

*Sezonality RVGE u dětí pod 5 rokov, hospitalizovaných vo FN Trenčín*

## ROTAVIRY JSOU NEJČASTĚJŠÍ PŘÍČINOU NOZOKOMIÁLNÍCH INFEKČÍ U DĚTÍ

### Z OBSAHU

#### INFORMOVANOST O PREVENTIVNÍ PÉČI A NEPOVINNÉM OČKOVÁNÍ U DOSPĚLÝCH OSOB

Cílem prezentovaného dotazníkového šetření bylo zjistit informovanost dospělé populace o významu a dostupnosti prevence, preventivních prohlídek a nepovinném očkování...

#### OČKOVANIE PACIENTA S IMUNITNE PODMIENENÝM OCHORENÍM V PRAXI PRAKTICKÉHO LEKÁRA: PACIENT S IMUNODEFICIENCIOU

Očkovanie sprevádza imunológiu od začiatku jej existencie ako vedného odboru...

#### OČKOVÁNÍ PROTI TUBERKULÓZE, ANO, ČI NE

Podle odhadů Světové zdravotnické organizace onemocnělo tuberkulózou v roce 2012 na světě 8,6 milionu lidí (122/100 000) a 1,3 milionu lidí nemoci podleho...

#### LIDSKÝ ENTEROVIRUS D-68 - VÝSKYT AKUTNÍCH CHABÝCH PARÉZ (USA)

Enterovirus D-68 je jedním z více než 100 non-polio druhů enterovirů. Od srpna až do konce prosince 2014 probíhala v USA epidemie respiračních onemocnění v řadě případů se simultánní manifestací symptomů chabých paréz...

<b>EDITORIAL</b> .....	55
<b>PŮVODNÍ PRÁCE (ORIGINAL PAPERS)</b>	
Informovanost o preventivní péči a nepovinném očkování u dospělých osob Awareness about preventive care and voluntary vaccination among the adults <i>MUDr. Renáta Šošovičková, MUDr. Jan Smetana, Ph.D., prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D., MUDr. Peter Gál, MUDr. Petr Dítě, RNDr. Irena Hanovcová, Ph.D., doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D., prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc.</i> .....	58
<b>PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEW)</b>	
Rotavírusové infekcie a ich prevencia Rotaviral infections and their prevention <i>MUDr. Pavol Šimurka, PhD., doc. MUDr. Mária Štefkovičová, PhD., MPH, doc. MUDr. Zuzana Krištúfková, PhD., MPH</i> .....	63
Očkovanie pacienta s imunitne podmieneným ochorením v praxi praktického lekára: pacient s imunodeficienciou Vaccinating patients with immunopathological conditions in a general practitioner's everyday practice: patients with immunodeficiency <i>doc. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, Dott.Ric., MUDr. Ingrid Urbančíková, Ph.D., MPH, MUDr. Róbert Ostró, prof. MUDr. Peter Bánovčín, CSc.</i> .....	71
Očkování proti tuberkulóze, ano, či ne BCG vaccination, yes or not <i>MUDr. Jiří Wallenfels</i> .....	77
10valentní pneumokoková konjugovaná vakcína (Synflorix) 10valent pneumococcal conjugated vaccine (Synflorix) <i>MUDr. Milan Trojáněk</i> .....	86
<b>AKTUALITY (CURRENT NEWS)</b>	
Lidský enterovirus D-68 – výskyt akutních chabých paréz (USA) Human enterovirus D-68 – acute flaccid myelitis association (USA) <i>prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc., prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.</i> .....	92
<b>ZE ZAHRANIČNÍ LITERATURY (FROM FOREIGN LITERATURE)</b>	
Novinky ve vakcinologii News in Vaccinology <i>doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D., MUDr. Petr Prášil, Ph.D., prof. MUDr. Pavel Boštík, Ph.D.</i> .....	94
<b>DOPORUČENÍ A STANOVISKA (RECOMMENDATIONS AND STANDPOINTS)</b>	
Doporučení pro očkování proti rotavirovým infekcím v České republice + komentář Recommendation for vaccination against rotaviral infections in the Czech Republic + commentary .....	97
<b>ZPRÁVY, RECENZE, INFORMACE (NEWS, REVIEW, INFORMATIONS)</b>	
VI. slovenský vakcinologický kongres The VI. Slovak congress of vaccinology <i>MUDr. Zuzana Krištúfková, PhD.</i> .....	80
Zápis z jednání NIKO The minutes from the NIKO meeting .....	100
Výsledky voleb do výboru a revizní komise ČVS ČLS JEP na období 2014–2018 The results of elections into the committee and revision commission of ČVS ČLS JEP for the 2014–2018 term <i>prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.</i> .....	102
<b>MÝTY A FAKTA (MYTHS AND FACTS)</b>	
Přetěžují vakcíny imunitní systém? <i>Do vaccines overload the immune system?</i> <i>MUDr. Daniel Dražan</i> .....	103
<b>EVROPSKÁ IMUNIZAČNÍ SCHÉMATA (EUROPEAN IMMUNIZATION SCHEDULES)</b>	
Doporučená imunizační schémata pro očkování proti varicelle Recommended immunization schedules for varicella vaccination <i>prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.</i> .....	104
<b>PORADNA (IMMUNIZATION COUNSELLING)</b>	
<i>MUDr. Daniel Dražan.</i> .....	105

## Informovanost o preventivní péči a nepovinném očkování u dospělých osob

### Awareness about preventive care and voluntary vaccination among the adults

MUDr. Renáta Šošovičková<sup>1</sup>, MUDr. Jan Smetana, Ph.D.<sup>1</sup>, prof. MUDr. Roman Chlíbaek, Ph.D.<sup>1</sup>,  
MUDr. Peter Gál<sup>2</sup>, MUDr. Petr Dítě<sup>3</sup>, RNDr. Irena Hanovcová, Ph.D.<sup>1</sup>, doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.<sup>1</sup>,  
prof. MUDr. Miroslav Šplíno, DrSc.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

<sup>2</sup>Vojenský zdravotní ústav Praha, odbor preventivní péče České Budějovice

<sup>3</sup>Vojenský zdravotní ústav Praha, pracoviště Brno

#### Souhrn:

**Cíl práce.** Cílem prezentovaného dotazníkového šetření bylo zjistit informovanost dospělé populace o významu a dostupnosti prevence, preventivních prohlídek a nepovinném očkování.

**Metodika.** V průběhu ledna až září 2013 byli klienti vakcinačních center ve věku  $\geq 50$  let požádáni o vyplnění dotazníku o 19 otázkách zaměřeného na znalost a využívání preventivní péče u svých lékařů a na informovanost o nepovinném očkování. **Výsledky.** Průzkumu se zúčastnilo 1169 osob ve věku  $\geq 50$  let. O možnosti využít preventivní péči bylo informováno 97 % dotazovaných, přičemž 83 % osob tuto možnost pravidelně využívá. Celkem 65 % dotazovaných dochází jedenkrát za dva roky na preventivní prohlídky u praktického lékaře. Účast na preventivních prohlídkách u zubního lékaře potvrdilo 88 % dotázaných. Docházku na gynekologické preventivní prohlídky a na mamografické vyšetření uvedlo 90 % dotázaných žen. Celkem 96 % respondentů si uvědomuje význam očkování jako prevence infekčních onemocnění, přičemž 88 % dotazovaných se považuje za dostatečně informované. Přesto by 61 % respondentů ocenilo aktivnější nabídku očkování ze strany svého praktického lékaře, který by podle 87 % dotázaných měl být tím, kdo je bude o očkování informovat.

**Závěr.** Podle našeho průzkumu jsou lidé nad 50 let věku dobře informováni o možnostech a dostupnosti preventivní péče, kterou rovněž využívají. Vzhledem k tomu, že vybraný vzorek populace v dotazníkovém šetření dochází do očkovacích center, a lze tedy předpokládat zvýšený zájem o své zdraví a prevenci, tento fakt pravděpodobně nelze zevšeobecnit na celou populaci. I když se lidé považují za poměrně dobře informované v problematice očkování, přáli by si aktivnější nabídku očkování ze strany svých praktických lékařů.

**Klíčová slova:** prevence, očkování, dospělí, praktický lékař

#### Summary:

**Objective.** The aim of the presented survey was to determinate the awareness about the importance and availability of prevention, preventive care and voluntary vaccination among the adult population.

**Methods.** Between January and September 2013 the clients of vaccination facilities aged  $\geq 50$  years were asked to fill a questionnaire with 19 questions focused on knowledge and use of preventive care and awareness about voluntary vaccination. **Results.** The survey involved 1.169 people aged  $\geq 50$  years. 97% of the respondents were informed about the possibility to visit their general practitioner for preventive care, while 83% of people regularly use this option. A total of 65% of the respondents visit their general practitioner once every two years for preventive care. Participation in preventive dental check-ups was confirmed by 88% of the respondents. Attendance at gynaecological preventive examinations and mammography was confirmed by 90% of women. A total of 96% of respondents are informed about the importance of vaccination as a way of preventing infectious diseases, while 88 % of those considered themselves to be informed sufficiently. Nevertheless, 61 % of respondents would appreciate an active offer of vaccination from their general practitioner, who, according to 87 % of the respondents, should be the one who is going to inform them about vaccination

**Conclusion.** According to our survey, people over the age of 50 are well informed about the opportunities and the availability of preventive care, which they also regularly use. Because the selected sample of the population in the survey attend the vaccination facilities and is therefore expected to be interested in their health and prevention, this fact probably cannot be generalized to the whole population. Although respondents felt relatively well informed about vaccination, they would like more active offers of vaccination from their general practitioner.

**Keywords:** prevention, vaccination, adult population, general practitioner

## Úvod

Prevence je významnou a nedílnou součástí péče o zdraví. Je definována jako soubor opatření vedoucí k eliminaci příčin výskytu nějakého jevu, např. nemoci. Cílem je zabránit vzniku nemoci, komplikací či zajistit jejich včasný záchyt (1). Podle toho rozlišujeme prevenci primární, sekundární a terciární.

Hrazenou primární a sekundární preventivní péči zajišťují v České republice (ČR) praktičtí lékaři pro dospělé, praktičtí lékaři pro děti a dorost, zubní lékaři a gynekologové. Legislativně tuto oblast upravuje vyhláška č. 70/2012 Sb., o preventivních prohlídkách. Podle zákona má pacient právo na všeobecnou, zubní a gynekologickou preventivní prohlídku. Všeobecná preventivní prohlídka se provádí vždy jednou za 2 roky. Obsahem je kromě jiného kontrola očkovaní, fyzikální vyšetření včetně změření krevního tlaku, orientační vyšetření zraku a sluchu, onkologická prevence, laboratorní vyšetření krve a moči, vyšetření EKG od 40 let věku a stanovení okultního krvácení ve stolici u osob od 50 let věku. Od 55 let věku je toto vyšetření možné nahradit doporučením k provedení screeningové kolonoskopie jednou za 10 let (2). Zubní preventivní prohlídka je prováděna jedenkrát ročně. Obsahem je vyšetření stavu chrupu, parodontu, stavu sliznice a měkkých tkání dutiny ústní, onkologická prevence a poučení o správné hygieně dutiny ústní (2). Vedle této preventivní prohlídky, kterou stanovuje vyhláška, mají dospělí nárok ještě na jednu prohlídku plně hrazenou z veřejného zdravotního pojištění ročně, a to bez ohledu na to, zda mají nějaké obtíže. Gynekologická preventivní prohlídka se poprvé provádí v 15 letech věku a dále jedenkrát ročně. Obsahem je klinické vyšetření prsů, prohlídka kůže a palpační vyšetření mízních uzlin v oblasti pohlavních orgánů, kolposkopické vyšetření, odběr materiálu z děložního čípku a u žen od 45 let věku doporučení k provedení screeningového mamografického vyšetření ve dvouletých intervalech (2). Preventivní péče a pravidelné kontroly by určitě neměly být podceňovány nejenom ze strany lékaře, ale i pacienta, a to ani v případě, že se cítí zcela zdravý. Mnohá onemocnění jsou léčitelná a vyléčitelná, pouze pokud se zachytí v raném stadiu, kdy se ještě nemusí projevat žádným symptomem. Podcenění prvních, a to

i nespecifických příznaků nemoci může vést k rozvoji onemocnění bez možnosti plné úpravy.

## Vakcinace

Jedním z možných způsobů prevence je očkovaní, někdy označované jako specifická prevence, které chrání před vznikem konkrétních infekčních onemocnění. V České republice existuje očkovaní povinné a nepovinné. Všechna povinná očkovaní a některá nepovinná (očkovaní proti pneumokokům nebo HPV) jsou hrazená. Ostatní vakcíny si pacient hradí sám. Většina zdravotních pojišťoven v rámci balíčků preventivní péče poskytuje příspěvek na očkovaní. Vakcinace je známá především z pohledu očkovaní dětí, má však svoje nezastupitelné místo a význam také v dospělosti. Ve vyšším věku dochází u některých infekčních nemocí ke zvýšení incidence, ale s věkem může rovněž docházet k nárůstu rizika závažnějšího klinického průběhu s častějšími komplikacemi, následky, hospitalizací a event. i úmrtím. Jedná se například o chřipku, klíšťovou meningoencefalitidu, pásový opar či pneumokokové infekce. U dospělých je rovněž častější výskyt dalších onemocnění, která mohou být infekčním onemocněním ovlivněna. Jsou to například chronická onemocnění kardiovaskulárního a respiračního systému, diabetes mellitus, chronické postižení jater a imunosupresivní stavy. Při infekci u nich může dojít k dekompenzaci základního onemocnění, rozvoji komplikací, hospitalizací a vyššímu riziku úmrtí (3). Zejména kvůli orientaci lékařské, ale i laické veřejnosti v problematice očkovaní dospělých byl vytvořen očkovací kalendář pro dospělé, který doporučení vakcinace v dospělosti z různých hledisek shrnuje

(4). Problematikou očkovaní dospělých se rovněž zabývá doporučený postup pro všeobecné praktické lékaře Očkovaní v ordinaci všeobecného praktického lékaře, který byl vypracován v roce 2009 a novelizován v roce 2013.

Cílem prezentovaného dotazníkového šetření bylo zjistit informovanost dospělé populace o významu a dostupnosti prevence, preventivních prohlídek a nepovinného očkovaní.

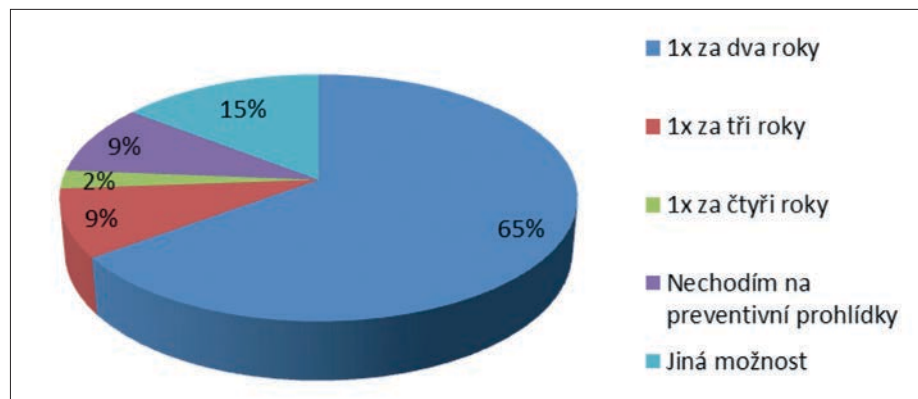
## Metodika

U návštěvníků vakcinačních center na Fakultě vojenského zdravotnictví v Hradci Králové a ve Vojenském zdravotním ústavu v Praze, respektive na jeho pracovištích v Českých Budějovicích a v Brně, bylo v průběhu ledna až září 2013 provedeno dotazníkové šetření informovanosti o dostupnosti a využívání preventivní péče a nepovinného očkovaní u dospělých osob.

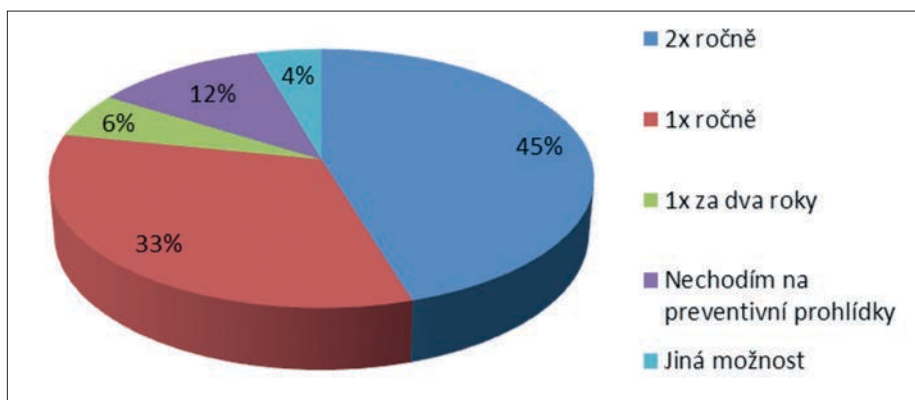
Klienti vakcinačních center ve věku  $\geq 50$  let byli požádáni o vyplnění dotazníku o 19 otázkách. V první části respondenti odpovídali na otázky ohledně znalosti a využívání preventivních prohlídek u svých lékařů. Druhá část dotazníku byla zaměřena na očkovaní a zde respondenti uváděli, proti jakým nemocem se v dospělosti nechali očkovat, zda v budoucnu uvažují o vakcinaci, a odpovídali na otázky týkající se informovanosti o očkovaní. Poslední část tvořily otázky týkající se finančních prostředků využívaných na péči o zdraví a na úhradu za očkovaní.

## Výsledky

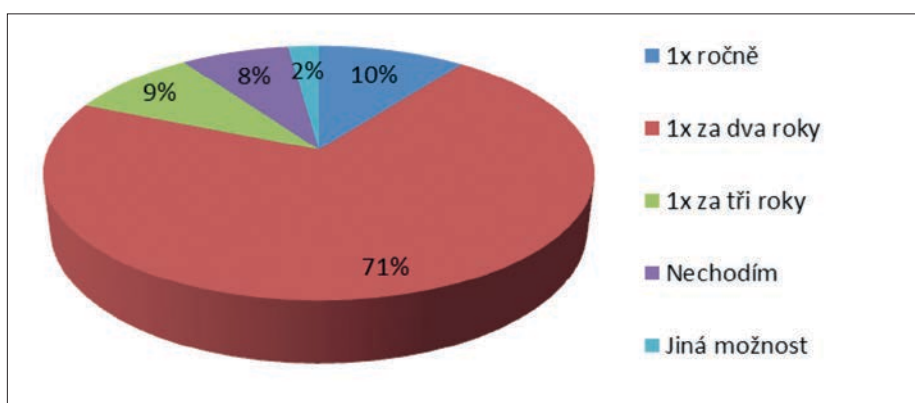
Průzkumu se zúčastnilo 1169 osob ve věku  $\geq 50$  let, z toho 55 % žen a 45 % mužů. Ve věkové kategorii 50–59 let bylo 356 respondentů (30 %), v kategorii 60–69 let 373



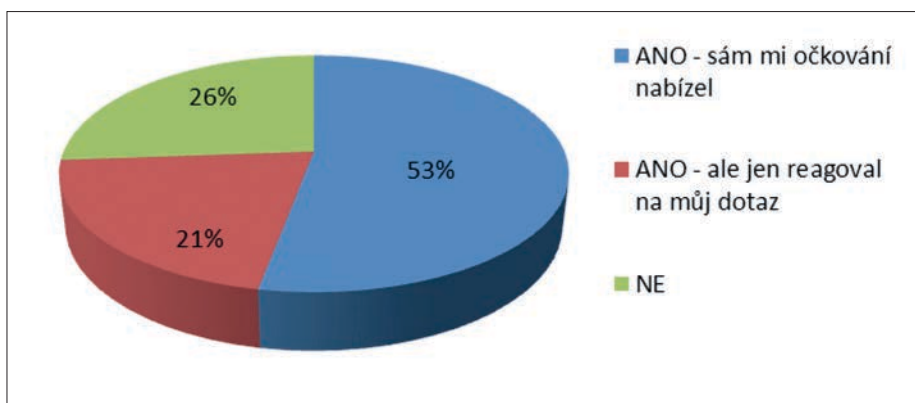
Graf 1 Frekvence preventivních prohlídek respondentů u praktického lékaře



Graf 2 Frekvence preventivních prohlídek respondentů u zubního lékaře



Graf 3 Frekvence preventivní mamografie u respondentek



Graf 4 Informoval vás někdy váš praktický lékař o možnostech očkování a o jeho významu?

respondentů (32 %) a v kategorii  $\geq 70$  let 440 respondentů (38 %).

#### Informovanost o preventivních prohlídkách

O možnosti podstoupit zdarma preventivní prohlídku u praktických lékařů, gynekologů a zubních lékařů bylo informováno 97 % dotazovaných, přičemž 83 % osob tuto možnost pravidelně využívá. Celkem 65 % dotazovaných uvedlo, že dochází na preventivní prohlídky u praktického lékaře

jedenkrát za dva roky, 9 % osob jedenkrát za tři roky (graf 1). Účast na pravidelné preventivní prohlídce u zubního lékaře potvrdilo 88 % dotazovaných, přičemž 33 % respondentů uvedlo frekvenci návštěv u stomatologa jednou za rok a 45 % dvakrát ročně (graf 2). Pravidelnou docházku na gynekologické preventivní prohlídky uvedlo 90 % dotazovaných žen, přičemž 58 % žen odpovědělo minimálně jedenkrát za rok a 18 % žen jedenkrát za dva roky. Na otázku využívání preventivní mamografie uvedlo

90 % dotazovaných žen, že ji využívá, přičemž 71 % z nich v intervalu jedenkrát za dva roky (graf 3).

#### Informovanost o očkování

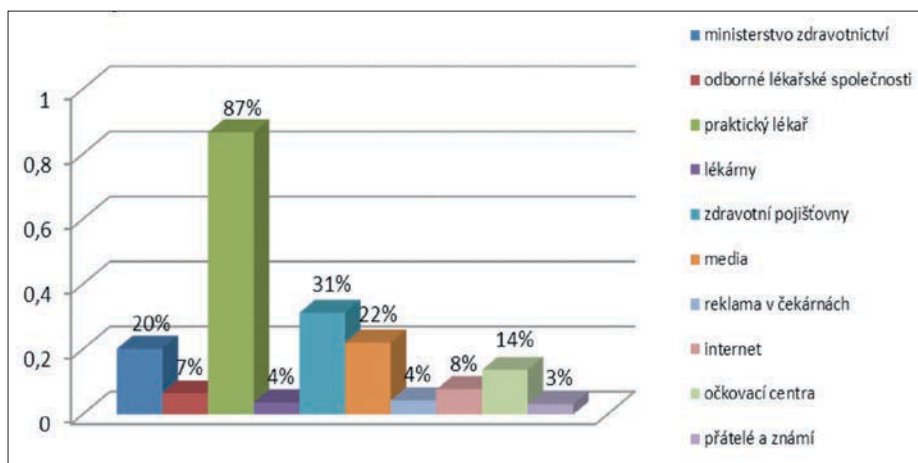
Celkem 96 % dotazovaných si bylo vědomo významu očkování jako důležité součásti prevence infekčních onemocnění a 88 % respondentů uvedlo, že je dostatečně informováno o významu a výhodách očkování. O klíčové roli praktických lékařů v informovanosti veřejnosti o významu a možnostech očkování hovoří fakt, že 74 % dotazovaných někdy v minulosti o očkování informoval právě jejich praktický lékař, současně však 21 % osob dodalo, že lékař jen reagoval na jejich dotaz (graf 4). Aktivnější nabídku očkování ze strany svého praktického lékaře by ocenilo 61 % dotazovaných. Podle 87 % dotazovaných by primárně měl o očkování informovat právě praktický lékař. Dále by respondenti uvítali informace o očkování od zdravotních pojišťoven (31 %), v médiích (22 %) a ze strany státu, resp. Ministerstva zdravotnictví (20 %) (graf 5). Z očkování, která respondenti podstoupili v dospělém věku, byly nejčastěji udávány vakcinace proti tetanu (80 %), proti chřipce (43 %), proti klíšťové meningoencefalitidě (27 %) a proti virové hepatitidě typu A a B (13 %, resp. 14 %) (tab. 1). Až 57 % dotazovaných uvedlo, že v budoucnu uvažuje o očkování. Při zvažování finanční částky, kterou by dotazovaní byli ochotni zaplatit za očkování proti jedné nemoci, 43 % respondentů udalo částku do 500 Kč a 31 % částku do 1000 Kč. Celých 11 % tázaných není ochotno očkování vůbec hradit (graf 6).

#### Finanční prostředky využívané na léky a na péči o zdraví

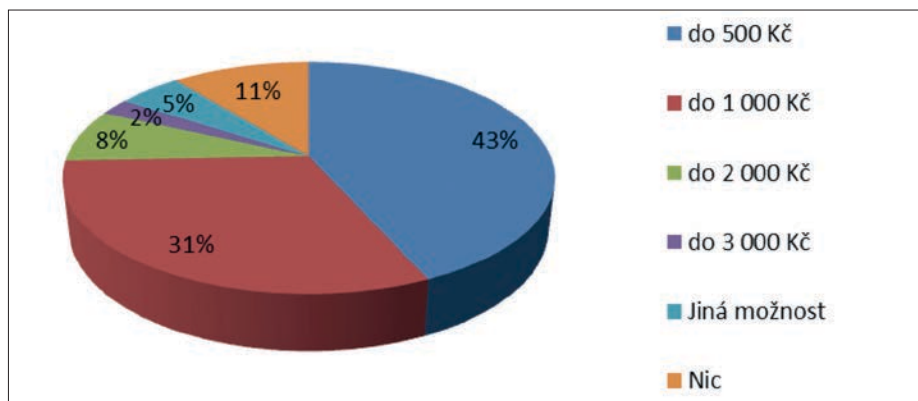
Celkem 64 % dotazovaných uvedlo, že za léky a poplatky u lékaře utratí měsíčně do 500 Kč a 17 % do 1000 Kč. Kromě výdajů za léky a poplatky u lékaře pak za péči o zdraví měsíčně utratí 50 % tázaných do 500 Kč a 18 % do 1000 Kč. Při otázce, za co nejčastěji vydávají finanční prostředky, respondenti uvedli dietní a potravinové doplňky (40 %), masáže (29 %), bylinky (25 %), sport (21 %) a rehabilitaci (19 %).

#### Diskuse

Informovanost dospělé populace o dostupnosti preventivní péče je v České republice nedostatečná. Podle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS)



Graf 5 Kdo by měl informovat o možnostech očkování?



Graf 6 Jakou částku jste ochotni celkově zaplatit za očkování proti jedné nemoci?

ČR podstoupilo v roce 2012 preventivní prohlídku u praktického lékaře 23 % obyvatel České republiky (5). Podle průzkumu České pojišťovny z roku 2012 více než 40 % Čechů vůbec neví, jak často může chodit na preventivní prohlídky a zda vůbec na ně má nárok. Každý dvacátý Čech přiznává, že preventivní prohlídku u praktického lékaře

ještě nikdy neabsolvoval (6). Naproti tomu z našeho průzkumu vyplývá, že o možnosti podstoupit preventivní prohlídku nevědí jen 3 % respondentů. Ve srovnání s daty ÚZIS uvedlo v našem průzkumu 83 % dotázaných, že na preventivní prohlídku pravidelně dochází. Správnou frekvenci preventivních prohlídek jedenkrát za dva roky

uvedlo 65 % osob. Poměrně vysoký počet tázaných (15 %) udal frekvenci preventivních prohlídek jako jinou možnost než nabízenou. Zde se pravděpodobně jedná o odpověď volenou vojáky z povolání, kteří absolvují preventivní prohlídky jedenkrát ročně. Podle výše uvedeného průzkumu České pojišťovny nikdy nebyla na gynekologické preventivní prohlídce 3 % žen (4). Vedle toho Národní referenční centrum pro kvalitu ve zdravotnictví uvádí, že v roce 2010 podstoupilo preventivní prohlídku na gynekologii 55,3 % žen z cílové populace pro screening karcinomu děložního hrdla (25–59 let) (7). Ve srovnání s tím náš průzkum ukázal, že na preventivní prohlídky ke gynekologovi dochází 90 % dotázaných žen, přičemž 58 % žen v intervalu jedenkrát ročně. Screeningová mamografie podle výsledků Národního programu mamografického screeningu bývá v posledních letech konstantně prováděna u 50–56 % žen z cílové populace (věk 45–69 let) s tím, že nad 70 let věku dochází k významnému poklesu návštěvnosti. V roce 2012, kdy bylo za poslední léta dosaženo nejvyšší návštěvnosti, byl podíl žen vyšetřených mamografem 34,8 % v kategorii 70–74 let (v roce 2009 to však bylo pouze kolem 5 %) a 11,4 % žen starších 75 let (v roce 2009 do 1 %) (8). Respondentky v našem průzkumu (71 % tázaných) uvedly, že na mamografii dochází pravidelně v intervalu jedenkrát za dva roky, dalších 10 % dokonce jedenkrát ročně. Jedná se o vysoké procento využívání preventivní péče, zvláště vzhledem k tomu, že více než třetina dotazovaných spadala do věkové kategorie nad 70 let. Ani v této věkové kategorii jsme nezaznamenali významný pokles návštěvnosti, kdy 62,5 % žen nad 70 let uvedlo, že dochází na mamografii jedenkrát za dva roky, 9 % pak jedenkrát ročně. Z našeho průzkumu se zdá, že preventivní péči využívá více lidí, než je obecná představa a než uvádějí oficiální statistiky. Tento rozpor může být dán jednak věkovým složením, které nezahrnuje celou populaci, jednak výběrem respondentů, kteří dobrovolně docházejí do očkovacích centra, a tudíž lze předpokládat, že se jedná o vzorek populace, který věnuje preventivní péči jako celku zvýšenou pozornost.

Proočkovanosť dospělé populace v České republice je obecně nízká, a to i u doporučených očkování. Například proočkovanosť proti chřipce se v České republice pohybuje více než deset let jen kolem 5 % populace, přičemž ve vyspělých evropských zemích

Nemoc	Abs. počty	%	Nemoc	Abs. počty	%
Černý kašel	51	4	Tuberkulóza	40	3
Klíšťová encefalitida	319	27	Poliomyelitida	27	2
Tetanus	935	80	Spalničky	20	2
Záškrt	28	3	Příušnice	16	1
Virová hepatitida A	148	13	Zarděnky	13	1
Virová hepatitida B	166	14	Vzteklina	16	1
Chřipka	498	43	Rakovina děložního čípku	1	0
Meningokok	19	2	Cholera	11	1
Pneumokok	7	0,6	Plané neštovice	34	3

Tab. 1 Která očkování jste v dospělosti podstoupili?

je očkovaných osob v průměru 3× více (9). V rizikové skupině seniorů nad 65 let je cílem Světové zdravotnické organizace proočkovanost minimálně 75 %, u nás ale dosáhla v minulých letech necelých 33 % a dlouhodobě stagnuje (10). Proočkovanost proti klíšťové meningoencefalitidě v České republice je podle zpráv Státního zdravotního ústavu v posledních letech napříč všemi věkovými skupinami kolem 20–30 %. Nemocnost klíšťovou meningoencefalitidou patří k nejvyšším v Evropě a s meziročními výkyvy vykazuje setrvale vzestupný trend. Sousední Rakousko se nachází ve stejné endemické oblasti jako ČR a vykazovalo před zavedením očkovaní podobnou incidenci onemocnění (11). Nyní udává proočkovanost alespoň jednou dávkou téměř 90 % s nízkou incidencí klíšťové meningoencefalitidy na úrovni 50–80 případů ročně. U neočkované rakouské populace však incidence zůstává pořád vysoká. Proočkovanost proti pneumokokům u seniorů v České republice je velmi nízká, naopak nemocnost i smrtnost v této věkové skupině s věkem narůstá. Konkrétně u seniorů nad 65 let je proočkovanost nižší než 1 %, přitom nemocnost v této věkové skupině stoupla z 8,1 na 100 000 obyvatel v roce 2012 na 10,2 na 100 000 obyvatel v roce 2013 (12). V podstupeném očkovaní v průběhu dospělosti respondenti v prezentovaném průzkumu nevybočují z celorepublikového průměru. Jen v případě vakcinace proti chřipce je proočkovanost mírně vyšší na úrovni 43 % ve srovnání se statistickými údaji pro skupinu seniorů (kolem 33 %).

V žádném případě však nedosahují doporučených 75 %. Navíc údaj v našem průzkumu informuje pouze o anamnestickém podání vakcíny, nikoli o pravidelném každoročním očkovaní, které je u vakcíny proti chřipce doporučeno.

### Závěr

Podle našeho průzkumu jsou lidé nad 50 let věku dobře informováni o možnostech a dostupnosti preventivní péče, kterou rovněž využívají. Tento fakt však pravděpodobně nelze zevšeobecnit na celou populaci. Důvodem je, že vybraný vzorek populace v dotazníkovém šetření dochází do očkovačích center, a proto u něj lze předpokládat zvýšený zájem o své zdraví, a tedy i prevenci. Z průzkumu jasně vyplývá, že i když se lidé považují za poměrně dobře informované v problematice očkovaní, přáli by si aktivnější nabídku očkovaní ze strany svých praktických lékařů. Ordinace praktických lékařů současně považují za místo, kde by se měli o možnostech očkovaní primárně dozvědět. Více než polovina respondentů uvažuje v budoucnosti o očkovaní, avšak limitující je pro ně cena očkovaní.

### Literatura

1. Závěrečná zpráva projektu č. NS 10650-3/2009: Výzkum metod standardizace zdravotní péče zaměřený na vývoj národní sady standardů zdravotních služeb. Available from: [https://kvalita.nrc.cz/standarty/IGA10650-3/02\\_Prilohy/Priloha\\_3/Priloha\\_3j\\_Vyklad\\_ruznych\\_forem\\_prevence.pdf](https://kvalita.nrc.cz/standarty/IGA10650-3/02_Prilohy/Priloha_3/Priloha_3j_Vyklad_ruznych_forem_prevence.pdf)
2. Vyhláška č. 70/2012 Sb., o preventivních prohlídkách.

3. Smetana J, Kosina P, Boštíková V, Hanovcová I, Šplího M, Chlíbek R. Očkování u rizikových pacientů v ordinaci praktického lékaře. *Medicína pro praxi*. 2013;10(5):178–82.
4. Chlíbek R, Smetana J, Boštíková V, Šplího M. Očkovací kalendář pro dospělé. *Vakcinologie*. 2011;5(3):101–15.
5. Tisková zpráva: Činnost praktických lékařů pro dospělé za rok 2012, ÚZIS. Available from: <http://www.uzis.cz/category/tematicke-rady/zdravotnicka-statistika/prakticti-lekari-pro-dospele>
6. Tisková zpráva: Průzkum České pojišťovny: Preventivní prohlídky neberou Češi vážně. Available from: [http://www.ceskapojistovna.cz/tiskova-zprava?962703-pruzkum\\_cp\\_preventivni\\_prohlidky\\_neberou\\_cesi\\_vazne](http://www.ceskapojistovna.cz/tiskova-zprava?962703-pruzkum_cp_preventivni_prohlidky_neberou_cesi_vazne)
7. Májek O, Dušek L. Indikátory kvality v programech screeningu zhoubných nádorů. Available from: [http://www.nrc.cz/system/files/2012/01/majek\\_prezentace\\_2011\\_12\\_21\\_pdf\\_28858.pdf](http://www.nrc.cz/system/files/2012/01/majek_prezentace_2011_12_21_pdf_28858.pdf)
8. Daneš J, Bartoňková H, Skovajsová M. Výsledky Národního programu mamografického screeningu. Available from: <http://www.mamo.cz/res/file/vysledky/vysledky-2013-11.pdf>
9. Kynčl J, Havlíčková M. Chřipka je preventabilní onemocnění. *Medicína pro praxi*. 2013;10(8–9):279–81.
10. Blechová Z. Význam očkovaní proti infekcím v ordinaci praktického lékaře. *Medicína pro praxi*. 2013;10(1):12–5.
11. Výroční zprávy CEM. Available from: <http://www.szu.cz/tema/prevence/klisťova-encefalitida>
12. Výroční zprávy CEM. Available from: [http://www.szu.cz/uploads/IPO/ZCEM\\_IPO\\_2013.pdf](http://www.szu.cz/uploads/IPO/ZCEM_IPO_2013.pdf)

MUDr. Jan Smetana, Ph.D.

