) podle § 102 zákona 378/2007 Sb., o léčivech, v platném znění. Záměrem je zajištění bezpečných a účinných očkovacích látek a krevních derivátů pro pacienty. Důvodem k propouštění jednotlivých šarží na trh státními autoritami je značný dopad na populaci u biologických přípravků, jejichž výroba je velmi sofistikovaná a udržení konzistence kvality je obtížnější.

V ČR je za propouštění šarží zodpovědné Oddělení biologických metod Státního ústavu pro kontrolu léčiv. Toto oddělení je součástí Laboratorní sekce Ústavu. Laboratoře jsou zapojeny v evropské síti státních kontrolních laboratoří, jejichž část se zabývá právě propouštěním šarží.

Každá šarže určená pro evropský trh je laboratorně testována podle jasně daných pravidel nezávisle na výrobci a je jí vystaven evropský certifikát OCABR, na jehož základě může být propuštěna na jakýkoli trh členského státu, který je zapojen v systému OCABR.

Tento zvýšený dohled zajišťuje dostatečnou jistotu dobré kvality všech propouštěných léčivých přípravků včetně vakcín.

BEZPEČNOSTNÍ RIZIKO FORMALDEHYDU A STABILIZÁTORŮ VE VAKCÍNÁCH

R. Chlábek

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové

Formaldehyd, jako chemická látka, slouží k inaktivaci bakterií, virů nebo odstranění toxicity bakteriálních toxinů použitých při výrobě vakcín. Ve vakcíně zůstává jako reziduální látka z výrobního procesu. Nejčastěji se používá u vakcín s difterickým, tetanickým nebo pertusovým anatoxinem. Formaldehyd se běžně nachází v krevním oběhu člověka (2,6 mg/l). V Evropě je povoleno maximální množství formaldehydu ve vakcíně 0,2 mg/ml. Podle výsledků farmakokinetického modelování dochází k eliminaci formaldehydu z místa intramuskulárního vpichu do 30 minut po aplikaci a dosažení jeho koncentrace v tělních tekutinách < 1 % běžného endogenního množství v lidském těle. Dosud nebylo popsáno závažné poškození po očkování způsobené formaldehydem. Stabilizátory ve vakcínách jsou ponechány záměrně pro svůj efekt na kvalitu a stabilitu vakcíny po dobu použitelnosti. Jedná se zejména o cukry (sacharóza, laktóza), aminokyseliny (glycin, glutaman sodný), proteiny (želatina, lidský albumin). Stabilitu vakcín zajišťují také emulgátory – polysorbát 80. Bezpečnostní profil stabilizátorů ve vakcínách zůstává stále dobrý. Ke klidu a eliminaci obav z očkování může přispět znalost obsahu a významu těchto látek ve vakcínách. Detailní uvádění složení vakcín a přítomnosti látek ve stopovém množství by mělo být součástí dostupných informací pro lékaře, ale i pro zájemce o očkování.

POSTERY

AKTUÁLNÁ SITUÁCIA VAKCINAČNÉHO POKRYTIA V SR ZA ROK 2015

E. Dorko, A. Bušová

Ústav verejného zdravotníctva a hygieny, UPJŠ LF, Košice, Slovenská republika

Cieľ. Poukázať na vakcinačné pokrytie u všetkých druhov povinného očkovania, odporúčaného očkovania a očkovania na vlastnú žiadosť v populácii detí a dospelých na Slovensku za rok 2015.

Metódy. K získaniu údajov bola použitá výročná správa z roku 2015 z webových stránok Úradu verejného zdravotníctva SR (www.uvzsr.sk) a Epidemiologického informačného systému (www.epis.sk).

Výsledky. Celoslovenské výsledky zaočkovania v rámci pravidelného povinného očkovania detí prekročili hranicu 95 % s výnimkou základného očkovania proti MMR, kde celoslovenská zaočkovanosť dosiahla 93,9 %. V porovnaní s predchádzajúcim obdobím klesla zaočkovanosť pri všetkých druhoch pravidelného povinného očkovania. Krajská zaočkovanosť sa pohybovala na úrovni 90,1 % (základné očkovanie proti MMR ročník 2013 v Bratislavskom kraji) po 99,2 % (preočkovanie proti DTaP-IPV v 13. roku života v Trnavskom kraji). Celkový počet detí očkovaných mimo stanovených povinných očkování v porovnaní s predchádzajúcim rokom mierne klesol. V kontrolovanom období bolo na žiadosť rodičov alebo na odporúčanie ošetrojúceho lekára očkovaných spolu 39 227 detí mimo pravidelného povinného očkovania, čo je pokles o 552 (1,4 %) očkovaných detí v porovnaní s predchádzajúcim obdobím s najvyšším poklesom počtu očkovaných detí proti chřipke u detí od troch rokov života. Najvyšší nárast počtu očkovaných detí bol zaznamenaný pri očkovaní proti vírusovej hepatitíde typu A. K 31. 8. 2015 bolo na žiadosť rodičov očkovaných proti vírusovej kliešťovej encefalitíde 5805 detí do 15 rokov, proti rotavírusovým infekciám 9067 detí, rakovine krčka maternice 1300 detí, proti tuberkulóze 232 detí, proti infekciám vyvolaným *S. pneumoniae* 818 detí.

Záver. Dôsledným plnením Národného imunizačného programu sa podarilo väčšinu z prioritných cieľov v SR dosiahnuť. Slovensko patrilo medzi prvé štáty na svete, ktoré dosiahli elimináciu detskej obrny. Realizáciou systematického celoplošného očkovania sa podarilo eliminovať na území SR tak závažné infekcie ako záškrt, tetanus

detí a mladistvých a u ostatných ochorení imunizačného programu sa ich výskyt výrazne redukoval. Neplnenie Národného imunizačného programu by malo závažný dopad na zdravotný stav populácie. V porovnaní s predchádzajúcim obdobím bol zaznamenaný vzostupný trend v počte odmietnutí očkovania, čo sa výrazne odrazilo na poklese zaočkovanosti predovšetkým pri všetkých druhoch povinného očkovania. Vzhľadom k tomu, že v posledných rokoch dochádza vo svete i na Slovensku k vlne antivakcinačných aktivít, ktoré sponchýňujú očkovanie, preceňujú reakcie po očkovaní alebo dávajú do príčinnej súvislosti s očkovaním niektoré závažné poruchy zdravia, môžeme predpokladať ich príčinnú súvislosť s poklesom vakcinačného pokrytia, čo sa výrazne prejavilo pri všetkých druhoch očkovania.

Práca podporovaná projektmi VEGA MŠVVaŠ SR 1/0198/13 a 3/GSD/2016.

SEKVENAČNÉ METODY V MOLEKULÁRNEJ EPIDEMIOLOGII INVAZIVNÉHO PNEUMOKOKOVÉHO ONEMOCNENIA V ČR

J. Kozáková, Z. Vacková

NRL pro streptokokové nákazy, CEM, SZÚ, Praha

Institucionálny výzkum probíhající v roce 2015 v Národní referenční laboratoři pro streptokokové nákazy (NRL/STR) se zaměřil na kmeny *Streptococcus pneumoniae* u pacientů, kteří byli očkováni pneumokokovou vakcínou, a přesto onemocněli sérotypem *S. pneumoniae*, který se ve vakcíně vyskytuje. Toto selhání vakcinace se sledovalo v letech 2012–2014. Pro molekulární analýzy byly vybrány z databáze NRL/STR izoláty *S. pneumoniae*, které způsobily IPO u dětí pod 5 let věku, pro které je očkování určeno.

Dopad vakcinačního programu je nutné hodnotit jednoznačně pozitivně. Pokles incidence IPO po zavedení hrazeného očkování je přirozeně největší v nejmladší věkové skupině 0–11 měsíců. Nicméně téměř každoročně jsou zaznamenány případy IPO u plně očkovaných dětí a právě těmito případy se tato výzkumná studie zabývala.

Molekulární analýze bylo podrobeno 11 kmenů *S. pneumoniae* z let 2012 ($n = 1$), 2013 ($n = 5$) a 2014 ($n = 5$). Vybranými metodami pro detailní identifikace byla Quellung reakce v kombinaci s multiplex PCR a MLST. Quellung reakce v kombinaci s multiplex PCR poskytují informace o sérotypech či séroskupinách *S. pneumoniae*. Tyto metody se běžně používají v NRL/STR. MLST

neboli multilokusová sekvenční typizace poskytuje data o alelických variantách genů *S. pneumoniae aroE, gdh, gki, recP, spi, xpt, ddl*, na jejichž podkladě se určují ST, sekvenční typy, popřípadě u některých bakterií i cc, klonální komplexy. Díky sekvenčním datům lze charakterizovat izoláty i z pohledu virulence (hypervirulentní, nehypervirulentní), některé častěji způsobují invazivní onemocnění a jiné jsou nalézány spíše u nosičů.

Z výsledků analýz vyplývá, že všech 11 izolátů *S. pneumoniae* náleželo do tří druhů sérotypů 1 ($n = 5$), 3 ($n = 4$) a 14 ($n = 2$). Všechny pět izolátů séroskupiny 1 bylo charakterizováno jako ST 306, který je jedním z nejčastějších sekvenčních typů této séroskupiny. Dva izoláty séroskupiny 14 náležely do stejného ST 124, velice častého u dané séroskupiny. Největší variabilita byla pozorována u séroskupiny 3, dva izoláty náležely do běžného ST 180, jeden izolát do relativně častého ST 505, ale jeden izolát do ST 124. Tento izolát je nejzajímavější, jelikož zatím není spojen s séroskupinou 3 a ST 124 v celosvětové PUB MLST databázi nalezeno, tento případ je první.

Celkově můžeme považovat získaná data za velice zajímavá, a jelikož se jednalo o pilotní projekt na toto téma, bude zajímavé v něm pokračovat a rozšířit ho o kmeny z dospělé populace, kde došlo k selhání vakcinace, ale také o kmeny daných séroskupin získaných od pacientů s IPO, kteří nebyli očkováni.

INVAZIVNÉ MENINGOKOKOVÉ OCHORENIA A AKTUÁLNE MOŽNOSTI VAKCINÁCIE V SLOVENSKEJ REPUBLIKE V ROKOCH 2015–2016

A. Kružlíková

Odbor lekárskej mikrobiológie – NRC pre meningokoky, UVZ SR, Bratislava, Slovenská republika

Cieľ. Fetotypizačná a genotypizačná analýza kmeňov *N. meningitidis*, ktoré spôsobili invazívne meningokokové ochorenia (IMO) v SR v rokoch 2015–2016. Prehľad aktuálnych očkovacích látok v SR pre prevenciu voči IMO.

Metódy. Biochemické a metabolické vlastnosti bakteriálnych izolátov z likvoru, krvi a patologického materiálu sme overovali komerčnými diagnostickými setmi (Erba Lachema). Na určovanie séroskupín sme použili aglutináciu so špecifickými antisérami (Becton & Dickinson) a PCR. PCR sme použili pre molekulárnu identifikáciu druhu. Určovali sme MIC benzylpenicilínu

(PNC), cefotaxímu (CTX), ciprofloxacínu (CIP), rifampicínu (RIF) pomocou E-testov (Liofilmchem s.r.l.).

Výsledky. V roku 2015 a do konca júna 2016 bolo v Slovenskej republike celkom 39 IMO. Z týchto 39 prípadov bolo 36 laboratórne potvrdených a 7 skončilo úmrtím. Z celkového počtu prípadov išlo o 10× *N. meningitidis* séroskupinu C, 18× *N. meningitidis* séroskupinu B. U dvoch pacientov bolo kultivačné vyšetrenie likvoru negatívne. U 6 pacientov sa skupinu nepodarilo určiť. Klinicky išlo 21× o meningitídu, v ostatných prípadoch išlo o sepsu alebo o meningitídu so sepsou a Waterhouseov-Friderichsenov syndróm. Výskyt ochorenia bol prevažne sporadický, dvakrát sa dve ochorenia vyskytli v jednej rodine. V národnom referenčnom centre (NRC) pre meningokoky sme zaznamenali v roku 2015 a do konca júna v roku 2016 1 invazívny betalaktamázo-negatívny kmeň izolovaný z likvoru, ktorý bol rezistentný voči PNC (MIC PNC – mg/l –0,75) a 11 invazívnych kmeňov *N. meningitidis* hranične citlivých voči PNC (MIC PNC – mg/l $S \leq 0,06–0,25$). Ostatné kmene boli dobre citlivé voči všetkým testovaným antibiotikám (PNC, CTX, CIP, RIF). V roku 2016 od januára po koniec júna sa IMO vyskytli 10×, pričom prevažovala séroskupina C (6×) nad séroskupinou B (3×). V jednom prípade sa séroskupina nepodarila určiť. Tri prípady úmrtia v tomto roku boli taktiež viazané na séroskupinu C.

Záver. V porovnaní s predchádzajúcimi rokmi 2014 (29 IMO) a 2013 (25 IMO) počet ochorení spôsobených *N. meningitidis* sa veľmi nelíši od roku 2015 (30). Oproti roku 2012 chorobnosť poklesla o 26,83 %. V prvej polovici roku 2016 sa prvýkrát stretávame v NRC pre meningokoky na Slovensku s prevažujúcim výskytom séroskupiny C nad séroskupinou B u IMO. Tri prípady úmrtia na IMO sú taktiež viazané na séroskupinu C. Tieto fakty sú dôležité pre optimálnu aplikáciu preventívnych opatrení invazívneho meningokokového ochorenia, pre vývoj účinnej meningokokovej vakcíny a doporučenie vhodnej vakcinačnej stratégie. Na prevenciu ochorenia sú v Slovenskej republike dostupné nasledovné očkovacie látky s platnou registráciou: 1. konjugované polysacharidové vakcíny – Meningococcal A+C (Sanofi Pasteur), NeisVacC (Pfizer), Nimenrix (Pfizer); 2. konjugovaná oligosacharidová vakcína – Menveo (GSK Vaccines S.r.l.); 3. zložková adsorbovaná vakcína – Bexsero (Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.).

