

Z OBSAHU

■ VÝSKYT TUBERKULÓZY U HIV POZITIVNÍCH V ČESKÉ REPUBLICE

Autoři v článku popsali výskyt tuberkulózy u HIV pozitivních v České republice v letech 2000 – 2008. Rovněž zjišťovali podíl nemocných tuberkulózou, kteří byli vyšetřeni na HIV. Zdrojem dat byl především celostátní internetový registr tuberkulózy, který je součástí informačního systému hygienické služby a též kódovaný elektronický registr HIV pozitivních.

■ TRENDY V APLIKACI OČKOVACÍCH LÁTEK

S přibývajícím počtem očkování a rozšiřujícími se indikačními možnostmi vakcinace se zároveň hledají nové možnosti aplikace očkovacích látek. Vývojem prochází vakcinace bez použití klasických jehel a stříkaček. Hodnocené jsou tři základní cesty nových aplikací – inhalačně respirační aplikace, kožní aplikace a aplikace pomocí injektorů.

■ AKTUÁLNÍ OČKOVÁNÍ V ORDINACI PRAKTICKÉHO LÉKAŘE

Očkování patří mezi nejúčinnější a nákladově nejefektivnější preventivní opatření. V rámci očkování v ordinacích všeobecných praktických lékařů je možné realizovat zejména očkování proti tetanu, chřipce, virovým hepatitidám A i B, pneumokokům, klíšťové meningoencefalitidě a další.

■ OČKOVÁNÍ - JAK POSTUPOVAT U ALERGICKÝCH A IMUNODEFICIENTNÍCH OSOB?

V očkovacích látkách je řada potenciálně biologicky aktivních složek, které jsou schopné vyvolat nežádoucí imunopatologické nebo iritační reakce. Nelze vyloučit vzájemnou interakci těchto biologicky aktivních složek s imunomodulační léčbou, která je podávána u alergiků.



Cervarix™

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

Dlouhodobá ochrana proti cervikálnímu karcinomu^{1,2,3*}

- Vysoké hladiny protilátek díky adjuvantnímu systému 04 (AS04).^{1,2,4}
- Až 100% účinnost proti perzistentní infekci přetrvávající zatím 6,4 roku.⁵

ZKRÁCENÝ SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

NÁZEV PŘÍPRAVKU: Cervarix™ injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 16, 18] (rekombinantní, adjuvovaná, adsorbovaná). **KLINICKÉ ÚDAJE Složení:** 1 dávka (0,5 ml) obsahuje: Papilomavir humaní typ 16 L1 protein 20 mikrogramů a typ 18 L1 protein 20 mikrogramů ve formě neinfekčních, viru podobných částic (VLP, virus-like particles) adjuvovaný na AS04 obsahující: 3-O-deacyl-4'-monofosforyl-lipid A (MPL) 50 mikrogramů adsorbovaný na hydroxid hlinitý, hydratovaný (Al(OH)₃) celkem 0,5 miligramu Al³⁺. **Indikace:** Cervarix™ je vakcína určená k prevenci vysokého stupně premaligních cervikálních lézí a cervikálního karcinomu, které jsou kauzálně spojeny s lidským papilomavirem (HPV) typu 16 a 18. Indikace je založena na prokázané účinnosti Cervarixu u žen ve věku 15 až 25 let a na prokázané imunogenicitě této vakcíny u dívek a žen ve věku 10 až 25 let. Použití Cervarixu musí být v souladu s oficiálními doporučeními. **Dávkování a způsob podání:** Doporučené očkovací schéma je 0, 1, 6. měsíc. Potřeba podání posilovací dávky nebyla stanovena. Doporučuje se, aby osoby, které dostanou jako první dávku Cervarix™, dokončily 3dávkové očkovací schéma rovněž vakcínou Cervarix™. Cervarix™ je určen k intramuskulární aplikaci do oblasti deltového svalů. Cervarix™ nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně. Údaje o subkutánním podání Cervarixu nejsou k dispozici. **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:** 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. Stejně jako u jiných vakcín aplikovaných intramuskulárně musí být i Cervarix™ podáván opatrně osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace, protože po intramuskulárním podání může u takových osob dojít ke krvácení. Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u všech očkovaných jedinců dosaženo ochranné imunitní odpovědi. Cervarix™ chrání proti nemoci způsobené HPV typu 16 a 18. Karcinom děložního čípku však mohou způsobit i jiné onkogenní typy HPV, proto zůstává rutinní cervikální screening kriticky důležitý a mělo by se v něm pokračovat podle místních doporučení. Očkování nenahrazuje pravidelný cervikální screening ani bezpečnostní opatření proti expozici HPV a sexuálně přenosným nemocem. Neprokázalo se, že by Cervarix™ měl terapeutický efekt. Vakcína proto není určena k léčbě cervikálního karcinomu, cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN) nebo jakýchkoli jiných zjištěných lézí souvisejících s HPV. Cervarix™ nechrání ženy před lézemi souvisejícími s HPV, pokud již byly v době očkování infikovány HPV-16 nebo HPV-18. **Těhotenství a kojení:** Speciální studie zabývající se vakcinací těhotných žen nebyly provedeny. Očkování vakcínou Cervarix™ během kojení by se mělo provádět jen tehdy, pokud možné výhody očkování převáží možná rizika. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějším nežádoucím účinkem pozorovaným po podání vakcíny byla bolest v místě vpichu, která se vyskytla v 78 % všech dávek. Většina těchto reakcí, které netrvaly dlouho, měla mírný až střední průběh. Dále se vyskytovaly: reakce v místě vpichu včetně bolesti, zarudnutí, otok; únava, bolest hlavy, gastrointestinální symptomy včetně nauzey, zvracení, průjmy a bolesti břicha, svědění/pruritus, vyrážka, kopřivka, myalgie, artralgie. **FARMACEUTICKÉ ÚDAJE Inkompatibilita:** Cervarix™ nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 4 roky. **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 lahvičky s vakcínou se může vytvořit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant. To však není známkou znehodnocení vakcíny. Vakcína musí být před aplikací řádně protřepána. Před aplikací musí být obsah lahvičky 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 vyřadit. **Druh obalu a velikost balení:** 0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) s píستovou zátkou (butylpryž), s jehlami nebo bez jehel, o velikosti balení 1 a 10. 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/1/07/419/001-009. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE:** 20. 9. 2007. **DATUM REVIZE TEXTU:** 24. 7. 2009. Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci pro předepisování najdete v Souhrnu údajů o přípravku nebo se obraťte na adresu 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 platná ke dni vydání materiálu (9. 9. 2009).

REFERENCE: 1. Gall SA et al. Substantial impact on precancerous lesions and HPV infections through 5.5 years in women vaccinated with the HPV-16/18 VLP AS04 candidate vaccine. Presented at the 2007 meeting of the AACR, Los Angeles, CA, April 14-18, 2007. Abstract 4900. 2. Harper DM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. Lancet 2006; 367: 1247-1255. 3. Schwartz TF: Expert Review Vaccines 7 (10), 1465-1473 (2008). 4. Giannini SL et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. Vaccine 2006; 24: 5937-5949. 5. SPC přípravku Cervarix. * Dlouhodobé sledování pokračuje.



Vakcinologie

Vaccinology

Ročník (Volume) 3, 2009, číslo (Number) 4

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

Vydavatel (Publisher)

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

Periodicita (Periodical)

Čtvrtletník (Quarterly)

Korektury (Copy Editor)

Mgr. Petra Blochová
www.bezchip.cz

Grafická úprava (DTP)

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

Adresa redakce a obchodního oddělení (Editorial Office and Advertising)

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

Tisk (Printed by)

Omikron, s.r.o.

Distribuce (Distributed by)

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

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

Registrováno u Ministerstva kultury ČR
pod číslem MK ČR E 17165, ISSN 1802-3150
Rukopis byl předán do tisku 16. 10. 2009

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,

do řešení problematiky očkování v České republice vstoupila překvapivě ekonomická krize a výrazně promluvila do její finální podoby. Nezaújatého diváka by asi nenapadlo, že úsporný balíček, který má zavádět restriktce a stabilizovat státní rozpočet, může přinést něco pozitivního. A hle, stalo se. Plošné očkování proti pneumokokům bylo v České republice konečně schváleno a nemusíme spekulovat nad tím, jestli politici finálně prozřeli a uvědomili si, že prevence je úspornější než terapie, nebo zda byly důvodem čistě politické zájmy. Jak už to tak ale bývá, vítězství rozhodně není absolutní, ba naopak zanechává v nás jistou pachuč skutečnosti, že odborné doporučení je něco zcela nepodstatného. Narážím tím na zpětné začlenění revakcinace BCG do našeho kalendáře. Ano, slyšíte dobře. Vybraným ftizeologům se podařilo vyvolat ve společnosti atmosféru strachu, s poukazem na obrovská rizika případného neočkování. Národ vyslyšel volání a začal se pít po důvodech, proč ho chce pravice nechat vymřít. Zejména levice využila pak příležitost získat pozitivní body a za perzekuovaný národ se postavila. Nejzhooubnějším argumentem bylo, že vláda chce šetřit, a proto revakcinaci ruší. V následných jednáních se těchto politických pŮtek zalekla bohužel i pravice a provedla zcela nesystémově zpětný krok a vrátila přeočkování zpět do kalendáře. Jedinou polehčující okolností je dobrovolnost tohoto opatření.

Druhou klíčovou otázkou je pandemie chřipky. Téma nesmírně masmediálně atraktivní, ale vzhledem k obrovské nejistotě odhadu, co vlastně v budoucnosti nastane či ne, také nesmírně výbušné. Česká veřejnost postupně přestala řešit, jestli státem zakoupený 1 milion dávek je dostatečný nebo ne. Soustředila se na problém, zdali bude třeba jedné či dvou dávek, a následně ji začala trápit bezpečnost „nepřilís vyzkoušené“ vakcíny. Zejména odborná veřejnost vykazuje výraznou nechuť nechat se očkovat. Historicky to není nic překvapivého. Zdravotníci, zejména střední zdravotnický personál, mají nejnížší proočkovanosť i proti sezonní chřipce. Poněkud si neuvědomují, že ohrožují nejen sebe, ale zejména své pacienty, neboť pro ně jsou jediným spojením s okolním světem. Vakcíny byly zatím testovány řádově na tisících subjektů a prokázaly svoji bezpečnosť. Reakce a komplikace s frekvencí nižší, např. 1 na 100 000, nelze jistě tímto způsobem prokázat. Jsem však zcela přesvědčen, že Česká republika nebude světovou laboratoř. V tuto chvíli již začínají očkovat Čína a USA a další státy budou rychle následovat. V době, kdy začneme očkovat my, již budou vyočkovány řádově milióny dávek a my budeme přesně vědět, jestli tyto problémy budou existovat či ne. Domnívám se, že nastala doba, aby někdy až hysterické reakce byly nahrazeny zdravým rozumem.

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

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

Mezinárodní
GALENOVA
cena 2008

SILGARD[®]
Prix Galien = ekvivalent Nobelovy
ceny ve farmaceutickém průmyslu
www.prixgalien.com



Vakcína SILGARD[®] = prevence:

**CERVIKÁLNÍ
KARCINOM***

**GENITÁLNÍ
BRADAVICE***

**CERVIKÁLNÍ
DYSPLAZIE***

**VULVÁLNÍ
DYSPLAZIE***

**VAGINÁLNÍ
DYSPLAZIE***

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

Zkrácené informace o léčivém přípravku:

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

Indikace: prevence premaligních genitálních lézí (cervikálních, vulválních a vaginálních), cervikálního karcinomu a bradavic zevního genitálu (condyloma accuminata) v příčné souvislosti s lidským papilomavirem (HPV) typů 6, 11, 16 a 18. Indikace je založena na prokázané účinnosti u dospělých žen ve věku 16 až 26 let a na prokázané imunogenitě u 9 až 15 letých dětí a dospívajících.*) **Kontraindikace:** přecitlivělost ke všem komponentám vakcíny, závažné akutní horečnaté onemocnění. **Dávkování:** základní očkování – 3 samostatné 0,5ml dávky podané dle následujícího schématu: 0, 2, 6 měsíců. Všechny dávky musí být podány intramuskulárně během jednoletého období. **Upozornění:** pro případ vzácných anafylaktických reakcí musí být k dispozici odpovídající léčebná opatření. Vakcína není určena k léčbě, nenahrazuje rutinní cervikální screening. Jedinci se sníženou imunitní reakcí nemusí na vakcínu zareagovat. Podávat opatrně jedincům s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace. **Interakce:** při současném podání s vakcínou proti hepatitidě typu B (rekombinantní) nedošlo ke klinicky významným změnám v imunitních odpovědích na obě vakcíny. Použití hormonální antikoncepce neovlivnilo podání vakcíny. **Lymfadenopatie, reakce přecitlivělosti včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí, syndrom Guillain-Barrého, závrať, bolest hlavy, synkopa, nauzea, zvracení, artralgie, myalgie, tělesná slabost, únava, malátnost.** *) **Léková forma:** injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. **Uchování:** v chladničce (2°C–8°C), ve vnější krabicice, chránit před mrazem. **Velikost balení:** 0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce se dvěma jehlami – balení po 1 kusu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie **Registrační čísla:** EU/1/06/358/003-021 **Poslední revize textu SPC:** 2.2.2009

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

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

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



© Registrovaná ochranná známka MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.
© Copyright MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2009. Všechna práva vyhrazena.
MERCK SHARP & DOHME IDEA, Inc., org. sl.*
Křenova 5, 162 00 Praha 6, Tel.: +420 233 010 111, www.msdi.cz
* Affiliate of MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.


SILGARD[®]

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

EDITORIAL 131**PŮVODNÍ PRÁCE (ORIGINAL PAPERS)**

- Výskyt tuberkulózy u HIV pozitivních v České republice
The incidence of tuberculosis in HIV-positive patients in the Czech Republic
MUDr. Jiří Wallenfels, RNDr. Marek Malý, CSc., Mgr. Marta Marešová 134

**PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEW)**

- Trendy v aplikaci očkovacích látek
Developments of vaccine applications
Doc. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D., MUDr. Jan Smetana, Ph.D., RNDr. Vanda Boštíková, MUDr. Beata Čečetková 140
- Aktuální očkování v ordinaci praktického lékaře
Vaccination currently provided by GPs
MUDr. Igor Karen 148
- Očkování – jak postupovat u alergických a imunodeficientních osob?
Vaccination – how to manage allergic and immunodeficient persons?
MUDr. Eva Daňková, CSc. 159

**AKTUALITY (CURRENT NEWS)**

- Ebola virus – laboratorní nákaza v Hamburku
Ebola virus – Needle stick injury in Hamburg
prof. MUDr. Miroslav Špliňo, DrSc. 165

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

- Vyhláška ze dne 25. února 2009
Decree of 25 February 2009 149
- Vzpomínka na pana profesora MUDr. Karla Rašku, DrSc.
Recollection of Professor Dr. Karel Raška
MUDr. Josef Trmal, Ph.D. 166

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

- Francouzské imunizační schéma
French Immunization Schedule 169

**PORADNA (IMMUNIZATION COUNSELLING)**

- MUDr. Pavel Kosina* 170

Výskyt tuberkulózy u HIV pozitivních v České republice

The incidence of tuberculosis in HIV-positive patients in the Czech Republic

MUDr. Jiří Wallenfels,¹ RNDr. Marek Malý, CSc.,² Mgr. Marta Marešová³

¹ Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou, FN Na Bulovce, Praha

² Odbor vědeckých informací a biostatistiky, Státní zdravotní ústav, Praha

³ Národní referenční laboratoř pro AIDS, Státní zdravotní ústav, Praha

Souhrn:

Autoři v článku popsali výskyt tuberkulózy u HIV pozitivních v České republice v letech 2000–2008. Rovněž zjišťovali podíl nemocných tuberkulózou, kteří byli vyšetřeni na HIV. Zdrojem dat byl především celostátní internetový registr tuberkulózy, který je součástí informačního systému hygienické služby, a též kódovaný elektronický registr HIV pozitivních vedený Národní referenční laboratoří pro AIDS Státního zdravotního ústavu. Sledované proměnné zahrnovaly pohlaví, věk, zemi narození, kraj bydliště, datum zjištění tuberkulózy a HIV pozitivitu, diagnózu tuberkulózy podle MKN-10, rezistenci k základním antituberkulotikům, byla-li v daném případě tuberkulóza indikativním onemocněním pro AIDS, jednalo-li se o novou či již dříve léčenou tuberkulózu, způsob zjištění tuberkulózy, důvod vyšetření HIV, způsob přenosu HIV a výsledek léčby tuberkulózy. Celkem autoři identifikovali 34 tuberkulóz u 33 HIV pozitivních. Na HIV bylo vyšetřeno 21 % nemocných tuberkulózou. Nejzávažnějším zjištěním je, že pouze u 28 % případů kultivačně pozitivní plicní tuberkulózy u HIV pozitivních bylo dosaženo léčebného úspěchu.

Klíčová slova: HIV, AIDS, tuberkulóza, výsledek léčby, epidemiologie, Česká republika

Summary:

The incidence of tuberculosis in HIV positive persons in the Czech Republic during 2000 – 2008 was investigated as well as the proportion of HIV-tested TB patients. The national web-based TB registry which is part of the public health information system has served as the source of data along with the coded electronic registry of HIV positive persons which is maintained by the National Reference Laboratory for AIDS in The National Institute of Public Health. The following variables have been analysed: sex, age, country of birth, region of residence, date of TB and HIV detection, TB diagnosis according to ICD-10, first-line antituberculous drug resistance, whether TB was an indicative disease for AIDS, whether the case is a new one or has already been treated, mode of TB detection, purpose of HIV testing, way of HIV transmission, and TB treatment outcome. The authors identified altogether 34 TB cases in 33 HIV positive persons. 21% of the TB patients were HIV tested. The most serious finding is that the treatment success was achieved in only 28% culture positive pulmonary TB among HIV positive persons.

Key words: HIV, AIDS, tuberculosis, treatment outcome, epidemiology, Czech Republic

Vakcinologie 2009;3:134-9.

Úvod

Podle odhadů Světové zdravotnické organizace (SZO) bylo na světě v roce 2007 z 9,27 milionů nových případů tuberkulózy (TBC) 1,37 milionů současně HIV pozitivních (14,8 %), přičemž zhruba 80 % z nich připadá na Afriku. Globálně je TBC hlavní příčinou smrti u HIV pozitivních osob. Riziko rozvoje TBC je u HIV pozitivních ve srovnání s HIV negativními přibližně 30násobně a TBC patří mezi indikativní onemocnění AIDS (1). Ukrajina a Vietnam patří dlouhodobě mezi nejčastější země původu cizinců s TBC u nás (2). Odhad prevalence HIV pozitivních mezi novými případy TBC na Ukrajině činí 20 %, nejvíce

v Evropě, pro Vietnam činí odhad přibližně 8 %, pro Českou republiku 0,5 %, nejméně v Evropském regionu SZO (ze 40 zemí, pro které existuje odhad), pro Rakousko 3,1 %, pro Německo 2,3 % a pro Polsko 1,8 % (1).

Výskyt HIV/AIDS u nás je kontinuálně sledován (měsíční hlášení nových případů HIV infekce a onemocnění AIDS v České republice je součástí Zpráv epidemiologie a mikrobiologie Státního zdravotního ústavu), data o HIV/AIDS a TBC každoročně zveřejňuje Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky (ÚZIS ČR) ve svých publikacích Pohlavní nemoci a Tuberkulóza a respirační nemoci. Přehledy o výskytu obou nálezů v ČR byly

též publikovány např. v pracích autorů Malý M. et al, 2008 (3), Brůčková M. et al, 2007 (4) a Trnka L., 2007 (5). Zatím však nebyly publikovány podrobnější údaje o výskytu TBC u HIV pozitivních osob v České republice. Cílem práce je charakterizovat tu skupinu HIV pozitivních osob, které prodělaly TBC.

Metodika

Zdrojem dat byl jednak celostátní internetový registr TBC (RTBC), který je součástí informačního systému hygienické služby a do kterého jsou hlášeny všechny osoby, u kterých byla na území České

Tab. 1 Počty nových případů HIV v jednotlivých letech podle pohlaví, občané ČR a cizinci, vč. rezidentů, 1985–2008

Rok	občané ČR			HIV+ cizinci, vč. rezidentů			celkem		
	muži	ženy	celkem	muži	ženy	celkem	muži	ženy	celkem
1985	3	0	3	0	0	0	3	0	3
1986	22	0	22	11	2	13	33	2	35
1987	22	1	23	14	2	16	36	3	39
1988	33	2	35	4	0	4	37	2	39
1989	6	2	8	16	1	17	22	3	25
1990	14	1	15	9	2	11	23	3	26
1991	11	1	12	7	2	9	18	3	21
1992	17	4	21	5	9	14	22	13	35
1993	18	9	27	4	0	4	22	9	31
1994	28	8	36	6	1	7	34	9	43
1995	24	13	37	7	3	10	31	16	47
1996	35	10	45	12	3	15	47	13	60
1997	44	13	57	7	2	9	51	15	66
1998	22	5	27	6	3	9	28	8	36
1999	28	12	40	13	9	22	41	21	62
2000	36	9	45	18	13	31	54	22	76
2001	40	7	47	11	7	18	51	14	65
2002	37	7	44	9	17	26	46	24	70
2003	45	8	53	13	14	27	58	22	80
2004	47	10	57	23	13	36	70	23	93
2005	60	17	77	22	12	34	82	29	111
2006	56	15	71	23	12	35	79	27	106
2007	81	18	99	38	10	48	119	28	147
2008	97	12	109	45	21	66	142	33	175
Celkem	826	184	1010	323	158	481	1149	342	1491

Tab. 2 Hlášená onemocnění TBC v jednotlivých letech podle pohlaví, osoby narozené v ČR a v zahraničí, 2000–2008*

Rok	narození v ČR			TBC narození mimo ČR			celkem		
	muži	ženy	celkem	muži	ženy	celkem	muži	ženy	celkem
2000	803	471	1274	96	47	143	899	518	1417
2001	696	445	1141	148	44	192	844	489	1333
2002	649	379	1028	120	42	162	769	421	1190
2003	652	370	1022	84	41	125	736	411	1147
2004	550	345	895	104	45	149	654	390	1044
2005	555	308	863	78	52	130	633	360	993
2006	507	319	826	85	45	130	592	364	956
2007	471	232	703	116	38	154	587	270	857
2008	435	252	687	129	57	186	564	309	873
Celkem	5318	3121	8439	960	411	1371	6278	3532	9810

* Zde uváděné počty hlášených TBC onemocnění za toto období jsou nižší (celkem o 131 případů) ve srovnání s počty uváděnými ÚZIS.

To je dáno skutečností, že nejsou započteny případy, u kterých byla po statistické uzávěře v daném roce TBC vyloučena.

republiky diagnostikována aktivní TBC (6), a dále kódovaný elektronický registr HIV pozitivních (RHIV) vedený Národní referenční laboratoří pro AIDS Státního zdravotního ústavu, kde jsou evidovány všechny případy v České republice zjištěné jako HIV pozitivní. Chybějící a nejasné údaje byly doplněny dotazem v příslušných zdravotnických zařízeních. V práci uvedené

data RHIV a RTBC vyjadřují stav obou registrů k 9. 9. 2009.

RHIV je veden od roku 1985, kdy byl zjištěn první HIV pozitivní u nás. RTBC podle současné metodiky je veden až od roku 2000, proto byli autoři nuceni omezit popis výskytu TBC u HIV pozitivních pouze na období od roku 2000, tj. analyzován je výskyt TBC u HIV pozitivních (včetně

těch zjištěných před rokem 2000) v České republice za období 9 let od roku 2000 do roku 2008. Do RHIV jsou hlášeny TBC u HIV pozitivních, neboť jak již bylo zmíněno, TBC je indikativním onemocněním AIDS, a naopak v RTBC je sledován HIV status nemocného a příp. přítomnost AIDS. Ve výstupech z RHIV jsou běžně vyhodnocovány údaje o občanech České republiky a rezidentech (tj. cizincích s dlouhodobým pobytem v České republice), zatímco cizinci s krátkodobým pobytem jsou analyzováni odděleně. Pro účely tohoto sdělení a zajištění porovnatelnosti dat bylo použito rozdělení na osoby narozené v České republice a narozené mimo Českou republiku.

Sledované proměnné zahrnovaly pohlaví nemocného, věk v době zjištění TBC, zemi narození nemocného, kraj bydliště v době zjištění TBC, datum zjištění TBC (tj. datum 1. pozitivního odběru nebo datum zahájení antituberkulotické /AT/ terapie, příp. datum úmrtí podle toho, které nastalo první), datum prvního HIV pozitivního testu, diagnózu TBC podle lokalizace TBC procesu a ověřenosti (ve smyslu kódů desáté revize Mezinárodní klasifikace nemocí), citlivost či rezistenci k základním antituberkulotikům u kultivačně ověřené TBC, byla-li v daném případě TBC indikativním onemocněním pro AIDS, jednalo-li se o novou či již dříve léčenou TBC, způsob zjištění TBC, důvod vyšetření HIV, způsob přenosu HIV, očkování proti TBC, způsob zahájení léčby TBC, tj. zda ambulantně či při hospitalizaci, a výsledek léčby TBC hodnocený ve standardních kategoriích podle definic používaných Evropským centrem pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC) (7, 8).

Výsledky

Z 1 491 případů nahlášených do RHIV od roku 1985 do roku 2008 (tab. 1) a 9 810 případů nahlášených do RTBC od roku 2000 do roku 2008 (tab. 2) bylo za období 2000–2008 zjištěno celkem 34 případů TBC u 33 HIV pozitivních osob (v 1 případě šlo o recidivu onemocnění). Za předchozích 15 let, v období 1985 až 1999, bylo v RHIV zjištěno celkem 8 případů TBC. Tento údaj však nelze ověřit v RTBC, a proto není zahrnut do dalších analýz. Nebyl zjištěn žádný případ TBC u HIV negativní osoby, která by následně byla registrována v RHIV.

V letech 2000–2008 se v 25 případech (76 %) jednalo o osobu narozenou

Tab. 3 HIV status u hlášených TBC nemocných v jednotlivých letech, osoby narozené v ČR a v zahraničí, 2000–2008***

Rok	HIV – narození v ČR						TBC						HIV – narození mimo ČR					
	pozitivní		negativní		celkem	podíl vyšetřených v %	podíl pozitivních z vyšetřených v %	pozitivní		negativní		celkem	podíl vyšetřených v %	podíl pozitivních z vyšetřených v %				
	nevyšetřeno	celkem	nevyšetřeno	celkem				nevyšetřeno	celkem									
2000	1	261	1012	1274	20,6	0,4	0	50	93	143	35,0	0,0						
2001	0	278	863	1141	24,4	0,0	4	57	131	192	31,8	6,6						
2002	0	209	819	1028	20,3	0,0	2	53	107	162	34,0	3,6						
2003	0	218	804	1022	21,3	0,0	4	35	86	125	31,2	10,3						
2004	1	189	705	895	21,2	0,5	2	45	102	149	31,5	4,3						
2005	1	149	713	863	17,4	0,7	1	38	91	130	30,0	2,6						
2006	1	127	698	826	15,5	0,8	3	32	95	130	26,9	8,6						
2007	2	113	588	703	16,4	1,7	5	41	108	154	29,9	10,9						
2008	3	111	573	687	16,6	2,6	4	56	126	186	32,3	6,7						
Celkem	9	1655	6775	8439	19,7	0,5	25	407	939	1371	31,5	5,8						

* Zde uváděné počty hlášených TBC onemocnění za toto období jsou nižší (celkem o 131 případy) ve srovnání s počty uváděnými ÚZIS.

To je dáno skutečností, že nejsou započteny případy, u kterých byla po statistické uzávěře v daném roce TBC vyloučena.

** Rok hlášení TBC se nemusí vždy shodovat s rokem zjištění TBC, zejména u případů zjištěných v závěru roku.

v zahraničí. Nejčastěji na Ukrajině (11x) a ve Vietnamu (8x), dále v Moldávii (2x), na Slovensku, v Indii, v Nigérii a na Pobřeží slonoviny (po 1 případu).

Tab. 4 Hlášená onemocnění TBC u HIV pozitivních podle pohlaví a věkových skupin (věk v době zjištění TBC) v ČR za období 2000–2008

Věková skupina	Muži	Ženy
0–14	0	0
15–19	1	0
20–24	4	2
25–29	9	1
30–34	6	3
35–39	2	0
40–44	1	1
45–49	2	0
50–54	2	0
55+	0	0
Celkem	27	7

Na HIV bylo vyšetřeno celkem 2 096 (21,4 %) případů TBC, a to 19,7 % TBC případů u osob narozených v České republice, 31,5 % u osob narozených v zahraničí. Podíl HIV pozitivních z TBC nemocných vyšetřených na HIV činil 1,6 %, u osob narozených v České republice byl tento podíl 0,5 %, u osob narozených v zahraničí 5,8 %. Údaje po jednotlivých letech jsou shrnuty v tab. 3.

Distribuci hlášených onemocnění TBC u HIV pozitivních podle pohlaví a věkových skupin (věk v době zjištění TBC) zachycuje tab. 4. Z 34 HIV pozitivních případů TBC bylo 27 u mužů (79 %), 7 u žen. Věkové rozpětí činilo 34 let, nejmladšímu TBC nemocnému bylo 18 roků, nejstaršímu 52 let. Věkový průměr byl 31 let.

Rozdělení podle kraje bydliště v době

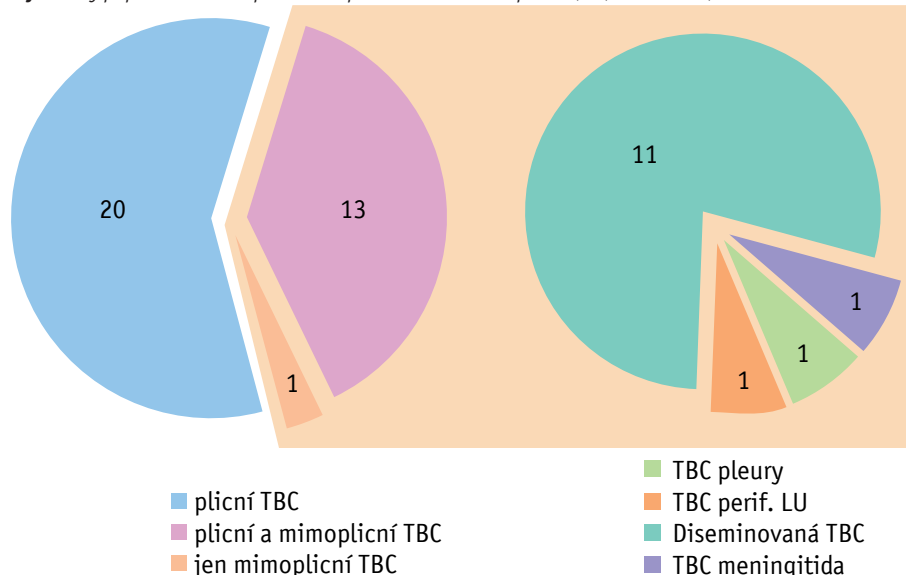
zjištění TBC je v tab. 5. Nejvíce (11 případů) bylo v HL. m. Praze, Středočeském kraji (5 případů) a Ústeckém kraji (4 případy), naopak v Jihočeském, Pardubickém, Královéhradeckém kraji, v kraji Vysočina a ve Zlínském kraji nebyl v období 2000–2008 zachycen ani jeden HIV pozitivní TBC nemocný.