Katedra epidemiologie  
Fakulta vojenského zdravotnictví UO  
Třebešská 1575  
500 01 Hradec Králové  
e-mail: jan.smetana@unob.cz

## Rotavírusové infekcie a ich prevencia

### Rotaviral infections and their prevention

MUDr. Pavol Šimurka, PhD.<sup>1</sup>, doc. MUDr. Mária Štefkovičová, PhD., MPH<sup>1</sup>,  
doc. MUDr. Zuzana Krištúfková, PhD., MPH<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakulta zdravotníctva, Trenčianska univerzita A. Dubčeka v Trenčíne,

<sup>2</sup>Fakulta verejného zdravotníctva, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

#### Súhrn:

Rotavírusy sú najčastejšou príčinou závažných hnačkových ochorení u dojčiat a malých detí na celom svete, vrátane európskych krajín. Rotavírusovú gastroenteritídu prekonajú prakticky všetky deti do 5 rokov. Vo vyspelých krajinách je problémom pre vysoký výskyt ochorenia, častejšiu potrebu hospitalizácie ako iné akútne gastroenteritídy a ako najčastejšia príčina nozokomiálnych infekcií u detí. Najlepšou ochranou pred rotavírusovou infekciou je očkovanie. Vakcíny sú vysoko účinné pri ochrane pred závažnou infekciou u detí v prvých rokoch života.

V Slovenskej republike bolo v roku 2013 zaočkovaných 17,5 % dojčiat. Pri takejto miere zaočkovanosti nemožno počítať s podstatným znížením chorobnosti (v rokoch 2009–2013 je priemerná chorobnosť 840,1/100 000; rozpätie 643,5/100 000–1125,3/100 000) ani s ovplyvnením nozokomiálneho prenosu na detských oddeleniach (proporcia nozokomiálneho výskytu je priemerne 16,2 %; rozpätie 11,7–23,6 %) z detí do 5 rokov hospitalizovaných s dg. rotavírusová gastroenteritída.

**Kľúčové slová:** rotavírusy, rotavírusová gastroenteritída, očkovanie, Rotarix, RotaTeq

#### Summary:

Rotaviruses are the most common cause of severe diarrheal diseases in infants and children all around the world, including European countries. Virtually all children under 5 years old overcome Rotavirus gastroenteritis (RVGE) at some point. The problem in developed countries is the high incidence of the disease and more frequent need of hospitalization than any other acute gastroenteritis and as the most frequent cause of nosocomial infection in children. Rotavirus vaccination is the best way to protect children against rotavirus disease. The vaccines are very effective at preventing severe rotavirus disease in infants and young children.

17, 5 % of infants were vaccinated against rotavirus infection in 2013 in Slovak Republic. A significant decrease of incidence should not be expected with such vaccination ratio (during 2009–2013 the average incidence was 840.1/100 000; the span 643.5/100 000–1125.3/100 000) nor should there be any expectations regarding influencing the nosocomial transmission in paediatric wards (proportion of nosocomial incidence is on average 16.2 %; span 11.7–23.6 %) in children under 5 years old hospitalized with rotavirus gastroenteritis diagnosis.

**Keywords:** rotaviruses, rotavirus gastroenteritis, vaccination, Rotarix, RotaTeq

*Vakcinologie 2015;9(2):63–70*

Rotavírus (RV) je najčastejšou príčinou závažných hnačkových ochorení v detskom veku na celom svete, vrátane európskych krajín. Rotavírusovú gastroenteritídu (RVGE) prekoná prakticky každé dieťa do veku 5 rokov. Vo svete zomiera ročne na túto infekciu asi 180 000–450 000 detí do 5 rokov (1, 2). Hoci RVGE sa vyskytuje po celom svete, úmrtnosť je problémom rozvojových krajín. Vo vyspelých krajinách je úmrtie veľmi zriedkavé, ale ochorenie je

v pozornosti pre vysokú medicínsku a ekonomickú záťaž.

Rotavírusová gastroenteritída sa nedá klinicky odlíšiť od gastroenteritíd, ktoré spôsobujú iné enterálne patogény. Stanovenie diagnózy vyžaduje vyšetrenie vzoriek stolice, dostupné sú komerčne vyrábané testy. Rotavírus sa u pacientov s gastroenteritídou bežne netestuje, pretože výsledky nezmenia postup pri liečbe. Tá spočíva predovšetkým v dostatočnej rehydratácii dieťaťa (1, 3).

RVGE je ochorenie, ktoré je preventabilné očkovaním. Orálne podávané živé oslabené vakcíny, ktoré napodobnia prirodzenú infekciu, poskytujú najlepšiu ochranu proti rotavírusu. V Európe sú od roku 2006 dostupné dve vakcíny, začiatkom roku 2014 bolo celopopulačne očkovanie zabezpečené v Rakúsku, Belgicku, Luxembursku, Fínsku, Grécku, Nórsku, Veľkej Británii a v niektorých štátoch Nemecka. V evropskom regióne Svetovej zdravotníckej organizácie



sa používa očkovanie proti rotavírusovým infekciám v rámci národných očkovacích programov a je plne hrazené všetkým kojencom ešte v týchto štátoch: Arménsko, Gruzínsko, Moldavsko (4).

### Rotavírus

Rotavírus bol prvýkrát popísaný v roku 1963 ako agens vyvolávajúce hnačku u myšacích mláďat. Ako patogén ľudského gastrointestinálneho ochorenia sa identifikoval o 10 rokov neskôr, keď ho Ruth F. Bishop a spolupracovníci zistili v zapálenej sliznici u šiestich detí, ktoré mali gastroenteritídu a boli hospitalizované v Royal Children's Hospital v austrálskom Melbourne. V roku 1974 dostal meno podľa svojho vzhľadu v elektrónovom mikroskope, kde pripomína koleso od voza (5, 6).

Rotavírus patrí do čelade Reoviridae. Je neobalený, veľkosti cca 65–70 nm. Vírusová partikula obsahuje pod kapsidou genóm, ktorý je tvorený dvojlátkovou RNA usporiadanou do jedenástich segmentov. Segmentovaný genóm umožňuje veľké genetické zmeny jednotlivých kmeňov a ich rozmanitosť. RNA kóduje 5–6 neštruktúrálnych proteínov vo vnútornej vrstve kapsidy a 6 štruktúrálnych proteínov vo vonkajšej vrstve kapsidy (VP). Charakter antigénu majú proteíny VP4 a VP7. Indukujú tvorbu neutralizačných protilátok, dôležitých pre imunitu makroorganizmu. Podľa VP7 sa humánne rotavírusy členia na dvanásť G-genotypov a podľa VP4 sa členia na pätnásť P-genotypov (7, 8, 9). Vzhľadom na to, že G- a P-genotypy sa môžu meniť nezávisle, používa sa binomálne označovanie.

### Epidemiológia

Nákaza vzniká pri kontakte s chorým človekom alebo nosičom fekálno-orálnou cestou. RV je v stolici prítomný už pred prvými príznakmi klinickej infekcie, počas nej a ešte 7–10 dní po odznení, u imunodeficitných detí aj 30 dní. Predĺžené vylučovanie u imunosupresívnych detí alebo aj zdravých nosičov môže hrať úlohu pri perzistencii RV v medzi epidemickom období. Vzhľadom na malú infekčnú dávku sa predpokladá aj význam vody (10, 11). Infekcia sa šíri kontaminovanými rukami veľmi rýchlo. Vírus je prítomný na hračkách, povrchoch a bežne spôsobuje epidémie v rodinách, detských zariadeniach alebo nemocniciach. Keďže ide o značne rezistentný vírus, aj v zariadeniach s dobrým

hygienickým štandardom je účinnosť protiepidemických opatrení pomerne nízka. Prienik vírusu do pitnej alebo rekreačnej vody spôsobuje veľké vodné epidémie. V našich podmienkach sú vzácne, vyskytujú sa v rozvojových krajinách. Diskutuje sa aj o možnosti prenosu vzdušnou cestou infikovanými kvapôčkami pri dýchaní v blízkosti zvracajúceho chorého (12, 13). Na druhej strane sa zistilo, že na oddeleniach s zavedením programu dezinfekcie rúk zamestnancov v americkej pediatickej nemocnici dokázali znížiť výskyt nozokomiálnych RVGE (N-RVGE) z 5,9 na 2,2 prípady na 1000 hospitalizácií (14). Ako hlavný faktor prenosu N-RVGE sa považujú ruky zdravotníckych pracovníkov, ktorí sa starajú o hospitalizované deti s RVGE získanou predtým v komunite (K-RVGE) (u 76–78 % zdravotníckych pracovníkov bol nájdený RV). Faktory, ktoré zvyšujú riziko N-RVGE, sú: dĺžka hospitalizácie, nízky vek, nedostatok zdravotníckeho personálu, nízka compliance s dodržiavaním hygienicko-epidemiologického režimu, prítomnosť iných osôb, ako sú zdravotníci (vrátane rodičov a rodiny) na oddelení. Ďalšie identifikované faktory sú predčasné narodenie, nízka pôrodná hmotnosť, závažné imunodeficiencie, malnutícia (15).

Najvyššia incidencia ochorení je pozorovaná vo veku 6–24 mesiacov. U starších detí a dospelých zväčša infekcia prebieha miernejšie alebo inaparentne. U detí do 5 rokov zodpovedá za tretinu gastroenteritíd, spôsobuje dehydratáciu, malabsorpcie a môže viesť k ťažkým formám infekcie až k smrti. Vedie k veľkému počtu hospitalizácií, významný je nozokomiálny prenos. Priemerný vek detí s N-RVGE je nižší ako u detí s K-RVGE. Predlžuje dĺžku hospitalizácie o 1,7–5,9 dňa, alebo zapríčiňuje rehospitalizáciu (v 2–13 %) v dôsledku objavenia sa príznakov až po prepustení. N-RVGE tvoria 0,3–27,7 % zo všetkých hospitalizácií pre RVGE v šiestich európskych krajinách. Incidencia sa pohybuje v rozpätí 0,16–0,63/100 detí do 5 rokov (15). Inkubačný čas je 1–3 dni. Výskyt ochorení v miernych pásmach má typický sezónny charakter pre zimné mesiace.

Z hľadiska typovej distribúcie v súčasnosti celosvetovo, vrátane Európy, prevažuje päť G-P kombinácií (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] a G9P[8]) vyvolávajúcej približne 90 % infekcií u ľudí, pričom kombinácia G1P[8] sa vyskytuje najčastejšie. Avšak v Ázii, Afrike a Južnej Amerike je

zaznamenaná väčšia genotypová diverzita (7). Predpokladá sa, že hlavným zdrojom genotypovej diverzity je medzidruhový prenos RV medzi človekom a zvieratom (16).

V centrálnej a východnej Európe je > 93 % infekcií vyvolaných identickými 5 kombináciami ako celosvetovo (17, 18). Genotyp G2P[8] bol zistený v r. 2005/06 v šiestich krajinách vrátane Česka a v ďalšej sezóne v dvoch krajinách s proporciou < 6 % zo všetkých typov. Z menej bežných genotypových kombinácií boli v rokoch 2005–2008 v krajinách centrálnej a východnej Európy zaznamenané: G3P[8], G1P[4], G4P[4], G9P[4], G12P[8], G8P[8], G6P[9], G9P[3], G3P[4], G8P[4], G10P[8], G10P[9], G10P[6], G4P[6] a G9P[9], avšak nepredstavovali dominantné genotypy.

Novobjavené typy boli hlásené z troch krajín: typ G9P[8] z Albánska v roku 2000 a o rok neskôr zo Slovinska. Typ G9P[6] bol hlásený z Maďarska v roku 2007 (importovaný z Indie) a typ G12 v roku 2005 z Maďarska a Slovinska (17, 18). V Česku (2005/2006) boli okrem najčastejších genotypov G1 a G4 izolované aj iné genotypy, napr. G9 a G10 (19).

V jednej sezóne na tom istom území býva zisťovaných niekoľko typov. Ich prevalencia podlieha sezónnym zmenám, a to aj v rámci malých územných celkov. Klinická závažnosť ochorenia nezávisí od genotypu vírusu. V súčasnosti nie sú známe laboratórne markery virulencie vírusu (7, 10, 20, 21).

### Situácia vo svete a v Európe

Vo svetovom meradle zodpovedá RVGE za štvrtinu úmrtí na hnačkové ochorenia detí (22). Podľa odhadu WHO sú zodpovedné za 5 % zo všetkých úmrtí u detí do 5 rokov veku. Infekcie sa oveľa častejšie vyskytujú v nízkopríjmových krajinách (18). Väčšina fatálne končiacich gastroenteritíd (90 %) sa vyskytuje v krajinách Afriky a Ázie. Hlavnou príčinou je zlý zdravotnícky systém. V krajinách ako Afganistan, Burundi, Čad a Somálsko je mortalita > 300/100 000 (7), pričom priemerná celosvetová úmrtnosť na RVGE u detí do 5 rokov je 49,79/100 000 (23, 24).

Úmrtia na RVGE sa vyskytujú aj v rozvinutých krajinách. Rozvinutý zdravotný systém, možnosť rýchlej rehydratačnej liečby, nižší výskyt komorbidít a minimálny výskyt malnutície ich výrazne znižuje (25), avšak ochorenie má nezanedbateľný sociálny a ekonomický dopad. Podľa štúdie

publikovanej v roku 2006 (26) je v Európe každý rok pre RVGE hospitalizovaných 87 tisíc detí do 5 rokov, 700 tisíc detí navštívi ambulanciu lekára a 2,7 milióna detí je liečených doma. Infekcia má ročne za následok 231 úmrtí. RVGE má ťažší priebeh než gastroenteritída inej etiológie, pretože u nej boli častejšie pozorované symptómy ako dehydratácia, vracanie, letargia a horúčka (27). Pred zaradením RV vakcíny do národného imunizačného programu v USA bolo pre RV infekciu hospitalizované 1 zo 67–85 detí do 5 rokov (28). Údaje z Európy ukázali výraznú regionálnu odlišnosť s rozsahom hospitalizácie 1 zo 17–95 detí (26). Podiel rotavírusovej etiológie zo všetkých gastroenteritíd u hospitalizovaných sa udáva v rozpätí 21–39 % zo všetkých hospitalizácií pre hnačky (24). Podobné hodnoty sú zaznamenávané aj z krajín v strednej Európe. Dáta o incidencii v jednotlivých krajinách strednej Európy vykázali výrazné rozdiely, čo je nesporne dané rozdielnymi systémami surveillance. Incidencia RVGE sa v pobaltských krajinách pohybuje od 88,4–141,1/100 000 (r. 2009) (26), v Bulharsku 8,55–11,75/100 000 (r. 2011), v Poľsku 60/100 000 (r. 2009), v Slovinsku 51,36/100 000 (r. 2009), v Česku 648,1/100 000 (r. 2009) a Slovensko 629,9–1 125,6/100 000 (rr. 2009–2011) (18). Absolútny počet hospitalizovaných detí pre hnačky sa v priebehu rokov znižuje, hlavne z dôvodu zníženého počtu hospitalizácií pre bakteriálne hnačky. Odôvodňuje sa to zlepšením hygieny a sanitácie a dostupnosti antiinfektív, čo ovplyvňuje hlavne bakteriálne a parazitárne infekcie oproti vírusovým (26).

Dĺžka hospitalizácie sa pohybuje od 2 do 9,5 dňa (medián 4,8 dňa). Nozokomiálna RVGE predlžuje hospitalizáciu až do 10 dní (18).

S vysokou prevalenciou RVGE priamo súvisia aj náklady na ich liečbu – priame (medicínske a nemedicínske) a nepriame (absencia rodičov v práci, náklady na cestovanie k lekárovi apod.). Najvyššie náklady sú na RVGE, ktoré si vyžadujú hospitalizáciu. Podľa sledovania v štúdií REVEAL (Rotavirus gastroenteritis Epidemiology and Viral types in Europe Accounting for Losses in public health and society) boli v rozpätí 1525–2101 €, o niečo nižšie náklady boli pri ošetrovaní na oddelení „emergency department“ 331–770 € a v ambulancii 166–473 € (27). V štúdií vykonanej v Lotyšsku boli náklady na hospitalizáciu jednej epizódy

RVGE 315 € a jednej ambulantne ošetrenej 12 € (29). Podľa multicentrickej prierezovej štúdie priame náklady na epizódu RVGE v ČR (úhrada na báze DRG) sú 370–645 €, v závislosti na úrovni prítomných komplikácií a komorbidít (priemerná úhrada 483 €). V SR bola priemerná úhrada na detskom oddelení 409 €, na infekčnom oddelení 976 € a na JIS 1249 €. Za predpokladu rovnakého podielu hospitalizácií na detskom a infekčnom oddelení v jednotlivých krajinách ako v sledovanej vzorke a pri prepočte na oficiálne vykazované prípady RVGE (4494 v ČR a 2557 v SR) priame náklady na hospitalizované prípady RVGE u detí ≤ 5 rokov boli 2,14 miliónov € ČR a 1,52 miliónov € v SR (30).

### Situácia na Slovensku

Problematika je sledovaná s postupným zavádzaním laboratórnej diagnostiky. V rokoch 2009–2013 bolo v EPIS (Epidemiologický informačný systém prenosných ochorení SR) nahlásených 11 967 prípadov, ročný priemer je 2393 prípadov u detí do 5 rokov (rozpätie 1803–3222). Prevažná väčšina – ročne 1889 (78,9 %) prípadov (rozpätie 1367–2496) boli hospitalizované prípady. Z nich priemerne 307 (16,2 %) prípadov (rozpätie 241–481) bolo nozokomiálnych. Priemerný vek dieťaťa s N-RVGE bol 11,4 mesiaca (rozpätie 8,5–15,9), kým s komunitnou 21,5 mesiaca (rozpätie 20,8–22,8), vekový rozdiel medzi komunitnou a nozokomiálnou bol 10,1 mesiaca.

Chorobnosť bola najvyššia u 0-ročných detí 1534,5/100 000 (rozpätie 1113,5–1930,9) a 1–4-ročných detí 660,9/100 000 (rozpätie 512,8–971,8), celková chorobnosť detí do 5 rokov bola 840,1/100 000 (rozpätie 643,5–1125,3). Z podielu hospitalizovaných (78,9 %) a ambulantne liečených (21,1 %) detí sa dá predpokladať, že podiel ambulantných prípadov je podhodnotený. Podľa modelu vytvoreného Soriano-Gabarró by mali predstavovať osemnásobok hospitalizovaných, čo by v prepočte z priemerných dát získaných v rokoch 2009–2013 predstavovalo v SR 15 112 detí ošetrovaných ambulantne pre diagnózu RVGE ročne. Domáce ošetrovanie bez návštevy lekára by si vyžiadalo 60 448 ochorení u detí do 5 rokov. V ambulantnej zložke sa laboratórnemu potvrdeniu etiológie nevenuje dostatočná pozornosť a to je aj dôvod, prečo sú menej často hlásené.

Z celkového počtu 11 967 prípadov RVGE v rokoch 2009–2013 bolo zaznamenaných

63 (0,5 %) prípadov u očkovaných detí. Priemerný interval od očkovania po ochorenie bol 547 dní (17,9 mesiaca). Ostatných 11 904 prípadov bolo u neočkovaných detí (99,5 %).

Od roku 2006 je zavedené očkovanie v SR. Podľa kontroly očkovania proporcia zaočkovaných detí postupne stúpala, avšak celoštátne dosiahla v roku 2013 iba 17,5 %. Očkovanie je rodičmi prijímané pozitívne, dôvodom nízkej zaočkovanosti je minimálna účasť zdravotných poisťovní na úhrade (cca 20 % z ceny). Distribúcia v krajoch nie je rovnomerná, východná časť Slovenska má nižšiu zaočkovanosť ako západná, čo odráža ekonomickú silu obyvateľstva. Tento trend je dlhodobý. Potvrzuje, že hlavným dôvodom nízkej zaočkovanosti je vysoká miera úhrady vakcíny rodičmi (80 %). Prírodná schopnosť rodičov uhradiť vakcínu sa znižuje s klesajúcou ekonomickou silou naprieč krajinou (tab. 1).

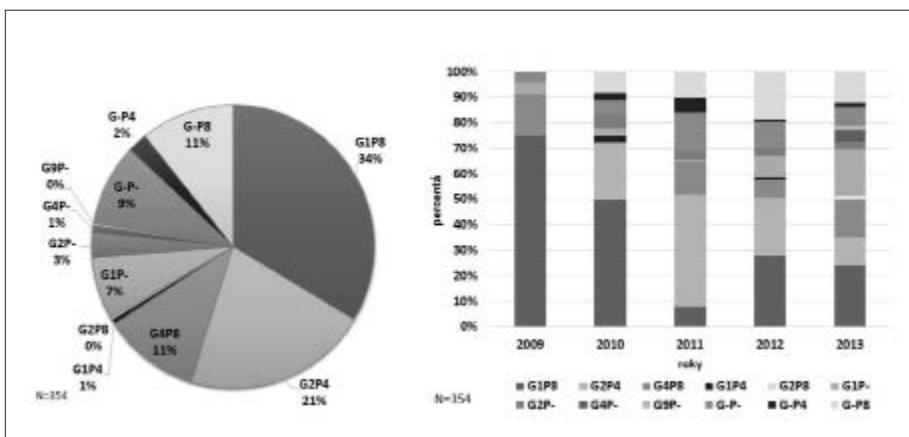
V rámci sentinelovej surveillance RVGE u hospitalizovaných detí do 5 rokov v trenčianskom regióne (spádové územie 3 okresov s 10 355 deťmi do 5 rokov veku) bola vykonávaná aj genotypizácia izolovaných kmeňov rotavírusov metódou nested real time PCR (vykonalo Národné referenčné centrum pre enterálne vírusy Úradu verejného zdravotníctva SR – NRC UVZ SR) v celkovom počte 354 vzoriek. Na testovanie boli použité primery pre typy: G1, G2, G3, G4, G9, P4, P6 a P8. Najvyšší podiel tvoril genotyp G1[P8] (33,6 %), G2[P4] (21,2 %) a G4[P8] (10,7 %). Genotyp G1[P8] dominoval vo všetkých rokoch s výnimkou roku 2011, kedy došlo k výmene za genotyp G2[P4], v nasledujúcich rokoch opäť dominoval G1[P8] (graf 1) (31). V iných regiónoch Slovenska bol izolovaný aj typ G9P[6] (osobná informácia od Mgr. Jany Göcseovej, PhD., NRC pre enterovírusy ÚVZ SR Bratislava.)

V roku 2013 prebiehala na území SR štúdia „Ekonomická a epidemiologická charakterizácia rotavírusových gastroenteritíd u detí do 5 rokov“ ako súčasť multicentrickej prierezovej štúdie vykonanej okrem Slovenska aj v Česku, Poľsku a Maďarsku. Celkovo bolo do analýzy zahrnutých 115 pacientov zo 14 lôžkových oddelení v SR. Priemerný vek detí hospitalizovaných pre RVGE bol 21,4 mesiacov (medián 17 mesiacov). V priemere sú pacienti s RVGE hospitalizovaní 5,1 dní (medián 5 dní). Iba 1,7 % pacientov strávilo aspoň jeden deň na jednotke intenzívnej starostlivosti

	2009	2010	2011	2012	2013	Spolu	Priemer
RVGE 5 r. deti – abs.*	1888	1803	3222	2557	2497	11967	2393
chorobnosť/100 000	692,7	643,5	1125,3	883,1	855,8	–	840,1
RVGE: 0 r. deti – abs.*	717	679	1025	1012	1078	4511	902,2
chorobnosť/100 000	1254,6	1113,5	1703,7	1670,0	1930,9	–	1534,5
RVGE: 1–4 r. deti – abs.*	1171	1124	2197	1545	1419	7456	1491,2
chorobnosť/100 000	543,6	512,8	971,8	674,8	601,4	–	660,9
RVGE ambulantné – abs.*	403	436	726	493	463	2521	504
RVGE hospitalizované – abs.*	1485	1367	2496	2064	2034	9446	1889
– z toho N-RVGE	262	241	291	258	481	1533	307
Priemerný vek N-RVGE (v mes.)	10,5	10	15,9	12,2	8,5	–	11,4
– z toho K-RVGE	1223	1126	2205	1806	1553	7913	1583
Priemerný vek K-RVGE (v mes.)	21,1	21,7	22,8	21,1	20,8	–	21,5
Proporcía N-RVGE z hospital. (v %)*	17,6	17,6	11,7	12,5	23,7	–	16,2
RVGE u očkovaných – abs. (%)*	1 (0,1)	7 (0,4)	9 (0,3)	23 (0,9)	23 (0,9)	65 (0,5)	10,5 (0,5)
– priemerný vek (v mes.)	16,4	19,9	19,1	21	26,2	–	20,5
RVGE u neočkovaných – abs. (%)*	1887 (99,9)	1796 (99,6)	3213 (99,7)	2534 (99,1)	2474 (99,1)	9397 (95,5)	1984 (95,5)
– priemerný vek (v mes.)	20,0	20,1	22,7	20,6	18,5	–	20,4
Interval: očkovanie – ochorenie (dni)*	343	N	409	487	779	–	547
Zaočkovanosť 0-ročných detí (%)**	6,5	12,4	15,7	15,9	17,5	–	13,6

\* dáta z EPIS, \*\* dáta z kontroly očkovania v SR

Tab. 1 Epidemiologická charakteristika RVGE v SR u detí < 5 rokov

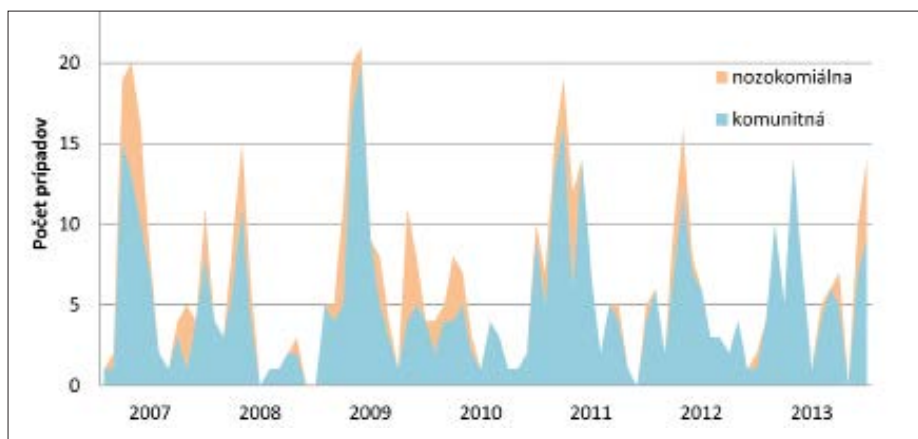


Graf 1 Distribúcia genotypov rotavírusov izolovaných v SR

príslušného oddelenia. Pacienti s RVGE boli prijatí do nemocnice cez pohotovosť (60,9 %), pediatrickú ambulanciu (33,9 %) alebo cez centrálny príjem (5,2 %).

Hlavným dôvodom hospitalizácie detí s RVGE bola dehydratácia. Intravenózna rehydratácia bola zaznamenaná u 96,5 % pacientov. Komorbidity boli

zaznamenané celkom u 27 % pacientov – najčastejšie išlo o ochorenie dýchacích ciest. Komplikácie nastali u 7,8 % pacientov. U žiadneho pacienta nedošlo k úmrtiu v dôsledku RVGE. Prieskum taktiež ukázal, že až 81,7 % prípadov si vyžaduje následnú ambulantnú starostlivosť. Priemerné náklady na hospitalizáciu detského pacienta s RVGE sa pohybujú okolo 577,6 €. Hlavnou nákladovou položkou sú „hotelové“ náklady pobytu v nemocnici, až 90,7 %. Náklady na vyšetrenia, vrátane dôkazu etiologického agens, na lieky a iné výkony hrajú v celkových nákladoch len minoritnú úlohu. Po započítaní nákladov na predchádzajúcu a následnú starostlivosť sú celkové priemerné náklady 594 € na prípad RVGE (32).



Graf 2 Sezonalita RVGE u detí < 5 rokov, hospitalizovaných vo FN Trenčín

### Patogenéza

Po orálnej expozícii sa veľa RV infekčných častíc inaktivuje nízkym pH v žalúdku. Po prieniku do tenkého čreva (stačí niekoľko prežívajúcich mikroorganizmov) stúpajúce pH a prítomnosť trypsínu indukuje konformačné zmeny proteínu VP4 kapsidy, čo je dôležité pri väzbe na dozrievajúci enterocyt na povrchu klkov hornej časti tenkého čreva. V priebehu 1–2 dní po replikácii vírusov sa infekcia (a replikácia vírusov) šíri črevom od proximálneho jejuna do ilea, slizničné lézie vznikajú v dôsledku poškodenia zakončení klkov v čreve.

Zničením zasiahnutých buniek narušuje trávenie a absorpciu živín, rozvíja hnačku s únikom tekutín a elektrolytov do tenkého čreva. Osmotická hnačka sa vysvetľuje znížením disacharidázovej aktivity v poškodenom kefkovom leme a tiež inhibíciou kotransportu sodíka neštruktúrnym proteínom NSP4. Proteín NSP4 účinkuje ako vírusový enterotoxín. Navodzuje sekrečnú hnačku podobne ako toxíny pri bakteriálnych infekciách čreva, napr. šigelóze a cholere. NSP4 je prvým zisteným vírusovým enterotoxínom, jeho identifikácia naznačuje možnosť existencie spoločných patogenetických mechanizmov medzi vírusovými a bakteriálnymi patogénmi. RV navodzuje sekreciu črevnej tekutiny a iónov aktiváciou enterálneho nervového systému nachádzajúceho sa v stene čreva. Predpokladá sa, že táto neurologická stimulácia sekrecie tekutín môže pôsobiť ako obranný mechanizmus hostiteľa proti toxínom (1, 5, 10).

### Klinický obraz

Klinické spektrum RV nákazy môže byť podobne ako pri iných infekciách

s priebehom bezpríznakovým, miernym i veľmi závažným. Záleží nielen na imunitnom vybavení jedinca, veku a stave výživy dieťaťa, ale tiež na infekčnej dávke, vyvolávajúcom kmeni RV s rôznym potenciálom patogenity a na ďalších faktoroch. Symptomatická infekcia má klasickú triádu príznakov – horúčka, vracanie a vodnaté hnačky. Po krátkej inkubačnej dobe (1–3 dni) sa zjaví vzostup teploty a opakované vracanie. Horúčky a vracanie trvajú zvyčajne 1–3 dni, ale už 1. deň ochorenia sa zjavujú časté a veľmi objemné vodnaté stolice, väčšinou bez patologického prímеси. Len ojedinele môže byť prímесь krvi a hlienu.

Ochorenie môže prebehnúť len pod obrazom vracania a subfebrilných teplôt, bez hnačky. Z ďalších príznakov je pozorované výrazné nechutenstvo v prvých 2–3 dňoch ochorenia a meteorizmus, staršie deti sa sťažujú na bolesti brucha. Celé ochorenie pri priaznivom priebehu trvá 3–8 dní a je nezriedka prekvapivo náhle ukončené, s úpravou vodnatých stolíc formovanou stolicou. Tento príznak môže u detí pomôcť v odlíšení RVGE od bakteriálnych hnačkových ochorení. U imunokompromitovaných pacientov niekedy býva priebeh protažovaný a RVGE môže postihnúť aj orgány mimo gastrointestinálneho traktu (9). Gastroenteritída je hlavným príznakom RV infekcie, ale popísané boli aj niektoré prejavy postihnutia nervového systému – benígne konvulzie, encefalitída, cerebelitída, encefalopatia. S RV infekciou boli viazané aj rôzne iné klinické stavy (syndróm náhleho úmrtia dojčiat, nekrotizujúca enterokolitída, intususcepcia, Kawasakiho choroba, diabetes mellitus 1. typu), ale kauzálna príčina sa nepotvrdila. Nezriedka sa zistí prechodné zvýšenie transamináz (1).

### Diagnóza

Klinická diagnóza rotavírusovej gastroenteritídy (RVGE) je založená na anamnestických údajoch, epidemiologických súvislostiach, klinickom obraze (horúčka, vracanie, vodnaté objemné hnačky) a laboratórnym vyšetrení. V bežnej praxi sú využívané hemaglutináčnej alebo imunochromatickej metódy, ktoré dokazujú antigény RV vo vzorke natívnej stolice. Ďalšou možnosťou je využitie enzýmovej imunoanalýzy (ELISA) dokazujúcej antigén RV väzbou na monoklonálnu alebo polyklonálnu protilátku. Testy sú rýchle, avšak menej citlivé. Polymerázová reťazová reakcia spojená s reverznou transkripciou (RT PCR) je vysoko senzitivná, schopná detekovať aj nízku koncentráciu RV v stolici. Je využívaná hlavne na typovú identifikáciu RV. Elektrónovou mikroskopiou je možné priamo pozorovať vírusové partikuly, vyšetrenie má vysokú citlivosť, avšak nie je rutinne dostupné (9, 33).

### Liečba

Liečba RVGE je zameraná na liečbu a prevenciu dehydratácie. Vo väčšine situácií lekár nevie na začiatku liečby, či gastroenteritídu spôsobil rotavírus, alebo iný patogén. V úvode je potrebné v prvom rade posúdiť stupeň dehydratácie, podľa neho sa bude riadiť liečba.

V súčasnosti nie sú dostupné žiadne špecifické antivirové, ktoré by účinkovali proti RV. Liečba na ovplyvnenie symptómov vracania a hnačky je kritizovaná pre vytvorenie „falošného pocitu istoty, následkom ktorého je odloženie potrebného dohľadu v starostlivosti o choré dieťa“. Zameranie na symptómy liečby môže odvrátiť záujem ošetrojúceho personálu alebo rodičov od viac dôležitej dehydratácie, úpravy elektrolytov a výživy.

Orálna a intravenózna rehydratácia je základom liečby RV a aj etiologicky iných akútnych gastroenteritíd. Orálna rehydratačná liečba je uprednostňovaná u miernych a stredne závažných infekcií. Väčšinu závažnejších dehydratácií možno zvládnuť rehydratáciou nazogastroickej sondou, v praxi sa táto metóda málo využíva, pričom má byť preferovaná pred intravenóznym prístupom. Pre európske deti je najvhodnejší perorálny roztok odporúčaný Európskou spoločnosťou pre detskú gastroenterológiu, hepatológiu a výživu (ESPGHAN), obsahuje menej sodíka v porovnaní s pôvodným WHO roztokom.

Čo najskôr po fáze rehydratácie, niekedy už za 4–6 hodín od začiatku infúznej liečby, je potrebné začať s realimentáciou. Pri RVGE je včasná realimentácia nutná pre udržanie integrity epitelu črevnej sliznice, ktorá je závislá na prísune živiny z črevného lúmenu. Dojčenie sa odporúča neprerušovať, len podávať medzi dávkami orálny rehydratačný roztok (1, 7, 34).

### Prevenia rotavírusovej infekcie

Za účelom napodobnenia účinku prirodzenej infekcie a tým predídeniu závažnej prvej infekcie boli vyvinuté orálne živé oslabené RV vakcíny. Viedli k tomu údaje o mortalite na RVGE v rozvojových krajinách a ekonomickej záťaži ochorenia na zdravotnícky systém vo vyspelých krajinách.

