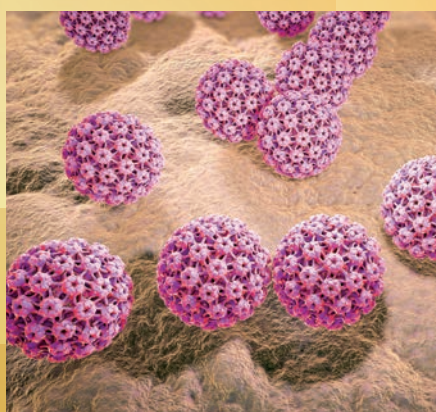


VAKCINOLOGIE 1/2022

ČTVRTLETNÍK PRO PRAKTICKÉ LÉKAŘE, PEDIATRY, INFEKTOLOGY, VIROLOGY A MIKROBIOLOGY



Z OBSAHU

PŮVODNÍ PRÁCE (ORIGINAL PAPERS)

Séroprevalence klíšťové encefalitidy v dospělé populaci České republiky
Seroprevalence of tick-borne encephalitis in the adult population of the Czech Republic

Postoje vojáků Armády České republiky k očkování proti covidu-19
Attitudes of Army of the Czech Republic soldiers towards vaccination against covid-19

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK (REVIEW)

Dopady profylaktické vakcinace proti HPV infekci na výskyt patologií děložního hrdla
Effect of prophylactic vaccination against HPV infection on the incidence of cervical precancers and cancers

KAZUISTIKA (CASE REPORT)

Kazuistika – invazivní pneumokokové onemocnění u splenektomovaného pacienta
Case study – invasive pneumococcal infection in a post-splenectomy patient



Vaccinology

Ročník (Volume) 16, 2022, číslo (Number) 1

Šéfredaktor (Editor-in-Chief)

prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.
LF UK Hradec Králové

Redakční rada (Editorial Board)

prof. RNDr. Vanda Boščíková, Ph.D.
FVZ UO Hradec Králové

MUDr. Hana Cabrnchová, MBA
OSPDL, Praha

MUDr. Daniel Dražan
DD ordinace, Jindřichův Hradec

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

doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.
Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí
2. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

prof. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.
Ústav epidemiologie LF UK, Plzeň

doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D.
FVZ UO Hradec Králové

Mezinárodní redakční rada (International Editorial Board)

prof. Zsófia Mészner, M.D.
Národní ústav dětského zdraví, Budapešť, Maďarsko

prof. Vytautas Usonis, M.D.
Universita Vilnius, Vilnius, Litva

Odpovědný redaktor (Editor)

Mgr. Lukáš Malý
e-mail: ortopedie@eezy.cz

Vydavatel (Publisher)

EEZY Publishing, s.r.o.
www.eezy.cz

Grafika a technické zpracování (DTP)

Jan Borovka

Korektury (Copy Editor)

Mgr. Lukáš Malý

Obchodní oddělení (Advertising)

e-mail: obchod@eezy.cz

DISTRIBUCE (Distributed by)

SEND Předplatné, spol. s r.o., Ve Žlíbku 1800/77,
hala A3, 193 00 Praha 9
tel. 225 985 225, Mobil: 777 330 370
e-mail: mf@send.cz, www.send.cz

Smluvní vztah mezi vydavatelem a předplatitelem se
řídí všeobecnými obchodními podmínkami pro
předplatitele. Předplatné se automaticky prodlužuje.

Tisk (Printed by)

GRAFOTECHNA PLUS, s. r. o.

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

Číslo bylo předáno do tisku 8. 7. 2022.

Časopis je indexován v Embase a Scopus.

Časopis je excerpován v Bibliographia Medica
Čechoslovaca.

Časopis je zařazen Radou pro výzkum, vývoj a inovace
vlády ČR na Seznam recenzovaných neimpaktovaných
periodik vydávaných v České republice.

Vydavatel nese odpovědnost za údaje a názory
autorů jednotlivých článků.

Vydavatel a redakční rada nenesou odpovědnost
za obsah inzerátů ani jiných materiálů komerční povahy.

Současně si redakce vyhrazuje právo na drobné
stylistické úpravy článků. Reprodukce obsahu je
povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

© EEZY Publishing, s.r.o., 2022

Evidenční číslo MK ČR: E 17165

ISSN 1802-3150

Vážení čtenáři, kolegové a kolegyně,

covidová vlna nedávno prakticky odezněla a zdálo by se, že nás čekají relativně klidné prázdniny. Je však řada skutečností, které tento optimismus přinejmenším kalí.