Podle lokalizace TBC procesu zdaleka nejčastěji (ve 33 případech) byly postiženy plíce, ve 13 případech (včetně 11 případů diseminované TBC) spolu s dalšími orgány. V 1 případě se jednalo pouze o mimoplicní postižení (TBC periferních lymfatických uzlin). Rozdělení podle lokalizace TBC procesu znázorňuje graf 1. Podle bakteriologické ověřenosti 30 případů (88 %) bylo bakteriologicky ověřených (kultivačně pozitivních), z nich 10 bylo

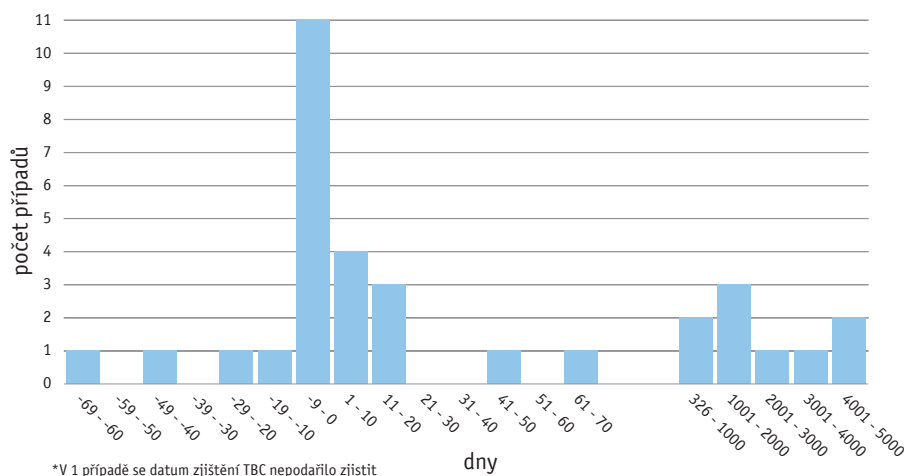
Tab. 5 Hlášená onemocnění TBC u HIV pozitivních podle kraje v době zjištění TBC za období 2000–2008

Kraj	Počet
HL. m. Praha	11
Středočeský kraj	5
Jihočeský kraj	0
Plzeňský kraj	2
Karlovarský kraj	2
Ústecký kraj	4
Liberecký kraj	3
Královéhradecký kraj	0
Pardubický kraj	0
Vysočina	0
Jihomoravský kraj	1
Olomoucký kraj	2
Zlínský kraj	0
Moravskoslezský kraj	3
Neznámo	1
Celkem	34

Graf 1 Počty případů TBC u HIV pozitivních podle lokalizace TBC procesu, ČR, 2000–2008, n = 34



Graf 2 Doba od prvního zjištění HIV pozitivitu do zjištění TBC, Česká republika, TBC u HIV pozitivních 2000–2008, $n = 33^*$



*V 1 případě se datum zjištění TBC nepodařilo zjistit

Tab. 6 Výsledky antituberkulotické léčby hlášených TBC nemocných HIV pozitivních v ČR, 2000–2008*

Výsledek léčby - kategorie	Všechny TBC		Jen kult. pozit. plicní TBC	
	počet	podíl v %	počet	podíl v %
Vyléčen	7	21	7	24
Léčení ukončeno	1	3	1	3
Zemřel na TBC	3	9	3	10
Zemřel z jiné příčiny	5	15	5	17
Zemřel z neznámé příčiny	0	0	0	0
Selhání léčby	0	0	0	0
Přerušení léčby	11	33	9	31
Přestěhován	2	6	2	7
Dosud léčen	3	9	2	7
Neznámo	1	3	0	0
Celkem	33	100	29	100

*Není zahrnut 1 případ kultivačně pozitivní plicní TBC, u kterého dosud neuplynula doba 12 měsíců, po které je možno AT léčbu hodnotit.

současné i mikroskopicky pozitivních ze sputa.

Rezistence alespoň k jednomu antituberkulotiku první řady byla zjištěna v 7 případech, z toho se 3x jednalo o multirezistenci (tj. rezistenci k dvěma nejúčinnějším antituberkulotikům – isoniazidu a rifampicinu).

Pokud jde o způsob zjištění TBC, převažoval pasivní způsob zjištění: ve 25 případech byla TBC zjištěna vyšetřením pro obtíže, v 1 případě náhodně. Aktivním způsobem byla TBC zjištěna 7x: 6x kontrolou osob rizikových skupin, 1x byl důvodem vyšetření kontakt s TBC. V 1 případě se způsob zjištění nepodařilo zjistit.

TBC byla v analyzovaném souboru (nepočítaje 1 případ recidivy TBC) nejčastějším důvodem vyšetření HIV (13x), 13x byly důvodem vyšetření jiné klinické diagnózy, ve zbylých 7 případech se jednalo o vyšetření v nápravných zařízeních, vyšetření u prostituuujících osob, vyšetření

na vlastní žádost, vyšetření kontaktů HIV pozitivních případů a jinou prevencí.

Nejčastějším způsobem přenosu HIV infekce byl sexuální přenos (v 16 případech), z toho 15x šlo o heterosexuální styk a pouze 1x o přenos homo- či bisexuální. U 6 nemocných bylo předpokládáným přenosem HIV injekční užívání drog. V 11 případech způsob přenosu nebyl zjištěn.

Zjištění TBC předcházelo (nebo proběhlo ve stejný den) zjištění HIV pozitivitu v 15 případech (zpravidla jen o několik dní, nejvíce o 65 dní), v 18 případech byla nejprve zjištěna HIV pozitivita a až poté TBC (z toho v 9 případech činil odstup zjištění obou diagnóz jen několik dní, nejvíce 65 dní, v 9 případech to bylo v rozmezí 326 dní až téměř 13 let). V 1 případě se datum zjištění TBC nepodařilo zjistit. Časové vztahy mezi prvním záchytem HIV pozitivitu a zjištěním TBC znázorňuje graf 2. TBC jako indikativní onemocnění AIDS byla označena v 28 případech (tj. v 85 % případů nových

onemocnění TBC u HIV pozitivních).

Prokazatelně očkování proti TBC byli 2 nemocní. 2 nemocní proti TBC očkování nebyli a u 29 osob toto není známo.

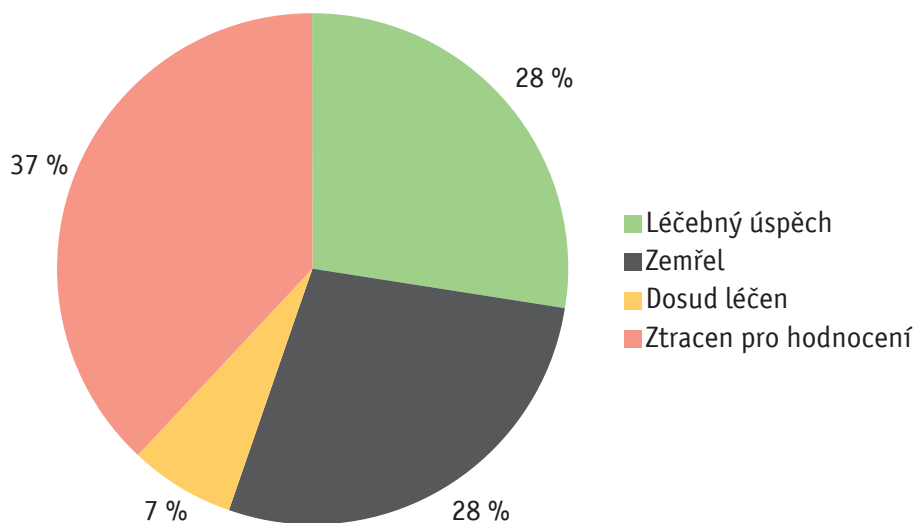
AT léčba byla zahájena v 31 případech za hospitalizace, v 1 případě způsob zahájení AT léčby není znám. Ve 2 případech AT léčba nebyla zahájena.

Vyléčeno bylo 7 případů (21 %), léčení bylo ukončeno v 1 případě (3 %), před nebo během léčby zemřelo 8 případů (24 %), z toho 3 na TBC, dosud léčeny byly 3 případy (9 %), přestěhovány byly 2 případy (6 %), AT léčba byla přerušena („defaulted“) v 11 případech (33 %) a údaje nebyly k dispozici (kategorie neznámo) v 1 případě (3 %). Selhání léčby se nevyskytlo. V 1 případě hlášeném v závěru roku 2008 dosud neuplynula doba, po které se výsledky AT léčby hodnotí, tj. 12 měsíců. Léčebného úspěchu (kategorie vyléčen a léčení ukončeno) tedy bylo dosaženo pouze v 8 případech (24 %), 14 případů (42 %) bylo pro hodnocení ztraceno (kategorie přestěhován, léčba přerušena a neznámo)! V případě hodnocení AT léčby pouze u kultivačně pozitivní plicní TBC byl léčebný úspěch dosažen v 28 % případů. Výsledky AT léčby uvádí tab. 6 a graf 3.

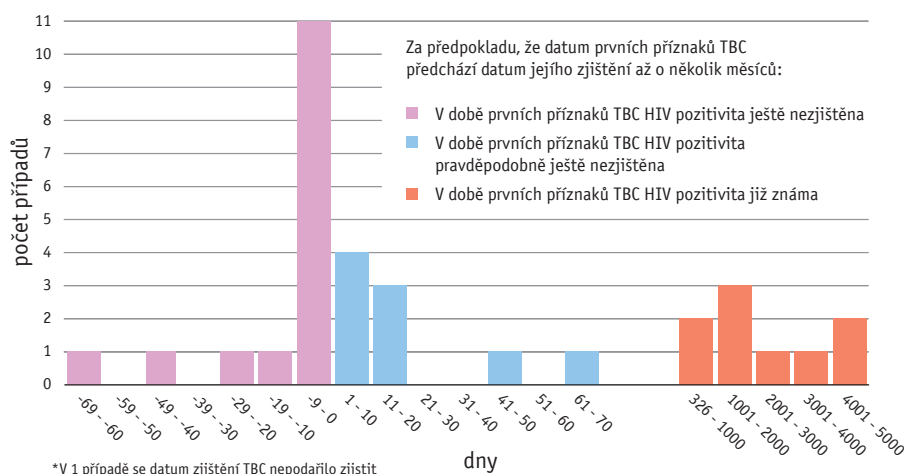
Diskuze

Autoři sdělení identifikovali několik oblastí, které si zaslouží alespoň stručný komentář. První z nich je trend výskytu TBC u HIV pozitivních. Za 15 let, v období 1985 až 1999, bylo v RHIV zjištěno celkem 8 případů TBC, v následujících 9 letech jich bylo 34. I kdyby před rokem 2000 nebyly nahlášený všechny TBC (údaj nelze ověřit v RTBC), zdá se, že se vzrůstajícími počty HIV pozitivních u nás pozvolna stoupá (v absolutních číslech) i výskyt TBC u těchto osob. Tento nárůst je zpomalován příznivým, sestupným trendem výskytu TBC u nás, který je však omezen pouze na domácí populaci. Roční počty případů TBC u cizinců stagnují či mírně vzrůstají. Od 1. 6. 2009 je vyžadována od státních příslušníků Keni, Konga, Moldavska, Mongolska, Nigérie, Pákistánu, Turkmenistánu, Tádžikistánu, Uzbekistánu, Ukrajiny a Vietnamu u žádosti o udělení víza k pobytu nad 90 dnů a u žádosti o povolení k dlouhodobému pobytu lékařská zpráva, která stanoví, že cizinec netrpí TBC, syfilis a HIV infekcí (9). Zavedené opatření má své zastánce i odpůrce. Výrazné snížení výskytu těchto

Graf 3 Výsledky antituberkulotické léčby hlášených plicních kultivačně pozitivních případů TBC nemocných HIV pozitivních v ČR, 2000–2008, n = 29



Graf 4 Doba od prvního zjištění HIV pozitivita do zjištění TBC a předpokládaný vztah doby objevení se prvními příznaky TBC k době zjištění HIV pozitivita, Česká republika, TBC u HIV pozitivních 2000–2008, n = 33*



nákaz u nás však v této souvislosti asi očekávat nelze. Je známo, že značná část TBC nemocných cizinců se nakazí ve své domovině, klinicky jsou v pořádku, vstupní vyšetření je negativní a nemoc u nich propukne i s několikaletým odstupem od příchodu do nové země (10). Z dat RTBC lze zjistit, že např. v roce 2006 byla AT léčba zahájena, resp. TBC zjištěna do 1 roku od příchodu do České republiky jen u 35 % do RTBC nahlášených nových onemocnění TBC u cizinců (přesněji osob narozených mimo Českou republiku), do 2 let to bylo u 49 %. Hlubší rozbor všech pro a proti zavedeného opatření však již přesahuje rámec tohoto sdělení.

Je možno pouze spekulovat, kolik případů TBC u HIV pozitivních by bylo zjištěno, pokud by se podíl TBC nemocných vyšetřených na HIV zvýšil. Současný stav, kdy je na HIV vyšetřen jen asi každý pátý

TBC nemocný, je neuspokojivý. Dokonce ani ve věkové skupině 15–59 let, ve které nalezneme naprostou většinu HIV pozitivních, není dle RTBC podíl na HIV vyšetřených o mnoho vyšší. U občanů České republiky v tomto věku je to přibližně každý čtvrtý, u cizinců přibližně každý třetí. Nízký podíl TBC nemocných vyšetřených na HIV lze částečně vysvětlit skutečností, že lékaři jsou při indikování tohoto vyšetření vázání díkci odstavce 2 § 71 zákona č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů, která umožňuje provést vyšetření na virus lidského imunodeficitu bez souhlasu fyzické osoby jen v několika málo situacích (u těhotných, u osob majících poruchu vědomí a vyšetření na HIV je u nich významné z hlediska diferenciální diagnostiky, u osob, kterým bylo sděleno obvinění z trestného činu ohrožování pohlavní nemocí nebo

z trestného činu, při kterém mohlo dojít k přenosu HIV na jiné fyzické osoby, a u osob, které jsou nuceně léčeny pro pohlavní nemoc).

Uvážíme-li, že osoby narozené v zahraničí se ve sledovaném období let 2000–2008 podílely na notifikaci TBC v průměru jen z 14 % a HIV pozitivní cizinci (včetně rezidentů) představovali 35 % všech hlášených HIV pozitivních v období 1985–2008 (nejsou zahrnuty osoby, které prokazatelně zemřely před rokem 2000), je zjištěn přibližně ¾ podíl cizinců (mezi nimiž jsou nejčastěji Ukrajinci a Vietnamci) na TBC u HIV pozitivních u nás poměrně vysoký. Na tom nic nemění ani skutečnost, že jsou u nás TBC nemocní cizinci relativně o něco častěji testováni na HIV ve srovnání s našimi TBC nemocnými. Na druhou stranu je potěšitelný dosud nízký hlášený výskyt TBC u HIV pozitivních narozených v České republice, v posledních 9 letech bylo průměrně ročně hlášeno pouze 1 takové onemocnění (rozmezí 0–3). Je to odraz skutečnosti, zmíněné již v úvodu sdělení, že prevalence HIV infekce u TBC nemocných občanů České republiky je ve srovnání s prevalencí HIV infekce u TBC nemocných Ukrajinců a Vietnamců řádově nižší. S tím souvisí i odlišná věková struktura našich TBC nemocných a TBC nemocných cizinců. Věkový medián v České republice narozených TBC nemocných byl v roce 2007 ve věkové skupině 55–64 let, u osob narozených v zahraničí ve věkové skupině 35–44 let (11).

Zajímavá je otázka časového vztahu mezi datem zachytu HIV pozitivita a datem prvních příznaků TBC. I když většina TBC nemocných nějaké obtíže udává (12), datum prvních příznaků TBC se v RTBC nesleduje, neboť jde o ukazatel velice nespolehlivý. Sledovat lze datum zjištění TBC jako datum 1. pozitivního odběru nebo datum zahájení AT léčby, příp. datum úmrtí podle toho, které nastalo první. A lze předpokládat, že objevení prvních příznaků TBC zpravidla předcházelo jejímu zjištění o několik týdnů, spíše měsíců, zřídka i let. Ve zkoumaném souboru je tak pravděpodobné, že až u 73 % pacientů v době objevení prvních příznaků TBC nebyla jejich HIV pozitivita u nás dosud zjištěna (viz graf 4). Zvýšením podílu na HIV testovaných TBC nemocných by se toto procento pravděpodobně ještě zvýšilo. Z grafu 4 je rovněž vidět, že u největší části sledovaných případů byly diagnózy HIV a TBC stanoveny v rozmezí ± 20 dní, což

prakticky odpovídá souběžnému stanovení obou diagnóz. Skupina 9 pacientů, u nichž byla TBC diagnostikována až s odstupem jednoho či více let po zjištění HIV pozitivitu, ilustruje fakt, že HIV infikované osoby jsou ve zvýšeném riziku rozvoje TBC.

Krátkou zmínku si zaslouží zjištěný relativně vysoký podíl diseminovaných forem TBC (32 %). Je obecně známo, že diseminované a vůbec mimoplicní lokalizace TBC jsou u HIV pozitivních častější ve srovnání s HIV negativními. Riziko mimoplicního postižení a mykobakteriemie se zvyšuje s postupující imunosupresí (13).

Možnosti prevence TBC dospělých očkovaním jsou velmi omezené bez ohledu na HIV status nemocného, navíc proti TBC nelze očkovat HIV pozitivní (14, 15). Zřejmě i proto je údaji o prodělaném očkování proti TBC u dospělých TBC nemocných věnováno lékaři jen málo pozornosti. Důsledkem toho je, že je v RTBC často pouze uvedeno, že není známo, zda byl dospělý TBC nemocný proti TBC očkován.

Poslední (nikoliv však významem) diskutovanou oblastí je problém špatných výsledků AT léčby HIV pozitivních. Je alarmujícím zjištěním, že jen u 28 % případů kultivačně pozitivní plicní TBC u HIV pozitivních bylo dosaženo léčebného úspěchu. Lze to vysvětlit (nikoliv však omluvit) skutečností, že značnou část nemocných představují cizinci, u kterých obecně (tj. i u HIV negativních a nevyšetřených) jsou výsledky AT léčby horší než u občanů České republiky (např. u kultivačně pozitivních plicních TBC hlášených do RTBC v roce 2007 bylo léčebného úspěchu dosaženo u 75 % osob narozených v České republice oproti 57 % u osob narozených v zahraničí). Příčinou je nejčastěji přerušení léčby pro nespolupráci nemocného, útek nebo vyhoštění nemocného. Jde často o nepojištěné cizince pobývající v České republice nelegálně. Důsledkem nedokončené nebo neadekvátní AT léčby je riziko recidivy TBC a vznik rezistence. A léčba rezistentní TBC je obtížnější a mnohem nákladnější.

Až dosud byly v souladu s cílem práce uváděny a diskutovány charakteristiky TBC případů zjištěných u HIV pozitivních. Chceme-li tyto charakteristiky porovnávat s charakteristikami TBC případů zjištěných

u HIV negativních, lze vycházet z následující úvahy: budeme-li předpokládat, že naprostá většina TBC případů HIV nevyšetřených je HIV negativní, lze vzhledem k velmi nízké prevalenci HIV mezi TBC případy v České republice očekávat, že většina základních charakteristik HIV negativních TBC případů je téměř totožná s charakteristikami TBC případů bez určení HIV statusu, jak jsou popsány v publikacích ÚZIS ČR (2).

Závěr

Autoři ve svém sdělení analyzovali výskyt TBC u HIV pozitivních v České republice v období let 2000–2008. Individuálními daty o TBC před rokem 2000 (od roku 1993) v elektronické podobě disponuje ÚZIS ČR. Je škoda, že tato data dosud nebyla doplněna do RTBC. Autoři věří, že se tak stane v dohledné době. Do té doby lze, pokud jde o období před rokem 2000, pracovat pouze s již publikovanými agregovanými daty.

Dvě otázky týkající se problematiky koinfekce HIV/AIDS a TBC u nás považují autoři za nejpalčivější.

První z nich je nízký podíl TBC nemocných vyšetřených na HIV. Je třeba toto vyšetření více propagovat zejména u TBC nemocných cizinců (osob narozených v zahraničí), vždyť každý přibližně 17. vyšetřený je v této skupině HIV pozitivní! Současně již možná nastal čas vážně se zamyslet, zda legislativně neuvolnit podmínky pro vyšetřování HIV v tom smyslu, že by k vyšetření již nebyl nezbytný souhlas pacienta.

Druhou otázkou je problém špatných výsledků léčby TBC nemocných cizinců (nejen HIV pozitivních). Včasná diagnostika a adekvátní terapie jsou nejdůležitějšími nástroji v boji s TBC. Proto řádné doléčení TBC nemocných by mělo být absolutní prioritou a otázky, kdo léčbu uhradí, zda je cizinec pojištěn či není, zda tu pobývá legálně nebo ilegálně, by měly být až druhořadé. Najít však takové právní a ekonomické řešení, které bude spravedlivé pro všechny a přitom obtížně zneužitelné, bude velmi obtížné.

Literatura

1. WHO. Global tuberculosis control: epidemiology,

strategy, financing. WHO report 2009. WHO/HTM/TB/2009.411.

2. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky. Tuberkulóza a respirační nemoci 2007. Zdravotnická statistika. ÚZIS ČR. 2008.

3. Malý M, Vandasová J. Výskyt a šíření HIV/AIDS v ČR v roce 2007. Zprávy epidemiologie a mikrobiologie. 2008;17(1-2):31-8.

4. Brůčková M, Malý M, Vandasová J, Marešová M. HIV/AIDS incidence and transmission in the Czech Republic in 2006. Eurosurveillance Weekly 2007 [online]. vol. 12, iss. 14. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3170>

5. Trnka L. Tuberkulóza v 21. století a problém bezdomovectví v České republice. In Šupková et al. Zdravotní péče o bezdomovce v ČR. Praha: Grada; 2007. p. 44-50.

6. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky. Registr tuberkulózy: Pokyny pro vyplňování a sběr vstupních dat. Metodika NZIS 58. ÚZIS ČR. 1999.

7. Veen J, Raviligne M, Rieder HL, et al. Standardised tuberculosis treatment outcome in Europe. Eur Respir J. 1998;12:505-10.

8. Falzon D, Scholten J, Infuso A. Tuberculosis outcome monitoring – Is it time to update European recommendations? Euro Surveill. 2006;11(3):20-5.

9. Ministerstvo zahraničních věcí ČR. Available from: http://www.mzv.cz/jnp/cz/informace_pro_cizince/aktuality/pozadovani_lekarske_zpravy_od_zadatele_o.html, cit. 24.7.2009

10. Tuberculosis screening programmes in new entrants to countries across Europe. Euro Surveill. 2004;8(32):pii=2520. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=2520>

11. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe: Tuberculosis surveillance in Europe 2007. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control. 2009.

12. Homolka J, Votava V. Tuberkulóza. Praha: Karolinum, 2003. p. 80.

13. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary Tuberculosis: An Overview. Am Fam Physician. 2005;72:1761-8.

14. Fine PE, Carneiro I, Milstien J, et al. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes. A discussion document. Geneva: WHO. Department of Vaccines and Biologicals. 1999;(WHO/VB/99.23).

15. World Health Organization. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. Wkly Epidemiol Rec 2007;82(21):193. Available from: www.who.int/wer/2007/wer8221.pdf

MUDr. Jiří Wallenfels

Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou
FN Na Bulovce

Budínova 2

180 81 Praha 8

Tel.: 266 082 052

Fax: 283 840 513

e-mail: jiiri.wallenfels@fnb.cz

Trendy v aplikaci očkovacích látek

Developments of vaccine applications

Doc. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.,¹ MUDr. Jan Smetana, Ph.D.,¹ RNDr. Vanda Boštíková,¹ MUDr. Beata Čečetková²

¹ Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové

² Oddělení nemocniční hygieny a epidemiologie, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Souhrn:

S přibývajícím počtem očkování a rozšiřujícími se indikačními možnostmi vakcinace se zároveň hledají nové možnosti aplikace očkovacích látek. Vývojem prochází vakcinace bez použití klasických jehel a stříkaček. Hodnocené jsou tři základní cesty nových aplikací – inhalačně respirační aplikace, kožní aplikace a aplikace pomocí injektorů. Inhalační aplikace umožňuje plně využít potenciál lokální slizniční imunity, která je schopna zabránit již samotnému vstupu patogenu do organismu a snižuje možnost dalšího šíření na vnímavé jedince v kontaktu. Velký význam může mít tato aplikace u onemocnění, kde se obtížně dosahuje celkové imunity (tuberkulóza, HIV). Neméně významnou se může do budoucna stát i metoda kožní aplikace vakcín ať už v podobě transdermálního nebo intradermálního podání (ID). Při aplikaci vakcíny do kůže je vakcinální antigen nejbližší antigen prezentujícím buňkám, jejichž počet je nejvyšší právě v kůži. Imunogenita takovýchto vakcín je dostatečně vysoká i při menších objemech vakcíny. K dispozici máme již ID vakcínu proti chřipce. Další možnosti kožních aplikací využívají narušení povrchové vrstvy kůže pomocí abrazí, mikrojehliček, laseru, ultrazvuku. Začíná se využívat nanotechnologií k přípravě antigenních nosičů zlepšujících průnik a stimulaci buněk imunitního systému. Aplikace vakcín pomocí tryskových injektorů umožňují podání bez použití jehel. Výhodou injektorů je rychlost použití při masových vakcinacích během pandemií nebo bioteroristických útoků. Nová generace injektorů používá jednorázové náplně a trysky, které zabraňují riziku kontaminace a přenosu infekcí na vakcinované osoby. I klasické metody intramuskulární (IM) nebo subkutánní (SC) aplikace vyžadují zvolení správného místa a vhodné jehly pro podání. Méně bolestivé nové aplikační metody by do budoucna mohly snížit strach z očkování a zvýšit proočkovanosť populace.

Klíčová slova: injektor, inhalační aplikace, intradermální, slizniční imunita

Summary:

Due to the increasing number of various vaccines available for human use, new ways for vaccine delivery are being developed with the focus on those that allow for the delivery without the use of classical needles and syringes. Currently, the development and evaluation are focused on three main areas of vaccine delivery – inhalatory, topical dermal application and the use of injectors. Inhalational delivery of vaccines takes full advantage of inducing local mucosal immunity which subsequently prevents the infection at the port of entry of the pathogen through mucosa and leads to a decrease of the spread of pathogens on an individual basis. Typically, this would be a major advantage for example for patients with TB or HIV. Another method of vaccine delivery - transdermal or intradermal (ID) application - is gaining importance for several reasons. Vaccination onto or into the skin allows the antigen to be delivered to the organ containing the largest number of presenting cells and into a close contact with them. Subsequently, this delivery method increases the immunogenicity and allows for using lower amounts of the immunogenic agent. The influenza vaccine, which is already available for the intra-dermal use, may serve as an example thereof. Different ways of dermal delivery, such as abrasions, microneedles, laser or ultrasound, are available. The third novel technology - jet injectors - helps to apply vaccines without using needles, which would be of a big advantage in massive vaccination efforts, such as those during pandemics or bioterrorist attacks. A new generation of disposable jet injectors is being developed to prevent potential contamination issues. Nevertheless, even classical intramuscular (IM) or subcutaneous applications need to be administered at the proper site and by a correct needle. Taken together, all these new or improved methods of delivery lead to less painful applications with subsequent lower concerns about vaccination and, subsequently, higher numbers of vaccinated people.

Key words: injector, inhalatory application, intradermal, mucosal immunity

Vakcinologie 2009;3:140-7.

Úvod

Vakcíny jsou jedním z největších úspěchů medicíny a patří k neekonomičtější a nejspolehlivější prevenci, kterou máme v současnosti k dispozici. Vzhledem k dostupnosti nových vakcín a jejich kombinací máme možnost poskytovat širší spektrum imunizace, a to nejen pro nejmenší děti, ale i pro dospívající a dospělé. Postupně přibývá počet očkování. V posledních letech se rozrostl zejména počet doporučovaných očkování, která jsou nad rámec očkovacího kalendáře dětí a dospělých. V doporučeném očkování pro děti se postupně objevilo očkování proti meningokokům, rotavirovým nákazám, pneumokokům, varicele, chřipce, virové hepatitidě A, papilomavirům a klíšťové encefalitidě. Začíná se zavádět termín dospělý očkovací kalendář a je doporučováno stále více očkování u dospělých než jen pravidelné přeočkování proti tetanu. Mezi takové patří očkování proti virové hepatitidě A i B, chřipce, pneumokokům, klíšťové encefalitidě, lidským papilomavirům, varicele, herpes zoster, přeočkování proti pertusi. S narůstajícím počtem očkování narůstá také počet lékařských odborností, které se vakcinací zabývají. K lékařům, kteří nejvíce očkují, patří tradičně lékaři pro děti a dorost, epidemiologové a infektologové. Nově přibývá stále více lékařů pro dospělé, kteří jsou svými pacienty žádáni o doporučení vhodné vakcinace. S první protinádorovou vakcínou zahájili očkovací praxi také gynekologové a onkologové. Pokračuje vývoj nových vakcín pro prevenci, ale i terapeutických vakcín, které budou úspěšné u osob již infikovaných nebo jinak nemocných. V různých stadiích vývoje a klinických hodnocení jsou vakcíny zejména proti virovým původcům, jako je vakcína proti adenovirům, cytomegaloviru, dengue, Ebole, hepatitidě C a E, RS virům, HIV, herpes zoster viru, herpes simplex viru, pandemické chřipce, viru Epstein-Barrové. Vyvíjí se vakcíny i proti bakteriálním původcům a parazitům – proti lymeské borrelióze, leishmaniózá, ankylostomóze, amebóze, vakcíny proti průjmovým onemocněním (ETEC, shigelózy, kamylobakterií) a také vakcíny proti neinfekčním nemocem (Alzheimerova choroba, ateroskleróza, roztroušená skleróza). Zcela nové indikační využití aktivní imunizace otevírá výzkum terapeutických vakcín (k léčbě melanomu,

kolorektálního karcinomu, nemalobuněčného karcinomu plic).