Prvá živá orálna rotavírusová vakcína (Rotashield) bola uvedená do imunizačného programu v Spojených štátoch v októbri 1998 s očakávaním výrazného poklesu závažných RVI. Avšak o 9 mesiacov neskôr bolo očkovanie vakcínou Rotashield prerušené pre neočakávanú súvislosť s invagináciou. Najväčšie riziko vzniku invaginácie bolo počas obdobia 3 až 7 dní po podaní prvej vakcíny, čo korelovalo s vrcholovou aktivitou replikácie vakcinálneho vírusu v čreve. Na 10 000 podaní očkovacej látky Rotashield vznikla približne 1 invaginácia. V októbri 1999 bola očkovacia látka Rotashield vyňatá z národného imunizačného programu v USA a výrobca ju z vlastného rozhodnutia prestal vyrábať. Prerušenie výroby vakcíny Rotashield tým oneskorilo zavedenie potencionálne život zachraňujúcich rotavírusových vakcín u detí v rozvojových krajinách sveta (35).

Rotateľ je pentavalentná vakcína a je tvorená 5 reassortantami boviných a ľudských rotavírusom. Vakcína je vyrobená v podobe perorálneho roztoku pre okamžité použitie po vybratí z chladničky, kde má byť skladovaná pri teplotách v rozmedzí 2–8 °C. Je to živá vakcína, a teda neobsahuje tiomerzal. Očkovacia schéma sa skladá z 3 dávok. Prvá dávka sa dá podať od veku 6 týždňov a nie neskôr ako vo veku 12 týždňov. Medzi dávkami musia byť intervaly najmenej 4 týždne, všetky 3 dávky by mali byť podané do veku 32 týždňov (7).

Rotarix je monovalentná humánna živá vakcína pochádzajúca z atenuovaného kmeňa získaného od asymptomatického dieťaťa. Podobne ako Rotateľ neobsahuje tiomerzal. Vakcína je dodávaná v liekovej

forme prášku pre prípravu perorálnej suspenzie s rozpúšťadlom. Po zmiešaní by sa mala podávať ihneď. Očkovacia schéma sa skladá z dvoch dávok. Prvá dávka sa môže podávať od 6 týždňov veku, ale nie po 12. týždni veku, a druhá má nasledovať najskôr s intervalom 4 týždne. Obe dávky by sa mali aplikovať, pokiaľ je možné, pred dosiahnutím 16 týždňov a nie po 24. týždni veku (7).

### Očkovanie proti rotavírusom a invaginácia Invaginácia (intususcepcia)

Vyvolávateľom invaginácie môže byť črevná infekcia, hlavné vírusová, tiež zdurené lymfatické uzliny v čreve alebo polypy. Najčastejšie sa príčina nezistí.

Stav patrí k náhlym príhodam brušným, ktoré vyžadujú včasný chirurgický zákrok. Ak sa začne s liečbou do 24 hodín od nástupu črevných zmien, u väčšiny detí dôjde k úplnej úprave, bez následkov. Pri ďalšom odkladaní liečby sa zvyšuje riziko komplikácií, medzi ktoré patrí ireverzibilné poškodenie črevnej steny, perforácia čreva, infekcia a v konečnom dôsledku úmrtie dieťaťa (36).

**Implementácia rotavírusových vakcín** bola dôležitým krokom k zníženiu výskytu klinicky významných RVGE. Výroba prvej RV vakcíny Rotashield sa ukončila, predchádzalo tomu zistenie zvýšeného rizika rozvoja invaginácie v postlicenčnom období. Klinické skúšky nových rotavírusových vakcín si následne vyžadovali zvýšené požiadavky na bezpečnosť a výskyt nežiaducich reakcií. Nové 2 rotavírusové vakcíny (monovalentná RV1 a pentavalentná RV5) sa ukázali bezpečné a účinné v klinických skúškach u viac ako 60 000 dojčiat pre každú vakcínu v oboch Amerikách a Európe. Tieto vakcíny boli schválené a licencované vo viac ako 80 krajinách, vo viacerých krajinách sú v národných imunizačných programoch odporúčané pre celoplošné očkovanie. Avšak pri sledovaní invaginácie ako extrémne zriedkavej komplikácie očkovania sa určité riziko zisťovalo naďalej na obrovských počtoch očkovaných detí (7).

Predlicenčné klinické skúšky RV1 a RV5 neukazovali riziko invaginácie, skúšky však boli zamerané na vyhodnotenie úrovne rizika podobného, aké bolo u vakcíny Rotashield (1 z 10 000 očkovaných). Preto bolo potrebné ďalšie monitorovanie s možnosťou zistenia menšieho rizika hodnotením omnoho väčšieho počtu očkovaných detí, ako bolo v klinických

štúdiách. Postlicenčné vyhodnotenie v Mexiku, Brazílii (RV1) a v Austrálii (RV5 a RV1) zistilo určité veľmi nízke riziko, v rozsahu 1 invaginácie na 50 000–100 000 očkovaných (37, 38, 39). V Spojených štátoch postlicenčné štúdie ukázali tiež mierne zvýšenie rizika invaginácie. Program FDA (Food and Drug Administration) pod názvom PRISM (Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring) na základe analýzy 8 prípadov invaginácie zistených u približne 500 000 očkovaných zvýšenie rizika invaginácie očkovaním na 1,5násobok. Platí to len pre prvú dávku RV5, po druhej dávke sa zvýšené riziko nezistilo. CDC (Centers for Disease Control and Prevention) program VSD (Vaccine Safety Datalink) zistil podobné riziko po prvej dávke u RV1 (6 prípadov a 200 000 dávok) (40, 41, 42).

Riziká očkovania rotavírusovými vakcínami sú vzhľadom k benefitu veľmi malé. Napríklad v Mexiku, Brazílii a Spojených štátoch pri neočkovaní je predpoklad asi 300 (Mexiko), 200 (Brazília) a 80 (USA) úmrtí, ktorým by sa predišlo v pomere k 1 úmrtiu spôsobenému invagináciou v prípade očkovania. Podobne by sa očkovaním znížil počet hospitalizácií – na každé dieťa hospitalizované pre invagináciu vzniknutú v súvislosti s očkovaním je predpoklad 250 (Mexiko), 1200 (Brazília) a 1000 (USA) hospitalizácií detí pre RVI v prípade, že deti nebudú očkované (37, 38, 39).

Pri takomto pomere benefitu a rizika očkovania odporúča Medzinárodná poradná komisia pre bezpečnosť očkovacích látok pri Svetovej zdravotníckej organizácii (WHO Global Advisory Committee for Vaccine Safety) aj Poradný výbor pre imunizáciu v USA (ACIP – Advisory Committee on Immunization Practices) očkovanie všetkých zdravých dojčiat (7).

### Rotavírusové vakcíny a prasací cirkovírus

V roku 2010 bola zistená prítomnosť prasacieho cirkovírusu (PCV) typu 1 vo vakcíne RV1 a fragmenty PCV typu 1 a 2 vo vakcíne RV5. Tieto vírusy sa nachádzajú bežne v mäse a v niektorých potravinách, do vakcíny sa dostali pravdepodobne kontamináciou trypsínu použitého na rast rotavírusov. Pre ľudí nie sú patogénne a ľudský organizmus ani nevytvára proti nim imunitnú odpoveď. Hoci prítomnosť PCV nie je bezpečnostným rizikom, obaja výrobcovia rotavírusových vakcín dostali nariadenie PCV z vakcín odstrániť (35).

**Záver**

RV je **príčinou závažnej gastroenteritídy v prvých rokoch života**. Prvá infekcia je zvyčajne spojená s hnačkou, ktorá môže mať závažný priebeh s nepredvídateľne rýchlou progresiou do život ohrozujúcej dehydratácie. Sezónny výskyt kulminuje v období vrcholov výskytu chrípky a chrípke podobných respiračných ochorení, výsledkom je preťaženie pediatrických služieb, vznik epidémií, zvlášť na pediatrických pracoviskách, v zariadeniach predškolskej starostlivosti a sociálnych inštitúciách.

RV je nielen príčinou závažných gastroenteritíd, ale u malých detí hospitalizovaných na detských oddeleniach je zvyčajne najčastejšou príčinou nozokomiálnych nákaz. Dôsledkom býva predĺženie hospitalizácie, rehospitalizácia až uzatvorenie oddelenia.

Závažná je ekonomická záťaž, nepriame náklady súvisiace s RVGE viacnásobne prekračujú priame náklady na liečbu infekcie.

Celoplošné očkovanie v niektorých krajinách (Mexiko, USA, Rakúsko, Belgicko) jasne ukázalo účinnosť očkovania, ktorá sa prejavila znížením úmrtnosti na RVGE, znížením chorobnosti, radikálnym poklesom hospitalizácií, ale aj nepriamym efektom pre neočkovanú populáciu v podobe ochrany kolektívnu imunitou (43, 44, 45, 46).

Sedem rokov po uvedení rotavírusových vakcín v Európe sú výrazné rozdiely medzi percentom zaočkovania detí v rôznych krajinách. Osem krajín EÚ realizuje celoplošné očkovanie, ostatné sú v rôznom stupni. V mnohých krajinách pretrvávajú bariéry, napríklad vnímanie choroby ako problém, ktorý málo zaťažuje spoločnosť, nedostatočný cost-benefit očkovania, v pozornosti je bezpečnosť vakcín. Doterajšie štúdie dokumentovali RVGE ako významnú medicínsku a ekonomickú záťaž spoločnosti, výhodný cost-benefit a spoľahlivý bezpečnostný profil vakcín. Nie sú dôvody proti zavedeniu celoplošného očkovania (3).

**Úlohy pre budúci výskum**

- skúmanie úlohy rotavírusov pri extraintestinálnych klinických syndrómoch (napr. neurologické manifestácie)
- stanoviť význam klinických prejavov a symptómov pri odhade dehydratácie, hlavne v bežnej praxi
- nájdenie liečby (vrátane antivírusových liekov) s klinickou účinnosťou na rotavírusovú gastroenteritídu

- výskum zameraný na činnosť v komunitách a sociálno-kultúrny výskum týkajúci sa poznatkov, postojov, vnímania, kultúrnych praktík a správania sa pri ochrane zdravia v súvislosti s rotavírusovou infekciou
- porozumenie benefit-risk profilu rutínnej rotavírusovej vakcinácie v rozličných geografických a socioekonomických podmienkach
- skúmanie účinnosti a dopadu rotavírusového očkovania na nízkopríjmové skupiny
- nájdenie postupov (napr. doplnkové dávky vakcín, alternatívne schémy, suplementácia mikronutrientami) alebo alternatívnych prístupov (parenterálne očkovanie), ktoré by mohli zlepšiť výkon očkovania v nízkopríjmových skupinách (1).

**Literatúra**

1. Parashar UD, Nelson EA, Kang G. Diagnosis, management, and prevention of rotavirus gastroenteritis in children. *BMJ*. 2013;347:f7204.
2. Lanata CF, Fischer-Walker CL, Olascoaga AC, Torres CX, Aryee MJ, Black RE. Child Health Epidemiology Reference Group of the World Health Organization and UNICEF. Global causes of diarrheal disease mortality in children <5 years of age: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8(9):e72788.
3. Parez N, Giaquinto C, Du Roure C, Martinon-Torres F, Spoulou V, Van Damme P, et al. Rotavirus vaccination in Europe: drivers and barriers. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(5):416-25.
4. Používání rotavírových vakcín v Evropě. Available from: <http://www.vakcinace.eu/novinky>
5. Bass ES, Pappano DA, Humiston SG. Rotavirus. *Pediatr Rev*. 2007;28(5):183-91.
6. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, Ruck BJ. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet*. 1973;2(7841):1281-3.
7. Rotavirus vaccines. WHO position paper – January 2013. *Wkly Epidemiol Rec*. 2013;88(5):49-64.
8. Hoshino Y, Kapikian AZ. Rotavirus serotypes: Classification and importance in epidemiology, immunity and vaccine development. *J Health Popul Nutr*. 2000;18. p. 5-14.
9. Rotavirus infections. In: Pickering LK, ed. 2012 Red book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. 2012. p. 626-9.
10. Pazdíora P, Ambrožová H. Rotaviry - nejčastější příčina závažných gastroenteritid u dětí. Praha: Grada Publishing; 2010. p. 64.
11. Šrámková L, Rýc M. Virové gastroenteritidy v klinické praxi. Praha: Grada Avicenum. 1993. p. 160.
12. Táborská J, Pazdíora P. Rotavirus jako nejčastější původce průjmů u dětí. *Pediatric pro praxi*. 2005;6:135-40.
13. Viral gastroenteritis – Rotavirus. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/gastro/rotavirus.htm>
14. Zerr DM, Allpress AL, Heath J, Bornemann R, Bennett E. Decreasing hospital-associated rotavirus

infection: a multidisciplinary hand hygiene campaign in a children's hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(5):397-403.

15. Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, Rodrigo C, Salman N, Mezner Z, et al. Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(1 Suppl):S12-21.

16. Greenberg HB, Estes MK. Rotaviruses: from pathogenesis to vaccination. *Gastroenterology*. 2009;136(6):1939-51.

17. Ogilvie I, Khoury H, El Khoury AC, Goetghebeur MM. Burden of rotavirus gastroenteritis in the pediatric population in Central and Eastern Europe: serotype distribution and burden of illness. *Hum Vaccin*. 2011;7(5):523-33.

18. Mészner Z, Anca I, André F, Chlibek R, Čížman M, Grzesiowski P., et al. Central European Vaccine Awareness Group (CEVAG). Rotavirus vaccination in central Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(6):586-96.

19. Pazdíora P. Rotavírové infekce – základní charakteristiky, výskyt v ČR. *Farmakoterapie*. 2007;4-6.

20. Hu L, Crawford SE, Hyser JM, Estes MK, Prasad BV. Rotavirus non-structural proteins: structure and function. *Curr Opin Virol*. 2012;2(4):380-8.

21. Manual of rotavirus detection and characterization methods (WHO/IVB/08.17). Geneva, World Health Organization, 2009. Available from: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO\\_IVB\\_08.17\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_IVB_08.17_eng.pdf)

22. Parashar UD, Bresse JS, Gentsch JR. Rotavirus. CDC, Atlanta, USA. *Emerg. Infect. Dis*, 1998. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol4no4/parashar.html>

23. Parashar UD, Hummelman EG, Bresse JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(5):565-72.

24. Parashar UD, Gibson CJ, Bresse JS, Glass RI. Rotavirus and Severe Childhood Diarrhea. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:304-6.

25. Dormitzer P. Rotaviruses. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier. 2010: 2105–15.

26. Soriano-Gabarró M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(suppl):S7-S11.

27. Giaquinto C, Van Damme, Huet F, et al. Costs of Community-Acquired Pediatric Rotavirus Gastroenteritis in 7 European Countries: The REVEAL Study. *The Journal of Infectious Disease*. 2007;195:S36-44.

28. Malek MA, Curns AT, Holman RC, Fischer TK, Bresse JS, Glass RI, et al. Diarrhea- and rotavirus-associated hospitalizations among children less than 5 years of age: United States, 1997 and 2000. *Pediatrics*. 2006;117:1887-92.

29. Gardovska D, Grope I, Kozlovskaya L, et al. Estimating the total disease burden caused by rotavirus in Latvia. Abstract. ESPID 2010, the 28th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Nice, France, May 4–8, 2010. Available from: <http://meetings.espid.org/espido2010/abstracts/pdf/651.pdf>

30. Vítová V, Müllerová A, Tichopad J, Doležel L, Hlavinková L, Štefkovičová M, et al. Cost burden of rotavirus gastro-enteritis requiring hospitalization

in Czech Republic and Slovakia. ISPOR 16th Annual European Congress, Dublin, Ireland, 2013.

31. Štefkovičová M, Šimurka P, Černická J, Litvová S. Molekulárna epidemiológia rotavírusov v trencianskom regióne. III. slovenský vakcinologický kongres Štrbské Pleso, 12. 1.–14. 1. 2011. In: *Pediatricia* (zborník abstraktov) S 7/2012. p. 30.
32. Müllerová J, Hlavinková L, Štefkovičová M. Ekonomická záťaž u pediatrických pacientov vyžadujúcich hospitalizáciu z dôvodu rotavírusovej gastroenteritídy. *Farmakoekonomika a lieková politika*. 2013;9:3-6.
33. Clark HF, Offit PA, Glass RI, Ward RL. Rotavirus vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.(USA); 2004. p. 1327-45.
34. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, et al. ESPGHAN/ESPID Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe Expert Working Group. *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/ European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46:S81-122.
35. Clark FH, Offit PA, Parashar UD. Rotavirus vaccines. In: Plotkin SA. *Vaccines*. 6th edition, Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2013. p. 669-87.
36. Kennedy M, Liacouras CA. Intussusception. In: Kliegman RM, et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th Edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2011. p. 1287-9.
37. Patel MM, López-Collada VR, Bulhes MM, De Oliveira LH, Bautista Márquez A, Flannery B, et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med*. 2011;364(24):2283-92.
38. Buttery JP, Danchin MH, Lee KJ, Carlin JB, McIntyre PB, Elliott EJ, et al. Intussusception following rotavirus vaccine administration: post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. *Vaccine*. 2011;29(16):3061-6.
39. Greenberg HB. Rotavirus vaccination and intussusception-act two. *N Engl J Med*. 2011;364(24):2354-5.
40. Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, Martin D, McMahill-Walraven CN, Platt R, et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med*. 2014;370(6):503-12.
41. Weintraub ES, Baggs J, Duffy J, Vellozzi C, Belongia EA, Irving S, et al. Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination. *N Engl J Med*. 2014;370(6):513-9.
42. Glass RI, Parashar UD. Rotavirus vaccines-balancing intussusception risks and health benefits. *N Engl J Med*. 2014;370(6):568-70.
43. Gasta aduy PA, Sánchez-Urbe E, Esparza-Aguilar M, Desai R, Parashar UD, Patel M, et al. Effect of rotavirus vaccine on diarrhea mortality in different socioeconomic regions of Mexico. *Pediatrics*. 2013;131:e1115-20.
44. Leshem E, Moritz RE, Curns AT, Zhou F, Tate JE, Lopman BA, et al. Rotavirus vaccines and health care utilization for diarrhea in the United States (2007-2011). *Pediatrics*. 2014;134:15-23.
45. Braeckman T, Van Herck K, Meyer N, Pirçon JY, Soriano-Gabarró M, Heylen E, et al. RotaBel Study Group. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: case-control study. *BMJ*. 2012;345:e4752.
46. Paulke-Korinek M, Kundi M, Rendi-Wagner P, de Martin A, Eder G, Schmidle-Loss B, et al. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. *Vaccine*. 2011;29:2791-96.

MUDr. Pavol Šimurka, PhD.

Hurbanova 43

911 00 Trenčín

Slovenská republika

tel. 00421-905-495997

e-mail: pavol.simurka@fntn.sk

## Očkovanie pacienta s imunitne podmieneným ochorením v praxi praktického lekára: pacient s imunodeficienciou

### Vaccination of Patient with Immune Mediated Diseases in the General Practice: Patient with Immunodeficiency

doc. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, Dott.Ric.<sup>1</sup>, MUDr. Ingrid Urbančíková, PhD., MPH<sup>2</sup>,  
MUDr. Róbert Ostró<sup>2</sup>, prof. MUDr. Peter Bánovčin, CSc.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika detí a dorastu, Centrum na očkovanie rizikových detí a dorastu, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzitná nemocnica, Martin, Slovensko,

<sup>2</sup>Klinika detí a dorastu, Centrum na očkovanie detí s komplikáciami a kontraindikáciami očkovania, Lekárska fakulta UPJŠ, Detská fakultná nemocnica, Košice

#### Súhrn:

Očkovanie sprevádza imunológiu od začiatku jej existencie ako vedného odboru. Postupné odhaľovanie zložitosti funkcií imunitného systému a jeho zložiek a vzájomných regulácií umožnilo nielen vývoj nových a účinných vakcín, ale predovšetkým zlepšilo chápanie procesov vzniku postvakcinačnej imunity. Choroby, ktoré vznikajú následkom poruchy funkcií imunitného systému, nazývame aj ako imunopatologické stavy a rozoznávame 4 základné kategórie: alergické, autoimunitné, imunodeficientné a prípadne nádorové choroby. Vzťah medzi očkovaním a jednotlivými imunopatologickými stavmi má niekoľko rovín, a to jednak vo vzťahu k indukcii samotného imunopatologického stavu, ale aj z hľadiska obmedzení aplikácie určitých vakcín či naopak potreby realizácie očkovania proti vybraným ochoreniam ako súčasť komplexného manažmentu daného stavu. Imunodeficiencie predstavujú heterogénnu skupinu porúch imunitného systému, pri ktorých jedna alebo viaceré časti imunitného systému chýbajú, sú znížené alebo nefungujú primerane. Na základe dostupných poznatkov nebol dokázaný priamy vzťah medzi aplikáciou rôznych vakcín a indukciou porúch imunity. Pozorované zmeny sú prechodné, mierne a obvykle bez klinického významu. Vo vzťahu k obmedzeniu očkovania u pacientov s imunodeficienciami je možné aplikovať inaktivované vakcíny bez špecifických opatrení pri prakticky akejkol'vek poruche imunity, či už vrodenej alebo získanej. Otázkou ostáva efektívnosť očkovania a stupeň dosiahnutej postvakcinačnej imunity. Živé atenuované vakcíny (vírusové, bakteriálne) sú vo všeobecnosti kontraindikované pri závažných protilátkových a kombinovaných poruchách. Pri parciálnych kombinovaných poruchách možno niektoré živé vírusové vakcíny aplikovať za istých okolností vzhľadom na aktuálny imunitný status. Pri miernych protilátkových poruchách nie sú špecifické obmedzenia ani kontraindikácie pre očkovanie. Pri poruchách fagocytózy nemožno aplikovať živé bakteriálne vakcíny. Poruchy komplementu nepredstavujú kontraindikáciu pre prakticky žiadnu vakcínu. V komplexnom manažmente jednotlivých získaných ako aj vrodených porúch imunity je naopak očkovanie proti vybraným ochoreniam významnou súčasťou prevencie infekčných komplikácií, a to v závislosti od konkrétnej poruchy imunity.

**Kľúčové slová:** imunopatologické stavy, imunodeficiencia, špecifické situácie, kontraindikácia

#### Summary:

Vaccination accompanies immunology ever since it emerged as a scientific discipline in its own right. Continual discoveries of the complexity of immune functions and their components and mutual regulation allowed not only the development of new and more efficient vaccines, but especially improved the understanding of the processes associated with the post-vaccination immunity establishment. Diseases which are the result of immune dysfunctions, are currently called as immunopathological conditions and four groups of them can be described: allergic, autoimmune, immunodeficiency and finally oncologic disorders. The relationship between vaccination and particular categories of immunopathological condition have several levels: from the possible association of vaccination and induction of immune-mediated diseases, through the contraindication of particular vaccines in specific immune dysfunctions to the need for specific vaccination as a part of complex management of these patients. Immunodeficiencies represent a heterogeneous group of immune system dysfunctions, in which one or several compounds of immune system are decreased, suppressed, absent or even dysfunctional. Based on the available studies, there is no evidence for the possible induction of clinically relevant immunodeficiency after vaccination. Observed changes are transient, mild and usually without clinical meaning. Inactivated vaccines could be applied in whatever immunodeficiency (primary or secondary) without any specific interventions or measures. However, the efficacy of achieved post-vaccination immune response remains



questionable. Live attenuated vaccines (viral, bacterial) are in general contraindicated in patients with severe antibody or combined defects. In partial combined immunodeficiencies, live attenuated viral vaccine can be administered under certain defined conditions regarding the actual immune status. In mild antibody deficiencies, there are no limitations regarding the application of standard vaccines. In phagocyte defects, live bacterial vaccines are strictly contraindicated. Complementary deficiencies do not represent any specific contraindication for vaccination. In complex management of the patients with immune defects (inherited or acquired), the vaccination against selected infectious diseases is considered to be an important part of prevention of infectious complications depending on the type of particular immunodeficiency.

**Keywords:** immunopathological conditions, immunodeficiency, specific situation, contraindications

*Vakcinologie 2015;9(2):72–76*

### Imunitný systém a jeho poruchy

**Imunitný systém** predstavuje jeden zo životne dôležitých orgánových systémov, ktorý sa podieľa významnou mierou na udržiavaní rovnováhy vnútorného prostredia za rôznych situácií a okolností. Je nositeľom **imunity** – vrodenej ako aj získanej vlastnosti organizmu modifikovanej podnetmi z vonkajšieho aj vnútorného prostredia v kontexte genetickej výbavy konkrétneho jedinca. Imunitný systém sa skladá z buniek, tkanív a orgánov, medzi ktorými prebieha intenzívne vzájomná komunikácia zabezpečujúca efektívnu obranu na úrovni celého organizmu. Každá imunitná reakcia vyvolaná rôznymi podnetmi z vonkajšieho či vnútorného prostredia je prísne a presne regulovaná a pozostáva tak z **reakcie vrodenej ako aj získanej (adaptívnej) imunity**. Aj jeden z najefektívnejších nástrojov súčasnej preventívnej medicíny – **očkovanie** – je založené práve na indukcii komplexnej a systémovej imunitnej obrany, ktorej významnou vlastnosťou je **imunitná pamäť**, ktorá zabezpečuje promptné rozpoznanie a následné zneškodnenie potenciálneho ohrozenia pri opakovaných expozíciách v budúcnosti (1).

Za istých okolností môže dôjsť k **poruche regulácie imunitných reakcií, poklesu, absencii, prípadne dysfunkcii** (hyper/hypofunkcia) niektorej, prípadne viacerých zložiek imunitného systému a následne k rozvoju chorobných stavov nazývaných **imunopatologické stavy**. V súčasnosti rozoznávame štyri kategórie: **alergické choroby** (sprevádzané nadmernou reaktivitou na vonkajšie, všeobecne neškodné a neohrozujúce antigény), **autoimunitné choroby** (vyvolané nadmernou reaktivitou imunitného systému voči vlastným antigénom v organizme), či naopak stavy s imunitnou nedostatočnosťou (**imunodeficiencie**) alebo nedostatočným imunitným dohľadom nad

delením buniek a odstraňovaním zmenených buniek (**nádorové ochorenia**). Výskyt týchto ochorení v populácii stúpa, pričom do dnešného dňa bolo identifikovaných mnoho činiteľov a faktorov, ktoré sa na náraste ich výskytu podieľajú. V nemalej miere k tomu významne prispievajú genetické ako aj epigenetické vplyvy. Imunopatologické stavy sa dnes právom radia medzi tzv. **civilizačné choroby**, pričom sa s nimi stretáva každý klinicky pracujúci lekár, či už v primárnej sfére alebo lekár - špecialista. Podľa ostatných štatistík vieme, že na rôzne formy alergických ochorení trpí takmer tretina jedincov, pričom alergická (atopická) senzibilizácia (pozitivita kožných prick testov či dôkaz prítomnosti špecifických IgE v krvi) bola zaznamenaná u polovice populácie. Nemenej významné sú aj autoimunitné choroby, na ktoré dnes trpí približne 7–9 % európskej populácie (2). Jednotlivé formy imunopatologických stavov predstavujú samostatnú kategóriu špeciálnych situácií, pri ktorých je potrebné rešpektovať vo vzťahu k očkovaniu isté zásady a pravidlá. Už tu je potrebné zdôrazniť, že prítomnosť imunitne-podmieneného ochorenia u jedinca nepredstavuje automatickú kontraindikáciu pre aplikáciu rôznych vakcín. Práve naopak, viaceré očkovania sú významnou súčasťou manažmentu týchto pacientov s cieľom predchádzať nebezpečným situáciám a komplikáciám v rámci základného ochorenia imunitného systému. Na druhej strane sú situácie (stupeň kontroly ochorenia, prídružené komplikácie, aplikovaná farmakoterapia), pri ktorých nie je možné niektoré vakcíny aplikovať, či už z pohľadu zvýšeného rizika možných vedľajších príhod po očkovaní alebo z pohľadu neúčinnosti danej vakcíny v konkrétnej situácii (3,4).

Vzťah **očkovanie a imunitne-podmienené ochorenie** má viacero rovín a aspektov:

- očkovanie ako možný spolupodieľajúci sa faktor na vzniku a exacerbáciách imunitne-podmieneného ochorenia,
- očkovanie ako možný protektívny faktor pred vznikom samotného imunitne-podmieneného ochorenia,
- očkovanie ako prostriedok prevencie komplikácií či zhoršenia základného ochorenia,
- očkovanie ako intervencia s obmedzeniami a kontraindikáciami vo vzťahu k samotnému imunitne-podmienenému ochoreniu.

### Imunodeficiencie

Imunodeficiencie (poruchy imunity) predstavujú stavy, pri ktorých je jedna alebo viaceré zložky imunitného systému znížené, chýbajú alebo fungujú neprimerane. V súčasnosti rozoznávame **získané (sekundárne)** a **vrodené (primárne, geneticky podmienené) poruchy imunity**. Z hľadiska častosti sú dominantné získané poruchy, ktoré sú obvykle miernejšie ako primárne poruchy. Na druhej strane počet novo identifikovaných vrodených porúch imunity narastá a vďaka častejšej indikácii imunologických testov a vyšetrení sa s mnohými stavmi, ktoré boli pôvodne považované za raritné, dnes stretne prakticky každý lekár. S termínom „porucha imunity“ sa v klinickej praxi žiaľ pracuje často neprimerane a nezriedka nachádzame túto diagnózu uvedenú v zdravotnom zázname pacienta, u ktorého nebolo zrealizované imunologické vyšetrenie, ktoré by jasne definovalo charakter ako aj stupeň a závažnosť predpokladanej poruchy imunity. Preto údaj o poruche imunity v zázname pacienta určite nepredstavuje automatické obmedzenie vo vzťahu k očkovaniu. Ak dané obmedzenie existuje, mal by sa k nemu vyjadriť klinický imunológ alebo špecialista na očkovanie v špeciálnych

situáciách, ktorí určujú, aké vakcíny možno aplikovať a ktoré sú naopak kontraindikované. Špecialista prípadne zhodnotí a odporučí, ktoré očkovania by mali byť zrealizované s cieľom predchádzať infekčným komplikáciám základného ochorenia imunitného systému (4).

### Očkovanie ako príčina porúch imunity

Vzťah očkovania ako novej príčiny vzniku porúch imunity (získaných) bol analyzovaný vo viacerých štúdiách, pričom závery boli pomerne nekonzistentné. V literatúre nachádzame viacero štúdií zaoberajúcich sa jednak „preťažením“ imunitného systému na základe aplikácie veľkého množstva vakcinačných antigénov, ako aj možnou indukciou porúch imunity následkom aplikácie vakcín. Väčšina štúdií nepreukázala zásadné a klinicky významné zmeny v počtoch či funkciách lymfocytárnych populácií či iných zložiek imunitného systému v nadväznosti na očkovanie s následným negatívnym vplyvom na celý organizmus (5, 6). V niektorých štúdiách bola pozorovaná prechodná krátkodobá supresia imunitnej odpovede predovšetkým po aplikácii živých atenuovaných vakcín proti rubeole (7) a morbilám (8, 9), avšak táto imunosupresia bola neporovnateľne menšieho rozsahu, ako sa vyskytuje po prirodzenej infekcii týmito vírusmi (10, 11). Ide najmä o staršie štúdie na malých skupinách jedincov, pričom bola pozorovaná znížená mitogénna aktivita lymfocytov s variabilným poklesom CD4<sup>+</sup> alebo CD8<sup>+</sup> T lymfocytov (8, 9). Navyše sa zdá, že existujú rozdiely medzi stupňom postvakcinačných zmien v súvislosti aj s inými ochoreniami, ktoré modifikujú imunitnú kompetentnosť (napr. HIV infekcia) (12). Podobné výsledky priniesla aj štúdia s 11 dobrovoľníkmi, u ktorých boli pozorované prechodné zmeny v hodnote imunoregulačného indexu (pomer medzi T pomocnými a T cytotoxickými lymfocytmi) po očkovaní proti tetanu. Zmeny boli krátkodobé, s laboratórnou úpravou v priebehu niekoľkých dní, a sú skôr prejavom zmien v cirkulácii subpopulácií lymfocytov v rámci imunitnej odpovede po očkovaní než rozvíjajúcej sa imunodeficiencie (13). Pozorované zmeny po očkovaní mali krátke trvanie s rýchlou úpravou bez klinickej relevancie či dlhodobých následkov.

### Postvakcinačná imunita u imunodeficientných pacientov

V prípade rôznych porúch imunity je skôr potrebné analyzovať stupeň

a účinnosť dosiahnutej postvakcinačnej imunitnej odpovede vzhľadom na prítomné dysregulácie a oslabenia (hypofunkciu) imunitných funkcií v predvakcinačnom období. Aj pri ťažkých poruchách sa však predpokladá, že jednotlivé vakcíny poskytujú aspoň čiastočnú ochranu, a to najmä pred istými rizikovými patogénmi, a vhodne dopĺňajú komplexný manažment prevencie infekčných komplikácií u týchto pacientov popri aplikácii imunoglobulínov či profylaktickej antibiologickej liečbe. Inaktivované vakcíny možno v zásade bezpečne podávať pri akejkoľvek vrodenej či získanej poruche imunity pri rešpektovaní všeobecných zásad správnej aplikácie vakcín v bežnej populácii. Namiesto obáv z nežiaducich vedľajších príhod po očkovaní v tejto vulnerabilnej skupine pacientov je skôr otázkou, aká je efektívnosť dosiahnutej postvakcinačnej imunity. Údaje o imunogenite a účinnosti vakcín u pacientov s vrodenými poruchami imunity nie sú dostatočné, čo súvisí jednak s variabilitou klinických a laboratórných prejavov jednotlivých porúch a neraz aj s ich zriedkavým výskytom. Mnohé informácie ako aj odporúčania preto pochádzajú z aproximácie výsledkov a pozorovaní v skupinách pacientov so závažnými získanými poruchami imunity (napr. HIV pacienti, pacienti s chronickým renálnym zlyhaním či onkologickí pacienti). Z pohľadu aplikácie jednotlivých vakcín a liečby imunodeficiencií existujú isté obmedzenia pri živých atenuovaných vakcínach, kde je potrebné dodržať interval medzi aplikáciou imunoglobulínového preparátu a očkovaním živou atenuovanou vakcínou (14, 15).

### Očkovanie a kapacita imunitného systému

Na základe súčasných vedomostí imunológie **neexistujú reálne dôvody na obavy z preťaženia imunitného systému** antigénmi v jednotlivých vakcínach. Antigén je totiž rozpoznávaný len malou subpopuláciou lymfocytov, ktoré majú k nemu komplementárny špecifický (T-bunkový alebo B-bunkový) receptor. Až následne na základe delenia a cirkulácie tejto aktivovanej subpopulácie dochádza k vzniku systémovej efektívnej postvakcinačnej imunitnej odpovede. Vzhľadom na veľký počet jednotlivých podtypov lymfocytov ako aj obrovskú

variabilitu jednotlivých špecifických T- či B-bunkových receptorov je dieťa už v útlom veku pripravené rozpoznávať a adekvátne reagovať na množstvo antigénov, a to vrátane antigénov prítomných vo vakcínach. Práve istá naivita imunitného systému, chýbanie imunitnej pamäte a veľká kapacita modulovateľnosti imunitných funkcií dáva predpoklady na začatie „školenia“ imunity a rozvoj efektívnej imunitnej pamäte od prvých týždňov života bez nutnosti či opodstatnenosti odkladu očkovania u zdravých dojčiat do vyššieho veku (16). Navyše, výsledkom napredujúceho výskumu v oblasti vakcinológie je vývoj nových bezpečnejších vakcín so zníženým obsahom antigénom s použitím moderných a bezpečných adjuvantných systémov optimalizujúcich imunitnú odpoveď na vakcíny (14, 15, 17).

### Kontraindikácie očkovania a vrodené poruchy imunity

Vo vzťahu realizácie očkovania pri rôznych poruchách imunity v zásade nerozlišujeme, či ide o vrodenú alebo získanú poruchu imunity. Zaujímá nás jej charakter, pridružené komplikácie, klinický priebeh ako aj to, ktorá časť imunitného systému je postihnutá a aký je stupeň tohto postihnutia (14, 17). Pri očkovaní pacientov s poruchami imunity existujú základné pravidlá (4,18) (tab. 1).