Virová hepatitida E (VHE) – evropská zoonóza (genotyp 3 a 4)

Viral hepatitis E – European zoonosis (genotypes 3 and 4)

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

Fakulta vojenského zdravotnictví, Katedra epidemiologie, Hradec Králové

Vakcinologie 2017;11(1):34–35

Virová hepatitida typu E (VHE) byla jako nozologická jednotka poprvé popsána v roce 1978 při epidemii v Jammu a Kašmíru v severní Indii. Při epidemickém výskytu došlo k úmrtí čtyř mužů a šesti těhotných žen. Následně se virus šířil alimentární cestou jako „waterborn hepatitis“. V dalších letech docházelo k rozsáhlým epidemiím v Pákistánu, Indii a v Číně. Byly diagnostikovány těžké formy onemocnění s následným úmrtím tisíců osob, z nichž velkou část tvořily těhotné ženy. V roce 1983 při invazi sovětských vojsk do Afghánistánu došlo k epidemickému šíření VHE u příslušníků vojsk (1).

Genotypy VHE

Od té doby jsou antroponózní genotypy 1 a 2 VHE známé jako původci infekční hepatitidy šířící se alimentární cestou v Asii i Africe. Ročně bylo hlášeno více než 58 000 případů. V roce 1997 pracovníci CDC v USA objevili a izolovali u prasat na středozápadě USA nový zoonózní genotyp VHE 3. Následně byl tento genotyp prokázán i u prasat v evropských zemích. Séroepidemiologické studie v lidské populaci potvrdily jeho cirkulaci průkazem pozitivních protilátek. Genotyp 3 VHE se významně liší od antroponózních genotypů 1 a 2 (1, 2).

V současné době se ve světě v humánní patologii VHE uplatňují čtyři genotypy. Genotypy 1 a 2 se vyskytují v endemických oblastech rozvojového světa. Od zdroje se šíří fekalo-orální cestou a vykazují podobnou klinickou symptomatologii jako VHA. V zemích EU představují genotypy 1 a 2 VHE infekce importované z rozvojových zemí.

V rozvinutých zemích EU se v posledním desetiletí významně uplatňují zoonózní genotypy 3 a 4, které vyvolávají sporadická asymptomatická onemocnění. Případy VHE vyvolané genotypy 3 a 4 se obvykle v EU diagnostikují u osob středního a vysokého

věku, zatímco genotypy 1 a 2 se manifestují u zdravých dětí, adolescentů a osob s anamnézou cesty do endemických oblastí. Ve vyspělých zemích EU genotypy 3 a 4 vyvolávají u imunokompetentních jedinců asymptomatické infekce. U imunosuprimovaných jedinců, u transplantovaných osob a jedinců s postižením jater mají infekce těžký, až fatální průběh.

Dominující cestou přenosu zoonózních genotypů VHE v evropských zemích je alimentární cesta - požití kontaminovaných produktů vepřového masa nebo kontaminované vody. Ve většině případů je průběh asymptomatický, ale jeho šíření má závažné epidemiologické důsledky. Již v roce 2008 byl alimentární přenos zoonózního genotypu VHE zaznamenán ve Francii (2, 3, 8, 9, 10).

Výskyt v Evropě

V největším transplantčním centru v Hanoveru po laboratorním screeningu produktů krevních transfuzí zaznamenali výskyt chronických hepatitid E. Rovněž tak i na jiných klinikách v Evropě byl laboratorně prokázán výskyt virové hepatitidy E u pacientů s chronickým oslabením imunitního systému po transplantaci a dlouhodobé imunosupresi. Z hlediska asymptomatického průběhu klinické formy VHE vyvolané genotypy 3 a 4 jsou tyto pacienti pouze malou viditelnou částí zvýšeného tichého promořování populace.

Séroepidemiologické studie prováděné v Německu na souboru dospělých osob potvrdily pozitivní průkaz anti-VHE protilátek u 17 % infikovaných pacientů, v Rakousku u 14 %, ve 4 % v jižní Itálii a 27 % v Holandsku. V jiné holandské studii populace kohorty 18–21 let v roce 1995 došlo k poklesu anti-HEV na 20 % a v roce 2000 na 5 %. Ale v roce 2011 opět pozitivita stoupla na 13 %. Výsledky svědčí o dlouhodobé cirkulaci (1, 4, 5).

Na přenosu VHE se kromě alimentární cesty podílí rovněž transfuze krevních derivátů. Na základě dlouhodobého sledování aplikovaných transfuzí krevních derivátů se předpokládá, že k pravděpodobnému přenosu viru VHE dochází přibližně 1x na 1 200 transfuzí a rok, např. v UK. V Holandsku přibližně 1 na 1000 krevních donorů přenáší virus VHE, v USA 1 na 1 500 transfuzí (2, 4, 5, 6).

Virologové Wageningen University and Research Centre provedli v letech 2010 a 2015 v Holandsku v rámci genetické studie sekvenční analýzu izolovaných genotypů VHE od krevních dárců. Výsledky sekvenční analýzy prokázaly velmi těsnou antigenní shodu genotypů izolovaných od krevních dárců s izolovanými genotypy VHE cirkulujícími u prasat.

Je otázkou, které produkty z vepřového masa představují největší riziko nákazy VHE v zemích EU. V jedné studii v regionu jižní Francie byla infekce VHE vyvolaná zoonózním genotypem spojená s konzumací „figatellu“ (párků z vepřových jater, které se často konzumují syrové bez tepelné úpravy). Další možné riziko přenosu zoonózních genotypů VHE představuje konzumace nedokonale tepelně zpracovaných produktů z ryb (1, 8, 9, 10, 12, 13, 14).

Diskuse

Nejvýznamnějším rizikovým faktorem VHE v EU je konzumace produktů vepřového masa. Původce genotypu 3 a 4 se vyskytuje ubikvitárně v chovech prasat mnoha evropských zemí. Genotypy VHE cirkulují v chovech prasat, která však nevykazují známky infekce. Symptomy onemocnění se v chovech prasat obvykle neobjevují u selat ve věku 3 až 6 měsíců od narození v důsledku ochranného efektu cirkulujících mateřských protilátek.

V zemích EU je VHE vyvolaná humánními genotypy 1 a 2 považována za méně častou importovanou infekci především cestovatelů do endemických oblastí výskytu VHE a je tak vnímána i většinou praktických lékařů.

Koncem srpna 2016 byla publikována kazuistika případu 58letého muže, kdy po transplantaci srdce došlo k rejekci orgánu. Pacientovi byla aplikována krevní plazma po předchozí plazmaferéze (odstranění autoprotilátek). O tři roky později se u pacienta rozvinula VHE. Pacient byl léčen imunosupresivou k potlačení imunitní reakce. Došlo u něho k rozvoji fibrózy jater, následnému rozvoji cirhózy a poté k úmrtí. Z klinického průběhu vyplynulo, že u pacienta došlo k nozokomiálnímu přenosu zoonózního genotypu VHE ve stavu progresivní imunosuprese. Vzhledem k průběžné cirkulaci zoonózních genotypů VHE v EU se odhaduje, že v samotném Německu se infikuje zoonózním typem VHE více než 300 000 osob ročně (1).

Viremie u případů VHE obvykle přetrvává od 4 do 6 týdnů, ale může přetrvávat 100 dnů i déle. Peak jaterních enzymů dosahuje nejvyšších hodnot za 6 týdnů po expozici, poté pozvolna klesá k normálním hodnotám (obvykle do 10. týdne). Typickým sérologickým nálezem VHE je krátkodobé přetrvávání anti-HEV IgM (3–4 týdny), které klesají k normálním hladinám kolem 6. týdne po expozici. Poté následuje rychlé narůstání titru IgG protilátek, které zůstávají detekovatelné až po dobu 15 let (2, 4, 5, 6).

Naše současné znalosti o přirozeném průběhu VHE infekcí vyvolaných zoonózními genotypy nejsou úplné. K průkazu viremie jsou používány různé diagnostické sety s různou citlivostí a specifitou (neznáme diagnostické okno, nemožnost průkazu viru pro nízký počet kopií viru). Protilátky u některých asymptomatických případů ukazují na dlouhodobou persistenci viremie jako u symptomatické formy onemocnění (7).

V současné odborné literatuře je diskutována problematika VHE genotypů 3 a 4 u dárců krve. Diskuse je zaměřena

na bezpečnost přípravy složek krevních derivátů, na kontrolu možné virové kontaminace produktů krevních derivátů a na detekci zoonózních genotypů 3 a 4 v plazmě frakcionovaného poolu plazmy (2).

Hewill et al. prokázali přenos genotypu 3 kontaminovanou krví u 42 % recipientů sledovaného souboru. Klinický průběh VHE byl asymptomatický v závislosti na imunologickém statusu příjemce. U jedinců docházelo k poškození jater s mírným klinickým průběhem. Většina případů po transfuzi krevních derivátů obsahujících genotypy 3 a 4 probíhá asymptomaticky. U osob po transfuzi nebyly podrobně studovány veškeré laboratorní parametry – stanovení a přetrvávání viremie, velikosti infekční dávky a úloha anti-HEV protilátek (2, 4, 5).

Závěr

V posledním desetiletí se významnou měrou na incidenci VHE v zemích EU podílejí zoonózní genotypy 3 a 4. U imunokompetentních jedinců vyvolávají sporadická, zpravidla asymptomatická onemocnění. Dochází k tichému promořování populace v komunitě. U imunosuprimovaných osob, transplantovaných jedinců a jedinců s postižením jater vyvolávají zoonózní typy zpravidla těžký, až fatální průběh. Virus VHE je přenášen alimentární cestou konzumací vepřového masa nebo transfuzí kontaminovaných vzorků krevních derivátů. Z prospektivních klinických studií vyplývá, že virus VHE se přenáší přibližně 1x na 1 200 transfuzí/rok (1 na 1 000 krevních donorů). Dominantní cestou přenosu zoonózních genotypů v zemích EU je alimentární cesta přenosu konzumací vepřového masa, méně častý je přenos transfuzí krevních derivátů. Séroepidemické studie prováděné u souboru dospělých osob potvrdily průkaz anti-VHE protilátek v 17 % testovaného souboru v Německu a ve 14 % v Rakousku. Výsledky svědčí pro dlouhodobou cirkulaci zoonózních genotypů v populaci.

Literatura

1. ProMED mail post. Hepatitis E - Europe: zoonotic. ProMED-Mail 2016. Accessed 26 August 2016.
2. ProMED mail post. Hepatitis E - Germany: Genotype 3, asymptomatic infection, 2011. ProMED-Mail 2016. Accessed 1 September 2016.
3. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel R, et al. Hepatitis E. *Lancet*. 2012;379(9835): 2477-88. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61849-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61849-7).
4. Vollmer T, Diekmann J, John R, et al. Novel approach for detection of hepatitis E virus infection in German blood donors. *J Clin Microbiol*. 2012; 50(8):2708-13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01119-12>.
5. Juhl D, Baylis SA, Blumel J, et al. Seroprevalence and incidence of hepatitis E virus infection in German blood donors. *Transfusion*. 2014;54(1):49-56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/trf.12121>.
6. Takahashi M, Tanak T, Takahashi H, et al. Hepatitis E virus (HEV) strains in serum samples can replicate efficiently in cultured cells despite the coexistence of HEV antibodies: characterization of HEV virions in blood circulation. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(4):1112-25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.02002-09>.
7. ProMED mail post. Transfusion-transmitted hepatitis E in Germany, 2013. ProMED-Mail 2014. Accessed 29 May 2014.
8. ProMED mail post. Hepatitis E - France: 2013, Raw pork stuffing. ProMED-Mail 2015. Accessed 14 October 2015.
9. Guillois Y, Abravanel F, Miura T, et al. High proportion of asymptomatic infections in an outbreak of hepatitis E associated with a spit-roasted piglet, France 2013. *Clin Infect Dis*. 2015, doi:10.1093/cid/civ862.
10. ProMED mail post. Hepatitis E - France: (VAR) Raw pork liver sausage. ProMED-Mail 2014. Accessed 10 October 2014.
11. Renou C, Roque Afonso AM, Pavo N. Foodborne transmission of hepatitis E virus from raw pork liver sausage, France. *Emerg Infect Dis*. 2014; 20(11).
12. ProMED mail post. Hepatitis E - UK: Pork sausages, alert. ProMED-Mail 2013. Accessed 15 September 2013.
13. ProMED mail post. Hepatitis E - UK: Undercooked imported pork sausage, 2014. ProMED-Mail 2015. Accessed 6 September 2015.
14. ProMED mail post. Hepatitis E - UK: Undercooked pork sausage. ProMED-Mail 2014. Accessed 11 November 2014.
15. ProMED mail post. Hepatitis E - Australia: (New south Wales), undercooked pork liver. ProMED-Mail 2014. Accessed 11 September 2014.