S rozvojem vakcinace se současně hledají nové možnosti aplikace vakcín. Důvodem je snaha udržet vysokou compliance vakcinace při stoupajícím počtu očkování, co nejmenší bolestivost a co nejvyšší imunogenitu vakcín. Správně provedená aplikace vakcíny a výběr vhodného místa pro aplikaci a cesty podání je nutnou součástí dostatečné imunogenity vakcinace, minimální bolestivosti a redukce výskytu postvakcinačních nežádoucích účinků. Stále nejčastější cestou je intramuskulární (IM) aplikace, následovaná subkutánní (SC) aplikací nebo méně využívaným intradermálním (ID) podáním do kůže. Očkovací látky se většinou aplikují do oblasti stehenního svalu (dětí do 1 roku věku) nebo deltového svalu, zpravidla do nedominantní strany, tedy u praváků vlevo a naopak. Očkovací látky mohou být podány také aplikací na sliznici. Ze slizniční vakcinace je dosud nejvíce rozšířena perorální (PO) aplikace – očkování proti rotavirovým průjmům, choleře, poliomyelitidě. Nově se objevuje další způsob slizniční vakcinace, respirační aplikace aerosolu na nosní sliznici. Tyto respirační očkovací látky však nejsou ještě ve všech zemích registrovány. Přesto se hledá stále méně a méně bolestivější způsob podání, tak aby očkování téměř podání necítil. Perspektivní jsou nebolestivé mikro Jehličky nebo využití nanotechnologií ve výrobě aplikačních systémů.

Historicky nejstarší známou metodou vakcinace byla intranazální aplikace – vdechnutí stroupků obsahujících virus varioly od nemocných pacientů, který byl popsán již v prvním tisíciletí před Kristem v Číně (1). Podobný způsob variolizace, ale kožní cestou – skarifikací ostrým nástrojem – byl pravděpodobně prováděn ve stejnou dobu v Indii. Popsán byl až v 16. století (2). Nicméně první vědecky zdokumentovaný způsob aplikace vakcín provedl v 18. století Edward Jener – známá aplikace materiálu z lézí kravských neštovic do skarifikované kůže. Po prvním používání jehel a stříkaček v polovině 19. století byla zahájena éra nejčastější aplikace vakcín – intramuskulární a subkutánní aplikace. Narůstající počet očkování v populaci, rizik poranění zdravotnických pracovníků o jehlu, strach z jehel, negativní vnímání aplikace jehel pacientem a nákladná bezpečná likvidace použitého materiálu vedla

k hledání nových metod aplikace vakcín (3, 4, 5). Vývoj těchto metod byl urychlen na počátku 21. století kvůli nutnosti přípravy na možný vznik nových pandemií, nových infekčních onemocnění, potřebě eradikace dalších infekcí nebo hrozbě bioteroristických útoků. V kontextu těchto nových událostí stoupá význam masových vakcinačních kampaní, kde je použití klasických metod aplikace méně efektivní (6). Proto se kromě intramuskulární nebo subkutánní aplikace objevují nové trendy v aplikaci vakcín. Tyto trendy se ubírají k vývoji aplikačních metod bez použití jehel a stříkaček (7, 8, 9, 10, 11). Jde o tři základní oblasti nových aplikací: **inhalační respirační aplikace, kožní aplikace a aplikace pomocí injektorů.**



Inhalační aplikace vakcín (IH)

Již od počátků vakcinace byl respirační trakt považován za velmi slibnou cestu pro aplikaci vakcín. Ale teprve v roce 2000, po zaregistrování intranazální, živé atenuované vakcíny proti chřipce (Flumist) v USA, bylo zahájeno větší praktické využití tohoto způsobu podání v rutinní vakcinaci. Bohužel tato vakcína není dosud v Evropě registrována. Největší výhodou inhalační vakcinace je její bezbolestnost a silnější slizniční imunita než po parenterální vakcinaci. Po aplikaci respirační cestou dochází k indukci specifické slizniční imunity, její humorální i buněčné složky. Slizniční imunita je pak schopna zabránit průniku patogenů v místech jejich nejčastějšího vstupu. Většina lidských patogenů vstupuje do organismu cestou slizničních povrchů v respiračním, zažívacím nebo urogenitálním traktu. Výhodou inhalační vakcinace je právě prevence samotného vstupu patogenu pomocí sekrečních protilátek IgA. U většině parenterálních vakcín je hlavním účinkem neutralizace patogenu pomocí celkové imunitní reakce (protilátky IgG) teprve až po jeho průniku. Silná slizniční postvakcinační imunita může posílit výhody vakcinace u řady infekčních onemocnění. Slizniční imunita může zabránit nejenom onemocnění očkování, ale i přenosu patogenu na další vnímavé jedince. Specifická slizniční imunita je zvláště důležitá u onemocnění, kde se obtížně dosahuje účinné celkové imunity, jako například u tuberkulózy nebo HIV infekce.

Při inhalační vakcinaci se vakcinální

antigeny dostávají na sliznici dýchacích cest (nosu nebo dutiny ústní) v podobě vdechnutých aerosolových částic s následným usazením na povrchu sliznice. Při vdechování nosem dochází k zachycení částic s vakcínálními antigeny řasinkami sliznice nosu. Pouze 25 % rychle proudících velkých částic (v průměru 43 μm) v nosním spreji překročí tuto bariéru a dostane se do oblasti nosohltanu, kde následně dojde k jejich spolknutí (12). I pomocí přítomného hlenu jsou antigeny zachyceny a deponovány na nosní sliznici a spouští zde imunitní reakci. Do reakce jsou zapojeny zejména specializované epitelální M buňky pro přenos antigenů (microfold cells), které pohltí antigen endocytózou a prezentují jej lymfocytům a dendritickým buňkám v lymfatické tkáni faryngu – Waldeyerova kruhu. Epitel těchto tkání je velice bohatý na M buňky (13). Vyšší depozice antigenu v zadním nosním traktu a nazofaryngu, blíže Waldeyerovu kruhu může zvýšit imunitní odpověď na inhalační vakcinaci. Aby k tomu došlo, je potřeba použít menší aerosolové částice (velikost 5–20 μm) a zefektivnit vlastní vdechnutí vakcíny (14). Pouze antigeny v podobě velmi malých a lehkých částic (< 3 μm) se mohou dostat do dolních dýchacích cest a deponovat se v plicních alveolech, kde jsou rychle vstřebány do krevního oběhu. Ohromující je velikost celkové plochy alveolů, kde se mohou antigeny deponovat. U dospělého člověka je to 100 m^2 v porovnání s plochou 150 cm^2 nosní sliznice (15). Dolní cesty dýchací nemají sice typickou lymfatickou tkáň, ale zato mají velké množství intraepitelálních dendritických buněk a makrofágů, které mohou zpracovat vakcínální antigen. Antigen prezentující buňky (dendritické bb., makrofágy) stimulují B buňky v regionálních lymfatických uzlinách respiračního traktu, které pak proliferují v plazmatické buňky. Tyto plazmatické bb se vrací zpět do epitelu dýchacích cest, kde produkují specifické slizniční protilátky IgA. Také paměťové T buňky hrají významnou roli v slizniční imunitní protekci.

Antigen v inhalačních vakcínách bývá navázan na nosič nebo nějaký vektor. Tím je zabezpečeno, aby dostatečné množství antigenu proniklo slizniční bariérou a dostalo se k příslušným buňkám imunitního systému. Jako vektor jsou používány jiné atenuované viry či bakterie, než jsou vakcínální, virosomy, viru podobné částice (VLP), liposomy, lipopeptidy, různé

mikročástice a nanočástice. Z virů se pro účely vektoru využívá např. adenovirus, virus vakcinie, z bakterií jsou to např. různé potravinové bakterie.

Pro distribuci vakcíny do dýchacích cest se vyvíjí řada různých zařízení. Inhalační vakcíny mohou být v podobě suchého prášku nebo tekutiny, z kterých se vytváří aerosol. Některé inhalační prototypy pracují např. na principu proudu stlačeného vzduchu ve stříkačce, který svojí silou protrhne kapsli s práškem a ten je vzduchem zanášen na sliznici dýchacích cest. Jako efektivní se prokázal v případě nazální aplikace vakcíny proti chřipce u krys nebo vakcíny proti antraxu u králíků. Další zařízení pracují na principu elektrických tryskových (jet) nebulizérů, které vytváří vakcínální aerosol a ten je inhalován pomocí nosního/ústního nástavce nebo spojené masky. Tento systém byl použit k aplikaci živé atenuované vakcíny proti spalničkám v řadě klinických studií v Mexiku a Jižní Africe a také v masové vakcinační kampani, kde více jak 3 miliony mexických dětí bylo očkováno proti spalničkám (17, 18). Vakcinační aerosol s částicemi o velikosti 4,3 μm v 0,15 m jedné dávky byl inhalován pomocí obličejové masky po dobu 30 s (19). Stříkačky (Eppendorf) byly použity k inhalaci prášku u vakcíny proti *Neisseria meningitidis* u lidských dobrovolníků, kteří dosáhli srovnatelných hladin protilátek jako očkování klasickou parenterální cestou (20). Jiná zařízení využívají aplikaci nazálního spreje pouze při současném výdechu ústy. Tím je zabezpečeno maximální působení vakcíny na sliznici nosu a minimální průnik do plic. Takto byla aplikována kandidátní inaktivovaná vakcína proti chřipce OptiMist, kterou si aplikoval každý očkováný sám. Po vakcinaci bylo dosaženo signifikantního nárůstu sekrečních protilátek IgA na nosní sliznici. V laboratorním hodnocení bylo zkoumáno inhalační podání živé atenuované vakcíny proti spalničkám pomocí nebulizéru a masky. Vakcínální aerosol s částicemi o velikosti od 5–25 μm byl dostatečně bezpečný a imunogenní u hodnocených opic (21). Zatím jediná registrovaná inhalační vakcína je živá atenuovaná vakcína proti chřipce Flumist od firmy Medimmune (22). Jedná se o tekutinu o objemu 0,2 ml ve stříkačce, která se po vyvinutí co nejprudšího tlaku na píst promění v aerosol a aplikuje se do obou nosních dírek. Součástí stříkačky je zarážka, která umožní nejprve aplikovat

polovinu vakcíny (0,1 ml) do jedné nosní dírky a poté zbývající polovinu do druhé nosní dírky. Během aplikace není nutná aktivní inhalace nádechem. Hlavní výhodou zařízení (výrobce Becton, Dickinson and Company) je jednoduchost použití, nízká cena a praktická nemožnost zvonunaplnění a opakovaného použití zařízení s rizikem kontaminace. Velké částice vzniklého aerosolu (70 μm) této vakcíny nepronikají do dolních dýchacích cest, a tím se redukuje výskyt možných plicních nežádoucích účinků.

Inhalační vakcinace má ale také své limity, z nichž řada není dosud zcela vyřešena. Není zcela jasně stanovena optimální cílová tkáň pro většinu možných inhalačních vakcín, která může být pro různé vakcíny rozdílná. Významnou kandidátní tkání je faryng se svými tonsilami, hrajícími klíčovou úlohu v ochraně před infekcí organismu. Jiné vakcíny budou pravděpodobně určeny zase pro aplikaci do dolních cest dýchacích, do plicních alveolů. Další limitací je obtížná interpretace výsledků hodnocení na zvířecích modelech vzhledem k rozdílnosti velikosti a anatomie cílových tkání a také nedostatek vnímavosti zvířat na řadu lidských infekcí. Ne nepodstatnou je limitace složitosti některých aplikačních zařízení a obtížnosti dodržení konzistentnosti inhalované dávky vakcíny. Velikost inhalované dávky je závislá na řadě faktorů, jako je odlišnost použitých inhalačních zařízení, rozdílnost techniky inhalace a dovednosti očkovatého, možné anatomické odchylky dýchacích cest apod. Inhalační vakcinace vyžaduje určitý zácvik očkovatého a přípravu. Proto jsou některé inhalační aplikace neúčinné u malých dětí. Nedořešena je řada otázek bezpečnosti inhalační vakcinace. Vakcínální antigen nebo adjuvans může ovlivnit činnost blízkých hlavových nervů (23). Inhalace prášku může spustit či vést k exacerbaci bronchospazmu nebo zánětlivé plicní reakci. Hodně inhalačních zařízení pro vakcinaci je určeno pro opakované použití u více pacientů. V těchto případech je možné riziko zkřížené kontaminace. Řešením je jednorázové zařízení, které bude zase dražší. Konečně ne zcela jasný je dosud korelát mezi slizniční postvakcinační imunitou a klinickou protektivitou. U parenterálních vakcín máme vhodný indikátor protekce, laboratorní metody určující celkovou imunitu stanovením titrů specifických protilátek.

Jiné slizniční aplikace vakcín

Na zvířecích modelech byly také hodnoceny další slizniční povrchy pro možnou aplikaci různých vakcinálních antigenů. Kromě dostupné orální aplikace se zkouší i konjunktivální, rektální nebo vaginální aplikace. Z orálních vakcín je již k humánnímu použití registrováno několik látek. Je to vakcína proti rotavirovým nálezům, poliomyelitidě, choleře a bránicové tyfu.

Alternativní metody kožní aplikace vakcín

V 80. letech se objevily první možnosti transdermální aplikace léčiv (skopolaminu, nitroglycerinu, estradiolu, fentanilu, nikotinu, testosteronu) na kůži pomocí náplastí. Látky při této aplikaci pronikají pasivně difuzí přes neporušenou kůži. Pasivní difuze je účinná pouze pro malé molekuly určitých fyzikálních vlastností. Pro aplikaci vakcín touto cestou se proto hledají novější metody, které by usnadnily průnik antigenů přes povrchovou vrstvu kůže (stratum corneum) do epidermis, kde jsou dostupné pro imunitní systém. Novější metody zahrnují způsob, jak narušit povrchové stratum corneum kůže s následnou aplikací antigenu. Kůže může být narušena pomocí broušení, škrábání kůže, piercingem, využitím vibrací, laseru, mikrojehliček nebo kombinací více metod. Princip této aplikační metody je přiložení okluzivní náplasti s vakcínou na předem porušené povrchové místo kůže po určitou dobu. Kůže může být porušena přiložením mikrojehliček o délce 0,2–0,5 mm. Jejich aplikace je zcela nebolestivá, protože svojí délkou nedosahují nervových zakončení v dermis. Další možností je porušení kůže pomocí laseru. Na předem připravenou plochu se následně aplikuje náplast s látkou po dobu několika hodin, než dojde k opětovné regeneraci kůže. Stratum corneum může být narušeno také ultrazvukovými vlnami nízkých frekvencí (< 100 KHz). Transdermální ultrazvuková imunizace myší tetanickým toxoidem prokázala 10× vyšší účinnost v porovnání se subkutánní aplikací. Další možností je tzv. epidermální prášková imunizace a částicemi zprostředkovaná epidermální aplikace, kdy za pomoci hnačícího plynu (helia) jsou nadzvukovou rychlostí vhnány částice v podobě prášku (vakcinální proteiny, polysacharidy, DNA částice) do epidermis – PowderJect system. Transdermálního

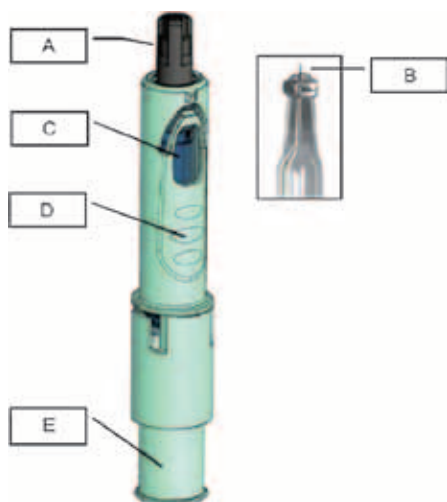
průniku vakcíny do dermis může být dosaženo i elektromagnetickou energií, radiací nebo teplem, kdy dochází k otvírání potních pórů. S využitím nanotechnologií se zkoumají nové adjuvantní částice s imunomodulačním efektem, které ve vazbě na vakcinální antigen mohou zvýšit imunogenitu vakcíny (24). Podobně se začíná využívat nanotechnologií k výrobě nosičů vakcinálních antigenů, které umožní lepší průnik do organismu a zvýší tak stimulaci buněk imunitního systému (25, 26). V současnosti je minimum dostupných výsledků preklinických a klinických studií hodnotících všechny tyto alternativní aplikační metody.

Intradermální aplikace vakcín (ID)

V souvislosti s očkováním bylo poprvé využito kůže (dermis) v roce 1908, kdy Mantoux zavedl intradermální aplikaci tuberkulinu jako diagnostickou metodu průkazu protilátek proti TBC, dnes nazývanou tuberkulinovou zkouškou (Mantoux test). První publikace o ID aplikaci vakcín se objevily v roce 1930. Kromě tuberkulinové zkoušky se intradermální cestou aplikovaly v minulosti zejména živé atenuované vakcíny proti žluté zimnici, variole, TBC a spalničkám, ale i inaktivované vakcíny proti vzteklině. V posledních 5 letech probíhá řada klinických hodnocení intradermálních aplikací, zejména u chřipkových vakcín. Kůže je jedno z nejvhodnějších míst pro aplikaci vakcinálních antigenů. Díky přítomnosti velkého množství dendritických buněk, makrofágů, lymfocytů a bohatému kapilárnímu a lymfatickému zásobení hraje kůže klíčovou úlohu v cirkulaci imunokompetentních buněk a je místem, kde může být vakcinální antigen nejlépe nabízen buňkám imunitního systému. Imunitní odpověď pak bývá silnější a k navození dostatečné protekce stačí menší množství antigenu, tedy i objemu vakcíny. Většímu rozšíření této účinné aplikační metody pro vakcinaci doposud bránila nedostatečná zkušenost a zdatnost očkujících zdravotnického personálu v intradermální aplikaci, která se často nepoužívá. Při běžné intradermální aplikaci léčivých přípravků se obvykle používá jehla 26 G 3/8, která je vedena paralelně s kožním povrchem a proniká do kůže s následnou pomalou aplikací léčiva za vzniku anemického pupence

vzhledu pomerančové kůry. Tato technika vyžaduje dostatek cviku a praktických zkušeností. Správnost provedené aplikace je ovlivněna řadou negativních faktorů, jako jsou snížená elasticita kůže, anatomické změny kůže dané vyšším věkem apod. Intradermální aplikace byla dosud většinou lékaři odmítána právě z těchto všech důvodů. Ani farmaceutický průmysl nepreferoval přípravu vakcín pro intradermální podání a klinické použití. Rozdílné zbytky vakcíny ve stříkačce po aplikaci a různé přístupy při odstraňování vzduchových bublin očkujících lékařů ovlivňovaly konzistentnost dávek (27). Proto se intradermální aplikace v ČR dosud rutinně používala pouze pro BCG vakcinaci. Na omezeném množství zdravotnických pracovníků byla v letech 1986 a 1987 hodnocena imunogenita ID aplikace vakcíny proti VHB (vakcína H-B-Vax, MSD) v objemech 0,1–0,2 ml/dávku. Dosažená séroprotektce byla 89,6–89,7 % 3–4 roky po očkování. ID aplikace umožnila se stejným množstvím vakcíny jako pro IM aplikaci proočkovat 6x více osob (28). Další světově častou intradermální aplikací je očkování proti vzteklině. Intradermální aplikace antirabických vakcín se používá nejvíce v rozvojovém světě, protože nižší objem vakcíny zlevňuje vakcinaci a umožní při stejných finančních nákladech očkovat větší množství osob.

Výhodou ID aplikace je snadná přístupnost kůže, vysoká hustota dendritických buněk v kůži, dobrá imunogenita takto aplikovaných vakcín u dětí, dospělých i starších osob, úspora očkovací látky, nižší bolestivost aplikace – možnost lokálního znecitlivění, není nutné provádění aspirace pro vyloučení možného intravenózního přístupu. Naopak **nevýhodou ID aplikace** může být technická obtížnost aplikace, riziko nesprávného – např. subkutánního podání vakcíny s následným selháním účinku vakcinace, neznámý vliv modulační účinnosti odpovědi ultrafialovým zářením nebo teplem (29). **Ideální ID aplikační systém** současnosti by měl splňovat podmínku jistoty aplikace antigenu přímo do dermis, snadnost použití bez nároků na velkou zručnost a zkušenost, nízké náklady, minimální riziko poranění o jehlu a nízkou bolestivost aplikace. Jedním z takovýchto nových aplikačních systémů je mikroinjekční vakcína proti chřipce přicházející na evropský trh.



Obr. 1 Schéma mikroinjekčního systému ID vakcíny

A: Kryt jehly

B: Mikrojehlička délky 1,5 mm

C: Okénko pro kontrolu obsahu vakcíny

D: Místo pro uchopení

E: Místo stlačení pístu

IDflu – nová intradermální chřipková vakcína

Imunologicky potvrzený význam dendritických buněk v kvalitě post-vakcinační odpovědi vedl k obnovení zájmu o kožní aplikace vakcín. Většímu rozšíření a oblíbě intradermální aplikace vakcín by měl přispět i nově vyvinutý systém intradermální mikroinjekce. Nová vakcína proti chřipce – IDflu (Sanofi Pasteur) byla zaregistrována Evropskou lékovou agenturou (EMA) 24. 2. 2009 a v ČR byla poprvé představena 19. 3. 2009. Intradermální mikroinjekční systém se skládá z předplněné stříkačky s obsahem pouze 0,1 ml vakcíny, což je 5x menší obsah než u intramuskulárních (IM) vakcín. K aplikaci je použita mikrojehlička o síle 0,31 mm (klasická jehla k IM aplikaci má rozměr 0,51 mm) a velmi krátké délky 1,5 mm (IM jehla je 10x delší – 16 mm) – viz obrázek 1. Mikrojehla je zabezpečena plastovým krytem, který se bezprostředně před aplikací odstraní. Po dezinfekci příslušné části kůže se aplikační systém pouze přiloží kolmo ke kůži. Vzhledem k 1,5 mm délce jehličky je zabezpečeno, že po přiložení ke kůži a zatlačení pronikne automaticky jehlička pouze do kůže. Následně je pomocí mechanického stlačení pístu injikována vakcína přímo do kůže. Před aplikací není nutné odstraňovat vzduch ani provádět aspiraci. Po aplikaci se dalším zatlačením na píst aktivuje ochranný kryt, který se přesune přes jehlu a zabrání případnému poranění či znovupoužití jehly.

Vakcína se skladuje při teplotách 2–8 °C v původním obalu a před aplikací se ohřívá na pokojovou teplotu. V opakovaných klinických hodnoceních u obou pohlaví, různých etnik, různého věku (18–70 let), u obézních osob se prokázala optimální aplikace vakcíny do dermis při použití jehličky o délce 1,5 mm, s vakcinací do kůže deltové oblasti (průměrná tloušťka kůže 2,02 mm), supraskapulární oblasti (průměr 2,54 mm), přední oblasti stehna (průměr 1,55 mm) a oblasti pasu (1,91 mm) (30). Jako neoptimálnější aplikační oblast u dětí i dospělých je horní část deltové oblasti. Použití mikroinjekčního systému zajistilo konzistentnost aplikované dávky při snadnosti použití i pro netréované jedince, kteří použili tento systém poprvé (31).

Vakcína IDflu je zaregistrována pro ID aplikaci pouze u dospělých osob ve věku od 18 let, pro podávání u dětí a mladistvých zatím nejsou dostatečné údaje o bezpečnosti a účinnosti, proto se nedoporučuje. Pro osoby 18–59 let je vzhledem k vyšší imunogenitě ID vakcíny určena verze s nižším obsahem antigenu, než jsou klasické vakcíny, 3 × 9 µg antigenu. Pro osoby 60 a více let pak se stejným množstvím antigenu jako u všech chřipkových vakcín, tedy 3 × 15 µg.

Možnost ID vakcinace byla hodnocena pro řadu jiných vakcín, například pro živou atenuovanou vakcínu proti žluté zimnici, pro živou vakcínu proti spalničkám, proti břišnímu tyfu a vzteklině. Jsou zkoumány ID aplikace vakcín proti virové hepatitidě B, které mají ale nedostatečné výsledky u dětí. ID aplikace je hodnocena také u neživých vakcín proti meningokokům skupiny A, difterii, tetanu, klíšťové encefalitidě a horečce Rift Valley.

Aplikace vakcín pomocí injektorů

Tryskové injektory (jet injectors) jsou zařízení, která umožňují aplikaci vakcíny bez použití jehel. Vakcína v podobě tekutiny je pod silným tlakem bez použití jehly vstříknuta do cílové tkáně. Vakcíny za použití injektorů lze aplikovat IM, SC i ID. První komerčně dostupný injektor se objevil v roce 1940 pro aplikaci inzulínu samotným pacientem. Většina těchto zařízení sloužila ve svých počátcích právě k aplikaci léčiv, inzulínů, hormonů. Větší uplatnění našly injektory až při potřebě hromadných vakcinačních velkého počtu osob v krátkém časovém úseku. V 50.

letech vyvinula americká armáda injektory k masové vakcinační kampani vojáků. Později byly injektory ve velkém používány v hromadném očkování proti variole, spalničkám, poliomyelitidě, meningitidě, chřipce, žluté zimnici a choleře. Pomocí injektoru bylo aplikováno 80 milionů dávek vakcíny proti prasečí chřipce v rámci masové vakcinační kampaně 1976–1977 v USA (32).

Při opakovaném použití injektoru se stejnou tryskou pro více pacientů hrozilo riziko možného přenosu některých infekčních onemocnění z jednoho očkovaného na druhého. Byl prokázán možný přenos hepatitidy B mezi laboratorními zvířaty, dokonce byla popsána epidemie několika případů přenosu hepatitidy B mezi pacienty v USA. Tyto případy vedly k přechodnému pozastavení využívání injektorů v americké armádě. V 90. letech byla proto vyvinuta nová generace bezpečnějších injektorů na principu jednorázových vyměnitelných kartridž (náplní). Každá náplň se sterilní tryskou je určena pro jednoho pacienta. Injektor Biojector 2000 je používán v USA ke každoroční aplikaci přibližně 1 milionu dávek vakcín v privátním i státním sektoru a v armádě. Ve vývoji se pokračuje s dalšími injektory od různých výrobců: PharmaJet, LectraJet, Vitavax apod.

K vytvoření potřebného tlaku (14–35 MPa) v injektoru slouží energie uvolněná většinou z kovové pružiny. Pružina je stlačována hydraulicky z nožní nebo elektrické pumpy (bateriové nebo z elektrické sítě), některé injektory využívají tlaku plynu, jako je CO₂ nebo N₂. Injektory mají tzv. komoru, kde je uložena vakcína v tekuté formě. Po stlačení je tenkou tryskou o průměru 0,05–0,36 mm vakcína vstříknuta do svalu nebo podkoží. Celá aplikace je velice rychlá a trvá maximálně 0,5 sekundy. Hloubka aplikace vakcíny je závislá na vytvořeném tlaku, průměru trysky, viskozity vakcíny, síly kůže a tukové vrstvy, úhlu vakcinace, velikosti dávky a řadě dalších faktorů. Pomocí injektorů je možná i ID aplikace, a proto byly injektory využívány k očkování proti variole a tuberkulóze.

Imunogenita takto aplikovaných vakcín je srovnatelná s klasickou aplikací. V některých případech je dokonce imunogenita aplikace pomocí injektorů vyšší. Výborných výsledků imunogenity bylo dosaženo u očkování proti antraxu, choleře, difterii-tetanu-pertusi, virové hepatitidě A, B, chřipce, moru, poliomyelitidě, tetanu

a břišnímu tyfu. Použití injektorů k aplikaci polysacharidové vakcíny proti břišnímu tyfu vedlo k 87% sérokonverzi v porovnání s 69% sérokonverzí po aplikaci klasickou jehlou (33). Probíhají studie hodnotící injektory pro očkování proti *Haemophilus influenzae* typu b, pneumokokům nebo meningokokům. Vyvíjí se také injektory pro aplikaci rekombinačních DNA vakcín.

Hlavní výhodou injektorů je možnost vakcinace velkého množství osob, využití v masových vakcinačních kampaních, nižší vakcinační náklady, využitelnost v ekonomicky slabých, rozvojových zemích. V porovnání s injekční technikou je nevýhodou vyšší reaktogenita. Patrné je to zvláště u adjuvantních vakcín, kdy výskyt lokálních reakcí (zarudnutí, bolestivost, otok) je statisticky významně vyšší. Důvodem je pravděpodobně deponit minimálních množství vakcíny v kůži a povrchových tkáních, ke kterému dochází při tryskové aplikaci vakcíny. Po aplikaci tetanického toxoidu vázaného na hlinité soli byly pozorovány chronické granulomy a po aplikaci vakcíny proti hepatitidě B byly hlášeny ojedinělé perzistující pigmentové makuly v místě aplikace. Z dalších možných nežádoucích účinků se více než u injekční aplikace objevilo krvácení, vzácně přechodné neuropatie a hematomy.

Klasické metody aplikace vakcín

Intramuskulární aplikace vakcín (IM)

Intramuskulární aplikace vakcín je dosud nejrozšířenější a nejčastější způsob aplikace vakcín v dětském i dospělém věku. Nejvhodnější cesta aplikace je doporučena přímo výrobcem vakcíny. Jakékoli odchylky od doporučení mohou snížit účinnost vakcinace nebo zvýšit výskyt nežádoucích účinků. Například imunogenita vakcíny proti hepatitidě B nebo vzteklině je prokazatelně nižší při aplikaci do gluteálního svalu než do deltového svalu. Hluboká intramuskulární aplikace je doporučována zejména pro vakcíny s adjuvans, protože subkutánní nebo intradermální aplikace takovýchto vakcín může vyvolat místní dráždění, zduření, změnu barvy kůže, zánětlivé změny nebo tvorbu granulomu. U intramuskulární aplikace je důležitý výběr vhodné svalové skupiny a správně zvolená délka jehly. Je lepší použít delší než kratší jehlu. Hluboká IM aplikace je spojena s nižším výskytem zarudnutí a otoku. Vhodná délka jehly

a místo aplikace jsou závislé na věku a tělesné hmotnosti (Tab. 1). V současnosti je v závislosti na věku preferován stehenní nebo deltový sval (34). Na rozdíl od jiných svalů je zde zaručen dostatek svalové hmoty, minimální riziko poškození cévních či nervových struktur (n. ischiadicus u hýžděvé aplikace), i u obézních osob je zde minimum tukové hmoty a pro pacienta je to praktičtější místo aplikace. Výrobci očkovacích látek se více a více snaží zjednodušit aplikaci, proto se objevují předplněné stříkačky, často i s nasazenou jehlou, která je součástí, a není možné ji tudíž vyměnit za delší v případě obézního pacienta. Pak je aplikace do deltového svalu výhodou. U deltového svalu se doporučuje aplikovat doprostřed svalu, u stehenního svalu do střední třetiny anterolaterální strany.

Aspirace při IM aplikaci již není považována za nezbytnou (35). Vzhledem k velikosti používaných jehel při očkování, aplikačnímu úhlu a přítomnosti pouze drobných cév v nejčastějších místech parenterálních aplikací je velice obtížné proniknout do cévy a přitom ji nepoškodit natolik, aby došlo k intravenózní aplikaci. Při aspiraci naopak převažují nevýhody složitější manipulace s vakcínou během podání. Aspirace vede ke zpomalení procesu

aplikace a může být pro očkovaného více bolestivá. Jehlu při IM aplikaci zavádíme nejčastěji pod úhlem 90 ° ke kůži.

Subkutánní aplikace vakcín (SC)

Při subkutánní aplikaci je vakcína podána do tukové tkáně mezi dermis a svalovou tkáň. Vakcínu je možné SC aplikovat prakticky kdekoli na lidském těle, nicméně doporučená místa jsou nad stehenním svalem a nad m. triceps brachii (34). Délka jehly je stejná pro všechny věkové kategorie a místo aplikace se liší podle věku (Tab. 2). Jehla se zavádí pod úhlem 45 ° ke kůži, aby nehrozilo, že dojde k IM aplikaci. Před aplikací se pomocí palce a ukazováku vytvoří dostatečná kožní řasa, do které se jehla zavádí.