**Neživé inaktivované vakcíny** nie sú v zásade kontraindikované pri žiadnej poruche imunity a možno ich bezpečne aplikovať. Otáznou však ostáva ich účinnosť a stupeň dosiahnutej ochrany pri závažných imunodeficienciách, kde ich rutinná aplikácia nie je odporúčaná.

**Živé atenuované vírusové vakcíny** sú kontraindikované pri závažných poruchách v oblasti špecifickej bunkovej imunity (najmä s postihnutím pomocných T-lymfocytov), pričom aj pri závažných a neliečených protilátkových poruchách sú tieto vakcíny až na niektoré výnimky kontraindikované.

**Živé baktériové vakcíny** sú kontraindikované pri závažných poruchách fagocytózy ako aj pri ťažkých kombinovaných či izolovaných protilátkových poruchách.

V minulosti predstavovala časná **aplikácia BCG vakcín** hrozbu pre pacientov s ťažkými formami primárnych imunodeficiencií, kde častou komplikáciou bola tzv. BCG-itída. Vzhľadom na zastavenie

Očkovanie pacientov s poruchami imunity základné princípy				
	Živé baktériové vakcíny	Živé vírusové vakcíny	Inaktivované vakcíny	Odporúčané vakcíny
Protilátkové závažné	STOP	STOP	OK	pneumokoky, influenza, zväžiť očkovanie proti morbilám
Protilátkové mierne	OK <small>(okrem BCG)</small>	OK <small>(okrem živých vírusov)</small>	OK	pneumokoky, influenza, <i>Haemophilus influenzae</i> typ b
Bunkové a kombinované kompletne	STOP	STOP	OK	pneumokoky, influenza, <i>Haemophilus influenzae</i> typ b
Bunkové a kombinované parciálne	STOP	± <small>(podľa imunitného stavu)</small>	OK	pneumokoky, influenza, meningokoky, <i>Haemophilus influenzae</i> typ b
Fagocytové	STOP	OK	OK	pneumokoky, influenza
Komplementové	OK	OK	OK	pneumokoky, meningokoky, <i>Haemophilus influenzae</i> typ b

Tab. 1 Základné princípy očkovania pacientov s poruchami imunity (4, 18, 20)

plášneho očkovania novorodencov proti tuberkulóze a jeho ev. posun do vyššieho veku (kedy je väčšina závažných porúch imunity už klinicky manifestná a diagnostikovaná) je prvou živou atenuovanou vakcínou, s ktorou sa môže imunodeficientné dieťa stretnúť, živá perorálna vakcína proti **rotavírusom**. Doposiaľ bolo opísaných len niekoľko prípadov detí s ťažkou kombinovanou imunodeficienciou, u ktorých došlo po aplikácii tejto vakcíny k prejavom závažnej gastroenteritídy s nutnosťou hospitalizácie. Ani jeden prípad neskončil fatálne, pričom na základe týchto špecifických prejavov po očkovaní bola stanovená diagnóza poruchy imunity. Aj z tohto dôvodu nie je potrebné pred očkovaním proti rotavírusom deti preventívne vyšetřovať na eventuálnu možnosť vrodenej poruchy imunity (19).

#### Očkovanie ako súčasť manažmentu pacientov s imunodeficienciami

Dôsledky zníženia, chýbania alebo naopak neprimeranej funkcie niektorej z častí imunitného systému predisponujú pacientov s jednotlivými poruchami imunity na vznik rôznych infekčných ochorení a komplikácií vo zvýšenej miere v porovnaní so zdravou populáciou. Jednotlivé skupiny imunodeficientných sú charakterizované samostatnými a špecifickým spektrom vzniku rôznych infekčných komplikácií, a preto je naopak odporúčané u týchto rizikových pacientov aplikovať viaceré konkrétne vakcíny s cieľom predchádzania týmto komplikáciám (4, 14, 15, 18):

- **Pri závažných protilátkových poruchách** (napr. bežná variabilná imunodeficiencia – CVID, X-viazaná Brutonova agamaglobulinémia, hyper-IgM syndrómy) sa odporúča každoročné očkovanie proti chrípke ako aj pravidelné očkovanie proti pneumokokom (optimálne 13-valentnou konjugovanou vakcínou – PCV13 a následne 23-valentnou polysacharidovou vakcínou – PPSV23, a to s odstupom 2–6 mesiacov). Za zváženie stojí očkovanie aj proti morbilám a varicelle, hoci skúsenosti sú v tejto skupine pomerne malé a vzhľadom na pravidelnú substitúciu imunoglobulínov nie je toto očkovanie možné realizovať.
- **Pri miernych protilátkových poruchách** (napr. selektívna deficiencia IgA, deficiencia podtried IgG) neexistujú špecifické obmedzenia ani kontraindikácie bežne aplikovaných vakcín v porovnaní so zdravými jedincami. Vzhľadom na časté recidivujúce infekcie dýchacích ciest je odporúčané očkovanie proti chrípke a pneumokokom. Všetky vakcíny by mali byť účinné, hoci imunitná odpoveď nemusí byť ideálna. U detí s **tranzientnou hypogamaglobulinémiou detského veku** (častá vrodenná protilátková porucha) nie sú špecifické obmedzenia ani dôvody na odklad očkovania. Práve naopak, tieto deti je potrebné očkovať podľa platných odporúčaní v rámci národných imunizačných programov.
- **Kompletne a závažné bunkové a kombinované imunodeficiencie** tvoria síce malú skupinu vrodenej imunodefici-

encií, ale z hľadiska ich závažnosti predstavujú emergentnú situáciu. Klinicky sa prejavujú veľmi skoro, obvykle v priebehu prvých týždňov po narodení. V skupine týchto porúch je kontraindikovaná aplikácia živých vírusových ako aj baktériových vakcín. Odporúča sa očkovanie proti pneumokokom a chrípke, hoci existuje reálna možnosť, že dané vakcíny nebudú vyvolávať optimálnu imunitnú odpoveď s dosiahnutím primeranej ochrany.

- **Parciálne kombinované poruchy imunity** (napr. parciálny DiGeorgeov syndróm, ataxia teleangiectázia, Wiskottov-Aldrichov syndróm) predstavujú tiež kontraindikáciu pre aplikáciu živých vakcín, hoci vzhľadom na variabilitu laboratórneho imunofenotypu a rôznu stupeň závažnosti poruchy imunity je možné za istých okolností očkovať tieto deti aj napr. živými atenuovanými vírusovými vakcínami (MMR, varicela). Za predpokladu, že absolútny počet CD4<sup>+</sup> T pomocných lymfocytov je  $\geq 500 \text{ mm}^3$  (podľa niektorých autorov  $\geq 400/\text{mm}^3$ ) a CD8<sup>+</sup> T cytotoxických lymfocytov  $\geq 200/\text{mm}^3$ , možno aj u týchto pacientov aplikovať atenuované vírusové vakcíny. Podobne je vhodné zvážiť očkovanie proti rotavírusom (14, 20, 21). Iní autori uvádzajú, že na základe extrapolácie dát od HIV pacientov je bezpečná hodnota CD4<sup>+</sup> T lymfocytov pre aplikáciu MMR a varicelovej vakcíny  $\geq 200/\text{mm}^3$  (dospelí) alebo  $\geq 15\%$  celkového počtu lymfocytov (deti), ale potrebné sú ešte ďalšie štúdie (18).
- **Pacienti s poruchami fagocytózy** (napr. chronická granulomatózna choroba, poruchy adhézie leukocytov – tzv. LAD syndrómy, kongenitálne neutropénie) nesmú dostať živé baktériové vakcíny. Naopak, živé atenuované vírusové vakcíny možno aplikovať. Podobne nie sú špeciálne obmedzenia vo vzťahu k inaktivovaným vakcínam. Pacienti s chronickou granulomatózou chorobou nie sú vo zvýšenom riziku vzniku pneumokokových ochorení, hoci pri ostatných poruchách fagocytózy je toto očkovanie odporúčané (jedna dávka 13-valentnej konjugovanej vakcíny s následnou dávkou 23-valentnej polysacharidovej vakcíny s odstupom aspoň 8 týždňov a s preočkovaním PPSV23 každých 5 rokov). Zároveň je vhodné každoročné

očkovaní proti sezónnej chrípke inaktivovanou vakcínou. Všetky inaktivované vakcíny sú bezpečné a pravdepodobne aj účinné. Podobne atenuované vírusové vakcíny sú v tejto skupine pacientov bezpečné ako aj účinné.

- **Komplementové poruchy** nepredstavujú kontraindikáciu pre žiadnu z dostupných vakcín. Naopak vzhľadom na vysokú náchylnosť tejto skupiny pacientov na invázne ochorenia opúzdrenými baktériami (najmä neisérie) je indikované očkovanie konjugovanou tetravalentnou vakcínou proti meningokokom (MCV4, 2 dávky s preočkovaním každých 5 rokov) (22), doplnené ev. aj očkovaním proteínovou vakcínou proti meningokokom séro skupiny B. Podobne je potrebné očkovanie proti pneumokokom (v rovnakej schéme ako pacienti s fagocytovými poruchami) a *Haemophilus influenzae* typ b (ak nebol pacient očkovaný v rámci imunizačného programu). Medzi aplikáciou MCV4 a PCV13 by mal byť dodržaný interval aspoň 4 týždňov, keďže pri ich simultánnej aplikácii bola pozorovaná oslabená protilátková odpoveď na niektoré sérotypy pneumokokov vo vakcíne.

#### Očkovanie kontaktov osôb s imunodeficienciou

Samostatnú problematiku predstavuje očkovanie osôb, ktoré sú v kontakte s pacientmi s poruchami imunity. Včasná a správne očkovanie týchto jedincov patrí do komplexného manažmentu nepriamej prevencie získania infekcií u pacientov s imunodeficienciou. Neživé vakcíny nepredstavujú žiadne riziko pre pacientov s poruchami imunity, a preto ich možno aplikovať u kontaktov (napr. jedinci v spoločnej domácnosti). Mnohé z týchto vakcín znižujú riziko nosičstva invázných patogénov, čím znižujú pravdepodobnosť prenosu mikroorganizmov na rizikových imunodeficientných jedincov. V prípade živých atenuovaných vakcín je potrebné však dodržiavať niektoré zásady. **Očkovanie proti MMR (morbilám, rubeole a mumpsu)** nie je kontraindikované u kontaktov, keďže horizontálny prenos vakcinálnych vírusov nebol pozorovaný. Túto vakcínu možno teda bezpečne aplikovať u rodinných príslušníkov pacientov s imunodeficienciou. Zároveň im tak poskytujeme nepriamu ochranu, keďže pacienti s pravidelnou substitúciou imunoglobulínov nie sú obvykle očkovaní

touto vakcínou. V prípade **vakcíny proti varicеле** horizontálny prenos varicelového vakcinálneho kmeňa je zriedkavý, a to najmä od osôb, ktoré mali po očkovaní tzv. varicelový rash. Vzhľadom na to, že prirodzená infekcia môže mať u imunodeficientných jedincov závažnú a komplikovaný priebeh a títo jedinci nemôžu byť obvykle očkovaní proti varicеле, je však očkovanie ich rodinných príslušníkov jedinou vhodnou prevenciou. Úžitok očkovania jednoznačne prevyšuje možné riziko horizontálneho prenosu, pričom ani po prenose vakcinálnych kmeňov neboli u imunodeficientných jedincov zaznamenané závažné komplikácie. Ak dôjde k výsevu postvakcinačného varicelového exantému, je potrebné týchto jedincov izolovať od pacienta s poruchou imunity, a to do zaschnutia kožných eflorescencií. V prípade **rotavírusových vakcín** bol dokázaný horizontálny prenos ako aj prolonoované vylučovanie vakcinálnych kmeňov u imunokompromitovaných detí v trvaní 1 až 11 mesiacov, pričom toto vylučovanie je prítomné aj u zdravých očkovaných detí najmä prvé dni po aplikácii vakcíny. Na to je potrebné myslieť pri režimových hygienických opatreniach v rodinách s imunodeficientným pacientom (14, 15).

#### Závery pre klinickú prax

- Pacienti s poruchami imunity predstavujú špecifickú skupinu vo vzťahu k očkovaniu, a to tak z pohľadu kontraindikácií a opatrnosti, či naopak odporúčaných indikácií pre očkovanie jednotlivými vakcínami.
- Dostupné štúdie nepotvrdili, že by očkovanie viedlo k rozvoju porúch imunity. Mierne zmeny pozorované po podaní niektorých vakcín sú prechodné a bez klinickej relevancie.
- Anamnéza „poruchy imunity“ nie je automatickou kontraindikáciou pre realizáciu očkovania. Ak je prítomné podozrenie, že by ev. imunitná porucha či dysregulácia mohla byť relevantná vo vzťahu k realizácii očkovania, mal by pacienta vyšetriť špecialista – imunológ s reálnym zhodnotením stupňa, závažnosti ako aj charakteru danej poruchy. Očkovanie sa odkladá do potvrdenia alebo vylúčenia suspektnej diagnózy.
- Vo vzťahu k očkovaniu zásadne nerozlišujeme medzi vrodennými a získanými poruchami imunity. Zaujímá nás najmä

stupeň a charakter postihnutia konkrétnej časti (prípadne častí) imunitného systému s následnými dôsledkami pri kontraindikovaní či naopak odporúčaní očkovania proti jednotlivým vybraným infekčným chorobám.

- Aplikácia inaktivovaných vakcín nie je kontraindikovaná pri akejkoľvek poruche imunity pri dodržaní zásad bezpečného očkovania platných pre všeobecnú zdravú populáciu.
- Len zriedka je imunitný systém pri poruchách imunity poškodený natoľko, že aktívna imunizácia je úplne neefektívna.
- Dodržanie špeciálnych odporúčaní a opatrení sa vzťahuje aj na kontaktné osoby, a to predovšetkým na rodinných príslušníkov pacientov s poruchami imunity.

*Práca bola podporená grantom VEGA 1/0252/14 a projektom Martinské centrum pre biomedicínu (BioMed Martin, ITMS 26220220187), ktorý je spolufinancovaný zo zdrojov EÚ.*

#### Literatúra

1. Jeseňák M, Rennerová Z, Bánovčín P, et al. Recidivujúce infekcie dýchacích ciest a imunomodulácia u detí. Praha: Mladá fronta; 2012.
2. Cooper GS, Bynum MLK, Somers EC. Recent insights in the Epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun.* 2009;33:197-207.
3. Hořejší V, Bartůňková J, Brdička T, Špiřek R. Základy imunologie. Praha: Triton; 2013.
4. Jeseňák M, Bánovčín P, et al. Vrodené poruchy imunity. Bratislava: A-medi management; 2014.
5. Buimović-Klein E, Cooper LZ. Immunosuppression and isolation of rubella virus from human lymphocytes after vaccination with two rubella vaccines. *Infect Immun.* 1979;25:352-6.
6. Hussey GD, Goddard EA, Hughes J, Ryon JJ, Kerran M, Carelse E, et al. The effect of Edmonton-Zagreb and Schwarz measles vaccines in immune responses in infants. *J Infect Dis.* 1996;173:1320-6.
7. Arneborg P, Biberfeld G, Wasserman J. Immunosuppression and alterations of T-lymphocyte subpopulations after rubella vaccination. *Infect Immun.* 1980;29:36-41.
8. Smedman L, Joki A, da Silva APJ, Troye-Blomberg M, Aronsson B, Perlmann P. Immunosuppression after measles vaccination. *Acta Paediatr.* 1994;83:164-8.
9. Munyer TP, Mangi RJ, Dolan T, Kantor FS. Depressed lymphocyte function after measles-mumps-rubella vaccination. *J Infect Dis.* 1975;132:75-8.
10. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJP, Heyes CB, Shiell AW, et al. Cell mediated immunity after measles in Guinea-Bissau: historical cohort study. *Br Med J.* 1996;313:969-74.

11. Moss WJ, Ota MO, Griffin DE. Measles: immune suppression and immune responses. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004;36:1380-5.
12. Nicholson JKA, Holman RC, Jones BM, McDougal JS, Sprauer MA, Markowitz LE. The effect of measles-rubella vaccination on lymphocyte populations and subpopulations in HIV-infected and healthy individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1992;5:528-37.
13. Eibl MM, Mannhalter JW, Zlabinger G. Abnormal T-lymphocyte subpopulation in healthy subjects after tetanus booster immunization. *N Engl J Med.* 1984;310:198-9.
14. Jeseňák M, Urbančíková I, et al. Očkovanie v špeciálnych situáciách. Praha: Mladá fronta; 2013.
15. Miller E, Andrews N, Waight P, Taylor B. Bacterial infections, immune overload, and MMR vaccine. *Arch Dis Child.* 2003;88:222-3.
16. Oleár V, Krištúfková Z, Klement C, et al. Kapitoly z vakcinológie I. Banská Bystrica: PRO, 2014.
17. Daňková E. Očkování – jak postupovat u alergických a imunodeficientních osob? *Vakcinologie.* 2009;3:159-64.
18. Shearer WT, Fleisher TA, Buckley RH, Ballas Z, Ballow M, Blaese RM, et al. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:961-6.
19. Bakare N, Menschik D, Tiernan R, et al. Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: Reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS). *Vaccine.* 2010;28:6609-12.
20. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Tomblin M, Bousvaros A, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis.* 2014;58:309-18.
21. Perez EE, Bokszzanin A, McDonald-McGinn D, Zackai EH, Sullivan KE. Safety of live viral vaccine in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/Velocardiofacial syndrome). *Pediatrics.* 2003;112:e325-e327.
22. Pickering LK, Baker CL, Kimberlin DW, Long SS, eds. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012;500-9.

MUDr. Ingrid Urbančíková, PhD., MPH  
 Klinika detí a dorastu LF UPJŠ a DFNSP  
 trieda SNP 1  
 040 11, Košice  
 Slovenská republika  
 tel: +421-55-235-2882  
 fax: +421-55-235-2883  
 e-mail: urbancikova@dfnkosice.sk

## Očkování proti tuberkulóze – ano, či ne

## BCG vaccination, yes or not

MUDr. Jiří Wallenfels

Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou, Nemocnice Na Bulovce, Praha

## Souhrn

Podle odhadů Světové zdravotnické organizace onemocnělo tuberkulózou v roce 2012 na světě 8,6 milionu lidí (122/100 000) a 1,3 milionu lidí nemoci podlehl. U nás je situace tuberkulózy relativně příznivá. V roce 2013 bylo hlášeno 502 nových případů (a recidiv) TBC, což představuje incidenci 4,8/100 000 obyvatel. Kontrola tuberkulózy spočívá v prevenci (Bacillus Calmette-Guérin vakcinace a chemoprophylaxe) a dále především ve vyhledávání a léčení tuberkulózně nemocných. Cílem tohoto přehledového článku je představit čtenáři BCG vakcínu, seznámit ho s historií a současným stavem jejího používání u nás i ve světě a vysvětlit důvody pro a proti jejímu používání.

**Klíčová slova:** BCG vakcinace, Česká republika, epidemiologická situace, tuberkulóza

## Summary:

According to WHO estimates, there were about 8.6 million (122/100,000) new tuberculosis cases globally in 2012 and 1.3 million people died from tuberculosis. The situation with tuberculosis is relatively favourable in the Czech Republic. There were 502 new tuberculosis cases noted (incidence of 4.8/100,000) in 2013. Control of tuberculosis is based on prevention (Bacillus Calmette-Guérin vaccination and chemoprophylaxis) and furthermore particularly on the identification and treatment of individuals with tuberculosis. The aim of this paper is to inform readers about BCG vaccine, its historical and current use in the Czech Republic and in the world and to explain reasons for and against BCG vaccination.

**Keywords:** BCG vaccination, Czech Republic, epidemiological situation, tuberculosis

*Vakcinologie 2015;9(2):77–78*

**Epidemiologie a dohled nad tuberkulózou**

Tuberkulóza (TBC) je specifické infekční onemocnění, které bylo vždy vzhledem ke své zvláštnosti a závažnosti sledováno odděleně od ostatních infekčních chorob. TBC byla a je sociální chorobou a za špatných podmínek dochází k nárůstu počtu onemocnění i úmrtí, což lze dokumentovat např. výrazným zvýšením její nemocnosti a úmrtnosti během obou světových válek (1, 2). Zkušenosti ze zahraničí, např. ze Spojených států, ukazují, že vzestup incidence TBC je spojen s oslabením pozornosti vůči TBC a omezením programu její kontroly, s šířením epidemie HIV/AIDS, s přílivem imigrantů ze zemí s vysokou incidencí TBC a s nedodržením léčebných zásad některými nemocnými (1, 3). Podle odhadů Světové zdravotnické organizace (SZO) jen v roce 2012 onemocnělo (incidence) na světě TBC 8,6 milionů lidí (122/100 000). Celých 85 % z nich bylo z Afriky, jihovýchodní Asie a západního Pacifiku. Odha-

dovaný počet nemocných (prevalence) ve stejném roce činil 12 milionů a počet zemřelých na TBC dosahoval 1,3 milionu (4). Padesát zemí evropského regionu SZO (Evropa, Izrael a země bývalého Sovětského svazu) nahlásilo v roce 2012 361 783 případů TBC (40/100 000) s narůstajícím západovýchodním gradientem. Průměrná hlášená incidence ve státech EU/EEA činila 13,5/100 000 (5).

U nás je situace TBC příznivá. V roce 2013 bylo notifikováno 502 nových případů (a recidiv) TBC, což představuje incidenci 4,8/100 000 obyvatel. Před 10 lety to bylo více než 2krát tolik, před 20 lety téměř 4krát tolik a před 30 lety přesně 8krát tolik. Na TBC u nás v roce 2013 zemřelo 44 lidí. Podíl cizinců na notifikaci TBC u nás činil v roce 2013 16 % (6, 7). V řadě vyspělých evropských zemí se cizinci na notifikaci TBC podílejí i více než 50 % (v Norsku a Švédsku v roce 2012 byl podíl TBC u cizinců dokonce

85 %). Incidence TBC u nás je srovnatelná (příp. nižší) s incidencí TBC u našich sousedů, Německem, Rakouskem a Slovenskem; v Polsku je incidence TBC více než trojnásobná (5).

V současné době se rozlišují pojmy dohled nad TBC a kontrola TBC. Dohled nad TBC sestává ze sběru dat o TBC nemocných (registru TBC), zhodnocení trendů TBC situace, stanovení účinnosti kontrolních opatření a jejich dopadu na epidemiologickou situaci a přípravy dalších programů k omezení TBC. Kontrola TBC zahrnuje vyhledávání zdrojů TBC, identifikaci latentní TBC infekce, zavedení adekvátní léčby antituberkulotiky, monitorování jejího efektu a preventivní metody (BCG vakcinace a chemoprophylaxe). Systém kontroly a dohledu nad TBC v České republice odpovídá základním prvkům zásad přímo kontrolované krátkodobé léčby TBC (directly observed treatment short course – DOTS). Jde o strategii DOTS

kontroly TBC doporučenou celosvětově SZO (1, 8). Pokud jde o očkování, řada laiků a bohužel i lékařů se domnívá, že rozhodující metodou kontroly TBC je právě její prevence očkováním. Ve skutečnosti je vliv očkování na celkovou nemocnost TBC nízký až zanedbatelný, navíc obtížně prokazatelný a měřitelný, jak bude vysvětleno níže.

### Složení BCG vakcíny a historie BCG vakcinace

Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vakcína patří mezi nejužívanější vakcíny na světě, do EPI (Expanded Programme on Immunization) byla vakcinace proti TBC zahrnuta v roce 1974. BCG je v současnosti aplikována při narození nebo krátce po něm ve více než 100 zemích světa a je to zároveň jediná dostupná vakcína proti TBC (9). Jedná se o živý, oslabený kmen odvozený od *M. bovis*, vyvinutý dvěma Francouzi, lékařem Léonem Charlesem Albertem Calmettem a veterinářem Jean-Marie Camille Guérinem v Pasteurově institutu v Lille. Očkování se provádí zpravidla intradermálně. Poprvé byla vakcína proti TBC podána (tehdy perorálně) člověku v roce 1921. Vzhledem k tomu, že BCG kmen byl pěstován v různých laboratořích za různých podmínek, používá se nyní komerčně několik „podkmenů“ BCG, které vykazují genetické odlišnosti (10), tzv. antigenní drift. Výzkum genomu ukázal, že během pasážování, ale ještě před jeho uvolněním z Pasteurova institutu, došlo k delecí části genomu *M. bovis*, tzv. RD1 oblasti (Region of Difference). Všem BCG kmenům je tak společná nepřítomnost této RD1 oblasti, naopak všechny virulentní kmeny *M. tuberculosis* tuto oblast mají. Současně tato RD1 oblast obsahuje geny kódující antigeny ESAT 6 a CFP 10 používané v IGRA (Interferon Gamma Release Assay) diagnostických testech latentní i aktivní TBC infekce (Quantiferon-TB Gold, T-Spot). To je také důvodem, proč tyto testy, na rozdíl od klasické kožní tuberkulinové zkoušky, nejsou ovlivněny BCG vakcinací (11). Prakticky všechny dnešní BCG vakcíny jsou dodávány v lyofilizovaném stavu. Proces lyofilizace a různé kultivační metody používané různými výrobci vedou ke značným rozdílům v počtu a proporcí živých a mrtvých zárodků v různých BCG vakcínách, což zase vede k rozdílům mezi vakcínami jak v reaktogenitě (měřeno velikostí lokální léze), tak i ve schopnosti indukovat přecitlivělost pozdního typu (tuberkulinová alergie) (12, 13, 14). BCG kmeny jsou obvykle klasifikovány na silné, např. francouzský kmen 1173

(Pasteur), dánský kmen 1331 (Copenhagen), a slabé, např. japonský kmen 172 (Tokio), brazilský kmen (Moreau) a britský kmen 1077 (Glaxo). Klasifikace je založena především na odlišných růstových charakteristikách, reziduální virulenci u zvířat a reaktogenitě u dětí (13, 14).

Historie kalmetizace před druhou světovou válkou byla poznamenána událostí, která vešla do dějin medicíny jako tzv. Lübecká tragédie. V tomto severoněmeckém městě byla v období prosinec 1929 až duben 1930 podávána perorálně 251 novorozencům BCG vakcína omylem kontaminovaná virulentní kulturou *M. tuberculosis*. Následky byly tragické: 72 novorozenců v následujících 2–5 měsících zemřelo, 135 onemocnělo TBC, ze které se uzdravili, a u 44 došlo pouze ke konverzi v tuberkulinovém testu. Paralelně žádné ze 161 neočkovaných dětí narozených ve stejném období nezemřelo na TBC během následujících 3 let (15, 16). BCG vakcinace se významněji začala uplatňovat v období po druhé světové válce za přispění skandinávského Červeného kříže, UNICEF a později SZO. Začátkem 50. let 20. století byly zahájeny rozsáhlé studie účinnosti vakcíny ve Velké Británii (BMRC, British Medical Research Council) a ve Spojených státech amerických (USPHS, United States Public Health Service). Brzy bylo zřejmé, že postup zvolený BMRC (kmen Copenhagen aplikovaný 13letým tuberkulin-negativním dětem) zaručoval vysokou míru ochrany před TBC (17, 18, 19). Naproti tomu postup zvolený USPHS (kmeny Park nebo Tice aplikované tuberkulin-negativním osobám různého věku) zaručoval jen nízký stupeň ochrany (20).

Na základě těchto výsledků příslušné odpovědné instituce učinily logický závěr: ve Velké Británii doporučily provádět kalmetizaci u všech tuberkulin-negativních adolescentů, zatímco ve Spojených státech BCG vakcínu k rutinnímu používání nedoporučily a její použití omezily pouze na vysoce rizikové skupiny. Většina zemí světa poté zavedla rutinní kalmetizaci podle různých schémat, nejčastěji při či těsně po narození, příp. před zahájením školní docházky apod. USA a Nizozemsko se však rozhodly BCG vakcínu rutinně nepoužívat a kontrolu TBC zcela založily na vyhledávání a léčbě TBC nemocných a využití tuberkulinového testu k identifikaci nakažených (latentní TBC infekce) a jejich preventivní léčbě (chemoprophylaxe) isoniazidem.

U nás bylo plošné očkování novorozenců zahájeno v roce 1953. Očkovaly se děti ve věku

od čtvrtého dne do šesti týdnů. Přeočkovaly se tuberkulin-negativní v šestém, desátém, patnáctém, devatenáctém, dvacátém pátém a třicátém roce života; doočkovány byly tuberkulin-negativní osoby od ročníku narození 1923 (21). Postupně se měnil věk přeočkování a snižoval jejich počet (22, 23).

V dubnu 1986 bylo ve Středočeském a Východočeském kraji a v roce 1989 i v Jihočeském kraji zastaveno celoplošné očkování. Očkování zde byli pouze novorozenci ve zvýšeném riziku TBC a děti, jejichž rodiče si to přáli. Neočkované děti, kterých bylo do roku 1993 téměř 200 000, byly pravidelně vyšetřovány tuberkulinovým testem (22, 24, 25, 26). Z tohoto počtu neočkovaných dětí onemocnělo TBC celkem 48 dětí. Z nich mělo 41 plicní formu, většinou minimálního rozsahu, 6 dětí mělo TBC podkožních krčních uzlin a 1 dítě v roce 1993 zemřelo na bazilární meningitidu. Netuberkulózní mykobakterií onemocnělo 33 dětí. Roční incidence TBC u nevakcinovaných dětí činila 5,95/100 000 (2,4/100 000 u dětí v kontaktu s TBC), u vakcinovaných 1,02/100 000 (0,8/100 000 u dětí v kontaktu s TBC) neboli protektivní účinek BCG vakcinace byl přibližně 80 %, resp. 65 % u dětí v kontaktu s TBC zdrojem. Roční incidence netuberkulózních mykobakterií byla 4,1/100 000 dětí, u vakcinovaných se netuberkulózní mykobakterií nevyskytovaly. Výsledky tohoto regionálního, téměř 8 let trvajícího přerušení neselektivní BCG vakcinace nebyly a dodnes nejsou hodnoceny jednoznačně. Závěr Souhrnné zprávy dr. Daňkové, doc. Trnky a dr. Švandové o projektu byl: „Z medicínského hlediska není hromadná BCG vakcinace všech dětí za uvedené situace, zejména hned po narození, opodstatněná. Cílená vakcinace dětí ohrožených tuberkulózou je však nutná. Současná situace tuberkulózy (týká se roku 1994, pozn. autora) je v ČR na rozhraní možnosti přejít na selektivní systém BCG vakcinace“ (24).

Další významnou změnu BCG politiky v České republice přinesl až rok 2009, kdy byla (s účinností od 12. března) de jure ukončena revakcinace (27). Přelomovým se pak stal závěr roku 2010. Od listopadu 2010 jsou v České republice proti TBC očkovány jen tzv. rizikové skupiny dětí a dále děti, jejichž rodiče si to přejí (jde v tomto případě o nepovinné a nehrzené očkování) (28).

### Účinnost BCG vakcíny a vliv kalmetizace na nemocnost TBC

BCG vakcína je neúčinnější v prevenci hematogenního šíření *M. tuberculosis*.

## VI. slovenský vakcinologický kongres na Štrbskom Plese

### Report on VI. Slovak Congress of Vaccinology

doc. MUDr. Zuzana Krištúfková, PhD.

Katedra epidemiologie, Fakulta verejného zdravotníctva SZU, Bratislava

*Vakcinologie 2015;9(2)80–81*

V dňoch 15.–17. januára 2015 sa v kongresovej sále hotela Patria na Štrbskom Plese konal v poradí šiesty Slovenský vakcinologický kongres. Odborný program sa skladal z dvanástich sekcií, odznelo v nich 50 prednášok, diskutovalo sa pri 14 posterach. Tradičnými účastníkmi okrem slovenských lekárov boli aj kolegovia z Českej republiky.

#### Hemoragické horúčky

Úvodnú slávnostnú prednášku na tému Hemoragické horúčky – globálny problém predniesol RNDr. Boris Klempa, PhD., z Virologického ústavu Slovenskej akadémie vied. Vo svojej prezentácii zdôraznil, že práve prebiehajúca epidémia Ebola vírusu v západnej Afrike jasne ilustruje, že vírusové hemoragické horúčky nie sú len exotickými, zriedkavými ochoreniami, ale predstavujú reálnu globálnu hrozbu. Pod jej tlakom došlo v posledných mesiacoch k výraznému skoku v oblasti vývoja vakcín, antivírusových látok a diagnostických metód, ktorých skoré uvedenie do praxe by mohlo nielen pomôcť ukončiť epidémiu, ale aj predchádzať ďalším. Hrozbou nie je len Ebola vírus, ale aj rôznorodé vírusy patriace do štyroch vírusových čeľadí. Hantavírusy, patriace do čeľade *Bunyviridae*, prenášané divoko žijúcimi hlodavcami, sa vyskytujú aj na Slovensku a spôsobujú u nás každoročne niekoľko desiatok prípadov hemoragickej horúčky s renálnym syndrómom.

Nasledujúci blok prednášok sa tiež venoval prebiehajúcej epidémii Ebola vírusu ako súčasnej hrozbe, pripravenosti a odporúčaným postupom v prípade jej zavlečenia na Slovensko aj do Čiech.

#### Očkovanie v pediatickej praxi

V treťom bloku sa riešili Problémy očkovania v pediatickej praxi, zdravotnícke, organizačné a ekonomické aspekty očkovania v ambulancii pediatra,

alternatívne očkovacie schémy a platnosť očkovania. Zaujímavá bola prezentácia kazuistiky „postvákcináčnej encefalopatie“ u 8-mesačného dieťaťa, ktorá sa začala prejavovať po očkovaní 2. dávkou Infanrix Hexa a Synflorix. Po vyšetrení vo Všeobecnej fakultnej nemocnici v Prahe bolo však potvrdené primárne mitochondriálne ochorenie na úrovni komplexu I. dýchacieho reťazca bez príčinnej súvislosti s očkovaním. Zaujala aj kazuistika hemofilového invazívneho ochorenia u 4-ročného kompletne očkovaného chlapca. Takýto výskyt je jediný a môže mať viacero príčin a vysvetlení. Ďalšie dve prezentácie sa venovali problematike očkovania v médiách. Autori konštatovali, že po turbulentnom období rokov 2008–20013 v mainstreamovom mediálnom prostredí vznikla na Slovensku situácia priaznivejšie naklonená k pozitívnemu prístupu hodnotenia očkovania. V slovenských internetových diskusných fórach pozitívne názory na očkovanie zdieľa menej ako polovica účastníkov. V rámci komunikácie s verejnosťou sa treba zameriavať najmä na hodnovernosť objektívnych vedeckých dôkazov, z ktorých vychádzajú odporúčania o očkovaní, ako aj na objasňovanie iracionality konšpirácií. Šírenie antivákcinálnych názorov prostredníctvom internetu nemožno podceňovať.

#### HPV, vzdušné nákazy, pertussis

Štvrtý blok bol zameraný na očkovanie rizikových skupín, medzi ktoré patria aj diabetici, pacienti s reumatickým ochorením, tehotné ženy, pacienti s hypo/aspléniou a zdravotnícki pracovníci.

V bloku prednášok zameranom na očkovanie proti HPV odznelo, že HPV infekcia nie je iba sexuálne prenosné ochorenie, ale predovšetkým príčina rakoviny, naliehavosť prevencie HPV-asociovaných ochorení očkovaním v kontexte nových poznatkov, zmeny v cirkulácii HPV typov, ktoré nastali po zavedení plošného očkovania v USA a vo Veľkej Británii, prevencia HPV infekcie chlapcov, genitálne bradavice u mužov, manažment ochorenia a prvé skúsenosti s vakcináciou proti ľudskému papilomavírusu u mužov v ambulancii všeobecného lekára pre dospelých.