Konflikt na Ukrajině na sebe strhuje veškerou pozornost, možná až příliš velkou u našich politiků, neboť se nezdá, že by se stejnou vervou řešili domácí závažné ekonomické problémy. Válka je nepochybně obrovskou katastrofou, která má dopady i do medicíny. Pomineme-li klasická válečná traumata, důležitou roli hrají i nechirurgické ztráty a prudce se zhoršující epidemiologická situace, rezultující v epidemie cholery či bacilární dysenterie.

U nás očekáváme spíše další vývoj covidu-19. Již dnes vidíme mírný nárůst pozitivních záchytů při minimálním testování. Různé varianty omikronu jsou strašákem v různých zemích světa, ať je to BA.2, BA.2.12, BA.2.12.1, BA.4, nebo BA.5. A postupně se vynořují nové vlny onemocnění prakticky na všech kontinentech. Očkovací strategie je nejasná, neboť teoreticky se nabízející čtvrté dávky vakcín nemusí mít takový benefit, jaký bychom si všichni přáli. Zatím je zřejmé, že je dostatek vakcín Pfizer a Moderna, které jsou však na bázi původního kmenu Wuhan, jenž se poměrně výrazně liší od aktuálně cirkulujících variant viru, a míra protektivity je tak poměrně nízká. Nová dvojkombinovaná vakcína bude registrována zřejmě až na přelomu září a října a stát by se měl rozhodnout, jestli ji vůbec nakoupí.

Další pozoruhodnou událostí je záchyt a epidemické šíření opičích neštovic. K dnešnímu dni (13. 6.) je 1 480 případů s naprosto dominujícím přenosem v homo- a bisexuální komunitě. Věřme, že nedojde k masivnímu šíření v běžné populaci, protože i když průběh onemocnění není smrtící a obecně poměrně mírný, zavlečení do populace jistě není nezbytné.

Z příjemnějších zpráv bych doplnil informaci o konaném XIII. slovenském vakcinologickém kongresu, kde jsme se opět, po určité době, mohli střetnout takřkajíc „naživo“ a zavzpomínat na staré dobré časy.

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





EDITORIAL.....3

PŮVODNÍ PRÁCE (ORIGINAL PAPERS)

Séroprevalence klíšťové encefalitidy v dospělé populaci České republiky
Sero-prevalence of tick-borne encephalitis in the adult population of the Czech Republic
Irena Hanovcová, Martina Malíková, Jan Smetana, Lucie Siráková, Petra Polcarová, Roman Chlábek..... 6

Postoje vojáků Armády České republiky k očkování proti covidu-19
Attitudes of Army of the Czech Republic soldiers towards vaccination against covid-19
Klára Lesňáková, Martina Malíková, Roman Chlábek, Petra Polcarová, Jan Smetana.....16

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEWS)

Dopady profylaktické vakcinace proti HPV infekci na výskyt patologií děložního hrdla
Effect of prophylactic vaccination against HPV infection on the incidence of cervical precancers and cancers
Borek Sehnal, Jiří Sláma.....22

Očkování těhotných a kojících žen proti covidu-19 a dalším nakažám
Vaccination of pregnant and breastfeeding women against covid-19 and other diseases
Roman Chlábek30

Vývoj v oblasti očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním v České republice
Development in the field of vaccination against invasive meningococcal diseases in the Czech Republic
Jan Smetana.....39

KAZUISTIKA (CASE REPORT)

Kazuistika – invazivní pneumokokové onemocnění u splenektomovaného pacienta
Case study – invasive pneumococcal infection in a post-splenectomy patient
Barbora Hrstková, Lenka Petroušová46

NOVINKY VE VAKCINOLOGII (NEWS IN VACCINOLOGY)

Vývoj kandidátních vakcín SpFN a RFN proti SARS-CoV-2 na půdě amerického Walter Reed Institutu ve světle světové pandemie SARS-CoV-2
Spike ferritin nanoparticle (SpFN) WRAR's COVID-19 vaccine and SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain ferritin nanoparticle RFN vaccine from American Walter Reed Institute, during pandemic of SARS-CoV-2
Vanda Boštíková52

DOPORUČENÍ (GUIDELINE)

Doporučení k očkování osob (dětí, adolescentů, dospělých), které budou pobývat na území České republiky v důsledku současné krize na Ukrajině
Česká vakcinologická společnost ČLS JEP, Odborná společnost praktických dětských lékařů ČLS JEP, Sdružení praktických lékařů pro děti a dorost ČR a Společnost pro epidemiologii.....59