Relativně malé množství vakcín se aplikuje SC. Jsou to např. vakcíny proti spalničkám, zarděnkám, příušnicím, varicele a žluté zimnici. Další uplatnění SC aplikace je jako alternativní cesta podání u pacientů s poruchami srážlivosti, u hemofiliků a osob s antikoagulační léčbou. U těchto osob stoupá riziko možného krvácení po IM aplikaci. Existují vakcíny, kde je doporučena IM aplikace, ale alternativní SC podání je také možné. Jsou to: polysacharidová vakcína proti meningokokům a pneumokokům, vakcína

Tab. 1 Délka jehly a místo pro intramuskulární aplikaci vakcín (IM)

Věk	Délka jehly*	Místo aplikace
Novorozenci (do 1 měsíce)	16 mm	Anterolaterální stehenní sval
Kojenci (1–12 měsíců)	25 mm	Anterolaterální stehenní sval
Batolata (od 1 roku do 2 let)	16–25 mm	Deltový sval
Děti a dospívající (3–18 let)	25–32 mm	Anterolaterální stehenní sval
Dospělí od 19 let	16–25 mm	Deltový sval
Muži nebo ženy (méně než 60 kg)	25–38 mm	Deltový sval
Ženy 60–90 kg		
Muži 60–118 kg		
Ženy nad 90 kg	38 mm	Deltový sval
Muži nad 118 kg		

*K IM aplikaci je doporučeno použití jehel o průměru 22–25 G

Tab. 2 Délka jehly a místo pro subkutánní aplikaci vakcín (SC)

Věk	Délka jehly	Místo aplikace
Kojenci (1–12 měsíců)	16 mm	Kožní řasa nad anterolaterálním stehenním svalem
Děti od 12 měsíců, dospívající a dospělí	16 mm	Kožní řasa nad anterolaterálním stehenním svalem nebo nad tricepsem

*K SC aplikaci je doporučeno použití jehel o průměru 23–25 G

proti lidskému papilomaviru, vakcína proti herpes zoster, tetanu, chřipce.

Diskuze

Nově zaváděné trendy aplikace očkovacích látek v podobě kožní, inhalační aplikace nebo aplikace pomocí jet-injektorů a ostatních alternativních možností aplikace mohou do budoucna překonat nevýhody tradičních jehel a stříkaček používaných při očkování. Nové aplikační metody by mohly zvýšit proočkovanosť během masových vakcinačních kampaní, během epidemií nebo pandemií, kdy je nezbytné očkovat velké množství osob v co nejkratší době. Zejména metody aplikace pomocí jet-injektorů se jeví jako slibné. Pomocí těchto zařízení je schopen jeden zdravotnický pracovník očkovat až 600 osob během jedné hodiny.

Také inhalační metody vakcinace mohou být užitečné v případě hrozby pandemií respiračních infekcí, jako je chřipka, SARS. Tato metoda aplikace je jednoduchá, umožňuje masové vakcinace a vede k vytvoření protekce v místě vstupu patogenu.

Nové aplikační metody se mohou do budoucna stát součástí vakcinačních opatření v připravenosti na bioteroristické hrozby, kde se předpokládá provádění masových vakcinací zasažených osob, kontaktů a odpovědných týmů. Řada možných biologických zbraní nebo biologických agens pro bioteroristické zneužití je šířena v populaci cestou infekčního aerosolu, který vyvolává často život ohrožující infekce respiračního traktu. V porovnání s parenterální vakcinací inhalační vakcinace u zvířecích modelů vedla k vyšší ochraně a vyššímu procentu přežití zvířat exponovaných biologickému agens. K inhalační aplikaci jsou vyvíjeny vakcíny proti antraxu, horečce Ebola, tularemii, moru, stafylokokovému enterotoxínu B. Tyto vakcíny by se mohly stát součástí připravenosti na teroristické hrozby.

Nové možnosti aplikace vakcín bez nutnosti používání jehel a stříkaček budou potřebné pro rozvojové země, které se potýkají s nedostatkem finančních prostředků na zabezpečení vakcinačních programů. Nové aplikace mohou pomoci zlevnit očkování a zvýšit jeho dostupnost většímu počtu místních obyvatel. Používání jednorázových náplní do jet-injektorů, které

nejdou znovu naplnit, minimalizuje riziko opakovaného používání u různých pacientů, což zabrání přenosu infekcí, ke kterému v rozvojových zemích dochází v souvislosti s opakovaným používáním nesterilních jehel a stříkaček.

Ukazuje se, že velice perspektivní u některých infekčních onemocnění jsou cesty inhalační aplikace vakcíny přímo na sliznici respiračního traktu. Zejména u infekcí, kde patogen vstupuje do buněk v místech sliznice horních cest dýchacích, jako je chřipka, je dostatečná slizniční postvakcinační imunita účinnější v prevenci onemocnění. Zároveň se zabrání dalšímu uvolňování chřipkového viru a šíření na kontakty v populaci. Pokud by se podařilo snížit riziko šíření chřipkového viru v dětské populaci, došlo by následně k poklesu epidemického šíření v dospělé populaci. Slizniční postvakcinační imunita poskytuje také více heterotypovou imunitu proti různým driftovým variantám chřipkových virů.

Vakcíny v podobě suchého prášku určeného k inhalaci a depozitu v respiračním traktu jsou termostabilní a nevyžadují přísné dodržování chladového řetězce při skladování a během transportu. Vakcíny v podobě prášku se tak lépe skladují a mohou zlevnit celý proces vakcinace. Bude nezbytné překonat některé nedostatky aktivní inhalace u malých dětí. Než aktivní inhalace bude u dětí možná, je výhodnější použití nazálních aplikací vakcín, kde i během vakcinace je možné, aby dítě normálně dýchalo ústy.

Aby mohly dojít širšímu uplatnění a zavedení nových aplikačních metod do rutinní vakcinace, bude nezbytné prokázat, že jejich účinnost není menší než účinnost vakcín aplikovaných tradičním způsobem. K tomu budou potřebná klinická data a provedení řady klinických studií, včetně ekonomických analýz. Na jejich výsledky si budeme muset ještě nějakou dobu počkat. Nicméně nové aplikační metody využívající potenciál kožního a slizničního imunitního systému se mohou stát výhodou pro přípravu a vývoj dosud nedostupných vakcín proti onemocněním a původcům, jako je gonorea, herpes simplex, HIV, chlamydie, respirační syncytiální virus, parainfluenza virus nebo SARS.

Literatura

1. Fenner F, Henderson DA, Arita I, et al. Development

of the global smallpox eradication programme, 1958-1966. In: Smallpox and its Eradication, Geneva: WHO; 1988. Available from: <http://www.who.int/smallpox/9241561106.pdf>

2. Hopkins DR. The Greatest Killer: Smallpox in History. Chicago III: University of Chicago Press; 2002.

3. Panililio AL, Orelie JG, Srivastava PU, et al. Estimate of the Annual number of percutaneous injuries among hospital based healthcare workers in the United States, 1997-1998. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25:556-62.

4. Lieu TA, Black SB, Ray GT, et al. The hidden costs of infant vaccination. *Vaccine.* 2000;19:33-41.

5. Jacobson RM, Swan A, Adegbenro A, et al. Making vaccines more acceptable-methods prevent and minimize pain and other common adverse events associated with vaccine. *Vaccine.* 2001;19:2418-27.

6. Foege WH, Eddins DL. Mass vaccination programs in developing countries. *Prog Med Virol.* 1973;15:205-43.

7. Levine MM. Can needle-free administration of vaccine become the norm in global immunization. *Nature Medicine.* 2003;9:99-103.

8. Cross SE, Roberts MS. Physical enhancement of transdermal drug application: Is delivery technology keeping up with pharmaceutical development? *Current Drug Delivery.* 2004;1:81-92.

9. Prausnitz MR, Mitragotri S, Langer R. Current status and future potential of transdermal drug delivery. *Nature Reviews.* 2004;21:1519-30.

10. Mitragotri S. Immunization without needles. *Nature Reviews Immunology.* 2005;5:905-16.

11. Giudice EL, Campbell JD. Needle-free vaccine delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2006;58:68-89.

12. Djupesland PG, Skretting A, Windren M, et al. Breath actuated device improves delivery to target sites beyond the nasal valve. *Laryngoscope.* 2006;116:466-72.

13. Stober W, McGhee JR. Inductive and effector tissues and cells of the mucosal immune system. In: Mestecky J, Bienenstock J, Lamm ME, et al. *Mucosal Immunology.* Burlington: Elsevier; 2005. p. 371-4.

14. Suman JD, Laube BL, Dalby R. Comparison of nasal deposition and clearance of aerosol generated by a nebulizer and an aqueous spray pump. *Pharm Res.* 1999;16:1648-52.

15. Pontiroli AE, Cladera A, Pozza G. Intranasal drug delivery-potential advantages and limitations from a clinical pharmacokinetic perspective. *Clin Pharmacokinet.* 1989;17:299-307.

16. Bienenstock J. Mucosal and other mechanisms of resistance in the respiratory tract: An overview. In: Mestecky J, Bienenstock J, Lamm ME, et al. *Mucosal Immunology.* Burlington: Elsevier; 2005. p. 1401-2.

17. Wong-Chew RM, Islas-Romero R, Garcia-Garcia Mde L, et al. Immunogenicity of aerosol measles vaccine given as the primary measles immunization to nine-month-old Mexican children. *Vaccine.* 2006;24:683-90.

18. Dilraj A, Cutts F, de Castro J. Response to different measles vaccine strains given by aerosol and subcutaneous routes to schoolchildren: a randomized trial. *Lancet.* 2000;355:798-803.

19. Leung K, Louca E, Gray M, et al. Use of the next generation pharmaceutical impactor for particle size distribution measurement of live viral aerosol vaccines. *J Aerosol Med.* 2005;18:414-26.

20. Huo Z, Sinha R, McNeela EA, et al. Induction of protective serum meningococcal bactericidal and diphtheria neutralizing antibodies and mucosal immunoglobulin A in volunteers by nasal insufflations of the Neisseria meningitidis serogroup C polysaccharide-CRM197 conjugate vaccine mixed with chitosan. *Infect Immun*. 2005;73:8256-65.
21. de Swart LR, Kuiken T, Fernandez-de Castro J, et al. Aerosol measles vaccination in macaques: Preclinical studies of immune responses and safety. *Vaccine*. 2006;24:6424-36.
22. MedImmune, Inc., Gaithersburg, MD 20878, USA. Available from: <http://www.medimmune.com>.
23. Mutsch M, Zhou W, Rhodes P, et al. Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland. *N Engl J Med*. 2004;350:896-903.
24. Tezel A, Paliwal S, Shen Z, et al. Low-frequency ultrasound as a transcutaneous immunization adjuvant. *Vaccine*. 2005;23:3800-7.
25. Peek LJ, Middaugh CR, Berkland C. Nanotechnology in vaccine delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2008;60:915-28.
26. Shaiwala A, Tushar KV, Amiji MM. Nanocarriers for Systemic and Mucosal Vaccine Delivery. *Recent Patents on Drug Delivery and Formulation*. 2007;1:1-9.
27. Strauss K, Van Zindert K, Frid A, Costiglioda V. Pandemic influenza preparedness: the critical role of the syringe. *Vaccine*. 2006;24:4874-82.
28. Ward BJ. The potential Benefits of Intradermal Vaccination. Presentation on the 13th International Congress on Infectious Diseases, Kuala Lumpur, Malaysia, 21 June 2008.
29. Laurent A, Mistretta F, Bottiglioli D, et al. Echographic measurement of skin thickness in adults by high frequency ultrasound to assess the appropriate microneedle length for intradermal delivery of vaccines. *Vaccine*. 2007;25:6423-30.
30. Laurent PE, Bonnet S, Alchas P, et al. Evaluation of the clinical performance of a new intradermal vaccine administration technique and associated delivery system. *Vaccine*. 2007;25:8833-42.
31. Centers for Disease Control. Hepatitis B associated with jet gun injection-California. *Morb Mortal Wkly Rep*. 1986;35:373-6.
32. Parent du Chatelet I, Lang J, Schlumberger M, et al. Clinical immunogenicity and tolerance studies of liquid vaccines delivered by jet-injector and new single-use cartridge: comparison with standard syringe injection. *Vaccine*. 1997;15:449-58.
33. Centers for Disease Control. Vaccine Administration. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55(RR-15):14-18.
34. Chlíbek R. Stanovisko České vakcinologické společnosti ČLS JEP k aspiraci při očkování. *Vakcinologie*. 2009;3:123-4.

doc. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.
Fakulta vojenského zdravotnictví UO
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: chlíbek@pmfhk.cz

Aktuální očkování v ordinaci praktického lékaře

Vaccination currently provided by GPs

MUDr. Igor Karen

všeobecný praktický lékař, Benátky nad Jizerou

Souhrn:

Očkování patří mezi nejúčinnější a nákladově nejefektivnější preventivní opatření. V rámci očkování v ordinacích všeobecných praktických lékařů je možné realizovat zejména očkování proti tetanu, chřipce, virovým hepatitidám A i B, pneumokokům, klíšťové meningoencefalitidě a další. Nový Doporučený postup očkování v ordinaci praktického lékaře popisuje principy správného očkování a rozebírá nejčastější možná očkování realizovatelná v ordinacích všeobecných praktických lékařů, dále obsahuje doporučená očkování do ciziny, profylaxi malárie, očkování gravidních žen a imunokompromitovaných pacientů a pamatuje i na cestovní průjmy. V neposlední řadě je zde v rámci komplexnosti uveden i kontakt na distributory výrobce a distributory očkovacích látek a prezentována odborná první pomoc při alergické reakci po očkování.

Klíčová slova: Doporučený postup očkování v ordinaci praktického lékaře, očkování povinné, nepovinné, vyžádané, očkování proti tetanu, chřipce, virovým hepatitidám A i B, pneumokokům, klíšťové meningoencefalitidě

Summary:

Vaccination is one of the most efficient and cost-effective preventive measures. Within the scope of vaccination provided by GPs it is possible to apply vaccines against tetanus, influenza, Type A and B viral hepatitis, pneumococcus, tick-borne meningoencephalitis as well as other types of vaccines. The new Recommended Vaccination Protocol for GPs describes the principles of good vaccination practice and analyses the most frequent types of vaccination which may be provided in GP offices; furthermore, it specifies recommended vaccination for travels abroad, malaria prophylaxis, vaccination of pregnant women, immunocompromised patients, and, as part of the travel medicine section, even provides a brief overview of traveller's diarrhoea. Last but not least, it gives contacts for manufacturer distributors and distributors of vaccines and describes specialised first aid for allergic reactions to vaccination.

Key words: Recommended Vaccination Protocol for GPs; mandatory vaccination; optional vaccination; requested vaccination; vaccination against tetanus, influenza, Type A and B viral hepatitis, pneumococcus, tick-borne meningoencephalitis

Vakcinologie 2009;3:148-58.

Očkování patří mezi nejúčinnější a nákladově nejefektivnější preventivní opatření. S očkováním pacientů (ať se jedná o povinné očkování, respektive o přeočkování proti tetanu, či o očkování nepovinné např. proti chřipce, anebo o očkování vyžádané např. proti klíšťové meningoencefalitidě, žloutenkám typu A či B, méně často proti bakteriální meningitidě, pneumokokům apod.) se nejčastěji ve svých praxích setkávají praktičtí lékaři. Vzhledem k tomu, že se časy i zvyklosti mění a i všeobecní praktičtí lékaři mají schopnost se přizpůsobit dnešní době a zejména požadavkům ze strany pacienta, vyvstala mj. potřeba vytvoření komplexního materiálu, který by byl jednoduchý, jasný, stručný, přehledný a jednoduše použitelný v praxích všeobecného praktického lékaře. Tento materiál vyšel ve formě Doporučeného

postupu a byl odpřednášen na seminářích SVL ČLS JEP během letošního června ve všech krajích ČR.

Někteří kolegové či kolegyně z našich řad, jak vím z diskuzí mezi námi, se pouštějí ještě dál a zjišťují, že to není až takové drama, a očkují již proti břišnímu tyfu, vzteklině a jiným nemocem, zejména u pacientů cestovatelů, či nově i proti HPV u mladých dospívajících či dospělých dívek, ale přece jenom to chce čas, zkušenost a erudici. Nechceme jako všeobecní praktičtí lékaři pro dospělé nahrazovat stávající očkovací centra či jim ubírat na jejich důležitosti a nezastupitelnosti, ale vzhledem ke komfortu pacienta lze některá očkování bez větších problémů zrealizovat v našich ordinacích.

Velmi často se dnes setkávám u našich pacientů, zejména u mladších ročníků,

s požadavkem, respektive s dotazem, zdali jsme schopni poradit, jaké očkování do té či oné destinace si má pacient opatřit a kde je provádějí.

Můžeme si vybrat, buď pacienta odešleme do očkovacího centra příslušné spádové oblasti, či se pokusíme tuto otázku vyřešit vlastními silami. A právě nově připravený Doporučený postup by nám měl pomoci orientovat se jak v oblasti povinného, tak doporučeného očkování, v oblasti očkování nutného jak na cestách po vlastech českých, tak i do zahraničí včetně exotických destinací. Na tomto Doporučeném postupu participovali kromě předsedy České vakcinologické společnosti ČLS JEP profesora Prymuly ještě další erudovaní specialisté včetně docenta Chlábka z FN Hradec Králové, as. Mandákové z infekční kliniky FN Bulovka a prim. Ďurčoviče ze

VYHLÁŠKA ze dne 25. února 2009, kterou se mění vyhláška č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem

Ministerstvo zdravotnictví stanoví podle § 108 odst. 1 zákona č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů, ve znění zákona č. 392/2005 Sb. a zákona č. 222/2006 Sb., k provedení § 45 odst. 2, § 46 odst. 1, 2, 6 a § 47 odst. 3 zákona:

Čl. I

Vyhláška č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem, se mění takto:

1. V § 2 odst. 2 se slova „(§ 3 až 5)“ zrušují.
2. § 3 včetně nadpisu zní:

§ 3 Pravidelné očkování proti tuberkulóze

(1) Očkování proti tuberkulóze se provede nejdříve čtvrtý den a nejpozději do konce šestého týdne po narození dítěte.

(2) Pokud nelze očkování provést podle odstavce 1, provede se až po skončení základního očkování prováděného v rámci pravidelného očkování dětí; to neplatí, jde-li o novorozence patřící do dispenzární skupiny kontaktů s aktivní tuberkulózou, kteří se proti tuberkulóze očkují přednostně před ostatním očkováním. Očkují se jen děti s negativním tuberkulínovým testem.

Další změny:

3. V § 4 odstavec 3 zní:

„(3) Přeočkování proti záškrtu, tetanu a dávivému kašli s acelulární pertusovou složkou spolu s aplikací páté dávky inaktivované očkovací látky proti přenosné dětské obrně se provede od dovršení desátého do dovršení jedenáctého roku věku dítěte. Za úplné očkování proti přenosné dětské obrně se považuje aplikace pěti dávek očkovací látky.“

4. V § 4 se za odstavec 3 vkládá nový odstavec 4, který zní:

„(4) U osob očkováných podle § 4 odst. 3 se přeočkování proti tetanu provede od dovršení dvacetipěti let do dovršení dvacetišesti let věku.“

Dosavadní odstavce 4 až 9 se označují jako odstavce 5 až 10.

5. V § 4 odstavec 5 zní:

„(5) Přeočkování proti tetanu se provede u dětí očkováných proti

tetanu podle dosavadního právního předpisu v době od dovršení čtrnáctého do dovršení patnáctého roku věku dítěte.“

6. V § 13 odst. 1 se věta poslední zrušuje.

7. V § 15 odstavec 1 zní:

„(1) U osob očkováných podle § 13 odst. 1 se v případech, kdy to doporučuje souhrn údajů k očkovací látce proti tetanu, podá také hyperimunní antitetanický globulín.“

8. V § 15 odst. 3 se slova „§ 4 odst. 7“ nahrazují slovy „§ 4 odst. 8“.

9. V příloze č. 1 se doplňuje bod č. 9, který zní:

„9. Děti s porodní hmotností pod 1500 g.“

10. Příloha č. 2 se zrušuje.

Čl. II Přejícná ustanovení

1. V roce 2009 se provede přeočkování proti přenosné dětské obrně inaktivovanou očkovací látkou, která se podá jako pátá dávka očkovací látky proti přenosné dětské obrně dětem, které dovršily 13. rok věku a nebyla jim dosud podána pátá dávka očkovací látky proti přenosné dětské obrně.

2. V roce 2010 se provede přeočkování proti přenosné dětské obrně inaktivovanou očkovací látkou, která se podá jako pátá dávka očkovací látky proti přenosné dětské obrně dětem starším 11 let věku, kterým dosud nebyla podána pátá dávka očkovací látky proti přenosné dětské obrně.

Čl. III Účinnost

Tato vyhláška nabývá účinnosti dnem jejího vyhlášení.

Ministryně:

Filipiová v. r.



ROZDÍL JE VE ZKUŠENOSTECH

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

Reference:

1. Black S, Shinefield H, Baxter R, et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:485-489.
2. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med.* 2001;344:403-409.
3. SPC Prevenar

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

Složení: Jedna 0,5 ml dávka obsahuje: Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 4* 2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 6B* 4 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 9V* 2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 14* 2 mikrogramy, Pneumococcale oligosaccharidum sérotypus 18C* 2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 19F* 2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 23F* 2 mikrogramy. *Konjugován s nosným proteínem CRM₁₉₇ a adsorbován na fosforečnan hlinitý (0,5 mg).

Terapeutické indikace: Aktivní imunizace proti onemocněním vyvolaným *Streptococcus pneumoniae* sérotypů 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F (zahrnujícím sepse, meningitidy, pneumonie, bakteriemie a akutní otitis media) u kojenců a dětí ve věku od 2 měsíců do 5 let. Rozhodnutí očkovat vakcínou PREVENAR by mělo být uděáno zejména s ohledem na její účinnost v prevenci závažných pneumokokových onemocnění.

Dávkování a způsob podání: Vakcína se má podávat formou intramuskulární injekce. Přednostním místem podání je anterolaterální část stehna (musculus vastus lateralis) u kojenců nebo deltový sval horní části paže u malých dětí. Kojenci ve věku 2–6 měsíců: Tři dávky po 0,5 ml s přestávkami nejméně 1 měsíc mezi dávkami. První dávka se obvykle podává ve věku 2 měsíců. Čtvrtou dávku se doporučuje podat ve druhém roce života. Dříve neočkovaní starší kojenci a děti: Kojenci ve věku 7–11 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml s přestávkou nejméně 1 měsíc mezi nimi. Třetí dávku se doporučuje podat ve druhém roce života. Děti ve věku 12-23 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml s přestávkou nejméně 2 měsíce mezi nimi. Děti ve věku 24 měsíců – 5 let: jedna samostatná dávka.

Kontraindikace: Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na difterický toxoid.

Zvláštní varování a zvláštní opatření pro použití: Tato vakcína nemá být podávána kojencům nebo dětem s trombocytopenií nebo s jinými poruchami hemokoagulace, které jsou kontraindikací pro intramuskulární aplikaci, pokud ovšem potenciální přínos jasně nepřevažuje nad rizikem podání. PREVENAR neposkytuje očkováním dětem 100% ochranu před onemocněními vyvolanými pneumokoky, jejichž sérotypy jsou obsaženy ve vakcíně a nechrání před sérotypy neobsaženými ve vakcíně. Prevenar nechrání ani proti jiným mikroorganismům, které způsobují stejná invazivní onemocnění nebo zánět středního ucha.

Interakce s jinými léčivy: Prevenar může být podáván současně s jinými dětskými vakcínami podle doporučených očkovacích schémat. Různé injekční vakcíny musí být vždy podány každá do jiného místa vpichu.

Inkompatibility: Prevenar nesmí být mísen s žádnými jinými léčivými přípravky do jedné injekce.

Nežádoucí účinky: Nechutenství, zvracení, průjem, exantém. Reakce v místě vpichu (jako erytém, zatvrdnutí/otok, bolest/citlivost), horečka $\geq 38^{\circ}\text{C}$, podrážděnost, pláč, ospalost, neklidný spánek. **Doplňující klinické údaje:** Účinnost proti pneumonii: V Kaiserově Permanentní studii pneumonií s bakteremií, vyvolaných kmeny sérotypů *S. pneumoniae*, obsaženými ve vakcíně, byla účinnost 87,5 % (95% CI: 7, 99). Účinnost proti akutní otitis media (AOM): Pneumokok je odpovědný za 30-40% všech bakteriálních AOM a za větší podíl závažných AOM. Teoreticky by Prevenar mohl zabránit pneumokokovým AOM, které jsou vyvolány přibližně 60-80% sérotypů. Odhaduje se, že by Prevenar mohl předcházet 6-13% všech klinických případů AOM.

Druh obalu a velikost balení: 0,5 ml injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typ I) s pístním táhlem z polypropylénu. Velikost balení: 1 a 10 se samostatnou injekční jehlou nebo bez samostatné injekční jehly a multibalení sestávající z 5 balení po 10 předplněných injekčních stříkačkách bez injekční jehly.

Zvláštní opatření pro uchování: Uchovávejte při $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ (v chladničce). Chraňte před mrazem.

Držitel registrace: Wyeth Lederle Vaccines S.A., Belgie.

Registrační čísla: EU/1/00/167/001 až 008.

Datum revize textu: 27.07.2009.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis.

Před použitím si prosím pečlivě přečtěte Souhrn údajů o přípravku.

Prevenar je hrazen v indikacích uvedených ve vyhlášce 65/2009 Sb. o očkování proti infekčním nemocem dětem do 5 let věku. Pro ostatní děti Prevenar není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.



PNEUMOKOKOVÉ KONJUGOVANÉ VAKCÍNY

– srovnání dle SPC (registrační výměr) –

	Prevenar [♦]	Synflorix [♣]
SÉROTYPY:		
sérotypy obsažené ve vakcíně	4,6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
INDIKACE: Aktivní imunizace (dle zastoupených sérotypů)		
proti invazivním pneumokokovým onemocněním (IPD)	ANO (od 2 měsíců do 5ti let)	ANO (od 6 týdnů do 2 let)
proti pneumokokovým pneumoniím (neinvazivním)	ANO (od 2 měsíců do 5ti let)	NE
proti pneumokokovým AOM	ANO (od 2 měsíců do 5ti let)	ANO (od 6 týdnů do 2 let)
proti jiným než pneumokokovým AOM	NE	NE
ÚČINNOST:		
proti invazivním onemocněním (vakcinační sérotypy)	97 %	Nebyla studována
proti pneumoniím s bakterémií (vakcinační sérotypy)	87,50 %	Není uvedeno v SPC
proti pneumoniím bez bakterémie [#]	20,50 %	NE, není indikován
proti akutní otitis media (vakcinační sérotypy)	57 %	57,6 % ve studii POET, kde však byla podávána 11-valentní kandidátní vakcína (11Pn-PD)
proti sérotypům neobsaženým ve vakcíně, proti netypovatelnému <i>Haemophilus influenzae</i>	Neposkytuje ochranu	Ochrana nebyla dostatečně prokázána
Nepřímý nebo skupinový účinek	Pokles incidence IPD u osob starších 5 let o 62 %	Není uvedeno
IMUNOGENICITA: (schopnost vyvolat imunitní odpověď)		
Srovnání obou vakcín v procentu subjektů s koncentrací protilátek $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ jeden měsíc po 3. dávce (měřeno metodou ELISA)	Standard	Prokázána non-inferiorita pro všechny sérotypy vyjma 6B a 23F
DALŠÍ ÚDAJE: dle registračního výměru (SmPC)		
Hodnocení bezpečnosti vakcíny v rámci klinického sledování před udělením registrace	> 18,000 jedinců	4,595 jedinců v rámci základního očkování
Snížení imunitní odpovědi po profylaktickém podání antipyretik	Není uváděno	Možné snížení imunitní odpovědi po podání paracetamolu
PROTEINOVÝ NOSIČ		
Proteinový nosič použitý pro konjugaci, obsažený ve vakcíně	Jeden nosič: CRM ₁₉₇	Tři nosiče: Protein D (odvozený z kmenů netypovatelného <i>Haemophilus influenzae</i>) Tetanický toxoid Difterický toxoid

♦ Zdroj dat: SPC Prevenar

♣ Zdroj dat: SPC Synflorix

nebylo prováděno mikrobiologické potvrzení diagnózy

Více informací naleznete v SPC Prevenar a SPC Synflorix.

28. 11. 2009

Aktuality v cestovní medicíně a očkování cestovatelů**Koordinátor: as. MUDr. RNDr. František Stejskal, Ph.D.**

posluchárna Stomatologické kliniky, Kateřinská 32, Praha 2

8,30 – 9,00	Prezence a zahájení	
9,00 – 9,45	Aktuality v očkování dospělých před cestou	<i>as. MUDr. Zdena Mandáková</i>
9,45 – 10,30	Očkování dětí před cestou	<i>as. MUDr. Pavel Kosina</i>
10,30 – 11,15	Termostabilita vakcín	<i>MUDr. Pavel Popely</i>
11,15 – 12,00	Aktuálně k chřipce	<i>as. MUDr. Jan Kynčl, Ph.D.</i>
12,00 – 12,20	Diskuze k problematice očkování	
12,20 – 13,00	Přestávka	
13,00 – 13,45	Prevence a léčba cestovních průjmů	<i>MUDr. Libuše Bandouchová</i>
13,45 – 14,30	Novinky v antimalarické profylaxii	<i>as. MUDr. RNDr. František Stejskal, Ph.D.</i>
14,30 – 15,30	Parazitické členovci na cestách	<i>as. RNDr. Jan Votýpka, Ph.D.</i>
15,30 – 15,45	Diskuze k problematice cestovní medicíny	

Oddělení pro další doškolování lékařů
Vedoucí: Doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc.

Sekretariát: Eva Svobodová

Telefon a fax: 224964572; mobil: 732146799

Děkanát 1. LF UK

Kateřinská 32, 121 08 Praha 2

e-mail: vzdělavani.lekaru@lf1.cuni.cz

Absolventi kurzu získají 8 kreditů dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK o systému celoživotního vzdělávání lékařů.

Přihlášky přijímáme na výše uvedené adrese, telefonu, e-mailu. Přihlášení obdrží podrobné informace a pokyny. Cena kurzu je 600,- Kč. Platba na místě v hotovosti 700,-Kč. Při malém počtu zájemců se kurz nekoná. Přihlašujte se proto prosím co nejdříve!



11. 1. - 13. 1. 2010

18. mezioborový seminář Třeboň '10**Témata: Listerie, chřipka a bakteriální komplikace virových respiračních infekcí, malá škola: infekce po transplantacích****Hlavní organizátoři: Manželé Žampachovi**

Přihláška a podrobnosti na stránce:

<http://www.volny.cz/zampach/trebon/>

ZS Mladá Boleslav. Materiál byl oponován rovněž tak erudovanými oponenty v osobách docenta Vaništy, hlavního hygienika Dr. Víta či dalšími kolegy z řad všeobecných praktických lékařů (Dr. Skála, Ph.D., doc. Býma, Dr. Mucha, Dr. Moravčíková), kterým tímto velmi děkuji.