Novinky ve vakcinologii – spalničky (Morbilli)

News in vaccinology – Measles (Morbilli)

doc. RNDr. Vanda Bošťíková, Ph.D.^{1,2}, doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc.³, prof. MUDr. Pavel Bošťík, Ph.D.¹

¹Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové

²Fakulta informatiky a managementu, Univerzita Hradec Králové, Hradec Králové

³Klinika nemocí kožních, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Vakcinologie 2017;11(1):36–40

Přestože se proti spalničkám celosvětově očkuje již několik desetiletí a v České republice bylo plošně očkování zavedeno v roce 1969 (monovakcína Movivac), patří toto infekční onemocnění k jednomu z nejčastějších, která jsou zodpovědná za úmrtí malých dětí. V roce 2015 podleho spalničkám 134 200 osob (celosvětová data), což představuje 367 úmrtí každý den nebo 15 úmrtí každou hodinu. Právě očkování snížilo celosvětově počet úmrtí o 79 % (pro léta 2000–2015). V tomto období bylo očkováno celkem 20,3 miliónů dětí (1).

Virovým původcem spalniček je paramyxovirus, který výhradně hostí člověk. Šíří se vzdušnou cestou, kapénkami a aerosolem. Virus zůstává aktivní a infekční jak ve vzduchu, tak na površích po dobu dvou hodin. Pacient je nakažlivý pro své okolí od pátého dne před výsevem vyrážky a dále po celou dobu jejího výskytu. Virus úspěšně napadá okolo 90 % lidí bez imunity, kteří s nemocnou osobou sdílejí životní prostor.

Klinický obraz

Spalničky jsou exantémovým onemocněním, které doprovází vysoké horečky (až 41 °C), zánět horních cest dýchacích, bolest v krku, kašel, rýma, časté jsou konjunktivitidy. První příznaky se objevují mezi desátým a čtrnáctým dnem od nákazy. Anglosaská literatura hovoří o „třech C“: cough (kašel), coryza (rýma) a/nebo conjunctivitis (zánět spojivek). Exantém můžeme pozorovat na obličejové části hlavy (obvykle začíná v oblasti za ušima), trupu a končetinách – typicky se šíří od hlavy směrem dolů, skvrny se mohou postupně slévat a tvořit velké zarudlé oblasti. Vyrážka posléze ustupuje ve stejném pořadí, v jakém se na těle pacienta objevila. Tzv. Koplikovy skvrny jsou typické pro bukalní sliznici

dutiny ústní a mají formu červených okrsků s bělavými centry. Objevují se zhruba dva až tři dny před tím, než poprvé pozorujeme vyrážku. Délka onemocnění, které probíhá v několika stadiích, trvá okolo dvou až tří týdnů (2).

Koplikův objev

Henry Koplik (1858–1927) byl americký lékař působící v New Yorku (Obr. č. 1). Postgraduální studium absolvoval v Praze, Vídni, Mnichově a Berlíně. V Evropě strávil celkem 18 měsíců, které ho ovlivnily tak, že se rozhodl věnovat pediatrii – tehdy nově ustanovené a ne příliš rozšířené specializaci. Po návratu do New Yorku začal Koplik působit ve spádové nemocnici, kde ošetřoval děti převážně východoevropských židovských migrantů. Právě diagnostika spalniček coby vysoce smrtelné infekční nemoci byla v té době, bez laboratorních

testů naší doby, velmi obtížnou záležitostí. Mnoho let dr. Koplik hledal diagnostické znaky, které by jemu a dalším lékařům pomohly v boji se šířením tohoto onemocnění včasnou diagnózou. Jeho objev tzv. Koplikových skvrn mu přinesl mezinárodní ohlas (1896). Časnost správné diagnózy se ukázala být velmi důležitá pro rychlou izolaci nemocných, a tím pádem kontrolu šíření infekce v populaci. Mimo jiné byl to právě tento lékař, kdo objevil původce černého kašle nebo se zasloužil o distribuci sterilizovaného mléka kojencům v USA.

Komplikace spalniček

Průjmy (8 %), záněty středního ucha (7–9 %), pneumonie (1–6 %), encefalitidy (1 případ na 1 000 onemocnění), eventuálně subakutní sklerotizující panencefalitida (1 onemocnění na 100 000 případů, objevující se 7 až 10 let po prodělání spalniček) jsou popisovanými komplikacemi doprovázejícími spalničkovou infekcí. Nejvímavější vůči komplikacím jsou děti do pěti let věku a nemocní starší dvaceti let. Těžký průběh onemocnění je pozorován obzvláště ve skupinách dětí trpících podvýživou, specificky dětí s nedostatkem vitamínu A, a osob s oslabeným imunitním systémem v důsledku onemocnění HIV/AIDS či jiných chorob. Právě encefalitidy pak končí zhruba ve 30 % úmrtím pacienta, obdobně třicet procent nemocných bývá postiženo trvalými následky ve formě obrny, postižení smyslu či intelektu. Ve spojitosti se spalničkami nejsou vzácné ani velmi rychlé záněty slepého střeva. Ty mohou přecházet až v zánět pobřišnice. Spalničky v těhotenství pak mohou být příčinou potratu, vrozených vývojových vad či poporodních komplikací.



Obr. 1 *Pediatr dr. H. Koplik (3).*



Obr. 2 Práce v poli v rámci eliminačního programu spalniček (5).

Nejvíce ohroženi jsou pacienti v asijských a afrických lokalitách (Obr. č. 2 a 3). Nejzávažnější epidemie se smrtelnými důsledky jsou pozorovány v zemích, které právě utrpěly přírodní katastrofou nebo se z ní pomalu vzpamatovávají či procházejí válečnými konflikty. Poničení, likvidace zdravotnické infrastruktury a funkční zdravotní péče vedoucí k přerušení rutinního imunizačního programu spolu s nahromaděním osob ve vymezených oblastech utečeneckých táborů vede k zásadnímu zvýšení nebezpečí rozvoje infekce (4).

Vakcinace, prevence

Očkování je jedinou možnou prevencí a zásadní zbraní v boji s touto infekční nemocí, vůči které nemáme žádné specifické antivirotikum. Vzniku epidemie zabrání přítomnost **minimálně 95 %** imunních osob v dané populaci. Vakcína je k dispozici již více než padesát let. V roce 2015 bylo okolo 85 % všech dětí do jednoho roku věku na světě očkováno jednou dávkou vakcíny, což je zvýšení o 12 %, tj. 73 % očkovaných dětí v roce 2000. **Nicméně jsou to až dvě dávky, které mají zásadní preventabilní účinek vůči epidemiím spalniček – až 15 % dětí nemá dostatek protilátek proti spalničkám po první dávce vakcíny (12-14).**

Světová zdravotnická organizace (WHO) doporučuje jako podpůrnou léčbu vhodnou kvalitní výživu a hlavně rehydrataci vhodnými rehydratačními roztoky s příslušnými esenciálními ionty jako náhradu za ztráty, které pacienti mohou utrpět v důsledku průjmů a zvracení. V případě pneumonie, infekcí oka a ucha jsou předepisována antibiotika. Dále WHO doporučuje pro všechny dětské pacienty v rozvojových zemích s diagnózou spalniček podání dvou dávek vitamínu A během 24 hodin. Toto opatření je preventabilní v boji proti trvalému poničení zraku nebo eventuálnímu oslepnutí v důsledku nemoci. WHO udává, že podání vitamínu A snížilo v dlouhodobém výhledu úmrtnost v rozvojových zemích na spalničky až o padesát procent (6).

Výskyt v Evropě

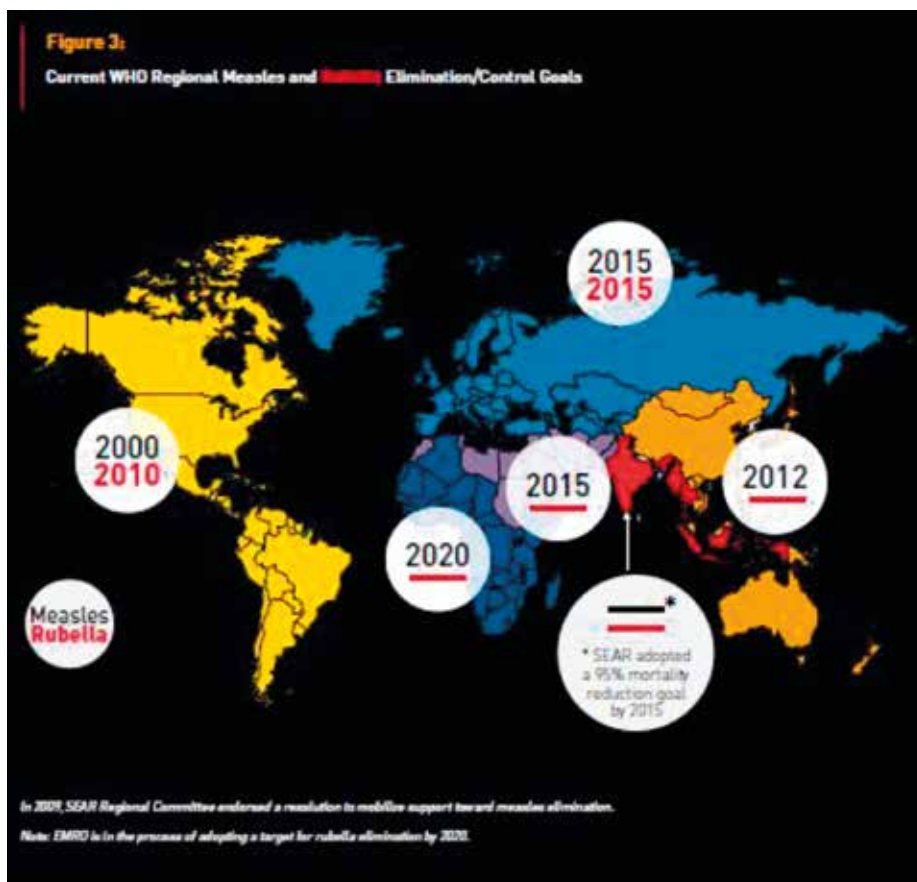
Evropské centrum pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC) opakovaně varuje před neustále vysokým počtem případů spalniček v Evropě. Statistika hovoří o 12 096 zachycených onemocněních ve třiceti evropských zemích v období od listopadu

2012 do října 2013, tři pacienti zemřeli. Z tohoto počtu nemocných (12 096) nebylo celkem 8 851 nikdy očkováno, tj. 87 %. Jednu dávku vakcíny obdrželo 916 pacientů, tj. 9 % a 0,5 %, tj. 45 lidí, bylo očkováno oběma požadovanými dávkami vakcíny. Nejvíce očkovaných bylo ve skupině dětí do jednoho roku věku. Z hlediska národnosti vedli italské občane – 3 429 nemocných, následovány pacienti z Velké Británie – 2 261 lidí, Holandska – 2 177, Německa – 1 723 a Rumunska – 1 660. Pro zajímavost Česká republika vykázala za zmínované období celkem 14 infekcí, tj. 1,3 případu na jeden milión obyvatel (7, 9,10).

Poslední zmínované Rumunsko se v hledáčku ECDC v souvislosti s problematikou spalniček objevilo opět na konci roku 2016. Nový trend rumunských rodičů (nástup v roce 2014) – odmítavý postoj k očkování svých dětí jako důsledek antivakcinační kampaně (televizní osobnosti, nadace blízké pravoslavné církvi) vedl k nízké proočkovanosti a vzplanutí nových epidemií ve třiceti okresech země (Arad 223 případů, Bistrița 128 nemocných, ...). Proočkovanost rumunské populace tak v důsledku těchto



Obr. 3 Práce v poli v rámci eliminačního programu spalniček (5).



Obr. 4 Schéma eliminačního programu WHO (5).

negativních názorů poklesla z 97 % na pouhých 80 %.

Genotypizace virů

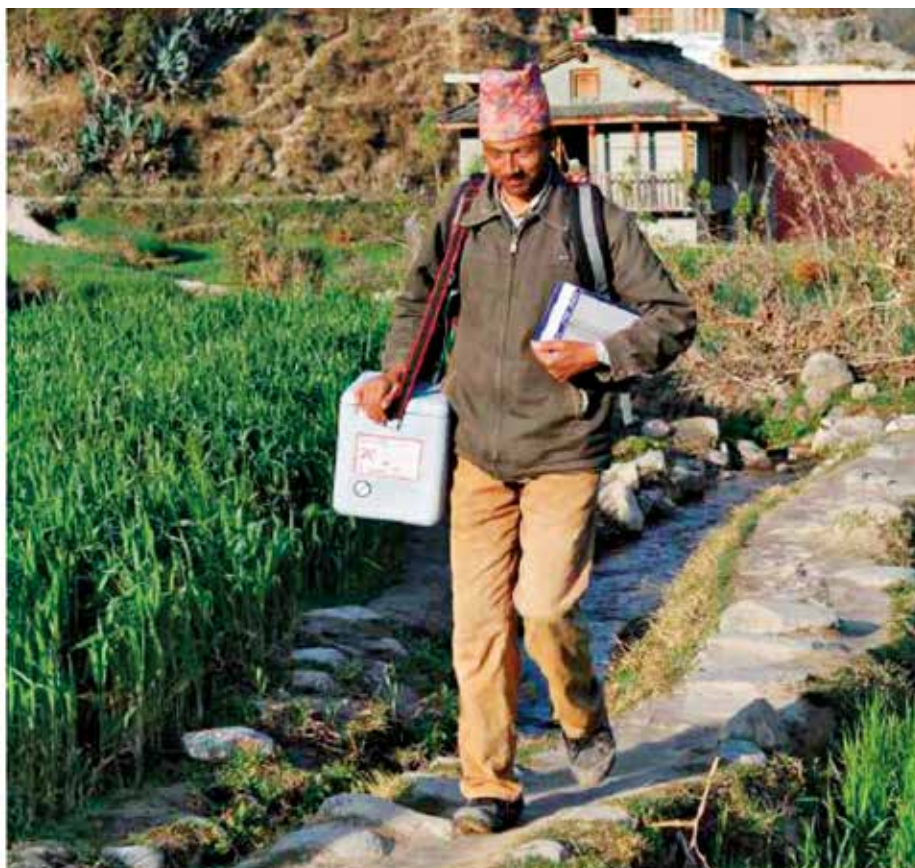
Pro analýzu epidemií, zjištění vztahů mezi jednotlivými infekcemi a detekci cest šíření je důležité charakterizovat virového původce spalniček z hlediska jeho genotypové příslušnosti. Genotyp viru nám pomáhá konfirmovat, vyvrátit, nebo naopak potvrdit vztahy mezi jednotlivými případy onemocnění. Jestliže máme nemocné se stejným genotypem spalničkového viru, pak mohou mít souvislost, a to dokonce i tehdy, pokud na první pohled vypadají zcela nezávisle. Genotypizace je navíc jediným dosud známým způsobem, jak od sebe dokážeme odlišit nákazu divokým typem viru od nákazy kmenem vakcinačním. Právě v průběhu epidemie je vakcína distribuována a aplikována obyvatelstvu, aby napomohla získání kontroly nad epidemií. V takové situaci, pokud dojde k průlomové infekci vakcinačním kmenem, by mohl být takový případ bez genotypizační analýzy omylem klasifikován jako přirozená infekce. Je dobře známo, že malé množství očkováných jedinců

má zkušenost s exantémem a teplotou zhruba deset až čtrnáct dnů po aplikaci vakcíny. V neposlední řadě pak informace o genotypu viru poukazuje na eventuální import ze zahraničí – infekci získanou při pobytu mimo domovskou zemi, pokud má pacient genotyp, který necirkuluje běžně v jeho domovině, a navíc lze poukázat na cestovatelskou historii (7).

