

VAKCINOLOGIE

číslo **2**
ročník 5/2011

Z OBSAHU

■ INVAZIVNÍ PNEUMOKOKOVÁ ONEMOCNĚNÍ U DĚTÍ V ČESKÉ REPUBLICĚ A OČKOVÁNÍ DĚTÍ PNEUMOKOKOVÝMI VAKCÍNAMI

Pneumokoky patří k nejvýznamnějším bakteriálním původcům invazivních i méně závažných neinvazivních infekcí. Vývoj pneumokokových vakcín stále zvyšuje možnosti prevence těchto onemocnění.

■ OČKOVÁNÍ TĚHOTNÝCH A KOJÍCÍCH ŽEN

Autor předkládá faktické informace o očkování skupiny těhotných a kojících žen, zvláště se zaměřuje na očkování žen plánujících graviditu. Jsou hodnoceny jednotlivé vakcíny a vztahovány k očkování těchto rizikových skupin populace.

■ LÉČBA A PREVENCE CHRONICKÝCH VIROVÝCH HEPATITID

Viry hepatitidy B a C patří mezi tzv. hepatotropní viry, predilekčním místem jejich replikace jsou játra a nejzávažnější komplikací chronické infekce těmito viry je jaterní cirhóza. Oba viry se přenášejí parenterálně.

Cervarix[®] navozuje celkovou **87%** účinnost proti **CIN3+/AIS**, bez ohledu na typ HPV v lézi (v TVC-naivní kohortě) ^{†1,2}

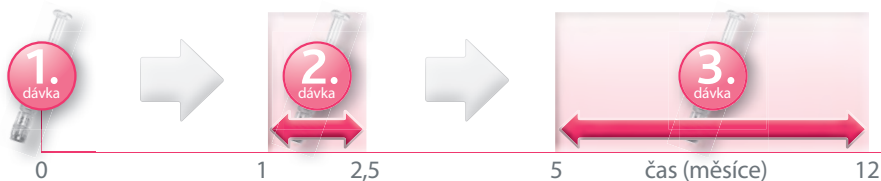
- Cervarix[®] poskytuje ochranu proti **pěti* nejčastějším** HPV typům způsobujícím rakovinu: HPV 16, 18, 31, 33 a 45.^{1,2}
- 100 % žen stále séropozitivních na protilátku proti HPV-16/18 po dobu **8,4 let** (populace, která se dosud nesetkala s onkogenními HPV typy).¹
- Cervarix[®] redukuje nutnost definitivních terapeutických zákroků na děložním čípku (např. konizací) o **68,8 %**.^{†1}



* Účinnost vakcíny se liší pro každý z HPV typů 16, 18, 31, 33, 45 a je různá v různých kohortách a koncových bodech.

† TVC-naivní kohorta – populace, která se dosud nesetkala s onkogenními HPV typy.

Flexibilní vakcinační schéma



Vakcína proti HPV typu 16 a 18 rekombinantní, adjuvovaná, adsorbovaná

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

NÁZEV PŘÍPRAVKU – CERVARIX[®] INJEKČNÍ SUSPENZE. Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 16, 18] (rekombinantní, adjuvovaná, adsorbovaná). **SLOŽENÍ:** 1 dávka (0,5 ml) obsahuje: Papilomavir humaní¹ typus 16 proteinum L1^{2,3} 20 mikrogramů; Papilomavir humaní¹ typus 18 proteinum L1^{2,3} 20 mikrogramů; lidský papilomavirus = HPV, ²adjuvovaný na AS04 obsahující: 3-O-deacyl-4'-monofoforyl-lipid A (MPL)³ 50 mikrogramů, ³adsorbovaný na hydroxid hlinitý, hydratovaný Al(OH)₃ celkem 0,5 miligramu Al³⁺. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** Cervarix[®] je vakcína určená k prevenci premaligních cervikálních lézí a cervikálního karcinomu, které jsou způsobeny určitými onkogenními typy lidských papilomavirů (HPV). Důležité informace podporující tuto indikaci viz body 4.4 a 5.1 Souhrnu údajů o přípravku. Indikace je založena na prokázané účinnosti Cervarixu u žen ve věku 15 až 25 let a na imunogenicitě této vakcíny u dívek a žen ve věku 10 až 25 let. **Dávkování a způsob podání:** Doporučené očkovací schéma je 0, 1, 6 měsíců. Pokud je zapotřebí očkovací schéma upravit, druhá dávka může být podána mezi 1 a 2,5 měsícem po první dávce a třetí dávka může být podána mezi 5 a 12 měsícem po první dávce. Potřeba podání posilovací dávky nebyla stanovena. Cervarix[®] je určen k intramuskulární aplikaci do oblasti deltového svalů. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku. Aplikace vakcíny Cervarix[®] musí být odložena u osob trpících akutním vážným horečnatým onemocněním. Přítomnost lehké infekce, jako je nachlazení, není kontraindikací pro imunizaci. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** O individuálním očkování ženy by se mělo rozhodnout na základě předchozího rizika expozice HPV a možného přínosu očkování pro ženu. Stejně jako u všech injekčních vakcín musí být i po aplikaci této vakcíny pro případ vzácně se vyskytující anafylaktické reakce okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled. Zvláště u dospívajících se může jako psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou objevit po nebo i před očkováním synkopa (mdloba). Ta je během zotavení spojena s různými neurologickými příznaky jako jsou přechodné poruchy zraku, parestézie a tonicko-klonické křeče končetin. Proto je důležité, aby byla v případě mdloby učiněna opatření k zamezení zranění. Cervarix[®] nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně. Údaje o subkutánním podání Cervarixu nejsou k dispozici. Stejně jako jiné vakcíny aplikované intramuskulárně, musí být i Cervarix[®] podáván opatrně osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoliv poruchou koagulace, protože po intramuskulárním podání může u takových osob dojít ke krvácení. Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u všech očkovávacích jedinců dosaženo ochranné imunitní odpovědi. Cervarix[®] bude chránit proti nemoci způsobené HPV typy 16 a 18 a v určitém rozsahu proti nemoci způsobené určitými dalšími příbuznými onkogenními HPV typy. Proto je nutné i nadále pokračovat ve vhodných opatřeních proti sexuální přenosným nemocem. Cervarix[®] je určen pouze k profylaktickému podání a nemá žádný efekt na již aktivní HPV infekci nebo klinicky přítomné onemocnění. Neprokázalo se, že by Cervarix[®] měl terapeutický efekt. Očkování nenahrazuje pravidelný cervikální screening. Vzhledem k tomu, že žádná vakcína není 100% účinná a vakcína Cervarix[®] neposkytuje ochranu proti všem typům HPV ani proti již existujícím infekcím HPV, zůstává pravidelný cervikální screening kriticky důležitý a má se provádět v souladu s místními doporučeními. Délka ochrany nebyla přesně stanovena. Čas podání a potřeba podání posilovací dávky (posilovacích dávek) nebyly stanoveny. O použití Cervarixu u osob se sníženou imunitní reakcí, jako jsou pacienti s HIV infekcí nebo pacienti podstupující imunosupresivní terapii, nejsou žádné údaje. Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u těchto jedinců dosaženo odpovídající imunitní odpovědi. Nejsou žádné údaje o bezpečnosti, imunogenicitě nebo účinnosti, na jejichž základě by bylo možné podpořit vzájemnou zaměnitelnost Cervarixu s jinými vakcínami proti HPV. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Jedinci, kteří dostali imunoglobulin nebo krevní deriváty během

3 měsíců před podáním první dávky vakcíny, byli ze všech klinických studií vyloučeni. **Použití s jinými vakcínami:** Cervarix[®] může být současně podán s kombinovanou booster vakcínou obsahující difterii (d), tetanus (T) a pertusis [acelulární] (pa) s nebo bez inaktivované poliomyelitidy (IPV), (dřpa, dřpa-HPV vakcína), bez klinicky relevantní interference s protilátkovou odpovědí na některou ze složek kterékoli z vakcín. Cervarix[®] může být současně podán s kombinovanou vakcínou proti hepatitidě A (inaktivovaná) a hepatitidě B (DNA) (HAB vakcína). Pokud je Cervarix[®] podán současně s jinou injekční vakcínou, musí být vakcíny aplikovány do různých míst. Není důkaz, že by použití hormonální antikoncepce mělo vliv na účinnost Cervarixu. Podobně jako u jiných vakcín lze očekávat, že u pacientů podstupujících imunosupresivní léčbu, nemusí být po očkování dosaženo odpovídající imunitní odpovědi. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje nejsou dostatečné k tomu, aby bylo možné doporučit podávání Cervarixu v průběhu těhotenství. Proto je třeba očkování odložit až na dobu po ukončení těhotenství. Očkování vakcínou Cervarix[®] během kojení by se mělo provádět jen tehdy, pokud možné výhody očkování převáží možná rizika. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: reakce v místě vpichu včetně bolesti, zarudnutí, otoku; únava, bolest hlavy, myalgie. Časté: horečka ($\geq 38^\circ\text{C}$), gastrointestinální symptomy včetně nauzey, zvracení, průjmu a bolesti břicha, svědění/pruritus, vyrážka, kopřivka, artralgie. Méně časté: závrat, infekce horních cest dýchacích, jiné reakce v místě vpichu. **Inkompatibilita:** Protože chybí studie kompatibility, nesmí být tento přípravek mísen s jinými léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 4 roky. Po vyjmutí z chladničky by měla být vakcína Cervarix[®] podána co nejdříve. Nicméně, získané stabilitní údaje značí, že vakcína Cervarix[®] v jednodávkových baleních zůstává stabilní a může být podána i v případě, že byla vakcína uchována mimo chladničku po dobu až 3 dnů při teplotě 8°C až 25°C nebo až jeden den při teplotě 25°C až 37°C . **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Při uchování se ve stříkačce s vakcínou může vytvořit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant. To však není známkou znehodnocení vakcíny. Před aplikací musí být obsah stříkačky před i po protřepání vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje jakékoli cizí částice a/nebo jestli nemá změněný vzhled. Je-li patrná jakákoliv změna vzhledu, je třeba vakcínu vyhodit. Vakcína musí být před aplikací řádně protřepána. **Druh obalu a velikost balení:** 0,5 ml suspenze v jednodávkové lahvičce se zátkou ve velikosti balení 1, 10 a 100. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A):** EU/1/07/419/001, EU/1/07/419/002, EU/1/07/419/003. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE:** 20. 9. 2007. **DATUM REVIZE TEXTU:** Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Tento registrovaný léčivý přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informací o přípravku najdete v Souhrnu údajů o přípravku nebo se obraťte na adresu společnosti GlaxoSmithKline. Verze SPC platná ke dni vydání materiálu (21. 3. 2011).

REFERENCE: 1. Souhrn údajů o přípravku Cervarix. **2.** Paavonen J. et al. www.thelancet.com Published online July 7, 2009 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61248-4.



Vakcinologie

Vaccinology

Ročník (Volume) 5, 2011, číslo (Number) 2

Šéfredaktor (Editor-in-Chief)

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

FN Hradec Králové a FVZ Hradec Králové

Redakční rada (Editorial Board)

MUDr. Hana Cabrnchová

OSPDL, Praha

MUDr. Jitka Částková, CSc.

SZÚ, Praha

Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.

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

Doc. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.

Ústav epidemiologie LF UK, Plzeň

MUDr. Jitka Škovránková

2. LF UK a FN Motol, Praha

Prof. MUDr. Miroslav Špliňo, DrSc.

FVZ ÚO, 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

Vydavatel (Publisher)

Medakta, s.r.o.

Veleslavínská 48/39

162 00 Praha 6

www.medakta.cz

Periodicita (Periodical)

Čtvrtletník (Quarterly)

Korektury (Copy Editor)

Pavlna Špačková

www.korektury.org

Grafická úprava (DTP)

Sprinter-studio, s.r.o.

www.sprinterstudio.cz

Adresa redakce a obchodního oddělení (Editorial Office and Advertising)

Medakta, s.r.o., Veleslavínská 48/39

162 00 Praha 6

www.medakta.cz, www.vakcinologieaktualne.cz

Mgr. Veronika Črepová, crepova@medakta.cz,

tel.: 774 557 416, fax: 235 310 415

Tisk (Printed by)

Omikron, s.r.o.

Distribuce (Distributed by)

Česká pošta, s.p.

Praktickým lékařům, pediatrům a dalším

odborníkům zabývajícím se očkováním zdarma

Roční předplatné je 320 Kč + 10 % DPH

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

Registrováno u Ministerstva kultury ČR

pod číslem MK ČR E 17165, ISSN 1802-3150.

Rukopis byl předán do tisku 26. 4. 2011.

Časopis je indexován v Embase a Scopus.

Časopis je excerpován v Bibliographia Medica
Čechoslovaca.

Časopis je zařazen Radou pro výzkum

a vývoj vlády ČR na Seznam recenzovaných

neimpaktovaných periodik vydávaných v České
republice.

Vydavatel nenes odpovědnost za údaje a názory
autorů jednotlivých článků.

Současně si redakce vyhrazuje právo na drobné
stylistické úpravy článků.

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým
souhlasem redakce.

Vážení čtenáři, kolegové a kolegyně,

česká očkovací scéna prochází v současné době fází bilancování, jestli se nám podařilo implementovat očkování proti tuberkulóze pouze u rizikových skupin správným způsobem či, zdali inovovat či ne náš očkovací kalendář. Ukazuje se, že stále přetrvávají problémy s pertusí a intermitentně i s parotitidou. Vzhledem k opakovaným rozsáhlým epidemiím v posledních letech se zdá, že parotitidu zejména u adolescentů a mladých dospělých se optimálně nedaří kontrolovat a měli bychom se zamyslet, jak náš kalendář optimalizovat.

Na počátku dubna pořádal ESCMID (Evropská společnost klinické mikrobiologie a infekčního lékařství) v Praze konferenci na téma: „Dopad očkování na veřejné zdravotnictví“. Na konferenci byla celá řada špičkových přednášejících a úroveň této vědecké konference je možno hodnotit velmi vysoko. Extrémně nízká informovanost a v počátku vysoké vložné zapříčinily velmi malou účast, přestože v závěru byl kongresový poplatek pro české účastníky odpuštěn. Je velkou škodou, že účastníků nebylo řádově více.

Těsně před uzávěrkou tohoto čísla nás zasáhla velmi smutná zpráva. Dne 25. dubna 2011 zemřel ve věku 82 let prof. MUDr. Jiří Havlík, DrSc., bývalý přednosta I. infekční kliniky 2. lékařské fakulty UK a FN Na Bulovce a bývalý děkan Fakulty dětského lékařství UK. Pan profesor Havlík byl dlouholetým členem a také bývalým předsedou výboru Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP a současně i členem výboru České vakcinologické společnosti. Byl autorem a spoluautorem řady učebnic, monografií, odborných článků a neúnavným přednášejícím na stovkách vědeckých konferencí doma i v zahraničí. České infekční lékařství jeho odchodem tak utrpělo velmi citelnou a těžko nahraditelnou ztrátu. Čest jeho památce.

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

Invazivní pneumokoková onemocnění (IPO)

Sérotypy 1, 3, 5, 6A, 7F a 19A

- způsobilý 22 % všech IPO u dětí do 5 let věku v ČR v letech 2000 – 2010^{3,4,5,6}

Sérotypy 3, 6A, a 19A

- způsobilý 12 % všech IPO u dětí do 5 let věku v ČR v letech 2000 – 2010^{3,4,5,6}

Nejširší pokrytí sérotypů ze všech pneumokokových konjugovaných vakcín^{1,2,3,4,5,6}

Sérotyp 19A
v mnoha zemích světa hlavní příčina IPO a AOM^{11,14}

Sérotyp 3
relativně častý původce pneumonií a AOM^{8,9,10,11}

Sérotyp 6A
častý sérotyp u nazofaryngeálního nosičství¹²

Sérotyp 1
častá příčina pneumonií, spojován s komplikovanými pneumoniemi^{7,8,9,10}

Sérotyp 5
původce invazivního pneumokokového onemocnění (především Afrika a Jižní Amerika)¹¹

Sérotyp 7F
spojován s vysokou úmrtností¹³

Prevenar 13^{*}

Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13valentní, adsorbovaná)

Zkrácená informace o přípravku Prevenar 13 injekční suspenze. Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13valentní, adsorbovaná). • **Léčivá látka:** Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje: Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 1* (2,2 µg), 3* (2,2 µg), 4* (2,2 µg), 5* (2,2 µg), 6A* (2,2 µg), 6B* (4,4 µg), 7F* (2,2 µg), 9V* (2,2 µg), 14* (2,2 µg), 18C* (2,2 µg), 19A* (2,2 µg), 19F* (2,2 µg), 23F* (2,2 µg). *Konjugován s nosným proteinem CRM₁₉₇ a adsorbován na fostorečnan hlinitý (0,125 mg). **Indikace:** Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění, pneumonie a akutní otitis media, vyvolaných Streptococcus pneumoniae u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 5 let. **Dávkování:** Imunizační schémata přípravku Prevenar 13 by měla být založena na oficiálních doporučeních. **Kojenci ve věku 6 týdnů – 6 měsíců:** Tři dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. První dávka se obvykle podává ve věku 2 měsíců. Čtvrtou dávku se doporučuje podat ve věku 11 až 15 měsíců. **Drůbež neočkování kojenci a děti ve věku >= 7 měsíců:** Kojenci ve věku 7–11 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 1 měsíc mezi nimi. Třetí dávku se doporučuje podat ve druhém roce života. Děti ve věku 12–23 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 2 měsíce mezi nimi. Děti ve věku 2–5 let: Jedna samostatná dávka 0,5 ml. **Čekací schéma pro Prevenar 13 u kojenců a dětí dříve očkováných přípravkem Prevenar (7valentní) (Streptococcus pneumoniae sérotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F):** Kojenci a děti, u nichž bylo očkování zahájeno přípravkem Prevenar, mohou být převedeni na Prevenar 13 v kterémkoli stadiu očkování. **Děti ve věku 12–23 měsíců:** Děti, které dosud nedostaly dvě dávky přípravku Prevenar 13 v rámci očkovací série u kojenců, mají dostat dvě dávky vakcíny (s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami) k dokončení imunizační série po šest dodatečných sérotypů. Alternativně je možné dokončit imunizační sérii podle oficiálních doporučení. **Děti ve věku 2–5 let:** Jedna samostatná dávka. **Způsob podání:** Vakcína se má podávat formou intramuskulární injekce. Přednostním místem podání je anterolaterální část stehna (musculus vastus lateralis) u kojenců nebo deltový sval horní části paže u malých dětí. **Kontraindikace:** Precitlivlost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na difterický toxoid. Podobně jako u jiných vakcín i aplikace přípravku Prevenar 13 má být odložena u jedinců trpících akutním závažným horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce jako je nachlazení, by ale neměla být příčinou oddálení očkování. **Zvláštní upozornění:** Prevenar 13 nesmí být aplikován intravaskulárně. Tato vakcína nemá být podána jako intramuskulární injekce kojencům nebo dětem s trombocytopenií nebo s jinými poruchami koagulace, které jsou kontraindikací pro intramuskulární aplikaci, ale může být podána subkutánně v případě, že potenciální přínos převládá nad rizikem podání. Prevenar 13 chrání pouze proti těm sérotypům Streptococcus pneumoniae, které vakcína obsahuje a nechrání proti jiným mikroorganismům, které způsobují invazivní onemocnění, pneumonii nebo zánět středního ucha. Podobně jako jiné vakcíny nemůže ani Prevenar 13 ochránit všechny očkované jedince před pneumokokovým onemocněním. **Interakce:** Prevenar 13 může být podáván současně s jinými dětskými vakcínami podle doporučených očkovacích schémat. Různé injekční vakcíny musí být vždy podány každá do jiného místa vpichu. **Těhotenství a kojení:** Prevenar 13 není určen k podávání dospělým. Údaje o použití vakcíny u žen v průběhu těhotenství a kojení ani z reprodukčních studií na zvířatech nejsou k dispozici. **Nežádoucí účinky:** Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky patřily reakce v místě vpichu, horečka, podrážděnost, nechutenství, zvýšená spavost a/nebo nespavost. **Předávkování:** Předávkování přípravkem Prevenar 13 není pravděpodobné vzhledem ke způsobu balení v předplněné injekční stříkačce. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Chraňte před mrazem. **Balení:** 0,5 ml injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce s pistovou zátkou a ochranným krytem hrotu. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Wyeth Lederle Vaccines S.A., Rue de Bosquet, 15, B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgie. **Registrační čísla:** EU/1/09/590/001-6. **Datum poslední revize textu:** 26.11.2010. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek Prevenar 13 je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro děti splňující podmínky dané zákonem č. 48/1997 Sb v aktuálním znění. Před předepsáním se, prosím, seznámte s úplnou informací o přípravku.

Reference: 1. SPC Prevenar 13. 2. SPC Synflorix. 3. Motlová J, Beneš Č, Krížová P. Invazivní pneumokokové onemocnění v České republice v letech 2000–2006. Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. 57, 2008, 6.1, s. 14–21. 4. Motlová J, Beneš Č, Krížová P. Invazivní pneumokokové onemocnění v České republice v letech 2000–2006. Zprávy EM (SZU, Praha) 2009; 18(6): 203–209. 5. Motlová J, Beneš Č, Krížová P. Invazivní pneumokokové onemocnění v České republice v roce 2009. Zprávy EM (SZU, Praha) 2010; 19(3): 68–77. 6. Motlová J, Krížová P. Invazivní pneumokokové onemocnění v České republice v roce 2010. Zprávy EM (SZU, Praha) 2011; 20(2): 64–69. 7. Blechová Z. Očkování proti pneumokokům. Farmakoterapie 2010; 6(3): 241–332. 8. Blyington CL, Korgenski K, Daly J et al. Pediatr Infect Dis J 2006; 25: 250–254. 9. Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL. Pediatrics 2010; 125: 429–436. 10. Obando I, Muñoz-Almagro C, Arroyo LA. Emerg Infect Dis. 2008; Vol. 14, No. 9: 1390–1397. 11. Dinleyici EC, Yargic ZA. Expert Review Vaccines 2009; 8(8): 977–986. 12. Zemlickova H, Jakubu V, Urbaskova P. Journal of Medical Microbiology 2010; 59: 1079–1083. 13. Rückinger S, von Kries R, Siedler A, van der Linden M. Pediatr Infect Dis J. 2009 Feb; 28(2): 118–22. 14. van Gils EJM, Veenhoven RH, Hak E. JAMA. 2010; 304(10): 1099–1106.

EDITORIAL 43

PŮVODNÍ PRÁCE (ORIGINAL PAPERS)

Invasivní pneumokoková onemocnění u dětí v České republice a očkování dětí pneumokokovými vakcínami
 Invasive pneumococcal diseases in children in the Czech Republic and immunisation of children with pneumococcal vaccines
 MUDr. Daniel Dražan 47

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEW)

Očkování těhotných a kojících žen
 Vaccination of pregnant and breastfeeding women
 MUDr. Věra Pellantová, Ph.D. 52

Léčba a prevence chronických virových hepatitid
 Treatment and prevention of chronic viral hepatitis
 MUDr. Jan Šperl, CSc. 57

AKTUALITY (CURRENT NEWS)

Poliomyelitida – polioeradikační iniciativa
 Poliomyelitis – Polio eradication initiative
 prof. MUDr. Miroslav Šplího, DrSc., RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D. 66

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

Kontroverze ve vakcinaci dospělých – zpráva z konference
 1st International Conference on Controversies in Vaccination in Adults – conference report
 MUDr. Zuzana Blechová, MUDr. Šárka Rumlarová 69

ŽLUTÉ TÝDNY!? PŘIDÁTE SE?

- ✎ V roce 2010 bylo celkem hlášeno přes 1 100 případů hepatitidy A (862) nebo B (244).¹
- ✎ Většina české dospělé populace není vůči hepatitidám A a B chráněna očkováním, může onemocnět a šířit infekci ve svém okolí.
- ✎ Role praktického lékaře je v prevenci infekčních onemocnění klíčová.
- ✎ 9 z 10 respondentů průzkumu o očkování proti hepatitidě odpovědělo, že doporučení svého praktického lékaře ohledně prevencí respektuje.²

ZVAŽTE MOŽNOST INFORMOVAT A DOPORUČIT OČKOVÁNÍ PROTI HEPATITIDĚ A a B VŠEM SVÝM KLIENTŮM.

Twinrix
 První kombinovaná vakcína
 proti hepatitidě A a B
 A D U L T

KDY EDUKOVAT V ORDINACI PL:

PREVENTIVNÍ PROHLÍDKY



UKONČENÍ PRACOVNÍ NESCHOPNOSTI



TĚHOTENSKÁ NÁVŠTĚVA



JINÁ OČKOVÁNÍ – např.
 chřipka, tetanus,
 klíšťová
 meningo-
 encefalitida



POTVRZENÍ



PŘEDOPERAČNÍ VYŠETŘENÍ, EKG



Reference: 1. EPIDAT: Vybrané infekční nemoci v ČR v letech 2001–2010 – absolutně; SZÚ: <http://www.szu.cz/publikace/data/vybrane-infekcni-nemoci-v-cr-v-letech-1998-2007-absolutne>, 2011.
 2. Očkování – žloutenka, skupinové diskuse – dospělí 20–50 let; MEDIAN, 2010.

Zkrácené SPC, reference uvnitř časopisu

Současný přístup k stabilizačním, konzervačním a balastním látkám v moderních vakcínách
Current approach to stabilisers, preservatives and ballast substances in modern vaccines
prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D. 72

Zápis z jednání Národní imunizační komise (NIKO) konaného dne 17. 1. 2011 na Ministerstvu zdravotnictví ČR
Meeting Report of the National Commission on Immunization (NIKO) held on 17 January 2011 at the Ministry of Health
of the Czech Republic 73

HISTORIE OČKOVÁNÍ (THE HISTORY OF VACCINATION)

VARIOLA VERA – pravé neštovice a Edward Jenner
VARIOLA VERA – smallpox and Edward Jenner
prof. MUDr. Jiří Havlík, DrSc. 74

ZE ZAHRANIČNÍ LITERATURY (FROM FOREIGN LITERATURE)

Novinky ve vakcinologii
News in vaccinology
MUDr. Daniel Dražan 76

EVROPSKÁ IMUNIZAČNÍ SCHÉMATA (EUROPEAN IMMUNIZATION SCHEDULES)

Italské imunizační schéma
Italian immunization schedule 78

PORADNA (IMMUNIZATION COUNSELLING)

MUDr. Pavel Kosina 82

Zkrácená informace o léčivém přípravku Twinrix Adult

Twinrix
První kombinované vakcíny
proti hepatitidě A a B
A D U L T

NÁZEV PŘÍPRAVKU – Twinrix Adult, injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Vakcína proti hepatitidě A (inaktivovaná) a proti hepatitidě B (rDNA) (HAB), adsorbovaná. **KLINICKÉ ÚDAJE** – Složení: Jedna dávka Twinrix Adult (1 ml) obsahuje: Hepatitis A virus (inactivatum) (720 ELISA jednotek); Antigenum tegiminis hepatitis B (20 mikrogramů). **Indikace:** Twinrix Adult se používá k imunizaci dospělých a mladistvých nad 16 let, kteří jsou vystaveni riziku nákazy způsobené viry hepatitidy A a hepatitidy B. **Dávkování a způsob podání:** V rámci standardní základní imunizace se aplikují tři dávky vakcíny Twinrix Adult ve schématu 0., 1., 6. měsíc. Ve výjimečných případech lze u dospělých podat tři intramuskulární injekce Twinrix Adult podle schématu 0., 7. a 21. den. Při tomto vakcinačním schématu je doporučeno aplikovat ještě čtvrtou dávku Twinrix Adult, a to 12 měsíců po první dávce. Twinrix Adult je určen pro intramuskulární aplikaci, přednostně do deltoidní oblasti. Vakcína Twinrix Adult by se neměla aplikovat intradermálně ani intramuskulárně do gluteálního svalu, protože v tomto případě může dojít k suboptimální imunitní odpovědi na vakcínu. Pacientům s trombocytopenií nebo s poruchami krevní srážlivosti lze vakcínu Twinrix Adult podat výjimečně subkutánně, ale tento způsob podání nezajišťuje optimální imunitní odpověď. **VAKCÍNA NESMÍ BÝT V ŽÁDNÉM PŘÍPADĚ APLIKOVÁNA INTRAVASKULÁRNĚ.** **Přeočkování:** Titry protilátek anti-HBs a anti-HAV pozorované po ukončení základní vakcinace provedené touto kombinovanou vakcínou Twinrix Adult odpovídají titrům protilátek, které byly zjištěny po vakcinaci monovalentními vakcínami. **Obecná doporučení pro aplikaci posilovací dávky lze proto odvodit na základě zkušeností s monovalentními vakcínami*** – viz Souhrn údajů o přípravku Twinrix Adult. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv z pomocných látek nebo na neomycin, hypersenzitivita po předchozím očkování vakcínami proti hepatitidě A a/nebo hepatitidě B. Aplikace vakcíny by se měla odložit při akutním závažném horečnatém onemocnění. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Vzhledem k délce inkubační doby hepatitidy A i B je možné, že očkováná osoba by mohla být v průběhu vakcinace již nositelem infekce. V takových případech není známo, zda vakcinace přípravkem Twinrix Adult chrání proti infekci hepatitidou A a hepatitidou B. Vakcína nechrání proti infekci vyvolané viry hepatitidy C a hepatitidy E ani proti jiným patogenům, které infikují játra. Přípravek se nedoporučuje k postexpozici profylaxi (např. po poranění infikovanou jehlou). U hemodialyzovaných pacientů a osob s poškozeným imunitním systémem se po ukončení základní imunizace nemusí docílit odpovídajícího titru protilátek anti-HAV a anti-HBs – další postup viz Souhrn údajů o přípravku Twinrix Adult. Podobně jako u všech jiných injekčních vakcín musí být pro případ, že se po aplikaci vakcíny vzácně vyvine anafylaktická reakce, okamžitě dostupná lékařská pomoc. Vakcína Twinrix Adult obsahuje stopové množství thiomersalu (organické sloučeniny rtuti) pocházejícího z výrobního procesu, proto se u jedinců přecitlivělých na tuto látku může vyvinout reakce z přecitlivělosti. Podobně jako u jakékoliv vakcíny nemusí dojít u všech očkových k vyvolání protektivní imunitní odpovědi. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Údaje o současném podání vakcíny Twinrix Adult a specifických imunoglobulinů proti hepatitidě A nebo B nejsou k dispozici – viz Souhrn údajů o přípravku Twinrix Adult. **Těhotenství a kojení:** Klinické údaje o podávání vakcíny těhotným ženám nejsou k dispozici. Při podávání vakcíny Twinrix Adult kojícím ženám je nutné zvážit, jestli se má pokračovat/přerušit kojení, nebo pokračovat/přerušit očkování, přičemž se má vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos očkování pro ženu. Nežádoucí účinky: V kontrolovaných klinických studiích prováděných s přípravkem Twinrix Adult byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky reakce v místě vpichu, jako bolest, zarudnutí a otok. **FARMAEUTICKÉ ÚDAJE – Inkompatibility:** Studie kompatibility nebyly provedeny, proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Při uchování vakcíny se může oddělit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant. Vakcína musí být před použitím řádně protřepána, aby vznikla mírně opalescentní bílá suspenze, a vizuálně zkontrolována na přítomnost cizorodých částic a/nebo na změnu vzhledu. Pokud vakcína vzhledově nevyhovuje, musí být vyřazena. **Druh obalu a velikost balení:** Twinrix Adult – velikost balení 1, 10 a 25 injekčních stříkaček s jehlami nebo bez jehel. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** GlaxoSmithKline Biologicals s. a., rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/96/020/001-9, EU/1/97/029/001-10. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE:** 10. 2. 1997/10. 2. 2007. **DATUM REVIZE TEXTU:** 15. 3. 2010. Verze SPC platná ke dni vydání materiálu (7. 3. 2011).

Vakcína TWINRIX ADULT, injekční suspenze, vakcína proti hepatitidě A (inaktivovaná) a proti hepatitidě B (rDNA) (HAB), adsorbovaná, je vázána na lékařský předpis a není hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

* Monovalentní vakcína GSK proti hepatitidě A vyvolá ochranu proti hepatitidě A po 2 až 3 týdnech po očkování. K zabezpečení dlouhodobé ochrany (nejméně na dobu 25 let) se doporučuje podat posilovací dávku, a to kdykoli v době od 6 do 12 měsíců po první dávce.