Tento Doporučený postup /dále DP/ nemá nahrazovat, a tím diskvalifikovat možnou spolupráci s očkovacími centry po celé ČR, ale má usnadnit praktickému lékaři se v dnešní době orientovat a eventuálně začít i s očkováním těch nemocí, na které stačí a které je schopen pacientovi ve své ordinaci aplikovat.

Uvedený DP má být tak trochu i návodem a rádcem u hraničních situací jako například očkování u gravidních a kojících žen, dále jak postupovat s očkováním u imunokompromitovaných pacientů, obsahuje dosti významnou část atributů z cestovní medicíny či samostatnou část prevence a léčbu cestovních průjmů.

Cílem DP není nahradit podrobné učebnice o očkování, ale spíše se zaměřit na ta očkování, která je možno realizovat v ordinacích všeobecných praktických lékařů pro dospělé, jako je očkování proti tetanu, chřipce, invazivním pneumokokovým nákazám, hepatitidám typu A i B, klíšťové meningoencefalitidě, meningokokovým nákazám, varicele, černému kašli, ale i lidskému papilomaviru.

Určitě mi dá většina kolegů i kolegyně za pravdu, že před 10–15 lety bylo očkování proti klíšťové meningoencefalitidě (FSME Immun či Encepur) spíše raritou. Dnes je situace přímo opačná, jsme kontaktováni našimi pacienty se žádostí buď o recept na tuto očkovací látku, či se přímo ptají u zavedených praxí, zdali mohou přijít na očkování či mnohdy již na přeočkování.

Současně je možné tyto očkovací látky nakoupit u velkodistributorů (jejichž adresy i kontakty jsou v DP taktéž uvedeny), a tudíž finančně profitovat z rozdílu nákupní a finální ceny, za kterou očkovací látku prodáme pacientovi v naší ordinaci. I na toto jsme pamatovali a je zde uvedená kalkulace orientační ceny.

Dále je velmi vhodné vědět nejen co a v jakém schématu (většinou klasickém či u některých vakcín i ve zrychleném) aplikovat, ale je důležité vědět jak a kam.

Samozřejmě je i nutné znát obecné základy indikací, kontraindikací, skladování očkovacích látek (včetně chladového řetězce), ale i možnost kombinací a aplikací

naráz jednotlivých očkovacích látek, což je též uvedené v Doporučeném postupu.

V případě nejasností například v příbalovém letáku u jednotlivých očkovacích látek je pamatováno i na kontakty jednotlivých výrobců, kteří jsou zastoupeni na našem trhu.

Myslím si, že v současné době je tento Doporučený postup prvním komplexním materiálem pro praktické lékaře pro dospělé za posledních 15 let, který bude dobrým pomocníkem v naší každodenní praxi a který bude určitě aktualizován a upravován zejména podle potřeb terénu (např. dnes při psaní tohoto článku zjišťuji, že nám zde pro komplexnost chybí celosvětová mapa s výskytem malárie, kde je nutné preventivně podávat antimalarika). I o tom je aktualizace všech Doporučených postupů, které naše Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP pravidelně cyklicky aktualizuje cca 3–4 roky.

Vzhledem ke kladným ohlasům a četným přínosným diskuzím na všech seminářích z června letošního roku, kdy mimo jiné byl ihned vytištěný Doporučený postup rozebrán a dále je z terénu poptáván, uvádím pouze níže kapitoly z tohoto DP, které by mohl praktický lékař realizovat ve své ordinaci.

1. Očkování proti tetanu

Původce: *Clostridium tetani* je obligátně anaerobní sporulující, grampozitivní tyčka.

Epidemiologie: *C. tetani* je přítomno ve stolici člověka i mnoha zvířat. S výkaly se dostává do půdy, kde ve formě spor vydrží měsíce až roky. Vstupní branou infekce je drobné i větší poranění, nejčastěji kontaminované zemínou. Onemocnění se vyskytuje na celém světě s vyšším výskytem v oblastech teplého klimatu, v zemích s nižší úrovní hygieny i lékařské péče a s nedostatečnou proočkovaností. V ČR se v posledních letech vyskytly jen ojedinělé případy u zpravidla nedostatečně očkovanych jedinců vyšších věkových skupin.

Registrované očkovací látky: Jde jednak o monovakcíny určené k prevenci pouze tetanu (Alteana, Tetavax), anebo polyvakcíny skýtající současně ochranu i proti dalším nákazám. Jde o bivačcínu Td-pur nebo o polyvakcíny vhodné pro pravidelné očkování dětí.

Alteana – tetanický anatoxin 40 IU, **Tetavax** – tetanický anatoxin 40 IU, **Td-pur**

– tetanický anatoxin 20 IU + difterický anatoxin 2 IU.

Aplikace: Provádí se hlubokou intramuskulární injekcí do deltového, gluteálního či stehenního svalu. Alteana dle SPC nejlépe do hýžděvého svalu, Tetavax do deltoideu. Stehenní sval je vhodný pro malé děti.

Indikace a dávkování: Základní schéma v dospělosti jsou tři dávky aplikované v den 0, za 6–10 týdnů a za 6–10 měsíců po druhé dávce. Následná protektivita je na 10–15 let.

Zvláštní upozornění: Lze očkovat i gravidní ženy, během jakékoliv doby těhotenství.

Kontraindikace: Obecné.

Nežádoucí účinky: Závažné celkové reakce jsou uváděny u 1,5 na 1 milion očkovanych. Místní i celkové reakce nevybočují z obecných zvyklostí. Nejčastěji je bolestivost v místě vpichu očkovací látky, erytém, zřídka i otok.

Imunogenita: Po očkování hladina protilátek je na vrcholu asi za 2 týdny, následně klesá velmi pozvolně a účinná hladina trvá minimálně 10 let, u 72 % očkovanych pacientů trvá až 25 let, proto je doporučované přeočkování až po 10–15 letech. Dobrá imunogenní odpověď je i po 20 letech od posledního očkování po booster dávce. Minimální ochranná hladina protilátek proti tetanu je při pozitivní ELISA testu 0,1 IU/ml. Při hladině vyšší než 0,6 IU/ml není třeba přeočkovávat a pouze se doporučí sérologická kontrola za 2 roky.

Odolnost po očkování, respektive imunogenita je snižena zejména u pacientů s leukemií, lymfomem i po transplantaci kostní dřeně. Imunogenita vakcíny je nižší u seniorů, a proto u osoby starších 60 let přeočkováváme po 10 letech.

Uchovávání a doba použitelnosti:

Tetanický anatoxin ve vakcíně při skladování při teplotě 2–8 °C má expiraci 2 roky. Teplota do 45 °C do sedmi dní nesnižuje jeho potenci, ale snižuje ji mražení, zejména při použití kombinované vakcíny DTP.

2. Očkování proti chřipce

Původce: Původci chřipky jsou viry, které se řadí do rodu *Influenzavirus* z čeledi *Orthomyxoviridae*. V jádře chřipkových virů se nachází segmentovaná ribonukleová kyselina a nukleoprotein. Podle jeho antigenních vlastností se rozlišují viry chřipky typu A, B a C.

Na povrchu virové částice se nacházejí dva glykoproteiny: hemagglutinin a neuraminidáza. Prostřednictvím hemagglutininu se virus přichycuje na povrchové receptory vnímavé buňky. Neuraminidáza umožňuje průnik viru do buňky, uvolnění novotvořených virových částic z infikované buňky a jejich šíření k dalším vnímavým buňkám v dýchacích cestách. Lze rozlišit 16 typů hemagglutininu (označovaných H1 až H16) a 9 typů neuraminidázy (N1 až N9). Oba povrchové glykoproteiny chřipky A jsou antigenně značně nestabilní a často mění své vlastnosti. Jde o změny dvojího druhu: antigenní shift a antigenní drift. **Shift** znamená zásadní změnu antigenního charakteru hemagglutininu, neuraminidázy anebo obou glykoproteinů. K této změně dochází genetickou rekombinací mezi lidskými a živočišnými chřipkovými viry. Výsledkem je vznik zcela nového subtypu viru s jiným hemagglutininem či neuraminidázou a s jinými vlastnostmi. Lidé v populaci nemají proti novým antigenům protilátky, nákaza se rychle šíří a dochází k pandemii. Častější, ale méně významná změna antigenních vlastností povrchových glykoproteinů se označuje jako **drift**. Vzniká selekčním tlakem imunity populace v důsledku bodových mutací. Důsledkem driftu je trvalý vznik nových variant chřipkového viru. S působením driftu je třeba počítat při přípravě očkovací látky, a proto se kmeny užití k výrobě vakcín každoročně obměňují. Varianty chřipkových virů se označují typem viru (typ A nebo B), místem izolace, číslem izolátu, rokem izolace a u typu A se v závorce uvede ještě číslo hemagglutininu a neuraminidázy. Např.: varianta A/Hongkong/3/79(H3N2). U lidských virů typu A byly dosud zjištěny 3 hemagglutininu (H1, H2 a H3) a 2 neuraminidázy (N1, N2). Očekává se, že v blízké budoucnosti dojde k další pandemii způsobené novým subtypem viru. Její šíření bude velmi rychlé vzhledem k současnému rozvoji migrace, cestovního ruchu a rychlým přesunům velkého množství lidí mezi kontinenty.

Epidemiologie: Zdrojem nákazy je člověk, a to již koncem inkubační doby a v prvních dnech onemocnění. U chřipky A mohou být zdrojem nákazy vzácně zvířata, a to ptáci nebo vepři.

Onemocnění má sezonní charakter. Ve střední Evropě je maximum výskytu od prosince do března.

V současnosti je třeba rozlišovat sezonní,

pandemickou, ptačí a tzv. prasečí chřipku.

• Sezonní chřipka

Onemocnění postihuje každoročně obyvatelstvo v chladném období roku v podobě epidemií různého rozsahu a závažnosti. Rozsah i závažnost epidemií záleží na míře, v jaké se antigenní vlastnosti původce liší od antigenních vlastností virů cirkulujících v populaci v minulé sezoně.

• Pandemická chřipka

Onemocnění způsobené novým subtypem (shiftovou variantou) chřipkového viru typu A. Obyvatelstvo nemá proti vyvolávajícímu viru protilátky a nákaza se šíří rychle bez geografického omezení v podobě pandemie. Průběh onemocnění bývá závažný s častými komplikacemi.

• Ptačí chřipka

Onemocnění způsobené ptačími subtypy chřipkového viru typu A. Rezervoárem nákazy jsou divocí vodní ptáci, od nichž se nákaza šíří na domácí drůbež. Od roku 1997 probíhá na Dálném východě epizootie způsobená subtypem H5N1. Nákaza se prostřednictvím stěhovavých ptáků rozšířila do Střední Asie, Ruska, Evropy i Afriky.

Těsným stykem s infikovaným ptactvem se nákaza může přenést na člověka a průběh onemocnění může být závažný. Do 23. 4. 2009 bylo na světě hlášeno 421 onemocnění s 257 úmrtími. Mezilidský přenos nákazy byl dosud zaznamenán jen výjimečně.

• Prasečí chřipka

Je nakažlivé onemocnění prasat postihující dýchací cesty. Původcem jsou prasečí viry chřipky A, a to nejčastěji subtypu H1N1. Viry se mohou přenést na člověka a způsobit u něj onemocnění různé závažnosti. Ojedinelá lidská onemocnění se v posledním desetiletí vyskytla v USA, Holandsku a Španělsku, a to zpravidla u lidí, kteří byli v těsném styku s nakaženými vepři. K mezilidskému přenosu této nákazy docházelo vzácně.

V březnu 2009 došlo v Mexiku a záhy v USA ke zvýšenému výskytu chřipky.

Jako původce byl prokázán virus chřipky A subtypu H1N1, který dosud nebyl nalezen u lidí ani u prasat. Virus má ve svém genomu segmenty pocházející z prasečího, ptačího a lidského chřipkového viru. Šíří se kapénkovou nákazou od člověka k člověku. Postižené osoby nebyly ve styku s nemocnými vepři, a proto bylo onemocnění podle oblasti prvního výskytu nazváno **mexická chřipka**. Světová zdravotnická organizace doporučila tuto novou nákazu označovat jako **chřipka A (H1N1)**. Dostupné protichřipkové vakcíny proti této naze nechrání.

(Nákaza se rychle rozšířila do dalších zemí – k 3. květnu 2009 byla nákaza potvrzena u 898 osob z 18 zemí včetně několika evropských států, nyní při psaní tohoto článku v srpnu 2009 je již jen v ČR potvrzeno onemocnění tímto virem kolem 100 pacientů, ve Velké Británii kolem 150 tisíc, situace a počet pacientů s tímto onemocněním se celosvětově každý den mění a narůstá.)

Složení a forma: K dispozici jsou *inaktivované trivakcíny* obsahující antigeny dvou aktuálních variant chřipky A a jedné aktuální varianty chřipky B. Světová zdravotnická organizace každoročně v únoru až březnu na základě celosvětového sledování výskytu a původců chřipky označí kmeny virů A i B, o nichž lze předpokládat, že budou na severní polokouli původci onemocnění v příští chřipkové sezoně. Během následujících 4 až 6 měsíců výrobci z těchto kmenů připraví vakcínu.

V současnosti se v ČR používají subjednotkové nebo štěpené vakcíny. Subjednotkové vakcíny obsahují pouze antigen hemagglutininu a neuraminidázy, zatímco štěpené očkovací látky obsahují antigeny i dalších součástí viru s výjimkou reaktogenních lipidových frakcí. Subjednotkové vakcíny mají málo vedlejších reakcí, ale jsou méně imunogenní než štěpené očkovací látky. Jejich účinnost lze

Registrované očkovací látky:

Vakcína	Název	Výrobce	Poznámka
Subjednotkové	Influvac	Solvay Pharma	
	Fluad	Novartis	adjuvans NF 59
	Inflexal V	Berna Biotech	virosomová vakcína
	Optaflu	Novartis	buněčná vakcína
Štěpené	Vaxigríp	Sanofi Pasteur	
	Fluarix	GlaxoSmithKline	
	Begrivac	Novartis	
	IDflu	Sanofi Pasteur	intradermální aplikace
	Prepandrix	GlaxoSmithKline	prepandemická vakcína

zvýšit přidavkem některého z adjuvantních prostředků. Adjuvantní a virosomové vakcíny jsou pro vyšší imunogenitu vhodné např. pro očkování seniorů.

K dispozici bude až v roce 2010 intradermální vakcína Idflu, která se v množství 0,1 ml aplikuje do kůže pomocí jednorázového aplikátoru do hloubky 1,5 mm. U dětí starších 8 let a u dospělých do 59 let věku se aplikuje přípravek obsahující 9 µg antigenu a u osob starších 60 let přípravek obsahující 15 µg antigenu každého virového kmene. Aplikace je jednoduchá a bezbolestná. Použití této vakcíny by mohlo zvýšit proočkovanosť populace proti sezonní chřipce. Virus chřipky lze místo na buněkách kuřecího zárodku množit na buněčných kulturách. Výroba buněčné vakcíny je o polovinu rychlejší než u vakcín připravovaných vaječnou technologií. Buněčnou vakcínu lze podat i klientům přecitlivělým na vaječnou bílkovinu. Na trhu je vakcína Optaflu obsahující antigeny chřipkových virů pomnožených na buněkách psích ledvin. Jako rezerva pro případný epidemický výskyt ptačí chřipky u lidí je v Evropské unii k dispozici tzv. prepandemická vakcína Prepandrix. Obsahuje inaktivovaný štěpený kmen viru chřipky H5N1.

Indikace a dávkování: Očkování se provádí u dospělých a dětí nad 3 roky věku jednou dávkou vakcíny o velikosti 0,5 ml. Vakcína se aplikuje intramuskulárně nejlépe do deltového svalu. U dětí od 6 měsíců do 3 let se podávají dvě poloviční dávky v odstupu 4 až 6 týdnů a u dětí, které byly již dříve proti chřipce očkovány, se aplikuje pouze jedna dávka. Očkování se provádí každoročně v období před předpokládaným výskytem chřipky, a to nejlépe od září do poloviny prosince. Imunita vzniká během 2 týdnů po vakcinaci a přetrvává nejméně 1 rok, nicméně nejvyšší imunita je cca za 3 měsíce po aplikaci očkovací látky. Osoby starší 65 let vytvářejí obecně po očkování nižší hladiny protilátek.

Proti chřipce se očkuje v rámci pravidelného, zvláštního anebo doporučeného očkování. **Pravidelné** nebo **zvláštní očkování** se dle vyhlášky Ministerstva zdravotnictví ČR č. 537/2006 týká následujících osob:

- se závažným chronickým respiračním či kardiovaskulárním onemocněním a s poruchou dýchání na základě nervového či svalového onemocnění
- s cukrovkou léčenou inzulinem nebo

jiným metabolickým onemocněním

- s cystickou fibrózou pankreatu, vlekou nedostatečností ledvin a chronickou anémií
- s vrozenou nebo získanou poruchou imunitního systému
- umístěných v léčebnách pro dlouhodobě nemocné, v domovech důchodců a penzionech pro seniory
- vystavených při svém pracovním výkonu zvýšenému nebezpečí nákazy chřipkou (zdravotníci nebo personál ústavů sociální péče) a také osob, které by mohly nákazu přenést na rizikové jedince

Očkování **se doporučuje** osobám, které se zásadním způsobem podílejí na chodu státu (doprava, energetika, policie, armáda, zdravotníci aj.), a všem, kteří si nepřejí onemocnět chřipkou.

Imunogenita: Účinnost očkování záleží na antigenní podobnosti kmene viru, který je přítomen ve vakcíně s viry cirkulujícími v populaci a také na věku a na schopnosti očkované osoby vytvářet imunitu. U mladých zdravých osob očkování zabrání onemocnění v 70 až 90 %. U starších osob (65 let a výše) očkování proti chřipce výrazně sníží počet komplikací včetně úmrtnosti spojené s tímto onemocněním.

Kontraindikace: Kontraindikací očkování je přecitlivělost na vaječnou bílkovinu či jinou složku vakcíny a také závažná reakce po předchozí aplikaci protichřipkové vakcíny. U osob s akutním horečnatým onemocněním je třeba očkování odložit.

Interakce (kombinovatelnost): Při očkování lze současně na jiné místo aplikovat vakcínu proti pneumokokové naze.

Nežádoucí účinky: Místní i celkové reakce nevybočují z obecných zvyklostí. Nejčastěji se vyskytuje teplota, lokální bolestivost v místě vpichu.

Zvláštní upozornění: Ochrana po očkování přetrvává pouze 6 až 12 měsíců, a proto se musí očkování opakovat každoročně (viz antigenní drift a antigenní shift).

Uchovávání a doba použitelnosti: Vakcína v předplněné stříkačce se uchovává při teplotě 2 až 8 °C. Doba použitelnosti je 1 rok od data výroby.

Chemoprophylaxe: U neočkovaných osob nebo v epidemii, kde antigeny původce nebyly součástí aplikované vakcíny, lze k ochraně před nákazou doporučit antivirotika. Užívají se oseltamavir (75 mg denně) nebo zanamivir (2x denně inhalace 5 mg).

3. Očkování proti invazivním pneumokokovým nákazám

Původce: *Streptococcus pneumoniae*. Jedná se o gram-pozitivní bakterii, která se vyskytuje v párech jako diplokok buď samostatně, nebo v krátkých řetězcích. Pneumokoky jsou fakultativně anaerobní a většina je kryta povrchovým polysacharidem. Právě ten umožňuje jejich typizaci. Dnes je popsáno na 40 skupin a identifikováno 91 různých sérotypů pneumokoků.

Epidemiologie – svět: Incidence invazivních pneumokokových onemocnění je v evropských zemích různá. Nejvyšší výskyt je u dětí pod 2 roky věku v regionech Španělska, kde dosahuje hodnoty 174/100 000. Následuje Belgie 104/100 000, Finsko 40/100 000, Dánsko 35/100 000 a Německo 19/100 000. Rozdílné incidence jsou ovšem také dány mírou aktivní surveillance v jednotlivých zemích. Meningitida se vyskytuje přibližně v 0,5 až 2,0 případech na 100 000 dětí v Evropě i USA s mortalitou kolem 23 %. Incidence pneumonií je ještě vyšší. Finská data hovoří o 5,7 na 1 000 dětí ženského pohlaví pod 5 let věku, respektive 11,2 u mužského pohlaví. Nad 5 let věku klesá na hodnoty kolem 5,4 na 1 000 bez rozdílu pohlaví.

Epidemiologie – ČR: Chybí validní data.

Registrované očkovací látky: *Pneumo 23* (balení 1x 0,5 ml) – výrobce Aventis Pasteur nebo Sanofi Pasteur, *Prevenar* (v USA *Pevnar*) (balení 1, 10 dávek x 0,5 ml) – výrobce Wyeth, *Synflorix* (balení 1x 0,5 ml) – výrobce GSK. Ve vývoji jsou proteinové vakcíny a 13valentní konjugovaná vakcína s registrací v letech 2009 až 2010. Očekává se i dospělá varianta konjugované 13valentní vakcíny, která zatím prochází klinickým zkoušením.

Složení a forma: *Pneumo 23* je vakcína připravená z purifikovaných kapsulárních polysacharidových antigenů, získaných ze 23 sérotypů *Streptococcus pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F. Obsahuje dále fenolový tlumivý roztok. Konjugovaná pneumokoková vakcína *Prevenar* obsahuje 7 kapsulárních sérotypů 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F konjugovaných na nosný protein CRM₁₉₇, který je adsorbován na fosforečnan hlinitý (0,5 mg). 10valentní *Synflorix* má navíc sérotyp 1, 5 a 7F. Sérotypy jsou celkem konjugovány na 3 různé nosiče. U 8 sérotypů je nosným proteinem D protein z hemofilů.

Indikace a dávkování: Očkování polysacharidovou vakcínou je doporučeno k ochraně před pneumokokovými infekcemi, zejména před záněty plic, způsobenými sérotypy obsaženými ve vakcíně pro osoby od 2 let, ve vysokém riziku onemocnění pneumokokovou infekcí. Cílovými skupinami jsou především osoby ve věku 60 let a starší, zvláště starší osoby žijící v ústavech, oslabené nebo s doprovázejícími chronickými onemocněními, avšak bez výrazného imunodeficitu, neboť zde byla prokázána nižší účinnost. Současné doporučení ACIP nabízí vakcínu i pro kuřáky a astmatiky.

Dávkování: Jedna dávka vakcíny 0,5 ml s jednorázovým přeočkováním jednou dávkou 0,5 ml po 5 letech. Vakcína se podává přednostně intramuskulárně cestou, případně subkutánně.

Konjugovaná vakcína Prevenar je indikována proti onemocněním vyvolaným *Streptococcus pneumoniae* sérotypů 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F (zahrnujícím sepse, meningitidy, pneumonie bakteriemie a akutní otitis media) u kojenců a malých dětí ve věku od 2 měsíců do 5 let. Zatím není indikována pro dospělou populaci. Synflorix je indikován pro prevenci invazivních pneumokokových onemocnění vyvolaných sérotypy pokrytými vakcínou a mezotitid u dětí do 2 let věku.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na libovolnou složku, u Pneumo 23 první trimestr těhotenství a aplikace se nedoporučuje osobám očkovaným během předchozích tří let. U Prevenaru i přecitlivělost na difterický toxoid.

Zvláštní upozornění: Pneumo 23 neaplikovat intravaskulárně. Vakcína by měla být aplikována nejméně dva týdny před plánovanou splenektomií nebo zahájením imunosupresivní terapie (chemoterapie či jiné terapie). Pacientům s poruchami srážlivosti nebo s trombocytopenií se doporučuje aplikovat vakcínu subkutánně.

Interakce (kombinovatelnost): Vakcína Pneumo 23 může být podána současně s vakcínou proti chřipce za předpokladu, že se vakcíny aplikují do dvou různých míst. Různé injekční vakcíny musí být vždy podány každá do jiného místa vpichu.

Nežádoucí účinky: Místní i celkové reakce nevybočují z obecných zvyklostí. Nejčastěji se vyskytuje teplota, nechutenství, zvracení a průjem.

Imunogenita: Pneumo 23 očkování poskytuje více než 90% sérokonverzi

a vyvolává hladiny specifických protilátek vyšší než 300 mcg/ml.

Uchovávání a doba použitelnosti: Pneumo 23 musí být uchovávána v chladničce (2 °C do 8 °C). Vakcína nesmí zmraznout! V případě zmrazení se vakcína nemůže použít. Vnitřní obal uchovávat v krabici, aby byla vakcína chráněna před světlem. Při uchovávání za předepsaných podmínek, tj. mezi 2–8 °C, je doba použitelnosti vakcíny dva roky ode dne výroby.

4. Očkování proti virové hepatitidě typu A

Původce: Virus hepatitidy A (HAV) z čeledi *Picornaviridae*, odolný k účinkům tepla i mrazu.

Epidemiologie ve světě a v ČR: Virová hepatitida A patří mezi epidemiologicky nejzávažnější hepatitidy pro snadný fekálně-orální přenos a je příčinou řady každoročních epidemií po celém světě. Ročně je hlášeno víc jak 1,4 milionů nových případů ve světě, ale vzhledem k vysoké podhlášenosti bude skutečná incidence minimálně 10násobně vyšší. Mezi oblastmi s nejvyšším výskytem patří Střední a Jižní Amerika, Afrika, Blízký východ, jižní a jihovýchodní Asie, Oceánie. V těchto regionech se 80 % populace infikuje ve věku do 18 let.

V České republice má kumulativní incidence postupný a trvalý pokles. V absolutních číslech došlo za posledních 10 let od řádově tisíců případů ročně (2 038 případů v r. 1996) k poklesu na stovky případů ročně (127 případů v roce 2007). V roce 2008 byla ovšem zaznamenána rozsáhlá epidemie, která začala mezi bezdomovci a narkomany v Praze a postupně se rozšířila mezi běžnou populaci po celé ČR. Séroprevalence anti-HAV protilátek stoupá s věkem, 53–68 % osob > 50 let a 78–89 % osob > 60 let v ČR má známky prodělané VHA s celoživotní protekcí.

Registrované očkovací látky: *Havrix* a kombinovaná očkovací látka *Twinrix*, *Ambirix* (proti VHA a VHB) – výrobce GSK Biologicals, *Avaxim* – výrobce Sanofi Pasteur, *Vaqta* – výrobce MSD. Existují dětské (0,5 ml) i dospělé verze (1 ml) vakcín. Vakcína *Ambirix* je v ČR registrovaná, ale běžně se nedováží.

Složení a forma: Inaktivovaná celobuněčná vakcína k injekční i. m. nebo výjimečně s. c. aplikaci v podobě opalescentní bělavé suspenze. Aktivní

složka je virus hepatitidy A pomnožený na lidských diploidních buňkách. Množství aktivní složky je 1 440 EU u dospělé, respektive 720 EU u dětské verze vakcíny *Havrix*; 720 EU u dospělé a 360 EU u dětské verze kombinované vakcíny *Twinrix*; 720 EU u vakcíny *Ambirix*, 160 AU u vakcíny *Avaxim* a 50 IU u dospělé a IU u dětské verze vakcíny *Vaqta*.

Indikace a dávkování: Prevence virové hepatitidy typu A od 1 roku věku. Základní vakcinace se skládá z aplikace jedné dávky, posilující (booster) dávka v odstupu 6–18 měsíců od první dávky. Kombinovaná vakcína proti VHA a VHB se aplikuje ve 3 dávkách v intervalu 0. měsíc – 1. měsíc (alternativně do konce 2. měsíce) – 6. měsíc (alternativně 4.–12. měsíc). U vakcíny *Havrix*, *Twinrix* se aplikuje dětská verze do 15 let věku včetně, od 16 let se aplikuje dospělá verze. Vakcína *Avaxim* pouze v jedné verzi je určena pro děti i dospělé. Vakcína *Vaqta* je určena pro děti od 2 let věku do 17 let – dětská verze, dospělá verze od 18 let. Vakcína *Ambirix* (1 ml) je určena pro děti ve věku 1–15 let ve dvoudávkovém schématu měsíc 0 a měsíc 6–12.

Vakcínu je možné použít i pro postexpozici profylaxi optimálně do 7, maximálně do 14 dnů po kontaktu s VHA ve věku od 12 měsíců do 40 let. Pro osoby > 40 let aplikovat současně s vakcínou imunoglobulin v dávce 0,02 ml/kg.

Vakcína se aplikuje intramuskulárně do deltové oblasti. Neaplikovat do gluteálního svalu!

Zpoždění vakcinace (přerušené schéma): V případě nedodržení vakcinačního schématu se postupuje podle principu „každá dávka se počítá“. Posilovací dávku je možné podat se zpožděním až 5 let od první dávky. V období do aplikace posilovací dávky je nutné ale počítat s nižší úrovní ochrany.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na libovolnou složku vakcíny a akutní horečnaté onemocnění.

Zvláštní upozornění: Vakcína se nesmí smíchat s žádnou jinou vakcínou a nesmí se podat intravenózně. Očkování nechrání proti infekci jinými viry hepatitidy, mimo kombinované vakcíny *Twinrix*, která chrání i proti VHB.

Interakce (kombinovatelnost): Vakcínu *Havrix* je možné použít pro posilující dávku i v případě, že pro první dávku byla použita jiná inaktivovaná vakcína proti VHA a naopak. Je možná simultánní aplikace do

jiných míst s vakcínami proti žluté zimnici, břišnímu tyfu, VHB a pravděpodobně i s dalšími vakcínami (proti meningokokové meningitidě, rotavirovým průjmům, DTP-IPV-HiB-HBV apod.).

Nežádoucí účinky: Zarudnutí, zduření nebo bolestivost v místě vpichu do 21 % u dětí a do 56 % u dospělých, bolesti hlavy (2–9 % u dětí, do 16 % u dospělých), horečka, únava, nauzea, bolesti břicha, svalů. Ostatní příznaky jsou méně časté.

Imunogenita: 95–100 % očkovaných si vytvoří ochranné protilátky 1 měsíc po očkování. Ochranný efekt vakcinace se objevuje za 14 dní od aplikace vakcíny. Séroprotektivní protilátky se tvoří již za 7–10 dnů po vakcinaci. Po dvou dávkách vakcíny se předpokládá protekce minimálně 25 let a aplikace další posilující dávky se v současné době nedoporučuje. Účinnost očkování je 94–100 %.

Uchovávání a doba použitelnosti: Skladovat při teplotě 2–8 °C po dobu 3 let. Chránit před mrazem. Náhodné ponechání vakcíny při pokojové teplotě po dobu několika dnů (až 3 týdny při teplotě 37 °C) nevede ke ztrátě účinnosti.

5. Očkování proti virové hepatitidě B

Původce: Malý DNA virus hepatitidy B (HBV) z čeledi *Hepadnaviridae*.