Šiesty blok prednášok mapoval možnosti očkovania proti vzdušným nákazám. V prvej prednáške boli prezentované výsledky surveillance invazívnych pneumokokových ochorení v ČR v roku 2013, následoval aktuálny stav vo výskyte invazívnych infekcií spôsobených *Streptococcus pneumoniae* na Slovensku, ich sérotypy a možnosti diagnostiky, súhrn poznatkov z praxe a klinického testovania 10-valentnej pneumokokovej konjugovanej vakcíny počas piatich rokov,



Obr. 1 Čestné predsedníctvo



novinky v prevencii meningokokových ochorení v ČR a závažné kazuistiky vakcínami preventabilných purulentných meningitíd.

V bloku zameranom na prevenciu pertussis bola prezentovaná aktuálna epidemiologická situácia vo výskyte pertussis na Slovensku, diagnostika a interpretácia výsledkov laboratórných vyšetrení a kazuistika úmrtia 7-týždňového neočkovaného dojčaťa na pertussis.

### Návrat eliminovaných chorôb

Prípravenosť na návrat očkovaním eliminovaných chorôb sa diskutovala v dvoch blokoch. Prvý začal objasnením odpovede imunitného systému na infekčné ochorenia, pokračoval aktuálnou epidemiologickou situáciou vo výskyte parotitídy na Slovensku, zamyslením, či návrat parotitídy na Slovensku bol očakávaný a či sa vzdalujeme úspešnej eradikácii detskej obrny. Druhá časť sekcie dala do pozornosti osýpky, na ktoré by sme mali byť pripravení vzhľadom na pokles zaočkovanosti. Na to, že osýpky môžu postihovať aj zdravotníckych pracovníkov, nielen deti, upriamila pozornosť ďalšia prezentácia. Situáciou v detskej tuberkulóze 2 roky po skončení očkovania a potenciálnou hrozbou epidémii tuberkulózy sa zaoberala posledná prednáška bloku.

Očkovanie proti alimentárne prenosným nákazám bolo témou deviateho bloku prednášok. O tom, ako môže očkovanie dvojročných ovplyvniť chorobnosť na vírusovú hepatitídu typu A, informovala prvá prednášajúca. Situácia vo výskyte rotavírusových ochorení na Slovensku osem rokov po zavedení očkovania bola nasledujúcou témou a blok zavŕšila prezentácia o realite rotavírusových gastroenteritíd u hospitalizovaných pacientov.

### Varia

Blok **varií** sa venoval možnostiam vakcinácie proti herpes zoster a problematike osýpok na Slovensku v rokoch 1969–2013. Ďalšie tri prezentácie boli od pracovníkov Úradu pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou. Prešetrovali podnet matky, ktorá pochybovala o správnosti postupu lekárky pri očkovaní 3-ročnej dcéry proti DTP. U dcéry bola 4 mesiace po očkovaní zistená obojstranná atrofia zrakového nervu. Vyšetrenie vylúčilo súvislosť očkovania so vznikom slepoty u dieťaťa. Druhá kazuistika sa týkala očkovania 69-ročného pacienta proti chrípke bez dôsledného vyšetrenia, napriek udávaným teplotám s triaškou. Druhý

deň po očkovaní bol pacient hospitalizovaný s dg. sepsa, incipientná bronchopneumónia vpravo, malígna porucha rytmu, arteriálna hypertenzia. Tretí deň hospitalizácie pacient exitoval. Zdôraznená bola potreba dôkladného vyšetrenia každého očkovaného pred podaním vakcíny. V závere bola prezentovaná závažná komplikácia po podaní desenzabilickej liečby.

### Očkovanie cestovateľov, chrípka

V bloku zameranom na očkovanie cestovateľov boli prezentované postupy cestovnej medicíny v ordinácii praktického lekára i v prípade cestovania „last minute“ a pokus o štandardizáciu vyšetrení novo prichádzajúcich migrantov v rámci EÚ a ich následné očkovanie.

Posledný, dvanásť blok kongresu bol venovaný očkovaniu proti chrípke. Najprv to boli špecifiká očkovania v detskom veku, potom zaočkovanosť zdravotníckych pracovníkov proti chrípke a ich názory na toto očkovanie a v poslednej prednáške boli prezentované skúsenosti s očkovaním proti chrípke v ambulancii všeobecného lekára, ktorý je zároveň aj sentinelovým lekárom.

### Posterová sekcia

V plagátovej sekcii sa živo diskutovalo pri 14 posterach o potencovaní účinnosti humánnych a veterinárnych vakcín adjuvansami, zaočkovanosti v Slovenskej republike za rok 2013, názoroch súčasných a budúcich rodičov na očkovanie v SR, očkovaní pacienta po transplantácii krvotvorných buniek, zlepšení stability vakcín proti mumpsu a osýpkam zamenou ľudského sérového albumínu za zmes aminokyselín, percepcii a praxi v skríningu a vakcinácii proti nádorom krčku maternice v populácii špecialistov lekárov a sestier pracujúcich v odbore gynekológia, bariérach v prístupe ku prevencii HPV infekcie z pohľadu verejného zdravotníctva, bazilárnej meningitíde u 2-ročného dieťaťa, o matematickom modele vplyvu vakcinácie proti varicelle na výskyt ochorenia a vnímavosti populácie na Slovensku, administratívnej kontrole zaočkovanosti v Zlínskom kraji k 31. 12. 2013, názoroch obyvateľov mesta Martin na



Obr. 2 Diskusia v pléne

očkovanie, definovaní stability rabcickej vakcíny so squalénovým adjuvansom, hnačkách v ambulancii všeobecného lekára a zmenách financovania očkovania proti osýpkam za obdobie rokov 2005 až 2014.

Počas kongresu predstavili autori Oleár, Krištúfková, Klement spolu s ďalšími spoluautormi knihu Vybrané kapitoly z vakcinológie I., ktorú si účastníci mohli priamo zakúpiť.

Pred oficiálnym otvorením kongresu odzneli dve prezentácie na sympóziu firmy GSK na tému názorov na očkovanie zisťovaných na reprezentatívnej vzorke žien vo fertilmom veku na Slovensku a právnych aspektoch očkovania.

VI. slovenský vakcinologický kongres potvrdil záujem odbornej verejnosti o problematiku očkovania, registrovaných bolo 328 účastníkov. Vysoký štandard prednášok zabezpečovali významní odborníci zo Slovenska i z Čiech. Účastníci mali možnosť zapájať sa do diskusie prostredníctvom interaktívnej aplikácie Slido. Organizačne kongres zabezpečovala firma A-medi, technicky firma Tajpan, obe na profesionálnej úrovni. Slovenská epidemiologická a vakcinologická spoločnosť pozýva všetkých záujemcov na **VII. slovenský vakcinologický kongres**, ktorý sa uskutoční v hoteli Patria na Štrbskom Plese v dňoch **14.–16. 1. 2016**.

doc. MUDr. Zuzana Krištúfková, PhD., MPH  
Katedra epidemiológie  
Fakulta verejného zdravotníctva SZU  
Limbová 14  
833 03 Bratislava  
tel. +421 2 59 370 564  
e-mail: zuzana.kristufkova@szu.sk

Protektivní efekt na primární plicní implantaci *M. tuberculosis*, na snížení rizika infekce (vznik latentní TBC infekce), byl dlouho považován za zcela minimální (13, 29). Nedávno zveřejněná metaanalýza 14 studií s 3855 proti TBC očkovanými a neočkovanými dětmi do 16 let věku se známou čerstvou expozicí TBC a následně vyšetřených IGRA testy však přinesla zajímavý výsledek – statisticky signifikantní 19% účinnost kalmetizace na snížení rizika TBC infekce (30). Zajímá-li nás účinnost BCG vakcíny, je třeba rozlišovat, o jakou formu TBC (příp. ostatních mykobakteriálních nákaz) se jedná. Největší pozornost logicky přitahuje účinnost vakcíny v ochraně před TBC plic dospělých, neboť právě ta představuje těžiště světového problému TBC. Ostatní formy TBC (dětská TBC, včetně diseminovaných forem, mimoplicní TBC) jsou z veřejnězdravotnického pohledu méně významné. Naneštěstí právě účinnost kalmetizace u TBC plic dospělých je nejvíce kontroverzní. Ve světě byla provedena řada studií účinnosti vakcíny s velmi rozdílnými výsledky, od nulové účinnosti (známá studie z Chingleput v jihovýchodní Indii) (13, 31) do 80% účinnosti u TBC plic dospělých (13). Délka doby ochrany vakcinace není jasná, zpravidla se udává v rozmezí 10–20 let (13, 32).

Důvody variability výsledků účinnosti nejsou plně objasněny, i když byla navržena řada vysvětlujících teorií, jako např. vliv zeměpisné šířky, metodologické rozdíly mezi studii, odlišnosti mezi použitými BCG vakcínami, rozdíly ve virulenci geneticky odlišných kmenů *M. tuberculosis*, rozdílná vnímavost populací vůči TBC podmíněná odlišnou genetickou výbavou, nutričním stavem atd. (13). Jako nejvýznamnější se zdá prvně zmiňovaná teorie, vliv zeměpisné šířky. Například stejná vakcína, jaká byla použita ve výše zmiňované studii v Indii s nulovým efektem, při aplikaci lidem indického původu ve vyšších, chladnějších zeměpisných šířkách měla 64% účinnost (33, 34). Mechanismus vlivu zeměpisné šířky (klimatu) na účinnost vakcíny se vysvětluje různou mírou expozice environmentálním mykobakteriím, které mohou poskytnout částečnou ochranu před TBC. Účinnost BCG vakcíny v teplých a vlhkých oblastech (poblíž rovníku) s vyšší mírou expozice environmentálním mykobakteriím je nižší než v oblastech s mírným klimatem dále od rovníku (13).

Ve srovnání s výsledky hodnocení účinnosti BCG vakcíny v ochraně před TBC plic dospělých je hodnocení její účinnosti v ochraně před těžkými formami dětské TBC

(TBC meningitida a miliární TBC) mnohem jednoznačnější. Panuje shoda, že ochrana před těmito formami TBC se pohybuje kolem 80 % (35, 36). Proto SZO zdůrazňuje význam BCG vakcinace v prevenci těžkých forem dětské TBC. Jedná se však o spíše vzácné formy TBC, které z epidemiologického hlediska nepředstavují významný problém.

Výsledky hodnocení účinnosti BCG vakcíny v ochraně před dětskou TBC plic (která však není tak běžná, navíc zřídka mikroskopicky pozitivní a tak obtížněji diagnostikovatelná) jsou méně konzistentní. I zde, podobně jako u TBC plic dospělých, je však pozorována vyšší účinnost v oblastech s mírným klimatem (31, 35, 37, 38).

Pokud jde o revakcinaci, ve světě bylo provedeno mnoho studií, které neprokázaly její efekt (39, 40, 41, 42). Na základě těchto dat vydala SZO v srpnu 1995 prohlášení, ve kterém provádění revakcinace nedoporučuje, stejně jako nedoporučuje provádění tuberkulinového testu za účelem rozhodnutí, zda revakcinovat, či nikoli (43).

Význam kalmetizace však nespočívá jen v ochraně před TBC, ale kalmetizace poskytuje určitou míru protekce i před onemocněním leprou (44), vředem buruli (infekcí *M. ulcerans*) (45) a v neposlední řadě, jak ukázaly švédské (46) a naše (viz výše) zkušenosti, též před onemocněními vyvolanými environmentálními mykobakteriemi (mykobakteriomy – krční lymfadenitidy dětí).

BCG má rovněž významný imunostimulační účinek a je využíván k léčbě a profylaxi karcinomu *in situ* močového měchýře (47).

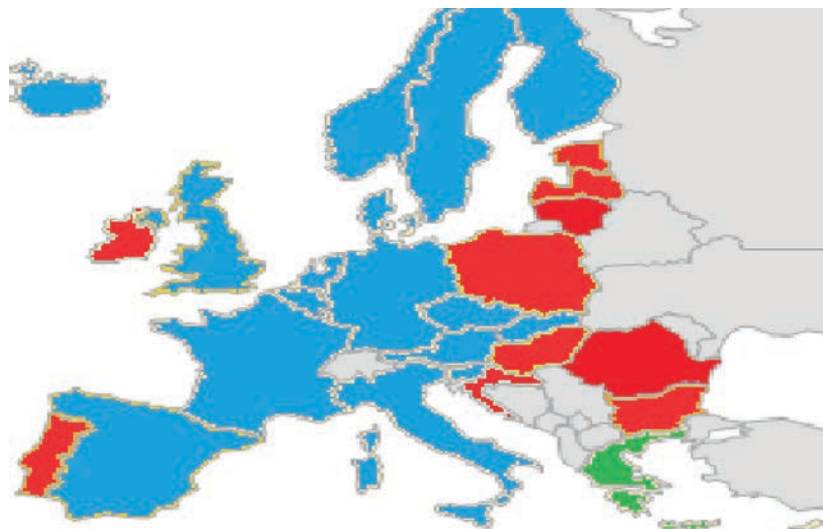
I přes dlouholetou masivní kalmetizaci ve více než 100 zemích světa je vyjádření jejího vlivu na nemocnost TBC obtížné. BCG se v tomto ohledu odlišuje od ostatních široce používaných vakcín (proti záškrtu, tetanu, dávivému kašli, přenosné dětské obrně, spalničkám, zarděnkám, příušnicím, onemocněním vyvolaným *Haemophilus influenzae b*), u kterých byl relativně brzy po jejich začlenění do očkovacích programů patrný dramatický pokles počtu hlášených případů onemocnění. Existuje několik důvodů, které vysvětlují tyto odlišnosti a obtížnost demonstrovat vliv kalmetizace tímto způsobem (13).

Za prvé: Kalmetizace v rozvinutých zemích byla zahájena v době, kdy již incidence TBC klesala, souběžně s pokroky v léčbě a vyhledávání kontaktů TBC. Oddělit vliv vlastní kalmetizace je obtížné.

Za druhé: Těžiště problému TBC představuje TBC plic dospělých, přičemž vakcína je podávána především dětem. To znamená, že trvá řadu let, než vakcinované kohorty vstoupí do věku s vysokým rizikem TBC. Není jasné, zda protekce trvá dostatečně dlouho, desetiletí po vakcinaci. Toto zpoždění znásobuje problém odlišení vlivu samotné BCG vakcinace od ostatních opatření kontroly TBC.

Za třetí: Ve většině zemí světa neexistují spolehlivé dlouhodobé statistiky nemocnosti či úmrtnosti TBC. Bohužel se to týká především právě zemí s nejvyšší náloží TBC, kde lze očekávat největší přínos kalmetizace.

Za čtvrté: V řadě zemí světa byl pozorován nárůst incidence TBC spojený s pandemií HIV/AIDS, migrací obyvatelstva a dalšími



**Ob.** BCG vakcinace ve státech EU/EEA v roce 2014  
Neočkují nebo jen rizikové skupiny ■  
Plošná vakcinace PPD - před/ve školním věku ■  
Červená: Plošná vakcinace při či krátce po narození ■

faktory. Tyto trendy dále komplikují identifikaci vlivu samotné BCG imunizace.

I přes shora uvedené nesnáze při zjišťování dopadu zavedení kalmetizace na nemocnost TBC existují příklady populačních dat, jež demonstrují přínos BCG vakcinace. Analýzy věkově specifických trendů nemocnosti TBC ve Velké Británii ukázaly její pokles u mladých dospělých po zavedení vakcinace. Pokles byl konzistentní s predikcí poklesu založenou na velikosti proočkovanosti a odhadu účinnosti vakcíny (13, 48, 49). Podobné analýzy existují např. v Norsku, Švédsku a Dánsku (13, 50).

### Nežádoucí reakce po BCG vakcinaci

Lokální reakce po očkování BCG vakcínou jsou obvyklé. V místě vpichu se objevuje indurace, která se mění v lokální lézi, jež může během několika týdnů ulcerovat. Tato léze se obvykle spontánně hojí a zanechává po sobě povrchovou jizvu 2–10 mm v průměru téměř u všech očkováných osob. Obvyklé je malé zvětšení regionálních lymfatických uzlin (<1 cm) po krátkou dobu. K lokálním nebo celkovým komplikacím po BCG vakcinaci patří ulcerace nebo absces v místě očkování velikosti 10 mm a více u novorozenců, zvětšení lymfatických uzlin (>1 cm) – axilárních, supraklavikulárních nebo na levé straně krku, s možností jejich kolikvace a provalení, podkožní nebo nitrosvalové granulomy, vzácně až velmi vzácně keloidní jizvy, osteomyelitida a/nebo artritida a generalizovaná BCG infekce (51). Výskyt nežádoucích reakcí po BCG vakcinaci se svojí četností zcela vymyká výskytu nežádoucích reakcí po aplikaci ostatních běžných vakcín. Například v roce 2009, tj. v posledním celém roce plošné vakcinace u nás, bylo do Státního ústavu pro kontrolu léčiv zasláno v souvislosti s podáním vakcíny 600 hlášení nežádoucích účinků. Z toho 298 (50 %) bylo po BCG vakcíně. O rok dříve to bylo dokonce 552 z 775 hlášení (71 %) (52). Pomalé hojení postvakcinační reakce po očkování proti TBC poměrně často vedlo k oddalování zahájení očkování hexavakcínou, včetně tolik potřebné vakcinace proti dávivému kašli.

### BCG politika ve světě

BCG politika se země od země významně odlišuje a mění v čase. Přesto je možno alespoň zhruba rozdělit země podle přístupu ke kalmetizaci do nejméně 4 skupin:

První, nejpočetnější skupinu tvoří země, které očkují jednorázově plošně novorozence při narození či krátce po narození, nejpozději do konce 1. roku života. Jedná se převážně

o rozvojové země s nejvyšší náloží TBC v Africe, Asii a některých zemích Latinské Ameriky (9, 53). Stejnou politiku uplatňuje i řada evropských zemí s vyšší incidencí TBC a také Japonsko (9, 53, 54). Tento přístup je plně v souladu s doporučením SZO pro tyto země (43).

Druhou skupinu představují země, které očkují jednorázově rutinně v dětství ve školním či předškolním věku, tedy v období nízké incidence onemocnění, ještě před obdobím mladší dospělosti, spojeným s vyšším výskytem TBC. Takto postupovaly v minulosti Velká Británie a Francie, z evropských států do této skupiny v současnosti patří Řecko a Malta (9, 53).

Třetí skupina zahrnuje země provádějící revakcinaci. Tímto způsobem postupují některé evropské státy s vyšší náloží TBC, včetně Ruska, a dále některé mimoevropské rozvojové země (9, 53). Tento přístup je jednoznačně v rozporu s doporučením SZO nerevakcinovat (43).

Čtvrtá skupina je tvořena zeměmi, které BCG vakcínu buď vůbec nepoužívají, případně její použití limitují na různým způsobem definované rizikové skupiny. Sem patří tradičně Spojené státy americké a Nizozemsko. V současnosti tímto způsobem postupuje většina evropských zemí s nízkou náloží TBC, včetně České republiky, Slovenska a také Dánska jako výrobce v Evropě používané vakcíny BCG SSI a některé nejvyspělejší mimoevropské země (Kanada, Austrálie, Nový Zéland) (9, 53). Viz obrázek.

Svoji BCG politiku přehodnotila řada vyspělých států Evropy. Jen v posledních letech plošnou BCG vakcinaci zrušily Česká republika, Slovensko, Slovinsko, Finsko, Velká Británie a Francie (9, 28, 53, 55). Určité vodítko pro země uvažující o tomto kroku představují Mezinárodní kritéria pro zrušení neselektivní BCG vakcinace vypracovaná v roce 1993 Mezinárodní unií proti tuberkulóze a plicním nemocem (IUATLD):

- země má dobře fungující notifikační systém A BUD
- průměrná roční notifikace mikroskopicky pozitivní plicní TBC je 5/100 000 nebo méně během posledních 3 let, NEBO
- průměrná roční notifikace TBC meningitidy u dětí mladších 5 let je nižší než 1/10 000 000 během posledních 5 let, NEBO
- průměrné roční riziko infekce TBC je 0,1 % nebo méně (56).

### Současný systém BCG vakcinace u nás

Příznivý trend výskytu TBC v České republice umožnil přechod z plošné BCG vakcinace k BCG vakcinaci cílené na děti ve zvýšeném riziku TBC. Proti TBC jsou očkovány děti splňující alespoň jednu z následujících indikací:

1. Jeden nebo oba z rodičů dítěte nebo sourozenec dítěte nebo člen domácnosti, v níž dítě žije, měl/má aktivní TBC.
2. Dítě, jeden nebo oba z rodičů dítěte nebo sourozenec nebo člen domácnosti, v níž dítě žije, se narodil nebo souvisle déle než 3 měsíce pobývá/pobýval ve státě s vyšším výskytem TBC než 40 případů na 100 000 obyvatel.
3. Dítě bylo v kontaktu s nemocným s TBC.

Lékař novorozeneckého oddělení na základě zpravidla matkou dítěte vyplněného dotazníku k definici rizika TBC posoudí indikace k očkování (zaškrtně v dotazníku Ano nebo Ne v odpovědi na otázku, zda dítě má, či nemá indikaci k očkování) a vyplněný dotazník předá registrujícímu praktickému lékaři pro děti a dorost (PLDD). U dětí s indikací očkování též informuje pracoviště kalmetizace. Registrující PLDD odesílá dítě s indikací očkování zpravidla do 1 měsíce po převzetí do své péče na pracoviště kalmetizace. Změna v primovakcinaci proti TBC tak spočívá nejen v zúžení cílové skupiny, ale též v přesunu provedení vlastního výkonu očkování z porodnic na pracoviště kalmetizace (28).

Nyní po 4 letech od zavedení selektivní vakcinace můžeme hodnotit, co se povedlo a co se naopak nedaří. Podle očekávání nedošlo ke zhoršení epidemiologické situace TBC, incidence nadále klesá.

Příznivá zůstává i situace dětské TBC, a to i přes skutečnost, že v roce 2013 onemocněly 2 děti závažnou formou tuberkulózy – bazilární meningitidou (jedno kalmetizované, druhé nekalmetizované) (6, 7). Vlastní systém selektivní vakcinace však nefunguje optimálně. Vážnou dodávky BCG vakcíny, její zajištění v nízkých objemech je problematické.

Podle dosud nepublikovaných výsledků nedávného celostátního šetření hygienické služby o provádění kalmetizace v ordinacích PLDD a kalmetizačních centrech činí podíl ke kalmetizaci indikovaných dětí 3 %, přičemž 62 % z nich je kalmetizováno bez provedení tuberkulinového kožního testu do 6 týdnů věku, dalších 24 % je očkováno později a 14 % rizikových dětí zůstává nenaočkováno. Na žádost rodičů (neindikované děti) je kalmetizováno 6 % dětí. BCG revakcinace je dosud prováděna u více než 3 % dětí.

## Literatura

1. Homolka J, Votava V. Tuberkulóza. Praha: Karolinum. 2003. p. 1–80.
2. Raška K, Radkovský J. Rozbor epidemiologické situace tuberkulózy. In Kolektiv autorů. Tuberkulóza. Současný stav a perspektivy boje proti tbc v ČR. Praha: Státní zdravotnické nakladatelství. 1959. p. 42–90.
3. Centre for Disease Control. Controlling Tuberculosis in the United States. Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. MMWR. Recommendations and Reports. 2005;54(RR12):1–81.
4. Global tuberculosis report 2013. WHO report 2013. Geneva: World Health Organization (WHO/HTM/TB/2013.11).
5. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2014.
6. Registr tuberkulózy. Available from: <https://snzr.kszisz.cz/snzr/tbc/>
7. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Zdravotnická statistika. Tuberkulóza a respirační nemoci 20xx. Praha: ÚZIS ČR, 20xx.
8. Trnka L, Daňková D. Kontrola a dohled nad tuberkulózou v České republice. Kodex TB kontroly pro praxi pro rok 2001. Bull. ČPFS 2001;11(1):12–5.
9. World Health Organization. Vaccine Preventable Diseases Monitoring System. Immunization schedules by antigen, selection centre. Available from: <http://www.who.int/vaccines/globalsummary/immunization/scheduleselect.cfm>.
10. Milstien JB, Gibson JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. Bulletin of the World Health Organization 1990;68(1):93–108.
11. Pai M, Gokhale K, Joshi R, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in Health Care Workers in Rural India. Comparison of a Whole-Blood Interferon Gamma Assay with Tuberculin Skin Testing. JAMA. 2005;293:2746–55.
12. Edwards LB, Palmer CE, Magnus K. BCG vaccination: Studies by the WHO Tuberculosis Research Office, Copenhagen. Geneva: WHO. 1953. p. 1–307.
13. Fine P, 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).
14. Temperature Sensitivity of Vaccines: Geneva: WHO. Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. 2006. (WHO/IVB/06.10).
15. Lange L. Zu den Tuberculoseschutzimpfungen in Lübeck. Zeitschr Tuberkulose. 1930;57: 305–10.
16. Moegling A. Die "Epidemiologie" der Lübecker Säuglingstuberkulose. Arbeiten a d Reichsges-Amt. 1935;69:1–24.
17. Hart PD, Sutherland I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and adult life. Final report to the Medical Research Council. BMJ. 1977;2:293–5.
18. Medical Research Council. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early life. Bull WHO. 1972;46:371–85.
19. Palmer CE, Shaw LW, Comstock GW. Community trials of BCG vaccination. American Review of Tuberculosis and Pulmonary Diseases. 1958;77(6):877–907.
20. Comstock GW, Palmer CE. Long-term results of BCG vaccination in the southern United States. Am Rev Respir Dis. 1966;93(2):171–83.
21. Vyhláška ministra zdravotnictví č. 390/1952 Ú. L., o očkování proti přenosným nemocem.
22. Vyhláška MZ ČR č. 48/1991 Sb., o očkování proti přenosným nemocem.
23. Vyhláška MZ ČR č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem.
24. Daňková D, Trnka L, Švandová E. Projekt přerušení BCG vakcinace novorozenců na vybraném území České republiky. Souhrnná zpráva za roky 1986–1993. Stud Pneumol Phtiseol. 1995;55(4):281–92.
25. Výnos č. 7/1986 Věstníku MZ ČR, kterým se mění a doplňuje výnos č. 13/1984 Věstníku MZ ČR, o očkování proti přenosným nemocem.
26. Výnos č. 1/1989 Věstníku Ministerstva zdravotnictví a sociálních věcí ČR, o očkování proti přenosným nemocem.
27. Vyhláška MZ ČR č. 65/2009 Sb., kterou se mění vyhláška č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem.
28. Vyhláška MZ ČR č. 299/2010 Sb., kterou se mění vyhláška č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem.
29. Sutherland I, Lindgren I. The protective effect of BCG vaccination as indicated by autopsy studies. Tubercle. 1979;60:225–31.
30. Roy A, Eisenhut M, Harris RJ, et al. Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2014;349:g4643.
31. Tripathy SP. Fifteen-year follow-up of the Indian BCG prevention trial. Bull Int Union Tuberc Lung Dis. 1987;62:69–72.
32. Connelly Smith K, Starke JR. Bacille Calmette-Guérin vaccine. In Plotkin SA, Orenstein WA (eds). Vaccines. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1999. p. 111–39.
33. Packe GE, Innes JA. Protective effect of BCG vaccination in infant Asians: a case control study. Arch Dis Child. 1988;63(3):277–81.
34. Trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention: first report – Tuberculosis Prevention Trial. Bull WHO. 1979;57(5):819–27.
35. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, et al. The efficacy of Bacillus Calmette Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. Pediatrics. 1995;96:29–35.
36. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. Int J Epidemiol. 1993;22:1154–8.
37. Putrali J, Sutrisna B, Rahayoe N. A case-control study of the effectiveness of BCG vaccination in children in Jakarta, Indonesia. Proceeding I of the Eastern Regional Tuberculosis Conference of IUAT, 1983, Jakarta, Indonesia. 1983. p. 194–200.
38. Shapiro C, Cook N, Evans D, et al. A case control study of BCG and childhood tuberculosis in Cali, Columbia. Int J Epidemiol. 1985;14:441–6.
39. Karonga Prevention Trial Group. Randomised controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. Lancet. 1996;348:17–24.
40. Lugosi L. Theoretical and methodological aspects of BCG vaccine from the discovery of Calmette and Guerin to molecular biology: a review. Tuberc Lung Dis. 1992;73:252–61.
41. Sepulveda RL, Parcha C, Sorensen RU. Case-control study of the efficacy of BCG immunization against pulmonary tuberculosis in young adults in Santiago, Chile. Tubercle and Lung Disease. 1992;73:372–7.
42. Tala-Heikkilä MM, Tuominen JE, Tala EO. J. Bacillus Calmette-Guerin revaccination questionable with low tuberculosis incidence. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:1324–7.
43. World Health Organization. Global tuberculosis programme and global programme on vaccines: statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis. Wkly Epidemiol Rec. 1995;70:229–31.
44. Stanley SJ, Howland C, Stone MM, et al. BCG vaccination of children against leprosy in Uganda: final results. J Hyg (Camb). 1981;87:235–48.
45. Smith PG, Revill WDL, Lukwago E, et al. The protective effect of BCG against *Mycobacterium ulcerans* disease: a controlled trial in an endemic area of Uganda. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1976;70:449–57.
46. Romanus V, Hollander HO, Wahlen P, et al. Atypical mycobacteria in extrapulmonary disease among children. Incidence in Sweden from 1969 to 1990, related to changing BCG coverage. Tubercle and Lung Disease. 1995;76:300–10.
47. Brosman SA. Carcinoma in Situ of the Urinary Bladder. Available from: <http://www.emedicine.com/med/topic3022.htm>
48. British Thoracic Association. Effectiveness of BCG vaccination in Great Britain in 1978. Br J Dis Chest. 1980;74:215–27
49. Sutherland I, Springett VH. Effectiveness of BCG vaccination in England and Wales in 1983. Tubercle. 1987;68:81–92
50. Bjartveit K, Waaler H. Some evidence of the efficacy of mass BCG vaccination. Bull WHO. 1965;33:289–319.
51. Souhrm SPC: BCG VACCINE SSI INJ SIC, prosinec 2009.
52. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Nežádoucí účinky léčiv. Informační zpravodaj 1/2010.
53. Zwerling A, Behr MA, Verma A, et al. The BCG World Atlas: A Database of Global BCG Vaccination Policies and Practices. Available from: [www.bcgatlas.org](http://www.bcgatlas.org)
54. Mori T. The new Tuberculosis Control Program of Japan. Kansenshogaku Zasshi 2006;80(4):345–352 (článek v japonštině).
55. BCG vaccination. In Tuberculosis. Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis, and Measures for Its Prevention and Control. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. London: Royal College of Physicians. 2006.
56. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guerin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis: a statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Tubercle and Lung Disease. 1994;75(3):179–80.

MUDr. Jiří Wallenfels  
 Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou  
 Nemocnice Na Bulovce  
 Budínova 2  
 180 81 Praha 8  
 e-mail: [jiri.wallenfels@bulovka.cz](mailto:jiri.wallenfels@bulovka.cz)

## Desetivalentní pneumokoková konjugovaná vakcína (Synflorix)

### 10valent pneumococcal conjugated vaccine (Synflorix)

MUDr. Milan Trojánek<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>I. infekční klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze a Nemocnice Na Bulovce, Praha

<sup>2</sup>Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha

#### Souhrn

Přestože první pneumokokové celobuněčné očkovací látky byly vyvinuty již počátkem 20. století, konjugované vakcíny, které jsou účinné u kojenců a batolat mladších 2 let, byly do klinické praxe uvedeny až v roce 2000. V současné době je k dispozici 10valentní vakcína Synflorix a 13valentní vakcína Prevenar 13. Desetivalentní pneumokoková konjugovaná vakcína obsahuje polysacharidové antigeny sérotypů 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F a 23F, z nichž osm je konjugováno k proteínu D *H. influenzae* a sérotypy 18C a 19F k tetanickému a difterickému toxoidu. Vakcína je indikována k aktivní imunizaci proti invazivním pneumokokovým onemocněním, pneumonii a akutnímu zánětu středouší, které jsou vyvolány sérotypy zastoupenými ve vakcíně, u dětí od 6 týdnů do 5 let věku. Předregistrační studie byly založeny na hodnocení protilátkové odpovědi a jejím srovnání s užívanou 7valentní vakcínou. Předkládaný přehledový článek uvádí výsledky klinických randomizovaných kontrolovaných studií (FinIP, COMPAS) a neintervenciálních studií z postmarketingového sledování. Publikovaná data potvrzují, že vakcína je účinná nejen v prevenci závažných invazivních pneumokokových onemocnění, ale i podstatně častějších slizničních infekcí, jakými jsou akutní otitida či pneumonie. Vakcína má velmi dobrý bezpečnostní profil a četnost lokálních i systémových reakcí po její aplikaci se významněji neodlišuje od jiných pneumokokových vakcín.

**Klíčová slova:** pneumokokové konjugované vakcíny, *Streptococcus pneumoniae*, invazivní pneumokoková onemocnění, akutní otitida, pneumonie

#### Summary:

Pneumococcal whole-cell vaccines have been developed in the early 1900s, however, pneumococcal conjugated vaccines (PCV), which are effective in infants and children under two years of age, have been introduced in 2000. There are two PCVs available: a 10-valent (Synflorix) and a 13-valent vaccine (Prevenar 13). The 10-valent pneumococcal conjugated vaccine (PHiD-CV) includes polysaccharide antigens of the following serotypes: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F and 23F; eight of which are conjugated to protein D of *H. influenzae* and serotypes 18C and 19F are conjugated to tetanus or diphtheria toxoids. PHiD-CV is approved for active immunization against invasive pneumococcal diseases, pneumonia and acute otitis media caused by serotypes of *S. pneumoniae* included in the vaccine in children from 6 weeks to 5 years of age. Pre-licensure studies evaluated immune response to the vaccine and compared its immunogenicity with PCV7. This review includes the results of recently published clinical randomized controlled trials (FinIP, COMPAS) and non-interventional post-marketing studies. Published data confirm that PHiD-CV is effective in prevention of either severe invasive pneumococcal diseases or frequent superficial respiratory infections such as acute otitis media and pneumonia. The vaccine has a very good safety profile and incidence of local or systemic reactions after its administration is similar to other pneumococcal vaccines.

**Keywords:** pneumococcal conjugated vaccines, *Streptococcus pneumoniae*, invasive pneumococcal disease, acute otitis media, pneumonia

*Vakcinologie* 2015;9(2):86–91

#### Úvod

*Streptococcus pneumoniae* je grampozitivní fakultativně anaerobní kokovitá bakterie, která byla poprvé izolována a nezávisle na sobě popsána francouzským bakteriologem Louísem Pasteurem

v Paříži a vojenským lékařem Georgem M. Sternbergem v New Orleans v roce 1881 (1).

*S. pneumoniae* je součástí běžné flóry sliznic horních cest dýchacích a uvádí se, že více než 50 % dětí předškolního věku je touto bakterií kolonizováno (2). Avšak

*S. pneumoniae* je rovněž častým původcem slizničních infekcí, jakými jsou akutní zánět středouší, vedlejších dutin nosních či pneumonie. Pneumokoky mohou také vyvolat závažná invazivní onemocnění, mezi která patří např. bakteriemická pneumonie,

purulentní meningitida, primární peritonitida, septická artritida či osteomyelitida. V porovnání s výše uvedenými slizničními infekcemi se jedná o onemocnění s významně nižší incidencí (3).

Mezi hlavní faktory virulence pneumokoků patří polysacharidové pouzdro, které bakterii chrání před fagocytózou, a v závislosti na jeho antigenním složení bylo popsáno více než 90 různých sérotypů, které se vzájemně odlišují schopností vyvolávat invazivní onemocnění, osídlovat sliznice nosohltanu a rezistencí k antibiotikům. Zastoupení jednotlivých sérotypů v epidemiologických studiích invazivních pneumokokových onemocnění (IPO) se liší v závislosti na věku, závažnosti zařazených forem onemocnění (prostá bakteriémie, invazivní pneumonie, purulentní meningitidy atp.) a významně se uplatňují rozdíly mezi jednotlivými regiony a přirozená časově vázaná variabilita. Z dostupných studií vyplývá, že většinu invazivních pneumokokových infekcí vyvolává pouze několik sérotypů (3–7).