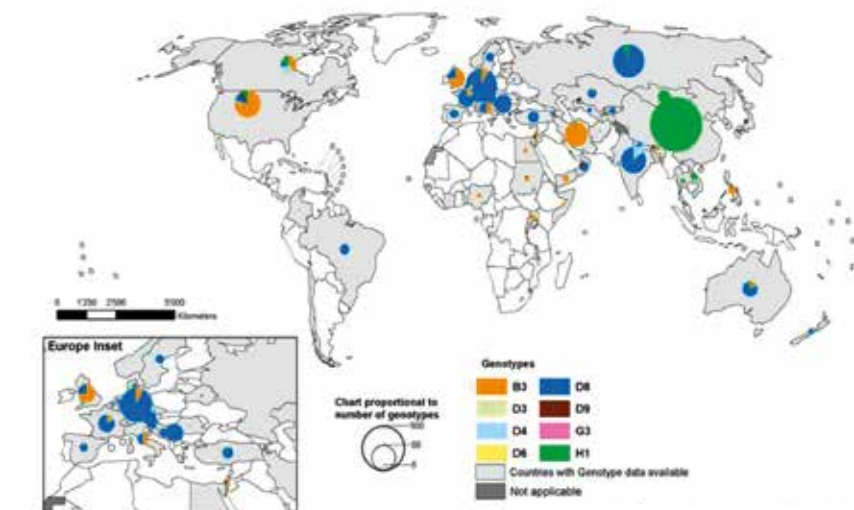
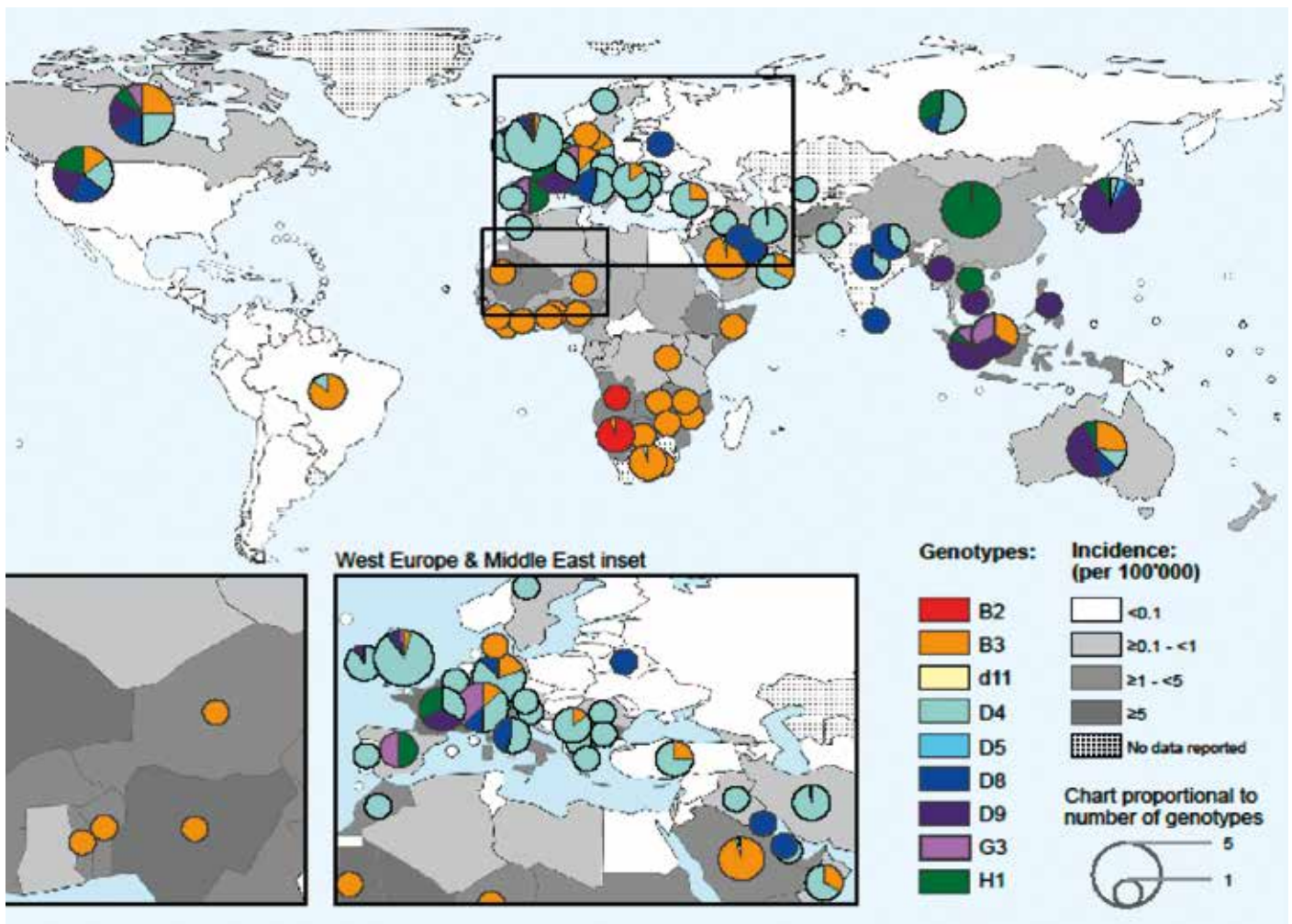
Od roku 1990 bylo postupně detekováno 19 genotypů spalničkového viru (na základě sekvence specifické oblasti 450 virových nukleotidů): A, B2, B3, C1, C2, D2, D3, D4, D5, D6, D7, D8, D9, D10, D11, G2, G3, H1, H2. Od kmene A byly v minulosti odvozeny vakcinační kmeny – Moraten, Edmonston a Zagreb. Globální výskyt vykazují genotypy B2, B3, D4, D8, D9, D11, G3 a H1. Následující mapy WHO na Obr. č. 6 a 7 ukazují na měnící se obraz distribuce jednotlivých genotypů spalniček z celosvětového pohledu v letech 2010 a 2015 (8).

Eliminace spalniček

Globální strategický plán vytyčený WHO – momentálně do roku 2020 (Obr. č. 4) – týkající se problematiky spalniček je postaven na zkušenostech z obou amerických kontinentů stejně jako zemí, kde eliminace



Obr. 5 Pracovníci v terénu (5).



Obr. 6 a 7 Výskyt genotypů viru spalniček v letech 2010 a 2015 (11)

úspěšně proběhla. Snahou číslo jedna je dosáhnout na maximum území dostatečně vysoké proočkování populace, aby se zamezilo vzniku nových epidemí. Dále je pak nutné pokračovat a rozšiřovat monitorování a surveillance program spal-

niček, umět velmi rychle reagovat v případě výskytu nové epidemie (Obr. č. 5), stejně jako zlepšit komunikaci s obyvatelstvem za účelem vysvětlení problematiky, šíření a boje proti této vysoce infekční nemoci.

Zároveň dokument zdůrazňuje, že důvodem nedařícího se snižování počtu epidemí spalniček jsou přetrvávající oblasti, kde se nedaří dostatečně proočkovat populace. WHO doporučuje obecně zlepšit osvětu a zároveň rozšířit rozvětvení globální sítě diagnostických laboratoří a zlepšit rychlost diagnostiky spalniček spolu se záchytem a kontrolou mezinárodního šíření viru.

Literatura

- Centers for Disease Control and Prevention. Dostupné z: <http://www.cdc.gov>.
- Carabin H, Edmunds WJ, Glydmark M, et al. The cost of measles in industrialised countries. *Vaccine*. 2003; 21:4167-77.
- Lights and Shades of New York Life by Helen Campbell. Hartford, Connecticut: The Hartford Publishing Co., 1898. Dostupné z: <http://www.milbank.org>.
- Nair N, Moss WJ, Scott S, et al. HIV-1 infection in Zambian children impairs the development and avidity maturation of measles virus-specific immunoglobulin G after vaccination and infection. *J. Infect. Dis.* 2009;200:1031-8.
- Global measles and Rubella. World Health

Organization. Available from: <http://apps.who.int>.

6. Roush SW (2011) Chapter 19: Enhancing surveillance. In: Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases, Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <http://www.cdc.gov>.
7. Gibbons CL, Mangen MJ, Plass D, et al. Burden of Communicable diseases in Europe consortium. Measuring underreporting and under-ascertainment in infectious disease datasets: a comparison of methods. BMC Public Health. 2014;14:147.
8. Roggendorf H, Santibanez S, Mankertz A, et al. Two consecutive measles outbreaks with genotypes D8 and D4 in two mainly unvaccinated communities in Germany. Med Microbiol Immunol. 2012;201:349-55.
9. Muscat M, Bang H, Wohlfahrt J, et al. Measles in Europe: An epidemiological assessment. Measles in Europe: an epidemiological assessment. Lancet. 2009; 373:383-9.
10. Muscat M. Who gets measles in Europe? J Infect Dis. 2011;204:353-65.
11. Measles Surveillance Data. World Health Organization. Available from: <http://www.who.int>.
12. Griffin DE, Ward BJ, Jauregui E, et al. Immune activation in measles. N Engl J Med. 1989; 320:1667-72.
13. Permar SR, Moss WJ, Ryon JJ, et al. Prolonged measles virus shedding in human immunodeficiency virus-infected children, detected by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. J Infect Dis. 2001;183:532-8.

doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.
Katedra epidemiologie
Fakulta vojenského zdravotnictví
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
Tel.: 605 576 278
e-mail: vanda.bostikova@pmfhk.cz

Zápis z jednání Národní imunizační komise (NIKO), 9. října 2016

The minutes from NIKO meeting, 9th October 2016

Vakcinologie 2017;11(1):41–42

Přítomní podepsáni na prezenční listině, která je založena ve spisové agendě MZ/OVZ1. Jednání bylo usnášeníschopné.

1. Obeznamení s „Příkazem ministra zdravotnictví č. 16/2016 Zřízení NIKO“ (aktualizovaný Statut, Jednací řád, Deklarace konfliktu zájmů člena NIKO)

Náměstkyně ministra a hlavní hygienička ČR Mgr. Eva Gottvaldová, která byla na základě příkazu ministra zdravotnictví č. 16/2016 jmenována předsedkyní NIKO, přítomně obeznámila se změnami složení komise, Statutem, Jednací řádem a Deklarací konfliktu zájmů člena NIKO a dále uvedla hlavní důvody změn. Komise je nyní, v souladu s příkazem ministra zdravotnictví, složena z 24 členů. Jsou jimi zástupci odborných lékařských společností ČLS JEP (11 členů), Státního zdravotního ústavu, Státního ústavu pro kontrolu léčiv, Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví (po 1 členovi), Svazu zdravotních pojišťoven ČR, Všeobecné zdravotní pojišťovny (po 2 členech) a Ministerstva zdravotnictví (6 členů). Ke změnám ve složení komise bylo přikročeno v zájmu zajištění nejvyšší možné objektivity přípravy odborných podkladů pro řízení strategie očkování v podmínkách narůstajících aktivit antivakcinačních uskupení v České republice.

Statut, Jednací řád, složení komise, zápisy z jednání, stanoviska a doporučení NIKO budou publikovány na webových stránkách Ministerstva zdravotnictví v sekci „Veřejné zdraví“.