Epidemiologie ve světě a v ČR: K přenosu nákazy dochází parenterální cestou, sexuálním kontaktem a cestou matka – dítě. Vertikální přenos je v některých oblastech Afriky a Asie nejdůležitější cestou šíření infekce a zde je také nejvyšší prevalence VHB. 1/3 světové populace byla nebo je infikována a až 400 milionů z nich jsou chroničtí nosiči viru. V ČR se odhaduje nosičství v populaci na 0,7 % a po zařazení vakcinace v roce 2001 do pravidelného očkování dochází k pozvolnému poklesu počtu nálezů (604 onemocnění v roce 2000 v. 307 onemocnění v roce 2007).

Registrované očkovací látky: *Engerix B* 20 µg/10 µg – dospělá/pediatriká forma – výrobce GSK, *H-B-Vax-Pro* 10 µg/5 µg – dospělá/pediatriká verze – výrobce MSD, *Fendrix* – výrobce GSK. Kombinované vakcíny – *Twinrix Adult*, *Twinrix Paediatric*, *Ambirix*, *Infanrix Hexa* (DtaP-HiB+HBV+IPV), *Infanrix Penta* (DtaP+IPV+HBV), *Tritanrix HepB* (DtwP+HBV) – vše výrobce GSK. *Infanrix Penta*, *Tritanrix HepB* a *Ambirix* jsou v ČR registrovány, ale běžně se nedovážejí.

Složení a forma: *Engerix B* a *Twinrix* – 1 dávka (1 ml) obsahuje: Antigenum tegiminis hepatitidis B 20 µg, resp. 10 µg (*H-B-Vax-Pro* 10, resp. 5 µg). Vyrobeno metodou genového inženýrství na kultuře kvasinkových buněk (*Saccharomyces cerevisiae*). *Fendrix* – rekombinantně připravený HbsAg antigen navázaný na MPL (monophosphoryl lipid A) jako adjuvans.

Indikace a dávkování: *Engerix B* 20 µg je určen k očkování dospělých a mladistvých ≥ 16 let, *Engerix B* 10 µg je určen k očkování novorozenců, kojenců a dětí do 15 let. U dětí mezi 10 až 15 roky je možné použít i 20 µg dávku. Dvě schémata základního očkování: zrychlené – s aplikací dávek v 0., 1. a 2. měsíci, 4. dávka 12 měsíců po dávce první. Standardní – tři dávky v měsíci 0, měsíci 1 (alternativně do 2. měsíce) a měsíci 6 (alternativně mezi 4.–12. měsícem). Ve výjimečných případech může být u dospělých osob aplikován ve třech dávkách v intervalu 0., 7. a 21. den a 4. dávka 12 měsíců po dávce první. Nutnost přeočkování zdravých jedinců nebyla dosud prokázána. Rutinní aplikace booster dávky nebo pravidelné sérologické vyšetření se nedoporučuje u imunokompetentních osob, které odpověděly na vakcinaci. *Fendrix* – indikován u pacientů s renální insuficiencí (včetně pacientů před hemodialýzou a hemodialyzovaných pacientů), ve věku nad 15 let. Doporučuje se čtyřdávkové schéma 0–1–2–6 měsíců.

Vakcína se aplikuje intramuskulárně do deltoidní oblasti. Aplikace do gluteálního svalu vede k nižší imunitní odpovědi.

Zpoždění vakcinace (přerušené schéma): V případě, že dojde k opomenutí aplikace některé z dávek, nedoporučuje se zahajovat celou vakcinaci třemi dávkami znovu. Dojde-li ke zpoždění aplikace druhé dávky, aplikuje se tato, co nejdříve je to možné, a třetí dávka se pak podá za 2 měsíce. V případě, že dojde k opomenutí třetí dávky, aplikuje se tato, co nejdříve je to možné. Aplikace třetí dávky se zpožděním v průměru 3,4 let vedla k 95% séroprotektivě.

Kontraindikace: Alergie na složky vakcíny, závažné akutní horečnaté onemocnění. Mírná infekce s afebrilním průběhem není kontraindikací vakcinace.

Zvláštní upozornění: Vakcína nechrání proti hepatitidě A, C a E ani proti jiným infekčním činitelům, které způsobují onemocnění jater. U některých skupin jedinců nebo pacientů vystavených

nebezpečí nákazy virem hepatitidy B (např. hemodialyzovaní pacienti nebo pacienti s poškozeným imunitním systémem) je aplikováno odlišné schéma a bývá nutné podáním posilovací dávky zajistit protektivní hladinu protilátek (≥ 10 IU/l). Minimálně 1 týden, optimálně 1 měsíc po aplikaci vakcíny se nedoporučuje darovat krev.

Interakce (kombinovatelnost): Vakcínu lze aplikovat kdykoli před nebo po jiných živých i neživých vakcínách, včetně vzájemné kombinace *Fendrix-Engerix* se specifickým imunoglobulinem. Lze simultánně aplikovat např. s vakcínou proti chřipce, klíšťové meningoencefalitidě, břišnímu tyfu, VHA, žluté zimnici, *Hemophilu influenzae b*, IPV.

Nežádoucí účinky: Časté – bolest, zarudnutí, zatvrdnutí tkáně. Vzácné – únava, horečka, malátnost, abnormální hodnoty testů jaterních funkcí, artralgie. Velmi vzácné – neuritida, syndrom Guillain-Barre, trombocytopenie, vaskulitida.

Imunogenita: Ochrana nastupuje za 14 dní od druhé dávky. *Engerix B* séroprotektce 95 – 100%, *Fendrix* – 74,4% u hemodialyzovaných osob. Protektivní hladina anti-Hbs protilátek ≥ 10 IU/l. V populaci se může objevit až 15 % nonrespondérů – tzv. neodpovídačů na očkování, tedy osob, které si ani po 6 dávkách vakcíny nevytvořily ochranné protilátky. V případě podezření na nižší imunitní odpověď se doporučuje provést vyšetření anti-Hbs protilátek 1 měsíc po třetí dávce, je-li množství protilátek nedostatečné, aplikovat čtvrtou dávku 1–2 měsíce po třetí a ev. pátou a šestou dávkou za 1 a 6 měsíců.

Uchovávání a doba použitelnosti: 36 měsíců při teplotě 2–8 °C. Náhodné ponechání vakcíny několik dní při pokojové teplotě pravděpodobně nevede k znehodnocení vakcíny, ale není k dispozici dostatek údajů. Chránit před mrazem, dojde-li ke zmrznutí vakcíny, musí být znehodnocena. Bod mrazu vakcíny je již -0,5 °C.

6. Očkování proti klíšťové meningoencefalitidě (KME)

Původce: RNA arbovirus klíšťové meningoencefalitidy z čeledi *Flaviviridae*, subtyp evropský a dálnevýchodní.

Epidemiologie – svět: Endemický výskyt je zaznamenáván v celé Evropě,

zejména ve střední a jižní, ale i v oblastech Skandinávie. Dálnévýchodní typ viru vyvolává onemocnění v Rusku včetně oblastí Sibiře, ve východní Asii a v Japonsku.

Epidemiologie – ČR: Sezonní výskyt s maximem v jarních a podzimních měsících, nejvyšší počet onemocnění je hlášen z jižních a středních Čech (povodí Vltavy, Sázavy, Berounky), okolí Brna, z oblastí na severní Moravě (Bruntálsko, Opavsko), okolí Plzně a severočeské oblasti. Infikovaných klíšťat bývá podle lokality 5–7 %. Byl prokázán výskyt infikovaných klíšťat i v horských oblastech, ve výškách kolem 1 000 m n. m. Za posledních 20 let je zaznamenán plynule stoupající trend incidence KME, v roce 2006 dosud nejvyšší výskyt. Proočkovanost dosahuje 16 %.

Registrované očkovací látky: *FSME-Immun Inject* (balení 1, 10, 100 dávek) – výrobce Baxter, vakcína *Encepur* (balení 1, 10 dávek) – výrobce Chiron.

Složení a forma: Inaktivovaná vakcína určená k i. m. nebo výjimečně v případě krvácivé poruchy k s. c. aplikaci získaná pomnožením viru KME, kmene Neudörfl (FSME-Immun) nebo kmene K23 (Encepur) na buňkách kuřecích fibroblastů. Vakcína dále obsahuje adjuvans – hydroxid hlinitý a vakcína FSME-Immun i lidský albumin. Existuje dospělá verze (objem 0,5 ml) s 2–2,75 µg (FSME-Immun), respektive 1,5 µg (Encepur) aktivní složky a dětská verze (objem 0,25 ml) s polovičním obsahem antigenu. Dětská vakcína je určena dětem od 1 roku věku do 15 let (FSME-Immun) nebo do 11 let (Encepur). Dospělá vakcína od 16, respektive 12 let.

Indikace a dávkování: Aktivní imunizace osob dočasně nebo trvale pobývajících v endemických oblastech výskytu KME proti oběma subtypům viru. Základní klasické očkování se skládá ze 3 dávek, aplikovaných do deltového svalu podle schématu: první dávka v den 0, druhá dávka za 1–3 měsíce a třetí dávka za 5–12 měsíců (FSME-Immun) nebo 9–12 měsíců (Encepur) po druhé dávce. Přeočkování jednou dávkou po 3 letech, zejména u osob ≥ 60 let, u mladších je možné i po 5 letech. Největšího benefitu lze dosáhnout z očkování zahájeného

v zimních měsících roku. V případě potřeby je možné očkovat kdykoli v průběhu roku. Lze použít i zrychlené schéma tří dávek ve dnech 0–7–21 (Encepur) nebo 0–14 a třetí dávka za 5–12 měsíců po druhé dávce (FSME-Immun). V případě 0–7–21 je nutné podat ještě čtvrtou dávku za 12–18 měsíců po první dávce. V případě posilovací dávky je možné obě vakcíny zaměnit. Pro zkříženou záměnu u základního schématu není zatím dostatek evidence.

Kontraindikace: Přecitlivělost na složky vakcíny, na vaječnou či kuřecí bílkovinu, akutní horečnaté onemocnění.

Zvláštní upozornění: Zvážit očkování u osob s postižením mozku a autoimunitním onemocněním.

Interakce (kombinovatelnost): Vakcína se nesmí vzájemně mísit s jinými vakcínami. Není dostatek údajů o možnostech simultánní aplikace s jinými vakcínami, ale předpokládá se tato možnost bez omezení. V případě nutnosti simultánní vakcinace aplikovat do různých míst.

Nežádoucí účinky: Horečka, bolest v místě aplikace, bolesti hlavy, zarudnutí, zduření přilehlých lymfatických uzlin.

Imunogenita: K sérokonverzi dochází 2 týdny po druhé dávce u 98 % očkovaných, po třetí dávce u 99 % očkovaných. V případě zrychleného schématu je sérokonverze 90% po druhé a 99% po třetí dávce.

Uchovávání a doba použitelnosti: Skladovat při teplotě 2–8 °C po dobu 2 let.

Vzhledem k tomu, že cílem mého článku není kopírovat celý nový DP očkování pro PL, ale poukázat na možnosti a realnost nejčastějšího očkování našich pacientů, tak si myslím, že výše uvedená očkování jsou v současné době realizovatelná v našich ordinacích jako minimum a běžná součást naší práce.

Pro informaci DP obsahuje dále skvěle napsanou obecnou část od prof. Prymuly ohledně indikací a kontraindikací očkování. Dále obsahuje kapitoly o očkování proti černému kašli, HPV, břišnímu tyfu, meningokokovým nákazám, varicele, další statě o očkování u imunokompromitovaných, očkování gravidních a kojících žen, doporučené očkování do ciziny, povinná

očkování do ciziny, ale i neodkladnou I. pomoc v terénu při anafylaktické či alergické reakci po očkování, schéma a možnosti kombinace očkovacích látek včetně zrychlených schémat, pro komplexnost je zde samostatná kapitola i ohledně profylaxe malárie a cestovních průjmů.

Jsem rád, že se povedlo tento materiál (DP očkování v ordinaci PL) pro naše všeobecné praktické lékaře napsat a že jsem mohl být u toho, a rád bych všem kolegyním a kolegům popřál hodně zdaru při očkování svých pacientů.



Literatura

1. CDC. Guidelines for Vaccinating Pregnant Women. From Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2007;12.
2. Plotkin S, Orenstein W, Offit P. Vaccines. 5th ed. Saunders Elsevier; 2008.
3. Fiore AE, et al. Prevention and Control of Influenza. Recommendation of the ACIP. MMWR. 2008;57:RR-7.
4. Šerý V, Bálint O. Tropická a cestovní medicína. Praha: Medon; 1998.
5. Beran J, Havlík J, Vonka V. Očkování - minulost, přítomnost, budoucnost. Praha: Galén; 2005.
6. Beran J, Havlík J. a kol. Lexikon očkování. Praha: Maxdorf; 2008.
7. Steffen R, Du Pont HL, Wilder-Smith A. Manual of Travel Medicine and Health. 2nd ed. London: BC Decker Inc, Hamilton; 2003.
8. Keystone JS, Kozarsky PE, Freedman DO, Nothdurft HD, Connor BA. Travel Medicine. St. Louis: Mosby; 2004.
9. Cook GC, Zumla AI. Manson's tropical diseases. 21st ed. Saunders; 2003.
10. CDC. Prevention of Hepatitis A After Exposure to Hepatitis A Virus and in International Travelers. Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2007;56(41):1080-4.
11. CDC. Prevention of Hepatitis A Through Active and Passive Immunization. MMWR. 2006;55(RR-7):30.
12. Plotkin SA, et al. Vaccines. 5th ed. Saunders Elsevier; 2008. 1725 p.

MUDr. Igor Karen
Všeobecný praktický lékař a člen výboru SVL ČLS JEP
tř. Osvoboz. polit. vězňů 241
294 71 Benátky nad Jizerou
Tel.: 326 362 184
e-mail: igor.karen@seznam.cz

Očkování – jak postupovat u alergických a imunodeficientních osob?

Vaccination – how to manage allergic and immunodeficient persons?

MUDr. Eva Daňková, CSc.

Immunia, Praha

Souhrn:

V očkovacích látkách je řada potenciálně biologicky aktivních složek, které jsou schopné vyvolat nežádoucí imunopatologické nebo iritační reakce. Nelze vyloučit vzájemnou interakci těchto biologicky aktivních složek s imunomodulační léčbou, která je podávána u alergiků. Interval mezi aplikacemi imunomodulačních přípravků a očkovacích látek vychází hlavně z empirických zkušeností a často nejsou podloženy kontrolovanými studiemi. Alergologické vyšetření před očkováním je nutno zvážit v případech, kdy očkovaná osoba prodělala anafylaktickou reakci po neznámém alergenu v anamnéze, a dále v situacích, kdy se obáváme nežádoucí alergické reakce a máme možnost výběru mezi očkovacími látkami různého složení. Alergolog (ve spolupráci s dermatologem) může odhalit přecitlivělost na některé alergeny či antigeny, jež vyvolávají alergické reakce včetně anafylaxe způsobené specifickými IgE protilátkami nebo reakce opožděné buněčné přecitlivělosti. V článku je přehled některých známých biologicky aktivních složek v očkovacích látkách. Imunologické testy jsou pro stanovení diagnózy imunodeficiency nezastupitelné. Na přítomnost imunodeficiency často upozorní rodinná a osobní anamnéza. Článek se zabývá indikací imunologického vyšetření před očkováním. Živé virové vakcíny se nesmí podat osobám s těžkými kombinovanými imunodeficiency, s defekty v oblasti T lymfocytů a většina ani osobám s těžkou imunodeficiency v oblasti humorální imunity. BCG se nesmí podat osobám s těžkými kombinovanými imunodeficiency, s defekty v oblasti T lymfocytů a s defekty fagocytózy.

Klíčová slova: očkování, alergické reakce, alergologické vyšetření, imunodeficiency, imunologické vyšetření

Summary:

There are many potentially biologically active constituents in vaccines which can induce adverse immunopathological or irritating reactions. Interactions between these biologically active constituents and immunomodulatory therapy in allergic patients cannot be excluded. Intervals between applications of immunomodulatory therapy and vaccines result from empiric experience and often are not based on controlled studies. It is necessary to consider an allergology examination before vaccination in cases when the person has a history of anaphylaxis after an unknown allergen and in cases when we are concerned about an adverse allergic event and we have a possibility to choose between vaccines of a different composition. An allergologist (in co-operation with a dermatologist) can determine sensitivity to some allergens or antigens which can induce allergic reactions including anaphylaxis mediated by specific IgE antibodies or delayed cellular hypersensitivity. The article provides a table of known biologically active constituents in vaccines. Immunological tests are critical for the diagnosis of immunodeficiency. Family and personal histories often indicate potential immunodeficiency. The article deals with an indication for immunological examination before vaccination. Live virus vaccines must not be administered to persons with combined, T lymphocyte immunodeficiencies and most of them to persons with severe humoral immunodeficiencies. BCG must not be administered to persons with combined, cellular and phagocyte immunodeficiencies.

Key words: vaccination, allergic reaction, allergology examination, immunodeficiency, immunological examination

Vakcinologie 2009;3:159-64.

Dle epidemiologického šetření prevalence alergií SZÚ vzrostl počet alergických dětí za deset let téměř dvojnásobně, tj. ze 17 % v roce 1996 na 32 % v roce 2006 (1). Stoupá počet některých orgánových autoimunitních onemocnění, stále větší počet pacientů dostává imuno-intervenční terapii a zvláště vzhledem k častější indikaci imunologického vyšetření je odhalováno i větší množství patologických nálezů v imunologických testech. I když u závažných imunopatologických stavů

o postupu aktivní imunizace rozhodují praktičtí lékaři spolu s ošetřujícím specialistou, mohou se dostat do situace, kdy alergologické a imunologické vyšetření je nezbytné či přínosné. Alergolog a klinický imunolog je ze zákona jedním ze specialistů zodpovědných za trvalou kontraindikaci očkování.

Indikace alergologického a imunologického vyšetření **před očkováním** vyplývá převážně z kontraindikací uvedených v SPC a příbalových letáčích očkovacích látek.

Jde především o to, abychom neaplikovali pacientovi vakcínu, která obsahuje alergen, který by vyvolal těžkou anafylaktickou reakci, nebo abychom neaplikovali živou vakcínu pacientovi se závažnou poruchou imunity.

Alergologické či imunologické vyšetření **po očkování** indikujeme hlavně v případech, kde průběh postvakcinační reakce vyvolává podezření na přítomnost dosud neodhaleného imunopatologického stavu.

Alergeny/antigeny v očkovacích látkách

V očkovacích látkách je řada potenciálně biologicky aktivních složek, které mohou kontaminovat výrobek i jen náhodně během jeho přípravy. Jsou schopné vyvolat nežádoucí imunopatologické reakce nebo i reakce iritační. Nejzávažnější průběh mají anafylaktické reakce mediované IgE protilátkami a anafylaxe non-IgE. Další typy nežádoucích imunopatologických reakcí zprostředkovaných protilátkami, buňkami či jinými mechanismy bývají méně závažné.

Alergenové zdroje, které jsou považovány za příčinu alergických reakcí mediovaných IgE protilátkami včetně anafylaxe, jsou vaječné i kuřecí proteiny, želatina, antibiotika, kvasinky, tetanický i difterický anatoxin (2, 3, 4, 5, 6, 7). Anafylaxi IgE mohou velice pravděpodobně vyvolat i polysacharidy opouzdřených bakterií (8) a latex, který se dostává do očkovací látky z jejího balení (9). Je jen otázkou času, než budou identifikovány i alergenové další. Alergické reakce mediované IgE protilátkami jsou časně a typicky se objevují během několika minut, ale většinou do 4 hodin po očkování. Výjimkou je bifázická reakce, kdy opožděná fáze reakce se objeví i za více hodin po zdánlivém odeznění prvních příznaků. Tento typ reakce byl již zaznamenán po očkování proti vzteklině a japonské encefalitidě (10). Jedná se nejčastěji o urtiká a angioneurotický edém, méně často o obstrukci nosní, kašel, stridor, pískoty, obtížné dýchání, vomitus, bolesti břicha, průjem, hypotenzi a ztrátu vědomí.

Vakcíny kultivované na kuřecích fibroblastech jsou téměř bez rizika. Obsahují minimální množství vaječného proteinu 40 pg per dose (klíšřová encefalitida, Priorix, Rabipur). Vakcíny kultivované na kuřecích embryonálních buňkách (chřipka, Stamaril) obsahují proteinu více 0.02–1.0 µg per dose, jejich aplikace může mnohem pravděpodobněji vyvolat nežádoucí reakce u osob s časnou přecitlivělostí na vaječné či kuřecí bílkoviny. Trivivac vaječné proteiny neobsahuje, je kultivován na buňkách psích ledvin. Nebezpečí aplikace u osob přecitlivělých na psí alergen je zatím jen hypotetické.

Některé očkovací látky mohou obsahovat protamin sulfát nebo polysorbáty, které vyvolaly anafylaktické reakce po různých léčivých přípravcích. V časové souvislosti s vakcinační lidí však zatím reakce popsány nebyly. Polysorbát 80 (Tween 80) vyvolal anafylaxi non-IgE po

podání multivitaminózních intravenózních olejových preparátů a po veterinárních vakcínách (11). Anafylaktické reakce non-IgE způsobené spíše protamin sulfátem byly popsány po jeho podání při kardiocirurgických operacích a po inzulinu (12).

Další typy imunopatologických reakcí po očkování zprostředkovaných protilátkami a buňkami jsou opožděné. Objevují se hodiny až dny po expozici jako různé exantémy, artralgie, febrilie, trombocytopenie aj. Nejčastěji vznikají nežádoucí reakce zprostředkované imunokomplexy (komplex protilátka + antigen). Řada komponent očkovacích látek jsou známé antigeny vyvolávající kontaktní dermatitidu. Etiologicky se jedná většinou o imunopatologickou reakci typu opožděné buněčné přecitlivělosti nebo o neimunologickou reakci iritační. Známým kontaktním alergenem je neomycin. Kontaktní alergie na toto antibiotikum ale není všeobecně považována za kontraindikaci vakcín, které jej obsahují. Thiomersal byl považován za příčinu lokálních i generalizovaných kožních reakcí typu opožděné buněčné přecitlivělosti i lymfadenopatie po aplikaci různých očkovacích látek (13, 14, 15). Thiomersal byl z většiny očkovacích látek již odstraněn, protože v minulosti bývala často diskutována jeho možná toxicita. GACVS (Global Advisory Committee on Vaccine Safety) v roce 2006 na základě epidemiologických faktů a farmakokinetiky thiomersalu uzavřel, že nejsou důkazy pro jeho toxicitu u dospělých a dětí, které byly vystaveny jeho účinkům ve vakcínách. Dalším známým alergenem vyvolávajícím kontaktní dermatitidu zvláště po deodorantech a opalovacích krémech je aluminium. Jedinci s infiltracemi, noduly či závažnějšími reakcemi (absces, sarkoidosa) v místě vpichu vakcín obsahujících aluminium hydroxid nebo aluminium fosfát mají často pozitivitu v epikutánních testech s alumiinem a autoři jej považují za vyvolávající faktor (16, 13, 17). Aluminiové sloučeniny jsou užívány ve vakcínách jako TH2 adjuvancia. Po adjuvanciích se popisuje vznik spíše iritačních reakcí, což nelze vyloučit ani u aluminia. Exacerbace atopického a kontaktního ekzému s pozitivními epikutánními testy byly popsány po aplikaci vakcín obsahujících formaldehyd a phenoxyethanol (13). I další alergenové jsou známé jako vyvolávající faktory

kontaktní dermatitidy, zatím však nebyly popsány nežádoucí reakce po jejich podání v očkovacích látkách. Jedná se o sorbitol, trometamol, deoxycholát sodný, octoxinol a cetrimonium-bromid (18, 13, 19, 20, 21). Alergeny identifikované v očkovacích látkách najdeme na stránkách „Institute for Vaccine Safety Web site“ (www.vaccinesafety.edu).

Seznam některých alergenů/antigenů se schopností vyvolat imunopatologické či iritační reakce po očkování ukazuje Tab. 1.

Očkování alergiků

Běžná alergická onemocnění jako polinóza, atopický ekzém, astma aj. nejsou všeobecně kontraindikací aktivní imunizace (22, 23, 24, 25, 26). Zatím jedinou výjimkou je očkování proti variole. Vakcína se nesmí aplikovat osobám s atopickým ekzémem ani osobám, které jsou s nimi v blízkém kontaktu, pro nebezpečí rozvoje eczema vaccinatum. Proti variole mohou být v současné době očkováni například vojáci (27, 28). Při očkování alergiků je třeba dodržovat preventivní opatření. Neočkujeme v období exacerbace onemocnění. Například pokud není nezbytné, polinotiky neimunizujeme v pylové sezoně. Je výhodné očkovat pod clonou antihistaminik, která podáme 1 den před a pokračujeme 3–10 dní po očkování. Antihistaminika, která jsou podávána trvale, nevysazujeme. Dosud nebylo publikováno snížení postvakcinační imunity u alergiků při srovnání s nealergickými jedinci (29, 30, 31).

Alergikům je obvykle aplikována různá imunointervenční terapie a nelze vyloučit vzájemnou interakci při současném podávání imunopreparátů a vakcín. Intervaly mezi aplikacemi imunomodulačních přípravků a očkovacích látek vychází hlavně z empirických zkušeností a často nejsou podložené kontrolovanými studiemi.

Ke kauzálnímu ovlivnění některých alergických chorob je užívána specifická alergenová imunoterapie. Doporučené odstupy mezi aplikacemi očkovacích látek a některých přípravků pro specifickou alergenovou imunoterapii vychází z „Position paper: Immunotherapy, 1993“ (32). V SPC těchto přípravků je uvedeno, že interval mezi podáním dílčí dávky alergenového extraktu a očkováním proti infekčním onemocněním nesmí být kratší

	VP	Ž	K	ATB	TT	DT	L	PSP	FB	PS	P	A	PE	T	F	CB	Tr	S	O
Infanrix hexa			•	•	•	•						•	•		•				
Trivivac		•		•															
Priorix	•			•															•
Imovax polio				•											•				
Engerix			•									•							
Twinrix			•	•								•							
Havrix				•			•				•	•							
RotaTeq									•		•								
Prevenar						•	•	•				•							
ACT-Hib					•												•		
Varilrix				•														•	
Silgard			•								•	•							
FSME-immune	•			•						•		•			•				
Encepur	•			•								•			•		•		
Men. pol. A+C							•					•							
Menjugate						•						•							
Neisvac-C					•							•							
Pneumo 23								•											
Alteana					•									•					
Tetavax															•				
Boostrix							•				•	•	•		•				
Fluad	•			•							•				•	•			•
Influvac	•			•							•				•	•			
Begrivac	•			•							•				•				
Vaxigrip	•			•											•				•
Fluarix	•						•				•				•				•
Stamaril	•														•			•	
Rabipur	•	•		•													•		

Tab. 1 Jistá či pravděpodobná přítomnost některých alergenů/antigenů v očkovacích látkách se schopností vyvolat imunopatologické či iritační reakce
zdroj: SPC očkovacích látek a www.vaccinesafety.edu

Legenda k tabulce

VP vaječné proteiny, Ž želatina, K kvasinky, ATB antibiotika, TT tetanický toxoid, DT difterický toxoid, L latex, PSP polysacharidy streptococcus pneumoniae, FB fetální bovinní sérum, PS protamin sulfát, P polysorbát, A aluminium, PE phenoxyethanol, T thiomersal, F formaldehyd, CB cetrimonium-bromid, Tr trometamol, S sorbitol, O octoxinol

- alergické reakce mediované IgE protilátkami včetně anafylaxe
- anafylaxe non IgE
- kontaktní přecitlivělost (opožděná buněčná přecitlivělost či iritační reakce)

než jeden týden. Případně, že jiné vakcinace by neměly být prováděny dříve než jeden týden před a jeden týden po poslední dávce přípravku. U živých vakcín dochází k množení atenuovaného mikroorganismu s možným rozvojem vedlejších reakcí v postvakcinačním období, a proto je vhodné postupovat při očkování a současně aplikaci alergenových vakcín dle doporučení uvedeného v SPC přípravku Pollinex. Doporučuje se očkovat dalšími vakcínami nejdříve za 2 týdny po podání poslední dávky alergenu. Opětovné zahájení léčby alergeny lze za týden po tuberkulinových zkouškách, za 2 týdny po aplikaci neživých očkovacích látek, 4 týdny po aplikaci živých vakcín a 10 týdnů po aplikaci BCG vakcíny. Po aplikaci BCG vakcíny je potřeba vyčkat až do zhojení chráničky, eventuálně do ústupu

reakce svodné uzliny. Při recidivujících a chronických infekcích zvláště slizničních se v našich podmínkách často užívají různé bakteriální i jiné imunomodulátory. Jedná se o přípravky typu Broncho-Vaxom, Luivac, Ribomunyl aj., bakteriální „stock vakcíny“ a autovakcíny. Dále jde například o metisoprinol (Isoprinosine) a dialyzované leukocytární extrakty (Imunor). V jejich SPC není očkování uvedeno jako kontraindikace, ale na podkladě teoretických i empirických znalostí se dá předpokládat jejich potenciální vliv na aktivní imunizaci. Aktivní imunizace při užívání těchto imunomodulátorů je tedy možná, ale přístup je třeba volit individuálně, popřípadě po poradě s klinickým imunologem. Ne vždy jsou tyto imunomodulátory užívány indikovaně a některé se podávají i bez

předchozího imunologického vyšetření. Zvláště u žen nad 40 let věku může být přítomno autoimunitní ladění organismu. Současná aplikace imunomodulátoru a vakcíny osobám s hyperreaktivitou imunitního systému by mohla vyústit v nežádoucí reakci.

Z imunosupresiv se u alergiků setkáme nejčastěji s lokálními kortikoidy. Odborníci se shodují, že se může bez omezení očkovat při lokální terapii kortikosteroidy, při terapii nízkými či středními dávkami a substituční terapii kortikosteroidy. To znamená, že je možno očkovat živou vakcínou při současném užívání inhalačních kortikosteroidů i při jejich lokálním užití na kůži a sliznici. Živá vakcína se nesmí podávat při užívání vysokých dávek kortikosteroidů (viz níže).

U ekzematiků se můžeme setkat s lokální terapií kalcineurinovými inhibitory s imunosupresivními účinky – tacrolimus a pimecrolimus. Lokální imunomodulátor Protopic (tacrolimus) neaplikujeme v průběhu očkování. Léčbu tímto přípravkem zahájíme až za 14 dní po podání neživých očkovacích látek a 28 dní po podání živých vakcín. Obdobný přístup je vhodné zvolit i pro Elidel (pimecrolimus). S aplikací přípravků nezačneme, pokud přetrvává postvakcinační reakce.

Alergologické vyšetření

Alergologické vyšetření je nutné zvážit před plánovanou aktivní imunizací osob, které mají v anamnéze anafylaktickou reakci po dosud neznámém alergenu. Musíme vyloučit, aby podaná očkovací látka neobsahovala spouštějící alergen nebo aby bylo alespoň minimalizováno riziko nežádoucí reakce. Alergologické vyšetření je přínosné u všech osob, kde se obáváme nežádoucí alergické reakce po aktivní imunizaci a přitom máme možnost výběru mezi několika očkovacími látkami různého složení.