Invazivní pneumokoková onemocnění u dětí v České republice a očkování dětí pneumokokovými vakcínami

Invasive pneumococcal diseases in children in the Czech Republic and immunisation of children with pneumococcal vaccines

MUDr. Daniel Dražan

Praktický lékař pro děti a dorost, Jindřichův Hradec

Souhrn:

Pneumokoky patří k nejvýznamnějším bakteriálním původcům invazivních i méně závažných neinvazivních infekcí. Vývoj pneumokokových vakcín stále zvyšuje možnosti prevence těchto onemocnění. Konjugované pneumokokové vakcíny jsou vysoce účinné v prevenci invazivních pneumokokových onemocnění (IPO) a částečně účinné v prevenci akutních otitid. Indikace jednotlivých vakcín se do určité míry překrývají a jejich výběr může být ovlivněn více faktory.

Klíčová slova: pneumokoky, invazivní pneumokoková onemocnění, akutní otitis media, pneumonie, pneumokokové vakcíny

Summary:

Pneumococci belong to the most significant bacterial agents of invasive as well as less serious non-invasive infections. The development of pneumococcal vaccines keeps increasing the preventive potential in respect of these diseases. Conjugated pneumococcal vaccines exhibit high efficacy in the prevention of invasive pneumococcal diseases (IPD) and partial efficacy in the prevention of acute otitis media. The indications of individual vaccines are, to a certain degree, overlapped and their selection may be influenced by several factors.

Keywords: pneumococci, invasive pneumococcal diseases, acute otitis media, pneumonia, pneumococcal vaccines

Vakcinologie 2011;5:47-51

Úvod-epidemiologie pneumokokových infekcí

Streptococcus pneumoniae (pneumokok) patří k nejvýznamnějším bakteriálním původcům morbidity i mortality v dětském i dospělém věku. Odhaduje se, že každoročně na pneumokokové infekce zemře 700 000 až 1 000 000 dětí do 5 let, z nich převážná většina v rozvojových zemích (1, 2). V celosvětovém měřítku jsou pneumokoky nejčastější vakcínou preventabilní příčinou dětských úmrtí (3). Nejzávažnějšími pneumokokovými infekcemi jsou tzv. IPO (invazivní pneumokoková onemocnění), především bakteriemie, meningitidy a bakteriemické pneumonie. Pneumokoky jsou též vyvolavatelem podstatně méně závažných, ale o to častějších slizničních infekcí, jako jsou AOM (akutní otitis media), akutní sinusitidy a nonbakteriemické pneumonie (4).

Podle antigenní charakteristiky kapsulárního polysacharidu se rozlišuje více než

90 sérotypů pneumokoků zařazených do 46 séroskupin (5).

23-valentní polysacharidová pneumokoková vakcína byla registrována a schválena již před více než 30 lety pro jedince nad 2 roky věku s vysokým rizikem pneumokokové infekce. V roce 2000 byla v USA schválena a velmi krátce poté zařazena do národního imunizačního programu první konjugovaná 7-valentní vakcína pro kojence a malé děti. Od té doby byla tato vakcína zařazena do národních imunizačních programů řady zemí světa. V mnoha z těchto zemí měla vakcína obrovský dopad na epidemiologii pneumokokových infekcí, došlo k dramatickému poklesu IPO způsobených sérotypy obsaženými ve vakcíně u očkováných dětí a v některých případech i ve věkových skupinách, které nebyly očkovány, tzv. nepřímým efektem či principem kolektivní imunity (6, 7). Vakcína též prokázala částečnou účinnost v prevenci akutní otitidy a nasofaryngeálního nosičství (8, 9).

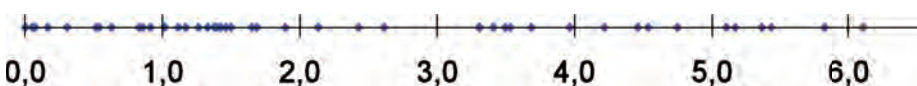
7-valentní vakcína byla původně vytvořena, aby pokryla nejčastější sérotypy vyvolávající invazivní pneumokoková onemocnění u malých dětí v USA. Stejně sérotypy vyvolávají velkou část IPO i v ostatních zemích vyspělého světa (10). Pokrytí 7-valentní vakcínou je ale nižší v rozvojových zemích (11). Po zavedení plošného očkování i přes pokles celkového počtu IPO se objevují nové sérotypy, jejichž relativní podíl a v některých případech i absolutní počet narůstá (12, 13). Z těchto důvodů byly v roce 2009 registrovány 2 nové konjugované pneumokokové vakcíny, které zvyšují pokrytí objevujících se sérotypů a sérotypů rozvojových zemí.

Účinnost nových konjugovaných vakcín v prevenci IPO se předpokládá na základě imunologického srovnání s prokazatelně vysoce účinnou původní konjugovanou vakcínou (14, 15, 16, 17). Účinnost vakcín je sérotypově specifická, částečně i séroscupinově specifická. 7-valentní vakcína

Tab. 1 Invazivní pneumokoková onemocnění

věk typ	0-4		5-39		40-64		65+		cel- kem	
	roky	%	let	%	let	%	let	%	kem	%
3	1	4	3	4	11	8	12	10	27	8
6A	2	9	0	0	4	3	5	4	11	3
19A	0	0	1	1	4	3	3	2	8	2
3+6A+19A	3	13	4	6	19	14	20	16	46	13
vše	23	100	69	100	138	100	126	100	356	100

Obr. 1 Věková distribuce IPO



prokázala určitý stupeň zkřížené protekce mezi vakcinačním typem 6B a nevakcinačním typem 6A. Naopak v USA i jiných zemích po zavedení rutinní vakcinace došlo k nárůstu počtu případů způsobených typem 19A skupinově příbuzným s vakcinačním typem 19F (18, 19).

Diskuze

Od 1. 1. 2010 je v České republice veřejně financováno očkování kojenců a přibližně od stejné doby je k dispozici nová 13-valentní vakcína. Obě tyto změny mohou významně změnit epidemiologii pneumokokových infekcí. Lze předpokládat pokles incidence IPO a současně změnu distribuce vyvolávajících sérotypů, relativní vzestup nevakcinačních typů, nelze vyloučit ani absolutní vzestup nevakcinačních sérotypů, tedy fenomén označovaný jako replacement, jak se tomu stalo v některých zemích po zavedení rutinní vakcinace (20).

V současnosti jsou v České republice dostupné 4 očkovací látky, 3 konjugované a 1 polysacharidová, od 3 výrobců, z nichž 2 vyrábí konjugovanou vakcínu. Přes svůj obrovský historický význam nepřináší původní 7-valentní vakcína proti novým vakcínám žádné výhody. Její 13-valentní nástupce poskytuje ze všech konjugovaných vakcín nejširší pokrytí pneumokokových sérotypů. V 10-valentní vakcíně jsou pneumokokové polysacharidy konjugované na hemofilový protein D, což jí přináší potenciál ochrany i vůči hemofilovým otitidám a může zabránit většímu počtu AOM (21). 23-valentní polysacharidová vakcína je stále ještě nedocenená a nachází mnoho indikací především v dospělosti, ale i v dětském věku.

Konjugované pneumokokové vakcíny jsou indikovány pro všechny děti do 5 let věku, z čehož 10-valentní vakcína je schválena pouze do 2 let. V USA se doporučuje konjugovaná vakcína u starších dětí při přítomnosti

vysoce rizikových faktorů až do věku 18 let. U dětí mezi 2 a 18 lety s rizikovými faktory mohou být indikovány obě vakcíny, tedy konjugovaná a/nebo polysacharidová v závislosti na věku a závažnosti rizikových faktorů (22). V dospělosti je indikována polysacharidová vakcína při přítomnosti rizikových faktorů včetně kuřáctví a řady běžných chronických nemocí a také u všech seniorů nad 65 let věku.

Děti do 2 let věku tedy můžeme očkovat 13-valentní vakcínou Prevenar13 nebo 10-valentní vakcínou Synflorix. V České republice neexistuje oficiální doporučení pro preferenční používání jedné či druhé vakcíny.

Rozhodnutí tedy zůstává na bedrech očkujícího lékaře a případně rodičů. 13-valentní vakcína není finančně plně pokryta zdravotním pojištěním, rozhodování na základě finančních kritérií je na straně plátce doplatku, tedy rodiče. Lékař se musí rozhodovat na základě možnosti snížení rizika IPO, pneumonie a akutní otitidy. Nepřímý vliv vakcinace na neočkovanou populaci může rozhodování též významně ovlivňovat.

V tabulce 1 jsou ukázány rozdílové sérotypy mezi 10-valentní a 13-valentní vakcínou v roce 2009. Pro malé děti do 5 let, tedy cílovou skupinu pro vakcinaci, byly zachyceny 3 případy, z toho 2 sérotypem 6A a 1 sérotypem 3. Každý další případ změny pokrytí pneumokokovou vakcínou o 4-5 % směrem nahoru nebo dolů. Procentuální pokrytí vakcínami tedy nemusí být příliš přesným kritériem a význam může mít i hodnocení na základě absolutních čísel. Při započítání případů ve věkových skupinách mimo cílové kategorie pro vakcinaci při stejném % pokrytí (13 %) vzrůstá absolutní počet případů ze 3 na 46 (23).

V následujícím přehledu jsou zachyceny malé děti, u nichž bylo dokumentováno IPO od začátku roku 2009 do konce června 2010. Kromě věku a pohlaví byly sledovány rizikové

faktory, vakcinační stav, klinická prezentace a konečný výsledek onemocnění. Zdrojem dat byla paní doktorka Jitka Motlová z NRL, podle jejíchž údajů bylo možné jednotlivé pacienty vyhledat, klinická data pak poskytli ošetřující lékaři, praktičtí dětské lékaři a lékaři hlásících laboratoří. Přehled nemusí být zcela přesný a z počtu případů není tedy možné počítat incidenci či smrtelnost IPO.

Celkem se podařilo najít 43 dětí s invazivním pneumokokovým onemocněním.

K 3 případům došlo v novorozeneckém věku, jednalo se o neonatální sepsi a tyto případy tedy nebyly preventabilní přímým efektem vakcinace, i když 2 z nich byly způsobeny vakcinačními sérotypy.

Relativně vysoké % infekcí v novorozeneckém věku by mohlo souviset se zvykem odběru hemokultur na neonatálních jednotkách. I když k větší části infekcí došlo v prvních 2 letech života, k významné části i u větších dětí. Z tohoto pohledu je očkování konjugovanými vakcínami jen ve věku vymezeném vyhláškou pro financování ze všeobecného zdravotního pojištění nedostatečné a záchytné očkování až do 5 let věku dle indikace se jeví jako vhodné. Větší část dětí byla hospitalizována v zimním období respiračních infekcí, což by mohlo potvrzovat vliv predisponující virové infekce a navozovat úvahu o možném vlivu chřipkové vakcíny.

Rizikové faktory

Většina nemocných dětí neměla žádné závažné rizikové faktory.

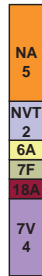
Zachycené stavy jako předcházející AOM, časté AOM v anamnéze, atopie nebo nízký socioekonomický stav nelze ve vztahu k IPO přesně vyhodnotit vzhledem k jejich vysoké prevalenci v populaci a vzhledem k nekompletnosti dohledaných údajů u některých nemocných.

Celkem 3 nemocné děti měly závažný imunodeficit významně zvyšující riziko IPO, ani jedno z nich nebylo řádně očkováno. Jedno z nich s blíže neurčeným imunodeficitem bylo očkováno 1 dávkou konjugované vakcíny, další dávky byly „zakázány“, vakcinace tedy byla chybně kontraindikována. Druhé významně imunosuprimované dítě, které mělo hereditární sférocytózu, nebylo očkováno ani pneumokokovou ani meningokokovou vakcínou, z nichž obě měly být jednoznačně indikovány.

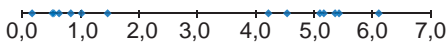
Další neočkované dítě bylo léčeno imunosupresivní terapií na onkologickém

Tab. 2 Zastoupení sérotypů u meningitid

Celkem	14
7v	4
18A	1
10v (7F)	1
6A	1
NVT	2
NA	5



Obr. 2 Věková distribuce meningitid



pracovišti pro tumor mozku. U dalšího dítěte byl zjištěn málo závažný selektivní deficit IgA, nejběžnější a nejméně závažný deficit humorální imunity, ani toto dítě nebylo očkováno.

Celkem 2 děti byly nedonošené, z nichž jedno mělo neonatální sepsi a přežilo bez následků, druhé nedonošené dítě zemřelo v 6 měsících věku na pneumokokovou meningitidu.

Absenci rizikových faktorů u většiny nemocných nelze pravděpodobně vysvětlit vyšší proočkovaností rizikové populace ale vyšším výskytem IPO u dětí bez rizikových faktorů, i když individuální riziko je při závažných rizikových faktorech nesrovnatelně vyšší. Absence rizikových faktorů je též významným argumentem pro plošné očkování všech dětí.

Proočkovanost

Ze všech 43 dětí bylo jen jedno řádně očkováno 7-valentním Prevenarem, v době kdy již byla dostupná 10-valentní vakcína. Dítě prodělalo nekomplikovanou bakteriémií způsobenou sérotypem 7F.

U pacientů s vysokým rizikem byla vakcinace chybně kontraindikována nebo odložena. Jedno imunodeficitní dítě bylo očkováno 1 dávkou Synflorixu, další dávky byly slovy ošetřující dětské lékařky „zakázány“ z důvodu imunodeficitu specializovaným pracovištěm. Tento pacient prodělal osteomyelitidu způsobenou sérotypem 6A. Jedno nedonošené dítě bylo očkováno 1. dávkou Synflorixu až v 6 měsících věku, dřívější očkování bylo „nedoporučeno“ neurologem.

Celkem 39 dětí ze 42 případů nebylo očkováno žádnou pneumokokovou vakcínou (z toho 4 nemohly být pro nízký věk), u jednoho dítěte se nepodařilo vakcinační stav zjistit.

Klinické manifestace

Ze všech zachycených případů tvořila meningitida celou 1/3, další 1/3 byly bakteriémie, 1/4 pneumonie a po 1 případu celulitidy a osteomyelitidy. Vysoký podíl meningitid na všech IPO by mohl též ukazovat na vyšší celkovou incidenci IPO s nižším zachytem méně závažných případů.

Meningitida je nejzávažnější klinickou manifestací IPO. Z 15 meningitid byly 4 způsobené typy pokrytými 7-valentní vakcínou, 1 případem typem 18A, 2 případy typem 7F pokrytým novými vakcínami, 1 případ způsobený typem 6A a u 5 případů nebyl kmen pro sérotypizaci dodán. Tučně jsou zvýrazněny skupiny, ve kterých došlo k úmrtím. Zajímavá je věková distribuce, kdy k celé 1/2 případů došlo ve věku nad 4 roky. I toto je významným argumentem k zachytné vakcinaci dětí dříve neočkovaných.

Žádné z dětí, které si prodělaly pneumokokovou meningitidu, nebylo řádně očkováno.

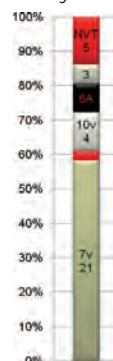
Úmrtí

Ze všech případů IPO došlo k 3 úmrtím (2 chlapci, 1 dívka, typy 10A, 7F a 18A), ve všech případech na meningitidu a ve všech ve velmi podobném věku 6-8 měsíců. U 2 případů nepředcházely IPO žádné rizikové faktory. Ani jedno ze 3 dětí nebylo řádně očkováno (2 vůbec, 1 jednou dávkou Synflorixu). Minimálně 1 z těchto 3 úmrtí by bylo možné v dnešní době zabránit novými vakcínami (7F). Dalšímu případu by teoreticky mohlo jít zabránit principem séroskupinové zkřížené protekce všemi konjugovanými vakcínami, i když pro sérotyp 18A nejsou dostupná specifická data.

Za podrobnější pohled stojí případ 6měsíčního chlapce, který zemřel na meningitidu způsobenou nevakcinačním typem 3 dny po očkování 1. dávkou Synflorixu. Tento chlapec měl významné rizikové

Tab. 3 Sérodistribuce všech případů IPO se známým sérotypem a jejich pokrytí vakcínami

Celkem	36	100%
7v	21	58%
18A	1	3%
10v	4	11%
6A	3	8%
3	2	6%
NVT	5	14%



faktory, narodil se ve 30. týdnu s porodní hmotností 1 370 g a měl chronické onemocnění dýchacích cest, pravděpodobně astma. Tento chlapec měl být dle vyhlášky povinně očkován proti pneumokokům. Vakcína mu byla podána až v 6 měsících z důvodu chybného doporučení neurologem nezahajovat očkování do 6 měsíců věku. Včasné očkování by ovšem konkrétně tohoto chlapce nezachránilo.

Kazuistika

Velmi zajímavou kazuistikou je případ 12měsíční dívky, která byla hospitalizována s diagnózami meningitidy a pneumonie a u níž byl v hemokultuře vypěstován meningokok i pneumokok sérotyp 6A a v moku pouze meningokok. Tato dívka měla významné rizikové faktory pro získání závažných infekcí opouzdřenými bakteriemi, měla kongenitální sférocytózu, navíc byla ze socioekonomicky slabé rodiny a trpěla častými respiračními infekcemi. Tato dívka nebyla očkována ani meningokokovou ani pneumokokovou vakcínou, i když byly obě jasně indikovány vzhledem ke sférocytóze a pneumokoková vakcína měla být „povinná“ a hrazená z veřejných zdrojů. Tato dívka infekci přežila bez vážnějších následků.

Následky

Převážná většina přeživších dětí nemá žádné dlouhodobé následky. U 2 dětí po meningitidě došlo k poruše sluchu, v jednom případě byla oznámena jako pravděpodobná a ve 2. případě jako unilaterální. Oba případy s poškozením sluchu byly preventabilní všemi konjugovanými vakcínami, jednalo se o sérotypy 6B a 18C. U žádného dítěte pravděpodobně nedošlo k závažnému poškození sluchu.

Jedno z dětí později zemřelo, to bylo ale velmi závažně neurologicky nemocné, k jeho IPO se nepodařilo zjistit podrobnosti, úmrtí časově nesouviselo s hlášením IPO. V tomto bodě stojí za zmínku nedávná studie z Dánska, která prokázala zvýšení i dlouhodobé mortality u pacientů, kteří prodělali pneumokokovou meningitidu (24).

Sérodistribuce

V celkovém počtu onemocnění byl sérotyp zjištěn u 36 ze 43 případů (tedy v 84 %). Jen 5 z 36 případů nebylo možné zabránit

žádnou vakcínou. Celkově by šlo alespoň zkříženou protekcí při dnešní dostupnosti vakcín zabránit 29 případům z 36 (81 %). V tabulce je zachyceno široké spektrum klinicky různě závažných onemocnění od již uvedených meningitid až po zcela nezávažná prakticky náhodně zachycená onemocnění, která nevyžadovala ani ATB terapii.

IPO jsou vzácná, ale velmi závažná onemocnění a 13-valentní vakcína poskytuje nejširší pokrytí vyvolávajících sérotypů. I když počet hlášených případů rozdílovými sérotypy mezi 10-valentní a 13-valentní vakcínou je u dětí malý, skutečný počet případů může být vyšší než počet hlášený, protože u nás odběry hemokultur nejsou zvyklostí, častá je ambulantní antibiotická terapie před případným odběrem hemokultury při hospitalizaci. Vysoký podíl meningitid na celkovém počtu IPO a také vysoký podíl neonatálních infekcí může též svědčit pro vyšší počet méně závažných případů. Při vysoké proočkovanosti se bude zvyšovat relativní podíl nevakcinačních typů a není vyloučen ani replacement, tedy absolutní nárůst počtu případů způsobených nevakcinačními typy. Rozdíl mezi 13-valentní a 10-valentní vakcínou v zabránění IPO přímým efektem se pohybuje v řádu jednotek případů ročně.

Pneumonie

Rozhodování na základě účinnosti vakcín v prevenci pneumonií, které jsou mnohem častější než IPO, je ještě obtížnější. Pneumokoky jsou celosvětově nejčastějším bakteriálním vyvolavatelem pneumonií. Při většině pneumonií nedochází k bakteriémii a vyvolavatele se u dětí v převážné většině případů nepodaří stanovit. Pro pneumonie též není jasně definovaný korelát protekce. 7-valentní vakcína nicméně prokázala účinnost v prevenci pneumonií v USA a 9-valentní neregistrovaná vakcína ve studiích v Africe (25, 26, 27).

Prevenar 13 je schválen pro prevenci pneumonií v Evropě, v USA nejsou pneumonie indikací.

Synflorix v Evropě není schválen k prevenci pneumonií, v některých zemích ano, v USA není registrován. Účinnostní data nejsou dostupná pro ani jednu z nových vakcín a posouzení jejich relativního vlivu na snížení incidence pneumonií je velmi obtížné.

Akutní otitis media

Akutní otitida patří k nejčastějším akutním onemocněním malých dětí. Účinnostní data v prevenci otitid jsou obtížně srovnatelná z důvodu velmi odlišné incidence AOM v jednotlivých studiích a odlišného zastoupení jednotlivých patogenů.

Podle incidence zjištěné ve studii POET v České republice dochází jen u dětí do 2 let zhruba ke 25 000 epizod ročně, z toho 38 % tvoří pneumokokové otitidy, asi 14 % hemofilové, v absolutních číslech kolem 9,5 a 3,5 tisíce epizod (28). Skutečná incidence může být mnohem vyšší, ve studiích FinOM a NCKP vyšla asi desetinásobně vyšší. V USA došlo díky zavedení plošné vakcinace ke snížení AOM epizod asi o 20 %.

Prevenar13 je v Evropě schválen k prevenci pneumokokových AOM, v USA k prevenci AOM způsobených pouze sérotypy obsaženými v PCV7 (29). Synflorix je v Evropě schválen k prevenci pneumokokových AOM, není schválen k prevenci hemofilových AOM. V některých zemích je Synflorix schválen k prevenci pneumokokových i hemofilových AOM. V USA není registrován.

Účinnost proteinu D v prevenci hemofilových AOM byla prokázána v animálních studiích a účinnost 11-valentního předchůdce současné 10-valentní vakcíny ve studii POET (28, 30). Překlenovací imunologické studie prokazují imunogenitu proteinu D v 10-valentní vakcíně srovnatelnou s 11-valentní vakcínou, i když účinnostní data nejsou k dispozici. Protein D (a tedy 10-valentní vakcína) může mít výhodu v rozšíření ochrany na hemofilové AOM.

Při účinnosti vakcinace a dle epidemiologických dat vycházejících ze studie POET bude v ČR každoročně docházet asi ke 25 000 epizodám AOM u dětí do 2 let věku. Při srovnatelné účinnosti pro obě vakcíny proti AOM způsobeným vakcinačními typy může Prevenar13 předejít o asi 500 případů pneumokokových epizod více než Synflorix za předpokladu účinnosti proti typu 3. Synflorix by naopak mohl předejít 1 300 epizodám hemofilových otitid, rozdíl tedy vychází na 800 případů ve prospěch Synflorixu. Pokud se započítá i prevence otitid ve věku nad 2 roky, číslo se může ještě zvýšit. Rozdíl může být negativně ovlivněn velmi nízkou incidencí otitid zjištěnou ve studii POET.

Výše uvedené odhady vycházejí z 38% zastoupení pneumokoků a 14% zastoupení hemofilů jako vyvolavatelů epizod AOM u dětí do 2 let. Typ 3 způsobuje 3,5 % všech AOM epizod. Dále se vychází z předpokladu

stejně 57% účinnosti obou vakcín vůči pneumokokovým sérotypům obsaženým ve vakcíně (včetně typu 3 pro Prevenar13) a z 36% účinnosti Synflorixu vůči hemofilovým otitidám.

AOM jsou nejčastější, i když většinou málo závažnou klinickou manifestací pneumokokové infekce a jsou způsobeny i jinými patogeny, zejména hemofily. Nové konjugované vakcíny zvyšují pokrytí pneumokokových sérotypů způsobujících AOM, 10-valentní vakcína navíc může poskytovat ochranu proti hemofilovým AOM. Rozdíl mezi 10-valentní a 13-valentní vakcínou by mohl být v řádu tisíce ve prospěch 10-valentní vakcíny dle epidemiologických dat získaných ve studii POET.

Nepřímý vliv vakcinace

Nepřímý vliv vakcinace, tedy prevence onemocnění a úmrtí v neočkovaných věkových kategoriích, prokázáný v některých zemích, především v USA, má z hlediska veřejného zdraví obrovský vliv a může být argumentem ve prospěch 13-valentní vakcíny. V USA bylo tímto nepřímým efektem vakcinace zabráněno většímu množství případů IPO i úmrtí než přímým efektem v cílových skupinách pro vakcinaci (31). Tento paradoxní jev je vysvětlitelný vyšším počtem případů i úmrtí v neočkovaných věkových kategoriích, zejména u seniorů.

Při započítání nepřímého efektu významně naroste vliv rozdílových sérotypů mezi 10-valentní a 13-valentní vakcínou v absolutních číslech, i když procentuální pokrytí bude stejné v porovnání s věkovou skupinou malých dětí.

Závěr

Očkování konjugovanými pneumokokovými vakcínami patří ve většině vyspělých zemí ke standardní péči. Nové konjugované pneumokokové vakcíny zvyšují možnosti prevence IPO i AOM. Vakcína Synflorix by teoreticky mohla předejít většímu množství neinvazivních infekcí (v řádu tisíce), Prevenar 13 by mohl předejít menšímu množství invazivních onemocnění (v řádu jednotek přímým efektem, snad většímu množství nepřímým efektem). V České republice dochází k množství onemocnění preventabilních pneumokokovými vakcínami. Zvýšení proočkovanosti pneumokokovými vakcínami i mimo věkové skupiny financované z veřejného zdravotního pojištění je žádoucí.

Poděkování

Autor prezentace by chtěl touto cestou poděkovat paní doktorce Jitce Motlové za poskytnutí epidemiologických dat a neméně tak i všem lékařům, kteří s neobyčejnou ochotou dohledali a poskytli údaje k jednotlivým případům IPO.

RNDr. Jitka Motlová, NRL pro streptokoky a enterokoky
 MUDr. Jiří Skala, Dětské oddělení, Klatovská nemocnice
 MUDr. Pavel Šochman, Dětské oddělení, nemocnice Jablonec nad Nisou
 MUDr. Jana Tylečková, Dětské oddělení, NsP Havířov
 MUDr. Dagmar Barnetová, Dětské oddělení, NsP Havířov
 MUDr. Eva Poborská, FTN Krč
 MUDr. Zuzana Blechová, Infekční oddělení, FN Bulovka
 MUDr. Karel Šedivý, Infekční oddělení, Nemocnice Příbram
 MUDr. Jan Pajerek, JIRP, Dětská klinika, Masarykova nemocnice Ústí n. Labem
 MUDr. David Lorenčík, JIRP, KLDD, VFN
 MUDr. Karla Crhová, KDIN Brno
 MUDr. Pavel Kosina, Klinika infekčních nemocí, Fakultní nemocnice Hradec Králové

MUDr. Petr Pazdiora, LF FN Plzeň
 RNDr. Věra Hásková, LLM Hořovice
 RNDr. Alice Gabrielová, mikrobiologie FN Bulovka
 MUDr. Jaroslav Hlad, Nemocnice u Sv. Jiří, Plzeň
 MUDr. Čestmír Beneš, SZÚ
 MUDr. Pavla Křížová, SZÚ
 MUDr. Dana Gotzmannová, PLDD
 MUDr. Dagmar Wagnerová, PLDD
 MUDr. Milan Hesoun, PLDD
 MUDr. Karla Filipová, PLDD
 MUDr. Iva Gavendová, PLDD
 MUDr. Valerij Opjonov, PLDD
 MUDr. Lucie Otáhalová, PLDD
 MUDr. Jana Matasová, PLDD
 MUDr. Hettnerová Dana, PLDD

MUDr. Martin Furst, PLDD
 MUDr. Alexandra Matoušová, PLDD
 MUDr. Miroslava Nováková, PLDD
 MUDr. Anna Schejbalová, PLDD
 MUDr. Marie Převrátilová, PLDD
 MUDr. Ivana Eimerová, PLDD
 MUDr. Blanka Skalická, PLDD
 MUDr. Hana Jakoubková, PLDD
 MUDr. Dagmar Mašková, PLDD
 MUDr. Ctibor Dostál, PLDD
 MUDr. Tereza Nováčková, PLDD
 MUDr. Eleonora Gregorová, PLDD
 MUDr. Aleš Johan, PLDD
 MUDr. Jan Lebeda, PLDD

Literatura

1. CDC. Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine worldwide. *MMWR*. 2008;57(42):1148–51.
2. Dinleyici EC, Yargic ZA. Pneumococcal conjugated vaccine: PHiD-CV. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009;7(9):1063–74.
3. Adam D. Issues in pneumococcal disease and pneumococcal conjugate vaccines: highlights of the 27th meeting of ESPID. Brussels, Belgium June, 9–13, 2009. *Vaccine*. 2009;27(50):7133–7.
4. Rose M, Zielen S. Impact of infant immunization programs with pneumococcal conjugate vaccine in Europe. *Expert Rev. Vaccine*. 2009;8(10):1351–64.
5. Musher D. *Streptococcus pneumoniae*. In: Principles and Practice of Infectious Diseases (Volume 7). Mandell GL (Ed.). Churchill Livingstone Elsevier Publishers, PA, USA. 2010:2623–42.
6. Whitney C, Farley M, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003;348(18):1737–46.
7. Jackson L, Janoff E. Pneumococcal vaccination of elderly adults: new paradigms for protection. *Clin Infect Dis*. 2008;47(10):1328–38.
8. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(3):187–95.
9. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*. 2001;344(6):403–9.
10. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization. *Wkly Epidemiol Rec*. 2007;82:93–104.
11. O'Dempsey TJ, McArdle TF, Lloyd-Evans N, et al. Pneumococcal disease among children in a rural area of West Africa. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;5(5):431–7.
12. Pelton SI, Huot H, Finkelstein JA, et al. Emergence of 19A as virulent and multidrug resistant pneumococcus in Massachusetts following universal immunization of infants with pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(6):468–72.

13. M. Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald ER, et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2010;125(3), 443–9.
14. World Health Organization. Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines. Technical Report Series. No. 927. WHO. Geneva, Switzerland. 2005.
15. O. Feavers I, Knezevic I, Powell M, Griffiths E. Challenges in the evaluation and licensing of new pneumococcal vaccines, 7–8 July 2008, Ottawa, Canada. *Vaccine*. 2009;27(28):3681–8.
16. Dagan R, Frasch C. Clinical characteristics of a novel 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine candidate (PHiD-CV). Introduction. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(Suppl. 4):S63–S65.
17. Esposito S, Tansey S, Thompson A, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to those of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a three-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17(6):1017–26.
18. Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, Garcia-Garcia JJ, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2008;46(2):174–82.
19. Adam D. Issues in pneumococcal disease and pneumococcal conjugate vaccines: highlights of the 27th meeting of ESPID. Brussels, Belgium June, 9–13, 2009. *Vaccine*. 2009;27(50):7133–7.
20. van Gils EJ, et al. Pneumococcal conjugate vaccination and nasopharyngeal acquisition of pneumococcal serotype 19A strains. *JAMA*. 2010;304:1099–106.
21. De Wals P, Black S, Borrow R, Pearce D. Modeling the impact of a new vaccine on pneumococcal and nontypable *Haemophilus influenzae* diseases: a new simulation model. *Clin Ther*. 2009;31(10):2152–69.
22. CDC. Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2010;59(9):258–61.

23. Motlová J, Beneš Č, Křížová P. Zprávy epidemiologie a mikrobiologie. Státní zdravotní ústav. Praha. 2010;19(3).
24. Roed C, et al. Long-Term mortality in patients diagnosed with pneumococcal meningitis: a danish nationwide cohort study. *Am J Epidemiol*. 2010;172(3):309–17.
25. Hansen J, Black S, Shinefield H, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:779–81.
26. Zhou Z, et al. Health Care Utilization for Pneumonia in Young Children After Routine Pneumococcal Conjugate Vaccine Use in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(12):1162–8.
27. Grijalva C, Nuort J, Arbogast P. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet*. 2007;369:1179–86.
28. Prymula R, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet*. 2006;367(9512):740–8.
29. CDC. Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2010;59(9):258–61.
30. Poolman JT, et al. Developing a nontypeable *Haemophilus influenzae* (NTHi) vaccine. *Vaccine*. 2000;19(Suppl. 1):S108–S115.
31. Lexau CA, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *AMA*. 2005;294(16):2043–51.