2. Volba místopředsedy a tajemníka NIKO

Předsedkyně NIKO navrhla, s přihlédnutím k odborné erudici a zkušenostem v oblasti vakcinologie, do volby místopředsedy dva kandidáty z řad členů komise: MUDr. Alenu Šebkovou a MUDr. Pavla Kosinu, Ph.D. V úvodu oba dva navrhovaní kandidáti, s ohledem na svou pracovní vytíženost, respektive na svou nezkušenost s prací v NIKO, nominace odmítli. MUDr. Pavel Kosina,

Ph.D., trval na nepřijetí nominace své osoby, následně byla do funkce místopředsedkyně jednoglasně zvolena MUDr. Alena Šebková, která svoje rozhodnutí změnila na základě výzvy předsedkyně a v zájmu zahájení činnosti a zajištění chodu nově konstituované NIKO. Tajemníkem komise byl jednomyslně zvolen MUDr. Jozef Dlhý, Ph.D., jiný člen NIKO nebyl navržen a ani o danou pozici aktivně neprojevil zájem.

3. Projednání návrhu antigenního složení očkovacích látek pro pravidelná, zvláštní a mimořádná očkování pro rok 2017 a odsouhlasení jeho finální podoby před předložením do porady vedení a publikací ve Sbírce zákonů.

NIKO odsouhlasila antigenní složení očkovacích látek pro rok 2017, které je oproti roku 2016 beze změn, s následujícími výjimkami: 1. odstranění detailní specifikace antigenního složení, respektive provenience u očkovací látky proti vzteklině a taktéž i v případě BCG vakcíny, 2. doplnění a správné zařazení vakcíny proti virové hepatitidě B v dětské formuli ve smyslu „doplňkového sdělení MZ“ – sdělení č. 131/2016 Sb., kterým se mění sdělení č. 261/2015 Sb.

Úpravy antigenního složení týkající se vakcíny proti vzteklině a BCG vakcíny zohledňují připomínku vznesenou na zasedání NIKO a reagují tak na reálnou situaci, kdy není možné, na základě dosavadních zkušeností, spoléhat na celoroční zajištění dostupnosti konkrétní vakcíny s přesně definovaným antigenním složením. Antigenní složení pro rok 2017 bude předloženo ke schválení poradou vedení Ministerstva zdravotnictví a posléze bude předloženo k publikaci v Sbírce zákonů.

4. Projednání žádosti Ministerstva vnitra – generálního ředitelství Hasičského záchranného sboru ČR (MV-GR HZS ČR) o zařazení dobrovolných hasičů do systému státem hrazeného očkování proti virové hepatitidě A

Na základě žádosti MV-GR HZS ČR byli na jednání NIKO přizváni jeho zástupci plk. doc. JUDr. František Vavera, Ph.D., LL. M., a plk. Pavel Nepovím ve věci projednání žádosti o zařazení členů jednotek sborů dobrovolných hasičů do systému státem hrazeného očkování proti virové hepatitidě A (VHA). MV-GR HZS ČR svou žádost, s odkazem na materiál „Řešení některých oblastí u jednotek sborů dobrovolných hasičů obcí a spolků působících na úseku požární ochrany“, schválený usnesením vlády ze dne 8. června 2016 č. 506, zdůvodňuje vysokým rizikem nákazy dobrovolných hasičů v průběhu řady zásahů (například při povodních), kdy nejsou vytvořeny podmínky pro řádné dodržování nezbytných preventivních opatření.

V diskusi k uvedené žádosti bylo mimo jiné konstatováno, že žádosti lze bezesporu porozumět, nicméně zařazení komentovaného očkování mezi povinná naráží na celou řadu omezení. Je více než problematické stanovit odhad rizika nákazy VHA u dobrovolných hasičů, a to i s přihlédnutím k faktu, že v České republice neexistují dlouhodobě perzistující nevladatelná ohniska nákazy VHA (na rozdíl od některých jiných evropských států, ve kterých žijí izolované specifické komunity s velice nízkým hygienickým standardem). Navíc také zkušenosti se zavedením plošného očkování u některých profesních skupin potvrdily nízký zájem a neochotu podrobit se povinné vakcinaci, což nakonec vedlo k jejímu zrušení v rámci navazující novely příslušné právní úpravy.

Ministerstvo zdravotnictví osloví Svaz zdravotních pojišťoven ČR s požadavkem, aby zdravotní pojišťovny zvážily zařazení výše komentované vakcinace dobrovolných hasičů do preventivních programů pro rok 2017. Ministerstvo zdravotnictví bude NIKO informovat o výsledku související komunikace.

5. Návrh novely vyhlášky o očkování (současný stav přípravy, projednání návrhu na doplnění novely o bližší specifikaci „indikace k očkování“)

Předsedkyně NIKO informovala o tom, že v současné době je návrh novely vyhlášky v legislativním procesu, zbývá ještě přepracovat hodnocení dopadů regulace (RIA) podle požadavků legislativního odboru Ministerstva zdravotnictví. Nadále trvá nejednotný názor napříč dotčenou odbornou veřejností, pokud jde o novelou vyhlášky nastavený posun aplikace 2. dávky vakcíny MMR do doby od dovršeného šestého do dovršeného osmého roku života. Argumentace na obou stranách nepřináší zcela zásadní konstatování na podkladě evidence-based, nicméně některé evropské státy mají v rámci národního očkovacího kalendáře termín aplikace druhé dávky nastaven ještě do pozdějšího období života dítěte, než je navrhováno v komentované novele vyhlášky (například Bulharsko a Island ve 12. roce, Maďarsko a Norsko v 11. roce, Polsko a Slovensko v 10. roce nebo Nizozemsko v 9. roce života). V uvedených zemích nebyla do současné doby zaznamenána změna epidemiologické situace ve výskytu spalniček, zarděnek a příušnic, která by naznačovala souvislost s delším odstupem aplikace druhé dávky vakcíny MMR.

NIKO doporučuje urychlení legislativního procesu přípravy novely vyhlášky.

6. Strategie očkování z pohledu současných trendů výskytu příušnic v České republice a ve světě

Vedoucí Národní referenční laboratoře pro zarděnky, spalničky, parotitidu a parvovirus B19 Státního zdravotního ústavu (SZÚ) MUDr. Radomíra Limberková informovala o situaci ve výskytu příušnic v České republice a Evropě. Zdůraznila, že recentně zaznamenávaný nepříznivý trend ve výskytu příušnic v České republice má svůj začátek v roce 2015.

V roce 2016 pozorujeme pokračující vzestupný trend nemocnosti, přičemž nejvyšší počet nemocných je evidován v Jihočeském kraji, který byl předchozími epidemiemi zasažen jen okrajově a výskyt příušnic v tomto kraji byl dlouhodobě nízký. Věkově

specifická nemocnost (nejvíce nemocných je ve věkových skupinách 15–19, 10–14, 20–24 a alarmující je výskyt příušnic ve věkové skupině 5–9letých) koresponduje s výsledky sérologického přehledu z roku 2013. Ten ukázal velmi nízkou prevalenci protilátek v nejpostiženějších věkových skupinách, která se pohybuje pouze mezi 33 % a 37 %. V porovnání se situací v roce 2001 došlo k poklesu séropozitivity v celé populaci České republiky z 84 % na 53 %. Nízkou prevalenci specifických protilátek lze připsat na vrub vyvanutí imunity po očkování. Selhání vakcinace na podkladě genotypové neshody mezi vakcinálním a cirkulujícím kmenem původce parotitidy se neprokázalo.

O výskytu příušnic v jednotlivých evropských státech nejsou k dispozici aktuální údaje, neboť hlášení tohoto onemocnění se provádí pouze jednou ročně (v systému TESS). Poslední velká epidemie příušnic v EU/EEA proběhla v letech 2003–2006 s vrcholem v roce 2005, kdy bylo hlášeno celkem 215 513 případů onemocnění. Od roku 2007 do roku 2015 je výskyt příušnic mnohem nižší a počet hlášených případů se pohybuje mezi 11 000 až 24 000 případů ročně. Databáze hlášených případů nezahrnuje údaje z Německa a Francie, které do systému nehlásí. Nejpostiženější věkovou skupinou v EU/EEA jsou 20–29letí. Vakcinační stav nemocných se pohybuje v rozmezí 33–57 %, výskyt komplikací je asi u 10 % nemocných, nejčastější je orchitida a meningitida.

Charakteristickými rysy výskytu příušnic v globálním měřítku jsou vysoké zastoupení vakcinovaných – nad 80 % – a mírná převaha mužů.

NIKO bude ve spolupráci se SZÚ situaci ve výskytu příušnic i nadále monitorovat a analyzovat. V závislosti na získaných výsledcích a dostupných možnostech se NIKO bude věnovat případné úpravě příslušné očkovací strategie.

7. Různé

• Stanovisko NIKO k urážkám a některým dalším společensky nežádoucím aktivitám ze

strany subjektů zpochybňujících současný systém očkování v České republice.

• Řada odborníků v oblasti vakcinologie, včetně praktických pediatrů a členů NIKO, byla opakovaně velice nevybíravě atakována představiteli výše uvedených subjektů, kteří pro šíření dezinformací o očkování využívají stále častěji i různé platformy sociálních médií. Jednotlivé případy je nutné posuzovat individuálně a dle výsledku zvážit návrh na podání trestního oznámení proti neznámé osobě pro podezření ze spáchání trestného činu dle § 357 zákona č. 40/2009 Sb., trestního zákoníku, ve znění pozdějších předpisů, a to šířením poplašné zprávy v souvislosti s povinným očkováním.

• Členové NIKO reprezentující praktické lékaře pro děti a dorost a dětské lékaře požadují co nejrychlejší vyřešení a zavedení odškodnění státem za nežádoucí účinky očkování, o kterém se diskutuje již několik let. Upozorňují, že na nutnosti tohoto systému se shodly všechny zainteresované skupiny. Dosud nesou plnou tíži odpovědnosti praktičtí lékaři pro děti a dorost, jimž je povinnost očkovat dána zákonem. NIKO doporučuje urychlené vyřešení této situace.

• V současnosti dostupné vakcíny proti HPV mají indikaci k aplikaci i u chlapců, proto se NIKO na svých dalších jednáních bude zabývat návrhem doporučení, které bude řešit očkování chlapců ve věkové kohortě 13–14 let. VZP doposud hradí tuto vakcinaci pouze dívkám ve věku mezi 13. a 14. rokem.

• Vzhledem k nepříznivému vývoji epidemiologické situace a s přihlédnutím k jednoznačně prokázanému benefitu v ochraně zdraví pacientů bude NIKO na svých dalších jednáních diskutovat doporučení týkající se očkování proti klíšťové encefalitidě a očkování zdravotnických pracovníků proti chřipce.

• Další jednání NIKO proběhne v lednu 2017, termín bude upřesněn.

V Praze dne 18. listopadu 2016
Zapsal: MUDr. Jozef Dlhý, Ph.D.
Verifikovala: Mgr. Eva Gottvaldová

Předplatte si VAKCINOLOGII

VAKCINOLOGIE



a získáte kosmetický balíček
LEVANDULE
v celkové hodnotě **493 Kč**



Neváhejte! Tato nabídka platí jen do 27. 4. 2017
Předplatné na rok pouze za 399 Kč



Předplatte si bezpečně e-mailem

na e-mailovou schránku **mladafronta@predplatne.cz**, uveďte své **jméno** a **doručovací adresu**. Do předmětu napište kód **MF VAK0117**.

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



Volejte zdarma 800 248 248

Jednoduše zavolejte své osobní údaje a informaci o požadovaném předplatném a periodiku. Uveďte kód **MF VAK0117**.



Pošlete SMS na číslo 900 09 06

ve tvaru **MF VAK jméno, přijmeni, adresa, lekarska specializace** předplatitele. Cena SMS je 6 Kč včetně DPH. Službu provozuje goNET s. r. o. Technicky zajišťuje MobilBonus s. r. o. Help line 777 717 535 po-pá 9.00-17.00.

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

Doporučená imunizační schémata proti chřipce Recommended immunization schedules for Influenza

| | Měsíce | | Roky | | | | |
|-----------------|--------|---|-------|---|---|---|--------------------|
| | 6 | 7 | 13-23 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Rakousko | | | | | | | TIV (1) |
| Belgie | | | | | | | |
| Bulharsko | | | | | | | |
| Chorvatsko | | | | | | | |
| Kypr | | | | | | | TIV (5) |
| Česká republika | | | | | | | |
| Dánsko | | | | | | | |
| Estonsko | | | | | | | |
| Finsko | | | | | | | TIV (9) |
| Francie | | | | | | | |
| Německo | | | | | | | |
| Řecko | | | | | | | TIV (11) |
| Maďarsko | | | | | | | |
| Island | | | | | | | |
| Irsko | | | | | | | |
| Itálie | | | | | | | |
| Lotyšsko | | | | | | | TIV |
| Lichtenštejnsko | | | | | | | |
| Litva | | | | | | | |
| Lucembursko | | | | | | | TIV |
| Malta | | | | | | | |
| Nizozemsko | | | | | | | |
| Norsko | | | | | | | |
| Polsko | | | | | | | TIV (14) |
| Portugalsko | | | | | | | |
| Rumunsko | | | | | | | |
| Slovensko | | | | | | | TIV |
| Slovinsko | | | | | | | TIV (16) |
| Španělsko | | | | | | | |
| Švédsko | | | | | | | |
| Velká Británie | | | | | | | TIV (18) LAIV (19) |

Poznámky:

1: Dvě dávky pro primární očkování do věku 8 let.

2: Roční očkování.

3: Pro osoby s určitými medicínskými podmínkami nebo oslabeným imunitním systémem, který je může vystavit komplikacím chřipky (od 6 měsíců). Pro těhotné ženy v 2. nebo 3. trimestru v době chřipkové sezóny. Pro zdravotnické pracovníky, pro institucionalizované osoby. Pro osoby žijící v jedné domácnosti s jedinci v riziku

komplikací (včetně těhotných žen, institucionalizovaných osob a osob nad 68 let) a dětí pod 6 měsíců.