Incidence IPO je nejvyšší u kojenců, batolat a seniorů. Predispozice k invazivnímu onemocnění byla prokázána u osob s primárním imunodeficitem (porucha tvorby protilátek, funkce komplementu či neutropenie) nebo získanou imunodeficiencí vzniklou například v důsledku funkční nebo anatomické asplenie, HIV infekce, onkologického či metabolického onemocnění, imunosupresivní terapie pro systémové onemocnění, po transplantaci kostní dřeně či parenchymatózních orgánů. Mezi další rizikové skupiny pacientů patří osoby s chronickým kardiiovaskulárním, plicním nebo renálním onemocněním, pacienti s cirhózou a také jedinci s kochleárním implantátem či s likvoreou (8, 9).

Hlášená incidence IPO v Evropě v roce 2010 byla 5,2 na 100 tisíc obyvatel s nejvyšší věkově specifickou incidencí u kojenců (18,5/100 tisíc) a osob nad 65 let věku (15,6/100 tis.) (10). Světová zdravotnická organizace odhaduje, že v roce 2008 celosvětově podleho pneumokokovým infekcím asi 476 tisíc dětí (rozmezí 333 až 529 tisíc) a většinu z těchto úmrtí představují závažně probíhající pneumonie u dětí žijících v rozvojových zemích (3, 11).

### Historie vakcinace

Počátky imunoterapie a preventivní imunizace proti pneumokokovým infekcím sahají do druhé poloviny 19. století. Již

v roce 1886 prokázal Albert Fränkel existenci humorální imunity po prodělané naze, která chrání před reinfekcí shodným pneumokokovým kmenem. V roce 1891 bratři Georg a Felix Klempererovi zjistili, že sérum králíků, kterým byla injikována směs teplem inaktivovaných bakterií či filtrát buněčné kultury, zajišťuje imunitu proti naze vyvolané shodným pneumokokovým kmenem, a tímto poznatkem položili základy imunoterapie. V roce 1895 se stalo komerčně dostupným protipneumokokové sérum a již v roce 1910 byly publikovány výsledky studií s jeho terapeutickým využitím (12).

V říjnu 1911 zahájil sir Almroth Edward Wright první klinickou randomizovanou studii s celobuněčnou teplem inaktivovanou pneumokokovou vakcínou u horníků v jihoafrických dolech. V té době však ještě nebyla známa existence různých sérotypů této bakterie. Z dnešního hlediska je poněkud překvapivé, že celobuněčnou teplem inaktivovaná pneumokoková vakcína Pneumo-Bacterin (H.K. Mulford Co., Eli Lilly, Parke, Davis) byla v USA distribuována a užívána ještě před samotným zahájením klinických studií již od roku 1909. Tato vakcína byla připravena obdobným způsobem jako celobuněčné vakcíny proti břišnímu tyfu, choleře a moru, které byly v té době již využívány. Vakcína byla v distribuci až do roku 1930 (12).

S érou antibiotik ustoupil význam imunoterapie a preventivní aktivní imunizace do pozadí. Avšak i přes dostupnost nových antibiotik a zlepšující se zdravotní péči představovala pneumokoková onemocnění závažné infekce s vysokou smrtností, a proto byl znovu zahájen vývoj vakcín. Nová éra pneumokokových vakcín začíná roku 1968, kdy společnost Eli Lilly & Co začala vyvíjet polysacharidovou vakcínu. Výzkum pneumokokových vakcín podnítl americký infektolog Robert Austrian, který rovněž s 12valentní polysacharidovou vakcínou v srpnu 1972 zahájil klinické studie u horníků v Jihoafrické republice a navázal na výzkum A. E. Wrighta z počátku 20. století. Vývoj pneumokokové vakcíny následně převzala společnost Merck Sharp & Dohme (MSD), jejíž 14valentní polysacharidová vakcína byla schválena FDA v listopadu 1977. V roce 1983 byla uvedena na trh 23valentní vakcína, která se využívá dosud (12). Mezi výhody této vakcíny patří zastoupení vysokého počtu sérotypů, avšak její limitací představuje neúčinnost u kojenců a batolat do 2 let věku. Vzhledem k tomu, že se jedná

o rizikovou věkovou kategorii s vysokou incidencí invazivních i slizničních pneumokokových infekcí, bylo nezbytné vyvinout očkovací látku, která by byla dostatečně imunogenní i u kojenců a batolat. Na tento požadavek zareagovaly farmaceutické firmy vývojem pneumokokových konjugovaných vakcín, ve kterých jsou polysacharidové antigeny připojeny k proteinovému nosiči (8).

### Pneumokokové konjugované vakcíny

První očkovací látkou využívající princip konjugace polysacharidového antigenu k proteinovému nosiči byla vakcína proti invazivnímu onemocnění vyvolaným *Haemophilus influenzae* typu b, která byla uvedena na trh v roce 1987. První pneumokokovou konjugovanou vakcínou (PCV) byl Prevenar (Prenvar) vyvinutý společností Wyeth Pharmaceuticals, který byl registrován v roce 2000 v USA a v roce 2001 v Evropě. V České republice byl Prevenar uveden na privátní trh v roce 2005. Tato vakcína obsahovala pouzdrné polysacharidy sedmi sérotypů (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F) konjugované k proteinu CRM197 (modifikovaný difterický toxoid). Po zavedení plošné vakcinace byl zaznamenán významný pokles nemocnosti i úmrtnosti na IPO mezi očkovánými a v důsledku tzv. kolektivní imunity i mezi neočkovánými jedinci v řadě zemí světa, např. v USA byl dokumentován pokles počtu všech IPO o 77 % u dětí do 5 let věku (9, 13, 14).

Počet zastoupených sérotypů byl rozšířen v pneumokokových konjugovaných vakcínách druhé generace. Vakcína Synflorix výrobce GlaxoSmithKline navíc obsahuje sérotypy 1, 5 a 7F a tato očkovací látka byla registrována Evropskou lékovou agenturou (EMA) v březnu 2009. Nástupcem 7valentní vakcíny se stala 13valentní vakcína Prevenar13 (Prenvar13) firmy Pfizer, která byla uvedena na trh v roce 2010. Tato vakcína obsahuje mimo výše uvedené sérotypy 3, 6A a 19A (8).

### Desetivalentní pneumokoková vakcína

Desetivalentní pneumokoková vakcína (PHiD-CV) obsahuje deset sérotypově specifických polysacharidových antigenů (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F a 23F), z nichž osm je konjugováno k rekombinantně připravené bezlipidové formě povrchového lipoproteinu D *H. influenzae* a pouzdrné polysacharidy sérotypů 18C a 19F k tetanickému a difterickému toxoidu. Jako adjuvans je využit fosforečnan hlinitý. Vakcína je

indikována k aktivní imunizaci proti invazivním pneumokokovým onemocněním, pneumonii a akutnímu zánětu středouší, které jsou vyvolány sérotypy *S. pneumoniae* zastoupenými ve vakcíně. Vakcína je určena dětem od 6 týdnů věku do 5 let (15).

Předchůdcem současné 10valentní vakcíny byla studijní 11valentní vakcína, která navíc obsahovala sérotyp 3 a od vakcíny Synflorix se odlišovala využitím jednotného proteinového nosiče, kterým byl protein *D. H. influenzae*. Sérotyp 3 byl ze studijní vakcíny vyřazen kvůli neuspokojivé imunitní odpovědi a neprůkazné klinické účinnosti (16, 17).

### Imunogenita vakcín

Předregistrační hodnocení potenciální účinnosti vakcíny bylo dle doporučení Světové zdravotnické organizace založeno na srovnání imunitní odpovědi s pneumokokovou konjugovanou vakcínou, u které již byla prokázána klinická účinnost (Prevenar). Ve studiích byl hodnocen procentuální počet očkovaných jedinců, kteří dosáhnou prahové koncentrace sérotypově specifických IgG protilátek stanovených metodou ELISA (17–19). Pro zvýšení specifity výše uvedené metody bylo sérum vysyceno polysacharidovými antigeny sérotypu 22F, který není ve vakcíně obsažen. Na základě srovnávací studie bylo prokázáno, že dříve stanovená hranice koncentrace protilátek 0,35 µg/ml odpovídá koncentraci 0,2 µg/ml při užití preadsorpční metody (20). Dále byly hodnoceny geometrické průměry koncentrací protilátek a jejich funkčnost stanovením titrů opsonofagocytární aktivity (OPA), která podle dostupných dat z klinických studií představuje nejspolehlivější korelát protekce (18, 19).

Imunitní odpověď po aplikaci základního 3dávkového schématu u kojenců byla hodnocena v pěti různých studiích. Z těchto studií vyplynulo, že geometrické průměry koncentrací protilátek proti sérotypům, které jsou obsaženy v PHiD-CV i PCV7, byly vyšší u 7valentní vakcíny, s výjimkou sérotypu 18C (shodné u obou vakcín) a 19F (vyšší u PHiD-CV). Avšak procentuální počty jedinců, kteří dosáhli prahové koncentrace protilátek (0,2 µg/ml), byly shodné u obou vakcín, mimo sérotypy 6B a 23F (nižší u PHiD-CV). Geometrické průměry titrů OPA byly vyšší u PCV7, kromě sérotypu 19F. Avšak procento jedinců s titry OPA  $\geq 8$  bylo shodné u obou vakcín.

Sérologická odpověď na zkřížené reaktivní sérotypy 6A a 19A byla nízká jak v případě PCV7 (31,2 % a 28,7 % očkovaných dosáhlo hranice 0,2 µg/ml), tak PHiD-CV (22,2 % a 22,6 %). Titru OPA  $\geq 8$  proti sérotypu 19A dosáhlo 19,6 % jedinců očkovaných PHiD-CV a 3,4 % po aplikaci PCV7 (15, 17, 19, 21).

Ve studiích bylo také hodnoceno současné podání PHiD-CV a ostatních pediatrických vakcín. Souhrnné výsledky ukazují, že aplikace s ostatními očkovacími látkami nemá významnější vliv na imunogenitu či reaktogenitu vakcíny (15).

Imunogenita vakcíny u nedonošených byla analyzována ve španělsko-řecké studii, která srovnávala imunitní odpověď po aplikaci ve schématu 3+1 (2-4-6 a posilovací dávka mezi 16.–18. měsícem věku) u tří skupin: předčasně narození kojenci ve 27.–31. gestačním týdnem (g. t.) nebo 31.–37. g. t. a kojenci narození po 37. g. t. Z výsledků vyplývá, že  $\geq 92,7$  % očkovaných dosáhlo stanovené koncentrace protilátek 0,2 µg/ml (všechny sérotypy) po třetí dávce a  $\geq 97,6$  % po aplikaci posilovací dávky. Titru OPA  $\geq 8$  bylo dosaženo u 91,9 % očkovaných (všechny sérotypy) po aplikaci booster dávky. V případě první skupiny nedonošených (27.–31. g. t.) byly titry OPA  $\geq 8$  prokázány u 85,3–100 %, s výjimkou sérotypu 1 (58,8 %) (19, 22).

Imunitní odpověď po aplikaci ve schématu 2+1 byla popsána v evropské studii Silfverdala a kol. Do této studie bylo zařazeno 158 dětí očkovaných ve 3 a 5 měsících a 154 kojenců očkovaných ve 3, 4 a 5 měsících věku. Posilovací dávka byla aplikována mezi 11. a 12. měsícem věku. Z výsledků studie vyplynulo, že vakcína byla imunogenní v obou skupinách, přestože vyšší koncentrace protilátek i titry OPA byly prokázány u jedinců očkovaných třemi základními dávkami. Prahové hladiny koncentrace protilátek (0,2 µg/ml) proti osmi vakcinálním sérotypům (mimo 6B a 23F) dosáhlo 92,8–98 % jedinců očkovaných ve schématu 2+1 a 96,1–100 % v případě schématu 3+1. Stanovené hranice titru protilátek proti sérotypu 6B bylo dosaženo u 55,7 % (2+1) a 63,1 % (3+1) a proti sérotypu 23F u 69,3 % (2+1) a 77,6 % (3+1). Obdobný trend byl pozorován při hodnocení OPA, kdy titry  $\geq 8$  byly prokázány u 74,4–100 % (2+1) a 88,9–100 % (3+1) v obou skupinách a 60,8 % a 62,9 % pro sérotyp 1. Zároveň byla potvrzena robustní imunologická odpověď po

aplikaci posilovací dávky, kdy 96,1–100 % a 95,9–100 % jedinců dosáhlo stanovené koncentrace sérotypově specifických protilátek, s výjimkou sérotypu 6B (88,5 % a 96,6 %). Titry OPA  $\geq 8$  byly detekovány u 92,5 % jedinců v obou skupinách mimo sérotypy 1 (80,9 % a 77,8 %), 5 (87,2 % a 97,5 %) a 6B (81,1 a 90,3 %) (23).

Záchytná (catch-up) vakcinace dětí ve věku 7 měsíců až 5 let byla hodnocena ve finské studii, do které bylo zařazeno celkem 600 dětí rozdělených do čtyř shodných skupin podle věku: méně než 6 měsíců (3–4–5 a booster dávka mezi 12.–15. měsícem věku), 7 až 11 měsíců (2 dávky s odstupem 4 a více týdnů s booster dávkou mezi 12.–15. měsícem věku), 12 až 23 měsíců (2 dávky s odstupem 8 a více týdnů) a děti ve věku 2 až 5 let očkované jednou dávkou. Výsledky této studie prokázaly, že záchytná vakcinace kojenců ve věku 7 až 11 měsíců zajistila shodný či vyšší titr protilátek pro všechny sérotypy (mimo 9V a 23F) při srovnání se skupinou očkovaných základním 3dávkovým schématem. Počet jedinců ve věku 12 až 23 měsíců, kteří po aplikaci dvou dávek vakcíny dosáhli stanovené koncentrace protilátek či titru OPA, byl shodný či vyšší při srovnání s referenční skupinou. Avšak imunitní odpověď na podání jedné dávky vakcíny u 2- až 5letých jedinců byla nižší, proto se v této věkové kategorii doporučuje aplikace dvou dávek s odstupem nejméně dva měsíce (15, 24).

Výsledky potvrzují keňská studie, do které byly zařazeny děti ve věku 12 až 59 měsíců očkované 2 dávkami s odstupem 2 až 6 měsíců a  $\geq 90$  % jedinců dosáhlo po druhé dávce stanovené koncentrace sérotypově specifických protilátek a OPA titru  $\geq 8$  (mimo OPA u sérotypů 1 a 6B). Imunogenitu záchytné vakcinace potvrzují i výsledky studie z Chile (19, 25, 26).

### Klinické studie

PHiD-CV byla registrována na základě srovnání imunitní odpovědi s tehdy užívanou 7valentní vakcínou. V nedávné době však byly publikovány výsledky řady klinických randomizovaných kontrolovaných a postmarketingových studií, které prokázaly účinnost vakcíny proti invazivním pneumokokovým onemocněním, pneumonií a zánětům středouší (15, 19).

### Invazivní pneumokoková onemocnění

Účinnost PHiD-CV proti kultivačně potvrzeným případům IPO byla potvr-

zena v rozsáhlé dvojité zaslepené cluster-randomizované kontrolované studii fáze III/IV FinIP, do které bylo zařazeno celkem 47 369 kojenců a batolat do 19 měsíců věku. Kojenci do 7 měsíců věku byli očkováni schématem 3+1 nebo 2+1, věková kohorta dětí od 7 do 11 měsíců byla očkovaná dvěma základními a jednou posilovací dávkou a batolata od 12 do 18 měsíců věku byla imunizována dvěma dávkami s odstupem 6 měsíců. Alespoň jednu dávku vakcíny obdrželo, a proto do analýzy podle původního léčebného záměru (intention-to-treat) bylo zařazeno celkem 45 977 dětí, z čehož 30 528 bylo očkováno v rámci základního schématu a 15 449 v rámci záchytné vakcinace. Průměrná doba sledování byla 25 a 28 měsíců. Ve studii nebyl zaznamenán žádný případ IPO u kojenců očkovaných schématem 3+1, zatímco v kontrolní skupině bylo prokázáno celkem 12 případů a účinnost vakcíny (VE) proti IPO byla 100 % (95% CI 83–100). U jedinců očkovaných podle schématu 2+1 byl prokázán jeden případ nákazy a dvanáct případů ve skupině kontrolní (VE 92 %; 95% CI 58–100). Z celkového počtu 15 449 dětí očkovaných v rámci záchytné vakcinace bylo u neočkovaných prokázáno pět případů IPO vyvolaných vakcínálními a dva případy vyvolané nevakcínálními sérotypy a žádný případ nákazy nebyl zaznamenán u očkovaných jedinců (27).

Výsledky studie FinIP potvrzují i data z klinické dvojité zaslepené randomizované kontrolované studie COMPAS (Clinical Otitis Media and Pneumonia Study), která byla provedena v letech 2007 až 2011 v převážně městských oblastech Argentiny, Panamy a Kolumbie. Do studie bylo zařazeno 23 738 kojenců, kteří byli očkováni třemi dávkami vakcíny ve 2, 4 a 6 měsících věku (PHiD-CV nebo vakcína proti hepatitidě B) a posilovací dávkou PHiD-CV nebo kontrolní vakcínou proti hepatitidě A mezi 15. až 18. měsícem. Průměrná délka sledování za 2 týdny po aplikaci třetí dávky byla 23 měsíců v průběžné (interim) analýze a 30 měsíců v závěrečné analýze. VE PHiD-CV proti IPO vyvolaným sérotypy zařazenými do vakcíny byla 100 % (95% CI 74,3–100) a účinnost proti všem případům IPO byla 65 % (95% CI 11,1–86,2) (28).

Kromě výsledků randomizovaných klinických studií byla také publikována data získaná z neintervenciálních studií v rámci postmarketingového sledování. Studie případů a kontrol z Brazílie sledovala výskyt IPO po zavedení PHiD-CV do národního

imunizačního programu po dobu 33 měsíců. Celkem bylo zařazeno 316 případů IPO a 1219 věkově a místně odpovídajících kontrol. Účinnost očkovací látky proti IPO vyvolaným vakcínálními sérotypy byla 83,8 % (95% CI 65,9–92,3). Účinnost proti nejčastěji identifikovaným sérotypům, tj. 14 a 6B, byla 87,7 % (95% CI 60,8–96,1) a 82,8 % (95% CI 23,8–96,1%). V této studii byla prokázána účinnost proti zkřížené reaktivnímu sérotypu 19A (VE 82,2 %; 95% CI 10,7–96,4), avšak interpretace těchto dat je obtížná vzhledem k relativně nízkému počtu případů a neintervenciálnímu charakteru studie (29). Obdobné výsledky uvádí studie z kanadského Quebecu, která prokázala snížení incidence IPO vyvolaných vakcínálními sérotypy. Ve studii byla prokázána účinnost proti invazivním onemocněním vyvolaným sérotypem 19A (VE 67 %; 95% CI 8–88), avšak tyto výsledky musí být interpretovány s opatrností, neboť se jedná o observační, nikoli intervenční studii (19, 30). Účinnost byla hodnocena i ve finské studii tři roky po zavedení PHiD-CV do národního imunizačního programu. Klinická účinnost vakcíny proti IPO vyvolaným vakcínálními sérotypy byla 91,5 % (95% CI 81,2–95,6) a účinnost proti onemocněním vyvolaným sérotypem 19A byla 76,6 % (95% CI 41,1–93) (19, 31).

### Pneumonie

Účinnost PHiD-CV proti pneumoniím byla analyzována ve výše citované klinické studii COMPAS. Primárním cílem studie bylo zhodnocení účinnosti vakcinace proti komunitní pneumonii pravděpodobné bakteriální etiologie, která byla definována jako přítomnost alveolární infiltrace či výpotku na skiagramu hrudníku nebo nesegmentární infiltrace se zvýšenou hladinou CRP ( $\geq 40$  mg/l). VE PHiD-CV proti první epizodě výše definované komunitní pneumonie za dva a více týdnů po aplikaci třetí dávky vakcíny byla 22 % (95% CI 7,7–34,2) (28).

VE proti pneumoniím, které byly diagnostikovány u hospitalizovaných jedinců zařazených do studie FinIP, byla 27,6 % (95% CI 5,5–44,6) při aplikaci ve schématu 2+1 a 25,2 % (95% CI 2,6–42,6) u schématu 3+1 (32). Účinnost vakcíny proti všem epizodám komunitní pneumonie s nálezem na skiagramu hrudníku byla 28,8 % (95% CI 0,6–49,2) u jedinců očkovaných ve schématu 2+1 a 27,8 % (–0,5–48,3) při užití schématu 3+1. Účinnost vakcíny proti lobární pneumonii byla 43,4 % (95% CI 18,9–61) a 47,1% (23,8–63,8) (33).

Vzhledem k tomu, že v etiologii komunitní pneumonie se mimo pneumokoky uplatňují i jiná agens, je zřejmé, že účinnost vakcíny v prevenci všech epizod pneumonie bez rozdílu vyvolavatele je nižší než v případě invazivních onemocnění (19).

Data získaná z postmarketingového sledování v kanadském Quebecu neprokázala rozdíl mezi počtem hospitalizovaných dětí (3–23 měsíců) pro infekce dolních cest dýchacích v letech 2007–2009 (PCV7) a 2009–2010 (PHiD-CV) (34). Při srovnání počtu hospitalizací pro pneumonie v celé Brazílii u dětí do 4 let věku za dva roky po zavedení PHiD-CV byl prokázán pokles o 12,65 % ( $p < 0,001$ ). Brazílská studie z let 2005 až 2011, do které byly zařazeny děti ve věku 2 až 24 měsíců z pěti brazilských měst, prokázala ve dvou regionech s nejvyšší proočkovaností (více než 90%) statisticky signifikantní pokles počtu hospitalizací na pneumonie (37,6–49,3 %) (35). Islandská studie rovněž potvrdila, že očkovaní jedinci mají nižší riziko hospitalizace pro pneumonii či akutní otitidu (OR 0,74; 95% CI 0,61–0,88) (19, 36).

### Akutní zánět středouší

Klinická účinnost PHiD-CV proti akutnímu zánětu středouší (OMA) byla hodnocena ve studii COMPAS u celkem 3010 očkovaných dětí a 2979 kontrol v Panamě. Průměrná doba sledování byla 28–30 měsíců. Diagnóza OMA byla definována přítomností morfologických změn na bubínku či výpotku ve středouší a alespoň dvou příznaků typických pro tuto diagnózu (výtok, bolesti ucha, horečka atp.). Účinnost vakcíny byla 16,1 % (95% CI –1,1–30,4) pro všechny epizody OMA, VE proti OMA pneumokokové etiologie byla 56,1 % (95% CI 13,4–77,8) (28). Studie POET (Pneumococcal Otitis media Efficacy Trial) hodnotila účinnost původní 11valentní studijní vakcíny a bylo do ní zařazeno celkem 4968 dětí, které byly očkovány ve věku 3, 4 a 5 měsíců a posilovací dávkou mezi 12. až 15. měsícem věku studijní nebo kontrolní vakcínou proti hepatitidě A. VE proti první epizodě OMA vyvolané sérotypy zařazenými ve vakcíně byla 52,6 % (95% CI 35–65,5), účinnost vakcíny proti jakékoli epizodě OMA bez ohledu na etiologii byla 33,6 % (95% CI 20,8–44,3) (16). V případě studie POET představuje určitou limitaci pro porovnání výsledků odlišná formulace studijní vakcíny a zároveň kratší doba sledování v porovnání se studii COMPAS (19).



Data získaná z neintervenci islandské studie ukazují, že u očkovaných jedinců byla signifikantně nižší incidence otitid než u neočkovaných jedinců (OR 0,76; 95 % CI 0,67–0,85) (36). Rovněž výsledky brazilské studie, která porovnávala výskyt OMA v době před a po zavedení PHiD-CV prokazují snížení incidence o 44,5 % (95% CI 43,2–45,7) (19, 37).

Dalším neméně významným přínosem vakcinace bylo snížení antibiotické preskripce, což bylo prokázáno ve studii FinIP. U očkovaných jedinců bylo dokumentováno snížení počtu vydaných balení antibiotik určených pro léčbu OMA o 8 % a v případě jedinců očkovaných v rámci záchytné vakcinace bylo prokázáno snížení o 3 % (95% CI –4, 10) (38).

### Nosičství

Dostupné studie ukazují, že aplikace PHiD-CV vede k redukcí slizniční kolonizace vakcinálními sérotypy, avšak účinek na nosičství netypovatelného *H. influenzae* nebyl v recentně publikovaných studiích prokázán (15, 19).

Data z vnořené studie FinIP, do které bylo zařazeno asi 10 % všech očkovaných jedinců, prokázala redukcí nosičství pneumokoků o 23–38 % (2+1) a 19–56 % (3+1). Očkování nemělo efekt na *H. influenzae*, rovněž však nebyl pozorován zvýšený záchyt kmenů *S. aureus* či *B. catarrhalis* (39).

Česká studie, do které bylo zařazeno celkem 414 dětí očkovaných schématem 2+1 a 336 věkově odpovídajících kontrol, prokázala snížení nosičství vakcinálních sérotypů *S. pneumoniae* o 21,7 % (95% CI 2,6–37). Ani v této studii však nebyl pozorován efekt na *H. influenzae* (40).

Data ze studie COMPAS prokázala snížení kolonizace sliznic vakcinálními sérotypy o 25,6 % (95% CI 12,7–36,7). Nebyl prokázán efekt na *H. influenzae* či nevakcinální sérotypy (19, 28).

V brazilské studii, která proběhla od prosince 2010 do února 2011 ve městě Goiania, byla prokázána VE na redukcí nosičství pneumokoků 35,9 % (95% CI 4,2–57,1) u jedinců očkovaných ve schématu 2+1 a 44 % u očkovaných schématem 3+1 (41).

### Tolerabilita

SPC vakcíny Synflorix uvádí data z klinických studií, do kterých bylo zařazeno celkem 22 429 zdravých a 137 nedonošených dětí. Celkový počet aplikovaných dávek dosáhl 63 905. Posilovací dávka

ve druhém roce života byla aplikována 19 466 dětem a 116 nedonošeným. V rámci záchytné vakcinace ve věku 2–5 let bylo očkováno 285 dětí (15, 19).

Mezi nejčastější reakce při aplikaci v základní sérii patřila podrážděnost (55 %) a zarudnutí v místě aplikace (41 %), které byly také nejčastějšími reakcemi po podání posilující dávky (53 % a 51 %). Bolest v místě aplikace vakcíny byla udávána u dětí starších 12 měsíců (58 %). Lokální reakce se vyskytovaly častěji po podání posilovací dávky u dětí starších 12 měsíců než v případě základní série u kojenců.

Při srovnání PHiD-CV s PCV7 patřila mezi nejčastější celkové reakce po podání vakcíny podrážděnost (59,6 % a 60,6 %), spavost (46,2 % a 45,1 %), horečka (32,5 % a 33,7 %) a nechutenství (23,5 % a 24,6 %). Závažné nežádoucí reakce při základní aplikaci u kojenců byly hlášeny u 150 z 2996 (5 %) očkovaných PHiD-CV a 44 z 1008 (4,4%) očkovaných PCV7. Při bližší analýze však bylo zjištěno, že pouze 6 případů z uvedených 194 mělo souvislost s aplikací vakcíny (19).

Přestože profylaktické podání paracetamolu snížilo riziko horečky po aplikaci vakcíny, vedlo však ke snížení protilátkové odpovědi, proto není rutinní podávání paracetamolu před aplikací doporučováno (15, 19, 42).

### Závěr

*S. pneumoniae* je častým původcem akutních respiračních infekcí a i v době antibiotik a dostupné kvalitní zdravotní péče patří invazivní pneumokoková onemocnění mezi závažné infekce, které nezřídka vedou k úmrtí nakaženého či k trvalým následkům. K prevenci pneumokokových onemocnění u kojenců a batolat jsou k dispozici dvě účinné konjugované vakcíny odlišné konstrukce. PHiD-CV představuje očkovací látku s velmi dobrým bezpečnostním profilem a její klinická účinnost byla prokázána v neintervenci studiích i v dvojité zaslepených randomizovaných kontrolovaných studiích.

### Literatura

1. Watson DA, Musher DM, Jacobson JW, Verhoef J. A brief history of the pneumococcus in biomedical research: a panoply of scientific discovery. *Clin Infect Dis.* 1993;17(5):913-24.
2. Vancikova Z, Trojanek M, Zemlickova H, Blechova Z, Motlova J, Matejkova J, et al. Pneumococcal urinary antigen positivity in healthy colonized children: is it

age dependent? *Wien Klin Wochenschr.* 2013;125(17-18):495-500.

3. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet.* 2009;374(9693):893-902.

4. Lynch JP, Zhanal GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16(3):217-25.

5. Vančíková Z. Pneumokoková onemocnění u dětí – klinický obraz, epidemiologická situace v České republice, očkování. *Vakcinologie.* 2014;8(4):165-74.

6. Motlova J, Benes C, Kriz P. Incidence of invasive pneumococcal disease in the Czech Republic and serotype coverage by vaccines, 1997-2006. *Epidemiol Infect.* 2009;137(4):562-9.

7. Kozáková J, Šebestová H, Křížová P. Invazivní pneumokoková onemocnění v České republice v roce 2013. *Zprávy CEM (SZÚ, Praha)* 2014;23(3):89–97.

8. Mehr S, Wood N. *Streptococcus pneumoniae* – a review of carriage, infection, serotype replacement and vaccination. *Paediatr Respir Rev.* 2012;13(4):258-64.

9. Kosina P, Rumlarová Š, Plíšek S, Smetana J. Klinické projevy pneumokokových infekcí a současné možnosti prevence. *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství.* 2013;19(4):120-7.

10. Navarro Torne A, Dias JG, Quinten C, Hruha F, Busana MC, Lopalco PL, et al. European enhanced surveillance of invasive pneumococcal disease in 2010: data from 26 European countries in the post-heptavalent conjugate vaccine era. *Vaccine.* 2014;32(29):3644-50.

11. WHO. Estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age, 2008. Available from: [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/estimates/Pneumo\\_hib/en/](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/Pneumo_hib/en/)

12. Grabenstein JD, Klugman KP. A century of pneumococcal vaccination research in humans. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(Suppl 5):15-24.

13. Myint TT, Madhava H, Balmer P, Christopoulou D, Attal S, Menegas D, et al. The impact of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease: a literature review. *Adv Ther.* 2013;30(2):127-51.

14. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis.* 2015 Feb 3. pii: S1473-3099(14)71081-3.

15. GSK. Summary of product characteristics. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000973/WC500054346.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000973/WC500054346.pdf)

16. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet.* 2006;367(9512):740-8.

17. Prymula R, Schuerman L. 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* PD conjugate vaccine: Synflorix. *Expert Rev Vaccines.* 2009;8(11):1479-500.

18. Croxtall JD, Keating GM. Pneumococcal polysaccharide protein D-conjugate vaccine (Synflorix; PHiD-CV). *Paediatr Drugs*. 2009;11(5):349-57.
19. Plosker GL. 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D-conjugate vaccine: a review in infants and children. *Paediatr Drugs*. 2014;16(5):425-44.
20. Henckaerts I, Goldblatt D, Ashton L, Poolman J. Critical differences between pneumococcal polysaccharide enzyme-linked immunosorbent assays with and without 22F inhibition at low antibody concentrations in pediatric sera. *Clin Vaccine Immunol*. 2006;13(3):356-60.
21. Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, Karvonen A, Czajka H, Arsene JP, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(4 Suppl):66-76.
22. Omenaca F, Merino JM, Tejedor JC, Constantopoulos A, Papaevangelou V, Kafetzis D, et al. Immunization of preterm infants with 10-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2011;128(2):290-8.
23. Silfverdal SA, Høgh B, Bergsaker MR, Skerlikova H, Lommel P, Borys D, et al. Immunogenicity of a 2-dose priming and booster vaccination with the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28(10):276-82.
24. Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, Karppe T, Sadeharju K, Fanic A. Immunogenicity of 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae Protein D Conjugate Vaccine when administered as catch-up vaccination to children 7 months to 5 years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(8):130-41.
25. Lagos RE, Munoz AE, Levine MM, Lepetic A, Francois N, Yazabal JP, et al. Safety and immunogenicity of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Chilean children. *Hum Vaccin*. 2011;7(5):511-22.
26. Hammitt LL, Ojal J, Bashreheil M, Morpeth SC, Karani A, Habib A, et al. Immunogenicity, impact on carriage and reactogenicity of 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine in Kenyan children aged 1-4 years: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2014;9(1):e85459.
27. Palmu AA, Jokinen J, Borys D, Nieminen H, Ruokokoski E, Siira L, et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet*. 2013; 381(9862):214-22.
28. Tregnahti MW, Saez-Llorenz X, Lopez P, Abate H, Smith E, Posleman A, et al. Efficacy of pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: A double-blind randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2014; 11(6):e1001657.
29. Domingues CM, Verani JR, Montenegro Renoier EI, de Cunto Brandileone MC, Flannery B, de Oliveira LH, et al. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(6):464-71.
30. Deceuninck G, Lefebvre B, Bouilanne N, De Serres G, De Wals P. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines against invasive pneumococcal disease with a 3 (2 + 1) dose schedule: results of a case control study in Quebec, Canada (abstract no. P-271). In: 9<sup>th</sup> International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Hyderabad, 9-13 March 2014.
31. Rinta-Kokko H, Jokinen J, Siira L, et al. Impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) against invasive pneumococcal disease (IPD) among vaccine-eligible children in Finland (abstract). In: 31<sup>st</sup> Annual Meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases; 28 May-1 June 2013, Milan.
32. Kilpi T, Palmu AA, Puumalainen T. Effectiveness of the 10-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against hospital-diagnosed pneumonia in infants - FinIP trial (abstract). In: 31<sup>st</sup> Annual Meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases; 28 May-1 June 2013, Milan.
33. Kilpi T, Jokinen I, Puumalainen T, Nieminen H, Ruokokoski E, Rintakokko H. Effectiveness of pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine against radiologically confirmed pneumonia (abstract G-295b). In 54<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 5-9 September 2014, Washington. Available from: <http://www.icaaonline.com/php/icaac2014abstracts/data/papers/2014/G-295b.htm>
34. Zhou Z, Deceuninck G, Boucher F, Gilca R, De Wals P. Impact of two pneumococcal conjugate vaccines on hospitalizations for lower-tract respiratory infections (LRTI) in Quebec (abstract). In: 9<sup>th</sup> International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Hyderabad, 9-13 March 2014.
35. Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, Escalante JJ, Alencar AP, Domingues CM, et al. Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(4):589-97.
36. Sigurdsson S, Kristinsson KG, Erlendsdottir H. An early reduction of acute otitis media and pneumonia in children in Iceland following PCV-10 immunization. In: 32<sup>nd</sup> Annual Meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases; 6-10 May 2014, Dublin.
- Sartori AL, Minamisava R, Afonso ET. Reduction in all-cause otitis related outpatient visits in children after PCV10 introduction in Brazil (abstract). In: 9<sup>th</sup> International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Hyderabad, 9-13 March 2014.
37. Palmu AA, Jokinen J, Nieminen H, Rinta-Kokko H, Ruokokoski E, Puumalainen T, et al. Effect of pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) on outpatient antimicrobial purchases: a double-blind, cluster randomised phase 3-4 trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(3):205-12.
38. Vesikari T, Forsten A, Seppä I. Impact of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on bacterial nasopharyngeal carriage in Finnish children: a cluster-randomized controlled trial (abstract 0399). In: 23<sup>rd</sup> ECCMID, Berlin, 27-30 April 2013.
39. Prymula R, Hanovcova I, Splino M, Kriz P, Motlova J, Lebedova V, et al. Impact of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on bacterial nasopharyngeal carriage. *Vaccine*. 2011;29(10):1959-67.
40. Andrade AL, Ternes YM, Vieira MA, Moreira WG, Lamaro-Cardoso J, Kipnis A, et al. Direct effect of 10-valent conjugate pneumococcal vaccination on pneumococcal carriage in children Brazil. *PLoS One*. 2014;9(6):e98128.
41. Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M, Smetana J, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;374(9698):1339-50.