MUDr. Daniel Dražan
 Ruských legií 352
 377 01 Jindřichův Hradec III
 tel.: 384 325 736
 e-mail: daniel@danieldrazan.cz

Očkování těhotných a kojících žen

Vaccination of pregnant and breastfeeding women

MUDr. Věra Pellantová, Ph.D.

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

Souhrn:

Autor předkládá faktické informace o očkování skupiny těhotných a kojících žen, zvláště se zaměřuje na očkování žen plánujících graviditu. Jsou hodnoceny jednotlivé vakcíny a vztahovány k očkování těchto rizikových skupin populace. Dává praktický návod jak postupovat při očkování žen před otěhotněním, gravidních a kojících matek.

Klíčová slova: těhotenství, kojící žena, vakcína, proočkovanosť

Summary:

The author presents factual information on vaccination of a group of pregnant and breastfeeding women with a particular focus on women planning pregnancy. Various aspects concerning applications of different vaccines in these risk populations are compared. A practical approach on vaccination in women planning pregnancy, pregnant women and breastfeeding mothers is suggested.

Key words: pregnancy, breastfeeding women, vaccine, immunization coverage

Vakcinologie 2011;5:52-6.

Úvod

Ve světle nových poznatků a se zaváděním nových vakcín se jeví očkování před plánovaným těhotenstvím, v průběhu těhotenství a během kojení jako další velmi diskutované téma.

Zdárný průběh těhotenství je závislý na mnoha faktorech. Je určováno vzájemnými interakcemi mezi soustavou neuroendokrinní a imunitní. V organizmu matky dochází k velkým adaptačním změnám. Změny imunitních mechanismů zajišťují toleranci vyvíjejícího se plodu, ty které představují pro plod riziko, jsou utlumeny. Ačkoli se z imunologického hlediska těhotenství nepovažuje za období imunosuprese a období těhotenství není spojeno s vyšším výskytem infekčních chorob (1), je známo, že řada infekčních onemocnění může mít v době těhotenství odlišný klinický průběh než v běžné populaci, a to od inaparentního průběhu k závažnému. Očkování (zvláště provedené před těhotenstvím) proto může mít zásadní vliv na jeho zdárný průběh.

Principy očkování těhotných a kojících žen

Očkování během těhotenství představuje zcela ojedinělou kapitolu, která zdaleka není prozkoumána. Dosud nelze jednoznačně

stanovit, zdali a popřípadě jakým způsobem očkování ovlivňuje vývoj plodu. Ačkoli jsou záznamy o provedených studiích o očkování u těhotných (2), většina údajů pochází z náhodného a mnohdy neúplného sběru dat. Výrobci vakcín jsou hlášena očkování provedená v době těhotenství, většina takto nahlášených očkování byla provedena v době, kdy žena o svém těhotenství nevěděla. Ačkoliv vážné nežádoucí účinky hlášeny nebyly (3), je i nadále třeba k těhotným přistupovat velmi obezřetně a očkovat pouze ve skutečně indikovaných případech. Ve chvíli, kdy riziko očkování překročí jeho přínos, je nutné od vakcinace ustoupit.

Pro přehlednost je možné rozdělit období těhotenství na tři úseky: období před (plánovanou) graviditou, dobu vlastního těhotenství a období po něm, kdy většina žen kojí své dítě.

Velmi přínosné je, pokud žena plánující těhotenství ví, proti jakým chorobám a kdy byla v minulosti očkována, případně jaké choroby prodělala, což bohužel není běžným standardem. Důležitým pomocníkem mohou být také sérologická vyšetření.

Za ideální samozřejmě považujeme možnost provést, případně doplnit, chybějící očkování před těhotenstvím.

Je třeba upozornit, že v České republice se tyto skutečnosti v gynekologických ambulancích běžně nezjišťují. Patří povětšinou mezi nadstandardní péči v centrech asistované reprodukce. Na druhou stranu u normálně probíhajícího početí a následného těhotenství navštíví žena gynekologa v době prvního trimestru, tedy v období extrémně citlivém na jakékoli vnější vlivy. Proto by otázka vakcinace a případného sérologického vyšetřování měla zřejmě patřit do rukou praktického lékaře. Povědomí o této problematice je však v České republice stále velmi nízké. V našem očkovacím centru se ženy žádající sérologické vyšetření nebo očkování před početím objevují ne příliš často a většinou přicházejí bez doporučení z vlastní iniciativy.

Z chorob ovlivnitelných očkováním má u žen plánujících těhotenství, z hlediska možného onemocnění matky a přenosu na plod, případně na novorozence, zásadní význam očkování proti zarděnkám, virové hepatitidě B, neštovicím, záškrtu, tetanu, černému kašli, dětské přenosné obrně a chřipce. Důležitost nelze samozřejmě upřít žádné další vakcinaci, neboť zmírňuje riziko onemocnění danou chorobou v průběhu gravidity.

V České republice je z chorob, proti kterým máme k dispozici očkovací látku v rámci prenatálního screeningu rutinně vyšetřována pouze virová hepatitida B. ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) pak doporučuje prenatální screening ještě u zarděnek a planých neštovic.

Pro očkování v těhotenství je možno stanovit určitá pravidla:

1. u všech žen v produktivním věku je nutno pomýšlet na možnost probíhajícího těhotenství v době očkování a aktivně zjišťovat tuto skutečnost
2. gynekolog by měl být obeznámen se stavem očkování na počátku prenatálního sledování těhotné ženy
3. živé vakcíny v těhotenství jsou kontraindikovány, neboť je zde, spíše teoretické, riziko poškození plodu
4. podání živé vakcíny v průběhu těhotenství však není důvodem k jeho ukončení pro teratogenní riziko
5. ženám očkovaným živými vakcínami je jednoznačně doporučeno otěhotnět nejdříve 4 týdny po podání vakcíny
6. podání neživých vakcín je obecně v těhotenství považováno za bezpečné (4)
7. neočkovat v průběhu prvního trimestru, pokud to není nezbytně nutné
8. postupovat individuálně dle jednotlivých očkovacích látek

Po porodu a v době kojení již nečelí žena dle literatury žádným zásadním kontra-indikacím (3). Přesto však výrobci vakcín přistupují k tomuto období velice obezřetně a až na výjimky je očkování doporučováno pouze v přísně indikovaných případech.

Přehled jednotlivých vakcín

Pravidelná očkování

Očkování proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám

Očkování živou očkovací látkou není doporučeno v těhotenství, neboť nelze vyloučit poškození plodu v důsledku očkování (3). Výrobci těchto vakcín rovněž doporučují neotěhotnět minimálně tři měsíce (5), dle doporučení ACIP 28 dní po vakcinaci. Pokud žena otěhotní do 4 týdnů po očkování, nebo když v době očkování o svém těhotenství neví, je třeba ji upozornit na teoretické možné riziko poškození plodu, není to však důvodem k ukončení těhotenství.

V letech 1971–1989 byl vytvořen registr

žen, které byly očkovány proti zarděnkám v době mezi třetím měsícem před a třetím měsícem po početí. V této skupině nebyl zaznamenán žádný výskyt kongenitálního zarděnkového syndromu (6). Vakcinační virus spalniček placentou neprostupuje, v případě rizika je možné podat monovalentní vakcínu proti spalničkám.

V České republice je pravidlem vysoká proočkovanosť proti zarděnkám, příušnicím a spalničkám. U těhotných, u kterých chybí záznam o očkování proti zarděnkám, je doporučováno prenatální sérologický screening zarděnek. Pokud není těhotná žena očkována proti zarděnkám, měla by být informována o riziku vrozeného zarděnkového syndromu při případném onemocnění. Očkování by mělo být provedeno okamžitě po ukončení těhotenství. Určitou možností ochrany těhotné neočkované ženy je urychlené proočkování dětí a dalších neočkovaných osob žijících ve společné domácnosti, neboť nejsou záznamy o přenosu vakcinačních virů (3, 6).

Dle informací výrobců vakcín není o očkování kojících matek dostatečné množství údajů a není známo, zda se vakcinační viry obsažené ve vakcíně vylučují do mateřského mléka, a proto by se v případě nutnosti očkování kojících matek měl zvážit prospěch očkování oproti riziku a postupovat individuálně (5). Podle jiných zdrojů není kojení kontra-indikací k očkování, ačkoli virus zarděnek se může přenášet mateřským mlékem (infekce dětí je pak asymptomatická) (6).

Za zmínku stojí informace k očkování proti spalničkám. Děti žen, které byly proti spalničkám očkovány, dostávají méně protilátek a mají proto kratší ochranu před spalničkami než děti žen s přirozeně získanou imunitou. V této chvíli není jasné, jestli mateřské protilátky chrání dítě do doby prvního očkování proti spalničkám (7).

Očkování proti tetanu a záškrtu

Prevence maternálního a neonatálního tetanu patří mezi základní prvky prenatální péče. Těhotné ženy by měly dostat očkovací látku proti tetanu (nejlépe současně s vakcínou proti difterii), pokud je podání indikováno. Posilovací dávku je vhodné podat těhotným ženám, které byly očkovány podle platného schématu, ale poslední očkování absolvovaly před více než 10 lety. Těhotným ženám, které nebyly očkovány vůbec, by měly být podány 3 dávky vakcíny, první dvě v odstupech čtyř týdnů, třetí za šest

měsíců po dávce druhé. Teratogenní efekt žádné z vakcín nebyl prokázán, přesto je vhodné počkat s očkováním na období druhého trimestru. Většinou je tak možné podat třetí dávku již po porodu.

Podání dvou dávek tetanického toxoidu těhotné ženě alespoň 4–6 týdnů před porodem stimuluje antitoxin, který chrání matku, prochází placentou a chrání novorozence v nejrizikovějším období. Po ukončení novorozeneckého období je dítě v mírném riziku do té doby, než bude samo proočkováno proti tetanu (2, 3).

V případě poranění se doporučuje standardní užití tetanické vakcíny a tetanického globulinu v rámci prevence tetanu. Těhotným ženám, které mají dokončené základní očkování proti tetanu v tří-dávkovém schématu a dostaly vakcínu obsahující tetanický toxoid v uplynulých pěti letech, není třeba aplikovat další tetanickou vakcínu (2).

Pokud očkujeme těhotné ženy proti tetanu, je možné zvážit současné podání vakcíny proti difterii, pokud je podání indikováno. Studie s difterickou vakcínou u těhotných žen, prováděné ve čtyřicátých letech minulého století, ukazují kvantitativní vzestup difterického antitoxinu po očkování. Transplacentární mateřský antitoxin je zodpovědný za imunitu novorozenců v období porodu (2).

Protilátky proti difterii z mateřského mléka nepřestupují ze stěva v dostatečném množství, postačujícím k ochraně dítěte. Kojení nemá vliv na imunitní odpověď na očkování proti záškrtu v kojeneckém věku, ani nezvyšuje koncentraci difterického antitoxinu v séru. Mateřské protilátky neinterferují s imunitní odpovědí po očkování u dítěte (2).

Očkování proti tetanu, záškrtu a černému kašli

Očkování proti těmto třem chorobám s vakcínou obsahující acelulární pertusovou složku (Tdap) není v žádné zemi doporučováno, neboť nejsou k dispozici údaje o bezpečnosti a imunogenicitě vakcíny podané v průběhu těhotenství. Vakcína však není zásadně kontra-indikována. Pokud je vakcína podaná v průběhu těhotenství, transplacentárně přenesené protilátky mohou chránit dítě na počátku života. Mohou však také interferovat s imunologickou odpovědí na podání vakcíny proti pertussi v kojeneckém věku a snižovat tak ochranu proti pertussi po takovém očkování. Pro obě tato tvrzení však zatím neexistují

přesvědčivé důkazy (2).

V situacích zvýšeného rizika výskytu pertusse může lékař podat vakcínu proti tetanu, difterii a pertussi namísto vakcíny pouze proti tetanu (nebo tetanu a difterii). Osoby ve zvýšeném riziku jsou adolescenti (dívky) ve věku 11-18 let, pracovníci ve zdravotnictví, ženy, na jejichž pracovišti je zvýšený výskyt pertusse nebo ženy žijící v komunitě se zvýšeným výskytem pertusse. Při podání je preferován druhý a třetí trimestr. Podání Tdap vakcíny těhotné ženě je vhodné hlásit výrobcům vakcíny.

Za zásadní doporučení dle ACIP je považováno očkování žen v produktivním věku proti difterii a pertussi před otěhotněním. Určitou ochranu těhotných žen, které nebyly očkovány proti difterii a pertussi, je možné zajistit přeočkováním členů domácnosti (adolescentů a dospělých). U dětí je třeba zkontrolovat, zdali jsou očkovány dle platného očkovacího kalendáře (2).

Dalším doporučením ACIP je, že vakcína proti difterii, tetanu a pertussi by měla být podána ženám co nejdříve po porodu, nejlépe před propuštěním z porodnice, pokud předchází očkování proti samotné difterii a tetanu proběhlo před více než dvěma roky (2).

Očkování proti virové hepatitidě B

Nemoc podléhá prenatálnímu screeningu. Na základě doporučení sekce perinatální medicíny a výboru české gynekologicko-porodnické společnosti (druhá revize zásad dispensární péče ve fyziologickém těhotenství z roku 2010) jsou v České republice všechny ženy testovány na HBsAg v průběhu těhotenství v době mezi 11. a 13. týdnem gravidity, i když byly očkovány nebo již v minulosti vyšetřeny. Pozitivní ženy jsou dále sledovány a narozeným dětem je podána postexpozici profylaxe a zajištěno další sledování. Těhotenství nepředstavuje kontraindikaci očkování, pokud je očkování považováno za nezbytné. K dispozici jsou pouze limitované záznamy, které ale neuvádějí riziko pro plod po očkování. **Očkovány mají být ženy s rizikovým chováním v době těhotenství, např. ty, které měly více než jednoho sexuálního partnera v předchozích šesti měsících, u kterých byla diagnostikována nebo léčena pohlavně přenosná nemoc nebo je jejich partner HBsAg pozitivní (3, 8).**

Kojení se nepovažuje za kontraindikaci pro očkování (9).

Očkování proti dětské přenosné obrně

Neživá očkovací látka. Vedlejší účinky po očkování nebyly hlášeny. Doporučení, na základě kterého by těhotné ženy neměly být touto vakcínou očkovány, vychází z teoretických předpokladů. Pokud je však těhotná žena ve zvýšeném riziku infekce, mělo by být očkování provedeno okamžitě v doporučeném schématu (3). Vakcína může být podána kojícím ženám.

Živá očkovací látka. Přestože není dokázáno, že živé atenuované polioviry mohou ovlivnit vývoj plodu, nemá být vakcína podána těhotným ženám, pokud nejsou vystaveny zřejmému riziku infekce divokými polioviry (10).

Vliv aplikace vakcíny na vývoj kojených dětí nebyl v klinických studiích sledován. Přesto není kojení považováno za kontraindikaci (11).

Doporučená očkování

Očkování proti virové hepatitidě A

Nejsou známa data o bezpečnosti očkování v průběhu těhotenství, vycházíme však z předpokladu, že se jedná o očkovací látku neživou, proto je teoretické riziko pro plod nízké. Při rozhodování o očkování musí jeho přínos vždy převážet nad možnými riziky. V České republice se očkování provádí v rizikových skupinách, např. u kontaktu s infikovanými osobami, žen, které musí vycestovat do oblastí s vysokou incidencí onemocnění apod. (3, 12).

Očkování proti HPV (Human Papillomavirus)

Zvláštní studie s vakcínou u těhotných žen nebyly provedeny. Studie na zvířatech nenaznačují negativní vliv na průběh těhotenství a vývoj dítěte. Tyto údaje však nejsou dostatečné pro doporučení používání přípravku v průběhu těhotenství. Proto je třeba očkování odložit až do ukončení těhotenství. Očkování proti HPV v průběhu těhotenství je třeba nahlásit výrobcům vakcíny. Kojícím ženám vakcínu lze podat, když přínos podání převáží rizika (3, 13).

Očkování proti chřipce

Neživá očkovací látka. Studie, které byly provedeny u těhotných žen, neprokázaly postižení plodu po očkování proti chřipce. Očkování je možné od druhého trimestru gravidity. Pro těhotné ženy se zdravotním stavem, který u nich zvyšuje riziko vzniku

komplikací chřipky, je podání vakcíny doporučováno, bez ohledu na stádium jejich těhotenství (3).

Očkování proti chřipce je doporučované ženám, které se chystají být těhotné v průběhu následující chřipkové sezóny (3, 4).

Nově je prokázáno, že podání vakcíny proti chřipce těhotným ženám má 91,5% efekt v prevenci hospitalizace pro chřipku u jejich dětí v prvních šesti měsících života (14).

Očkování je možné i v průběhu kojení.

Živá očkovací látka. Není v těhotenství doporučována.

Očkování proti meningokokům

Polysacharidová vakcína. Nebyla stanovena bezpečnost podávání vakcíny během těhotenství. V případě značného rizika je vakcínu možné po prvním trimestru podat, její podávání není během těhotenství kontraindikováno.

Účinek vakcíny na kojení nebyl hodnocen (15).

Konjugovaná vakcína. Data o bezpečnosti očkování v průběhu těhotenství nejsou známa. Vzhledem k závažnosti onemocnění by však těhotenství nemělo být kontraindikací podání vakcíny, pokud je žena v ohrožení infekcí. Pokud dojde k očkování těhotné ženy, je třeba podat hlášení svému lékaři nebo výrobcům vakcíny (3).

Totéž platí pro období kojení (16).

Očkování proti pneumokokům

Polysacharidová vakcína. Nebyla vyhodnocena bezpečnost očkovací látky při podání v průběhu prvního trimestru gravidity, nicméně vedlejší účinky nebyly po náhodném podání hlášeny. Použití vakcíny se v prvních třech měsících těhotenství nedoporučuje. Očkování je možné podat až ve třetím trimestru, pokud je indikováno.

Na malé skupině byla prokázána nepatrně zvýšená ochrana v prvních šesti měsících života dětí matek očkovaných touto vakcínou (17). Bylo ale také zjištěno, že očkování touto vakcínou v těhotenství nesnižuje možnost kolonizace pneumokokem u kojenců mezi 3. a 6. měsícem věku (18).

V době kojení není kontraindikace podání této očkovací látky (17).

Konjugovaná vakcína. Není primárně určena dospělé populaci, data o podávání těhotným nejsou k dispozici.

Očkování proti planým neštovicím

Není znám efekt vakcíny proti varicelle na plod, přesto by těhotné ženy neměly

být očkovány, ačkoli vakcinační kmen je podstatně méně virulentní, tím pádem riziko pro plod by mělo být nízké. Dle výrobce vakcíny je také nutné vyvarovat se otěhotnění v období 3 měsíců po vakcinaci, dle ACIP pak minimálně 1 měsíc po každé jednotlivé dávce vakcíny (3).

Pokud žena otěhotní do 4 týdnů po očkování nebo pokud v době očkování o svém těhotenství neví, je třeba ji upozornit na teoretické možné riziko poškození plodu, není to však důvodem k ukončení těhotenství. Očkování provedené 3 měsíce před těhotenstvím nebo kdykoli v průběhu těhotenství je možné hlásit výrobci vakcíny (3).

Podání VZIG je doporučeno pouze vnímavým ženám po expozici virem varicella zoster.

O použití vakcíny u kojících žen nejsou žádné údaje, kojení však není kontraindikací (19).

Nejsou k dispozici data o bezpečnosti vakcíny při podání nastávajícím matkám. Očkování proti klíšťové meningoencefalitidě provádíme pouze výjimečně po pečlivém zvážení okolností.

Kojícím ženám podáváme vakcínu vždy po zralé úvaze, není známo, zda očkovací látka přechází do mateřského mléka (20).

Očkování proti BCG

Ačkoli nebyly zaznamenány vedlejší účinky při očkování v těhotenství a nejsou známy žádné případy přenosu BCG na nenarozené děti, není očkování v graviditě doporučováno (zvláště v časných měsících těhotenství), protože BCG je živá, oslabená vakcína. Je vhodné odložit očkování až do období po porodu, pokud by riziko nakažením bakterií *Mycobacterium tuberculosis* nebylo extrémně vysoké (3).

Očkování během kojení by pro kojené dítě nemělo představovat žádné riziko (21).

Vakcíny pro cestovatele

Očkování proti japonské encefalitidě

Jsou k dispozici pouze nespécifické informace o bezpečnosti vakcíny proti JE v průběhu těhotenství. Existuje však teoretické riziko poškození plodu, proto by vakcína neměla být v průběhu gravidity podávána. Riziko podání vakcíny těhotné ženě cestující do oblasti s výskytem JE musí být vyváжено prospěchem očkování (3).

U kojících žen se v souvislosti s případkem nepředpokládají žádné účinky na kojené novorozence/kojenice (22).

Očkování proti vzteklině

Posteexpoziční antirabická profylaxe není kontraindikací podání vakcíny, vzhledem k podstatě vlastní nemoci.

Pokud je vážné riziko onemocnění vzteklinou, je indikována také preexpoziční profylaxe (3).

Vliv očkování kojících matek na jejich kojení nebyl v klinických studiích sledován. Vzhledem k závažnosti onemocnění však není kojení kontraindikací (23).

Očkování proti břišnímu tyfu

Žádná data o užití očkovací látky v průběhu těhotenství nejsou k dispozici.

S ohledem na závažnost onemocnění, a v případě vysokého rizika expozice tyfoidní horečkou je možné vakcínu podat (3).

Vakcínu lze podat v době kojení (24).

Očkování proti žluté zimnici

Bezpečnost vakcíny nebyla v průběhu těhotenství stanovena, proto by vakcína měla být aplikována pouze těhotným, které nezbytně musí cestovat do endemických oblastí, a pokud existuje zvýšené riziko infekce.

Těhotné ženy, které cestují do rizikových oblastí, by měly být očkovány. Děti narozené těmto ženám by měly být pečlivě sledovány k objektivizaci kongenitální infekce a jiných nežádoucích účinků v důsledku očkování proti žluté zimnici (3).

Pokud je těhotná žena očkována, je možné zvážit sérologické vyšetření po provedené vakcinaci, protože existují zprávy o nižší sérologické odpovědi těhotných žen na vakcinaci proti žluté zimnici na rozdíl od běžné populace (3).

Není známo, zda se živý atenuovaný virus žluté zimnice vylučuje do lidského mateřského mléka. Případy přenosu viru vakcíny z kojící matky na dítě nebyly hlášeny, podání kojícím matkám je možné pouze výjimečně (25).

Očkování proti choleře

V indikovaných případech je možné očkování také během těhotenství a kojení, studie ovšem prováděny nebyly (3, 26).

Souhrn

Očkování v době těhotenství je stále velmi citlivým tématem, vyvolávajícím otázky, na které nelze dát vždy zcela jasnou odpověď. Z tohoto pohledu se za nejdůležitější v současné době jeví vakcinace před plánovaným těhotenstvím.

Očkování v době před otěhotněním.

Provedená očkování by měla zvýšit ochranu jednak matky v době těhotenství, ale také novorozenců a kojenců pomocí transplacentárně přenesených protilátek (27). Jak již bylo řečeno, je třeba zvýšit povědomí o očkování žen plánujících těhotenství a obecně žen ve fertilním věku mezi praktickými lékaři a gynekology. Je nutné se cíleně dotazovat žen na infektologickou problematiku a zdokumentovat jejich proočkovanost. Před plánovaným těhotenstvím ověříme platnost očkování proti tetanu a provedenou vakcinaci proti zarděnkám, obě tyto vakcíny spadají do povinných očkování. Pokud nebylo provedeno nebo dokončeno očkování proti zarděnkám, okamžitě doočkujeme. V současné době nemáme v ČR k dispozici monovalentní vakcíny, podali bychom tedy očkovací látku proti příušnicím, zarděnkám, spalničkám dle doporučení (jednu nebo dvě dávky s minimálně měsíčním odstupem). Pokud byla žena očkována proti tetanu před více než 10 lety, je třeba provést přeočkování, které je vhodné spojit s očkováním proti difterii a pertussi (viz výše), které se při současné epidemiologické situaci dostávají do popředí zájmu (2). V posledních deseti letech došlo k dramatickému nárůstu onemocnění černým kašlem, které může být pro neočkované kojenice život ohrožující. V případě difterie existuje obava z možného zavlečení nákazy z okolních zemí.

Z dalších očkování má s ohledem na matku i dítě význam očkování proti planým neštovicím, pokud matka onemocněla neprodělala (případně je séronegativní), a chřipce, pokud je těhotenství plánováno na období chřipkové epidemie. Mezi povinná očkování dětského věku spadá od roku 2001 i vakcinace proti virové hepatitidě B. Proočkovanost mezi ženami ve fertilním věku je zatím nízká, proto, bez ohledu na to, se v rámci screeningu vyšetřuje HBsAg mezi 11. a 13. týdnem věku. Nabízí se otázka, zdali vyšetření neopakovat ještě v pozdější fázi těhotenství.

Každé další očkování provedené před otěhotněním dále zvyšuje ochranu matky a tím přispívá ke zdárnému průběhu těhotenství.

Očkování v době těhotenství. Velmi obecné doporučení zní: očkování, které není v době těhotenství plně indikované, je kontraindikované.

Ačkoli není prokázáno, že mají živé vakcíny teratogenní efekt, riziko poškození plodu nelze vyloučit. Jsou tedy v období

gravidity kontraindikované. Pokud jsou však těhotné ženě aplikovány, není toto důvodem k ukončení těhotenství. Jedná o vakcíny proti spalničkám, zarděnkám, příušnicím, planým neštovicím, tuberkulóze a žluté zimnici. V případě očkování před plánovanou graviditou upozorňujeme, že otěhotnění je vhodné nejdříve za 4 týdny po podání těchto vakcín (3, 5).

Podání neživých vakcín se v těhotenství považuje obecně za bezpečné (4). Očkujeme však pouze tehdy, pokud to situace vyžaduje. Preferujeme druhý, případně třetí trimestr. Podání vakcíny proti tetanu, difterii, virové hepatitidě A i B, pneumokokům by nemělo být spojeno s velkým rizikem (2, 3). Naopak vakcíny s acelulární pertusovou složkou jsou doporučovány jen výjimečně při zcela jasných indikacích (viz výše), totéž platí pro očkování konjugovanou vakcínou proti meningokokům nebo dětské přenosné obrně (2, 3). Data o bezpečnosti vakcíny v těhotenství chybí u očkování proti HPV nebo klíšťové meningoencefalitidě, proto jejich podání nedoporučujeme (13, 20).

Těhotné ženy by měly jednoznačně zvážit cestování, a to zvláště do exotičtějších zemí. V nezbytných případech je možné podat vakcínu proti vzteklině, choleře nebo břišnímu tyfu. Nedoporučovány jsou vakcíny proti japonské encefalitidě (a žluté zimnici) (3).

Nedokončená vakcinační schémata v době těhotenství. Nelze dát zcela jednoznačné doporučení, jak postupovat v případě otěhotnění v průběhu očkování. Postup bude odvislý od jednotlivých vakcín a od konkrétní dávky ve vakcinačním schématu. V případě živých vakcín v těhotenství dále neočkujeme. U neživých vakcín by se v praxi nejspíše jednalo o očkování proti tetanu, virové hepatitidě B, papilomavirům a klíšťové meningoencefalitidě. V případě očkování proti dvěma naposledy zmíněným bychom vakcinaci přerušili a doočkovali po ukončení těhotenství. V případě očkování proti virové hepatitidě B a tetanu je možné v průběhu těhotenství očkovat, lépe však až ve druhém až třetím trimestru (3).

Očkování v době po porodu. V současné době se vzhledem k epidemiologické situaci považuje za vhodné očkovat ženy co nejdříve po porodu proti černému kašli.

Výhodou by bylo současné přeočkování proti difterii. Pokud žena není očkována proti zarděnkám, doporučujeme toto provést rovněž co nejdříve po porodu. V době kojení pak nejsou známy žádné zásadní kontraindikace očkování. S určitou rozvahou je možno dokončit očkování, které bylo započato před otěhotněním a provádět indikované vakcinace (např. očkování proti chřipce, tetanu apod.).

Závěr

Text shrnuje některé zásady očkování u těhotných žen, žen plánujících graviditu a žen po porodu. Předkládá několik doporučení, která z velké části vycházejí z americké literatury. Proto, aby u nás mohla být očkování plošně zavedena, je třeba mezioborové shody mezi gynekology, praktickými lékaři a vakcinology. Nepochybným přínosem by bylo zvýšení proočkování žen, které plánují těhotenství. Následně by došlo ke snížení nemocnosti gravidních a rizika při očkování již těhotných žen. Spolu se současným očkováním v poporodním období by se významně zvýšila ochrana novorozenců a kojenců proti uvedeným chorobám.

Literatura

1. Krejsk J, Kopecký O. Reprodukční imunologie. In: Klinická imunologie. Hradec Králové: Nukleus; 2004. p. 968, 343-55.
2. CDC. Prevention of tetanus, diphtheria and pertussis among pregnant women: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2008;57(04):1-47, 51.
3. CDC. Guiding principles for development of ACIP recommendations for vaccination during pregnancy and breastfeeding. MMWR. 2008;57(21):580.
4. Gruslin A, Steben M, Halperin S, Money DM, Cudin MH, Boucher M. Immunization in pregnancy. Obstet Gynaecol Can. 2008;12:1149-54.
5. Souhrn SPC. 59/739/99-C. Souhrn údajů o přípravku PRIORIX. Datum revize textu 13. 1. 2010
6. CDC. Measles, mumps, and rubella — vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 1998;47(No. RR-8): 18, 32-3.
7. Leunidan E, Hens N, Hutse V, Ieven M, Aerts M, Van Damme P. Early waning of maternal measles antibodies in era of measles elimination: longitudinal study. BMJ. 2010; 340:c1626.
8. CDC. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1:

immunization of infants, children, and adolescents. MMWR. 2005;54(No. RR-16):12, 14.

9. Souhrn SPC. ENGERIX-B 20 µg : 59/170/87-B/C, ENGERIX-B 10 µg : 59/170/87-A/C. Souhrn údajů o přípravku ENGERIX-B 20 µg, ENGERIX-B 10 µg. Datum revize textu 5.8.2009

10. CDC. Poliomyelitis prevention in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2000;49(No. RR-5):14.

11. Souhrn SPC. 59/855/92-C. Souhrn údajů o přípravku IMOVAX POLIO. Datum revize textu 5.12. 2007.

12. Souhrn SPC. 59/691/96-C. Souhrn údajů o přípravku HAVRIX 1440. Datum revize textu 8.8. 2007

13. Souhrn SPC. EU/1/06/358/001. Souhrn údajů o přípravku SILGARD.

14. Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, Shapiro ED, Vázquez M. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. Clin Infect Dis. 2010. 51(12):1355-61.

15. Souhrn SPC. 59/1027/94-C. Souhrn údajů o přípravku MENINGOCOCCAL POLYSACCHARIDE A+C VACCINE. Datum revize textu 28.1. 2009

16. Souhrn SPC. 59/308/02-C. Souhrn údajů o přípravku NEISVAC -C. Datum revize textu 11.3.2009

17. Souhrn SPC. 59/773/95-C. Souhrn údajů o přípravku PNEUMO 23. Datum revize textu 4.3. 2009

18. Lopes C, Berezin E, Ching TH, de Souza Canuto J, da Costa O, Klering EM. Ineffectiveness for infants of immunization of mothers with pneumococcal capsular polysaccharide vaccine during pregnancy. Braz J Infect Dis. 2009;13(2):104-6.

19. Souhrn SPC. 59/336/02-C. Souhrn údajů o přípravku VARILRIX. Datum revize textu 6. 8. 2008

20. Souhrn SPC. 59/009/06-C. Souhrn údajů o přípravku FSME-IMMUN 0,25 ML BAXTER. Datum revize textu 10.6.2009

21. Souhrn SPC. 59/533/00-C. Souhrn údajů o přípravku BCG VACCINE SSI. Datum revize textu 2.12. 2009

22. Souhrn SPC. EU/1/08/501/001. Souhrn údajů o přípravku IXIARO.

23. Souhrn SPC. 59/123/90-C. Souhrn údajů o přípravku VERORAB. Datum revize textu 21.9.2009

24. Souhrn SPC. 59/109/01-C. Souhrn údajů o přípravku TYPHIM VI. Datum revize textu 28.1. 2009

25. Souhrn SPC. 59/068/99-C. Souhrn údajů o přípravku STAMARIL. Datum revize textu 21.11.2007

26. Souhrn SPC. EU/1/03/263/001-003. Souhrn údajů o přípravku DUKORAL.

27. Brent RL. Risks and benefits of immunizing pregnant women: the risk of doing nothing. Repris Toxicol. 2006;21(4):383.