Základem zdroje informací o existenci alergie na očkovací látku nebo její složku je samozřejmě anamnéza. Pokud je v anamnéze alergická nežádoucí reakce po aplikaci očkovací látky či její složky, je třeba vycházet ze znalosti jejich podrobného složení. Na přítomnost časně přecitlivělosti na některé alergeny ve vakcínách nás mimo jiné mohou upozornit i projevy potravinové alergie. Je to pálení, svědění, otoky v dutině ústní, GIT potíže, exantémy nebo i jiné vzácnější symptomy včetně respiračních po požití inkriminovaných potravin. Před aplikací vakcín obsahujících želatinu si všimáme potíží po požití želatinových bonbonů, rosolu... Před aplikací vakcín, které by mohly obsahovat vaječné proteiny, se ptáme na potíže po požití vajec a kuřecího masa, ale i na dechové potíže při kontaktu s kuřecím perím. Alergeny kvasinek by mohly obsahovat některé rekombinantní vakcíny (hepatitida B, HPV). Před jejich aplikací zjišťujeme potíže po potravinách, při jejichž výrobě se používají pивní kvasnice (*Saccharomyces cerevisiae*) – kvasné procesy v pekařském a pivovarnickém průmyslu. *Saccharomyces cerevisiae* jsou též obsaženy v Pangaminu, který je doporučován jako přírodní zdroj vitamínu B. Před aplikací virových vakcín pátráme po alergických projevech po antibiotikách.

Základem diagnózy alergie časného typu *in vitro* je vyšetření hladiny specifických IgE protilátek. Komerčně jsou k dispozici sIgE na hovězí a vepřovou želatinu, vaječné a kuřecí proteiny, antibiotika, kvasinky (*saccharomyces cerevisiae*), formaldehyd, aluminium a tetanický toxoid. Specifické IgE protilátky mají pomocnou výpovědní hodnotu. Samotná pozitivita sIgE bez klinické symptomatologie není kontraindikací podání očkovací látky. Například pozitivita sIgE na tetanický toxoid bez anafylaktické reakce po očkovací látce s tímto toxoidem není kontraindikací další aktivní imunizace proti tetanu. Pro diagnózu anafylaxe svědčí vysoké hladiny tryptázy, pacient však musí být odebrán brzy po reakci. Návrat k normálním hodnotám této serinové proteázy lze pozorovat už za 6 hodin po anafylaktické reakci.

Základem diagnózy *in vivo* jsou kožní prick testy se složkami vakcín, pokud jsou k dispozici, a pak testy se samotnou vakcínou. Senzitivita a specifita kožních testů se samotnou vakcínou ani *in vitro* testů ještě nebyla stanovena (33). V kožních prick testech i ve vyšetřeních specifických IgE protilátek se můžeme vzácně setkat s falešně negativními i s falešně pozitivními výsledky.

Citlivým vyšetřením na průkaz časně IgE přecitlivělosti *in vitro* by se mohl stát test aktivace bazofilů (34, 36). Některé laboratoře u nás jsou schopny provést tento test se samotnou vakcínou.

Přítomnost kontaktní alergie typu opožděné buněčné přecitlivělosti podporuje pozitivita v epikutánním testu (patch testu) s vyvolávajícím antigenem. Tyto testy může alergolog indikovat (většinou ve spolupráci s dermatologem), pokud má podezření, že se na nežádoucí reakci podílí opožděná buněčná přecitlivělost. K dispozici jsou epikutánní testy s thiomersalem, formaldehydem a aluminím. Lze provést i test se složkou vakcíny, pokud ji poskytne výrobce. Praktický význam těchto testů není ale ještě plně objasněn (35).

Ostatní typy imunopatologických reakcí neumíme diagnostikovat nebo se jejich průkaz v běžné praxi neprovádí. Rutinním testem *in vitro*, který by potvrdil přecitlivělost T lymfocytárního typu, by se mohl stát test blastické transformace lymfocytů (34). Tento test se samotnou vakcínou lze provést i v některých našich imunologických laboratořích.

Revakcinace očkovací látkou po předchozí těžké alergické reakci

Podání očkovací látky je kontraindikováno, pokud po její předchozí aplikaci nebo po aplikaci její složky vznikla těžká anafylaktická reakce. Odlišení anafylaktické reakce od ztráty vědomí během vazovagální synkopy nebo od změny vědomí během panické reakce bývá obtížné. Tyto případy lze odlišit vyšetřením hladiny tryptázy záhy po reakci (viz výše).

Může nastat situace, že je nevyhnutelná revakcinace stejnou očkovací látkou, po které se již v minulosti vyskytla závažná alergická reakce – například u vojáků. Pro tyto případy bylo již publikováno několik protokolů, jak postupovat při diagnostice alergie na vakcínu a jak postupovat při eventuální aktivní imunizaci. Algoritmus postupu při vakcinaci dětí s anafylaktickou reakcí mediovanou IgE protilátkami po předchozím očkování publikovali Wood a spol. (33). Svědčí-li anamnestická data pro anafylaktickou reakci, měl by alergolog při provádění kožních testů začít kožním prick testem s dostupnými složkami vakcíny (želatina, vaječné proteiny, kvasinky) v ředění 1 : 10. Při negativitě pokračovat kožním prick testem s neřaděnými složkami a vakcínou. Při negativitě pokračovat intradermálním testem s vakcínou v ředění 1 : 100, při negativitě pokračovat intradermálním testem s vakcínou v ředění 1 : 10. Intradermální test s neředěnou vakcínou se nedoporučuje, nemá výpovědní hodnotu, protože převažuje iritační reakce. Pokud je intradermální test s vakcínou v ředění 1 : 10 negativní, aplikuje se 10 % dávky neředěné vakcíny. Pokud se po dobu 30 až 60 minut žádná reakce neobjeví, aplikuje se zbývající množství. V případě pozitivity kožních testů s vakcínou nebo s jednou komponentou vakcíny lze očkovat na specializovaném pracovišti s možností resuscitace. V intervalech 15–30 minut se zvyšuje aplikované množství vakcíny až do plné dávky (Red Book, American Academy of Pediatrics). S aktivní imunizací touto metodou mají zkušenosti lékaři Ústavu imunologie a alergologie FN v Plzni.

Očkování a imunodeficience

Odborníci se shodují, tak jak je psáno i v „Position Papers WHO“ jednotlivých očkovacích látek, že živé vakcíny se nesmí podat osobě s těžkou primární nebo sekundární imunodeficiencí (37, 38, 39,

40, 41). Nebezpečí spočívá hlavně v podání živé vakcíny dětem s nepoznanými těžkými vrozenými imunodeficiencemi. Z tohoto hlediska jsou nejrizikovější novorozenci, u kterých se těžká imunodeficiencie klinicky nemusí projevit a běžnými imunologickými testy není ještě zachytitelná. Živé virové vakcíny se nesmí podat osobám s těžkými kombinovanými imunodeficiencemi, s defekty v oblasti T lymfocytů a většina i osobám s těžkou imunodeficiencí v oblasti humorální imunity. Odborníci z USA doporučují očkovat proti varicele pacienty s izolovanou humorální imunodeficiencí včetně agamaglobulinemie, pokud nejsou na substituční terapii gamaglobuliny. Varicela tyto pacienty sice neohrožuje, ale bývá komplikována závažnými bakteriálními infekcemi. Lze zvážit i přínos očkování proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (42). Ostatní živé virové vakcíny jsou kontraindikovány. BCG se nesmí podat osobám s těžkými kombinovanými imunodeficiencemi, s defekty v oblasti T lymfocytů a s defekty fagocytózy. Těžké vrozené imunodeficiencie jsou velice vzácné. V ČR lze očekávat postižení více jak jednoho živě narozeného dítěte za rok. Pokud se rozvine po živé očkovací látce nežádoucí reakce, která je způsobená nepřiměřeným množstvím atenuovaného mikroorganismu, je nutno vždy vyloučit primární či sekundární imunodeficienci (43, 44, 45, 46, 47, 48). V SPC některých živých očkovacích látek jsou bohužel kontraindikace formulovány příliš široce. Z formulací, že vakcína je kontraindikována u „kongenitální nebo získané imunodeficiencie“ či jen u „imunodeficiencie“, nevyplývá, že kontraindikací je těžká forma imunodeficiencie. Na možnost těžké hereditární imunodeficiencie je třeba myslet při výskytu závažných imunopatologických chorob v rodině. Podezřelá jsou úmrtí dětí do 2 let věku na těžký průběh infekce či hematologické onemocnění, zvláště pokud jsou přítomny i potraty. Kojenci neprospívají, mají průjmy, často různé exantémy včetně pyodermií. Varující jsou osm nebo více hnisavých zánětů středního ucha, dvě či více těžké sinusitidy nebo pneumonie za rok. Dále hnisavé procesy hluboko ve tkáních nebo vnitřních orgánech, dvě nebo více závažně probíhajících infekce (např. meningitida, osteomyelitida, sepse aj.). Terapie antibiotiky bývá bez efektu. Vzácně se lehčí formy primárních imunodeficiencí mohou klinicky projevovat až v dospělosti. Jedná se hlavně o defekty

fagocytózy, i u těchto osob by aplikace BCG, respektive živých očkovacích látek mohla vyvolat životohrožující komplikaci. Na většinu těžkých primárních imunodeficiencí v oblasti buněčné a humorální imunity upozorní patologie v krevním obraze a diferenciálním rozpočtu spolu s vyšetřením imunoglobulinů (IgG, IgA, IgM, IgE). Základním vyšetřením na vyloučení defektu fagocytózy je krevní obraz s diferenciálem, který je hodnocen zkušeným pracovníkem mikroskopicky a některým z testů, které měří oxidační vzplanutí neutrofilních leukocytů. Některé známé fagocytární imunodeficiencie lze diagnostikovat pouze mimo naši republiku ve speciálních laboratořích. Odborníci se shodují, že defekty komplementu a izolovaný defekt IgA (nejčastější primární imunodeficiencie) nejsou kontraindikací podání živých vakcín.

V SPC živých očkovacích látek je jako jedna z kontraindikací uvedena současná terapie kortikosteroidy a imunosupresivy. Živá vakcína se nesmí podat při užívání vysokých dávek kortikosteroidů. Za vysokou dávku kortikosteroidů je obvykle považován Prednison nebo jiný jeho ekvivalent v dávce rovné či vyšší než 2 mg/kg/den, pokud byl podáván déle jak 2 týdny. Jiní autoři nedoporučují aplikovat živé očkovací látky při dávce Prednisonu vyšší jak 20 mg denně. Ve „WHO position paper: Varicella vaccine, 1998“ je jako kontraindikace uvedena dávka systémových steroidů větší než 20 mg/den u dospělého a větší než 1 mg/den u dítěte (41). Živou vakcínou je možno očkovat za 3 měsíce po vysazení vysokých dávek kortikosteroidů, podle některých odborníků stačí interval zkrátit na 1 měsíc. Neživé očkovací látky je možno aplikovat, ale vytvoření dostatečné imunitní odpovědi není zaručeno, je lépe provést sérologickou kontrolu specifických protilátek za 6 týdnů.

Imunologické testy jsou pro stanovení diagnózy imunodeficiencie nezastupitelné. Mohou nás ale informovat i o typu reaktivity imunitního systému, což může pomoci zkušenějšímu klinickému imunologovi doporučit postup aktivní imunizace u pacientů s nežádoucími imunopatologickými reakcemi po očkování. I když v těchto případech se jedná většinou o doporučení vycházející z empirie.

Vyšetření titru specifických IgG protilátek

Vyšetření titru specifických IgG protilátek je v současné době jediný rutinní ukazatel

úrovně protektivní imunity po očkování. Obvykle se vyšetřuje za 4–6 týdnů po aktivní imunizaci, u imunodeficientních pacientů může být maximum tvorby specifických protilátek opožděno. U osob, kde se obáváme nežádoucí reakce po očkování, zvláště při hyperreaktivitě imunitního systému (autoimunitní a imunopatologická onemocnění, alergici), je vhodné vyšetřit titer specifických protilátek ještě před očkováním, abychom při dostatečné hladině specifických protilátek neimunizovali nadbytečně (49, 50). U některých pacientů s předchozí nežádoucí reakcí po očkování přetrvává titer specifických protilátek neobvykle dlouho ve vysokých hladinách (51). Vysoký titer specifických protilátek není ale všeobecně považován za kontraindikaci očkování. Titer specifických protilátek nemá žádnou výpovědní hodnotu pro stanovení kvality specifické buněčné imunity. Kvalitu specifické buněčné imunity je možno ověřit testem blastických transformací lymfocytů. V současné době se test využívá jen na výzkumných pracovištích. Nelze jej užívat v běžné klinické praxi.

Závěr

Zatím nebylo prokázáno, že by aktivní imunizace vedla ke zvýšené incidenci alergických onemocnění. Při očkování alergiků je vhodné aplikovat antihistaminika pro tlumení alergického zánětu. Snížíme tak možnost exacerbace alergického onemocnění. Osoby s poruchou imunitního systému může očkování ochránit před vážným průběhem infekčního onemocnění. Očkování by nemělo být zbytečně kontraindikováno. Problematika indikace a kontraindikace jednotlivých očkovacích látek u imunodeficientních pacientů převyšuje rozsah tohoto sdělení.

Literatura

1. Státní zdravotní ústav. Výskyt astmatu a alergie u dětí. 2008 May. Available from: <http://www.szu.cz/tema/zivotni-prostredi/vyskyt-astmatu-a-alergi-u-deti-1>
2. Nakayama T, Onoda K. Vaccine adverse events reported in post-marketing study of the Kitasato Institute from 1994 to 2004. *Vaccine*. 2007;25(3):570-6.
3. Seitz CS, Bröcker EB, Trautmann A. Vaccination-associated anaphylaxis in adults: Diagnostic testing ruling out IgE-mediated vaccine allergy. *Vaccine*. 2009;27(29):3885-9.
4. Coop CA, Balanon SK, White KM, Whisman BA, Rathkopf MM. Anaphylaxis from the influenza virus

- vaccine. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;146(1):85-8.
5. DiMiceli L, Pool V, Kelso JM, Shadomy SV, Iskander J. V.A.E.R.S. Team. Vaccination of yeast sensitive individuals: review of safety data in the US vaccine adverse event reporting system (VAERS). *Vaccine.* 2006;24(6):703-7.
 6. Mayorga C, Torres MJ, Corzo JL, Alvarez J, García JA, Rodríguez CA, et al. Immediate allergy to tetanus toxoid vaccine: determination of immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to allergenic proteins. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90(2):238-43.
 7. Martín-Muñoz MF, Pereira MJ, Posadas S, Sánchez-Sabaté E, Blanca M, Alvarez J. Anaphylactic reaction to diphtheria-tetanus vaccine in a child: specific IgE/IgG determinations and cross-reactivity studies. *Vaccine.* 2002;20(27-28):3409-12.
 8. Ponvert C, Ardelean-Jaby D, Colin-Gorski AM, Soufflet B, Hamberger C, de Blic J, et al. Anaphylaxis to the 23-valent pneumococcal vaccine in child: a case-control study based on immediate responses in skin tests and specific IgE determination. *Vaccine.* 2001;19(32):4588-91.
 9. Russell M, Pool V, Kelso JM, Tomazic-Jezic VJ. Vaccination of persons allergic to latex: a review of safety data in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine.* 2004;23(5):664-7.
 10. Sakaguchi M, Inouye S. Two patterns of systemic immediate-type reactions to Japanese encephalitis vaccines. *Vaccine.* 1998;16(1):68-9.
 11. Coors EA, Seybold H, Merk HF, Mahler V. Polysorbate 80 in medical products and nonimmunologic anaphylactoid reactions. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* 2005;95:593-9.
 12. Nybo M, Madsen JS. Serious anaphylactic reactions due to protamine sulfate: a systematic literature review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008;103(2):192-6.
 13. Heidary N, Cohen DE. Hypersensitivity reactions to vaccine components. *Dermatitis.* 2005 Sep;16(3):115-20.
 14. Lee-Wong M, Resnick D, Chong K. A generalized reaction to thiomersal from an influenza vaccine. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2005;94:90-4.
 15. Lindemayr H, Drobil M, Ebner H. Reactions to vaccination against tetanus and tick-borne encephalitis caused by merthiolate (thiomersal). *Hautarzt.* 1984;35:192-6.
 16. Bergfors E, Trollfors B, Inerot A. Unexpectedly high incidence of persistent itching nodules and delayed hypersensitivity to aluminium in children after the use of adsorbed vaccines from a single manufacturer. *Vaccine.* 2003;22(1):64-9.
 17. Lehman HK, Faden HS, Fang YV, Ballow M. A case of recurrent sterile abscesses following vaccination: delayed hypersensitivity to aluminum. *J Pediatr.* 2008;152(1):133-5.
 18. Asarch A, Scheinman PL. Sorbitan sesquioleate: an emerging contact allergen. *Dermatitis.* 2008;19(6):339-41.
 19. Reuter G. Contact allergy to ethoxylated alkylphenols. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1995;5:(Suppl.1)98.
 20. Singh M, Winhoven SM, Beck MH. Contact sensitivity to octyldodecanol and trometamol in an anti-itch cream. *Contact Dermatitis.* 2007;56(5):289-90.
 21. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R. Occupational allergic contact dermatitis from alkylammonium amidobenzoate. *Eur J Dermatol.* 2001;11(3):240-3.
 22. Spycher BD, Silverman M, Egger M, Zwahlen M, Kuehni CE. Routine vaccination against pertussis and the risk of childhood asthma: a population-based cohort study. *Pediatrics.* 2009;123(3):944-50.
 23. Rosenlund H, Bergström A, Alm JS, Swartz J, Scheynius A, van Hage M, et al. PARSIFAL Study Group. Allergic disease and atopic sensitization in children in relation to measles vaccination and measles infection. *Pediatrics.* 2009;123(3):771-8.
 24. Balicer RD, Grotto I, Mimouni M, Mimouni D. Is childhood vaccination associated with asthma? A meta-analysis of observational studies. *Pediatrics.* 2007;120(5):e1269-77.
 25. Kummeling I, Thijs C, Stelma F, Huber M, van den Brandt PA, Dagnelie PC. Diphtheria, pertussis, poliomyelitis, tetanus, and Haemophilus influenzae type b vaccinations and risk of eczema and recurrent wheeze in the first year of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics.* 2007;119(2):e367-73.
 26. Anderson M, Carroll. Virus vaccines and children with asthma. *W.Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9(1):44-9.
 27. Lederman E, Miramontes R, Openshaw J, Olson VA, Karem KL, Marcinek J, et al. Eczema vaccinatum resulting from the transmission of vaccinia virus from a smallpox vaccinee: an investigation of potential fomites in the home environment. *Vaccine.* 2009;27(3):375-7.
 28. Vora S, Damon I, Fulginiti V, Weber SG, Kahana M, Stein SL, et al. Severe eczema vaccinatum in a household contact of a smallpox vaccinee. *Clin Infect Dis.* 2008;46(10):1555-61.
 29. Blanco-Quiros A, Garcia-Marcos L, Garrote JA, Martinez-Torres AE, Leon A. Antibody levels to Bordetella pertussis in 10-yr-old children with atopy and atopic asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(8):637-40.
 30. Dannemann A, van Ree R, Kulig M, Bergmann RL, Bauer P, Forster J, et al. Specific IgE and IgG4 immune responses to tetanus and diphtheria toxoid in atopic and nonatopic children during the first two years of life. *Int Arch Allergy Immunol.* 1996;111(3):262-7.
 31. Chang ST, Klote MM, Nelson MR, Engler RJM. Immune Response to Influenza Vaccination in Subjects Self Reporting Seasonal Allergic Rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2006;117:S208.
 32. Position paper: Immunotherapy. *Allergy.* 1993;48(Suppl.14):23.
 33. Wood RA, Berger M, Dreskin SC, Setse R, Engler RJ, Dekker CL, et al. Hypersensitivity Working Group of the Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Network. An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. *Pediatrics.* 2008;122(3):e771-7.
 34. Bousquet PJ, Demoly P, Romano A, et al. Global Allergy, Asthma European Network (GALEN) and Drug Allergy and Hypersensitivity Database (DAHD) and the European Network for Drug Allergy (ENDA). Pharmacovigilance of drug allergy and hypersensitivity using the ENDA-DAHD database and the GALEN platform. The Galenda project. *Allergy.* 2009;64(2):194-203.
 35. Breithaupt A, Jacob SE. Thimerosal and the relevance of patch-test reactions in children. *Dermatitis.* 2008;19(5):275-7.
 36. Skov PS, Pelck I, Ebbesen F, Poulsen LK. Hypersensitivity to the diphtheria component in the Di-Te-Pol vaccine. A type I allergic reaction demonstrated by basophil histamine release. *Pediatr Allergy Immunol.* 1997;8(3):156-8.
 37. BCG vaccine. WHO position paper. *Weekly Epid. Rec.* 2004;79:25-40.
 38. Measles vaccines. WHO position paper. *Weekly Epid. Rec.* 2004;79:129-214.
 39. Mumps virus vaccines. WHO position paper. *Weekly Epid. Rec.* 2001;76:345-56.
 40. Rubella vaccines. WHO position paper. *Weekly Epid. Rec.* 2000;75:161-72.
 41. Varicella vaccine. WHO position paper. *Weekly Epid.* 1998;73:241-8.
 42. Marshall GS, Dennehy PH, Greenberg DP, Offit PA, Tan TQ. The Vaccine Handbook: A Practical Guide for Clinicians. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2004.
 43. Bitnun A, Shannon P, Durward A, Rota PA, Bellini WJ, Graham C, et al. Measles inclusion-body encephalitis caused by the vaccine strain of measles virus. *Clin Infect Dis.* 1999;29(4):855-61.
 44. Freeman AF, Jacobsohn DA, Shulman ST, Bellini WJ, Jaggi P, de Leon G, et al. A new complication of stem cell transplantation: measles inclusion body encephalitis. *Pediatrics.* 2004;114(5):e657-60.
 45. Kawashima H, Hasegawa D, Nakamura M, Mochizuki S, Kashiwagi Y, Nishimata S, et al. Hazards of early BCG vaccination: BCGitis in a patient with chronic granulomatous disease. *Pediatr Int.* 2007;49(3):418-9.
 46. Kramer JM, LaRussa P, Tsai WC, Carney P, Leber SM, Gahagan S, et al. Disseminated vaccine strain varicella as the acquired immunodeficiency syndrome-defining illness in a previously undiagnosed child. *Pediatrics.* 2001;108(2):E39.
 47. Marchand I, Mahé E, Clérici T, Saiag P, Chevallier B. Disseminated BCG infection revealing X-linked severe combined immunodeficiency. *Ann Dermatol Venereol.* 2008;135(8-9):587-90.
 48. Patel N, Hertel P, Estes M, Dela Morena M, Noroski L, Revell P, et al. Vaccine-acquired Rotavirus Infection in Two Infants with Severe Combined Immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2009;123:731.
 49. Duchet-Niedziolka P, Launay O, Coutsinos Z, et al. GEVACCIM. Vaccination in adults with auto-immune disease and/or drug related immune deficiency: results of the GEVACCIM Delphi survey. *Vaccine.* 2009;27(10):1523-9.
 50. Ponvert C. Allergic and non-allergic hypersensitivity reactions to toxoid-containing vaccines. *Arch Pediatr.* 2009;16(4):391-5.
 51. Geraldes F, Queirós L, Santos MA. Increased level of tetanus antibody twenty one years after a booster dose of tetanus vaccine. *Acta Med Port.* 2004;17(2):183-6.

MUDr. Eva Daňková, CSc.

Immunia s.r.o.

Křížkova 147/77

186 00 Praha 8

e-mail: dankova@immunia.cz

Ebola virus – laboratorní nákaza v Hamburku

Ebola virus – Needle stick injury in Hamburg

prof. MUDr. Miroslav Šplíno, DrSc.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, UO Hradec Králové

Vakcinologie 2009;3:165.

Virus Eboly se v endemických oblastech Afriky přenáší přímým kontaktem s tělními tekutinami nemocných. Rozvoj hemoragické horečky vyvolané Ebola virem má rychlý průběh s příznaky krvácení do vnitřních orgánů, rozvojem šoku a následným úmrtím. Prozatím neexistuje specifická léčba, 50–90 % infikovaných umírá.

V březnu 2009 (12. 3. 2009) došlo k laboratorní nehodě a možné naze Ebola virem ve výzkumné laboratoři tropických nemocí Bernard Nocht Institutu v Hamburku. Postiženou byla vědecká pracovnice (45 let), která se v laboratoři s vysokým stupněm zabezpečení (BSL 4) poranila jehlou obsahující Ebola virus. Došlo k poranění ruky přes vrstvu třech ochranných rukavic. Bezprostředně po incidentu byla hospitalizována na specializované jednotce.

Následující den 13. března 2009 proběhla telekonference expertů mezi pracovníky Bernard Nocht Institutu Hamburk a pracovníky CDC USA, USAMRIIDu, Boston a Texas univerzity a pracovníky Canadian Public

Health Agency. Po proběhlé konzultaci bylo rozhodnuto o aplikaci experimentální vakcíny. Jde o nový typ živé vakcíny, testované v roce 2003 v USA na makacích. Je vyráběna Canadian Science Centre – Winnipeg. Vakcína obsahuje rekombinantní kmen viru vezikulární stomatitidy, u které je glykoprotein nahrazen antigenem Ebola viru. V experimentu na opicích bylo zjištěno, že po podání jedné dávky vakcíny byl prokázán u opic protektivní efekt (Science 14/11/2003p:1141). Vakcína prozatím nebyla nikdy použita k testování na lidských dobrovolnících.

Po aplikaci vakcíny (v průběhu 24 hodin) byla u pacientky zaznamenána vysoká horečka a bolesti končetin trvající několik hodin. Jsou to symptomy podobné prvním příznakům nazyky virem Ebola. V průběhu další hospitalizace (po dobu 21 dnů – maximální inkubační doba) byla pacientka bez teplot a bez příznaků infekce. Nutno zdůraznit, že nebylo exaktně prokázáno, zda došlo k proniknutí viru (přes troje ochranné rukavice) do krevního oběhu. Imunologická

odpověď na aplikovanou vakcínu, resp. obsah antigenu vakcíny, bude předmětem dalšího zkoumání.

Doposud byly popsány dvě laboratorní nehody při práci s Ebola virem u výzkumných pracovníků, kteří přišli do přímého kontaktu se stejným kmenem. Ruský výzkumný pracovník zemřel, britský vědec onemocněl, ale naze přežil.



Literatura

1. A ProMED-mail post. Ebola virus, needle stick injury – Germany, Hamburg. Pro-MED-mail 2009. Accessed 17 March 2009.
2. A ProMED-mail post. Ebola virus, needle stick injury – Germany, Hamburg. Pro-MED-mail 2009. Accessed 28 March 2009.

prof. MUDr. Miroslav Šplíno, DrSc.

Katedra epidemiologie
Fakulta vojenského zdravotnictví UO
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: splino@pmfhk.cz

Vzpomínka na pana profesora MUDr. Karla Rašku, DrSc.

Recollection of Professor Dr. Karel Raška

MUDr. Josef Trmal, Ph.D.

Krajská hygienická stanice Ústeckého kraje se sídlem v Ústí nad Labem

Vakcinologie 2009;3:166-8.

Dne 17. listopadu 2009 uplyne 100 let od narození významného českého vědce-epidemiologa prof. MUDr. Karla Rašky, DrSc., který se nesmazatelným způsobem zapsal do světové historie boje proti infekcím.

Medicínu vystudoval na Lékařské fakultě Karlovy univerzity v Praze jako vojenský stipendista. Již během studia medicíny se zajímal o obor mikrobiologie a jako student „fiškusoval“ v Ústavu patologické anatomie u profesora Šikla. V této době zaznamenal úspěch jako badatel, kdy prokázal přítomnost *Treponema pallidum* v srdeční chlopní infikované a neléčené prostitutky. Tento nález také publikoval. Po studiích absolvoval nejdříve prezenční vojenskou službu a poté pracoval jako důstojník zdravotní služby Československé armády v rámci plnění závazků vyplývajících z poskytnutí stipendia. Během vojenské služby řešil řadu epidemických výskytů infekcí, nejčastěji průjmových onemocnění ve vojenských kolektivech. Vysoké nároky na činnost profesora Rašky v oblasti epidemiologie začaly po Mnichovské dohodě v roce 1938, kdy byl pověřen vedením epidemiologické jednotky. Jejím posláním bylo zajistit zdravotnické zabezpečení 162 tisíc českých uprchlíků z obsazených území Sudet. Úkolu se zhostil s úspěchem nejen díky odbornému, ale i organizačnímu talentu. Po zániku Československé republiky byl v roce 1939 přijat do Státního zdravotního ústavu v Praze, po 15. březnu 1939 přejmenovaného na Zdravotní ústav Protektorátu Čech a Moravy, jako přednosta IV. oddělení pro bakteriologii. Mimo jiné dostal pod kontrolu řadu epidemií a v roce 1943 připravil se spolupracovníky antiséra k určení Rh faktoru použitelná k diagnostice fetální erythroblastózy. Možnost včasného určení tohoto onemocnění vedla k první exsanguinační transfuzi novorozence nejen u nás, ale i na evropském kontinentě. Koncem druhé světové války v předstihu zpracoval plán protiepidemického zajištění

předpokládaných přesunů obyvatelstva. Již během okupace začal organizovat jednotný systém epidemiologické služby a vytvoření tohoto systému úspěšně dovršil v obnovené



Obr. 1 Pan profesor při práci v mikrobiologické laboratoři

republiky.

Jeho odborné zkušenosti jako epidemiologa prověřila rozsáhlá epidemie skvrnitého tyfu, která propukla v policejní věznici pražského gestapa v Malé pevnosti v Terezíně. První případy se objevily již koncem zimy 1944. Snaha německého vedení věznice epidemii utajit vedla k tomu, že koncem dubna 1945 došlo k rapidnímu zhoršení situace. Situace byla tragická. Stav dále zásadně zhoršily tzv. evakuační transporty vězňů z dalších koncentračních táborů v Německu, které byly vyklizovány v důsledku postupu spojeneckých vojsk. Skvrnitý tyfus byl takto zavlečen i do města Terezín, ve kterém bylo po vysídlení českého obyvatelstva zřízeno v roce 1942 židovské ghetto, sloužící k internaci osob židovského původu z celé okupované Evropy.

Je třeba ocenit, že jako lékař konal

v zájmu zubožených vězňů i obyvatel okolních obcí a 2. a 3. května 1945 jednal s nacistickým vedením Malé pevnosti o zajištění základních protiepidemických a léčebných opatření. Dnes si neumíme představit, jak se asi cítil při jednání s nevyočitatelným esesáckým velitelem Jöcklem, který si při jednání významně pohrával s nabitou pistolí, nebo když v důsledku nálezu vši šatních na svém těle počítal s jistým infikováním a onemocněním skvrnitým tyfem. Hlavní podíl práce pak nastal po útěku dozorců a odchodu strážní jednotky SS. Ještě předtím, dne 4. května 1945, přijeli do Malé pevnosti zdravotníci v rámci České pomocné akce, která byla organizovaná profesorem Raškou a která významně pomohla při likvidaci epidemie.