MUDr. Milan Trojánek  
I. infekční klinika 2. LF UK v Praze  
Budínova 2  
180 81 Praha 8  
tel. 266 083 197  
fax 283 840 504  
e-mail: milan.trojanek@bulovka.cz

## Lidský enterovirus D-68 – výskyt akutních chabých paréz – USA

### Human enterovirus D-68 – acute flaccid myelitis association – USA

prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc., prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové

*Vakcinologie 2015;9(2):92–93*

Podle dokumentace CDC byl poprvé enterovirus D-68 identifikován v USA v roce 1962 ve státě Kalifornie. Enterovirus D-68 je jedním z více než 100 non-polio druhů enterovirů. Od srpna až do konce prosince 2014 probíhala v USA epidemie respiračních onemocnění v řadě případů se simultánní manifestací symptomů chabých paréz.

#### Průběh epidemie

U dětí a mladistvých byly zaznamenány projevy chabých paréz horních a dolních končetin (28 pacientů v 7 státech USA). K datu 13. 10. 2014 CDC konfirmovalo 691 případů respiračních infekcí vyvolaných enterovirem D-68 ve 46 státech USA a v oblasti Columbia. V Dallasu ve státě Texas epidemie enterovirové infekce zasáhla děti s těžkým postižením respiračního traktu, především děti s astmatem. Podobné případy respiračních infekcí byly zaznamenány v Texasu již před několika lety. Jako etiologické agens byl potvrzen enterovirus D-68 (1, 2, 8).

První sporadická onemocnění vyvolaná enterovirem D-68 s manifestací respiračního onemocnění a výskytem akutních chabých paréz se vyskytla ve státě Kalifornie již začátkem února 2014. V průběhu hospitalizace byly u postižených prokázány protilátky proti enteroviru D-68. Na pediatrických a neurologických pracovištích Standfordské univerzity bylo diagnostikováno a popsáno celkem 5 případů. U všech postižených dětí docházelo obvykle v průběhu dvou dnů k rychlému rozvoji chabých paréz horních nebo dolních končetin. V následné rekonvalescenci však nedošlo k úpravě chabých paréz ad integrum ani po 6 měsících (1).

Začátkem prosince experti CDC (2. 12. 2014) zveřejnili detailní údaje o proběhlé epidemii respiračních infekcí vyvolané enterovirem D-68 se simultánní manifestací akutních chabých paréz. Od srpna do začátku listopadu 2014 bylo v epidemii hlášeno celkem 1121 případů respiračních infekcí ve

47 státech USA. Již od října byl zaznamenán pokles incidence. **Ke konci listopadu (28. 11. 2014) byl hlášen celkový počet objasněných polio-like případů akutního výskytu paréz u 90 pacientů.** Průběžně probíhala surveillance a identifikace nových případů (12, 13).

První cluster „acute flaccid myelitis“ byl zaznamenán ve státě Colorado v srpnu 2014 u dětí a teenagerů do 20 let. V průběhu října a listopadu byly diagnostikovány další případy v jiných státech USA. Mezi „acute flaccid myelitis“ a enterovirovými infekcemi byla prokázána časová epidemiologická souvislost. Stupeň postižení dýchacích cest a vývoje chabých paréz či slabosti svalových skupin u malých dětí byl různý. Intenzita rozvinutých příznaků při suportivní léčbě neustupovala a dlouhodobě přetrvávala. Postižení jedinci byli zahrnuti do následné dvouleté surveillance (11, 12).

Postižení dětí, které bylo dříve uváděno pod nejasně definovaným neurologickým postižením, CDC nově definovalo jako „acute flaccid myelitis“. U postižených dětí docházelo k rychlé manifestaci respirační infekce s rozvojem chabých paréz končetin. Jde o zánětlivé onemocnění míchy (myelitis anterior), které je charakteristické pro poliomyelitidu. Děti překonaly infekci enterovirem D68, ale sérologie v době vyšetření nemusela být vždy pozitivní (timing odběru vzorku).

**CDC pro tyto případy stanovilo kritéria „Definice případů“: pacient ve věku ≤ 21 let, náhlý začátek projevů chabých paréz na horních i dolních končetinách (různý stupeň svalové slabosti), začátek před srpnem nebo po srpnu 2014, na magnetické rezonanci pozitivní průkaz míšňích lézí lokalizovaných v šedé hmotě (12).**

U všech diagnostikovaných případů byla exaktně vyloučena poliomyelitida. V USA je polio free, všechny děti byly očkovány proti polio. Při podrobném šetření bylo zaznamenáno, že případy chabých paréz

byly zachyceny již v letech 2012, 2013 (20 případů, medián věku postižených 12 let).

Non-polio enteroviry jsou spojovány s výskytem polio-like infekcí. V rámci programu globální eradikace polio jsou průběžně odebrány vzorky stolice k izolaci viru. U všech suspektních případů chabých paréz jsou izolované viry detailně geneticky analyzovány. Cílená laboratorní vyšetření vedla u případů akutních chabých paréz v Austrálii k identifikaci non-polio enteroviru EV 71C4A (1, 7, 11).

V říjnu 2014 (30. 10. 2014) byl na univerzitě v Marylandu popsán **výskyt respiračních infekcí s manifestací serózní meningitidy.** V průběhu epidemie bylo postiženo více než 20 studentů. Etiologická diagnóza byla potvrzena v laboratořích CDC.

Další případy byly zachyceny u dětí ŽŠ v Connecticutu. U postižených dětí se manifestovaly bolesti hlavy, nauzea, zvracení, horečka, fotosenzitivita, závratě až bezvědomí. Byly zaznamenány i případy těžkého respiračního distresu až po paralýzu a svalovou slabost. **V diferenciální diagnostice byla vyloučena serózní meningitida jiné etiologie** (virus průšnic, spalniček, herpes viry, viry chřipka a West Nile virus) (6, 7).

K datu 14. 11. 2014 celkový počet konfirmovaných suspektních meningitid na Univerzitě v Marylandu vzrostl na 31, z toho 19 nemocných osob bylo hospitalizováno. Léčba meningitidy byla symptomatická.

Sporadický výskyt enterovirových infekcí byl průběžně zaznamenáván celosvětově již v letech 1962 až 2008. Od roku 2008 se enteroviry vyskytují epidemicky celosvětově s charakteristickou sezonní distribucí. V roce 2010 proběhla velká epidemie v Holandsku. Onemocněly většinou děti s astmatickými projevy s těžkým postižením dolních cest dýchacích. Typizace enterovirů se provádí v NRL laboratořích od roku 2010. V roce 2011 byl v Holandsku zaveden celostátní monitoring cirkulace enteroviru D-68.

Retrospektivní analýza enterovirových infekcí byla založena na průkazu protilátek v rámci sentinelové surveillancie influenza-like a jiných akutních respiračních infekcí. Nemoc se obvykle manifestovala jako těžká bronchiolitida s dyspnoe s vyloučením polio. Postižené osoby byly mladší 20 let nebo ve věku 50 až 59 let. S těžkou formou enterovirových infekcí byly hospitalizovány především děti mladší 10 let (4).

### Diskuse

V roce 2014 došlo v podzimních měsících v různých státech USA k dramatickému nárůstu incidence respiračních onemocnění u dětí a mladistvých s těžkým postižením respiračního traktu. Enterovirové infekce se ve většině případů manifestovaly s flu-like symptomatologií, jako mírné formy s přítomností horečky, rýmy, kašle a bolesti svalů. U těžkých forem byl přítomen stridor a respirační distres.

Na začátku epidemie influenza-like infekcí bylo zachyceno 14 dětí s manifestací polio-like symptomů. Menší cluster polio-like případů byl zachycen již dříve ve státě Kalifornie v období od srpna 2012 do července 2013. Byly provedeny odběry vzorků a zahájeno laboratorní šetření k určení etiologického agens. Při epidemiologickém šetření byl jako etiologické agens izolován enterovirus D-68. Průběh explozivní epidemie je vysvětlován šířením enterovirů v náivní populaci. Postiženy jsou především děti s astmatickými projevy, u kterých je riziko rozvinutí respiračního distresu nejvyšší.

V USA je polio free, ale příbuzné viry mohou atakovat CNS a vyvolat chabé parézy. Polio je závažné onemocnění dětského věku. Virus rychle napadá nervový systém předních rohů míšních a vyvolává chabé parézy horních a dolních končetin obvykle v poměru 1 : 200 latentních případů. V současné době při globální vakcinaci populace proti polio se poliomyelitida vyskytuje pouze v endemických lokalitách Afghánistánu, Nigérie, Pákistánu a Sýrie. I při eradikaci polio v USA mohou akutní chabé parézy vyvolat jiné skupiny enterovirů (4). WHO celosvětově provádí optimální surveillance poliomyelitidy. V rámci surveillancie enteroviru D-68 bylo 95 % případů izolováno od dětí z dominantní postižení chlapců. Surveillance enteroviru v Holandsku je pravděpodobně podhodnocena v důsledku výskytu acido-senzitivních rinovirů typu 87 (HRV). Enteroviry při vyšetření vzorků sputa u respiračních infekcí mohly být mylně identifikovány jako rinoviry (4).

CDC vydalo doporučení pro studenty a rodiče na webu. V případě lehkého průběhu doporučilo izolaci v domácím léčení, při výskytu exantému a jiných závažných příznaků návštěvu pediatra nebo praktického lékaře. Etiologický průkaz viru byl pozitivní ve slinách, nazálním sekretu a ve sputu. K ná-kaze dětí dochází při kontaktu s nemocnou osobou. Infekce se šíří kapénkovou cestou při kašli a kýčání. Častěji onemocní malé děti a teenageři než dospělé osoby.

V polovině října 2014 připravila laboratoř CDC rychlejší diagnostický test RT-PCR s vyšší senzitivitou a specifitou. Enteroviry každoročně, podobně jako rinoviry, vyvolávají miliony onemocnění u dětí. Celkem od začátku epidemie v srpnu 2014 CDC vyšetřilo 1163 vzorků ve 47 státech USA. Zhruba 50 % vzorků bylo pozitivních na enterovirus D-68 a jedna třetina na rinoviry a enteroviry jiné než D-68. Léčba enteroviróz u dětí je nespecifická, suportivní s oxygenoterapií. Nový test real-time reverzní transkriptáza polymerázový test urychluje diagnostiku a umožňuje diferenciatní diagnostiku u dětí. V této souvislosti se u dětí doporučuje preventivní vakcinace proti chřipce (každoročně od 6 měsíců věku dětí) (5).

### Závěry

Enterovirus D-68 se v USA vyskytuje jako běžný původce respiračních infekcí. Vyvolává mírná i těžká onemocnění respiračního traktu, především u dětí a mladistvých. V malém počtu případů způsobuje těžké postižení respiračního traktu a sporadicky neurologické příznaky meningeálního dráždění s výskytem chabých paréz horních a dolních končetin.

Od srpna do 6. 11. 2014 laboratoře v USA konfirmovaly enterovirus D-68 jako původce respiračních infekcí u 1116 osob ve 47 státech USA a oblasti Kolumbie. CDC laboratoře testovaly více než 2300 vzorků – 40 % vzorků sér vykazovalo pozitivitu na enterovirus D-68 a jedna třetina pozitivitu na rinoviry a enterovirus jiného subtypu než D-68. Celkově v průběhu epidemie respiračních infekcí bylo potvrzeno u dětí a mladistvých 31 serózních meningitid, z toho 19 osob bylo hospitalizováno. Počet objasněných polio-like případů akutních paréz byl potvrzen v průběhu surveillancie u 90 případů dětí a mladistvých. Jedenáct případů těžkých forem infekcí skončilo úmrtím.

Výsledky surveillancie NRL v Holandsku dokumentují, že enterovirus cirkuluje na severní polokouli, dominantně na podzim

a v zimě. V EU většinou vyvolává mírné formy postižení respiračního traktu, ale část nemocných dětí přichází k hospitalizaci s těžkou respirační infekcí. **Žádný pacient v Holandsku nevykazoval příznaky chabých paréz horních a dolních končetin.**

Fylogenetická analýza v oblasti genomu VP1 potvrdila, že holandské kmeny izolované v letech 2012 až 2014 vykazují shody s kmeny izolovanými v USA – řadí se do první a druhé sublinie hlavní skupiny 3.

### Literatura

1. ProMED mail post. Polio-like illness – USA: (California) Enterovirus 68 suspected, request for information. ProMED-Mail 2014. Accessed 23 Feb 2014.
2. ProMED mail post. Human Enterovirus D68 – North America (10): USA, Update. ProMED-Mail 2014. Accessed 13 October 2014.
3. ProMED mail post. Human Enterovirus D68 – North America (12): USA, Update. ProMED-Mail 2014. Accessed 17 October 2014.
4. ProMED mail post. Human Enterovirus D68 – Europe: Netherlands 2011–2014. ProMED-Mail 2014. Accessed 23 October 2014.
5. ProMED mail post. Human Enterovirus D68 – North America (15): Improved test. ProMED-Mail 2014. Accessed 28 October 2014.
6. ProMED mail post. Human Enterovirus D68 – North America (16): Meningitis – associated. ProMED-Mail 2014. Accessed 30 October 2014.
7. Casanova JL, Conley ME, Seligman SJ, Abel L, Notarangelo LD. Guidelines for genetic studies in single patients: lessons from primary immunodeficiencies. J Exp Med. 2014; 211:2137-49.
8. ProMED mail post. Human Enterovirus D68 – North America (18): Update. ProMED-Mail 2014. Accessed 6 November 2014.
9. ProMED mail post. Enteroviral meningitis – USA: (Maryland) University students, Update. ProMED-Mail 2014. Accessed 14 November 2014.
10. CDC report. Enterovirus D68 in the United States, 2014 (October 26 – November 1). CDC 2014, Accessed 6 November 2014.
11. CDC report. Enterovirus D68 in the United States, 2014 (October 5 – October 11). CDC 2014, Accessed 15 October 2014.
12. CDC report. Investigation of Acute Neurologic Illness with Focal Limb Weakness of Unknown Etiology in Childere, Fall 2014. CDC 2014, Accessed 7 Nov 2014.
13. ProMED mail post. Human Enterovirus D68 – North America (19): Acute flaccid myelitis association. ProMED-Mail 2014. Accessed 2 December 2014.
14. ProMED mail post. Human Enterovirus D68 – North America (20): Update. ProMED-Mail 2014. Accessed 12 December 2014.

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

## Novinky ve vakcinologii

## News in vaccinology

doc. RNDr. Vanda Boštíková<sup>1</sup>, Ph.D., MUDr. Petr Prášil, Ph.D.<sup>2</sup>, prof. MUDr. Pavel Boštík, Ph.D.<sup>1</sup><sup>1</sup>Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové,<sup>2</sup>Klinika infekčních nemocí, FN a LF UK, Hradec Králové*Vakcinologie 2015;9(2):94–96***Epidemie spalniček v Kalifornii: prosinec 2014 – únor 2015**

Shrňme si nejprve v krátkosti základní informace o spalničkách. Probíhají jako akutní, vysoce infekční virové onemocnění s horečkami a prodromálním katarálním stadiem. Pro katarální stadium je kromě vysokých teplot typická rýma, kašel, světlolachost, záněty spojivek, facies morbilosa den před výsevem exantému (obr. 1). Dále Koplikovy skvrny na sliznici dutiny ústní v oblasti stoliček (obr. 2). V následujícím období exantémového stadia dochází k poklesu teplot a manifestaci skvrnitého, splývavějšího, sytě červeného exantému. Výsev začíná obvykle v oblasti za ušima, poté na krku, obličeji a trupu. Pořadí, v jakém se výsev manifestuje, je totožné i pro jeho ústup, a to zhruba po 3 až 4 dnech.

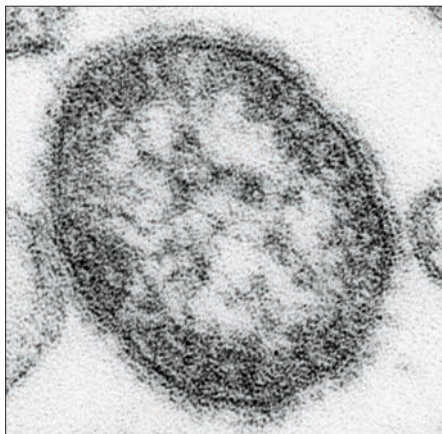
Zásadním problémem je toto onemocnění u dětí do tří let a u dospělých osob. Komplikace vyvolává buď viremie, nebo bakteriální superinfekce. Může dojít k zánětu středoušní dutiny, laryngotracheitidě či bronchopneumonii. V prvních dvou letech věku dítěte se může objevit v jednom



**Obr. 1** Pacient s typickým exantémem  
(Zdroj: <http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=1150>)



**Obr. 2** Koplikovy skvrny  
(Zdroj: [http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=6111#modalIdString\\_CDCImage\\_0](http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=6111#modalIdString_CDCImage_0))



**Obr. 3** Virus spalniček  
(Zdroj: [http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=8429#modalIdString\\_CDCImage\\_0](http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=8429#modalIdString_CDCImage_0))

ze 100 000 případů subakutní sklerotizující panencefalitida. Inkubační doba spalniček se pohybuje mezi 7 až 18 dny.

Původcem onemocnění je virus z čeledi paramyxovirů, patřící do skupiny RNA virů (obr. 3). Viry se přenášejí kapénkovou infekcí, přímým kontaktem se slizničními sekrety nosohltanu infikovaných osob, méně často pak nepřímou kontaktem s čerstvě potřísněnými předměty (1, 2).

Centra pro kontrolu a prevenci infekčních nemocí (CDC) v Atlantě, USA,

podrobně analyzovala nejnovější epidemii, která v USA začala v prosinci minulého roku. Základní informace jsou následující. V únoru 2015 byl kalifornský Department of Public Health vyzooměn o suspektním případě spalniček. Pacient byl hospitalizován. Šlo o neočkované dítě ve věku 11 let, exantém se objevil již 28. prosince 2014. Dítě navštívilo velký zábavní Disney park v Orange okrsku v Kalifornii, a to právě v období předpokládané nákazy. Tentýž den, kdy byl Department of Public Health pro Kalifornii informován o tomto případě, následovaly další zprávy o nových onemocněních – další dvě byla zjištěna u obyvatel Kalifornie a dvě u rezidentů v Utahu. Všichni opět navštívili již zmíněný Disney park, a to v období mezi 17. a 20. prosincem 2014.

K 7. 1. 2015 už bylo známo celkem sedm případů spalniček v Kalifornii, všechny byly laboratorně potvrzeny. Systém Epidemic Information Exchange (Epi-X) ([www.cdc.gov/epix/](http://www.cdc.gov/epix/)) následně vydal varování pro všechny ostatní státy unie. Byla vyhlášena epidemie a tzv. aktivní status transmise. 11. února 2015 bylo potvrzeno celkem 125 onemocnění s exantémem, 110 nemocných bylo z Kalifornie; 35 Kalifornianů uvedlo, že navštívili výše zmíněný Disney park, coby suspektní místo nákazy. U 37 lidí se místo nákazy nepodařilo lokalizovat, 34 pacientů se infikovalo sekundárně. Mezi těmito 34 sekundárními nákazami bylo 26 infekcí způsobeno v domácnostech nebo bylo výsledkem velmi blízkého kontaktu, osm pacientů bylo infikováno v rámci komunity.

Kromě Kalifornie byly zasaženy i další státy: 7 nemocných v Arizoně, 1 v Coloradu, 1 v Nebrasce, 1 v Oregonu, 3 v Utahu, 2 ve státě Washington. Do souvislosti s touto epidemií jsou dávány také dva případy

zavlečení do zahraničí – 1 v Mexiku a 1 v Kanadě. Opět ve všech těchto případech pacienti navštívili již zmíněný Disney park.

Celkem 49 ze 110 kalifornských pacientů nebylo očkováno, 5 dostalo jen jednu dávku vakcíny, 7 dostalo dvě dávky, 1 tři dávky a 47 nevědělo a nemělo dokumentaci, zda a jak byli očkováni proti spalničkám. Dvanáct z neočkovaných byly děti příliš malé, aby za sebou měly očkování. Ze zbytku neočkovaných bylo 28 neočkováno vzhledem ke svému osobnímu přesvědčení (tzv. personal beliefs), což stát Kalifornie umožňuje jako důvod pro odmítnutí očkování. Průměrný věk pacientů byl od 6 týdnů do 70 let.

Klinické vzorky od kalifornských pacientů byly genotypizovány a všechny patřily do skupiny B3. To je typ spalničkového viru, který v minulosti vyvolal velkou epidemii na Filipínách a byl detekován nejméně ve 14 zemích světa, včetně 6 států USA, v posledním půlroce. Zdroj nákazy, tzv. index case, v Disney parku je neznámý. Ročně toto zábavní místo navštíví okolo 24 milionů turistů, včetně zahraničních, a to i ze zemí, kde se spalničky vyskytují endemicky. Prosincové prázdniny k návštěvě přímo vyzývají. Od roku 2011 dosud zaregistrovaly USA 6x epidemii spalniček rozvinutou právě v souvislosti s návštěvou takovýchto velkých zábavních parků.

Závěrem stojí za to shrnout, že proočkovanost proti spalničkám dosahuje v USA hodnoty 94,7 %. Nicméně kolísá v jednotlivých státech unie podle toho, jakou politiku vůči očkování v daném místě uplatňují. Epidemie v Kalifornii je výsledkem benevolentního přístupu (náboženské důvody, osobní přesvědčení, lékařské důvody – CDC data ukazují, že v loňském roce proto nebylo očkováno proti spalničkám 18 200 dětí, tj. 3,3 %, nastupujících školní docházku). Oproti tomu například stát Mississippi nebo West Virginia

nevykazují žádné onemocnění tímto virem. Proočkovanost v Mississippi dosáhla 99,7 %. Neočkování zde mohou být rezidenti pouze z lékařských důvodů. Vzhledem k současnému vývoji epidemie spalniček v Kalifornii a zmíněnému benevolentnímu přístupu k očkování doporučuje v tuto chvíli kalifornský Department of Public Health, aby každá místní škola (pokud neočkované děti akceptuje) připravila jmenový seznam neočkovaných žáků a v případě epidemie okamžitě těmto dětem zakázala přístup do vyučování (3).

#### **Nové doporučení pro očkování proti variole**

CDC vydalo nový rozklad a doporučení pro očkování proti pravým neštovicím v rámci vybraných skupin obyvatelstva pohybujících se v riziku (výzkum, armáda, popřípadě bioteroristické zneužití...) (3).

Toto nesmírně nebezpečné onemocnění vyvolává virus variola ze skupiny Orthopoxvirů. Zdrojem onemocnění je nemocný člověk čili pravé neštovice řadíme mezi antroponózy. Během dlouhé historie tento virus zabil okolo půl miliardy lidí (4).

Intenzivní očkovací kampaň v minulém století virus eradikovala. Eradikační kampaň zahájila WHO v roce 1966 a předpokládaný konec byl stanoven na 31. prosince 1974. Logistika byla značně náročná. V první řadě bylo třeba vyrobit dostatečné množství vakcíny a zajistit očkování ohrožených skupin obyvatelstva. Velmi důležité bylo průběžné zpracovávání a vyhodnocování dat a okamžité potlačování nákaz. Organizaci nad akcí převzala Evropa a Severní Amerika, protože nemoc se tou dobou vyskytovala v podstatě jen v rozvojových zemích (obr. 4–6). Po počátečních úspěších eradikační kampaně došlo v roce 1973 ke zhoršení situace – bylo hlášeno více než 135 000 infekcí, což byl dvojnásobek oproti roku 1972. V první polovině roku 1974 to pak

bylo hrozivých 163 634 nových onemocnění. Právě neštovice se takto masivně vyskytovaly pouze ve čtyřech zemích světa na asijském a africkém kontinentu – v Indii, Pákistánu, Bangladéši a Etiopii. Původního eradikačního termínu se tedy nepodařilo dosáhnout a cíl byl posunut o tři roky (4).

Posledním člověkem, který onemocněl přirozenou cestou, byl nemocniční kuchař Ali Maow Maalin, v Somálsku – 26. října 1977 (5).

Bohužel, 11. srpna 1978 onemocněla a posléze zemřela další pacientka. Britka Janet Parker pracovala na lékařské fakultě v Birmighammu jako fotografka. Její pracoviště se nacházelo v sousedství virologické laboratoře zkoumající virus pravých neštovic. Pochybnost o zdroji infekce nebyla žádná. Bohužel v této laboratoři nebyla dodržena bezpečnostní opatření, což vedlo k incidentu. Matka dotyčné onemocněla také, ale přežila. Dva roky od tohoto posledního případu probíhalo přísné prověřování, ale žádný suspektní nový případ varioly nebyl potvrzen. Proto mohla WHO 8. května 1980 vyhlásit dosažení světové eradikace pravých neštovic. Postupně došlo k vyjmutí tohoto typu očkování z národních očkovacích kalendářů. Virus je držen ve dvou separátních s WHO spolupracujících centrech: VECTOR (the State Research Center of Virology and Biotechnology) v Koltosovu – Novosibirsk, Rusko, a v CDC v Atlantě – Georgia, USA.

Inkubační doba pravých neštovic se pohybuje v rozmezí 12 až 14 dnů. První příznaky onemocnění připomínají chřipku – objevuje se zimnice, bolesti hlavy, depresivní stavy, poruchy spánku. Dále pak bolesti břicha a zvracení. Ve chvíli ústupu horečky a subjektivního zlepšení zdravotního stavu nastupuje exantém. Ten se nejprve objevuje na obličeji, rukou, předloktí, posléze na hrudníku. Postupně zasahuje i oblasti sliznic, nejsilněji v ústech a nose. Jsou



Obr. 4–6 Výstava týkající se eradikační kampaně varioly v CDC v Atlantě, USA (foto z archivu V. Boštíkové)

známa i postižení oční rohovky, která vedla k oslepnutí. Po celé období výskytu exantému je pacient infekční. Nastupuje druhé období horeček, spojené s komplikacemi oběhového systému, které mohou přivodit smrt pacienta. Pokud pacient přežil, velmi často si nesl celoživotní následky zohyzdění trvalými jizvami. Ty byly výsledkem hnisavého procesu exantému, kdy hnisání proniklo až do podkožního vaziva. Kvůli vysokému výskytu exantému v obličeji bylo toto onemocnění velkým postrachem nejen pro vysokou úmrtnost, ale i celoživotní postižení jizvami právě v obličejové části. Virus je vylučován slinami, sekrety dýchacích cest, slzami, močí, stolicí a materiálem kožních lézí.

Odhaduje se, že v dnešní době by jeden nemocný v průměru nakazil deset dalších osob. Virus se přenáší kapénkami (5).

Nové doporučení se zaměřuje na aplikaci a využití tří možných vakcín – ACAM<sub>2000</sub>

(Sanofi Pasteur) , Aventis Pasteur Smallpox vakcínu (APSV, Aventis Pasteur) a Imvamune (Bavarian Nordic). ACAM<sub>2000</sub> je odvozena z kmene, který byl využit pro původní Dryvax vakcínu, používanou pro eradikaci. Pro přípravu ACAM<sub>2000</sub> vakcíny se využívá model tkáňových kultur – Vero buněk, očkovací látka je lyofilizovaná, podává se jednorázově. Aventis vakcína je odvozena z kmene NYCBOH, aplikuje se opět jedna dávka oproti třetí zmiňované vakcíně, kdy je třeba podat dávky dvě, a to v rozmezí čtyř týdnů. Omezení se týkají lidí s poruchami imunity, HIV infikovaných a lidí s atopickou dermatitidou. V těchto případech jsou v guideline přesně specifikovány situace, kdy kterou vakcínu použít (3).

#### Literatura

1. Keighley CL, Saunderson RB, Kok J, Dwyer DE. Viral exanthems. *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28(2):139-50.

2. Cutts FT, Lessler J, Metcalf CJ. Measles elimination: progress, challenges and implications for rubella control. *Expert Rev Vaccines.* 2013;12(8):917-32.

3. Center for disease control and prevention. Available from: <http://www.cdc.gov>

4. Suvaković UV, Baljosević SZ, Obradović ZV. Smallpox and globalization or the first achieved planetary goal. *Vojnosanit Pregl.* 2014;71(3):301-6.

5. Théves C, Biagini P, Crubézy E. The rediscovery of smallpox. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(3):210-8.

6. Weant KA, Bailey AM, Fleishaker EL, Justice SB. Being prepared: bioterrorism and mass prophylaxis: part II. *Adv Emerg Nurs J.* 2014;36(4):307-17

doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.

Katedra epidemiologie

Fakulta vojenského zdravotnictví

Třebešská 1575

500 01 Hradec Králové

e-mail: vanda.bostikova@unob.cz

## Doporučení pro očkování proti rotavirovým infekcím v České republice

### Recommendation for vaccination against rotaviral infections in the Czech republic

(24. 2. 2014, garant: Česká vakcinologická společnost ČLS JEP)

Roman Chlíbač<sup>1</sup>, Hana Cabrnová<sup>1</sup>, Helena Ambrožová<sup>2</sup>, Jiřina Dvořáková<sup>3</sup>, Vilma Marešová<sup>2</sup>, Ctirad Kozderka<sup>3</sup>, Petr Pazdiora<sup>4</sup>, Roman Prymula<sup>1</sup>, Alena Šebková<sup>5</sup>, Zuzana Vančíková<sup>6</sup>.

<sup>1</sup>Česká vakcinologická společnost, <sup>2</sup>Společnost infekčního lékařství,

<sup>3</sup>Sdružení praktických lékařů pro děti a dorost, <sup>4</sup>Společnost pro epidemiologii a mikrobiologii,

<sup>5</sup>Odborná společnost praktických dětských lékařů, <sup>6</sup>Česká pediatriká společnost

*Vakcinologie 2015;9(2):97–98*

#### Úvod

Rotaviry patří celosvětově mezi nejčastější původce akutní gastroenteritidy (RVGE) u dětí mladších 5 let. Téměř každé dítě mladší 5 let je infikováno, nejčastěji v kojeneckém věku. V Evropě umírá kvůli rotavirům ročně kolem 230 dětí mladších 5 let, 87 tisíc je hospitalizováno a 700 tisíc dětí tohoto věku je ročně ambulantně ošetřeno. Světová zdravotnická organizace zařadila prevenci rotavirových onemocnění mezi své priority v globálním očkovacím akčním plánu do roku 2020.

Podle korigovaných odhadů se v ČR (EPIDAT 2010–2012) incidence rotavirových (RV) infekcí pohybuje mezi 586–883/100 000 dětí (mladších 5 let). Rotaviry jsou v ČR nejčastějším původcem průjemových onemocnění u dětí do 2 let věku. Problémem monitoringu epidemiologických dat je především značná podhlášenost kvůli různým metodám dohledu či laboratorní diagnostice. Rutinní testování komunitních rotavirových infekcí není ambulantně prováděno, hlášené případy nákaz vycházejí zejména z laboratorních výsledků u hospitalizovaných dětí s gastroenteritidou. Reálně lze tedy předpokládat podstatně vyšší incidenci. Údaje o celostátních počtech nozokomiálních rotavirových infekcí chybějí.

V České republice je pro RVGE hospitalizováno ročně 3–5 tisíc dětí mladších 5 let, odhadem 26–42 tisíc vyhledá lékařskou pomoc a zhruba u 120–160 000 pacientů probíhá infekce mírně bez vyhledání lékařského ošetření. I přes dobrou organizaci systému hlášení infekčních onemocnění

v ČR (EPIDAT) lze považovat tyto odhady incidence komunitní rotavirové infekce za nekompletní a podhodnocené.

RV infekce postihují plošně malé děti mladší 5 let věku a kromě závažných celkových onemocnění a poruch buněčné imunity není znám jiný rizikový faktor predikující závažný průběh a dehydrataci, který by umožňoval selektivní vakcinaci rizikových skupin. Zlepšení sanitace a hygienických podmínek má minimální dopad na prevenci vzniku RVGE. Jiné metody prevence (pasivní imunizace, probiotika) mají omezenou dlouhodobou účinnost a nejsou vhodná pro širší užití. Rehydratační léčba a dobrá péče o děti s RVGE je v Evropě běžná, přesto jsou RV významnou příčinou morbidit a hospitalizací průměrných onemocnění všech evropských zemích. RV vakcinace v raném věku, před první epizodou RVGE, může zabránit závažným průběhům a následkům u zdravých dětí (podobně jako prodělaná RVGE snižuje frekvenci následných RVGE a jejich klinickou závažnost).

Hlavním cílem RV vakcinace v ČR je prevence závažných RVGE u kojenců a malých dětí, snížení morbidit, snížení počtu hospitalizací, ambulantních vyšetření a nozokomiálních rotavirových infekcí.

#### Dostupné vakcíny

Od roku 2006 jsou na našem trhu registrovány dvě živé očkovací látky – pentavalentní vakcína RotaTeq (Sanofi Pasteur MSD) a monovalentní vakcína Rotarix (GSK). RotaTeq je určen k podání dětem ve věku od 6 do 32 týdnů. Schéma sestává ze tří dávek

podaných v intervalu minimálně 4 týdny. K dosažení plného účinku je nezbytné podání všech tří dávek. Vakcína Rotarix je určena k podání dětem ve věku od 6 do 24 týdnů. Schéma sestává ze dvou dávek podaných v intervalu minimálně 4 týdny. K dosažení plného účinku je nezbytné podání obou dávek. Obě vakcíny jsou určeny výhradně pro perorální podání.

RotaTeq obsahuje pět živých humánně bovinních rotavirových reasortant: genotyp G1, G2, G3, G4 a P1 A[8]. Rotarix obsahuje atenuovaný původně lidský kmen genotypu G1P[8].

Účinnost vakcín je obdobná, přesné porovnání podle shodných kritérií nebylo provedeno.

#### Kontraindikace očkování a zvláštní upozornění

Očkování je kontraindikováno u dětí s hypersenzitivitou na látky obsažené ve vakcíně, hypersenzitivitou po předchozím podání RV vakcíny, u dětí s předchozí anamnézou intususcepce nebo s vrozenou malformací gastrointestinálního traktu predisponující k intususcepci. Očkování je dále kontraindikováno u dětí s těžkou kombinovanou imunodeficiencí (SCID) – před aplikací první dávky RV vakcíny se neprovádí žádné vyšetření na tuto diagnózu. Jedná se o vzácné onemocnění, a kontraindikace se tak týká pouze dětí, u kterých je na základě anamnézy nebo klinického stavu vážné podezření na toto onemocnění. Očkování je třeba odložit u kojenců s akutním průjmem, zvracením nebo akutním závažným horečnatým onemocněním.



### Doporučení pro očkování proti rotavirovým infekcím

Uvedené odborné společnosti na základě dat surveillance rotavirových gastroenteritid v České republice, v souladu se současnými poznatky a dostupností vakcín, doporučují pro očkování proti rotavirovým infekcím:

1. Očkování orální rotavirovou vakcínou je doporučeno všem zdravým kojencům v ČR. K očkování je možné použít některou z dostupných vakcín bez preference kterékoliv z nich. Je doporučeno zahájit očkování co nejdříve od 6 týdnů věku tak, aby byla zajištěna časná ochrana ještě dříve, než by mohlo dojít k výskytu první přirozené rotavirové infekce, a zároveň se minimalizoval možný výskyt intususcepce při aplikaci v pozdějším věku (1–2 případy/100 tisíc očkovaných).

2. První dávka vakcíny Rotarix by měla být podána od 6 týdnů věku dítěte. Interval mezi jednotlivými aplikacemi by měl být minimálně 4 týdny mezi dávkami, maximální intervaly mezi dávkami nejsou omezeny. Očkovací schéma by mělo být dokončeno nejlépe před dosažením 16 týdnů, dokončeno musí být do 24. týdne života dítěte. První dávku vakcíny RotaTeq je nutno aplikovat od 6 týdnů do 12 týdnů, schéma by mělo být dokončeno do 20–22 týdnů, dokončeno musí být do 32 týdnů života dítěte.