MUDr. Věra Pellantová, Ph.D.

Centrum očkování a cestovní medicíny

Klinika infekčních nemocí

Fakultní nemocnice Hradec Králové

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

tel.: 495 832 220

e-mail: PellantovaV@lfhk.cuni.cz

Léčba a prevence chronických virových hepatitid

Treatment and prevention of chronic viral hepatitis

MUDr. Jan Šperl, CSc.

Klinika hepatogastroenterologie, IKEM, Praha

Souhrn:

Viry hepatitidy B a C patří mezi tzv. hepatotropní viry, predilekčním místem jejich replikace jsou játra a nejzávažnější komplikací chronické infekce těmito viry je jaterní cirhóza. Oba viry se přenáší parenterálně. Proti viru hepatitidy B je v současné době k dispozici vysoce účinná a bezpečná rekombinantní vakcína. Plošné očkování vedlo k výraznému snížení incidence nových případů HBV. U pacientů, kteří trpí chronickou HBV infekcí, je nutno léčbou zastavit replikaci viru. První možností je dosažení imunitní kontroly replikace léčbou peginterferonem α , druhou možností je dlouhodobé podávání syntetických antivirotik, první volbou je dnes tenofovir nebo entekavir. Proti viru hepatitidy C není v současné době k dispozici účinná vakcinace. Přenosu infekce je nutno se bránit dodržováním hygienických zásad v rodinách i ve zdravotnických zařízeních, vysoce důležité je provádět screening v rizikových skupinách osob. Chronickou HCV infekci lze léčbou eliminovat z organismu, účinná je pouze kombinace peginterferonu α s ribavirinem, eliminace viru se zatím daří dosáhnout jen u části léčených pacientů.

Klíčová slova: chronické virové hepatitidy, léčba, prevence, vakcinace

Summary:

HBV and HCV belong to the family of hepatotropic viruses and the liver is a predilective site of their replication. Liver cirrhosis is then the most serious consequence of chronic infection with these viruses. Both infections are parenterally transmitted. Nowadays, there is a highly effective and safe recombinant vaccine available against hepatitis B virus. Routine vaccination led to decrease of incidence of new cases of HBV. In patients chronically infected with HBV, it is essential to stop the viral replication. The first therapeutical option is achieving immune control of viral replication by treatment with peginterferon α , the second possibility is long-term therapy with synthetic antivirals, tenofovir or entecavir as first line choice today. There is no effective vaccine available against HCV infection till now. We can prevent the spread of infection by perfect adherence to hygienic measures in families and in hospitals. Screening programs in high risk groups are also crucial. Chronic HCV infection can be eradicated by treatment, combination of peginterferon and ribavirin, but the eradication of the virus is achieved only in a part of treated patients.

Key words: chronic viral hepatitis, treatment, prevention, vaccination

Vakcinologie 2011;5:57-65.

Chronická hepatitida B

Virus hepatitidy B patří do rodu *Hepadnaviridae*. HBV-DNA tvoří cirkulární, parciálně dvojí DNA, složená z přibližně 3200 párů bazí. Virem hepatitidy B je celosvětově infikováno asi 350-400 milionů osob. Tři čtvrtiny jich žijí v tzv. endemických oblastech Asie, Jižního Pacifiku, subsaharské Afriky a Středního Východu. Prevalence chronické HBV infekce v ČR je 0,56 % podle údajů z roku 2001 (1). HBV infekce se přenáší parenterální cestou.

Přírozený průběh HBV infekce: Virus hepatitidy B není cytopatogenní, poškození hepatocytů je zprostředkováno imunitními mechanismy. V průběhu replikační fáze HBV infekce se v infikovaných hepatocytech syntetizuje velké množství HBs antigenů a HBe

antigenů, protilátky anti-HBs a anti-HBe jsou vyvážány v imunokomplexech a nejsou prokazatelné. HBe antigen se do krve nevylučuje ve významném množství, je přítomen na membránách hepatocytů a protilátka anti-HBe je prokazatelná od počátku infekce. HBsAg a HBeAg na membránách infikovaných hepatocytů spouští imunitní reakci, která končí destrukcí infikovaných hepatocytů (2). Přejít do chronicity je způsoben imunotolerancí antigenů HBV (Tab. 1). Nepříznivou cestou vývoje chronické hepatitidy B je mutací viru podmíněný přechod do tzv. HBeAg negativní formy chronické hepatitidy B (3). Bodová mutace v precore/core oblasti virového genomu má za následek zastavení syntézy HBeAg. HBeAg negativní forma chronické hepatitidy se vyznačuje vyšší zánětlivou

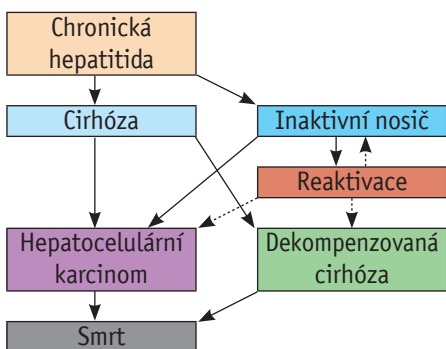
aktivitou a horší odpovědí na léčbu. Riziko přechodu onemocnění do chronicity s věkem postupně klesá od 90 % u novorozenců, na 25-30 % u dětí do věku 5 let a na méně než 10 % u dospělých. Imunosupresivní nebo cytostatická léčba významně zhoršují průběh chronické hepatitidy B potlačením imunitní kontroly replikace a masivním vzestupem virémie (reaktivace) (4). U HBsAg negativních pacientů s prodělanou HBV infekcí (anti-HBe pozitivních) může ztráta imunitní kontroly vést k rekurenci HBV infekce (návratu HBsAg pozitivivity).

Chronická hepatitida B může mnoho let probíhat zcela asymptomaticky, část pacientů si stěžuje na únavu, dyspepsii a meteorismus či na tlaky v pravém podžebří. Z extrahepatálních příznaků se může

Tab. 1 Fáze chronické HBV infekce (upraveno podle Zoulima)

Fáze infekce	Sérologický profil	Rizika
Imunotolerance	HBV-DNA vysoce pozitivní HBsAg pozitivní HBeAg pozitivní ALT normální	Přenos na blízké osoby
Imunoclearance (chronická hepatitida)	HBV-DNA klesá HBsAg pozitivní HBeAg mizí ALT stoupá	Jaterní cirhóza a hepatom v cirhóze
Nízká replikace (inaktivní nosič)	HBV-DNA velmi nízká HBsAg pozitivní, mizí HBeAg negativní anti-HBe pozitivní ALT normální	Vznik hepatomu Reaktivace viru Pre-core mutace a reaktivace
HBsAg negativita	HBsAg negativní anti-HBs pozitivní/negativní anti-HBc pozitivní ALT normální HBV-DNA velmi nízká, ale prokazatelná	Nozokomiální přenos okulární infekce Rekurence při imunosupresi

vyskytnout polyarteritis nodosa či membranózní glomerulonefritida s nefrotickým syndromem. Průběh chronické hepatitidy B není přímočarý, reaktivace následující i po mnoha letech období inaktivního nosičství, je možná a prognosticky závažná. Reaktivace může proběhnout asymptomaticky a u pacienta, který není řádně dispenzarizován, může být zjištěna pozdě a jejím prvním příznakem může být až projev dysfunkce jater, např. ikterus (Obr. 1).

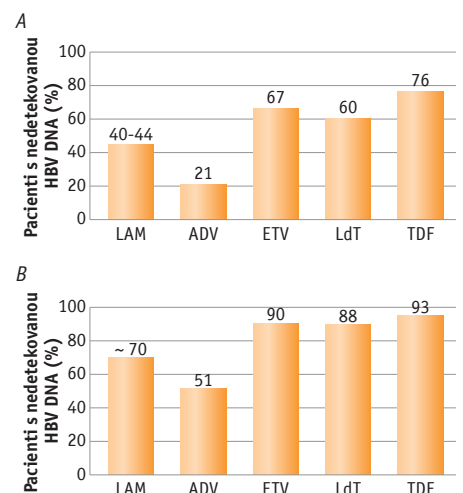


Obr. 1 Přirozený průběh chronické hepatitidy B

Diagnostika: Základem je vyšetření sérologických markerů HBV infekce, tj. antigenů i protilátek (HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc a IgM anti-HBc). Virémie, tj. koncentrace HBV DNA v séru, je ukazatelem replikace viru, kvantitativní stanovení virémie je podmínkou pro správnou indikaci léčby i pro monitorování účinnosti léčby. Určení genotypu HBV je důležitým faktorem při rozhodování, zda léčbu zahajovat peginterferonem α nebo syntetickým antivirotikem.

Léčba: Léčení mají být HBeAg pozitivní pacienti s virémií vyšší než 20 000 IU/ml, u HBeAg negativní formy již s virémií nad 2000 IU/ml. Dalším předpokladem pro zahájení protivirotické léčby je zánětlivá aktivita, tj. zvýšení ALT (alaninaminotransferázy). V léčbě chronické hepatitidy B rozlišujeme dva základní postupy. **Časově omezenou léčbu**, jejímž cílem je dlouhodobé snížení virémie, které trvá i po ukončení léčby (tzv. odpověď „na léčbu po léčbě“). U HBeAg pozitivní formy chronické hepatitidy B je sérologickým korelátem HBeAg sérokonverze, tj. vymizení HBeAg a průkaz anti-HBe. Nepodaří-li se časově omezenou léčbou dosáhnout sérokonverze HBeAg nebo setrvalé virologické odpovědi u HBeAg negativní formy, jsou pacienti indikováni k dlouhodobé, **časově neomezené léčbě**, jejímž cílem je dlouhodobě suprimovat replikaci HBV (tzv. odpověď „na léčbu při léčbě“) (5, 6). K léčbě chronické hepatitidy B lze použít interferony α , resp. peginterferon α -2a (7, 8, 9) nebo tzv. syntetická antivirotika (lamivudin, adefovir, tenofovir a entekavir). Z hlediska dosahování HBeAg sérokonverze po časově omezené léčbě trávající 1 rok jsou dosud používané léky na chronickou hepatitidu B (tj. peginterferon a syntetická antivirotika) srovnatelné (Obr. 2). Účinnost časově omezené léčby je u všech zmíněných léků přímo úměrná imunitní odpovědi na virové antigeny, tzn. je přímo úměrná iniciační aktivitě ALT v séru. Účinnost peginterferonu α je navíc závislá na genotypu HBV, neúčinnější je u genotypu A. Léčbou

peginterferonem α -2a trávající 48 týdnů lze navodit setrvalou virologickou odpověď přibližně u jedné třetiny pacientů HBeAg pozitivních i negativních, u části z nich léčba vede až k HBsAg negativitě. Na rozdíl od syntetických antivirotik je virologická odpověď navozená léčbou peginterferonem α -2a u pacientů s HBeAg negativní formou většinou setrvalá. Marcellin (10) popsal na souboru HBeAg negativních pacientů léčených peginterferonem α -2a významnou supresi virémie u 31 % pacientů 1 rok po léčbě, z nich 88 % udrželo supresi virémie i 5 let po léčbě. Entekavirem lze dosáhnout po 48 týdnech supresi virémie u 93 % pacientů, avšak 6 měsíců po ukončení léčby je suprese virémie přítomna jen u 3 % pacientů. Proces imunitní kontroly HBV infekce se naopak prohlubuje po skončení léčby peginterferonem α -2a, ze zmíněných 31 % HBeAg negativních pacientů, kteří dosáhli setrvalé virologické odpovědi, jich 28 % do 5 let po léčbě dosáhlo HBsAg negativity (12 % celkem). Užitečným prediktorem úspěšnosti léčby je pokles koncentrace HBsAg v séru (11). U dosud neléčených pacientů s chronickou hepatitidou B je proto vhodné na prvním místě zvažovat léčbu peginterferonem α -2a a k dlouhodobé léčbě syntetickými antivirotiky indikovat pacienty, u kterých je léčba peginterferonem α -2a kontraindikována nebo ji odmítnou. Respektování kontraindikací léčby peginterferonem α -2a, kterými jsou hlavně současná autoimunitní a psychiatrická onemocnění či pokročilá jaterní cirhóza, je podmínkou bezpečné léčby peginterferonem α -2a.



Obr. 2 Srovnání protivirotické účinnosti syntetických antivirotik po léčbě trávající 48-52 týdnů. A HBeAg pozitivní pacienti, B HBeAg negativní pacienti. Nedetekovatelná virémie = méně než 50 IU/ml, LAM lamivudin, ADV adefovir, ETV entekavir, LdT telbivudin, TDF tenofovir. Upraveno dle Lok ASF, Hepatology 2007.

Léky první volby pro dlouhodobou léčbu jsou dnes tenofovir (12) a entekavir (13, 14) díky hluboké supresi viremie a vynikajícím rezistenčním profilu (Obr. 2). Oba léky se proto označují jako antivirotika 3. generace. První generaci představuje lamivudin, lék s vynikající iniciační protiviřovou aktivitou (15, 16, 17), která ale s dobou léčby rychle klesá kvůli selekci rezistentních mutací, po 2 letech léčby má rezistenci asi polovina pacientů. Druhou generaci reprezentuje adefovir, jeho protiviřová účinnost je nižší ve srovnání s lamivudinem, ale rezistenci má jen třetina pacientů po 5 letech léčby. Ke 2. generaci lze řadit i telbivudin, jehož protiviřová účinnost je dobrá, ale nárůst rezistence rychlý. Lamivudin již není indikován k léčbě chronické hepatitidy B v monoterapii, výhodná je však jeho kombinace s tenofovirem u vysoce rizikových pacientů. Lamivudin v monoterapii je díky nízké toxicitě nadále používán k profylaxi (nikoliv k léčbě) reaktivace nebo rekurence hepatitidy B u imunosuprimovaných a onkologických pacientů. Adefovir (18, 19) je v současné době stahován z trhu a nahrazován tenofovirem. Na tenofovir nebyla dosud popsána rezistentní mutace, na entekavir jen v 1,2 % případů po 3 letech u pacientů bez rezistence na lamivudin, pacienti s rezistencí na lamivudin ale relativně rychle vyvíjejí rezistenci i na entekavir. Entekavir je proto vhodný zejména pro pacienty, kteří dosud jiné antivirotikum nedostávali. Entekavir na rozdíl od tenofoviru není nefrotoxický, je též vhodný pro pacienty s renální insuficiencí. Rezistence na lamivudin je častá, objevuje se u třetiny pacientů po roce léčby a u necelé poloviny léčených pacientů po dvou letech léčby, proto by již neměl být používán k zahájení léčby v monoterapii (20).

Vakcinace je účinným postupem pro zabránění přenosu HBV infekce a z celosvětového hlediska bude rozhodujícím postupem v eradikaci HBV infekce. V ČR se od 80. let očkovají rizikové skupiny obyvatelstva (zdravotníci, hemodialyzovaní pacienti, děti HBsAg pozitivních matek). Podle Vyhlášky Ministerstva zdravotnictví č. 439/2000 Sb., o očkování proti přenosným nemocem bylo zahájeno plošné očkování kojenců a dětí ve věku 12 let. Od zahájení plošného očkování incidence případů akutní hepatitidy B v ČR i v dalších zemích klesá. Byl popsán i pokles incidence hepatocelulárního karcinomu v zemích s plošným očkováním. V minulosti zkoušené tzv. terapeutické vakcíny, jejichž

smyslem mělo být navození imunitní kontroly replikace u osob s chronickou hepatitidou B, nebyly účinné a jejich použití se nerozšířilo do praxe. Je nutno se zde zmínit i o perinatálním přenosu od HBsAg pozitivních matek, pravděpodobnost kolísá od 30 do 90 % dle viremie matky. Perinatálnímu přenosu lze zabránit včasnou aktivní i pasivní imunizací novorozence.

První bezpečná a účinná vakcína proti viru hepatitidy B byla použita v roce 1982. Jednalo se o tzv. vakcínu první generace nebo též vakcínu získávanou z plazmy pacientů s HBV infekcí. Vakcína obsahovala vysoce purifikované partikule HBsAg, které byly inaktivovány teplem a kombinací ury, pepsinu a formaldehydu. Způsob izolace HBsAg z plazmy pacientů byl bezpečný a pokud byl dodržen, vylučoval riziko přenosu jiných patogenů. V polovině 80. let začala být nahrazována vakcínou druhé generace, tzv. rekombinantní (21). Rekombinantní vakcína obsahuje partikule HBsAg, které jsou produkovány transfekovanými kvasinkami (např. *Sacharomyces cerevisiae*), partikule HBsAg produkované kvasinkami jsou identické s těmi, které se vyskytují v plazmě infikovaných osob. Téměř neomezená produkce HBsAg kvasinkami měla za následek zlevnění vakcíny a umožnila významně rozšířit okruh očkovaných. Vakcína proti HBV se tak mohla stát součástí kombinovaných vakcín používaných k očkování dětí. Z hlediska účinnosti proti HBV se ukázal být výhodnější Infarix Hexa (výr. GlaxoSmithKline) ve srovnání s Hexavaxem (výr. MSD). Třetí generace vakcín proti HBV obsahuje preS1 nebo i preS2 proteiny spolu s produkty S-genu (HBs antigeny) v kombinaci s novými adjuvans. Takové vakcíny vykazují vyšší imunogenicitu a jsou určeny pro imunokompromitované pacienty, kteří nezareagovali na podání konvenční rekombinantní vakcíny. Vakcíny třetí generace nejsou v ČR běžně dostupné.

Na počátku 80. let se vakcinace proti HBV zaměřovala na rizikové skupiny osob (zdravotníci, osoby žijící s pacientem s hepatitidou B, osoby s rizikovým sexuálním chováním, děti HBsAg pozitivních matek). Taková strategie měla malý vliv na incidenci hepatitidy B v populaci, proto Světová zdravotnická organizace doporučila již v roce 1992 zavést ve všech zemích plošné očkování novorozenců a adolescentů kromě vysoce rizikových skupin osob (22). Do roku 2008 tak učinilo 177 zemí, tj. 80 % celosvětově, ve stejném roce to bylo v Evropě 47

z 53 zemí. Cílem takové strategie je ochránit děti ve věku vysokého rizika přechodu akvirované infekce do chronicity a přeočkováním ve 12 letech věku posílit ochranu před zahájením pohlavního života a před expozicí riziku vyplývajícím z možného intravenózního užívání drog či rizikům spojeným se zaměstnáním.

Po 3 dávkách vakcíny v obvyklém vakcinačním schématu (0, 1 a 6 měsíců) je séroprotektce (anti-HBs ≥ 10 IU/ml) dosaženo téměř u 100 % zdravých dětí a 95 % dospělých. Tato data byla potvrzena na milíonech osob, které již byly proto HBV očkovány. Nižší séroprotektce je dosaženo u imunokompromitovaných pacientů (zejména u hemodialyzovaných a pacientů s HIV infekcí), negativními faktory jsou dále vysoký věk, obezita, kouření. Zmíněné skupiny vyžadují očkování vyšší dávkou vakcíny, obvykle dvojnásobnou, a podání jedné dávky navíc (0, 1, 2 a 6 měsíců). U pacientů, kdy je séroprotektce nutno dosáhnout rychle, lze vakcínu podat v akcelerovaném režimu, tj. dvojnásobnou dávku v čase 0, 1 a 2 měsíce s boosterem za 12 měsíců. Takové schéma se používá např. u pacientů před zahájením hemodialýzy či před orgánovými transplantacemi. Asi u jedné třetiny očkovaných dětí klesá po 10 letech hladina anti-HBs pod 10 IU/ml, avšak po boostrovací dávce u 96 % z nich rychle znovu stoupá. Někteří autoři proto nepovažují druhou dávku za nutnou díky dlouhodobé imunitní paměti navozené dávkou první. Vakcinace proti viru hepatitidy B je velmi dobře tolerována. V roce 1998 bylo popsáno, že vakcinace může vést k demyelinizaci typu syndrom Guillain-Barré, následně však byla tato souvislost vyvrácena. Stejně tak se nepotvrdily údaje o vyvolání různých autoimunitních chorob (systémového lupusu, revmatoidní artritidy či diabetu mellitu) vakcinací proti HBV. Nežádoucí účinky vakcinace se omezují na občasný výskyt únavy, teploty, nevolnosti či bolesti břicha, které jsou přechodné, krátkodobé a spontánně ustupující. Dále byly zřídka pozorovány lokální reakce v místě vpichu (zarudnutí, edém, indurace). Vakcinace proti HBV není kontraindikována ani u těhotných a kojících žen (23, 24).

K pasivní imunizaci se používá hyperimunní gamaglobulin získávaný z krve séropozitivních osob. V ČR je k dispozici preparát NeoHepatect (výr. Biotest) určený k intravenózní aplikaci. Jeho podání je indikováno k postexpozici ochraně

neočkovaných osob, dále se podává novorozencům HBsAg pozitivních matek. V obou případech se současně zahajuje vakcinace. Specifickou indikací pro podávání je profylaxe reinfekce štěpu jater u pacientů, kteří byli transplantováni pro jaterní cirhózu B. V tomto případě je nutné trvalé a doživotní podávání za účelem udržení hladiny anti-HBs nad 100 IU/ml (25).

Chronická hepatitida C

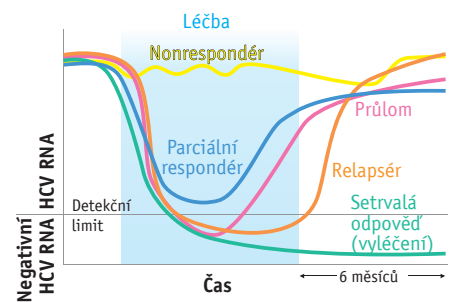
Virus hepatitidy C (HCV) je malý RNA virus, je řazen do čeledi *Flaviviridae*, je jediným členem rodu *hepacivirus*. Genom tvoří jednovláknový pozitivní řetězec RNA. Genom je složen z 9600 bazí kódujících protein, který obsahuje 3010 aminokyselin. Replikační cyklus HCV není plně objasněn. Na rozdíl od HBV není replikací HCV hostitel saturován množstvím virových proteinů, protilátky jsou proto prokazatelné i při vysoké virémii. Patogeneze jaterního poškození je zde též imunitně zprostředkovaná. Genetická variabilita je základní vlastností HCV. Rozlišuje se 6 hlavních genotypů, a v jejich rámci i subtypy a kvazidruhy. Infekce HCV se přenáší krví. Nejčastější způsoby přenosu jsou: přenos krevními deriváty, intravenózní aplikace drog, pravidelná hemodialýza, iatrogenní přenos, sexuální kontakt (zejména při užití rizikových technik, jako je anální styk, styk při menstruaci partnerky apod.). Méně častý je vertikální přenos z pozitivní matky na novorozence. Asi u 25 % případů se nepodaří žádný z rizikových faktorů v anamnéze pacienta identifikovat. Odhaduje se, že virem hepatitidy C je na světě infikováno kolem 170-200 milionů osob. Prevalence anti-HCV pozitivitu, tj. protilátek proti HCV, byla stanovena v populaci České republiky (sérologický přehled) v průběhu roku 2001 a činila 0,2 %. Vysoká prevalence je popisována v tzv. rizikových skupinách, což jsou na prvním místě osoby s anamnézou i. v. aplikace drog, osoby s tetovázemi, sexuálně promiskuitní osoby, hemodialyzovaní pacienti. Vyšší prevalenci než běžná populace mají i zdravotníci, rizikovým faktorem pro přenos HCV infekce u pacientů jsou časté hospitalizace a invazivní výkony.

Diagnostika HCV infekce je založena na sérologickém průkazu anti-HCV protilátek, pozitivitu ale lze prokázat i u osob, které virus spontánně eliminovaly nebo u pacienta po úspěšné léčbě. Přítomnost viru v krvi musí být potvrzena vyšetřením

virémie (HCV RNA). Pro rozhodování o léčbě je třeba znát virémii kvantitativně a též ji monitorovat během léčby. Pro předpověď účinnosti léčby je důležitý též genotyp HCV. Jaterní biopsie před léčbou zhodnotí fibrózu jater, odmítnutí biopsie pacientem nesmí paušálně vést k nepodání léčby.

Přirozený průběh HCV infekce: Většina akutních infekcí (80 %) proběhne asymptomaticky, četnost přechodu do chronicity se proto jen odhaduje na 50-80 %. Chronická infekce virem hepatitidy C probíhá též mnoho let s minimálními příznaky, ale vede po 20 letech trvání infekce u necelé poloviny pacientů k jaterní cirhóze, která je dnes nejčastější indikací transplantace jater ve světě. Na rozdíl od hepatitidy B je průběh chronické hepatitidy C přímočarý, postupně narůstající fibróza při trvající replikaci viru, jejímž konečným stádiem je jaterní cirhóza (26). Závažnou komplikací cirhózy je pak hepatocelulární karcinom. Postup choroby je podmíněn řadou faktorů, choroba je akcelerována zejména při současném abúzu alkoholu. Doba potřebná ke vzniku cirhózy jater kolísá od 10 do 40 let. Zastavit progresi choroby lze jedině eliminací viru léčbou, spontánní remise jsou zcela raritní (27). **Protivirová léčba chronické hepatitidy C:** Standardním postupem v léčbě chronické HCV infekce je dnes kombinovaná protivirová léčba peginterferonem a ribavirinem. Lze tak vyléčit celkově 60 % pacientů a pacientů infikovaných genotypy 2 nebo 3 i 90 % (28, 29, 30). U pacientů s genotypem 1, kterých je v ČR většina, trvá léčba obvykle 48 týdnů, zkrátit na 24 týdnů ji lze u pacientů s nízkou iniciační virémií, kteří dosáhnou negativní virémie již po 4 týdnech léčby (31, 32). Proloužení léčby na 72 týdnů je naopak indikováno u pacientů, kteří budou mít negativní virémii až po 24 týdnech léčby (33). U genotypů 2 a 3 stačí léčba v trvání 24 týdnů. Pacientům, kteří první léčbou nedosáhli setrvalé virologické odpovědi (SVR), lze nabídnout opakovaní léčby. Největší naději na úspěch v opakované léčbě mají pacienti, kteří po první léčbě relabovali. Úspěch léčby chronické hepatitidy C je vyjadřován jako dosažení tzv. **setrvalé virologické odpovědi (SVR)**, což se považuje za eradikaci infekce. Setrvalá virologická odpověď je definována jako trvale neprokazatelná virémie (HCV RNA v krvi) i po ukončení protivirové léčby. Dosažení SVR se hodnotí 24 týdnů po ukončení léčby, pacienti, kteří v tuto chvíli mají neprokazatelnou virémii s vysokou pravděpodobností

(99 %) SVR opravdu dosáhli. Dosažení SVR snižuje riziko rozvoje cirhózy jater a její dekompenzace, snižuje se i riziko vzniku hepatocelulárního karcinomu v cirhóze. SVR nedosáhnou při standardní léčbě všichni pacienti. Situace, kdy je virémie během léčby neprokazatelná a po skončení léčby se opět vrací na původní úroveň, se označuje jako **relaps**. Přestože je v průběhu léčby virémie u relapsérů neprokazatelná, není eliminace viru z organismu úplná. Předpokládaná perzistence malého množství viru v játrech či jiných kompartmentech je zdrojem relapsu. Pacienti, u kterých protivirová léčba vůbec nevede k dosažení neprokazatelné virémie, jsou označováni jako **nonrespondenti** (Obr. 3). Nonrespondenty lze identifikovat již po 12 týdnech léčby, jsou to ti, kteří nedosáhli ve 12. týdnu léčby tzv. časné virologické odpovědi, tj. poklesu virémie o více než 2 log proti virémii před léčbou (Obr. 3). Léčba nonrespondentů má být po 12 týdnech ukončena, pravděpodobnost dosažení SVR je u nich prakticky nulová. Stále není k dispozici alternativní způsob léčby, tj. není jiná účinná léčba chronické hepatitidy C než kombinace peginterferonu α s ribavirinem.



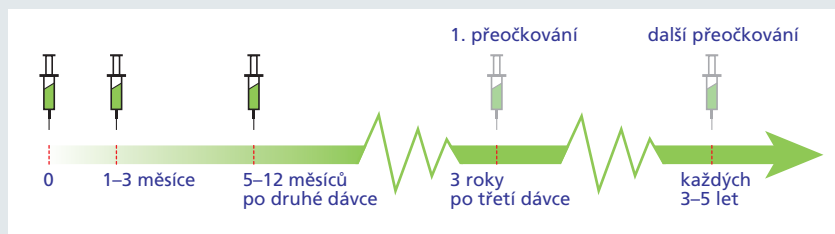
Obr. 3 Různé typy odpovědi na léčbu chronické hepatitidy C

Prevence: Genetická a antigenní diverzita viru je důvodem, proč dosud neexistuje účinné očkování proti HCV. K zabránění přenosu HCV je nutno dbát na hygienická opatření ve zdravotnictví i v běžném životě (rukavice, kondomy, dezinfekce, izolace) a vyhýbat se rizikovému chování. Izolaci ve zdravotnickém zařízení se rozumí zejména provádění invazivních výkonů u pozitivních pacientů v oddělených místnostech a jejich zařazování v programu výkonů na posledním místě v příslušném dni. U rizikových skupin (viz výše) má být prováděn screening vyšetřením anti-HCV protilátek. Aktivní screening je nutný z důvodu častého asymptomatického průběhu chronické hepatitidy C, asi jedna třetina pacientů dokonce může mít normální aktivitu ALT (34).

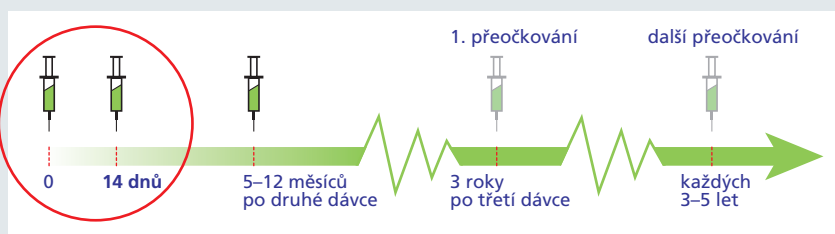
FSME-IMMUN – vakcíny proti klíšťové encefalitidě s 99% účinností v reálné praxi¹



Základní očkovací schéma



Zrychlené očkovací schéma



ZKRÁCENÉ INFORMACE O PŘÍPRAVKÁCH

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Datum revize textu: 10.6.2009.

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

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



Baxter – Váš specialista v boji proti klíšťové encefalitidě

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

BAXTER CZECH spol. s r.o., Karla Engliš 3201/6, Praha 5, 150 00

Tel.: +420 225 774 111, Fax: +420 225 774 250

BEZPLATNÉ LINKY: 800 202 010, 800 331 170 (v pracovní dny Po–Pá 9–17:00)

www.baxter.cz, www.keockovani.cz, www.klistova-encefalitida.cz

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

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

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

KONGRES PRIMÁRNÍ PÉČE UPOZORNIL NA VÝZNAM VAKCINACE U DĚTÍ I DOSPĚLÝCH

Sdružení praktických lékařů ČR a Sdružení praktických lékařů pro děti a dorost ČR ve spolupráci s Odbornou společností praktických dětských lékařů ČLS JEP uspořádaly od 25. do 26. února v TOP Hotelu Praha pátý ročník Kongresu primární péče s podtitulem Lékař první volby. Účastníci kongresu měli v průběhu obou dní možnost vyslechnout celou řadu odborných sdělení z oblasti pediatrie a zdravotní péče pro dospělé. Byly mezi nimi i bloky přednášek věnované problematice očkování, které připravila společnost GlaxoSmithKline.

Pertuse – stálá hrozba i v 21. století

Přestože jsou případy onemocnění dýchacím kašlem popisovány již od 14. století a již více než půl století se proti němu očkuje, hrozba tohoto onemocnění je aktuální i v současnosti. Jeho incidence stoupá v rozvinutých zemích, včetně České republiky, od 80. let minulého století ve všech věkových skupinách, a to přesto, že proti pertusi se očkuje již od 60. let minulého století. Na tuto skutečnost upozornila MUDr. Kateřina Fabiánová z Odboru epidemiologie infekčních nemocí SZÚ v Praze.