4: Roční očkování. Doporučeno, ale ne bezplatně.

5: Vakcíny podávány pouze za specifických podmínek.

6: Roční očkování.

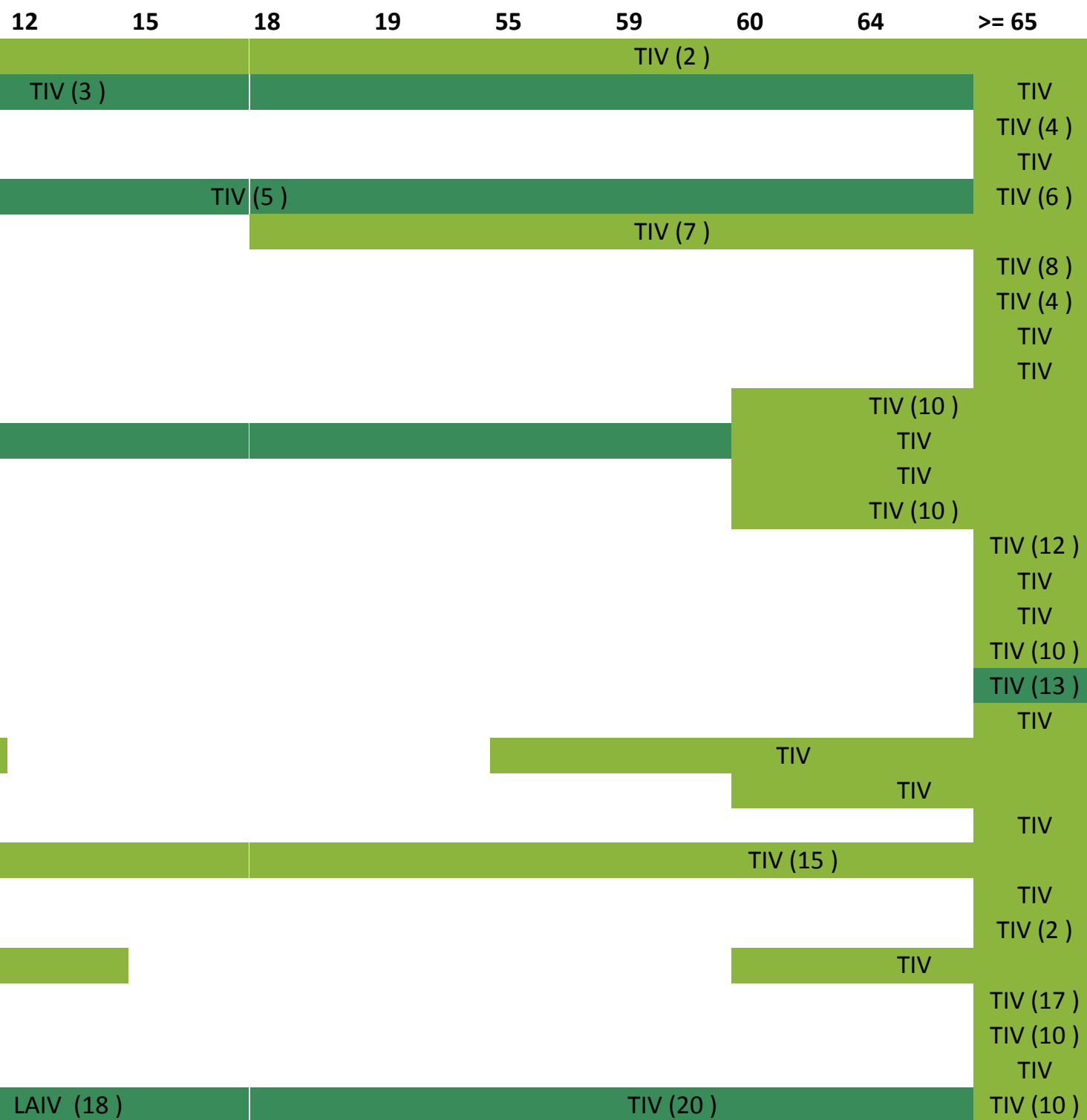
7: Více informací je k dispozici na www.szu.cz8: Pro více informací o Dánském chřipkovém vakcinačním programu a vakcinaci specifických rizikových skupin viz.: www.ssi.dk

9: Zdarma pro děti starší než 6 měsíců do věku 3 let. Jedna nebo dvě dávky administrované v závislosti na vakcinační historii. Roční očkování. Také doporučováno pro děti ve specifických rizikových skupinách. Sezonní 2015-2016 trivalentní LAIV bude k dispozici od 2 let jako alternativa k TIV.

10: Roční očkování.

11: Pouze pro specifické rizikové skupiny.

12: Vakcína je zdarma, ale poplatky spojené s aplikací



mohou být účtovány pacientovi (v závislosti na příjmu a vhodnosti pro bezplatné zdravotnictví).
 13: Roční očkování rizikových skupin: zdravotničtí pracovníci, těhotné ženy, osoby >=65 let, osoby <65 let s chronickými onemocněními nebo žijící v LDN či domech s ošetrovatelskou péčí.
 14: Doporučené, ale ne povinné.
 15: Roční očkování. Doporučené, ale ne povinné.
 16: Další informace o chřipkové kampani jsou na www.ivz.si

17: Doporučeno, nehrazeno, s výjimkou rizikových skupin, další informace na www.ivz.si
 18: Pro osoby s určitými medicínskými podmínkami nebo oslabeným imunitním systémem, kvůli čemuž jsou v riziku komplikací
 19: To je definováno jako děti ve věku 2 nebo 3 roky (ale ne 4 roky). Doporučená vakcína: Flu nosní spray (Fluenz).
 20: Pro osoby s určitými medicínskými podmínkami nebo oslabeným imunitním systémem, kvůli čemuž jsou v riziku komplikací. Od 6 měsíců výše.

Obsah upraven <http://ecdc.europa.eu/en/pages/legalnotice.aspx>. Stav k 2017-01-07 11:14.

- Všeobecné doporučení
- Doporučení pouze pro specifické skupiny
- Catch-up (například pokud byly zmeškány předchozí dávky)

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

Na otázky odpovídal a článek připravil MUDr. Daniel Dražan
praktický lékař pro děti a dorost, Jindřichův Hradec

Vakcinologie 2017;11(1):46-48

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

Čtyřleté dítě bylo v kojeneckém věku očkováno 2x hexavakcínou (ve 3. a 4. měsíci), poté očkování pro febrilní reakci rozloženo (Infanrix Hib 2x, Imovax 2x, Priorix 2x...). Dítě přešlo ke mně začátkem roku 2016. Nyní jsem zjistila, že chybí doočkování Engerixem. Mám očkovat ve schématu 0-1-6 měsíců?

Horečka neměla být důvodem ke změně řádného očkovacího schématu. Nejjednodušším řešením je off label aplikace jedné dávky Infanrix Hexa, čímž je vyřešen i booster v 5 letech, a další dávku už potřebovat nebude. Další indikované vakcíny: VAR (pokud varicelu neprodělal), klíšťová encefalitida, chřipka, případně meningokoky, hepatitida A.

Holčička narozená 13. 6. 2015, těhotenství rizikové (GDM), porod 36. t. sekci/KP/2730/4, AS IOb, adnát, infekce – ATB, vlhká plíce – ventilační podpora 3 dny, kojena, prospívá, očkována Infanrixem Hexa 25. 8. 2015 a 3. 11. 2015. Po očkování krátce zvýšená teplota, mrzutější. Hospitalizace DK 13.–18. 11. 2015 pro křeče při usínání – v. s. benigní myoklonie při usínání – bez medikace, sledována neurologem a RHC dosud pro praem a hypertonicko-excitační syndrom. Nyní neurologem povoleno očkování neživými očkovacími látkami, pod clonou diazepamem. Uvažujeme o 3. očkování,

tentokrát Hexacimou. Souhlasíte, nebo máte jiné doporučení?

Tato dívka nemá žádnou kontraindikaci vakcín. V případě progresivního neurologického onemocnění jsou kontraindikovány pouze vakcíny obsahující pertusové složky, a to jen do objasnění a stabilizace stavu. Neurologické onemocnění jsou naopak rizikovým faktorem pro komplikace infekcí, zejména chřipky. Doporučené očkovací schéma:

1. Infanrix Hexa – 2 dávky v intervalu 6 měsíců (nebo Hexacima, když však měla první 2 dávky Infanrix Hexa, nevím, proč teď Hexacima)
2. PCV (pneumokoky) – 2 dávky v intervalu 2 měsíců
3. chřipka – 2 dávky v intervalu 4 týdnů
4. MMR – 1. dávka
5. VAR (pokud varicelu neprodělal)
6. klíšťová encefalitida – standardní schéma
7. hepatitida A – 1. dávka
8. meningokokové vakcíny
Bez „clony“ diazepamem.

Převzala jsem do péče 24měsíční dítě. Chlapec dostal Pediacel v 8. a poté v 10. měsíci (plánované schéma 2+1). Nyní mu je 24 měsíců a třetí dávku neměl. Mohu podat booster dávku bez jiných opatření, i když je interval od poslední dávky 14 měsíců?

Nedoporučuji schéma 2+1 (v České republice není doporučeno) ani vakcínu Pediacel (není součástí národního imunizačního schématu). Ke správné ochraně proti infekčním nemocem potřebuje dítě tyto vakcíny:

1. dvě dávky hexavakcíny v intervalu 6 měsíců
2. jedna dávka Engerixu B (1 měsíc po 1. dávce hexavakcíny)
3. alespoň 1. dávka MMR
4. jedna dávka PCV (pneumokoky)
5. chřipka – dvě dávky v intervalu 1 měsíce
6. VAR (pokud varicelu neprodělal)

7. klíšťová encefalitida
7. nábídka HepA, meningokoky
Samozřejmě můžete podat 1 dávku Pediacelu, je to lepší než žádná vakcína. Pak to ale nelze považovat za řádné očkování.

Jak se má časově skloubit očkování u nedonošené holčičky, nyní 2měsíční, která je v péči kardiocentra pro srdeční vadu a je léčena digoxinem? Do 14 dnů jí bude aplikován Sinagis a je v plánu očkování hexavakcínou, rotavirovou vakcínou, eventuálně Prevenarem 13. V jakém odstupu od Synagisu lze aplikovat plánované vakcíny?

Synagis (palivuzimab) jsou monoklonální RSV protilátky, které nijak neinterferují s vakcinací. Holčička by měla být očkována bez ohledu na interval od podání Synagisu (současně, kdykoli před nebo kdykoli po). Důležité je vakcinaci neoddlavat. Tento postup by měl být doporučen všemi lékaři, kteří se o dítě starají, což se bohužel mnohdy neděje. Stále doufám, že se v České republice podaří prosadit očkování nedonošených dětí stejným způsobem, jako se to doporučuje všude na světě.

Mám v péči 1,5ročního chlapečka, kterého rodiče odmítli očkovat, protože tatínek měl po aplikaci tetanu silné tetanické křeče a průběh byl dost dramatický. Očkovací centrum ve FN Motol je odmítlo, že oni samotní žádnou reakci neměli, takže nejsou akutní. Jaký byste doporučoval postup? Volit hexavakcínu 2+1, rozklad očkování nebo jiný postup vzhledem k anamnéze? Rodiče by už rádi očkovali, ale samozřejmě se bojí, a já s podobnou reakcí nemám zkušenost.

Je otázkou, co otcí skutečně bylo. Musel by to popsat přesněji. Že by měl křeče v důsledku aplikace tetanického toxoidu, je velmi nepravděpodobné. Každopádně, i kdyby měl reakci po očkování, indikace pro jeho dítě to nijak nemění. Jeho syn by



Foto Shutterstock.com

měl být proto řádně očkován standardním schématem všemi indikovanými vakcínami:

1. hexavakcína v měsících 0-1-2-8
2. PCV – dvě dávky v intervalu 2 měsíců
3. MMR(V), VAR v případě, že varicelu neprodělal
4. IIV3 (chřipka – dvě dávky v intervalu 4 týdnů)
5. meningokoky
6. hepatitida A
7. klíšťová encefalitida

Zaregistrovala jsem chlapce nar. 21. 3. 2007. Očkován Infanrix Hexa 21. 6. 2007, 19. 7. 2007, 16. 8. 2007, 18. 9. 2008, dále Prevenarem 13, Priorixem. Poté byl údajně 5 let v Norsku, u předchozího registrujícího lékaře aplikován Boostrix 11. 8. 2016. Jak dále postupovat s očkováním? Je třeba v 10 letech Boostrix Polio posunout?

Dávku v 9 letech je možné počítat jako platný booster a další dávku by mohl dostat až po 10 letech. Bohužel mu chybí 1 dávka IPV. Možnosti jsou tedy asi dvě: buď dát 1 dávku IPV (Imovax), nebo příliš neodkládat další Boostrix Polio (dát ho třeba ve 12–13 letech). Další doporučené vakcíny: chřipka, klíšťová encefalitida, HPV, ověření imunity varicely, nabídka hepatitidy A.