Se souhlasem ilegální České národní rady profesor Raška sháněl dobrovolníky, kteří by pomohli s likvidací epidemie. Vedle několika lékařů se dobrovolně přihlásily všechny zdravotní sestry, které v těch dnech ukončily ošetrovatelskou školu v Praze Na Bulovce. Zapojilo se i několik dezinfektorů ze Státního zdravotního ústavu a několik mediků. Prostředky, které měla akce k dispozici, byly omezené. Nastala úmorná a nebezpečná práce zahrnující odvíšení nemocných a jejich uložení na lůžka v improvizovaných ošetrovnách. Ve spolupráci se zdravotníky z ghetta a za pomoci 1. ukrajinského frontu Rudé armády, který do Terezína přisunul 5 polních nemocnic, se podařilo epidemii zastavit a zlikvidovat. Profesor Raška rozhodl epidemii a zařadil ji co do rozsahu „mezi největší, které ve 20. století zažily země střední a západní Evropy“.

O vysokém riziku, které hrozilo zdravotníkům, svědčí i to, že epidemie si vyžádala 46 obětí na životě z jejich řad. Na dobové fotografii z Terezína je zachycen profesor Raška v kolektivu zdravotníků, kteří řešili epidemii, při příležitosti ocenění jejich záslužné a obětavé práce. Tehdejší i budoucí zásluhy profesora Rašky však

budou během normalizace zapomenuty a mnozí jeho žáci a spolupracovníci se nebudou znát ke svému učiteli a rádcí. I když normalizačním režimem bylo jméno profesora Rašky skutečně vymazáno z historie naší medicíny. Situace je o to více absurdní a nemorální, že Raškovy zásluhy ve světovém boji proti infekcím jsou ještě dnes neprávem připisovány pouze některým Raškovým žákům a spolupracovníkům.

Po skončení války se profesor Raška zapojil do reformy zdravotnictví. Stipendium Rockefellerovy nadace mu v roce 1947 umožnilo poznat práci veřejného zdravotnictví ve Velké Británii. Seznámil se zde s organizací transfuzní služby a podle jejího vzoru navrhl reorganizaci této služby v Československu.

Jak již bylo uvedeno, potřeba vybudovat síť mikrobiologických laboratoří v poválečných letech na území státu jej přivedla k podílení se na budování poboček Státního zdravotního ústavu. Podílel se rovněž na vzniku Lékařské fakulty hygienické a Ústavu epidemiologie a mikrobiologie v Praze. Po zásluze byl také v roce 1952 jmenován jeho prvním ředitelem. Jeho pedagogická činnost byla významná, vychoval řadu odborníků v oboru epidemiologie.

Své dvacetileté zkušenosti z protiepidemické práce shrnul v roce 1952 do neopomenutelné knižní publikace „Epidemiologie“, která po dlouhou dobu byla jediným zdrojem vědomostí z oboru infekční epidemiologie pro mediky i lékaře. Jeho kniha se dočkala třech vydání. Velmi cenné jsou praktické pokyny k provádění protiepidemických opatření i příklady z řešení epidemií. V úvodu žádá skromně, tehdy ještě docent K. Raška, čtenáře o shovívavé přijetí knihy, která je v mnoha směrech aktuální i v dnešní době.

Na úseku boje proti streptokokovým infekcím se zasloužil o zkrácení léčby spály. Děti byly přijímány na infekční oddělení v jeden den na jeden pokoj a léčeny penicilínem. Výsledkem bylo zkrácení průběhu onemocnění bez rizika vzniku následků. Pole zájmu však bylo daleko širší – věnoval se problematice streptokoků, typizaci salmonel, používání bakteriofágu i antropozoonózám. Pozornost zaměřil i na studium a potlačování infekcí u dětí, např. spalniček, dávivého kašle, záškrtu, dětské obrny a dalších, včetně prosazování pravidelného očkování dětí proti pertusi a parapertusi.

Zasloužil se také o eliminaci tuberkulózy

a brucelózy skotu. Tento problém nabyl v Československu na závažnosti po zahájení kolektivizace zemědělství jako důsledek soustředění dobytka z malých hospodářství do velkochovů. Výsledkem neuváženého kroku byl nárůst pozitivivity TBC dobytka ze 7 % na 70–80 %. Včasné upozornění profesora Rašky na toto potencionální nebezpečí nebylo v souladu s politickým trendem a nebyl na něj brán zřetel. Teprve po několika letech byl profesor Raška přizván k řešení tohoto problému a během 60. let minulého století se podařilo dosáhnout uspokojivého výsledku.

Profesor Raška přispěl i iniciativami významnými ve světovém měřítku. Spolupodílel se na založení tří světových sérových bank, z nichž jedna byla v Praze. V nich jsou uchovávána krevní séra odebraná v různých lokalitách světa. Banky jsou důležité pro srovnávací studie, studium nově se objevujících nálezů a očkovací programy.

Ohromným přispěvkem bylo jeho pojetí protiepidemické práce. Epidemický proces profesor Raška pokládal za komplexní, dynamický jev, k jehož řešení musí být přizváni odborníci různých oborů – od statistiků, přírodovědců, entomologů,

veterinářů a dalších odborností. Takto sestavil týmy, které byly schopny epidemii komplexně vyhodnotit a dostat ji pod kontrolu. V této souvislosti již na počátku 60. let 20. století vypracoval koncepci aktivní epidemiologické bdělosti (surveillance), ve které práci „lovců mikrobů“ charakterizoval jako dynamickou činnost zahrnující všechny články a faktory šíření infekce včetně protiepidemických opatření a která byla v r. 1968 přijata valným shromážděním Světové zdravotnické organizace (SZO) jako jeden ze základních metodických pilířů činnosti veřejného zdravotnictví. Raškova surveillance je stále pilířem moderní epidemiologie ve světovém měřítku a je používána nejen na poli studia infekcí, ale i neinfekčních onemocnění.

V roce 1963 se profesoru Raškovi dostalo pocty, neboť byl generálním ředitelem SZO osobně vyzván, aby stanul v čele Divize infekčních nemocí SZO v Ženevě. To představovalo uznání jeho dosavadní činnosti organizační a vědecké i pedagogické. Postavení mu umožnilo zasáhnout do neúspěšně probíhající eradikace pravých neštovic, které se stále vyskytovaly endemicky v mnoha rozvojových zemích. Nicméně musel probojovat svoji



Obr. 2 Variola s kožními erupcemi v různých fázích onemocnění

koncepti eradikace varioly. Eradikaci považoval za možnou vzhledem k tomu, že onemocnění se nešíří vektory a nakažený člověk je jejím jediným zdrojem. Původní necílené plošné očkování v zemích výskytu pravých neštovic tak bylo opuštěno a byla zvolena jím vypracovaná koncepce cíleného očkování v ohnisku nákazy s vyhledáním a zajištěním kontaktů. To vše se opíralo o jím koncipovanou surveillanci.

Díky Raškově autoritě se na práci SZO mohlo v dobách „železné opony“ podílet více než 70 československých odborníků, přičemž na vlastní eradikaci pravých neštovic pracovalo 20 epidemiologů a virologů. Poslední případ pravých neštovic ve světě, který byl zjištěn v roce 1997 v Somálsku, znamenal dokončení eradikace varioly. Profesor Raška byl jako ředitel Divize infekčních nemocí zodpovědný za jím koncipovaný nový způsob boje proti variole až do podzimu 1970, kdy se z Ženevy vrátil do vlasti. V té době byly pravé neštovice vymýceny v řadě původně endemicky postižených zemí a byla jen otázka času, kdy dojde k jejich celosvětové eradikaci.

Právem lze považovat profesora Rašku, který se zasloužil o snížení výskytu a eliminaci řady infekčních nemocí, a především o eradikaci pravých neštovic, za zakladatele moderní československé epidemiologické školy. Byl člověkem, který byl zvyklý být náročný k sobě i ke svým spolupracovníkům, což bylo nezbytné pro úspěšné plnění úkolů. Nepatřil k tzv. salonním epidemiologům, kteří zasvěceně hovoří k různým epidemiologickým problémům bez konkrétních znalostí věci, ale byl epidemiologem infekčních nemocí v pravém slova smyslu, řekl bych dokonce „v Raškově smyslu“. Profesor Raška znal výborně nejen laboratoř a patologii infekčních onemocnění, byl velmi dobře seznámen i s jejich klinikou a neváhal se účastnit řešení stovek ohnisek nákaz či epidemii přímo na místě. Díky tomu pomohl vyřešit řadu epidemiologických „zapeklitostí“ v heroické době, kdy se Československo stalo epidemiologickou velmocí.

Bohužel poznal na vlastní kůži, co znamená mít vlastní názor a důsledně jej obhajovat, tak jak byl zvyklý z praxe. V roce

1972 byl mocnými té doby bez poděkování a ocenění penzionován. Situace byla tak absurdní, že mu byl zakázán vstup do ústavu, který pomáhal budovat. Jakkoliv doma nebyla oceněna jeho práce, ve světě se mu dostalo významných poct a byl zvolen čestným členem mnoha vědeckých společností a akademií. Nejprestižnějšího ocenění se mu dostalo v listopadu roku 1984 udělením Jennerovy medaile Královskou lékařskou společností v Londýně právě za boj s variolou.

Památkou na profesora Karla Rašku jsou výsledky jeho celoživotní práce. Pro nás zůstává profesor Raška příkladem hodným následování.

MUDr. Josef Trmal, Ph.D.
Krajská hygienická stanice
Ústeckého kraje se sídlem v Ústí nad Labem
Moskevská 15
400 01 Ústí nad Labem
tel.: 477 755 111
e-mail: sekretar@khsusti.cz

Francouzské imunizační schéma

French Immunization Schedule

Vakcinologie 2009;3:169.

	DT ¹	aP	IPV ¹	Hib	MMR ²	HepB ³	BCG ⁴	PCV7	HPV	dT
Při narození						Ano ⁶	Ano			
2 měsíce	Ano	Ano	Ano	Ano		Ano	Ano	Ano		
3 měsíce	Ano	Ano	Ano	Ano						
4 měsíce	Ano	Ano	Ano	Ano		Ano		Ano		
12 měsíců					Ano ⁵			Ano		
16–18 měsíců	Ano	Ano	Ano	Ano		Ano				
< 24 měsíců					Ano					
< 6 let										
6 let	Ano		Ano							
11–13 let	Ano	Ano	Ano							
14 let									Ano ⁷	
16–18 let			Ano							Ano

Francouzský očkovací kalendář platný od 20. března 2009

1 Třídávkové základní schéma proti difterii, tetanu a poliu je povinné. Booster dávky jsou povinné před 18 měsíci pro difterii a do 13 let pro polio.

2 Dvoudávkové schéma spalničky, zarděnky a příušnice je doporučováno pro děti narozené 1992 či později, pokud nebyly dříve očkovány. Jedna dávka MMR je doporučována pro děti a dospělé narozené mezi rokem 1980 a 1991, pokud nebyli očkovaní dříve.

3 Třídávkové očkovací schéma proti hepatitidě B je doporučováno v 11–13 letech u dětí, které nebyly očkované dříve.

4 BCG očkování je vysoce doporučováno po porodu nebo do prvního měsíce života pro děti v riziku tuberkulózy. Vakcinace může být provedena do 15 let věku. BCG vakcinace byla do července 2007 povinná.

5 Pro děti vstupující do kolektivních zařízení je tato dávka doporučována v 9 měsících věku.

6 Očkování proti hepatitidě B pro novorozence HBsAg pozitivních matek musí být podáno po porodu.

7 HPV vakcinace (proti papilomavirům 6, 11, 16, 18) je doporučována všem 14letým dívkám a je aplikována ve 3 dávkách v schématu 0–2–6 měsíců.

Další komentář:

Žlutá horečka je doporučena pro rezidenty Francouzské Guyany od 6 měsíců věku.

aP je doporučována pro určité kategorie zdravotnických profesionálů a dospělých, kteří se mohou stát v následujících měsících rodiči.

MMR catch-up programy:

Pro ty ve věku 2–14 let dříve neočkované: 2 dávky MMR jsou doporučovány v nejméně

jednoměsíčním intervalu.

Pro ty ve věku mezi 15–26 lety dříve neočkované je doporučována jedna dávka MMR.

HepB catch-up program:

Pro dříve neočkované je doporučeno třídávkové schéma HepB v 0–1–6 měsících.

Vakcína proti zarděnkám je doporučována neočkovaným ženám s potenciálem rodit od věku 26 let.

HPV catch-up program:

Pro 15–23leté ženy, které nezahájily sexuální život nebo do roka od zahájení sexuálních aktivit.

Souhrnná tabulka je adaptována z národního očkovacího kalendáře Francie doporučeného Haut conseil de la santé publique. Více informací o dětském očkovacím kalendáři ve Francii je možno získat prostřednictvím webových stránek francouzského ministerstva zdravotnictví (ve francouzštině).

MUDr. Pavel Kosina

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

Vakcinologie 2009;3:170.

Dotaz 1: Mám v ordinaci těžce nedonošené dítě (porodní hmotnost 800 g). Jak je to u něj s očkováním proti pneumokokům?

Odpověď: Vakcinaci je podle současných poznatků možné zahájit velmi časně. Dosud proběhlé studie s oběma konjugovanými pneumokokovými vakcínami naznačují, že převážná většina i těžce nedonošených dětí si vytváří uspokojivou protilátkovou odpověď velmi brzy, a proto se v současné době doporučuje zahájit očkování již ve 3. měsíci věku bez ohledu na gestační stáří. Přestože v některých státech očkují pneumokokovou vakcínou současně s vakcínami kombinovanými, v České republice upřednostňujeme samostatné podání pro maximální dobrou snášenlivost očkovací látky. Odkládání očkování až po 6. měsíci věku je naprosto neopodstatněné, neboť zvyšuje riziko závažných infekcí u dosud neočkovaných nedonošených dětí z důvodu nevyzrálé imunity a sníženého množství transplacentárně přenesených mateřských protilátek.

Současně platná vyhláška z roku 2009, resp. její příloha, zahrnuje státem hrazené očkování proti invazivním pneumokokovým infekcím mj. u všech dětí s porodní hmotností pod 1 500 g.

Dotaz 2: Existují nějaká doporučení pro očkování dětí s Crohnovou chorobou? Slyšela jsem rozdílné názory...

Odpověď: Pravidla očkování dětí s Crohnovou chorobou se odvíjejí od stabilizace onemocnění, resp. intenzity imunosupresivní terapie. Kromě pravidelného očkování je z neživých vakcín doporučeno očkování proti chřipce a ev. pneumokokovým infekcím. Pro všechny neživé vakcíny platí možná nižší protilátková odpověď při současné terapii, proto v případě očkování proti virové hepatitidě B je vhodná kontrola anti HBsAg protilátek po dokončení základního očkování. Očkování živými vakcínami je kontraindikováno při imunosupresivní terapii, tj. při podávání metotrexátu nebo při podávání kortikosteroidů v dávce přesahující 1 mg/kg/den, resp. nad 10 mg déle než 1 měsíc. Vakcinace připadá v úvahu podle typu a intenzity imunosupresivní léčby nejdříve za 3 měsíce po ukončení léčby, v některých případech i déle.

Dotaz 3: Ráda bych se zeptala, jestli mohu zahájit očkování proti zarděnkám, spalničkám a příušnicím u 1,5letého dítěte s nově zjištěnou epilepsií a nasazenou medikací. Všechna dosud proběhlá očkování snášelo bez problémů.

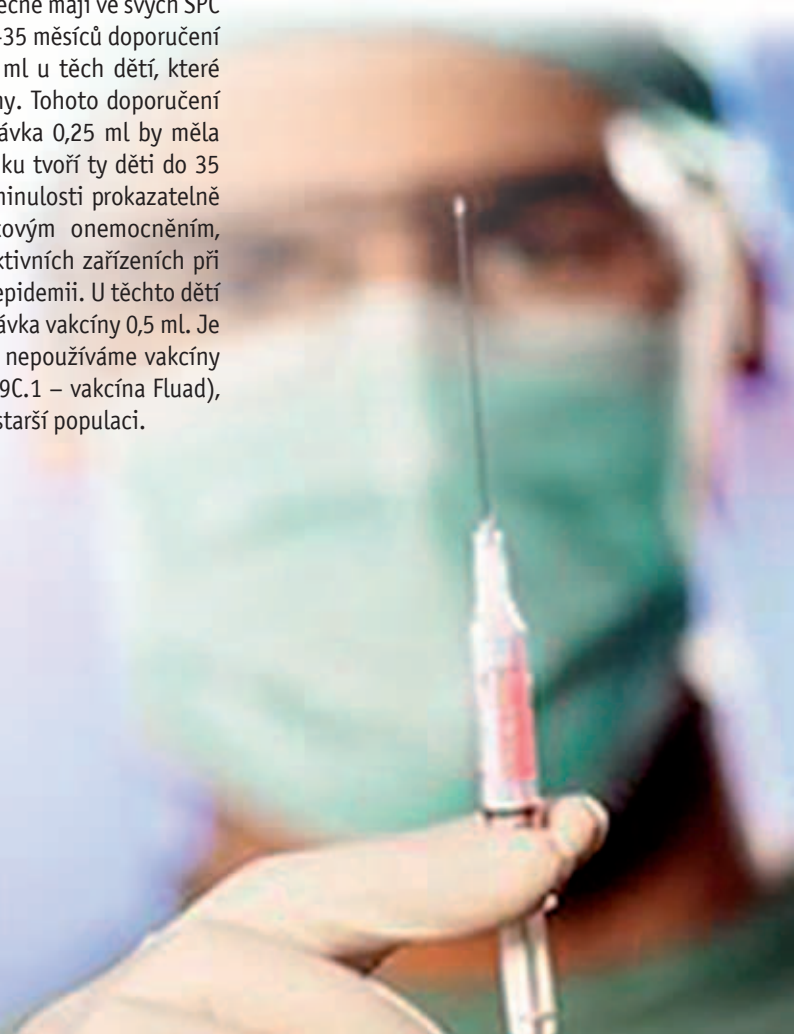
Odpověď: Očkování odložte. Pokud se jedná o nově zjištěnou a dosud zřejmě nezařazenou epilepsii, riziko manifestace dalšího paroxysmu, resp. zhoršení základního onemocnění, není nezanedbatelné. Běžný přístup k očkování trivakcínou je jeden rok trvající bezzáchvatové období (i na medikaci), pokud se nejedná o některé specifické, např. věkově vázané epileptické syndromy – v těchto případech očkování odkládáme, resp. zvažujeme i podání monovakcín.

Dotaz 4: Jak postupovat při očkování proti sezonní chřipce u dětí? Někteří výrobci udávají ne zcela jasné doporučení ohledně podání dvou dávek vakcíny, navíc ani dávka není udána jednoznačně...

Odpověď: V tomto případě nelze podat zcela univerzální návod. Vakcíny používané v České republice skutečně mají ve svých SPC ve věkové kategorii 6–35 měsíců doporučení dvou dávek 0,25–0,5 ml u těch dětí, které dosud nebyly očkovány. Tohoto doporučení je třeba se držet – dávka 0,25 ml by měla být dostatečná. Výjimku tvoří ty děti do 35 měsíců, které byly v minulosti prokazatelně v kontaktu s chřipkovým onemocněním, resp. pobývaly v kolektivních zařízeních při probíhající chřipkové epidemii. U těchto dětí by měla stačit jedna dávka vakcíny 0,5 ml. Je třeba dodat, že u dětí nepoužíváme vakcíny s adjuvans (např. MF59C.1 – vakcína Fluad), které jsou určeny pro starší populaci.

Dotaz 5: Je lepší po očkování podávat preventivně antipyretika na bázi paracetamolu nebo ibuprofenu?

Odpověď: Tato otázka je velmi aktuální. Nejprve je třeba říci, že v několika proběhlých studiích se prokázaly signifikantně nižší hladiny protilátek u dětí, které dostávaly preventivně antipyretika typu paracetamolu. Klinický dopad není ještě aktuálně zcela zřejmý, nicméně na podkladě uveřejněných poznatků se doporučuje nepodávat léky proti horečce preventivně, resp. v prvních 12–24 hodinách po očkování. Výjimku tvoří vysoké horečky a dále děti, kde je riziko nežádoucích reakcí při horečce vyšší (např. děti po febrilních křečích). V těchto případech upřednostňujeme antipyretika na bázi ibuprofenu, ale na definitivní porovnání obou léků si budeme muset počkat.



ENCEPUR® PRO DOSPĚLÉ

VAKČINA PROTI KLÍŠŤOVÉ ENCEFALITIDĚ

ENCEPUR® PRO DĚTI

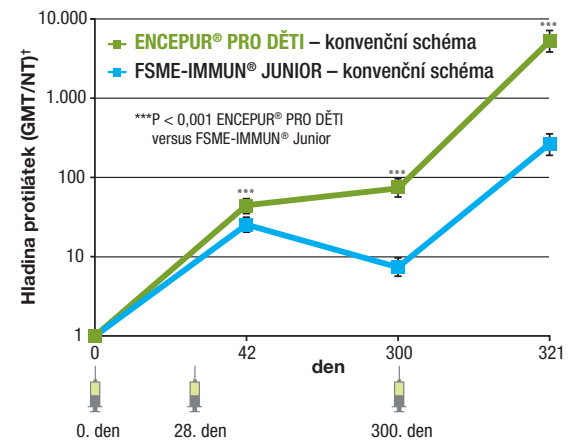
VAKČINA PROTI KLÍŠŤOVÉ ENCEFALITIDĚ

- ➔ vyšší imunogenita u dětí²
- ➔ nižší dávka antigenu¹
- ➔ neobsahuje lidský albumin¹
- ➔ nástup protilátek už 21. den¹ (zrychlené schéma)
- ➔ celoroční očkování³

porovnávané parametry	ENCEPUR® Pro Děti	ENCEPUR® Pro Dospělé	FSME-IMMUN® Junior	FSME-IMMUN® Adult
množství antigenu	0,75 µg	1,5 µg	1,2 µg	2,4 µg
stabilizátor	0	0	lidský albumin	lidský albumin
konzervanty	0	0	0	0

ENCEPUR® PRO DĚTI v porovnání s FSME-IMMUN® Junior

Hladina protilátek[†] při použití konvenčního očkovacího schématu[‡] p ≥ 3 postvakcinačních dnů.²



P < 0,001

[†] NT titr ≥ 2 vyjadřuje seropozitivitu, NT titr ≥ 10 silnější imunitní odpověď.

[‡] Silnější GMT/NT deklaruje silnější imunitní odpověď.

² Všechny subjekty, které dostaly ENCEPUR® PRO DĚTI jako 3. dávku k dokončení očkovacího schématu.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

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 hlinitý, 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 3 (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 imunodeficitem (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) Předočkování** Po ukončení základního očkování postčuje 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.deltoidaeus. 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 vakcínu 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, vzácně se vyskytující anafylaktické 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 podáním jednotlivých vakcín. **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 seromu. Zejména po prvním očkování se mohou objevit celkové symptomy (zvýšení tělesné teploty na 38 °C doprovázené bolestí hlavy, paresteziemi, vzácně nauzeou a zvracením). Tyto příznaky spontánně ustupují do 72 hodin. U následných vakcinací se vyskytují vzácně. Artralgie a myalgie v krční oblasti (mohou vytvářet obraz meningismu) jsou vzácné a ustoupí bez následků v průběhu několika dnů. Dále se mohou vyskytovat oběhové reakce (mohou být doprovázeny přechodnými nespecifickými poruchami vidění), návaly pocení, zimnice, únava, jakož i bolesti svalů a kloubů. Alergické reakce (např. generalizovaná kopřivka, edém sliznic, stridor, dušnost, bronchospasmus, hypotenze, přechodná trombocytopenie) a průjem se vyskytují vzácně. V ojedinělých případech byly hlášeny po vakcinaci proti TBE poruchy centrálního nebo periferního nervového systému jako je postupující paralýza, v těžkých případech s respirační paralýzou (např. Guillain-Barré syndrom). Po očkování nebyla zaznamenána zvýšená frekvence primárních projevů autoimunitních onemocnění. Nicméně, v individuálních případech nelze zcela vyloučit, že vakcinace může způsobit takovou příhodu u pacientů s odpovídající genetickou dispozicí. **Inkompatibility:** 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:** 10. 12. 2008.

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

Úplný text SPC je k dispozici na adrese firmy Novartis s.r.o., Vaccines and Diagnostics, Domažlická 1161/5, Praha 3, 130 00 a na e-mailové adrese: medinfo.vaccines@novartis.com

Reference: 1. SPC. 2. Wittermann C., Nicolay U., Hilbert A.K., et al. Paediatric tick-borne encephalitis (TBE) vaccines: Schedules to optimise protection. Int. J. Med Microbiol 2008; 298 Suppl 1:(S)301-4. 3. Havlik J. Je vhodné očkovat proti klíšťové meningoencefalitidě i v době letní? Causa Subita 2004;4.

Co řekneme rotavirové gastroenteritidě?

Rotarix

Živá vakcína proti rotavirové infekci

- Časná ochrana **jen po 2** perorálních dávkách.¹⁻³
- Účinnost proti nejčastěji se vyskytujícím rotavirovým kmenům.^{1,2}
- Možnost současného podání s hexavalentní vakcínou, konjugovanou pneumokokovou vakcínou a konjugovanou meningokokovou vakcínou séro skupiny C.²



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU ROTARIX

NÁZEV PŘÍPRAVKU: Rotarix. **KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ:** Živá rotavirová vakcína. Prášek pro přípravu perorální suspenze s rozpouštědlem. 1 dávka (1 ml) po rekonstituci obsahuje: Rotavirus RIX4414 humanum vivum attenuatum – ne méně než $10^{6,0}$ CCID₅₀. **KLINICKÉ ÚDAJE: Terapeutické indikace:** Rotarix je určen k aktivní imunizaci dětí od 6 týdnu věku za účelem prevence gastroenteritidy způsobené rotaviry. V klinických zkouškách byla prokázána účinnost proti gastroenteritidě způsobené rotaviry typu G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] a G9P[8]. **Dávkování a způsob podání:** Očkovací schéma se skládá ze dvou dávek. První dávku možno podat od 6 týdnů věku. Minimální interval mezi dávkami by měl být nejméně 4 týdny. Obě dávky očkování by se měly aplikovat pokud možno před dosažením věku 16 týdnů, očkovací schéma musí být dokončeno do 24. týdne věku. Doporučuje se, aby děti, které dostaly jako první dávku Rotarix, dokončily 2dávkové schéma vakcínou Rotarix. Rotarix je určen pouze k perorálnímu podání. **Rotarix se za žádných okolností nesmí podat injekčně. Kontraindikace:** Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli z pomocných látek. Hypersensitivita po předchozím podání rotavirových vakcín, intususcepce v anamnéze, nekorigovaná vrozená malformace gastrointestinálního traktu s možnou predispozicí ke vzniku intususcepce. Děti se známým nebo suspektním deficitem imunity. Aplikace vakcíny Rotarix musí být odložena u osob trpících akutním vážným horečnatým onemocněním. Aplikace vakcíny Rotarix musí být odložena u osob trpících průjmem a zvracením. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Nejsou k dispozici údaje o bezpečnosti a účinnosti Rotarixu u dětí trpících gastrointestinálními nemocemi nebo poruchou růstu. Byly pozorovány případy přenosu vyloučeného viru z vakcíny na séronegativní osoby v kontaktu s očkovánými jedinci bez vyvolání klinických symptomů. Osoby v kontaktu s čerstvě očkovánými jedinci by měly dodržovat osobní hygienu. V klinických studiích se prokázala účinnost proti gastroenteritidě způsobené rotaviry typu G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] a G9P[8]. Rozsah ochrany vůči ostatním sérotypům není znám. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Rotarix lze podat současně s kteroukoli z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín [včetně hexavalentních vakcín (DTPa-HBVIPV/ Hib)]: vakcína proti difterii, tetanu, pertusi (celobuněčná) (DTPw), vakcína proti difterii, tetanu, pertusi (acelulární) (DTPa), vakcína proti Haemophilus influenzae typu b (Hib), inaktivovaná vakcína proti poliomyelitidě (IPV), vakcína proti hepatitidě B (HBV), konjugovaná pneumokoková vakcína a konjugovaná meningokoková vakcína séro skupiny C. Současné podání Rotarixu a perorální vakcíny proti poliomyelitidě (OPV) neovlivňuje imunitní odpověď na polio antigeny. I když současné podání OPV může lehce snížit imunitní odpověď na rotavirovou vakcínu. **Těhotenství a kojení:** Rotarix není určen k očkování dospělých. V době očkování je tedy možné pokračovat v kojení. **Nežádoucí účinky:** V placebem kontrolovaných klinických studiích dostalo přibližně 40200 dětí zhruba 77800 dávek Rotarixu. Nežádoucí účinky seřazeny podle frekvence výskytu. Frekvence jsou hlášeny jako: Velmi časté ($\geq 1/10$): podrážděnost, nechutenství. Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$): průjem, zvracení, bolest břicha, regurgitace, horečka, únava. Méně časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): pláč, porucha spánku, zácpa. Vzácné ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): infekce horních cest dýchacích, chrapot, vodnatý výtok z nosu, dermatitida, vyrážka, svalová křeč. Riziko vzniku intususcepce bylo hodnoceno v bezpečnostní studii, do níž bylo zahrnuto 63225 subjektů. Ve skupině dostávající Rotarix nebylo oproti skupině dostávající placebo zvýšené riziko vzniku intususcepce. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI: Protéktivní účinnost:** V klinické studii hodnocen Rotarix podávaný podle různých schémat (2, 3 měsíce; 2, 4 měsíce; 3, 4 měsíce; 3, 5 měsíců) na 4000 subjektech. Po dvou dávkách Rotarixu byla protéktivní účinnost vakcíny proti jakémukoli rotavirové gastroenteritidě 87,1 % (95 % IS: 79,6; 92,1), proti závažné rotavirové gastroenteritidě 95,8 % (95 % IS: 89,6; 98,7), proti rotavirové gastroenteritidě vyžadující lékařskou péči 91,8 % (95 % IS: 84; 96,3) a proti rotavirové gastroenteritidě vyžadující hospitalizaci 100 % (95 % IS: 81,8; 100). **FARMACEUTICKÉ ÚDAJE: Inkompatibility:** Rotarix nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 3 roky. Po rekonstituci se vakcína musí okamžitě aplikovat. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Nepodávejte injekčně. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A):** EU/1/05/330/001; EU/1/05/330/002; EU/1/05/330/003; EU/1/05/330/004. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE:** 21. 2. 2006. **DATUM REVIZE TEXTU:** 21. 8. 2009. Verze SPC platná ke dni 15. 10. 2009.

Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci pro předepisování najdete v Souhrnu údajů o přípravku nebo se obraťte na adresu společnosti: GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444, www.vakciny.cz, www.gsk.cz.

Reference: 1. Vesikari T, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against RVGE during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. Lancet. 2007; 370: 1757–1763. 2. SPC přípravku Rotarix, 19. 6. 2008. 3. Vesikari T, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Evidence-based Recommendations for Rotavirus Vaccination in Europe. J Pediatr Gastroenterol Nutr. May 2008; 46: S38–S48.

PQR3205079