Každý kašel, který trvá déle než dva týdny a nereaguje na léčbu, by měl být proto vyšetřen kultivačně a pomocí PCR na přítomnost *Bordetella pertusis*. Je třeba si uvědomit, že pertuse se vyskytuje ve všech věkových skupinách. Neléčení jedinci s atypickým nebo asymptomatickým průběhem, adolescenti nebo dospělí navíc bývají zdrojem infekce pro vnímavé kojence až ve třech čtvrtinách případů. Navíc po očkování ani prodělaném onemocnění nezůstává celoživotní imunita.

Neléčený nemocný může vylučovat *B. pertusis* i několik týdnů

Vlastními klinickými projevy pertuse se v následující přednášce zabývala MUDr. Zuzana Blechová z I. infekční kliniky 2. LF UK a FN Na Bulovce. Připomněla, že

klinické příznaky pertuse u imunizované populace či ve starším věku mohou být velmi variabilní. Terapeutický problém představuje závažný průběh pertuse u novorozenců a kojenců, způsobený velmi rychlým poklesem transplacentárně předaných protilátek.

Očkování je důležité jak u malých dětí, tak u dospělých

O tom, že očkování proti pertusi je důležité nejen pro malé děti, následně hovořil doc. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D., z Katedry epidemiologie Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany v Hradci Králové. Připomněl, že v současnosti je nejvyšší výskyt tohoto onemocnění zaznamenán u adolescentů ve věku 9 až 15 let, ale zároveň stoupá výskyt i u dospělých do 44 let věku. Z tohoto důvodu bylo v České republice v roce 2009 zahájeno přeočkování proti pertusi všech dětí ve věku 10 a 11 let. Ukázalo se však, že postvakcinační protekce není celoživotní a dochází k postupnému oslabení ochrany. Tato nedostatečná protekce dospělých po 35. roce věku je příčinou nových úmrtí kojenců, kteří se často nakazí od svých rodičů.

V České republice v současnosti chybí vakcinační program pro dospělé v podobě booster dávky, nicméně Národní imunizační komise již připravuje doporučení k vakcinaci dospělých. „V případě univerzální vakcinace dospělých však lze předpokládat jen malý zájem, a tak by účinnější mohlo být selektivní očkování dospělé populace, jež zahrnuje doporučení tzv. rodinné strategie, tedy vakcinace nových matek, rodinných a blízkých kontaktů novorozenců,“ zdůraznil doc. Chlíbek. To by mělo být doplněno selektivní vakcinací zdravotnických a dalších pracovníků, především jeslí a kojeneckých ústavů. Další skupinou dospělých, u nichž by byla vhodná vakcinace, jsou pacienti s chronickým onemocněním respiračního traktu.

Vakcína Boostrix jako posilující dávka proti pertusi, difterii a tetanu

V České republice je od roku 2007 používána acelulární vakcína, resp. v té době acelulární složka nahradila celobuněčnou pertusovou složku v rámci začlenění hexavakcíny do pravidelného očkovacího kalendáře. „Vakcín s acelulární pertusovou složkou je k dispozici pro základní očkování několik. Nicméně na základě údajů poukazujících na zvýšenou reaktogenitu celobuněčných i acelulárních vakcín se standardním obsahem antigenů u osob starších sedmi let nebyly tyto očkovací látky starším dětem a ani dospělým doporučovány,“ informoval MUDr. Pavel Kosina, Ph.D., z Kliniky infekčních nemocí FN Hradec Králové.

Pro navození dostatečné ochrany proti pertusi v adolescentním a dospělém věku byly proto vyvinuty vakcíny s redukováným množstvím acelulární pertusové složky. Takovým příkladem je i vakcína Boostrix, která je indikována jako posilující dávka proti difterii, tetanu a pertusi u osob starších čtyř let. Lze ji využít především jako výhodnou alternativu očkování proti samotnému tetanu. Vakcína je určena k intramuskulární aplikaci, nejlépe do deltového svalu, a obsahuje stejné typy pertusových antigenů, byť v redukováném množství, jako hexavakcína používaná v primární imunizaci. Pro úplnost je možné dodat, že zatím není přesně známa délka ochrany proti pertusi po aplikaci Boostrixu, a proto neexistují ani jednotná doporučení pro přeočkování, nicméně seroprotektivní titry proti difterii a tetanu přetrvávají po aplikaci posilovací dávky vakcíny Boostrix minimálně šest let.

Význam vakcinace dětí i dospělých je nezpochybnitelný

Prof. Roman Prymula, předseda České vakcinologické společnosti a ředitel FN Hradec Králové, se v úvodní přednášce druhého dne kongresu zmínil o nedávném rozhodnutí Ústavního soudu, který v případě stížnosti rodičů-odpůrců očkování

dospěl k závěru, že nelze zpochybnit povinnost očkování. Krátce se také věnoval zrušení BCG vakcinace a podotkl, že očkování proti TBC mělo a má v očkovacím schématu své místo. Prof. Prymula dále připomněl, že význam očkování proti hepatitidě B bývá někdy zpochybňován. Uvedl, že pro toto očkování existují logistické i praktické důvody.

Očkovací kalendář dětí zaznamenal v posledních letech zásadní změny

MUDr. Hana Cabrnová, předsedkyně Odborné společnosti praktických dětských lékařů ČLS JEP, ve své přednášce informovala o aktuálním očkovacím kalendáři pro děti. V roce 2011 děti v rámci tohoto kalendáře absolvují osm aplikací (došlo tak ke snížení počtu povinných očkování), přičemž rodiče mají navíc možnost zvolit i nepovinné očkování proti pneumokokům, které je hrazené zdravotními pojišťovнами. Národní imunizační komise doporučila očkování proti pneumokokům zahájit již od 2. měsíce věku dítěte (dle aktuální vyhlášky se děti očkují od 3. měsíce). V případě vakcíny proti rotavirům je možné očkovat již od 6. týdne věku. Tato očkování tak dětem poskytnou včasnou ochranu proti oběma infekčním onemocněním.

Díky hrazenému očkování se zvýšila proočkovanost proti pneumokokům

MUDr. Cabrnová rovněž uvedla, že se díky státem hrazenému očkování podařilo v loňském roce významně zvýšit proočkovanost proti pneumokokům. Zatímco v roce 2008 bylo naočkováno 25 % dětí v ČR, v roce 2009 dosáhla proočkovanost 37 % a v loňském roce činila dokonce 86,3 %. Je nepochybné, že očkování proti pneumokokovým infekcím je nejlepším nástrojem prevence akutní otitis media, který zároveň omezuje léčbu antibiotiky a je účinným nástrojem, jak zabránit vzniku antibiotické rezistence. Upozornila také na význam očkování proti rotavirům, které jsou nejčastější příčinou hospitalizací u dětí do tří let věku života. Co se týče školáků a předškoláků, je vhodné nabídnout rodičům zejména očkování proti nemocem, které se snadno šíří v dětských kolektivech, tj. vakcinaci proti hepatitidě A. V případě hepatitidy A zůstává nejvyšší nemocnost právě u dětí do 10 let a tato

nemoc je i v současné době spouštěčem komunitních epidemií.

Se stárnutím populace bude nabývat očkování dospělých na významu

Na vakcinaci dospělých se ve své přednášce zaměřil doc. Roman Chlíbek, vědecký sekretář České vakcinologické společnosti ČLS JEP. Mezi nejvíce využívané v rámci „tzv. očkovacího kalendáře pro dospělé“ patří dle doc. Chlíbka očkování proti tetanu. Zmínil přitom, že přeočkován by měl být proti tetanu každý člověk jednou za 10 až 15 let, přičemž u osob starších 60 let by mělo dojít k přeočkování po 10 letech, přeočkovat je navíc také potřeba v případě úrazu. Důležité je také zvážit očkování proti varicelle, jež je vhodné u lidí, kteří nemoc neprodělali. Vakcinace proti varicelle má svůj význam i z toho hlediska, že riziko závažného průběhu nemoci je u dospělých 25krát větší než u dětí.

Proočkovanost dospělé populace v ČR je stále nízká

Praktický lékař by měl informovat dospělé pacienty i o možnosti očkování proti hepatitidě typu A a B. V případě hepatitidy B je očkování hrazeno státem u vybraných profesí: zdravotnický personál, osoby poskytující sociální služby, pracovníci IZS atd. Dospělým je rovněž doporučeno očkování proti sezónní chřipce. V závěru doc. Chlíbek shrnul doporučení, kdy je vhodné očkování dospělých realizovat, a to při preventivních prohlídkách (1krát za dva roky), kontrolních prohlídkách chronicky nemocných pacientů, před zahájením chemoterapie nebo radioterapie pro nádorové onemocnění, při zařazení do transplantačního programu, před zahájením imunosupresivní terapie či biologické léčby. Dodal také, že ačkoliv nabývá očkování v ČR stále na významu, je u nás proočkovanost dospělé populace bohužel stále nízká.

Nejvyšší přínos mají z HPV vakcinace dívky očkované před začátkem pohlavního života

Vakcinační blok zakončila prezentace prof. Lukáše Roba, přednosty Gynekologicko-porodnické kliniky 2. LF UK a FN Motol,

který se věnoval odpovědnosti lékaře při prevenci rakoviny děložního čípku. V České republice je ročně zaznamenáno zhruba 1000 nových případů tohoto onemocnění a 400 žen v jeho důsledku umírá. Rakovina děložního čípku postihuje přitom stále častěji mladé ženy. Onemocnění způsobují HPV viry, přičemž mezi vysoce rizikové (tzv. high risk) patří 15 typů HPV. Co se týče výskytu karcinomů asociovaných s HPV infekcí, zřetelně dominuje karcinom cervixu 94 %. Prof. Rob dále podotkl, že nejvhodnější prevencí karcinomu děložního čípku představuje screening v kombinaci s HPV vakcinací. Nejvyšší benefit z vakcinace mají zejména mladé dívky před začátkem pohlavního života, kdy je účinnost vakcíny nejvyšší. Za první dva roky od zahájení pohlavního života je infikováno HPV viry až 60 % dívek, za pět let se pak setká s HPV viry až 80 % dívek.

Ideální věk pro HPV vakcinaci je mezi 13. a 14. rokem věku

Česká onkologická společnost spolu s Českou vakcinologickou společností a OSPDL proto doporučují jako ideální věk pro HPV vakcinaci věk mezi 13. a 14. rokem. Právě tento věk dívek je ideální pro to, aby praktický lékař pro děti a dorost v rámci preventivních prohlídek (ve 13 a v 15 letech) informoval dívky a jejich rodiče o možnosti očkování. V případě vakcíny Cervarix jsou k dispozici data, která potvrzují 87% účinnost proti CIN 3+/AIS bez ohledu na typ HPV u celkové HPV-naivní kohorty. Lze tak říci, že dnes můžeme vakcinací ochránit téměř 9 z 10 dívek před závažnými předrakovinovými změnami na děložním čípku. Studie u vakcíny Cervarix zároveň potvrdila, že očkování touto vakcínou snižuje nutnost definitivních terapeutických zákroků na děložním čípku (např. konizací) o 68,8 %.

Váš partner
v očkování



Vakcíny Boostrix a Cervarix jsou registrované léčivé přípravky vázané na lékařský předpis, nejsou hrazené ze zdravotního pojištění a základní informace o vakcínách naleznete v inzerci, která je součástí tohoto výtisku.

NEDOVOLTE, ABY JE ROZDĚLILA PERTUSE



**Informujte
Vaše pacienty
o očkování proti
pertusi**

Pertuse je závažné onemocnění, které může být pro dítě smrtelné

- 75 % dětí se nakazí od někoho z rodiny, nejčastěji od svých rodičů¹

Posilující dávka očkování proti pertusi je doporučena:

- Matkám, otcům, sourozencům a ostatním členům rodiny, zdravotníkům
- Dospívajícím bez přeočkování proti pertusi, zavedenému do očkovacího kalendáře v roce 2009²

ADACEL je vhodná alternativa pravidelného přeočkování proti tetanu zejména pro budoucí rodiče

CZ-SPADINZDR.11.03.03

**ZKRÁCENÉ
INFORMACE
O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU:**

Název přípravku: ADACEL®, injekční suspenze.

Vakcína proti difterii, tetanu a pertusi (acelulární), (adsorbovaná se sníženým obsahem antigenů). **Léčivá látka:** 1 dávka (0,5 ml obsahuje: Diphtheriae

anatoxinum - Minimálně 2 IU* (2 IJ); Tetani anatoxinum - Minimálně 20 IU* (5 IJ); Pertusové antigeny: Pertussis

anatoxinum - 2,5 mikrogramu; Haemagglutininum filamentosum - 5 mikrogramů; Pertactinum - 3 mikrogramy; Fimbriae, typi 2 et 3-5 mikrogramů; Adsorbováno

(booster) po základním očkování. **Dávkování a způsob podání:** Jedna dávka 0,5 ml je doporučena pro všechny indikované věkové skupiny. ADACEL® se má podávat intramuskulárně, přednostně do

deltového svalu. Při podání vakcíny je třeba zvážit indikace a dávkovací intervaly podle oficiálních doporučení pro všechny antigeny obsažené ve vakcíně. **Kontraindikace:** ADACEL® nemá být podán osobám se známou přecitlivělostí na vakcínu proti difterii, tetanu nebo pertusi; na kteroukoli residuální látku pocházející z výrobního procesu (formaldehyd, glutaraldehyd), která může být přítomná ve stopovém množství. ADACEL® se nesmí podávat osobám, u nichž se vyskytla encefalopatie neznámého původu do 7 dnů po předchozí imunizaci vakcínou obsahující pertusovou složku. Očkování vakcínou ADACEL® má být odloženo u osob s akutním závažným horečnatým onemocněním. **Upozornění:** ADACEL® se nesmí používat k základnímu očkování. Pro případ, že se po podání vakcíny vyvine vzácná anafylaktická reakce, má být dostupná odpovídající lékařská péče a dohled. Podání vakcíny ADACEL® musí být pečlivě zváženo u osob, u nichž se v minulosti vyskytly komplikace po poliomyelitidě v souladu s místními doporučeními. ADACEL® lze podat souběžně s jinými vakcínami nebo imunoglobuliny do odlišného místa vpichu. **Těhotenství a kojení:** Lze podat pouze v nezbytných případech a to na základě pečlivého posouzení potenciálního přínosu a možných rizik. **Nežádoucí účinky:** Během klinických studií byly často nebo velmi často zjištěny následující nežádoucí účinky: anorexie (snížená chuť k jídlu), bolest hlavy, průjem, nauzea, zvracení, vyrážka, generalizovaná bolest nebo svalová slabost, artralgie nebo otok kloubu, únava, pyrexie, zimnice, axilární adenopatie, reakce v místě aplikace: bolest, erytém, otok. Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh jsou hlášeny dobrovolně z populací o neurčité velikosti, není možné spolehlivě vyhodnotit jejich četnost a stanovit kauzální vztah k podání vakcíny: hypersenzitivní (anafylaktické) reakce (angioedém, edém, vyrážka, hypotenze), parestézie, hypoestézie, syndrom Guillain-Barré, brachiální neuritida, obrna obličejových svalů, křeče, synkopa, myelitida, myokarditida, svědění, kopřivka, myositida, modřina anebo sterilní absces v místě vpichu. Mohou vzniknout rozsáhlé reakce v místě vpichu (> 50 mm), včetně rozsáhlého otoku končetiny. Tyto reakce zpravidla nastupují do 24-72 hodin po vakcinaci, mohou být spojeny s erytémem, zvýšenou teplotou daného místa, nřnutím nebo bolestí v místě injekce a spontánně vymizí během 3 až 5 dnů. **Podrobně viz SPC.**

Uchovávání: Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem a světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** SANOFI PASTEUR SA, 2, Avenue Pont Pasteur, 69007 Lyon, Francie. **Registrační číslo:** 59/158/10-C. **Datum revize textu:** 10. 2. 2010.

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Před použitím si, prosím, pečlivě přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Reference: 1. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, et al. pertussis: Who was the source? *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(11):985-9. 2. Vyhlaška č. 299/2010 Sb. ze dne 25. 10. 2010, kterou se mění Vyhlaška č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem ve znění pozdějších předpisů.

Závěr

V posledních 10 letech bylo v léčbě chronické hepatitidy B dosaženo významného pokroku. Konvenční interferony α byly nahrazeny účinnějšími a lépe tolerovanými pegylovanými interferony. Byla vyvinuta nová syntetická antivirotika použitelná i pro dlouhodobou léčbu a pro léčbu imunosuprimovaných pacientů. Dlouhodobá léčba je spojena nejen s úpravou laboratorních parametrů, ale i se zlepšováním histologického nálezu. Na druhou stranu lze současnou léčbou dosáhnout u hepatitidy B jen dlouhodobé suprese viremie, nikoliv úplné eradikace viru.

Význam iničiální i opakované léčby chronické hepatitidy C peginterferonem α a ribavirinem pro zabránění progresi do cirhózy je dnes již nezpochybnitelný. I po opakované léčbě zůstane určitá část pacientů nevléčena, nedosáhnou SVR a budou mít nadále aktivní chronickou hepatitidu. Neúspěšně léčení pacienti musí být pravidelně sledováni a při progresi syntetické dysfunkce jater má být indikace transplantace jater zvažována. Kontroly stačí dvakrát do roka, důležité je ale nezapomínat na screening hepatocelulárního karcinomu, který se provádí ultrasonograficky, u pacientů s chronickou hepatitidou jedenkrát do roka a u pacientů s jaterní cirhózou dvakrát do roka, stanovování koncentrace alfa-fetoproteinu v rámci screeningu není spolehlivé a provádí se pouze v zemích, kde ultrasonografie není dostupná. Nadějí na vyléčení pro opakovaně neúspěšně léčené pacienty s chronickou hepatitidou C jsou nová antivirotika, jejichž uvedení do praxe se očekává možná již v příštím roce. Jejich podávání se předpokládá v kombinaci v peginterferonem α a ribavirinem, což povede ke zvýšení účinnosti léčby a případně i k jejímu zkrácení.

Literatura

- Němeček V. Sérologický přehled ČR v roce 2001 – virová hepatitida A, B, C. Zprávy CEM. 2003;12:55-61.
- Zoulim F. Clinical virology of hepatitis B. In: Marcellin P, editors. Management of patients with viral hepatitis. Paris: APMAHV. 2004; 191-202.
- Hadziyannis SJ. Hepatitis B antigen negative chronic hepatitis B: from clinical recognition to pathogenesis and treatment. Viral Hepatitis Rev. 1995;1:7-36.
- Yeo W, Zee B, Zhong S, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. Br J Cancer. 2004;90(7):1306-11.
- Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. AASLD Practice Guidelines. Hematology. 2009;50(3):1-36.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. J Hepatol. 2009;50:227-42.
- Cooksley WGE, Piratvisuth T, Lee S-D, et al. Peginterferon α -2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. J Viral Hepatitis. 2003;10:298-305.
- Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, et al. Peginterferon α -2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med. 2004;351:1206-17.
- Janssen HLA, van Zonneveld M, Sentruk H, et al. PegInterferon α -2b alone or in combination with lamivudine for chronic HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial. Lancet. 2005;365:123-9.
- Marcelin P, et al. Sustained responses in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B 3 years after treatment with peginterferon α -2a. Gastroenterology. 2009;136:2169-79.
- Brunetto MR, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon α -2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. Hematology. 2009;49:1141-50.
- Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. N Engl J Med. 2008;359(23):2442-55.
- Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. Gastroenterology. 2007;133(5):1437-44.
- Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. Hematology. 2009;49(5):1503-14.
- Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. N Engl J Med. 1998;339:61-8.
- Lok ASF, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology. 2003;125:1714-22.
- Chang ML, Chien RN, Yeh CT, et al. Virus and transaminase levels determine the emergence of drug resistance during long-term lamivudine therapy in chronic hepatitis B. J Hepatol. 2005;43:72-7.
- Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med. 2003;348:808-16.
- Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med. 2003;348:800-7.
- Husa P, Plíšek S, Šperl J, Urbánek P (koordinátoři), Galský J, Hůlek P, Kumpel P, Němeček V, Volfová M. Diagnostika a léčba chronické hepatitidy B. Doporučený postup ČHS a SIL ČLS JEP. 2009. Available from: <http://www.ceska-hepatologie.cz>, <http://www.infekce.cz>
- McAleer WJ, Buynack EB, Maigetter RZ, et al. Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast. Nature. 1984;307:178-80.
- World Health Organization & UNICEF. Global Immunization Data. October 2009. Available from: http://www.who.int/immunization/newsroom/GID_english.pdf.
- Romano L, Paladini S, Van Damme P, Zanetti R. The Worldwide impact of vaccination on the control and protection of viral hepatitis B. Dig Liv Dis. 2011;43S:S2-S7.
- Helcl J, Castkova J, Benes C, et al. Control of Occupational Hepatitis B Among Healthcare Workers in the Czech Republic, 1982 to 1995. Infect Control Hosp Epidemiol. 2000;21(5):343-6.
- Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, et al. Liver transplantation in European patients with hepatitis B surface antigen. N Engl J Med. 1993;329:1842-7.
- Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. Hematology. 2002;36:S35-S46.
- Urbánek P. Infekce virem hepatitidy C. 1. vydání. Praha: Galén. 2004.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. PEG-interferon α -2b in combination with ribavirin compared to interferon α -2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. Lancet. 2001;358:958-65.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy R, et al. Peginterferon α -2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2002;347:975-82.
- Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, et al. Peginterferon- α -2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med. 2004;140(5):346-55.
- Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon α -2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. J Hepatol. 2006;44:97-103.
- Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon α -2a (40 kd)/ribavirin therapy. Hepatology. 2006;43: 954-60.
- Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, Enriquez J, Romero-Gómez M, Bárcena R, et al. TeraVHC-4 Study Group. Peginterferon- α -2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. Gastroenterology. 2006;131:451-60.
- Urbánek P, Husa P, Galský J, Šperl J, Kumpel P, Němeček V, et al. Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C (HCV). Časopis lékařů českých. 2008;147(5):S I-XII.

MUDr. Jan Šperl, CSc.
Klinika hepatogastroenterologie
IKEM
Václavská 1958/9
140 21 Praha 4
tel.: 236 054 003
e-mail: jan.sperl@ikem.cz

Poliomyelitida – polioeradikační iniciativa

Poliomyelitis – Polio eradication initiative

prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc., RNDr. Vanda Boštková, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Vakcinologie 2011;5:66-8.

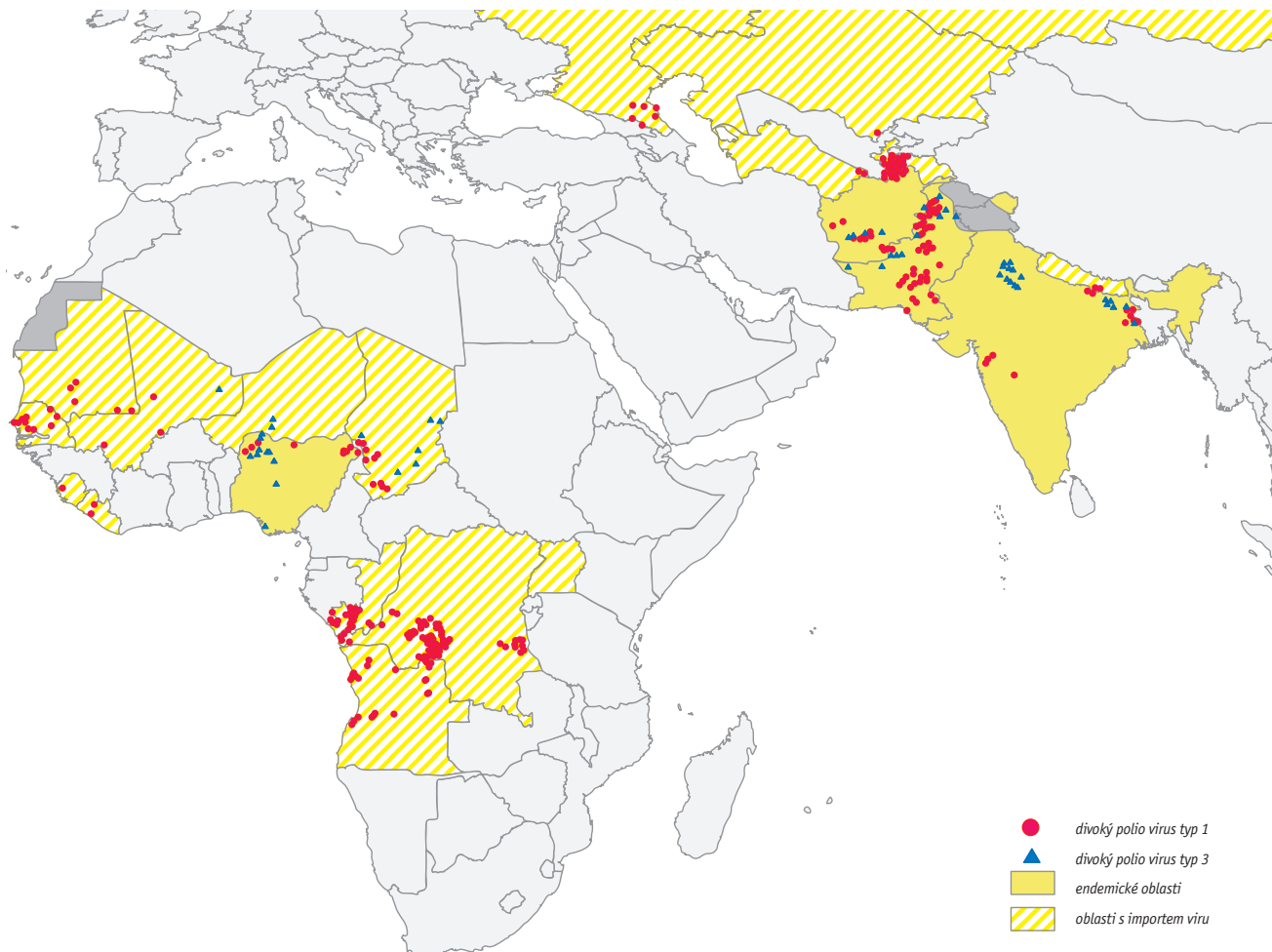
Po hromadných vakcinačních kampaních organizovaných „Global Polio Eradication Initiative“ (GPEI) deklarovala WHO, že polio byla eradikována v mnoha oblastech světa a byl přerušen přenos divokého polio viru (WPV2). Případy epidemí WPV1 jsou však stále zaznamenávány a notifikovány v mnoha zemích (1). Epidemiologická surveillance v posledním desetiletí a četná šetření potvrdila import WPV z jedné ze čtyř zemí endemického výskytu (z Indie, Nigérie, Afghánistánu a Pakistánu) do jiných zemí (1, 2, 3, 10) (Obr. 1).

V posledních letech proběhly po zavlečení divokého polio viru typu 1 z Indie epidemie WPV1 a WPV2 v Namibii v roce 2006 a v Angole v roce 2010 (2). Preventivní cílená opatření proti přenosu polio byla organizována WHO v rámci „Imunizačních polio kampaní“. Celkem bylo proočkováno v 15 zemích západní a centrální Afriky 72 milionů dětí (3, 4).

V síti Eurosurveillance (25. 11. 2010) byla zveřejněna alarmující zpráva o explozivním výskytu akutních chabých paréz způsobených duální infekcí divokým

polio virem (WPV1) a enterovirem 109 (Ev 109) v Kongu (1, 3). V centrální části Konga, v okolí Pointe-Noire – ve městě i v okolních vesnicích, byl zaznamenán neobvyklý výskyt akutních chabých paréz (Acute Flaccid Paralysis) u osob ve věku 15–72 let. Celkem bylo postiženo 409 osob, z nichž 169 (41,3 %) mělo rychlý fatální průběh. Onemocnění začínalo jako flu-like symptomy, které se manifestovaly 4 až 7 dnů před výskytem chabých paréz dolních končetin. V průběhu jednoho dne se parézy rychle šířily ascendentně a vedly k respiračnímu

Obr. 1 Případy polio ve světě – 2010



Zdroj: WHO 2010

i kardiálnímu selhávání a úmrtí. Vysoký CFR je v ostrém protikladu s dříve probíhajícími epidemiemi poliomyelitidy vyvolanými divokými viry WPV (6, 7).

Ze starší odborné literatury týkající se klinických forem a průběhu poliomyelitidy vyplývá, že vyšší CFR byl zaznamenáván v souvislosti s vyšším věkem postižených osob. U epidemií polio proběhlých ve Švédsku v letech 1925 až 1944 byla zaznamenána specifická smrtnost od 4,5 % u dětské populace mladší 3 let až po 23,5 % u populace nad 25 let věku. Vliv věku

a pohlaví na vnímavost a klinickou manifestaci u poliovirů byl publikován i jinými autory (6, 7).

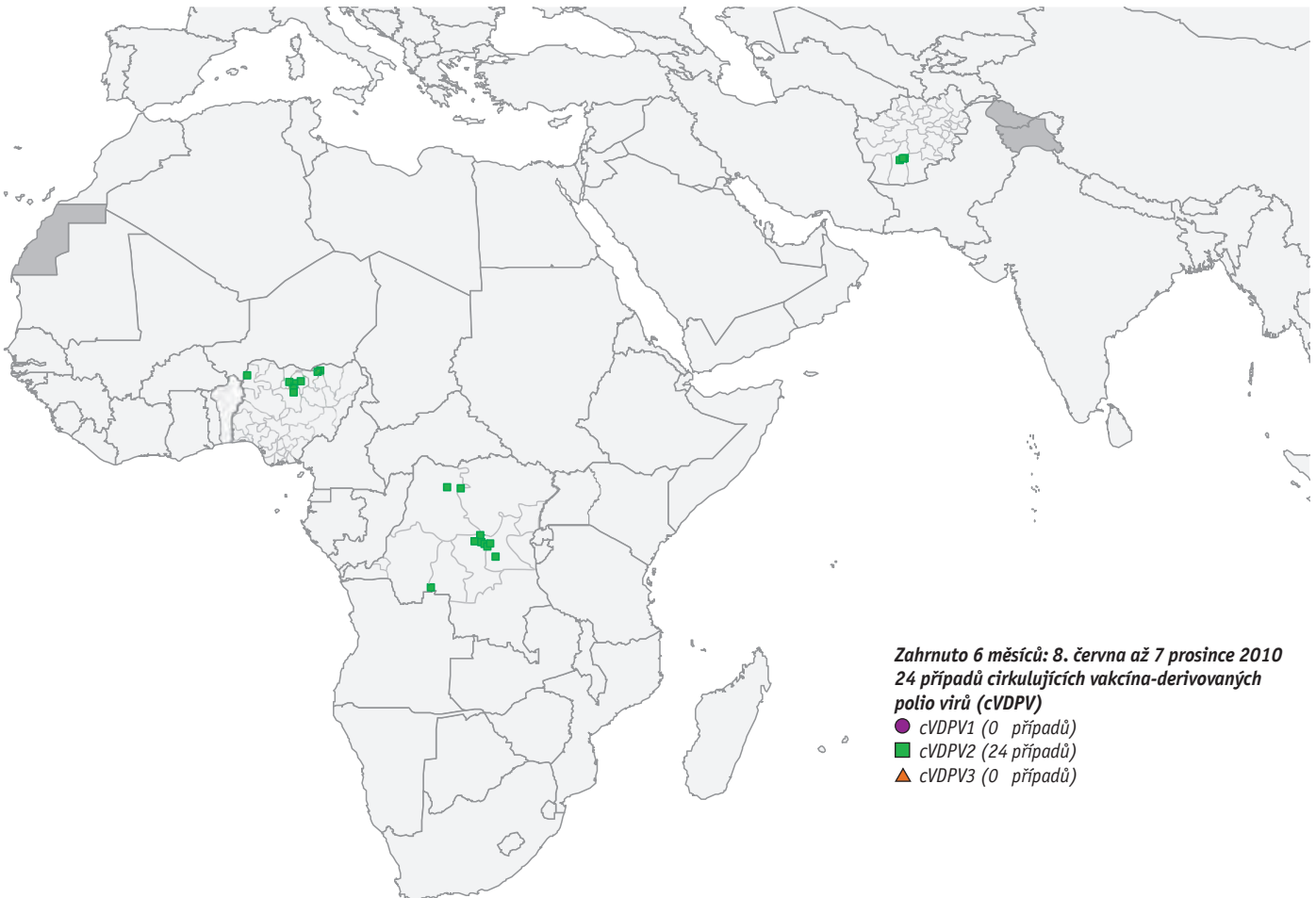
Specifická smrtnost – CFR v Kongu, která dosahovala 41,3 %, je neobvykle vysoká. Nebylo blíže objasněno, zda se jednalo o podhlášenost mírných forem nebo o nízkou protektivitu dříve používaných polio vakcín, což ve svém důsledku mohlo vést k narůstání vnímavé populace ve vyšším věku (4).