Jak mám očkovat 3. dávku Infanrix Hexa a Priorix? HP: dítě z rozhodnutí

rodičů bylo poprvé očkováno vakcínou Infanrix Hexa ve stáří 17 měsíců, po očkování nebyla žádná reakce, další očkování touto vakcínou ve schématu 2+1 proběhlo za 2 měsíce, 13. 10. 2016, ve stáří 19 měsíců. V noci, asi 14 hodin po očkování, vzestup teploty kolem 38 st., ale spal klidně, následný den intermitentně teplota kolem 38 st., dítě bylo bez alterace. Druhou noc po očkování stav atonie, ležel na zádech, nehýbal hlavou ani nohama, pláč při přebalování, maminka si všimla velké lokální reakce na stehně, kam byl očkován – otok, zarudnutí prakticky celého stehna. Nechtěl se posadit, nepostavil se, při zvedání z postele sténal, ukazoval si na hlavičku, ale po nakojení usnul. Třetí den po očkování subfebrilní, kulhal na nohu, kam byl očkován, lokální reakce na stehně v ústupu. V noci se však vzbudil kolem 3. hodiny ránní, náhlý křik, intenzivní záchvat vzteku, bouchal do matky, nenechal na sebe sáhnout, po nakojení usnul. Čtvrtý den po očkování další ústup lokální reakce po očkování, ustupuje klaudivace, je již bez teploty. Pátý den po očkování již v pořádku.

V České republice platí stále 4dávkové schéma, které doporučuji. Mohlo se jednat o tzv. hypotonicko-hyporeaktivní epizodu, což je po acelulární pertusové vakcíně vzácná reakce. Tato reakce nezanechává dlouhodobě nežádoucí účinky a většinou se po další dávce neopakuje. Není

kontraindikací další dávky vakcíny. Ostatní popisované projevy nejsou kontraindikací. Pokud už dostane jen 1 dávku vakcíny, musí mezi předchozí a poslední dávkou být interval 6 měsíců, dostane-li 2 dávky, intervaly jsou 1–6 měsíců. Pokud dítě ještě nedostalo ani jednu dávku MMR, musí ji dostat co nejdříve (odklad vakcinace není žádoucí, zvyšuje riziko febrilních křečí). Dítě v tomto věku má dále indikaci těchto vakcín: chřipka, varicela, pneumokoky, meningokoky, klíšťová encefalitida, hepatitida A.

V červnu jsem přebírala ordinaci PLDD. Mezi dětmi je holčička – nyní 2 roky a 4 měsíce, u níž rodiče chtěli odklad očkování a pak očkování Pediacelem. První dávku dostala 5/2015 – v 11 měsících, 2. dávku 6/2015 v roce věku. Dále byla často nemocná a očkování se odkládalo. Pediacel nyní není dispozici a navíc odstup od očkování je již přes rok. Jak mám dále postupovat?

Dívka by měla dostat 2 dávky hexavakcíny v intervalu 6 měsíců. Dále by měla dostat 1 dávku Engerixu B jeden měsíc po 1. dávce hexavakcíny. Měla by mít za sebou minimálně 1 dávku MMR(V) (VAR vakcína, pokud neprodělala varicelu). Pokud nebyla, měla by být očkována jednou dávkou PCV (konjugovaná pneumokoková vakcína). Další indikované vakcíny: chřipka, klíšťová encefalitida, meningokoky, eventuálně hepatitida A.

Mám v péči 6měsíčního kojence. První očkování (Hexacima + Prevenar 13) bylo 21. 7. 2016. Od té doby neustále řešíme zdravotní problémy – subfebrilie, infekce močových cest. Do kdy musíme aplikovat druhou dávku Hexacimy a Prevenaru 13?

Druhé dávky by měly být podány co nejdříve. Důvodem odkladu je středně těžce až těžce probíhající akutní onemocnění do zlepšení stavu. Odklad by tedy z důvodu akutního onemocnění neměl trvat měsíce, ale dny, maximálně týdny. Též doporučuji vakcinaci proti chřipce a MenB vakcínu.

Mám v péči 3letou dívku, která má v anamnéze stavy afektu se stereotypními pohyby hlavou, trhání

vlásků, benigní torticollis, jinak trpí incip. pollinosou, somatický nález dále v normě, PMV v normě, chybí jí druhá dávka Priorixu. Vyjádření neurologa je nejasné. Mohu ji očkovat?

Toto dítě by mělo být řádně očkováno, nemá žádnou kontraindikaci vakcinace. Měla by tedy dostat druhou dávku Priorixu, pokud neprodělala varicelu, tak je vhodné nahradit vakcínu MMRV (Priorix Tetra). Kromě toho by měla mít za sebou čtvrtou dávku hexy, řádné očkování proti pneumokokům a jsou indikované i další očkovací látky: chřipka, klíšťová encefalitida, meningokoky, eventuálně hepatitida A.

Dobrý den pane doktore, za jak dlouho po ukončení radioterapie (pro ca štítné žlázy, odstraněna v 1/2015) lze očkovat neživými vakcínami (tyfus, VHA)?

Vážená paní doktorko, všemi neživými vakcínami je možné očkovat v jakémkoli intervalu po radioterapii i během radioterapie. Schéma je třeba individualizovat v závislosti na délce léčby, základním onemocnění, věku pacienta apod. Radioterapie nezvyšuje riziko nežádoucích účinků neživých vakcín, ale může snížit jejich účinnost.

Mám v péči 17letého chlapce, u kterého byl před 2 roky odstraněn maligní melanom na zádech, široká excize, nyní kontroly na onkologii a kožním v pořádku. Měl by po 5 letech dostat přeočkování klíšťové encefalitidy, maminka se však obává narušení imunitního systému očkováním.

Očkování neneruší imunitní systém. Chlapec by měl být řádně očkován všemi vakcínami indikovanými v jeho věku (kromě

klíšťové encefalitidy se doporučuje chřipka, HPV, meningokoky, eventuálně hepatitida A).

Mám nově zaregistrovaného kojence ve věku 11 měsíců. Dosavadní očkování u předchozích PLDD: ve 2 měsících Infanrix-Hexa a Synflorix, v 5 měsících Hexacima a Synflorix. Důvody, proč byl očkován takto, neznám. Rozhodně nejsou zdravotní. Jak očkovat dál?

Jednu dávku hexavakcíny (Infanrix Hexa nebo Hexacima) podat co nejdříve, poslední dávku o 6 měsíců později. U PCV při schématu 2+1 jednu dávku v jednom roce, tedy co nejdříve, při schématu 3+1, které je u nás oficiální, dvě dávky v intervalu 2 měsíců (Synflorix nebo Prevenar 13). Plus ostatní indikované vakcíny: chřipka, meningokoky, od 1 roku klíšťová encefalitida, hepatitida A, MMR, varicella.

ČASOPIS VAKCINOLOGIE

POKYNY PRO AUTORY

Instructions for authors

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

Časopis přijímá příspěvky do těchto rubrik

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

Náležitosti rukopisu

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

Titulní strana

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

STRUKTURA ČLÁNKU:

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

OBRAZOVÁ DOKUMENTACE:

Posílejte e-mailem v elektronické podobě:

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

ETICKÉ ASPEKTY:

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

STATISTIKA:

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

SEZNAM LITERATURY

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

PŘÍKLADY SPRÁVNÝCH FOREM CITACÍ:

- *Článek v seriálových publikacích:*
Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. N Engl J Med. 2002;347(4):284–7. (pokud je počet autorů vyšší než 3, uveďte první 3 autory a zkratku et al.)
- *Tištěná monografická publikace:*
Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. St. Louis: Mosby; 2002.
- *Kapitola v monografické publikaci:*
Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93–113.
- *Článek v elektronické seriálové publikaci:*
Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs. 2002;102(6). Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

ZASÍLÁNÍ RUKOPISŮ:

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

RECENZNÍ ŘÍZENÍ

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

PRŮBĚH RECENZNÍHO ŘÍZENÍ

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

POTVRZENÍ O PŘIJETÍ K TISKU

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



InfanrixTM hexa

Šetrná vakcína
dlouhodobě
ověřená v českých
podmínkách*

Vhodná
i pro
nedonošené
děti



*Kombinovaná vakcína šetří počet vpichů i antigenní zátěž díky acelulární pertusové složce.

Bezpečnost a účinnost vakcíny **Infanrix hexaTM** u dětí starších 36 měsíců nebyla stanovena. Podobně jako u jiných vakcín nemusí být u všech očkovaných jedinců vyvolána ochranná imunitní odpověď.

Zkrácený souhrn údajů o přípravku

Název přípravku: Infanrix hexa, prášek a suspenze pro injekční suspenzi. Vakcína proti difterii (D), tetanu (T), pertusi (acelulární komponenta) (Pa), hepatitidě B (dNA) (HBV), poliomyelitidě (inaktivovaná) (IPV) a konjugovaná vakcína proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), (adsorbovaná). **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Po rekonstituci jedna dávka (0,5 ml) obsahuje: Diphtheriae anatoxinum ne méně než 30 mezinárodních jednotek (IU), tetani anatoxinum ne méně než 40 mezinárodních jednotek (IU), pertussis anatoxinum 25 mikrogramů¹, haemagglutininum filamentosum 25 mikrogramů¹, pertactinum 8 mikrogramů¹, antigenem tegiminis hepatitidis B 10 mikrogramů^{2,3}, virus poliomyelitis (inaktivovaný)⁴ typus 1 (kmen Mahoney) 40 D jednotek antigenu, typus 2 (kmen MEF-1) 8 D jednotek antigenu, typus 3 (kmen Saukett) 32 D jednotek antigenu, *Haemophilus influenzae* typus b polysaccharidum 10 mikrogramů (polyribosylribitol fosphas) conjugata cum tetani anatoxinum jako nosným proteinem přibližně 25 mikrogramů⁵, 1 adsorbovaná na hydroxid hlinitý, hydratovaný (Al(OH)₃) 0,5 miligramů Al₃₊ + 2 vyrobeno rekombinantní DNA technologií na kultuře kvasinkových buněk (*Saccharomyces cerevisiae*), 3 adsorbovaná na fosforečnan hlinitý (AlPO₄) 0,32 miligramů Al₃₊, 4 pomnoženo na VERO buňkách. Tato vakcína může obsahovat stopy formaldehydu, neomycinu a polymyxinu, které se používají v průběhu výrobního procesu **Indikace:** Infanrix hexa je určen pro základní očkování a přeočkování dětí proti difterii, tetanu, pertusi, hepatitidě B, poliomyelitidě a onemocněním způsobeným *Haemophilus influenzae* typu b. **Dávkování a způsob podání:** Základní očkovací schéma spočívá v podání dvou nebo tří dávek (0,5 ml), které mají být podány v souladu s oficiálními doporučeními. 3 dávky: Přeočkování je nutné, mezi jednotlivými dávkami základního očkování má být zachován interval nejméně 1 měsíc. Přeočkování má být provedeno nejdříve 6 měsíců po poslední dávce základního očkování a nejlépe před dovršením věku 18 měsíců. 2 dávky: Přeočkování je nutné, mezi jednotlivými dávkami základního očkování má být zachován interval nejméně 2 měsíce. Přeočkování má být provedeno nejdříve 6 měsíců po poslední dávce základního očkování a nejlépe mezi 11. a 13. měsícem věku. Předčasně narození kojenci, nejméně po 24 týdnech těhotenství: 3 dávky, přeočkování je nutné, mezi jednotlivými dávkami základního očkování má být zachován interval nejméně 1 měsíc. Přeočkování má být provedeno nejdříve 6 měsíců po poslední dávce základního očkování a nejlépe před dovršením věku 18 měsíců. Bezpečnost a účinnost vakcíny Infanrix hexa u dětí starších 36 měsíců nebyly stanoveny. Infanrix hexa je určen k hluboké intramuskulární aplikaci. Další dávky je vhodné podávat vždy do jiného místa, než byla podána předchozí dávka. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na jakékoli pomocné látky nebo na formaldehyd, neomycin a polymyxin. Hypersenzitivita po předchozí aplikaci vakcín proti difterii, tetanu, pertusi, hepatitidě B, poliomyelitidě nebo Hib. Infanrix hexa je kontraindikován u dětí, u nichž se do sedmi dnů po předchozím očkování vakcínou obsahující pertusovou složku vyskytla encefalopatie neznámé etiologie. V takových případech se musí očkování proti pertusi přerušit a dále se očkuje jen vakcínami proti difterii, tetanu, hepatitidě B, poliomyelitidě a Hib. Podobně jako u jiných vakcín i aplikace vakcíny Infanrix hexa musí být odložena u osob trpících vážným akutním horečnatým onemocněním. Přítomnost slabé infekce však není považována za kontraindikaci. **Zvláštní upozornění:** Jestliže dojde v časové souvislosti s aplikací vakcíny obsahující pertusovou složku k některé z dále popsanych reakcí, je nutné rádně zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují. Teplota $\geq 40,0$ °C během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotonicko-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvajícím ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávného kašle, však očekávaný přínos imunizace převáží možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit prospěch a riziko imunizace vakcínou Infanrix hexa nebo její odklad u kojenců nebo u dětí trpících nástupem nové ataky nebo progresí závažné neurologické poruchy. Stejně jako u jiných injekčních vakcín musí být i po aplikaci této vakcíny pro případ rozvoje anafylaktického šoku okamžitě k dispozici odpovídající lékářská péče a dohled. Nemocným s trombocytopenií a s poruchami srážlivosti krve musí být vakcína Infanrix hexa aplikována se zvýšenou opatrností, neboť po intramuskulárním podání může dojít ke krvácení. Nepodávejte vakcínu Infanrix hexa intravaskulárně nebo intradermálně. Podobně jako u jiných vakcín, nemusí být u všech očkovaných jedinců vyvolána ochranná imunitní odpověď. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Vakcína Infanrix hexa může být podávána současně s pneumokokovou konjugovanou vakcínou (PCV7, PCV10, PCV13), s konjugovanou vakcínou proti meningokokům séroskupiny C (konjugát CRM₁₉₇ a TT), s konjugovanou vakcínou proti meningokokům séroskupin A, C, W-135 a Y (konjugát TT), s perorální vakcínou proti rotavírům a vakcínou proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím (MMRV). **Těhotenství a kojení:** Údaje nejsou k dispozici. **Nežádoucí účinky:** Podobně jako u DTPa vakcín a kombinovaných vakcín obsahujících DTPa byla po posilovací dávce vakcíny Infanrix hexa pozorována vyšší místní reaktogenita a horečka než po základním očkování. Níže uvedeny bezpečnostní profil nežádoucích účinků je založen na údajích získaných v klinických studiích (údaje od více než 16 000 jedinců) a v průběhu postmarketingového sledování. Velmi časté ($\geq 1/10$) a časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$) nežádoucí účinky: nechutenství, neobvyklá plačtivost, podrážděnost, neklid, horečka ≥ 38 °C, lokální otok v místě vpichu (≤ 50 mm), únava, bolest, zarudnutí, nervozita, průjem, zvracení, horečka > 39 °C, reakce v místě vpichu, včetně indurace, lokální otok v místě vpichu (> 50 mm). U dětí očkovaných v rámci základní imunizace vakcínami obsahujícími acelulární pertusovou složku je po přeočkování pravděpodobnější výskyt otoků ve srovnání s dětmi očkovanými celobuněčnými vakcínami. Tyto reakce odezní průměrně za 4 dny. Vakcína Infanrix hexa byla ve studiích základního očkování podána více než 1000 předčasně narozeným (narozeným po 24 až 36 týdnech těhotenství) a více než 200 předčasně narozeným dětem jako přeočkování ve druhém roce života. Ve srovnávacích klinických studiích byl pozorován podobný výskyt příznaků u předčasně narozených i donošených dětí. **Inkompatibilita:** Infanrix hexa nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po rekonstituci se doporučuje použít vakcínu ihned. **Držitel rozhodnutí o registraci:** GlaxoSmithKline Biologics s. a. Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **Registrační číslo(a):** EU/1/00/152/001-008, EU/1/00/152/019-021. **Datum první registrace/prodloužení registrace:** 23. 10. 2000/31.8. 2010. **Datum revize textu:** 15.9.2016. Lék je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přípravek aplikuje lékař intramuskulární injekcí. Před předepsáním léku se prosím seznámte s úplnou informací o přípravku, kterou najdete v Souhrnu údajů o přípravku na: www.gskkompendium.cz nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline, s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; e-mail: cz.info@gsk.com; www.gsk.cz. Případné nežádoucí účinky prosím hláste také na cz.safety@gsk.com. Verze SPC platná ke dni 2. 1. 2017.