3. Vakcíny od jednotlivých výrobců by se neměly zaměňovat. Simultánní aplikace s ostatními vakcínami národního imunizačního programu je možná. Pokud dojde k aplikaci mimo současné simultánní podání s uvedenými vakcínami, je doporučeno do další aplikace jakékoli očkovací látky dodržet interval 14 dnů.

4. Vzhledem k vyššímu riziku RVGE spojených s hospitalizací u nedonošených

dětí se doporučuje očkování všech nedonošených dětí. Očkování nedonošených dětí s gestačním věkem minimálně 25, resp. 27 týdnů (podle použité vakcíny) zahájit podle chronologického věku, bez korekce, co nejdříve od 6 týdnů věku. Toto doporučení se též týká dětí v klinicky stabilizovaném stavu, jsou-li propuštěny z nemocniční péče.

5. Kalmetizované děti očkovat za 9 týdnů od aplikace BCG vakcíny. Přetrvává-li v době aplikace nezhojená kalmetizační jizva, tedy indikuje-li očkující lékař oddálení aplikace hexavakcíny, ale současně nejsou přítomné závažné komplikace po BCG vakcinaci podléhající hlášení nežádoucích účinků po vakcinaci, je možné aplikaci rotavirové vakcíny zahájit.

6. Děti žijící ve společné domácnosti s osobami se závažným imunodeficitem nebo těhotnými ženami mohou být očkovány. Vakcinální virus se může u některých očkovaných dětí vylučovat stolicí s maximem 7 dnů po očkování, častěji po první dávce vakcíny. Přenos na osoby v kontaktu je možný, ale málo častý a nevede ke klinickým příznakům. Osoby s imunodeficitem a těhotné ženy by se přesto měly vyvarovat kontaktu se stolicí očkovaných dětí po dobu minimálně 14 dnů, zejména po první dávce.

7. U dětí s prodělanou RVGE před dokončením kompletního schématu očkování by se mělo očkování dokončit. Prodělaná RVGE vyvolává pouze částečnou imunitu a nemusí zabránit vzniku následných rotavirových infekcí.

8. Očkování dětí s možným nebo prokázaným gastrointestinálním onemocněním (vrozený malabsorpční syndrom, Hirschprungova choroba, syndrom krátkého střeva), u kterých neprobíhá

imunosupresivní léčba, onemocnění je korigováno a není zvýšené riziko invaginace nebo neprodělaly invaginaci v minulosti, je možné. Tyto děti mohou být očkovány ve stejném schématu jako zdravé děti. Benefit očkování převažuje teoretické riziko. Nicméně data o bezpečnosti RV vakcinace u dětí s chronickým gastrointestinálním onemocněním nejsou k dispozici.

9. Očkování dětí s dědičnými metabolickými poruchami je doporučeno. Očkování lze zahájit vždy s přihlédnutím k aktuálnímu stavu pacienta a jeho metabolické kompenzaci.

10. Očkování dětí s cystickou fibrózou je možné. Vhodné je zejména u dětí s předpokladem opakovaných hospitalizací. S ohledem na možný nežádoucí účinek očkování (průjem, zvracení, nechutenství) je u dětí s cystickou fibrózou nezbytné monitorovat dostatečný perorální příjem živin minimálně 8 dnů po očkování a v případě odmítnutí stravy podávat roztok NaCl nebo rehydratační roztoky i v případě, kdy dítě nemá průjem.

11. Očkování dětí HIV pozitivních matek je možné v případě, jsou-li výsledky obou vyšetření na HIV (po porodu z pupečnickové krve a ve 4 týdnech věku) u dítěte negativní. Je-li jeden nebo oba výsledky vyšetření na HIV pozitivní, očkování se nedoporučuje.

12. RV vakcína může být podána kdykoli před aplikací, v průběhu nebo po aplikaci krve a krevních derivátů, včetně přípravků obsahujících protilátky.

13. Regurgitace, zvracení, vyplivnutí během očkování nebo po něm není důvodem opakovaného podání další dávky vakcíny. Očkování se dokončí podáním zbývajících dávek v souladu s očkovacím schématem.

## Komentář vakcinologa

### Vaccinologist's commentary

prof. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.

Ústav epidemiologie LF UK Plzeň

Česká republika přijala v únoru 2014 národní doporučení k očkování všech zdravých kojenců **proti rotavirovým infekcím, které je v souladu se společným doporučením čtyř odborných společností České lékařské společnosti JEP (Česká**

**vakcinologická společnost, Odborná společnost praktických dětských lékařů, Společnost infekčního lékařství, Společnost pro epidemiologii a mikrobiologii) a Sdružení praktických lékařů pro děti a dorost.**

Po chvályhodném schválení uvedeného doporučení byl příznivci tohoto očkování netrpělivě sledován další vývoj z hlediska legislativních změn. V březnu 2014 bylo toto doporučení schváleno Národní imunizační komisí (NIKO), v květnu 2014 vyjádřil odbor

Dohledu nad zdravotním pojištěním MZ ochotu jednat. Bohužel prosincová novela zákona o veřejném zdravotním pojištění 48/1997 Sb. toto očkování z hlediska úhrady opomněla. Také se potvrdilo, že národní legislativa zatím nerespektuje doporučení přijatá NIKO ve smyslu možné úhrady z prostředků všeobecného zdravotního pojištění u doporučených očkovaní. A tak zatím nezbyvá nic jiného než podle vyjádření NIKO z března 2014 „dále sledovat dynamiku výskytu tohoto onemocnění“. Vzhledem k tomu, že se této problematice dlouhodobě věnují, dovoluji si uvést několik aktuálních údajů.

#### Epidemiologická data

Z hlediska vývoje epidemiologické situace v ČR lze doplnit údaje za roky 2013 a 2014. V roce 2013 bylo **hlášeno do systému Epidat** 4821 rotavirových gastroenteritid (RVGE), v roce 2014 pak 6410. Podobně jako v jiných zemích se na počtech hlášených onemocnění podílí především onemocnění dětí do 5 let; jejich onemocnění tvořila 64,5 %, resp. 70,2 %. Podle údajů mikrobiologických laboratoří bylo v republice během dvou uvedených let laboratorně potvrzeno celkem 5421, resp. 7083 rotavirových infekcí, na základě počtů laboratorně potvrzených onemocnění u dětí do 5 let lze kalkulovat nemocnost na 468,5, resp. 595,8/100 000. Tyto údaje současně nepřímou potvrzují, že nejsou hlášena všechna laboratorně ověřená onemocnění.

Jaká je v současnosti **závažnost RVGE pro ČR?** Z hlášených onemocnění bylo 80,1 %, resp. 79,3 % spojeno s hospitalizací, v roce 2013 byla hlášena 4 úmrtí v souvislosti s rotavirovou nákazou, v roce 2014 1 úmrtí. Z nemocných dětí do 5 let bylo v těchto dvou letech hospitalizováno 2569 (82,6 %), resp. 3229 (79,6 %). Při dlouhodobém sledování bylo v letech 2002–2014 v naší republice podchyceno 6 úmrtí dětí do 5 let na RVGE (konkrétně ve věku 2, 8, 10, 12, 18 a 29 měsíců). Při odhadech celkové závažnosti lze podle údajů o počtech hospitalizovaných dětí do 5 let v roce 2014 při použití metodiky Soriano-Gabarry odhadnout, že dalších 25 832 dětí bylo ambulovalo a 103 328 nevyhledalo kvůli lehcímu průběhu onemocnění lékařskou pomoc. Vzhledem k nedostatečnému hlášení všech

laboratorně potvrzených onemocnění lze tyto údaje považovat za minimální.

#### Proočkovanost v ČR

Jak je to v současnosti s **očkovaním proti rotavirovým infekcím v naší republice?** První dávky vakcín se u nás objevily již v roce 2007, tedy rok po registraci rotavirových vakcín v Evropě. V roce 2010 byla na základě počtu distribuovaných dávek proočkovanost odhadnuta autorem na 16,5 %, od tohoto roku bohužel dochází k poklesu zájmu o očkování a v roce 2014 byla proočkovanost odhadnuta na 14,3 %. Proočkovanost je značně rozdílná v jednotlivých krajích i okresech; o proočkovanosti rozhoduje ale přístup k tomuto očkování především v jednotlivých ordinacích praktických lékařů pro děti a dorost. I po 7 letech dostupnosti vakcín je stále asi 10 % ordinací, ve kterých nebylo naočkováno ani jedno dítě, na druhé straně je proočkovanost nově narozených dětí v některých ordinacích vyšší než 80 %. Z hlediska nákladovosti zavedení plošného očkování byla u nás publikována studie (Prokeš), která potvrdila, že při snížení ceny vakcíny by toto očkování i u nás bylo z hlediska farmakoeconomického efektivní. Podobně vyznívá dosud nepublikovaná analýza vycházející z údajů o léčbě v ČR, na Slovensku, v Maďarsku a Polsku.

#### Effekt vakcinace v Evropě

V této souvislosti je třeba připomenout, že Světová zdravotnická organizace již v roce 2009 doporučila všem zemím zařadit toto očkování do národních imunizačních programů. Rozšiřování plošné vakcinace ve světě ani v Evropě není příliš rychlé, nicméně k 1. 4. 2015 bylo ve světě toto očkování zavedeno již v 77 zemích. **V rámci Evropy** jde v současné době celkem o 12 zemí, které jsou součástí evropského regionu Světové zdravotnické organizace a které zavedly a používají očkování proti rotavirovým infekcím v rámci svých národních očkovacích programů (očkovacích kalendářů) a plně očkování hradí všem kojencům. Jedná se o tyto státy: Arménie, Belgie, Estonsko, Finsko, Gruzie, Lotyšsko, Lucembursko, Moldávie, Německo, Norsko, Rakousko, Velká Británie. Hlavním přínosem tohoto očkování by měl být v evropských podmínkách pokles výskytu závažných

RVGE u dětí do 5 let věku, celkový pokles nemocnosti a snížení počtu hospitalizací, ambulantních vyšetření i nemocničních rotavirových infekcí. Řada z výše uvedených zemí už publikovala údaje, které jednoznačně potvrzují efektivnost očkovaní kojenců proti rotavirovým infekcím, tj. rychlý pokles počtu rotavirových gastroenteritid v očkované populaci, snížení počtu hospitalizací v souvislosti s gastroenteritidou i snížení počtu laboratorních průkazů rotavirových infekcí.

Zavedení očkování proti rotavirovým infekcím do národních očkovacích kalendářů je vždy otázkou **dostupnosti finančních prostředků** pro plošné, hrazené očkování. Proto také zavedení do očkovacích kalendářů některých chudších zemí bylo možné jen díky podpoře vakcinační nadace (GAVI), mezi výše uvedenými zeměmi byla takto podpořena Arménie, Gruzie a Moldavsko. Cena za kompletní individuální očkování rotavirovými vakcínami se na privátním trhu v současnosti v ČR pohybuje kolem 2200–2300 Kč. V případě zařazení další očkovací látky do národních očkovacích kalendářů vždy dochází k výraznému poklesu prodejní ceny za vakcínu, k tomuto by nepochybně došlo i u nás.

**Výše uvedené údaje jednoznačně potvrzují význam rotavirových infekcí v České republice i efektivnost plošného očkování;** obdobné jsou i počty nemocných, hospitalizovaných, laboratorně potvrzených jako v řadě zemí před zahájením vakcinace. Na rozdíl od nás si ale v těchto zemích cení zdraví dětské populace a nepovažují výskyt rotavirových infekcí v dětském věku za přijatelný při **dostupném účinném preventivním opatření, kterým nepochybně je očkování proti rotavirovým infekcím.** Tlak na změnu legislativy ve prospěch této vakcinace u nás by měl být proto daleko důraznější!

prof. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.  
Ústav epidemiologie  
Lékařská fakulta Univerzity Karlovy  
Dr. E. Beneše 13  
305 99 Plzeň  
e-mail: pazdiora@fnplzen.cz

## Zápis z jednání Národní imunizační komise (NIKO) 7. ledna 2015, Ministerstvo zdravotnictví ČR

### The minutes from the NIKO meeting

*Vakcinologie 2015;9(2):100–101*

#### 1. Očkování a sankce v kontextu vládního návrhu zákona, kterým se mění zákon č. 258/2000 Sb.

V úvodu jednání předseda NIKO v reakci na mylnou mediální interpretaci některých dopadů vládního návrhu zákona o ochraně veřejného zdraví zdůraznil, že tento zákon nezavádí žádnou novou sankci vůči těm lékařům, kteří odmítnou provádět povinná očkování dětí, jeho znění zůstává v daném ohledu stejné. Navrhovanou změnou je o jeden milion vyšší možná pokuta, nikoli podmínky pro její udělení. Pokud zákon v navržené podobě bude schválen, změní se pouze horní hranice výše pokuty, a to z dosud platných maximálně dvou na maximálně tři miliony korun. Vyšší maximální hranici pokuty je navrženo zavést proto, že povinnost se týká lékařů, kteří si mají být vědomi významu pravidelného očkování. Pokuta za neprovedení pravidelného očkování hrozí poskytovateli zdravotních služeb, který nesplní povinnost provést pravidelné očkování, ač o ně zákonný zástupce dítěte žádá. Je třeba upozornit, že povinnost některých očkování je zavedena i v zemích západní Evropy. Očkovací schémata v jednotlivých zemích se jen liší počtem nemocí, proti kterým se očkuje, počtem podaných dávek vakcíny a věkem dětí, kdy je vakcína aplikována – přehled je dostupný například na webové adrese: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>.

V souvislosti s probíhající diskusí na téma povinnosti očkování se NIKO jednohlasně usnesla, že podporuje zachování stávající povinnosti očkování proti devíti infekčním nemocem preventabilním vakcínami.

Podrobné stanovisko k výše uvedené problematice bude zveřejněno formou tiskové zprávy na webu Ministerstva zdravotnictví ČR.

#### 2. Prodloužení termínu aplikace druhé dávky MMR

Na základě závěrů z jednání NIKO dne 8. 10. 2014 a s přihlédnutím k výsledkům sérologických přehledů provedených v roce 2013 byla analyzována epidemiologická

situace ve výskytu příušnic v ČR a dalších zemích EU v kontextu zavedených očkovacích schémat pro MMR.

Z analýzy epidemiologické situace ve výskytu příušnic v ČR za období let 2010–2014 vyplývá, že notifikovaná incidence příušnic v daném období kolísala v rozmezí od 6,4 (v roce 2014) do 37,1 (v roce 2012) na 100 tisíc obyvatel. S výjimkou roku 2013 většinou výrazně převažovalo postižení osob ve věkové skupině 15–19 let s nejvyšší dosaženou incidencí v roce 2012 (285 na 100 tisíc.). Podle jednotek věku převažovalo postižení osob ve věku 17 let (62 na 100 tisíc v roce 2014, 308 na 100 tisíc v roce 2012). Poslední oficiálně dostupná data Evropského střediska pro prevenci a kontrolu nemocí jsou za rok 2012 (Roční epidemiologická zpráva o vakcinaci preventabilních nemocích, 2014). Tato data udávají počty případů příušnic evidovaných v evropském systému TESSy, přičemž se jedná pouze o počty laboratorně potvrzených onemocnění. ČR se v databázi TESSy za rok 2012 řadí s incidencí 13,38 na 100 tisíc na druhé místo v pořadí zemí EU s nejvyšší incidencí příušnic, a to hned za Belgií (s incidencí 24,19 na 100 tisíc).

Výsledky analýzy očkovacích schémat evropských států ukázaly, že stávajícímu MMR očkovacímu schématu v ČR se nejvíce blíží schémata platná pro SRN a Francii, ostatní státy Evropy mají termín podání druhé dávky vakcíny MMR různě posunut do věku dítěte v rozmezí od 3 (Velká Británie) až do 13 let (Estonsko). Jak v SRN, tak ve Francii je k vakcinaci používán Priorix a MMRVaxPro (výrobce Sanofi Pasteur MSD SNC, vakcína obsahuje stejně jako Priorix virus příušnic odvozený od kmene Jeryl Lynn). Očkovací MMR schéma Belgie (k vakcinaci používán Priorix a MMRVaxPro) vychází z aplikace 1. dávky vakcíny ve věku 12–13 měsíců, přeočkování ve věku 10–13 let a dvou „catch-up“ vakcín ve věku 5–7 let a 15–16 let.

S ohledem na výše uvedené, a zejména na základě výsledků sérologických přehledů provedených v roce 2013, které mimo jiné

prokázaly velmi nízkou prevalenci protilátek proti příušnicím u osob očkovaných před více než 5 lety a i přes vysokou proočkovanosť dětské populace pozitivitu protilátek proti příušnicím v průměru pouze u 53,3 % všech vyšetřených osob, považuje NIKO za nezbytné, aby byl termín aplikace druhé dávky vakcíny MMR posunut do věku od dokončeného 7. roku života do dokončeného 8. roku života dítěte. Z praktického hlediska spadá takto navrhovaný termín aplikace druhé dávky do věku, ve kterém jsou prováděny pravidelné preventivní prohlídky dětí. Zároveň s uvedenou změnou NIKO považuje za přínosné upravit díky návrhu novely vyhlášky o očkování i v případě aplikace první dávky vakcíny MMR tak, aby byl jednoznačně vymezen nejzazší termín očkování 1. dávkou, a to 18. měsíc věku dítěte. Vzhledem k tomu, že v současnosti nejsou dostupná zcela konzistentní data potřebná k vyhodnocení MMR očkovacích strategií v zemích EU, doporučuje NIKO nadále provádět průběžnou analýzu vývoje epidemiologické situace ve výskytu MMR v provázanosti s pravidelně se opakujícími sérologickými přehledy.

#### 3. Stav v řešení financování kompenzací vedlejších reakcí po očkování

V současné době pokračuje shromažďování odborných stanovisek zainteresovaných odborů Ministerstva zdravotnictví. Aktuálně budou stanoviska ještě doplněna o posouzení možnosti související úpravy novely zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění.

#### 4. Různé

##### Vakcinace nedonošených dětí

NIKO projednala žádost doc. MUDr. Jiřího Dorta, Ph.D., o prezentování nesouhlasu České neonatologické společnosti ČLS JEP se stanoviskem České společnosti alergologie a klinické imunologie ČLS JEP k očkování dětí s porodní hmotností pod 1500 g, které bylo publikováno v Lékařských listech 12/2014. Podle tohoto stanoviska se novorozenci s velmi nízkou porodní



## Přetěžují vakcíny imunitní systém? Do vaccines overload the immune system?

MUDr. Daniel Dražan

praktický lékař pro děti a dorost, Jindřichův Hradec

*Vakcinologie 2015;9(2):103*

Dalším z velmi oblíbených a rozšířených mýtů je tvrzení o „přetěžování“ imunitního systému vakcínami. Toto tvrzení, podobně jako jiné pseudoargumenty antivakcinačních aktivistů není opřeno o žádné důkazy.

„Přetěžování“ není nijak definováno a není ani popsán způsob, jakými jednotkami je měřeno. Možnosti měření zatížení imunitního systému se pak tradičně staly břemenem pro skutečné vědce, kteří musí najít cesty, jak toto nesmyslné tvrzení vyvrátit a svoji argumentaci opřít o skutečné vědecké údaje.

Zatížení imunitního systému vakcínami je možné vyjádřit jednak absolutně – vyčíslením imunologicky aktivních látek (proteinů a polysacharidů), které jsou ve formě vakcín aplikovány, a jednak relativně – porovnáním množství imunologicky aktivních látek používaných ve vakcínách v minulosti nebo přirozeně působících na člověka s množstvím imunologicky aktivních látek přítomných v dnešních vakcínách. Další možností posouzení zátěže imunitního systému je teoretický model – na kolik imunologicky aktivních látek je schopen imunitní systém reagovat.

Součet všech vakcín v dnešní době rutinně používaných v dětském věku v České republice obsahuje několik desítek imunologicky aktivních látek (antigenů). Jediná vakcína proti variole používaná téměř 200 let obsahovala kolem 200 antigenů. Tedy více než všechny dnešní vakcíny dohromady. Ještě před několika lety, kdy se u nás používaly celobuněčná pertusová vakcína a vakcína proti tuberkulóze, obsahovaly vakcíny dohromady několik tisíc antigenů, tedy o 2 řády více než vakcíny používané dnes.

Dítě je od svého narození exponováno i přirozeně tisícům mikroorganismů (bakterií

a virů) a jiných antigenů z prostředí a jeho imunitní systém je připraven na toto množství antigenních stimulů reagovat. Bakterie se do těla dostávají při konzumaci potravy. Mnoho bakterií přirozeně kolonizuje sliznice. Při prostém nachlazení je dítě exponováno 4–10 antigenům a při streptokokové faryngitidě 25–50 antigenům.

V porovnání s přirozenou antigenní stimulací je množství antigenů obsažené ve vakcínách zcela zanedbatelné. Ani simultánní aplikace mnoha vakcín nemá podle současných vědeckých poznatků žádný negativní efekt na imunitní systém. Neexistují žádné důkazy, které by ukazovaly na „přetížení“ imunitního systému vakcínami.

Podle zprávy Institutu medicíny (Institute of Medicine) z roku 1994 se „ve světle těchto běžných jevů zdá nepravděpodobné, že by množství antigenů obsažené v dětských vakcínách představovalo citelnou nadbytečnou zátěž imunitního systému, která by měla imunosupresivní efekt“.

Kapacitu imunitního systému je možné určit počtem B a T lymfocytů potřebných k dosažení dostatečné koncentrace protilátek v krvi. Pravděpodobně účinná koncentrace protilátek proti specifickému epitopu je přibližně 10 ng/ml. K vytvoření této koncentrace je potřeba zhruba  $10^3$  B-buněk/ml. Duplikační čas B lymfocytů je asi 0,75 dní a k dosažení této koncentrace buněk z jednoho B-buněčného klonu je potřeba asi 7 dní. Protože vakcínové specifické protilátkové odpovědi jsou poprvé detekovány asi 7 dní po vakcinaci, tyto reakce mohou být zpočátku generovány z jediného B-buněčného klonu/ml. Jedna vakcína obsahuje asi 10 imunologicky aktivních látek, z nichž každá obsahuje asi 10 epitopů (1 vakcína tedy obsahuje asi 100 epitopů). V 1 ml krve je obsaženo

přibližně  $10^7$  B-buněk. Imunitní systém je tedy schopen reagovat na počet vakcín, který odpovídá podílu cirkulujících B-buněk a průměrného počtu epitopů ve vakcíně. Teoreticky tedy může imunitní systém reagovat na  $10^5$  (100 000) vakcín aplikovaných současně. Tento teoretický model nepočítá s několika dalšími faktory, které mohou možnost reakce imunitního systému dále zvyšovat.

Současné vakcíny imunitní systém neoslábují. Studie neprokázaly zvýšenou incidenci invazivních bakteriálních infekcí po imunizaci vakcínami proti difterii, pertusi, tetanu, tuberkulóze, spalničkám, zarděnkám, příušnicím či poliovirům ve srovnání s neimunizovanými dětmi.

### Závěr

Vakcíny jsou učeny k cílené stimulaci imunitního systému, která vede k vysokému stupni ochrany proti některým specifickým infekčním onemocněním. Neexistují žádné vědecké důkazy o tom, že by vakcíny jakýmkoli způsobem poškozovaly imunitní systém či snižovaly jeho funkci nebo zvyšovaly vnímavost k jiným infekčním onemocněním.

### Literatura

1. Offit PA, DeStefano F. Vaccine safety. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Vaccines. Edinburgh: Elsevier/Saunders; p. 1550.
2. World Health Organization. Global Vaccine Safety. Six common misconceptions about immunization. Available from:
3. [http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/detection/immunization\\_misconceptions/en/index6.html](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/detection/immunization_misconceptions/en/index6.html)

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

## Doporučená imunizační schémata pro očkování proti varicelle

### Recommended immunization schedules for varicella vaccination

Vakcinologie 2015;9(2):104

	měsíce										roky											
	9	11	12	13	14	15	18	21	23	2	4.6	9	11	12	15	17	18	≥ 19				
Rakousko		VAR <sup>1</sup>												VAR <sup>2</sup>								
Belgie														VAR <sup>3</sup>								
Bulharsko																						
Chorvatsko																						
Kypr				VAR								VAR										
Česká republika						VAR <sup>4</sup>		VAR <sup>5</sup>														
Dánsko																						
Estonsko																						
Finsko																						
Francie																						
Německo		VAR				VAR					VAR											
Řecko			VAR								VAR <sup>6</sup>											
Maďarsko																						
Island																						
Irsko																						
Itálie													VAR <sup>7</sup>									
Lotyšsko			VAR																			
Lichtenštejsko													VAR <sup>8</sup>									
Litva																						
Lucembursko			VAR			VAR <sup>1</sup>																
Malta																						
Nizozemsko																						
Norsko																						
Polsko	VAR <sup>9</sup>																					
Portugalsko																						
Rumunsko																						
Slovensko																						
Slovinsko																						
Španělsko													VAR <sup>10</sup>									
Švédsko																						
Velká Británie			VAR <sup>11</sup>																			

Všeobecné doporučení

Doporučení pouze pro specifické skupiny

Catch-up (záchytná imunizace, pokud nebyla aplikována očkovač látka dříve)



#### Poznámky:

- Dvě dávky s minimálním intervalem 4 týdny.
- Dvě dávky, pokud nebylo očkování v anamnéze.
- Pro zdravé vnímavé blízké kontakty imunokompromitovaných pacientů a zdravotnických pracovníků. Pro adolescenty a dospělé (po sérologickém testování). Dvě dávky vakcíny s odstupem 4–8 týdnů.
- Pouze doporučeno. Nezahrnuto do národního očkovacího kalendáře.
- Podání mezi 21. a 25. měsícem života.

- Dvě dávky, pokud neexistuje průkaz imunity u těch, kteří jsou v úzkém kontaktu s lidmi v riziku závažného onemocnění nebo patří k specifickým povoláním (oficiální doporučení). Doporučeno po porodu pro ženy, které byly séro negativní během těhotenství.
- Dvě dávky, pokud nebylo očkování v anamnéze.
- Dvě dávky ve 4týdenním intervalu pro ty, kteří nemají onemocnění v anamnéze nebo sérologický průkaz imunity.
- Pouze pro specifické skupiny v riziku.

- Pokud není onemocnění nebo očkování v anamnéze. Detailní informace na: <http://msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/docs/VARICELATriptico.pdf>
- Pro zdravé vnímavé těsné kontakty imunokompromitovaných pacientů a zdravotnických pracovníků.

Zdroj: [www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu)

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

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

Vakcinologie 2015;9(2):104-105

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

**1. DOTAZY TYKAJÍCÍ SE NEDODRŽENÉHO SCHÉMATU Z DŮVODU CHYBNÉ KONTRAINDIKACE A OČKOVÁNÍ RIZIKOVÝCH A NEMOCNÝCH PACIENTŮ**

Očkovala jsem chlapce ve věku 6 let a 6 měsíců vakcínou Infanrix – odsun pro operaci ledvin 2014. Při vyšetření medikaci neudávali, ale doma si vzpomněli, že užívá Urovaxom a 1/2 tbl Biseptolu jako zajišťovací dlouhodobou léčbu.

Urovaxom ani Biseptol s vakcinací nijak neinterferují (ani vakcinace s terapií). Doporučení do budoucna a pro další pacienty: plánovaná nebo prodělaná operace ledvin není kontraindikací vakcinace a takto nemocné děti by měly být řádně a včas očkované.

**Máte zkušenosti s očkováním u Rettova syndromu? Mám ve své péči 22měsíční holčičku, která nemá naočkováán Priorix. U Rettova syndromu se rozvíjí epilepsie většinou po 4. roce života. Má pacientka zatím žádné křeče neměla, EEG bohužel ještě nebylo provedeno, ačkoli je v plánu.**

Toto dítě nemá kontraindikaci žádné vakcíny. Přechodnou kontraindikací pro vakcíny obsahující pertusové složky by

bylo progresivní neurologické onemocnění do objasnění a stabilizace stavu (v tomto případě je stav objasněný a stabilizovaný). Naopak neurologická onemocnění zvyšují rizika komplikací některých preventabilních onemocnění, zejména chřipky. Dítě by mělo být řádně očkované:

1. hexavakcína – měla by mít za sebou 4 dávky
2. konjugovaná pneumokoková vakcína – měla by mít za sebou kompletní schéma
3. MMR (Priorix) – co nejdříve 1. dávku, 2. dávka už nespěchá
4. VAR (Varilrix) – co nejdříve, pokud neprodělala varicellu
5. inaktivovaná chřipková vakcína – 2 dávky v intervalu 4 týdnů co nejdříve (důležité)
6. meningokokové vakcíny
7. klíšťová encefalitida v závislosti na pravděpodobnosti expozice
8. eventuálně hepatitida A.

**Mám dotaz ohledně doočkování Priorixu u chlapce s dg. tuberózní sklerózy. Věk 5 let 8 měsíců, dosud nebyl Priorixem očkován. Do 1 roku věku byly podány 3 dávky Infanrix hexa, poté očkování pozastaveno do stanovení diagnózy a kompenzace sekundárního epileptického syndromu, chybí i Infanrix v 5 letech. Jak mám dále postupovat? V současnosti PMR, na polyterapii epilepsie kompenzována.**

Takto nemocné dítě má vysoké riziko preventabilních infekčních onemocnění a mělo by být řádně očkováno (optimálně mělo být už dávno). Všechny níže uvedené vakcíny by měly být podány co nejdříve:

- MMR (Priorix) – 2 dávky, minimální interval mezi dávkami 4 týdny
- DTP (Infanrix) – v tomto případě bych volil raději vakcínu Infanrix Hexa (pokud byl mezi dávkami v kojeneckém věku jen 1měsíční interval, kvůli hepatitidě B)

- 1 dávka IIV (vakcína proti chřipce) – co nejdříve 2 dávky v intervalu 4 týdnů
- VAR (Varilrix) – pokud již neprodělal varicellu.

Pro další vakcíny také nemá kontraindikaci, tedy nabídl bych vakcinaci proti hepatitidě A, potřeba vakcíny proti klíšťové encefalitidě závisí na pravděpodobnosti expozice (při handicapu), meningokokové vakcíny bych už v tomto věku nenutil, ale kontraindikované nejsou.

**Řeším doočkování u 15měsíční holčičky. Donošená bez pozoruhodností, očkována ve 3. měsíci Rotarix I, ve 4. měsíci Rotarix II. a I. Infanrix Hexa, 3. den po očkování se objevil nystagmus... doporučeno neočkovat do roka věku z indikace neurologa. Psychomotorický vývoj dívky bez pozoruhodností, nystagmus odezněl v 8. měsíci věku. Imunologické odběry ukázaly výrazný titr VHB 440! po jedné dávce Infanrix Hexa, dále nedostatečný titr pertusse a tetanu. V očkovacím středisku FN Motol doporučeno zaočkovat plné schéma včetně VHB. Má se očkovat Inf-Hib ve schématu 2+1? Nebo jaký postup navrhujete? Zdá se, že v Motole nezohlednili titr VHB.**

Žádná vakcína nezpůsobuje nystagmus a očkovací schéma by touto diagnózou nemělo být ovlivněno. Doporučení dalšího postupu:

- vakcína Infanrix Hexa – co nejdříve, 2. dávka o měsíc později, poslední dávka o dalších 6 měsíců později
- pneumokoková konjugovaná vakcína – co nejdříve, 2. dávka o 8 týdnů později
- MMR (Priorix) – 1. dávka co nejdříve (s výhodou kombinace MMRV – Prioriox Tetra)

Dále doporučuji vakcinaci proti chřipce a další běžné vakcíny (varicella, meningokoky, klíšťová encefalitida, hepatitida A).

Patnáctiměsíční holčička je v evidenci alergologické poradny pro recidivující obstrukční bronchitidy, atopický ekzém, alergický terén. Zjištěna i alergie na vejce: při kontrolních odběrech klesající tendence protilátek – vaječný bílek 3,2 kl/l a vaječný žloutek 0,7 kU/l. V pečivu je toleruje bez problémů, po samotném vejci má exantém. Jak postupovat při očkování Priorixem?

MMR vakcína není u dětí s alergií na vaječné bílkoviny kontraindikována. Doporučuji standardní očkovací schéma. Stejně tak je možné aplikovat všechny ostatní vakcíny včetně vakcíny proti chřipce (kontraindikací by byla pouze těžká alergická reakce po vajíčkách).

Mám v péči chlapce narozeného dne 26. 5. 2014. Je zatím očkováný 2 dávkami Infanrix Hexa – 1. 1. a 5. 11. 2014. Od prosince má opakovaně obstrukční bronchitidy, které si vyžádaly dvakrát hospitalizaci na dětském oddělení, nyní je opět nemocen. Třetí dávku budu moci podat nejdříve za 14 dní. Bude interval mezi 2. a 3. dávkou ještě dostatečný k navození imunitní paměti? A kdy pak aplikovat 4. dávku? Současně dostal 1. dávku Prevenar 13, a to 19. 11. V tomto případě by asi bylo lepší nyní pokračovat ve schématu 2+1 jako u starších jenců?

Třetí dávku vakcíny by dítě mělo dostat co nejdříve. Bronchiolitida není důvodem k čekání dalších 14 dní. Ve chvíli, kdy je

dítě doma, je afebrilní a jeho onemocnění se zlepšuje, je možné ho očkovat. Čtvrtou dávku by mělo dostat nejdříve 6 měsíců po 3. dávce.

Pokud nebylo dítě očkováno PCV, mělo by být očkováno co nejdříve. Totéž platí o očkování proti chřipce (má vysoké riziko komplikací chřipky). Dítě může být očkováno i proti meningokokům (MenB).

Mám dotaz týkající se očkování Prevenarem u 9leté slečny s cystickou fibrózou. Ve 2. roce života dostala 2 dávky Prevenaru. Dnes, v průběhu preventivní prohlídky, mě napadlo, zda by neměla dostávat pneumokokovou vakcínu zhruba až 5 let, stejně jako podstupuje každoročně očkování proti chřipce. Z Centra cystických fibróz však takové doporučení nepřišlo.

Slečna by měla dostat 1 dávku PPSV 23 (Pneumo 23), dále bez přeočkování.

## 2. DOTAZY TÝKAJÍCÍ SE SELHÁNÍ VAKCINACE

Dvouleté dítě, řádně očkováno 4 dávkami Infanrix hexa, prodělalo pertussi. V rámci dalšího vyšetření zjištěno, že nemá ani protilátky proti tetanu. Bez imunodefektu, nemocné nebývá. Mám aplikovat Tetavax ?

Dávka tetanického toxoidu není indikována. Přeočkoval bych Infanrixem ve 4 letech.

V rámci výskytu hepatitidy A na Chebsku jsme dnes prováděli screening (JT, antiHAV IgG a celkové). U 8,5letého chlapce, který byl v roce 2010 a 2011 naočkován 2 dávkami Havrixu, jsme k překvapení zjistili, že má negativní celkové anti-HAV. To tedy znamená, že u něj nedošlo po očkování k tvorbě ochranných protilátek? Máme toto dítě přeočkovat znovu další dávkou Havrixu, nebo to u něj nemá cenu, protože nebude odpovídat?

Na tuto otázku není úplně jednoduchá odpověď. 1. literárně se kontrola odpovědi očkováných nedoporučuje. Z tohoto důvodu neexistují žádná doporučení k postupu očkování u séronegativních jedinců, kteří byli v minulosti očkováni. 2. mohlo se jednat o primární selhání vakcinace (očkováný nevytvořil protilátky), nebo o sekundární selhání vakcinace (očkováný vytvořil protilátky, ale časem mu hladiny poklesly na hodnoty nedetekovatelné provedenou metodou. V případě primárního selhání může být vnímavý, v případě sekundárního selhání lze předpokládat imunitu (hodnoty protilátek pod hranicí detekovatelnosti provedenou metodou, booster reakce po expozici, mechanismy buněčné imunity). Zda vytvoří protilátky po další dávce vakcíny nelze jednoznačně předvídat. Předpokládal bych, že pokud je naberete zhruba měsíc po očkování, tak je vytvoří. Na druhou stranu, pokud se nejedná o z nějakého důvodu rizikového pacienta, tak bych se s tím netrápil a dál to neřešil.