Laboratorní vyšetření byla prováděna akreditovanou laboratoří v Gabunu.

Ke komplexnímu vyšetření byly odebrány rektální i nazofaryngeální výtěry a mozkomíšňní mok. K průkazu enterovirů byla použita real time PCR a reverzní transkriptáza PCR na neuropatogenní, enterální a respirační patogeny. Vyšetření na flaviviry, alfaviry, fleboviry, paramyxoviry, viry metapneumonie, koronaviry, WNV viry, herpetické viry, rotaviry skupiny A a noroviry skupiny 1 byla negativní (5).

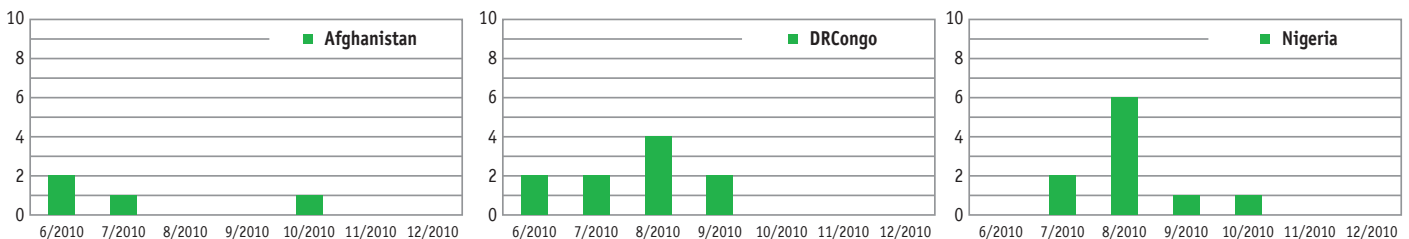
Vyšetření na WPV1 bylo prokázáno pozitivní izolací viru, který byl identifikován a porovnán s WPV1 kmeny izolovanými

Obr. 2 Cirkulace vakcína-derivovaných polio virů*, za posledních 6 měsíců



Zahrnuto 6 měsíců: 8. června až 7 prosince 2010
 24 případů cirkulujících vakcína-derivovaných polio virů (cVDPV)
 ● cVDPV1 (0 případů)
 ■ cVDPV2 (24 případů)
 ▲ cVDPV3 (0 případů)

Měsíční distribuce případů cVDPV dle oblastí (zahrnuto 6 měsíců)



* Cirkulující vakcína-derivovaný polio virus (cVDPV) zahrnuje 2 a více případů akutních chabých parálýz (AFP). Nejsou zahrnuty kmeny (případy) s méně než 10 změnami v nukleotidech v epidemiích a případy ambivalentních vakcína-derivovaných polio virů (aVDPV). Obrázek nezahrnuje VDPV z případů bez výskytu chabých paréz. Obrázky mohou zahrnovat různý způsob přenosu.

Zdroj: WHO 2010

v Indii. Sekvence genomu v pozici „2631 – 2957“ u WPV1 kmene Brunhild vykazovala 94,8–96,3 % identity s WPV1 kmeny izolovanými v Angole a v Kongu v roce 2006 a 2007 (izolát ANG-LUA-KIL-07-003) a 95,1 % identity s kmenem izolovaným z epidemie polio v Tádžikistánu v roce 2010 (Gen-Bank No HQ317702). Byla vyloučena intra a mezidruhová rekombinace divokého viru WPV1.

Z rektálních výtěrů pacientů byl rovněž izolován enterovirus C. Vyzkazoval vzdálenou příbuznost s kmeny enterovirů 109 (Ev 109) ve VP1 oblasti v 75–77 % identity v sekvencích nukleotidů s Ev109 v GenBank a 90,5 % identity nukleotidů v 3D oblasti genomu s Ev 109 kmenů izolovaných v Nikaragui v roce 2010.

Diskuze

Jedním z vysvětlení vysokého počtu chabých paréz je možnost, že byly evidovány a hlášeny pouze nejzávažnější případy a řada lehkých forem s nevýraznými symptomy mohla být přehlédnuta. Další hypotézou je úvaha, že epidemie proběhla u imunologicky naivní vysoce vnímavé populace, ačkoli po provádění opakovaných imunizačních kampaní je to nepravděpodobné. K šíření polio docházelo ve vlnách, především ve slamech, chudinských částech města a na vesnicích. Epidemiologické souvislosti nasvědčují pro difúzní zdroj kontaminace vody divokým virem. Podíl další infekce virulentního kmene Ev 109 na výskytu akutních chabých paréz nebyl blíže objasněn. Následně v ohnisku epidemie proběhla ve spolupráci s WHO a USAID Emerging and Pandemic Threats masivní vakcinační kampaň zahrnující více než 600 000 osob v oblasti Pointe-Noire a v příhraničních oblastech s Angolou.

V současné době stále přetrvává hrozba mezinárodního šíření polio WPV v centrální Asii a ve federativní oblasti Ruska na severním Kavkazu. V centrální Asii byly izolovány kmeny WPV (12. 8. 2010) u paralytických chabých paréz v Kazachstánu a potvrzeno

šíření v Tádžikistánu, Turkmenistánu a Uzbekistánu. V Ruské federaci k 25. 9. 2010 bylo hlášeno 14 dětských paralytických forem polio. Následně v listopadu 2010 proběhly dvě imunizační kampaně zahrnující všechny děti od 6 měsíců do 15 let (10, 11). WHO, European Regional Office, upozorňuje na dlouhodobou cirkulaci polio vakcína-derivovaných kmenů v některých oblastech Asie (8, 9, 11, 12, 13, 14) (Obr. 1 a 2).

Souhrn

Koncem listopadu 2010 proběhla v Kongu epidemie poliomyelitidy s vysokým procentem výskytu chabých paréz a vysokou úmrtností vyvolaná divokým virem WPV1 (409 případů, 169 úmrtí). Molekulární analýza izolovaných kmenů prokázala přítomnost dvou enterovirů: izolací divokého polio viru WPV1, který vykazoval 100% identitu aminokyselín s WPV1, který v současné době prevaluje v Indii. Druhým agens byl lidský enterovirus Ev 109. Zatím nebylo blíže objasněno, zda enterovirus Ev 109 sám nebo v kombinaci s poliiovirem WPV1 byl určujícím faktorem pro vysoký výskyt chabých paréz v epidemii v Kongu. Tato skutečnost duální infekce vyžaduje další detailní epidemiologickou analýzu.

WHO doporučuje trvale udržovat efektivní národní systém surveillance akutních chabých paréz s kompletním vyšetřením případů, včetně virologického vyšetření vzorků stolice v akreditovaných laboratořích. V řadě zemí dochází ke snížení vakcinačního pokrytí na populační úrovni, k průběžné migraci většího počtu osob a v neposlední řadě i k pozdní identifikaci cirkulujících divokých virů.

Literatura

1. ProMED mail post. Poliomyelitis – Worldwide (28): Republic of Congo, Asia, Russia. ProMED-Mail 2010. Accessed 28 Nov 2010.
2. Center for Diseases Control and prevention (CDC). Wild poliovirus type 1 and type 3 importations –

14 countries, Africa, 2008 – 2009. MMWR. 2009; 58(14):357-62. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5814a1.htm>

3. Outbreak of type-1 wild poliovirus in adults, Namibia, 2006. Wkly Epidemiol Rec. 2006; 81(45):425-32. Available from: <http://www.who.int/wer/2006/wer8145/en/index.html>

4. Polio in Congo – update. Geneva: World Health Organisation; 9 Nov 2010. Available from: http://www.who.int/csr/don/2010_11_09/en/index.html

5. Dierssen U, Rehren F, Henke-Gendo C, et al. Rapid routine detection of enterovirus RNA in cerebrospinal fluid by a one-step real-time RT-PCR assay. J Clin Virol. 2008;42(1):58-64.

6. Nathanson N, Kew OM. From emergence to eradication: the epidemiology of poliomyelitis deconstructed. Am J Epidemiol. 2010;172(11):1213-29.

7. Nielsen NM, Aaby P, Wohlfahrt J, et al. The polio model. Does it apply to polio? Int J Epidemiol. 2002;31(1):181-6.

8. Central Asia and North Caucasus Federal Region, Russian Federation. WHO 13 Nov 2010. Available from: http://www.who.int/csr/don/2010_11_13/en/index.html

9. World Health Organization. 9 polio outbreak in the European region and country response. Available from: <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/diseases-and-conditions/poliomyelitis/publication/2010/who-epidemiological-brief-9-polio-outbreak-in-the-european-region-and-country-responses>

10. Polio global eradication initiative. Available from: <http://www.polioeradication.org>

11. ProMED mail post. Poliomyelitis – Vaccine Derived – India: (Tamil Nadu). ProMED-Mail 2010. Accessed 26 Oct 2010.

12. Alexander JP, Ehresmann K, Seward J, et al. Transmission of imported vaccine-derived poliovirus in an undervaccinated community in Minnesota. J Infect Dis. 2009;199(3):391-7.

13. Jenkins HE, Aylward RB, Gasasira A, et al. Implication of a circulating vaccine-derived poliovirus in Nigeria. N Engl J Med. 2010;362(25):2360-9. Erratum in: N Engl J Med. 2010;363(13):1290.

14. ProMED mail post. Poliomyelitis – Worldwide (25): Importation related. ProMED-Mail 2010. Accessed 4 Nov 2010.

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

Kontroverze ve vakcinaci dospělých – zpráva z konference

1st International Conference on Controversies in Vaccination in Adults – conference report

MUDr. Zuzana Blechová¹, MUDr. Šárka Rumlarová²

¹I. Infekční klinika UK 2. LF a FN Na Bulovce, Praha

²Klinika infekčních nemocí LF UK a FN Hradec Králové

Vakcinologie 2011;5:69-72.

Ve dnech 27.–30. ledna 2011 jsme se s početnou výpravou českých lékařů, zabývajících se očkováním, měli možnost zúčastnit **1st International Conference on Controversies in Vaccination in Adults** v Berlíně. Na konferenci se sešli odborníci ze 30 zemí světa. Myšlenkou celé akce byly jak problémy rutinního očkování u dospělých, tak perspektivy vakcinace v reálné budoucnosti. Jednotlivé tematické bloky byly koncipovány jako polemika dvou předních odborníků na danou problematiku. První vždy prezentoval argumenty, zahrnující pozitivní stránky daného očkování, druhý naopak ukazoval možné nejasnosti či kontroverzní fakta k danému tématu. Následovala řízená diskuze fóra. Rádi bychom se pokusili v našem příspěvku přiblížit odborné veřejnosti alespoň některé myšlenky, které na konferenci zazněly. Sdělení nebyla podpořena abstrakty, proto je následující text nutno chápat jako výběr poznámek účastníků, jenž může místy postrádat myšlenkovou kontinuitu, bez přesných citací publikací.

Chybějící očkovací kalendář pro dospělou populaci není problémem pouze v České republice. Sjednotit očkovací kalendář není vzhledem k rozdílným ekonomickým podmínkám možné ani u povinného očkování dětí a adolescentů v rámci Evropy. Národní doporučení, respektující aktuální epidemiologickou situaci v jednotlivých zemích, se často setkávají nejen s nezájmem ze strany laické veřejnosti, ale i lékařů samotných. Negativní vztah k očkování u zdravotnického personálu byl opakovaně prezentován. Limitujícím faktorem pro zavádění nových očkovacích schémat může být finanční zabezpečení těchto doporučení, včetně jisté neochoty k financování ze strany samotných očkovaných osob.

Úvodní blok přednášek na konferenci byl věnován **očkování proti pneumokokovým onemocněním** a moderoval ho profesor Klugman (USA). První polemika se týkala

možné hyporesponzivity po polysacharidových vakcínách (nejen pneumokokových), vystoupili v ní profesor Goldblatt (Velká Británie) a profesor Reinert (Itálie). Hyporesponzivita byla prokázána po revakcinaci polysacharidovou pneumokokovou vakcínou i po očkování různými kombinacemi PPV a PCV (např. při aplikaci konjugované vakcíny u seniorů po primovakcinaci polysacharidovou očkovací látkou). Také po prodělaném pneumokokovém onemocnění



je následně po podání konjugované vakcíny zjišťována nižší odpověď na sérotyp, který onemocnění vyvolal. Zatím stále není jasné, proč k fenoménu hyporesponzivity dochází. Podle jedné z hypotéz může být příčinou interference polysacharidů s imunitní odpovědí. Otázkou také je, zda je fenomén hyporesponzivity sérotypově specifický. Na druhou stranu ale není zcela zřejmý klinický význam fenoménu hyporesponzivity, neboť zatím nebylo zaznamenáno selhání očkování po 2. dávce. Ačkoliv je odpověď po 2. dávce nižší, hladina protilátek je přesto vyšší než v naivní populaci. Nově se podle některých dat zdá, že při revakcinaci za 6 a více let po 1. dávce k hyporesponzivitě nedochází.

Názornou ukázkou nejednotnosti v doporučeních je srovnání guidelines amerického ACIPu se závěry německé STIKO: Podle nových doporučení ACIP ze září 2010 pro revakcinaci dospělých PPV se základní očkování provádí pouze jednou dávkou vakcíny, jednorázové přeočkování by se mělo provádět pouze u osob starších 65 let, u nichž byla první dávka podána před 65. rokem života, po uplynutí 5 let. Kuřákům a astmatikům je očkování proti pneumokokům doporučováno již od 19 let věku. U imunokompromitovaných a asymptomatických jedinců se postupuje dle ACIP CDC

stejným způsobem, avšak STIKO doporučuje nadále přeočkování po 5 letech.

V následující debatě profesori Örtqvist (Švédsko) a Fedson (Francie) diskutovali o tom, jak dlouho přetrvává efekt polysacharidových pneumokokových vakcín. Dle studií Shapira je celková efektivita PPV asi 56 %, liší se v závislosti na věku a odstupu od očkování, u imunokompromitovaných ovšem dosahuje pouze 21 %. I zde bylo zmíněno, že efektivita přeočkování je lepší v delším odstupu od primovakcinace a že hladina protilátek je i přes nižší protilátkovou odpověď po 2. dávce vyšší než v naivní populaci (Butler, JAMA 1993). Vyšší hladina protilátek perzistuje asi 8–10 let po očkování. Předpokládaná klinická ochrana by měla přetrvávat minimálně 3–5 let proti invazivním formám onemocnění a zřejmě i proti pneumokokové pneumonii. Snaha prodloužit ochranu zaváděním očkování PCV u dospělých s sebou zatím nese mnoho otázek. Není např. jasné, jestli vyšší hladina protilátek po PCV než po PPV znamená skutečně i lepší klinickou ochranu proti IPD a CAP. Zanedbatelný není ani finanční aspekt, a tak by zatím mohlo být lepší snažit se zvýšit pokrytí PPV.

Na konferenci byla pochopitelně věnována pozornost i **očkování proti chřipce**, další debata prof. Welte (Německo) a prof. Rubinstein (Kanada) se zabývala vlivem imunizace sezónní chřipkovou vakcínou na morbiditu a mortalitu. Očkování má jednoznačně příznivý vliv na mortalitu zejména seniorů s pneumoniemi. Význam tohoto efektu stoupá s ohledem na stárnutí populace, kdy mezi roky 1996–2000 došlo k nárůstu počtu seniorů starších 85 let až o 38 %. V době epidemií dochází po očkování sezónní chřipkovou vakcínou k 40–60% redukcí mortality, v populaci neočkovaných naopak narůstá úmrtnost až o 47 % (9letá studie Kaiser Permanente). U seniorů starších 65 let dosahuje efektivita očkování proti chřipce 47 % na klinické onemocnění a 58 % na sérologicky prokazatelnou infekci. V jednotlivých kohortách došlo až

k 39% redukcí mortality a 27% redukcí rizika hospitalizace pro pneumonii nebo chřipku, přičemž očkování snižuje až o 48 % riziko úmrtí v období epidemie. U zdravých osob mladších 65 let je tento efekt ještě významnější s redukcí rizika hospitalizace až 90 % a s redukcí rizika absence v práci o 45 %. Americká data ukazují významný efekt očkování dětí, které rovněž značně snižuje riziko vzniku horečnatého onemocnění či hospitalizace. Vakcinace gravidních žen také významně redukuje riziko hospitalizace či onemocnění. Na druhou stranu u imunokompromitovaných osob, včetně onkologicky nemocných, je efekt očkování pochopitelně výrazně nižší a vyvstává tu otázka poměru riziko/benefit pro tyto jedince. Diskutována byla četnost výskytu syndromu Guillain-Barré po očkování, udávaná zhruba 1 případ na 1–1,5 mil. očkovaných. Obávaných anafylaktických reakcí po očkování bylo mezi lety 1990–2005 hlášeno pouze 31 případů. Incidence alergie na vaječné bílkoviny v populaci dosahuje 1,6–2,6 %.

Zajímavým pozorováním v průběhu epidemie chřipky byl ochranný vliv statinů. U hospitalizovaných pacientů s laboratorně potvrzenou chřipkou zredukovaly statiny mortalitu o 30–50 %. Statiny samy nemají protivirovou aktivitu, ale pravděpodobně omezují replikaci viru (Fedson, Influenza 2009).

Rozbor proběhlé pandemické vlny ve vztahu k očkování odhalil řadu problémů, např. dlouhou dobu, která je nezbytná k hromadné výrobě účinné vakcíny. Začátek vakcinace byl již pro šíření infekce pozdní. Diskutovány byly rovněž kandidátní vakcíny proti chřipce H5N1, H7N1.

O chřipkové pandemii H1N1 se také mluvilo v souvislosti s očkováním proti pneumokokovému onemocněním. Prezentovaná data při srovnání smrtelnosti chřipky a jejích primárních resp. sekundárních komplikací vyznívala zcela protichůdně. Profesor Klugman (USA) zdůraznil dominující roli pneumokoka u pacientů se sekundární bakteriální pneumonií. Viry chřipky paralyzují aktivitu makrofágů, což přispívá k masivní proliferaci pneumokoků v organismu. Bakteriální pneumonie byly příčinou 1/3 úmrtí v chřipkové sezóně, a proto jsou antibiotika nezbytnou součástí základní léčby při pneumonii asociované s chřipkou. Proti těmto argumentům prezentoval fakta o pneumoniích prof. Welte (Německo). Pneumokok je nejčastější patogen u CAP (38 %), následován mykoplazmaty (8 %) a dalšími patogeny. Mortalita chřipkové pneumonie představuje cca 4,2 %, u sekundární bakteriální pneumonie 9 %, u bakteriálních

CAP obecně 6 %. Prof. Welte prezentoval data z Kalifornie, kde nejčastější příčinou úmrtí u hospitalizovaných v období pandemie H1N1 byla primární chřipková pneumonie a ARDS. U zemřelých byla přitom sekundární bakteriální infekce prokázána pouze ve 4–9 %, což by naopak zpochybnilo význam antibiotické léčby u pneumonie při chřipce.

Zajímavé údaje zazněly k problematice vzájemného vztahu očkování proti chřipce a pneumokokům. Německá data ukazují, že pacienti anamnesticky očkovaní proti chřipce měli statisticky lepší prognózu i u čistě bakteriální CAP i mimo chřipkovou sezónu. V dětské populaci v USA v sezóně 2009/2010 docházelo k úmrtím na chřipku zejména u vysoce rizikových jedinců, zvláště dětí s neurovývojovými poruchami. Ukazuje se, že PCV jednoznačně snižuje u dětí riziko hospitalizace pro pneumonii v chřipkové sezóně. U dětí narůstá podíl stafylokokových pneumonií; je zde inverzní vztah v nosičství: děti, které jsou nosiči pneumokoků, obvykle nebývají nosiči stafylokoků a vice versa. Nárůst incidence MRSA se však nezdá být důsledkem replacementu vakcinačních sérotypů pneumokoků obsažených v PCV kmeny zlatého stafylokoka.

Diskuzi o možnostech **očkování proti stafylokokům** vedli prof. Proctor (USA) a Peters (Německo), moderoval ji prof. Lee (USA). Vakcíny jsou zatím v I. fázi klinického zkoušení. Některé jsou rovněž koncipovány k pasivní ochraně včetně monoklonálních protilátek pro nedonošené novorozence. Argumentem pro zavedení vakcinace je invazivní charakter stafylokokových infekcí srovnatelný s invazivními infekcemi vyvolanými *Haemophilus influenzae*. B. *Staphylococcus aureus* je také nejčastější patogen zachycený u operovaných dětí v USA. Situaci dále komplikuje fakt, že je součástí běžné flóry; zajímavým zjištěním je skutečnost, že nosiči sice mají častěji stafylokokové infekce, ale méně často na ně umírají. Svou roli zde nejspíše hraje určitý stupeň imunity. U imunodeficientních pacientů stafylokokové infekce zjišťujeme obvykle u jedinců s defekty buněčné imunity (např. HIV), naopak nejsou typické pro pacienty s poruchou humorální imunity. I to by mohlo vysvětlovat, proč dosud zkoušené vakcíny selhávaly. Prokazuje se, že protilátky nejsou dostatečné k ochraně před infekcí, nově se ukazuje důležitá role Th 17 buněk a IL-17 u stafylokokových infekcí. Protiargumentem proti očkování je skutečnost, že vysoce virulentní stafylokoky jsou schopné přežít intracelulárně ve formě

malých kolonií (SCV fenotyp) a následně se za příznivých okolností změnit zpět do aktivních forem s vysokou invazivitou. Alternativou by mohla být pasivní imunizace. Kmeny vyvolávající onemocnění pocházejí obvykle z téhož pacienta a bylo by třeba možné využít přítomné přirozené protilátky zvýšením jejich opsonizační kapacity, nebo vytvořit vakcíny proti stafylokokovým toxinům.

Blok o **meningokokových vakcínách** moderoval profesori Rappuoli (Itálie), s prezentacemi vystoupili prof. Shibl (Saudská Arábie) a Garau (Španělsko). Z provedeného epidemiologického rozboru zdokumentovaných epidemií plyne, že historicky se nové sérotypy meningokoků šíří většinou z oblasti Mekky, přičemž importované případy měly podobné genotypové vlastnosti. Trvalým problémem zůstává *Neisseria meningitidis B*, způsobující 50 % invazivních infekcí ve světě, přitom je špatně imunogenní, často s nekapsulárními strukturami. V USA, Kolumbii a Izraeli dochází rovněž k významnému nárůstu podílu meningokoků typu Y, v USA došlo od roku 1991 do roku 2002 k vzestupu z 2 % na 37 %. Nabízí se, zda se nejedná o kapsulární switching po zavedení vakcinace konjugovanou vakcínou proti typu C, tento nárůst však nebyl pozorován ani ve Velké Británii, kde je plošné očkování zavedeno nejdéle. K tomuto jevu může docházet rovněž v průběhu kolonizace. Limitační vakcinace je v současnosti zvažovaná hyporesponzibilita po opakované aplikaci polysacharidových vakcín a obavy ze selekce sérotypu B po rozšíření kvadrivalentní vakcíny. Významným posunem se jeví připravovaná vakcína proti sérotypu B vyrobená metodou reverzní vakcinologie.

Rozporuplné debaty provázejí **očkování proti tuberkulóze**. Diskutovali prof. Kaufmann (Německo) a prof. Rieder (Švýcarsko) pod vedením prof. Lange (Německo). Globální incidence TBC představuje cca 137 případů na 100 000 osob, z nichž 3,3 % případů je způsobeno rezistentními MDR kmeny. Dostupná BCG vakcína je nedostatečná k ochraně dospělých osob. Zkouší se 12 kandidátních, většinou preexpozicičních vakcín v klinických studiích. Cílem nových vakcín není pouze prevence tuberkulózy včetně její latentní formy, ale i zabránění její reaktivace. Možností by byla i kombinace pre- a postexpozicičních vakcín. Potenciální vakcíny určené k primovakcinaci by byly nejspíše živé, kdežto postexpoziciční a booster vakcíny spíše subjednotkové. Nová vakcína také musí být méně nákladná než stávající BCG, její schválení však nelze očekávat dříve

než za 10–15 let. V oponentské prezentaci byly vyjádřeny pochybnosti, zda problematičnost vakcinace proti TBC tkví opravdu ve vakcíně. Zvažuje se, zda nedochází k mutacím v BCG kmeni, které by mohly vést k odlišným výsledkům vakcinace. Dále se ukazuje, že infekce environmentálními mykobakteriemi významně interferuje s následnou infekcí jiným mykobakteriem a mohlo by tedy docházet i k inaktivaci BCG po očkování. Proti zavedení nové vakcíny hovoří i nákladnost potřebných srovnávacích studií s BCG a příliš dlouhá doba nutného sledování (20 let), jelikož z hlediska krátkodobé ochrany nebude možná vakcíny srovnávat. Stávající BCG ochrana trvá asi 10 let, navozuje silnou efektorovou T-buněčnou imunitu. Kuriózní je, že jedinou zemí, která znovu zavedla plošnou BCG vakcinaci (s pozitivními efekty!), je Grónsko.

Otázkou účinnosti **HPV vakcinace** se zabýval další blok přednášek, vedený prof. Boschem (Španělsko). Až 12 % žen s normálním cytologickým nálezem je HPV pozitivních, přičemž incidence klesá s věkem (cca 20–25 % u žen do 25 let, 10 % u 40letých). Celosvětově dominuje HPV 16 (61 %) a HPV 18 (10 %). Tyto dva sérotypy způsobují 70–80 % všech cervikálních karcinomů. Částečně zkřížená protektivita u obou vakcín byla prokázána proti sérotypu 31. U žen 26–45 let věku je účinnost vakcín až 89%, jeví se jako účinná rovněž i po již proběhlé HPV infekci. Efekt vakcinace v populaci dokazuje např. 30% redukce genitálních bradavic u australských mužů po zavedení plošného očkování žen. Častou otázkou je preference jednotlivých typů vakcín. Ve vyspělých zemích je vhodné preferovat tetra-valentní vakcínu, kdežto v rozvojových spíše bivalentní kvůli nižší ceně. Adjuvans zřejmě nehraje klíčovou roli vzhledem k charakteru ochrany proti infekci, dané spíše imunologickou pamětí než protilátkami. V současnosti dosahuje předpokládaná délka ochrany 10 let.

Teoretickým blokem byl vývoj **vakcíny proti kouření**. Nemalé prostředky jsou věnovány vývoji přípravku proti této závislosti, avšak jejich účinnost je poměrně nízká. Ve vývoji jsou např. parciální agonisté nikotinových receptorů nebo antagonisté kanabinoïdních receptorů, ale i např. preparáty ke zmírnění abstinenčních potíží, zaměřené na zvýšení aktivity GABA. V současnosti se pracuje minimálně na 5 vakcínách proti kouření, které vedou k tvorbě protilátek proti nikotinu. Při kouření pak dochází ke vzniku komplexu nikotin-protilátka, tyto komplexy nepřestupují přes hematoencefalickou bariéru, a tím

se přeruší posilující efekt kouření. Další perspektivou by mohla být prevence relapsu po úspěšném přerušení kouření. První výsledky po roce sledování ukazují asi 42–57% efekt abstinence. Otázkou zůstává, zda je kouření pouze závislostí na nikotinu, jelikož v kouři je obsaženo mnohem více látek, nemluvě o společenských aspektech tohoto jevu. Kdyby kouření bylo opravdu pouze „čistou“ závislostí na nikotinu, muselo by být řešitelné pomocí NRT. Realita je však zcela jiná, po 12 měsících od NRT opět kouří až 80 % závislých kuřáků. Koncept antinikotinové vakcinace by byl sice léčbou nikotinové závislosti, avšak v dlouhodobém horizontu je její efekt srovnatelný s behaviorální léčbou nebo NRT.

Závažnost infekcí vyvolaných ***Clostridium difficile*** vede rovněž ke snaze o vývoj vakcín. Blok sdělení na toto téma vedli profesori Bercovier (Izrael), Gerding (USA) a Rodloff (Německo). Toxiny A a B jsou již při přípravě potenciálních vakcín využívány, avšak tyto toxoidové vakcíny pochopitelně nijak nesnižují kolonizaci. Další hypotetickou možností by mohla být snaha o kolonizaci netoxigenním kmenem *Clostridium difficile* nebo infuze monoklonálních protilátek proti toxinu A i B, jež sníží rekurenci invazivních průjmů. Byly prováděny poměrně úspěšné vakcinační studie na křečcích, efekt vakcíny závisel na její dávce a poskytoval plnou ochranu proti letální formě průjmu. Jinou možností ochrany je posílení slizniční imunity aplikací orální vakcíny odvozené od toxinu A, zkoušené u králíků. V případě úspěšné výroby vakcíny je také podstatné určit, koho vlastně očkovat. Očkování neohroženějších rizikových seniorů nad 70 let již nemusí vyvolat dostatečnou imunitní odpověď. Plošné očkování v určitém věku (55–65 let) by mělo nejspíš reálné limity. Jistou možností by bylo očkování osob při vstupu do rizikového prostředí, jako jsou pečovatelské domy, LDN. Očkování pacientů ve chvíli, kdy už jim jsou podávána širokospektrá antibiotika, je poměrně pozdní. Z argumentů zpochybňujících smysluplnost vakcinace můžeme uvést fakt, že hladina protilátek nekoreluje s klinickými symptomy infekce, nebo skutečnost, že vlastně dosud neznáme „fyziologickou“ roli *Clostridium difficile* v organismu.

Problém rezistentních **pseudomonádových infekcí** byl diskutován prof. Döringem (Německo) a prof. Pierem (USA). Pseudomonády způsobují širokou škálu infekcí, z nichž lehčí formy představují časté povrchové infekce z koupališť a bazénů. Systémové infekce představují závažný

terapeutický problém nejen vzhledem k charakteru postižení, ale rovněž kvůli nárůstu rezistence. Dalším problémem jsou chronické infekce, na kterých se může spoluúčastnit schopnost mikrobů vytvářet biofilmy. V rámci prevence se nepožaduje pouze včasná antibiotická léčba, ale zvažuje se i možnost pasivní nebo aktivní imunizace. Jednou z možností by byla aplikace monoklonálních protilátek (panobacumab).

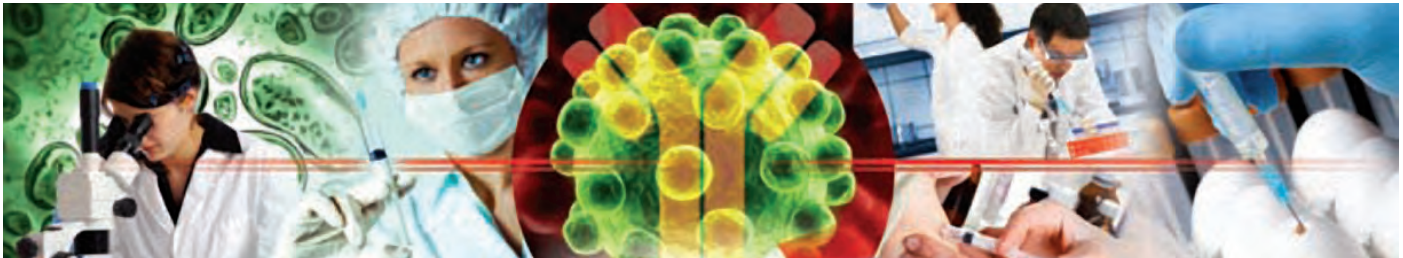
Přínosnost **vakcinace proti herpes zoster** hodnotili prof. Wutzler (Německo) a Rubinstein (Kanada). Bylo konstatováno, že k naprostě většině onemocnění (až 90 %) dochází u imunokompromitovaných osob. Incidence narůstá s obecným poklesem imunity v populaci, také se relativně snižuje věk nemocných při 1. ataku onemocnění. Vakcína Zostavax je určena pro osoby starší 50 let (Evropa), dle doporučení v USA nad 60 let. Rozsáhlé studie u více než 33 000 veteránů potvrdily účinnost mezi 50–65 %, avšak po 70. roce s poklesem na 41 % a nad 80 let dokonce pouze 18 %. Naproti tomu studie Kaiser Permanente věkový rozdíl v účinnosti neprokázala. Důležitým efektem je zejména redukce rizika vzniku postherpetických neuralgií cca o 65 %. Protiargumentem proti vakcinaci bylo vyčíslení nákladů na zabránění jednoho případu herpes zoster na 1 400 dolarů. Problematické je, že vakcínu nelze podat preexpozičně a k infekci dochází i u pacientů s vysokou hladinou protilátek, jde tedy spíše o buňkami navozenou imunitu. Očkování ohrožených imunosuprimovaných osob není ideální vzhledem k nízké postvakcinační odpovědi, řešením by mohlo být očkování osob v kontaktu nebo před zahájením imunopresivní léčby.