Reference: SPC Infanrix hexaTM, vyhláška 537/2006 Sb.

GlaxoSmithKline s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4, Česká republika
tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444, e-mail: cz.info@gsk.com; www.gsk.cz

Schváleno 1/2017
CZ/INFH/0030/16



Přehodnotte ochranu proti pneumokokům



PNEUMOKOKOVÁ MENINGITIDA

ZÁNĚT STŘEDNÍHO UCHA

PNEUMONIE

SEPSE



Synflorix™ je vakcína, která pomáhá chránit před závažnými pneumokokovými onemocněními vyvolanými vakcinačními sérotypy a sérotypem 19A.¹



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

Reference: 1. SPC Synflorix 9/2016. 2. Synflorix je plně hrazen z veřejného zdravotního pojištění pro děti, které splňují podmínky dané zákonem č. 48/1997 Sb., v platném znění.

Zkrácený souhrn údajů o přípravku. Název přípravku: Synflorix injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Synflorix injekční suspenze. Synflorix injekční suspenze v vícedávkovém balení. Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (adsorbovaná). **Složení:** 1 dávka (0,5 ml) obsahuje pneumokokové polysacharidum sérotypu 1 (1 µg), 4 (3 µg), 5 (1 µg), 6B (1 µg), 7F (1 µg), 9V (1 µg), 14 (1 µg) a 23 (1 µg) konjugované na protein D (dřvozený z kmenů netyfovateľného *Haemophilus influenzae*) jako proteinový nosič (9–16 µg), 18C (3 µg) konjugovaný tetanickým toxoidem jako proteinový nosič (5–10 µg) a 19F (3 µg) konjugovaný na difteriický toxoid jako proteinový nosič (3–6 µg) – adsorbováno na fosforečnan hlinitý (0,5 mg Al³⁺). **Terapeutické indikace:** Aktivní imunizace proti invazivním onemocněním, pneumonii a akutní otitis media způsobeným sérotypy *Streptococcus pneumoniae* obsaženými ve vakcině a zkríženě reaktivním sérotypem 19A u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů až do 5 let. **Dávkování a způsob podání:** Vakcína se podává intramuskulárně injekcí, a to přednostně do anterolaterální části stehna u kojenců nebo do deltového svalu ramene u malých dětí. Očkovací schéma musí být v souladu s oficiálními doporučeními. Doporučuje se, aby jedinci, kterým je podána první dávka Synflorixu, dokončili celé očkovací schéma Synflorixem. Synflorix nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně, údaje o subkutánním podání nejsou k dispozici. **Kojenci od 6 týdnů do 6 měsíců věku:** Doporučené schéma k zajištění optimální ochrany tvoří 4 dávky – 3 dávky s intervalem min. 1 měsíc mezi dávkami, posilovací dávka s min. 6měsíčním odstupem od 3. dávky. Je-li vakcína podávána jako část rutinního očkovacího kalendáře, může být podána ve schématu tvořeném třemi dávkami – 1. dávka může být podána od věku 2 měsíců, 2. dávka o 2 měsíce později, posilovací dávka s odstupem min. 6 měsíců od 2. dávky. **Dříve neočkovaní starší kojenci a děti ve věku 7 – 11 měsíců:** 2 dávky s intervalem min. 1 měsíc mezi dávkami, 3. dávku se doporučuje podat v 2. roce života s min. 2měsíčním odstupem mezi dávkami. **Děti ve věku 12 měsíců – 5 let:** dvě 0,5 ml dávky s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami. **Děti narozené mezi 27. – 36. týdnem těhotenství:** U nedonošených dětí narozených alespoň ve 27. týdnu těhotenství doporučené očkovací schéma tvoří čtyři dávky, každá po 0,5 ml. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku a nebo na kterýkoli proteinový nosič tohoto přípravku. Aplikace vakcíny musí být odložena u osob trpících závažným akutním horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce, např. nachlazení, by ale neměla být příčinou oddálení očkování. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Pro případ vzácně se vyskytující anafylaktické reakce po aplikaci musí být k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled. Možné riziko apnoe a nutnost monitorování dýchání po dobu 48 – 72 hodin by se měly zvážit při podávání vakcíny těžce nedonošeným dětem (narozeným v ≤ 28. týdnu těhotenství). U dětí od 2 let věku se může objevit v průběhu očkování, nebo i před ním synkopa (mdloba) jako psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou. Je důležité předem zajistit takové podmínky, aby při eventuální mdlobě nemohlo dojít k úrazu. Vakcína se musí podávat opatrně osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace. Je třeba se též řídit oficiálními doporučeními k očkování proti difterii, tetanu a *Haemophilus influenzae* typu b. Ochrana proti pneumokokovým sérotypům, které nejsou ve vakcině obsaženy, kromě zkríženě reaktivního sérotypu 19A, nebo proti netyfovateľnému *Haemophilus influenzae* nebyla dostatečně prokázána. Synflorix neposkytuje ochranu proti jiným mikroorganismům. Synflorix nemusí chránit všechny očkované jedince proti invazivnímu pneumokokovému onemocnění, pneumonii nebo otitis media způsobeným sérotypy obsaženými v této vakcině a zkríženě reaktivním sérotypem 19A. Navíc se předpokládá, že celková ochrana proti otitis media a pneumonii by mohla být omezena a podstatně nižší než ochrana proti invazivnímu onemocnění způsobenému sérotypy této vakcíny a zkríženě reaktivním sérotypem 19A. Je mezi původce těchto onemocnění patří kromě sérotypů *Streptococcus pneumoniae* obsažených ve vakcině i mnohé další mikroorganismy. Děti by měly dostat vakcínu Synflorix podle očkovacího schématu odpovídajícímu věku dítěte v době zahájení očkování. Data o bezpečnosti a imunogenicitě nejsou u dětí nad 5 let věku zatím k dispozici. U dětí se zvýšeným rizikem pneumokokových infekcí a u dětí s nedostatečnou imunitní odpovědí musí být odpověď na očkování snižena a očkování nemusí poskytnout optimální ochranu. Profylaktické podání antipyretik před aplikací nebo bezprostředně po aplikaci vakcíny může snížit incidenci a intenzitu horečnatých reakcí po očkování. Klinická data získaná s paracetamolem a ibuprofenem nasvědčují tomu, že by profylaktické použití paracetamolu mohlo snižovat četnost horečky, zatímco profylaktické použití ibuprofenu prokázalo omezený vliv na snížení četnosti horečky. Klinická data naznačují, že paracetamol může snížit imunitní odpověď na Synflorix. Nicméně, klinický význam tohoto pozorování není znám. Profylaktické podání antipyretik se doporučuje u dětí s křečemi nebo s anamézou febrilních křečí. Antipyretická léčba by měla být zahájena v souladu s místními terapeutickými doporučeními. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Synflorix může být podán současně s některou z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín: vakcínu proti difterii-tetanu-pertusi s acelulárními či celobuněčnou pertusovou složkou, hepatitidě B, dětské obrně, *Haemophilus influenzae* typu b, spalničkám, příušnicím a zarédkám, planým neštovicím, proti meningokokům sérotypu C (CRM₁₉₉ a TT konjugát) a rotavírům. Injekce jednotlivých vakcín musí být aplikovány do různých míst. U pacientů podstupujících imunosupresivní terapii nemusí být po očkování dosaženo odpovídající imunitní odpovědi. **Těhotenství a kojení:** Synflorix není určen k očkování dospělých. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky jsou bolest a zarudnutí v místě vpichu a podrážděnost. Většina těchto reakcí netrvá dlouho a je mírného až středního stupně. Incidence místních a celkových nežádoucích účinků hlášených do čtyř dnů byla ve srovnávacích klinických studiích pro každé podané dávce ve stejném rozmezí jako po očkování 7valentním Prevenarem. Dále se v klinických studiích s různou četností vyskytovaly: ospalost, křeče (febrilní nebo afebrilní), apnoe u těžce nedonošených dětí (narozených ve ≤ 28. týdnu těhotenství), horečka, neobvyklý pláč, průjem, zvracení, vyrážka, kopřivka, nechuť, nauzea, bolest hlavy, otok, indurace, svědění, podlitina nebo krvácení v místě vpichu, postžení uzlin, alergické reakce (jako alergická dermatitida, atopická dermatitida, ekzém), difúzní otok končetin v místě podání injekce, někdy zahrnující i přiléhající kloub a Kawasakiho nemoc. **Inkompatibilita:** Synflorix nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 4 roky. Po prvním otevření vícedávkového balení je třeba vakcínu aplikovat ihned. Pokud není vakcína aplikována ihned, musí být uchovávána v chladničce (2 °C – 8 °C). Pokud není během 6 hodin vakcína aplikována, musí být znehodnocena. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 – 8 °C), chráňte před mrazem a světlem. Přítomnost jemné bílého sedimentu a čirého bezbarvého supernatantu není známkou znehodnocení vakcíny. Obsah stříkačky/injekční lahvičky musí být před aplikací dobře protřepán a vizuálně zkontrolován na přítomnost cizorodých částic a/nebo na změnu vzhledu. Jestliže svým vzhledem nevyhovuje, je třeba ji vyřadit. Vakcínu aplikujte po dosažení pokojové teploty. Při použití vícedávkové injekční lahvičky musí být k odebrání každé 0,5 ml dávky použita sterilní jehla a injekční stříkačka. Je třeba zamezit kontaminaci obsahu lahvičky. **Druh obalu a velikost balení:** Předplněná injekční stříkačka: 0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) s pistovou zátkou (butylpryž) s jehlami nebo bez jehel. Balení obsahuje 1, 10 nebo 50 předplněných injekčních stříkaček. Injekční lahvička: 0,5 ml suspenze v injekční lahvičce (sklo typu I) s pistovou zátkou (butylpryž). Balení obsahuje 1, 10 nebo 100 injekčních lahviček. Vícedávkové balení: 1 ml suspenze v injekční lahvičce (sklo typu I) s pistovou zátkou (butylpryž) pro 2 dávky. Balení obsahuje 100 injekčních lahviček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **Registrační čísla:** Předplněná injekční stříkačka: EU/1/09/508/001-005,010, injekční lahvička: EU/1/09/508/006-008, vícedávkové balení: EU/1/09/508/009. **Datum první registrace:** 30. 3. 2009. **Datum revize textu:** 2. 9. 2016. Lék je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, pokud 3 dávky očkovací látky byly aplikovány do sedmého měsíce věku pojištěnce; hrazenou službou je dále i očkování provedené po uplynutí této lhůty, pokud došlo k odložení aplikace jedné nebo více dávek očkovacích látek z důvodu zdravotního stavu pojištěnce. Úplnou informaci pro předepisování najdete v Souhrnu údajů o přípravku na: www.gskkompendum.cz nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline, s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; e-mail: cz.info@gsk.com; www.gsk.cz. Případné nežádoucí účinky prosím hláste také na cz.safety@gsk.com. Verze SPC platná ke dni 1. 11. 2016.