Závěr: Po skončení konference o kontroverzích vakcinace v dospělosti většina nevyřešených otázek ohledně některých typů očkování zůstala nezodpovězena. Poselství diskuzí vakcinologů se neslo v prezentovaném citátu George Orwella: „Try again, fail again, fail better.“ Reálně na většinu problémů jistě nemůže odpovědět fórum odborníků, ale pouze dlouholetý rozsáhlý a nákladný výzkum. Díky bohatým diskuzím a četným příspěvkům, které zazněly, se výsledek tohoto setkání nejevil jako kontroverzní k očkování, jelikož ani v jednom případě nebyl popřen nebo zpochybněn význam vakcinace jako takové. Otázky, které byly vysloveny, zůstávají a představují podnět pro další výzkumy v této oblasti, jimž můžeme pouze tiše a s pokorou přihlížet.

ARDS acute respiratory distress syndrome (šoková plíce)
 CAP komunitní pneumonie
 IPD invazivní pneumokokové onemocnění
 HPV lidský papilomavirus
 MDR multirezistentní kmeny
 NRT nicotine replacement therapy

PPV pneumokoková polysacharidová vakcína
 PCV pneumokoková konjugovaná vakcína
 ACIP Advisory Committee on Immunization Practices (poradní sbor pro očkování v USA)
 STIKO Ständigen Impfkommision (poradní sbor pro očkování v Německu)

MUDr. Zuzana Blechová
 I. Infekční klinika UK 2. LF a FN Na Bulovce
 Budínova 2
 180 00 Praha 8
 e-mail: blechova.z@seznam.cz



Současný přístup k stabilizačním, konzervačním a balastním látkám v moderních vakcínách

Current approach to stabilisers, preservatives and ballast substances in modern vaccines

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

Vakcinologie 2011;5:72.

Jednoznačným trendem v současné vakcinologii je snaha minimalizovat případnou reaktogenitu a zvýšit bezpečnost používaných vakcín používáním minima různých technologických přísad ve vakcínách. V ideálním případě by vakcína měla obsahovat pouze antigen. Je však zřejmé, že se doposud bez různých stabilizátorů, konzervačních látek a různých stopových příměsí, které jsou nutné v technologii výroby vakcín, zcela beze zbytku neobejdeme. Dnešní očkovací látky sází více a více na adjuvantní látky, které jsou schopny výrazně potencovat imunitní odpověď organismu. Obrovská nevole, která jejich používání zejména na americkém kontinentu provázela, postupně mizí. A překvapivě k tomu přispěla pandemie chřipky, kdy toto patří k možná k jejímu jedinému reálnému pozitivu. Skvalén nás nezabil, jak někteří pseudo-odborníci prorokovali, a ukazuje se, že budoucnost vakcín bude zřejmě skutečně v adjuvantních látkách. Je nepochybné, že látky jako formaldehyd, thiomersal nebo deriváty plazmy, jako je albumin, nejsou ve vakcínách ničím pozitivním, avšak opět je třeba zdůraznit, že realita zdaleka není tak

nebezpečná, jak se mnohdy argumentuje. Postupně jsou tyto látky, které se vyskytují většinou ve stopových koncentracích z budoucích vakcín eliminovány. Někdy to je jednodušší, někdy je však tyto osvědčené látky obtížné něčím nahradit.

Velmi pečlivě jsou monitorovány zejména veškeré produkty derivované z plazmy a jejich výroba. Albumin je stále široce používán jako stabilizátor jiných produktů z plazmy, ale i jako základ řady vakcín. Albumin má výbornou klinickou bezpečnost monitorovanou minimálně posledních padesát let s ohledem na přenos různých virů krevní cestou. Je ale také zřejmé, že riziko přenosu infekčních chorob úplně vyloučit nelze právě všude tam, kde jsou při přípravě a výrobě různých léčiv a obdobných preparátů používány albumin a jiné deriváty plazmy. Přestože probíhá intenzivní vývoj alternativních látek, řada používaných vakcín ještě albumin využívá. Všude, kde je používán albumin, musí být aplikovány stejné bezpečnostní procedury jako v případě jeho terapeutického použití. Tam, kde je použit, nesmí být jeho expirace kratší než expirace výsledného produktu. Je zároveň nezbytné, aby byl použit albumin

s kvalitou podle Evropské Pharmacopoeia. Přísná kritéria jsou rovněž dodržována ve vztahu ke Creutzfeldt-Jakobově chorobě a země s vysokým potenciálním rizikem jsou z dárcovství eliminovány.

Závěrem je tedy možné říci, že přítomnost různých výše uvedených látek jistě není kompetitivní výhodou. Na straně druhé je ale možno konstatovat, že díky řadě přísných opatření je potenciální riziko pro příjemce naprosto zanedbatelné a mnohaleté bezpečnostní profily používaných vakcín tato fakta jednoznačně potvrzují. Očkovací látky běžně používané, obsahující albumin, jsou například vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím Priorix, Trivivac, MMR-II, vakcína proti parotitidě Pavivac, vakcína proti spalničkám Movivac, vakcína proti klíšťové meningoencefalitidě FSME IMMUN, vakcína proti varicele Varilrix, vakcína proti vzteklině Verorab.

prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.
 Katedra epidemiologie
 Fakulta vojenského zdravotnictví
 Třebešská 1575
 500 01 Hradec Králové
 e-mail: prymula@pmfhk.cz

Zápis z jednání Národní imunizační komise (NIKO) konaného dne 17. 1. 2011 na Ministerstvu zdravotnictví ČR

Meeting Report of the National Commission on Immunization (NIKO) held on 17 January 2011 at the Ministry of Health of the Czech Republic

Vakcinologie 2011;5:73.

1) Priorix- Tetra

NIKO doporučuje dodržení znění obsažené i v SPC vakcíny, které umožňuje aplikaci druhé dávky v souladu s národními doporučeními, tedy ve schématu jako u očkovací látky Priorix (interval 6 měsíců). Jedná se o vakcínu, která je alternativou státem hrazeného očkování MMR. Ředitel SÚKL přislíbil prověřit oprávněnost dokumentu, kterým bylo v této věci zahájeno správní řízení a podat bližší informace sekci hlavního hygienika ČR.

2) Systém hlášení nežádoucích reakcí po vakcinaci v ČR

Ředitel SÚKL podal obsírnou informaci o současném systému hlášení nežádoucích účinků vakcín s tím, že od června 2012 bude zřízen v souladu s přijatými dokumenty EK, Evropského parlamentu a Rady nový farmakovigilanční systém umožňující zpětnou vazbu mezi SÚKL a hlásícím lékařem. SÚKL nabízí spolupráci v oblasti definování požadavků na ohlašování nežádoucích účinků. A to pokud jde o nastavení kritérií pro hlášení **neočekávaných a závažných reakcí**.

V této souvislosti bylo upozorněno na potřebu vytvoření legálního prostředí pro odškodnění v případě závažné reakce po očkování hrazeného státem. Nabízí se možnost v novele zákona č. 258/2000 Sb. s tím, že by náklady nesl stát.

3) Administrativa, statut a přijímání nových členů do NIKO

Vzhledem k požadavku na rozšíření počtu členů NIKO byl připraven materiál do porady vedení (PV) s variantními možnostmi řešení. Stávající statut umožňuje v případě potřeby přizvat příslušné odborníky, kteří nejsou stálými členy NIKO. Statut NIKO bude doplněn o deklaraci konfliktu zájmů.

4) BCG – stanovisko NIKO k očkování rizikových skupin

Zásadně bylo přijato, že není možné oddalovat selektivní vakcinaci, je-li dítě vyhodnoceno jako v riziku a není-li objektivní důvod pro neprovedení, v tomto smyslu by se měl i vyjádřit právní odbor MZČR, neboť tento postup včasné potřeby vakcinace stanoví vyhláška. Na webu NIKO bude zveřejněno sdělení k termínu provedení selektivní BCG vakcinace.

V situaci, kdy selektivní vakcinace není zajištěna bezprostředně po konstatování rizika TBC, je nutné mít zprávu z kalmetizace, která uvádí důvody pro neprovedení a následně PLDD zahájí očkování Hexavakcínou.

5) Doporučení k HPV vakcinaci

Česká vakcinologická společnost ČLS JEP po odborné diskuzi navrhuje jako optimální zařazení HPV vakcinace u dívek ve věku 13 – 14 let. Tento návrh byl podpořen odbornými společnostmi ČLS JEP, OSPDL, SIL a SEM. ČPGS jako jediné stanovisko nepodpořila a stanovisko onkologické společnosti bude k dispozici 18. 1. 2011. Na příštím zasedání NIKO bude k této problematice hlasováno.

6) Pediacel

Požadavek fy. Sanofi Pasteur o stanovisko NIKO k možnosti použití pro potřebu privátního a státního trhu. Jedná se o pentavakcínu (DTaP-IPV-Hib). NIKO neshledává zatím potřebu využití této vakcíny pro děti s KI podání vakcíny proti VHB, neboť trvalé absolutní kontraindikace podání VHB nejsou jasně definovány. Tuto problematiku bude možno ještě diskutovat u „kulatého stolu“ za účasti zástupců odborností, kterých se diskuze na téma kontraindikace očkování včetně hepatitidy B týká (imunologie apod.).

7) Příprava pro výběr očkovacích látek na další období, zvažované legislativní změny

V roce 2011 bude vypsáno výběrové řízení na státem hrazené očkovací látky pro

další období. Zadávací dokumentace bude s členy NIKO projednána a dle připomínek upravena, zejména pokud půjde o objemy vakcín na jednotlivé roky. Platná právní úprava povinného očkování bude upravena v novele zákona č. 258/2000 Sb. dle judikátů z jednání Ústavního soudu a patrně rozšířeného pléna Nejvyššího správního soudu. Zákonná úprava by se týkala 9 infekcí (6 v hexavakcíně + 3 v MMR).

8) Různé:

- Úkol od pana ministra ze dne 17. 1. 2011 – důsledky odmítání očkování, sérologický přehled – zjištění procenta sérokonverze, bude předmětem osobního jednání prof. Prymuly a pana ministra.
- NIKO konstatuje, že vakcíny Boostrix/IPV a Adacel/Polio jsou doporučovány pro věkovou kategorii dětí 10-11 let jako srovnatelné.
- OVZ/EPI ověří u Sevapharmy dostupnost Pavivacu (vyšší výskyt parotitidy signalizuje Ústecký a Plzeňský kraj).
- Národní strategie očkování proti pertusi – očkování dospělých osob. Bude zařazeno na příštím zasedání NIKO.
- Screening imunodeficitů před aplikací rotavirové vakcíny pro vysoké náklady a odborné pochyby nad důvody vedoucími k tomuto požadavku nebyl NIKO akceptován.
- Odborné zdůvodnění k podání konjugované pneumokokové vakcíny od 2. měsíce věku – zapracovat do připravované novely zákona č. 48/1997 Sb. Návrh pro předání na odbor LEG zašle MZ Dr. Cabrnchová. NIKO konstatuje, že je vhodné zařazení tohoto očkování od 2. měsíce ve schématu 3+1 dávka. Požadavek na akceptování tohoto doporučení do doby přijetí novely zákona č. 48/1997 Sb. bude jménem MZČR zaslán jednotlivým zdravotním pojišťovnám.

VARIOLA VERA – pravé neštovice a Edward Jenner

VARIOLA VERA – smallpox and Edward Jenner

prof. MUDr. Jiří Havlík, DrSc.

Emeritní profesor 1. Infekční kliniky II. LF UK v Praze

Vakcinologie 2011;5:74-5.

Přenosná onemocnění postihovala lidstvo jistě odpradávná. Pokud na světě bylo lidí málo, žili v rodinných tlupách a přenosné nemoci se šířily pomalu. K hromadným nálezům docházelo však teprve tehdy, když se populace lidí rozmnožila, to je v době prvých zemědělských kultur v severní Africe, Indii a Číně, což bylo asi před 10 000 lety. Původci nemocí nebyli známi, podobně jako způsob, jak se nákazy šíří. Běžné infekce lidé přežili, závažným mnozí podlehl, ale přeživší šířili nemoc dál. V té době byly zakládány první vesnice, později i města. Doprava mezi vzdálenými oblastmi byla obtížná, proto se přenosné nemoci šířily pomalu, zvláště při vojenských výpravách, ale také při obchodních cestách. Nejobávanější infekcí, která jistě v polovině případů končila smrtí postižených, byla variola – černé neštovice. Ti, kteří přežili, byli doživotně chráněni před novým onemocněním neštovicemi. Na kůži jim zůstaly i po smrti jizvy, proto z nálezů na zachovalých mumiiích víme, že variola se vyskytovala a byla častou příčinou smrti již ve druhém tisíciletí př. Kr. v Egyptě – což je zřetelné na hlavě mumie faraona Ramsese V. V průběhu věků způsobovala variola smrtící epidemie na mnoha místech světa s miliony obětí a stala se metlou lidstva až do šedesátých let dvacátého století. Kde a kdy se vyskytla variola poprvé, to není známo, ale písemné údaje o této nemoci jsou zaznamenány jak v indických védách (Atharva - véda 1400-800 př. Kr.), čínském srdečném traktátu o variole z roku 1122 př. Kr., tak i egyptských papyrech. Současně jsou ve spisech čínských a indických uváděny různé metody variolizace, při níž mělo dojít k mírnější formě neštovic. Ochranu před onemocněním měly také přinést oběti bohyni neštovic, manželce boha smrti. V Japonsku byla dokonce v roce 980 zřízena izolační nemocnice pro pacienty s variolou. Neštovice se z míst původního výskytu postupně šířily do okolních zemí, kam ji zavlekly válečná tažení i karavany obchodníků. Do oblasti Kavkazu, do perské



Obr. 1 Edward Jenner (1749 – 1823)

i Osmanské říše zavlekly variolu patrně vracející se vojska Alexandra Velikého. Snad již na začátku nového tisíciletí se variola dostala do Evropy. Uvádí se, že v roce 190 zemřel na neštovice Galénův pacient, císař Marcus Aurelius; od 6. do 10. století probíhala v Evropě ničivá epidemie neštovic a další epidemie vyvolaly návraty křížáků z Blízkého východu. Ve starověku i středověku v Evropě i Asii probíhaly epidemie více závažných vyrážkových onemocnění jako skvrnivka, spalničky, mor či antrax, proto z tehdejších popisů nelze říci, že šlo vždy o variolu. První skutečně přesnější popis nemoci pochází od bagdádského lékaře a filozofa Rhazes z 10. století. Ve středověku byla variola považována za boží trest za hříšný život, proto žádná léčba nemohla být úspěšná. Zcela neúčinná byla snaha zalíbit se Bohu flagelací, hledat pomoc u svatých nebo provádět pogromy na židy jako domnělé původce nemoci. V 16. století zavlekly neštovice Španělé do severní

i střední Ameriky, což znamenalo vyhubení celých indiánských národů: v roce 1518 žilo v Mexiku na 25 milionů obyvatel – po sto letech jich zde žilo 1,5 milionu. Rozsáhlé epidemie probíhaly v 17. a 18. století, při nichž umíralo v Londýně 80 % batolat ve věku do 12 let. Průběh této epidemie v Anglii v letech 1667- 1669 popsal Sydenham, při které současně doplnil a zpřesnil Rhasesův popis nemoci. V severní Americe probíhala těžká epidemie od roku 1721. V 19. století se výskyt onemocnění nejprve výrazně snížil, ale opět stoupl po německo-francouzské válce v letech 1872-1877, kdy byly postiženy také Čechy. Poté počet nových onemocnění v Čechách klesal – v roce 1892 bylo hlášeno 8739 případů, z nichž 1594 zemřelo a v roce 1894 již jen 1189 onemocnělo a 235 zemřelo. Do roku 1915 neštovice z našeho území téměř zmizely, ale několik tisíc onemocnění se vyskytlo během světové války mezi lety 1915 až 1920. Poslední ověřené onemocnění se na našem území vyskytlo v roce 1924.

Pravé neštovice probíhaly většinou těžce, u dětí zpravidla smrtelně - ale někdy i mírněji. Proto již z druhého tisíciletí př. Kr. jsou známy první pokusy o přenesení těchto lehce probíhajících neštovic na zdravé jedince. Tato primitivní očkování byla prováděna patrně ve shodné době, ale rozdílnými metodami v Číně a Indii. V Číně byly děti oblékány do košilek, které před tím nosily nemocné děti; nebo jim do nosu byly vkládány vatové tamponky s hnisem z neštovic, jindy se uchovávaly stěry ze stroupků z neštovic po dobu jednoho měsíce a poté se vkládaly do nosu. Šestý den se objevila horečka a kolem desátého dne i vyrážka. Smrtelný průběh byl zřídka. V Indii někteří bráhmáni inokulovali infekční materiál zdravým chlapcům na začátku března na pravé rameno. Nejprve však museli chlapci držet 4 týdny přísnou dietu bez mléka, másla a ryb. Pak se kůže v místě inokulace intenzivně třela, poté bylo provedeno 15-16 delších

zářezů do kůže, na ně se přivázala bavlnka s loňskou látkou z neštovic pokropenou vodou z Gangy a místo se obvázalo. Další 4 týdny se dále držela dieta, a pokud byla horečka, byli chlapi polévání studenou vodou. Vzniklé neštovice se otvíraly trnem. Pokud se vytvořily neštovice, byl průběh mírný a nikdy u nich nedošlo k variole. Nikdy se k inokulaci nepoužíval materiál z čerstvých neštovic. Tato metoda byla zřejmě obchodníky přenesena do arabských zemí, kde se skarifikace prováděla jehlou. Odtud se tento postup variolizace přenesl kolem roku 1670 do kavkazských zemí a Osmanské říše (dnešní Turecko). Praktické poznatky o inokulaci (inoculare=roubovat) přinesla do Anglie manželka britského diplomata v Istanbulu, která sama prodělala neštovice a z obav o syna jej nechala chránit před variolou inokulací v roce 1718. Variolizace se rozšířila po Evropě i do Spojených států a takto bylo ošetřeno i více členů panovnických rodů. Císař Fridrich II. a George Washington nařídili variolizaci u svých vojáků. Tento způsob ochrany měl mnoho odpůrců a pro časté komplikace se příliš nerozšířil. Variolizace byla však prvním pokusem o aktivní imunizaci.

Skutečným objevitelem očkování je skotský venkovský lékař Edward Jenner, který prokázal, že zvířecí virus blízce příbuzný lidskému viru varioly způsobí u člověka mírné lokální puchýřnaté onemocnění, které jej trvale ochrání před pravými neštovicemi. Malý Jenner byl v osmi letech po předchozí dietě a léčbě projímadly variolizován, značně zhubl a téměř zemřel. Vyučil se ranhojičem, poté studoval medicínu v nemocnici St. George v Londýně (tam ještě univerzita nebyla). V roce 1773 se usadil jako vesnický lékař v Berkeley, později v Chaltenhamu. Vedle lékařské praxe se věnoval hudbě a pozorování přírody. Vedle studií o rozmnožování žab a přezimování ježků přednesl v Královské společnosti přednášku, jak mladá kukačka vyhazuje vejce z hnízda nevlastních rodičů. Za tuto práci se stal členem Royal Society. Během své praxe ověřil zkušenosti místních farmářů, že dojičky krav, které prodělaly kravské neštovice, nikdy neonemocněly variolou. V roce 1789, když ošetřovatel jeho syna dostal kravské neštovice, Jenner poprvé

inokuloval materiálem z kravských neštovic dvě mladé dívky, které sloužily u sousední rodiny. Vzniklo několik pustul v místě inokulace a v následujícím roce provedl u dívek variolizaci, ale žádná vyrážka se neobjevila. V následujících letech pokračoval v porovnání nemocných kravskými neštovicemi a usoudil, že je výhodnější k inokulaci používat materiál pouze od nemocných a není třeba přenášet materiál od nemocného dobytčete. V roce 1796 provedl zásadní pokus: po souhlasu rodičů inokuloval hnis z pustuly neštovice na ruce dojičky osmiletému Jamesi Phippsovi. Za dva měsíce ho bez reakce variolizoval a totéž ještě před veřejností 20× opakoval. Během krátké doby tuto metodu použil u dalších 13 pacientů, svůj objev popsal a požádal Royal Society, aby zprávu co nejrychleji publikovala. Byl však odmítnut a tak na svůj náklad vydal 75stránkovou latinskou publikaci v Londýně v roce 1798. Tato práce byla již o rok později německy vydána v Hannoveru a latinsky ve Vídni. Tato informace měla větší úspěch v Evropě než v Anglii a již v roce 1801 bylo takto očkováno přes 100 000 lidí. V Čechách bylo v roce 1802 očkováno a přeočkováno již 12 000 obyvatel a v téže době vydal hrabě Kotek pamětní medaili k zahájení očkování v Čechách. Očkovaných v Evropě přibývalo, ale jen pomalu. Napoleon nařídil očkování svých vojáků v roce 1805, což se později nedodržovalo, na rozdíl od německé armády. To se Francouzům nevyplatilo za války německo-francouzské (1870-1871), během které ve francouzském vojsku onemocnělo a zemřelo na neštovice mnoho tisíc osob.

Virus vakcínie je odlišný od viru varioly i kravských neštovic. Kdy se tento virus objevil, to není známo. Předpokládá se, že během 19. století byl virus postupně transformován. Aby se snížilo procento postvakcinačních komplikací, provádí se od roku 1930 pokusy o atenuaci viru různými způsoby – hlavně mnohonásobným přeočkováním na různých živočišných tkáních. Pravé neštovice jsou pouze lidské onemocnění, proto byly opakovaně prováděny pokusy o eradikaci této smrtelné choroby. V roce 1956 byl na návrh WHO zahájen první pokus, který však měl jen dílčí výsledky (likvidace varioly v Číně). Ale teprve 18. Shromáždění WHO v roce 1965

připravilo program eradikace neštovic ze zemského povrchu. Tento program prosadil prof. Raška a na jeho řešení se podílelo 20 českých a slovenských epidemiologů. Na začátku eradikačního programu bylo ve světě hlášeno 10-15 milionů nových onemocnění. Masovým očkováním epidemií rychle ubývalo, ale v roce 1973 bylo z indického subkontinentu znovu hlášeno přes 150 000 nových onemocnění. Po změně strategie – zavedení hromadného očkování ve vesnicích a jejich okolí, kde se vyskytl případ neštovic, docházelo rychle k poklesu nových případů a variola mizela z celých kontinentů. Poslední ojedinělý případ se vyskytl v roce 1977 v Somálsku. Dne 16. 10. 1979 oznámil ředitel WHO, že variola byla vymýcena ze světa – bylo to za 12 let, 9 měsíců a 26 dní od vyhlášení eradikačního programu. Celkem bylo při očkování použito 2,4 miliardy vakcín 3 typů, z materiálu, který byl získán z virové propagace na kůži telat. Eliminuje se možná bakteriální kontaminace a tekutá forma se stabilizuje. Ochrana očkováním může přetrvávat až 20 let. V současnosti je tedy již většina obyvatel světa opět vnímavá k onemocnění. Proto si většina států uchovává rezervní zásobu očkovací látky a USA a Rusko uchovávají také živý virus varioly. Snad lze ještě připomenout, že název „vakcína“ poprvé použil britský chirurg již v roce 1800, ale teprve Pasteur převzal tento název v roce 1881 pro všechny typy očkování, které již nemají žádný vztah k původní Jennerově vakcíně, připravené z kravských neštovic.

Literatura

1. Pelnář J. Variola. In: . Pathologie a terapie nemocí vnitřních. Praha: Bursík a Kohout; 1932. p. 275 - 93.
2. Schreiber W, Mathys FK. Pocken. In: Roche: Basel; Infectio. 1986. p. 117-34.
3. Havlík J. Variola vera-Pravé neštovice. In: Beran J, Havlík J, Vonka V. Očkování minulost, přítomnost, budoucnost. Praha: Galen; 2005. p. 5-14.
4. Janovský V. Neštovice pravé. In: Kolektiv autorů. Nemoci sdělné. Praha: Časopis lékařů českých; 1879. p. 146-207.
5. Havlík J. Jak se lidé učili předcházet infekčním nemocem.
6. Celsus AC. (In artis medicinae principes VIII.) De medicina 1 XXVIII. Str. 335. Sequentes. Lausanae 1772. (Citace podle Janovského)

Novinky ve vakcinologii

News in Vaccinology

MUDr. Daniel Dražan

Praktický lékař pro děti a dorost, Jindřichův Hradec

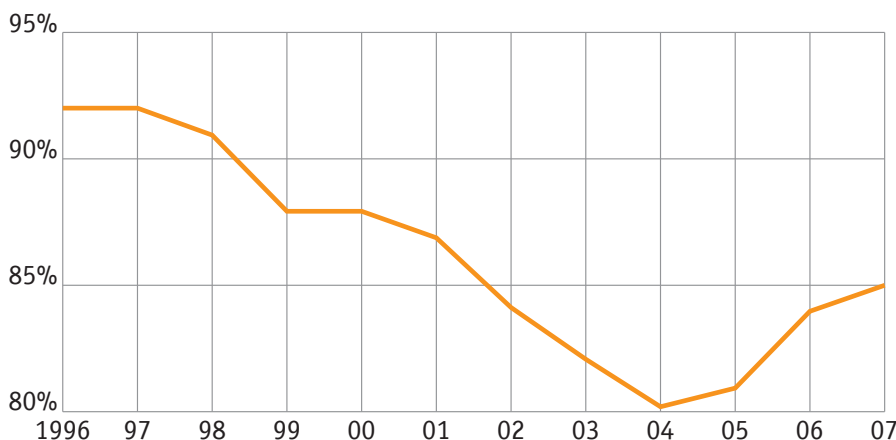
Vaccinologie 2011;5:76-7.

MMR a autismus

Pravděpodobně nejvýznamnější událostí ve vakcinologii v 1. čtvrtletí roku 2011 se stalo znovuotevření kauzy dr. Wakefielda. Andrew Wakefield publikoval v roce 1998 v prestižním časopise *Lancet* „studii“, která prokazovala souvislost mezi MMR vakcínou a rozvojem autismu u dětí. V roce 2010 *Lancet* studii stáhl jako vědecky i eticky nesprávně provedenou. Ale až investigativní novinář Brian Deer publikoval v letošním roce v dalším prestižním časopise *British Medical Journal* sérii článků, která prokazuje, že studie nejenže byla provedena neeticky a nevědecky, ale byla sofistikovaně propáchaným podvodem, jejíž hlavním cílem byl finanční prospěch autora. Díky této „studii“ tisíce dětí ve Velké Británii i na celém světě nebyly očkovány MMR vakcínou a tento fakt byl prokazatelně i příčinou dětských úmrtí. I v dnešní době, kdy souvislost mezi vakcínou a autismem byla mnoha velkými studii jednoznačně vyloučena, *Lancet* publikací stáhl a Andrew Wakefieldovi bylo zakázáno provozovat medicínu ve Velké Británii, mnoho lidí stále věří v souvislost mezi autismem a vakcínami a tento falešný ničím nepodložený argument se stal vodou na mlýn mnoha organizovaným odpůrcům

Graf 1 Pokles proočkování MMR vakcínou v Anglii

Procento dvouletých dětí v Anglii s dokončeným očkováním



vakcinace. Články v *BMJ* jsou volně dostupné na internetu (1, 2).

Chřipka

Světová zdravotnická organizace doporučila složení chřipkové vakcíny pro sezónu 2011/2012 na severní polokouli. Pro výrobu vakcíny budou použity tyto viry: A/California/7/2009 (H1N1)-like virus, A/Perth/16/2009 (H3N2)-like virus a B/Brisbane/60/2008-like virus. Znamená to tedy, že složení trivalentní chřipkové vakcíny pro příští sezónu se neliší od vakcíny pro sezónu 2010/11 (3).

V roce 2010 v Austrálii došlo ke zvýšené incidenci febrilních křečí u malých dětí po očkování jednou z chřipkových vakcín. Do roku 2010 jedinými vakcínami, pro které bylo prokázáno zvýšené riziko febrilních křečí, byly vakcíny obsahující celobuněčnou pertusovou složku a vakcíny obsahující morbiliovou složku. Podobné signály se objevily i v USA v chřipkové sezóně 2010/11. Z tohoto důvodu byla v systému VSD (Vaccine Safety Datalink) pečlivě sledována souvislost mezi podáním chřipkových vakcín a febrilních křečí. VSD je velmi přesný systém sledování nežádoucích účinků

vakcín v populaci odpovídající zhruba populaci České republiky. Ve studii nebyl zjištěn zvýšený výskyt febrilních křečí s výjimkou koadministrace chřipkové vakcíny s 13-valentní pneumokokovou vakcínou. Incidence febrilních křečí je v této situaci zhruba 60:100 000 dětí ve věku 6 měsíců až 2 roky, což odpovídá 1 febrilním křečím na 1 640 očkovaných dětí (4, 5).

Světová zdravotnická organizace se zabývá možnou souvislostí mezi aplikací pandemické vakcíny Pandemrix a rozvojem narkolepsie u dětí a dorostenců. Definitivní závěry zatím nejsou k dispozici. Celkem 70 % ze všech 162 případů narkolepsie bylo hlášeno z Finska a Švédska. Podle společnosti GSK bylo aplikováno více než 31 milionů dávek vakcíny Pandemrix (6).

Očkování proti chřipce je sdruženo s mírnějším průběhem komunitně získané pneumonie a zlepšuje dlouhodobé přežití pneumonie (7). Vakcinace též snižuje incidenci významných kardiovaskulárních příhod u pacientů po hospitalizaci pro akutní koronární syndrom (8).

Vědci z University of Chicago a Emory University našli zkřížené reagující protilátky proti řadě chřipkových virů u pacientů, kteří prodělali chřipku způsobenou pandemickým virem H1N1 2009. Tento objev je jedním z kroků vedoucím k vývoji univerzální chřipkové vakcíny (9).

Herpesviry

Studie potvrdila význam doporučených 2 dávek varicelové vakcíny u dětí. Byla prokázána 98% účinnost 2 dávek vakcíny oproti 86% účinnosti 1 dávky. Znamená to, že děti očkované 2 dávkami mají o 95 % nižší riziko získání varicely oproti dětem očkováným 1 dávkou (10). Plošné očkování proti varicelle zabránilo v USA v letech 2000–2006 asi 50 000 případů hospitalizace pro varicelu. Počet hospitalizací sdružených s touto infekcí klesl o 70 % ve věkových

kategoriích pod 20 let a o 65 % ve věkových kategoriích nad 20 let (11).

Studie Kaiser Permanente u 300 000 lidí prokázala 55% účinnost zosterové vakcíny u lidí nad 60 let věku. Tento výsledek prokazuje obrovský význam vakcíny v prevenci onemocnění, jehož celoživotní riziko je 30 % (12). Bylo zjištěno, že lidé očkování zosterovou vakcínou vylučují vakcinační virus ve slinách. Zatím není jasné, zda je toto vylučování viru nakažlivé (13).

Ve stádiu klinického vývoje jsou vakcíny proti CMV (cytomegaloviru). CMV je nejvíce nebezpečný pro těhotnou ženu, resp. její plod. Po úspěšném řešení kongenitálního rubelového syndromu vakcinací se CMV stal nejvýznamnější infekční příčinou vrozených vad. Další rizikovou skupinou pro závažné CMV infekce jsou imunosuprimovaní jedinci. Budoucí vakcíny proti CMV budou cíleny na dorostovou věkovou skupinu (14).

Pneumokoky

Podle studie provedené v USA nedošlo mezi lety 1994 a 2007, tedy po zavedení konjugované pneumokokové vakcíny, k poklesu incidence pneumonie u dětí. Podle předchozích prací ale poklesl počet hospitalizací dětí pro pneumonii o více než 50 %. Možným vysvětlením této disproporce je, že vakcína má větší vliv na pneumonie s těžším průběhem či s komplikacemi (15).

Nová pneumokoková proteinová vakcína v preklinickém vývoji využívá jiné mechanismy než protilátkovou imunitu. Proteinová vakcína stimuluje TH17 buňky, které poskytují přirozenou imunitu odstraněním pneumokoků ze sliznic horních cest dýchacích. Proteinové antigeny by mohly poskytovat univerzální ochranu před pneumokokovou kolonizací i infekcí a výroba těchto vakcín může být značně levnější. Podobné technologie by bylo možné použít pro vývoj vakcín proti jiným infekčním onemocněním (*Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*) (16).

Tuberkulóza

Slibným kandidátem na účinnější vakcínu proti tuberkulóze je mykobakteriální protein EspC, který navozuje velmi silnou imunní

reakci a mohl by poskytnout vyšší ochranu než BCG (17). V preklinických fázích vývoje jsou též orální i injekční DNA vakcíny (18). Vývoj nových vakcín proti tuberkulóze bude ale trvat ještě mnoho let.

Různé

Probíhá fáze 2b studie terapeutické vakcíny k léčbě HSIL (High Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia Lesion) způsobené lidskými papilomaviry (19).

Vědci z Emory University vyvinuli nanočástice, které stimulovaly Toll-like receptory podobně jako virus žluté zimnice. Stimulace Toll-like receptorů způsobuje imunní reakci trvající po desetiletí. Tento objev může být krokem k vývoji vakcín, které budou indukovat dlouhodobou imunitu proti řadě infekčním onemocněním (20).

V preklinickém stádiu vývoje je vakcína proti návyku na kokain (21).

Literatura

1. FierceVaccines. BJM: Wakefield planned to profit from vaccine scare. 2011 Jan 11. Available from: <http://www.fiercevaccines.com/story/bjm-wakefield-planned-profit-vaccine-scare/2011-01-11>
2. FierceVaccines. Lancet retracts controversial autism study. 2010 Feb 4. Available from: <http://www.fiercevaccines.com/story/lancet-retracts-controversial-autism-study/2010-02-04>
3. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2011-2012 northern hemisphere influenza season. World Health Organization. 2011 Feb 17. Available from: http://www.who.int/csr/disease/influenza/2011_02_recommendation.pdf
4. DeStefano F. Immunization Safety Office Update: Vaccines and Febrile Seizure. Centers for Disease Control and Prevention. ACIP Meeting. 2011 Feb 23. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/mtg-slides-feb11/05-1-iso-intro.pdf>
5. Lee G. Febrile Seizures Signal in the Vaccine Safety Datalink. Centers for Disease Control and Prevention. ACIP Meeting. 2011 Feb 23. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/mtg-slides-feb11/05-2-iso-vsd.pdf>
6. Reuters. REFILE-Finnish study links GSK flu shot to narcolepsy. 2011 Feb 1. Available from: <http://www.reuters.com/article/2011/02/01/flu-pandemrix-finland-idUKLDE7100QL20110201>
7. Tessmer A, et al. Influenza vaccination is associated with reduced severity of community acquired pneumonia. Eur Respir J. 2010 Dec 9. Available from: <http://erj.ersjournals.com/content/early/2010/12/09/09031936.00133510>
8. Arintaya Phrommintikul A. Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. 2011 Feb 2. Eur Heart J. Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2011/02/11/eurheartj.ehr004>

9. Wrarmert J, et al. Broadly cross-reactive antibodies dominate the human B cell response against 2009 pandemic H1N1 influenza virus infection. JEM. 2011 Jan 10. Available from: <http://jem.rupress.org/content/early/2011/01/06/jem.20101352.abstract>
10. Chickenpox Vaccine Cuts Hospitalization Rates: Study. HealthDay. 2011 Jan 5. Available from: <http://www.businessweek.com/lifestyle/content/healthday/648239.html>
11. FierceBiotech. Merck & Co., Inc. (MRK)'s Shingles Vaccine Holds Up in Clinic, but Underused. 2011. Available from: <http://www.fiercebiotech.com/press-releases/merck-co-inc-mrks-shingles-vaccine-holds-clinic-underused>
12. MacReady N. Varicella Vaccination Reduces Hospitalizations. Medscape. 2011 Jan 11. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/735602>
13. Reuters Health. People Recently Immunized Against Shingles May Transmit Herpes Zoster. 2011 Feb 8. Available from: http://www.mercksource.com/pp/us/cns/cns_news_article.jsp?id=1493790
14. FierceBiotech. Vical Receives U.S. Patent for Cytomegalovirus Vaccines. 2011 Feb 16. Available from: <http://www.fiercebiotech.com/press-releases/vical-receives-us-patent-cytomegalovirus-vaccines>
15. Reuters. No drop in U.S. kids' pneumonia rate after vaccine. 2011 Feb 16. Available from: http://www.msnbc.msn.com/id/41624510/ns/health-kids_and_parenting/
16. FierceBiotech. New pneumococcal vaccine approach successful in early tests. 2011 Feb 16 2011. Available from: <http://www.fiercebiotech.com/press-releases/new-pneumococcal-vaccine-approach-successful-early-tests-0>
17. FierceVaccines. Promising protein may yield TB vax. 2011 Mar 23. Available from: <http://www.fiercevaccines.com/story/promising-protein-may-yield-tb-vax/2011-03-23>
18. FierceVaccines. RecipharmCobra oral TB vax produces good immune response. 2011 Jan 20. Available from: <http://www.fiercevaccines.com/story/recipharmcobra-oral-tb-vax-produces-good-immune-response/2011-01-20>
19. FierceVaccines. Roche pulls out of Transgene vaccine pact. 2011 Feb 24. Available from: <http://www.fiercevaccines.com/story/roche-pulls-out-transgene-vaccine-pact/2011-02-24>
20. FierceBiotech. Virus-mimicking nanoparticles can stimulate long lasting immunity. 2011 Feb 23. Available from: <http://www.fiercebiotech.com/press-releases/virus-mimicking-nanoparticles-can-stimulate-long-lasting-immunity>
21. FierceVaccines. Vax for cocaine addiction could be on horizon. 2011 Jan 5. Available from: <http://www.fiercevaccines.com/node/8659/print>

MUDr. Daniel Dražan
Ruských legií 352
377 01 Jindřichův Hradec III
tel.: 384 325 736
e-mail: daniel@danieldrazan.cz

Italské imunizační schéma

Italian immunization schedule

Vakcinologie 2011;5:78.

	DTaP	IPV	Hib	HepB	MMR	dTap	PCV	MenC	Var
Po narození				Ano ¹					
2-3 měsíce	Ano	Ano	Ano	Ano					
4-5 měsíců	Ano	Ano	Ano	Ano					
10-12 měsíců	Ano	Ano	Ano	Ano					
12-14 měsíců					Ano				
2 měsíce-2 roky								Ano ²	
2 měsíce-3 roky							Ano ²		
1 rok-2 roky									Ano ²
5-6 let	Ano	Ano			Ano ³				
5-15 let					Ano ³				
11-15 let						Ano ⁴			Ano ⁵

Italský očkovací kalendář k 21. říjnu 2008

1 Vakcína proti hepatitidě B je aplikována po narození pouze dětem narozeným HBsAg + matkám. V ostatních případech začíná očkování ve 3 měsících věku.

2 Pneumokoková konjugovaná vakcína, meningokoková C konjugovaná vakcína a varicelová vakcína (aplikovány mezi 1-2 roky) jsou doporučovány na národním stupni pouze u vybraných skupin.

3 MMR2: druhá nebo catch-up dávka.

4 dT očkování je doporučováno každých 10 let poté.

5 Doporučení na národním stupni pro vnímavé jedince.

Historické změny

Spalničky, parotitida a zarděnky

1972: Vakcína proti zarděnkám doporučena pro dívky ve věku 11-12 let.

1976: Vakcína proti spalničkám je v Itálii k dispozici.

1979: Vakcína proti spalničkám je doporučována pro děti od 15 měsíců věku.

1990: Kombinovaná vakcína proti spalničkám, zarděnkám a parotitidě (MMR) byla představena do národního očkovacího kalendáře. Vakcína je doporučována v 15 měsících věku.

1999: Doporučený věk pro první dávku MMR byl snížen na 12-15 měsíců. Druhá dávka

MMR je aplikována v 5-6 nebo 11-12 letech.

2003: Implementován Národní plán eliminace spalniček a kongenitální rubeoly.

Poliomyelitida

2002: Očkovací schéma proti polio se změnilo v srpnu 2002 (Ministerská vyhláška 18. června 2002) s eliminací OPV a užíváním IPV pro všechny dávky očkovacího schématu.

2005: Očkovací schéma proti polio se změnilo v červenci 2005 (Ministerská vyhláška 15. července 2005) s posunem 4. dávky IPV z 3 let do věku 5-6 let.

Ostatní

2005: Představení PCV7, MenC a Var (dávky podané v 1-2 letech) do národního očkovacího kalendáře jako volitelného očkování.

Toto sumární schéma bylo adaptováno z Národního očkovacího kalendáře Itálie, doporučeného Ministerským výnosem ze 7. dubna 1999. Více informací o dětském imunizačním kalendáři v Itálii je možno získat přístupem na webovou stránku Ministerstva zdravotnictví Itálie (v italštině).



TEĎ SE VYDÁME VLASTNÍ CESTOU

UniCredit Leasing dokáže vyhovět i velmi exkluzivním požadavkům. Stačí ukázat prstem na kterýkoli vůz nebo motocykl a nechat si zpracovat individuální nabídku financování včetně výhodného pojištění, možnosti financování v cizí měně a daňové optimalizace. **Více na www.unicreditleasing.cz, tel.: 844 11 33 55, info@unicreditleasing.cz.**



1991 – 2011 | 20 let s vámi

VAKCINOLOGIE

POKYNY PRO AUTORY

Instructions for authors

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

Vakcinologie 2011;5:80-1.

Časopis přijímá příspěvky do těchto rubrik:

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

Náležitosti rukopisu:

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

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

Titulní strana:

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

Struktura PŮVODNÍ PRÁCE

- **Souhrn** - zahrnuje shrnutí obsahu článku do stručné formy. Nutné jsou charakteristické údaje z článku. Vše v českém a anglickém jazyce. Struktura souhrnu původní práce kopíruje

strukturu celé práce, tedy obsahuje kapitoly „Úvod, Metoda a materiál, Výsledky a Diskuze“. Souhrn by měl mít rozsah maximálně jedné strany (maximálně 1800 znaků).

- **Klíčová slova** – v počtu 3–8 slov nebo krátkých obrátů umožňujících dokumentační podchycení práce z hlediska jejího obsahu; doporučuje se užít hesla uváděná v Index Medicus – v českém a anglickém jazyce
- **Úvod** – stručný důvod vzniku článku, nastínění problematiky
- **Metoda a materiál** – popis souboru, popis hypotézy a postup studie, včetně postupu hodnocení
- **Výsledky** – získaná data a jejich hodnocení, vlastní zpracování
- **Diskuze** – stručná konfrontace s obdobnými studii a pracemi v posledních dvou a více letech. Hodnocení efektu studie.
- **Závěr** – zobecnění výsledků
- **Literatura** – citovaná dle pokynů pro autory

Struktura PŘEHLEDOVÉHO ČLÁNKU

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

Struktura KAZUISTIKY

- **Souhrn** – stručné shrnutí obsahu příspěvku v rozsahu maximálně 200 slov v českém a anglickém jazyce
- **Klíčová slova** – v počtu 3–8 slov nebo krátkých obrátů umožňujících dokumentační podchycení práce z hlediska jejího obsahu; doporučuje se užít hesla uváděná v Index Medicus – v českém a anglickém jazyce
- **Úvod**
- **Popis případu**
- **Diskuze**
- **Závěr**
- **Literatura** – citovaná dle pokynů pro autory

Obrazová dokumentace:

Je možno zaslat e-mailem v elektronické podobě:

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

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

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

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

Obrazová dokumentace nemůže být přijímána v programu MS Powerpoint

Etické aspekty:

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

Statistika:

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

Seznam literatury:

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

Příklady správných forem citací:

- *Článek v seriálových publikacích:*

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

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

- *Tištěná monografická publikace:*

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

- *Kapitola v monografické publikaci:*

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

- *Článek v elektronické seriálové publikaci:*

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

Zasílání rukopisů:

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

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

Recenzní řízení:

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

Průběh recenzního řízení:

- každý text nabídnutý k publikaci v časopise *Vakcinologie* je (kromě krátkých sdělení, aktualit, recenzí, zpráv a některých dalších méně závažných rubrik) postoupen k posouzení dvěma recenzentům
- k posouzení příspěvku vybírá šéfredaktor odborníky na problematiku, jíž se text zabývá. Přihlíží také k tomu, aby recenzenti nebyli s autorem úzce pracovně, institucionálně nebo osobně spjatí
- recenzenti vyplňují do standardizovaného formuláře, zda text doporučují k přijetí, přepracování nebo zamítnutí. Své rozhodnutí zdůvodňují v posudku, do něž mohou také zahrnout doporučení k úpravám textu. Na základě vyjádření recenzentů šéfredaktor autorovi sdělí, zda text přijímá, požaduje 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

MUDr. Pavel Kosina

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

Vakcinologie 2011;5:82.

Uvedené dotazy proběhly v rámci kulatého stolu na VI. Hradeckých vakcinologických dnech, 30. 9. – 2. 10. 2010 v Hradci Králové

Dotaz 1: Lze očkovat vakcínou Menveo dvanáctileté dítě, které dostalo vakcínu NeisVac C před 5 lety? Je rovněž vhodné podat po 7-10 letech znovu vakcínu Menveo?

Odpověď: Tetravalentní konjugovaná vakcínu Menveo lze jistě podat. Naopak – dle současných doporučení je vhodné podat posilující dávku meningokokové vakcíny dětem, které byly očkovány v útlém dětském věku a nyní jsou v (pre)adolescentním věku. Původní optimistické předpoklady o dlouhodobé ochraně konjugovaných monovalentních meningokokových vakcín se v průběhu používání nepotvrdily a pokles hladiny protilátek cca po 5. roce je poměrně výrazný. Interval přeočkování tetravalentní vakcíny nebyl dosud stanoven – ze zkušeností s předchozími monovalentními vakcínami se s opatrností hovoří o pětiletém intervalu. V případě zájmu o rozšíření ochrany proti ostatním meningokokovým séro skupinám mimo skupinu C je možné tetravalentní vakcínu podat bez omezení.

Dotaz 2: Kdy bude k dispozici vakcína proti meningokoku séro skupiny B?

Odpověď: Celosvětově probíhají klinické studie v několika fázích – nejen u kojenců, ale i u adolescentů. Aktuálně nelze říci, kdy vakcíny úspěšně projdou registračním řízením. Předpokládá se však, že první vakcína proti meningokoku B bude registrována na přelomu roku 2011/2012.

Dotaz 3: Jak je to s přeočkováním proti virové hepatitidě A i B? Platí stále teorie o celoživotní ochraně bez nutnosti boosterování?

Odpověď: V případě virové hepatitidy B zatím nadále platí doporučení rutinně nepreočkovávat, přestože určité práce udávají pokles počtu paměťových buněk a tedy i účinnosti vakcíny cca 20 let po očkování. Je možné, že imunita jednotlivých vakcín proti hepatitidě A se mírně liší, ale minimálně dvacetiletý interval ochrany je zatím obecně akceptován (v případě vakcíny Havrix je v SPC udáván interval 25 let).

Dotaz 4: V našem očkovacím kalendáři je interval přeočkování proti zarděnkám, spalničkám a příušnicím 6-10 měsíců. Když na žádost rodičů použiji vakcínu Priorix Tetra s varicelovou složkou, mám se držet stejného intervalu, přestože v SPC je interval 3 měsíce?

Odpověď: V SPC vakcíny Priorix Tetra je zmínka o tom, že „platná oficiální doporučení se mohou lišit ohledně intervalu mezi dávkami a nutností očkovat dvěma dávkami nebo jednou dávkou vakcín proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám a proti planým neštovicím“. Z medicínsky známých důvodů je zřejmé, že pokud je výrobcem doporučeno podat 2. dávku vakcíny v určitém intervalu, lze jej respektovat i přes oficiálně platná doporučení. Konsenzus vznikl v podmínkách České republiky pro zjednodušení evidence očkování – tedy možnost „náhrady“ trivakcíny tetravakcínou i přes kratší interval doporučený výrobcem. V kontextu diskutovaného intervalu mezi oběma dávkami je třeba si uvědomit nedostatečnou ochranu proti varicele po podání jedné dávky. Některé odborné práce z tohoto důvodu dokonce doporučují zkrátit interval podání na 1–2 měsíce.

Dotaz 5: Rodiče dítěte nechtějí nabídnuté očkování proti pneumokokům u kojence – je třeba zápis v dokumentaci?

Odpověď: Jedná se o očkování nepovinné, proto není třeba žádný „negativní rodičovský revers“ ve zdravotnické dokumentaci. V rámci možných budoucích neshod při propuknutí pneumokokového onemocnění je ale užitečné udělat si písemný datovaný zápis do zdravotní dokumentace dítěte o nabídnutém očkování.

Dotaz 6: Rodiče mají obavy z nákazy TBC u svého 17letého dítěte, které pocestuje do rozvojových zemí a chtějí ověřit hladinu protilátek proti TBC po dvou očkováních v novorozeneckém věku a v 11 letech – je to možné?

Odpověď: Efektivitu resp. protektivní hladinu protilátek proti *Mycobacterium*

tuberculosis nelze vzhledem k charakteru mikroba a typu imunitní odpovědi stanovit. Ani stanovení buněčné imunity neumí vyjádřit protektivní korelát. Z praktického hlediska se ani nejví přínosně provádět např. Mantoux test, protože případná revakcinace dle současných poznatků nezvyšuje ochranu před nákazou TBC.

Dotaz 7: Je nějaká horní hranice pro očkování vakcínou Priorix? Mám 12leté dítě v ambulanci, které v útlém věku z důvodu epilepsie nebylo očkováno a nyní je již bez léčby – mohou ho ještě očkovat?

Odpověď: Pro vakcínu Priorix není stanovena horní hranice pro aplikaci. Ve Vašem případě je očkování nejen možné, ale i nanejvýš žádoucí. V indikovaných případech očkujeme i dospělé jedince (přistěhovalci atd.). Případně anamnestické prodělání některé z nemocí, které jsou součástí trivakcíny, není kontraindikací očkování.

Dotaz 8: Jak je to s očkováním pro neuroinfekcích?

Odpověď: V ČR je obecně akceptováno pravidlo vyčkat s očkováním neživými vakcínami 3 měsíce a 6 měsíců v případě živých vakcín. Přístup ale musí být značně individuální a závisí na typu proběhlé neuroinfekce a jejích případných následcích. U vybraných stavů je naopak možno očkování především proti invazivním bakteriálním infekcím zahájit i dříve.

Dotaz 9: Jak je to s očkováním pro prodělané infekční mononukleóze s hepatopatií proti hepatitidám?

Odpověď: Infekční mononukleóza je onemocnění, které nepřechází do chronicity, ojediněle zůstává zvýšená hladina bilirubinu. V případě přetrvávající elevace jaterních testů se stále nejspíše ještě jedná o subakutní fázi onemocnění a v té době očkování neprovádíme. Po normalizaci jaterních testů a krevního obrazu je očkování proti hepatitidám možné.

ENCEPUR® PRO DĚTI

VAKČINA PROTI KLÍŠŤOVÉ ENCEFALITIDĚ

OČKOVACÍ LÁTKA PROTI KLÍŠŤOVÉ ENCEFALITIDĚ K AKTIVNÍ IMUNIZACI DĚTÍ OD 1 ROKU DO 11 LET VČETNĚ.

ENCEPUR® PRO DOSPĚLÉ

VAKČINA PROTI KLÍŠŤOVÉ ENCEFALITIDĚ

OČKOVACÍ LÁTKA PROTI KLÍŠŤOVÉ ENCEFALITIDĚ K AKTIVNÍ IMUNIZACI OSOB STARŠÍCH 12 LET.

ZÁKLADNÍ OČKOVACÍ SCHÉMA



UPRAVENÉ ZÁKLADNÍ OČKOVACÍ SCHÉMA



ZRYCHLENÉ OČKOVACÍ SCHÉMA



 **NOVARTIS**
VACCINES

Novartis s. r. o., Gemini B, Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4, tel.: +420 225 775 402, e-mail: info.cz@novartis.com (předmět mailu: VAKCINY) www.encepur-ockovani.cz

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU ENCEPUR® PRO DĚTI/ENCEPUR® PRO DOSPĚLÉ

Název přípravku: Encepur pro děti/Encepur pro dospělé. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Virus encephalitis inactivatum purificatum (kmen K 23); 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 buňkách kuřecích fibroblastů. Pomocné látky: hydroxid hliníkový, formaldehyd, sacharosa, chlorid sodný. Ve stopovém množství je obsažen neomycin-sulfát, chlortetracyklin, gentamicin-sulfát. **Léková forma:** Injekční suspenze k intramuskulárnímu nebo subkutánnímu podání. **Indikace:** Aktivní imunizace proti klíšťové encefalitidě (TBE). Dětem od 1 roku do 11 let včetně se podává Encepur pro děti, dětem od 12 let včetně a dospělým je určena vakcína Encepur pro dospělé. **Dávkování:** Dětem od jednoho roku včetně do jedenácti let včetně se aplikuje stejná dávka 0,25 ml. Dětem od 12 let a dospělým se aplikuje stejná dávka 0,5 ml. **a) 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 již 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) Sérokonverze je možno očekávat nejdříve za 14 dnů po 2. dávce. U osob s imunodeficiencí (u dětí i dospělých) a u osob ve věku 59 let a starších musí být hladina protilátek kontrolována 30-60 dnů po 2. dávce běžného základního očkování anebo po 3. dávce v případě postupu podle zrychleného schématu. Je-li to nutné, lze aplikovat dodatečnou dávku očkovací látky. **b) 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 než 49 let každé 3 roky. **Způsob podání:** Intramuskulárně, nejlépe do M.deltoideus. Vakcína nesmí být aplikována intravaskulárně! Před upotřebením je třeba vakcínu dobře protřepat! Pouze kompletně provedená imunizace poskytuje optimální ochranu. **Kontraindikace:** U akutních onemocnění vyžadujících léčbu neočkovat dříve než dva týdny po 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 zvážit očkování dětí a osob s anamnézou poškození mozku. **Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití:** Před podáním injekční vakcíny je nutné vždy zajistit odpovídající vybavení pro případ léčby akutního stavu, včetně se vyskytující analytické reakce. Očkovací látka nesmí být podána do cévy! Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce: U pacientů prodávajících imunosupresivní terapii může být úspěšnost očkování snížena. Encepur je možné aplikovat současně s jinými vakcínami, jednotlivé vakcíny musí být ale podány do různých očkovacích míst, nejlépe i do různých končetin. V případě vakcinace v odlišných očkovacích dnech je nutné dodržet obecná pravidla pro odstup mezi jednotlivými vakcínami. **Těhotenství a kojení:** Bezpečnost podání očkovací látky během těhotenství a kojení nebyla stanovena v klinických studiích. Proto je nutné pečlivě zvážit riziko a prospěch před aplikací těhotným nebo kojícím ženám. **Nežádoucí účinky:** Lokální reakce (přechodné zrudnutí, otok a bolest, občas s otokem přilehlých lymfatických uzlin), v ojedinělých případech granulom, ve výjimečných případech s tendencí k vytvoření uzlů. Zvláště u dospělých může způsobit takovou příhodu u pacientů s odpovídající genetickou dispozicí. **Inkompatibilita:** Vakcína se nesmí mísit s jinými přípravky v jedné injekční stříkačce. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovává se při teplotě 2 °C až 8 °C. Chraňte před mrazem, nepoužívejte vakcínu, která byla zmrazena! **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH & Co. KG, PO Box 16 30, D-35006 Marburg, Německo. **Registrační číslo:** 59/682/93-B/C; 59/682/93-A/C. **Datum první registrace / prodloužení registrace:** 17. 9. 1993 / 10. 12. 2008. **Datum revize textu:** 13. 1. 2010. **Tento přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z veřejného zdravotního pojištění.** Úplný text SPC je k dispozici na adrese firmy Novartis s.r.o., Vaccines and Diagnostics, Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 a na e-mailové adrese: medinfo.vaccines@novartis.com

3-5-7 let

VHODNÝ ČAS NA OČKOVÁNÍ PROTI HEPATITIDĚ A

právě teď!

U dětí do 10 let v roce 2009
i 2010 stále nejvyšší nemocnost
na hepatitidu A (30/100 tis.
obyv.) ve srovnání s ostatními
věkovými skupinami.¹

20% sleva
na obě dávky vakcíny Havrix Junior
1. 4. 2011–31. 5. 2011

**Dlouhodobá ochrana
po očkování vakcínou Havrix™ 720 Junior
monodose nejméně po dobu 25 let.²**

Havrix™
720 JUNIOR
Vakcína proti hepatitidě A

Zkrácený Souhrn údajů o přípravku

NÁZEV PŘÍPRAVKU: Havrix™ 720 Junior Monodose, Havrix™ 1440. **KLINICKÉ ÚDAJE:** Složení: Havrix je standardisován, aby se zabezpečil minimální obsah virového antigenu 1440 ELISA jednotek (EL.U.) v dávce 1 ml pro Havrix™ 1440 a 720 EL.U. virového antigenu v dávce 0,5 ml pro Havrix™ 720 Junior Monodose. Havrix je vakcína proti hepatitidě A obsahující purifikovanou sterilní suspenzi formaldehydem inaktivovaného viru hepatitidy A. **Indikace:** Vakcína Havrix™ 720 Junior Monodose, Havrix™ 1440 je určena pro aktivní imunizaci proti infekci virem hepatitidy A (HAV) – Havrix™ 720 Junior Monodose pro věk 1–15 let, Havrix™ 1440 od 16 let. Vakcína je určena zvláště těm, kteří jsou vystaveni zvýšenému riziku nákazy nebo přenosu viru. Vakcína je indikována k použití i v případech, kdy je nutné zvládnout epidemii hepatitidy A. **Dávkování a způsob podání:** K primární imunizaci se intramuskulárně podává jedna dávka vakcíny Havrix™ 720 Junior Monodose nebo Havrix™ 1440. Ta vyvolá tvorbu anti-HAV protilátek, které stačí na ochranu proti hepatitidě A na dobu nejméně jednoho roku. **Havrix™ 720 Junior Monodose vyvolá ochranu proti hepatitidě A po 2 až 3 týdnech po očkování. K zabezpečení dlouhodobé ochrany (nejméně na dobu 25 let) se doporučuje podat posilovací dávku, a to kdykoli v době od 6 do 12 měsíců po první dávce. Posilovací dávka podaná se zpožděním až 5 let po první dávce vyvolává podobnou hladinu protilátek jako posilovací dávka podaná podle doporučeného schématu. Očekává se, že i v tomto případě bude ochrana přetrvávat nejméně 25 let po podání posilovací dávky.** Vakcína Havrix™ 720 Junior Monodose, Havrix™ 1440 je určena pro intramuskulární aplikaci. Měla by se podat do deltoidní oblasti. Vakcína se v žádném případě nesmí podávat intravenózně! Vakcína se nemá podávat do gluteální oblasti, subkutánně ani intradermálně, protože v tomto případě nemusí vzniknout optimální imunitní odpověď. **Kontraindikace:** Vakcína nesmí být aplikována osobám se známou přecitlivělostí na kteroukoliv složku vakcíny nebo jedincům, u nichž se po předchozím očkování touto vakcínou projeví známky přecitlivělosti. Podobně jako u jiných vakcín i aplikace této vakcíny musí být odložena u osob trpících vážným akutním horečnatým onemocněním. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Stejně jako u každého jiného očkování musí být i při aplikaci kterékoli vakcíny Havrix pro případ rozvoje anafylaxe okamžitě k dispozici odpovídající medicína (například adrenalin) a lékařská péče. Vzhledem k délce inkubační doby hepatitidy A je možné, že očkováná osoba by mohla být v průběhu vakcinace již virem hepatitidy A infikována. V takových případech není známé, chrání-li vakcína proti infekci. U hemodialyzovaných pacientů a u osob s poškozeným imunitním systémem se po jedné dávce nemusí docílit odpovídajícího titru anti-HAV protilátek. U těchto pacientů může být vhodná aplikace další dávky vakcíny. Havrix™ 720 Junior Monodose ani Havrix™ 1440 nezajišťují ochranu proti infekcím, které jsou způsobeny virem hepatitidy B, C a E, ani proti ostatním patogenům způsobujícím infekce jater. Vakcína může být podána HIV pozitivním osobám. Pacientům s trombocytopenií nebo poruchami krevní srážlivosti se musí vakcína podávat opatrně, neboť u nich po intramuskulární aplikaci může dojít ke krvácení. V případě, že ke krvácení došlo, má být přiložen na dobu nejméně 2 minut tlakový obvaz bez škrtidla. Vakcína obsahuje stopová množství formaldehydu a neomycinu. Tyto látky mohou u citlivých osob vyvolat alergickou reakci. **Interakce:** Současné podání vakcíny Havrix s imunoglobuliny neovlivňuje poměr sérokonverze vůči Havrixu. Může však dojít ke snížení titru protilátek. Předběžné údaje týkající se současného podávání vakcíny Havrix s rekombinantní vakcínou proti hepatitidě B naznačují, že nedochází k vzájemné interferenci v imunitní odpovědi. Pokud je nutná současná vakcinace s jinými vakcínami, musí se různé přípravky aplikovat do různých míst. **Těhotenství a kojení:** Odpovídající údaje o používání vakcíny v průběhu těhotenství u žen ani odpovídající reprodukční studie prováděné na zvířatech dosud nejsou k dispozici. I když lze předpokládat, že riziko vakcinace je, podobně jako u všech inaktivovaných vakcín, pro plod zanedbatelné, má se v době těhotenství tímto přípravkem očkovat jen v případě nutnosti. Dosud nejsou k dispozici ani odpovídající údaje o používání vakcíny u kojících žen, ani odpovídající reprodukční studie prováděné na zvířatech. I když se předpokládá, že riziko vakcinace je pro kojence zanedbatelné, má se v době kojení touto vakcínou očkovat jen v případě nutnosti. **Nežádoucí účinky:** Bezpečnostní profil je podložen daty získanými od více než 5300 subjektů. **Mezi velmi časté nebo časté nežádoucí účinky patří:** snížená chuť k jídlu, podrážděnost, bolest hlavy, ospalost, závrat, gastrointestinální symptomy (jako průjem, nevolnost, zvracení), bolest a zarudnutí v místě vpichu injekce, únava, otok v místě vpichu injekce, malátnost, horečka (37,5 °C), reakce v místě vpichu (jako je zatvrdnutí). **FARMACEUTICKÉ ÚDAJE: Inkompatibility:** Vakcína Havrix nesmí být smíchána s jinými vakcínami ani s imunoglobuliny v téže injekční stříkačce. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Vakcína musí být uchovávána při teplotě od +2 °C do +8 °C. Pokud vakcína zmrzne, musí být znehodnocena. Havrix je bílá opalescentní suspenze. Během uchování se může vytvořit jemná bílá usazenina s bezbarvým supernatantem. Před aplikací vakcíny je nutné obsah lahviček nebo stříkaček protřepat. Před použitím musí být vakcína vizuálně zkontrolována na přítomnost cizorodých částic a na vzhled. Jestliže vakcína nevyhovuje, je nutné ji vyřadit. **Druh obalu a velikost balení:** Havrix™ 720 Junior Monodose 1 × 0,5 ml v předplněné stříkačce, Havrix™ 1440 1 × 1 ml v předplněné injekční stříkačce. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** Havrix™ 720 Junior Monodose 59/690/96-C, Havrix™ 1440 59/691/96-C. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE:** 13. 11. 1996/7. 11. 2001. **DATUM REVIZE TEXTU:** 26. 5. 2010. Přípravek je vydáván na lékařský předpis a není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci o přípravku najdete v Souhrnu údajů o přípravku nebo se obraťte na zastoupení společnosti GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444, www.gsk.cz. Verze SPC je platná ke dni vydání materiálu (9. 2. 2011).

Reference: 1. Beneš Č.: EPIDAT, SZU, data za rok 2010 k 49. týdnu. 21. 11. 2010. 2. SPC Havrix 720 Junior monodose. 26. 5. 2010.