PORADNA

Otázky a odpovědi z poradny České vakcinologické společnosti ČLS JEP
Roman Chlábek64

Séroprevalence klíšťové encefalitidy v dospělé populaci České republiky

Seroprevalence of tick-borne encephalitis in the adult population of the Czech Republic

Irena Hanovcová,¹ Martina Malíková,¹ Jan Smetana,¹ Lucie Siráková,¹ Petra Polcarová,²
Roman Chlábek¹

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

²Sekce vojenského zdravotnictví Ministerstva obrany, Hradec Králové

Souhrn

Úvod: Česká republika patří dlouhodobě k zemím s nejvyšší incidencí virové klíšťové encefalitidy (TBE) v Evropě. V období 2000–2010 patřila k nejvíce postiženým zemím v Evropě s 25 % ze všech nahlášených případů TBE do Evropského centra pro kontrolu a prevenci nemocí, následována Lotyšskem s 15 % a Litvou a Německem s 11 %. Od roku 2015 je v ČR zaznamenáván další kontinuální nárůst incidence onemocnění TBE.

Metoda a materiál: V předložené séroprevalenční studii jsme sledovali přítomnost IgG protilátek proti viru klíšťové encefalitidy (TBEV) metodou ELISA v séru téměř 3 000 osob ze tří oblastí ČR s různou incidencí onemocnění a různou proočkovaností proti TBE. Součástí studie bylo i dotazníkové šetření, které se zaměřilo na získání údajů o frekvenci jejich pobytu v přírodě, expozici kousnutí klíštětem, prodělání klíšťové encefalitidy a očkování.

Výsledky: Dle údajů z dotazníků byla průměrná proočkovanost ve sledované skupině v roce 2015 27,67 %, nejvyšší v regionu s dlouhodobě nejvyšší incidencí TBE v Českých Budějovicích – 51,83 %, v regionu Brno 34,02 % a v regionu Hradec Králové 19,96 %. Průměrná zjištěná séropozitivita v celém souboru byla 27,74 %, nejvyšší ve věkové skupině 18–29letých (35,29 %) a klesala s přibývajícím věkem až do věkové kategorie 50–59 let (22,69 %). Ve starších věkových skupinách pak zůstávala na stejné úrovni. Anti-TBEV protilátky byly nalezeny u 88,18 % očkovaných osob a u 4,42 % neočkovaných jedinců. Hladiny protilátek se u očkovaných a neočkovaných osob statisticky významně lišily a jejich koncentrace se snižovala u obou skupin s věkem. Nejvyšší prevalence byla zaregistrována v centru České Budějovice, a to jak mezi očkovanými osobami (95,29 %), tak i mezi neočkovanými (15,70 %). V obou dalších centrech byla séropozitivita ve skupině očkovaných i neočkovaných osob statisticky významně nižší – 89,02 % očkovaných a 3,83 % neočkovaných osob v regionu Brno a 83,21 % očkovaných a 2,93 % neočkovaných v regionu Hradec Králové. Mezi muži a ženami nebyly zaznamenány statisticky významné rozdíly. Ve skupině osob udávajících aplikaci poslední dávky vakcíny proti TBE před 15–20 lety byly nalezeny protilátky ještě u 73,68 % osob s průměrnou koncentrací 1 184 VIEU/ml.

Závěr: Proočkovanost proti TBE v ČR je na velmi nízké úrovni, v průměru dosahuje přibližně 30 % a značně se liší v jednotlivých regionech. Více jak 50% proočkovanost byla zjištěna jen v regionu s dlouhodobě nejvyšší incidencí TBE. Je známo, že klíšťata infikovaná virem TBE se v posledních letech objevují i v oblastech, kde se dříve nevyskytovala. Zvyšující se incidence onemocnění TBE v ČR jasně ukazuje, že protekce obyvatelstva je nedostatečná. V naší studii jsme zjistili, že u očkovaných osob přetrvávají sérové anti-TBEV protilátky u více jak 85 % očkovaných osob i po 15 letech po prodělaném očkování. Stálo by za úvahu, zda prodloužení intervalů podání booster dávek, nyní aplikovaných po pěti letech po ukončeném základním očkování, by nepřispělo k větší ochotě lidí nechat se proti TBE očkovat.

Klíčová slova: virová klíšťová encefalitida, séroprevalence, dospělí, Česká republika

Summary

Introduction: The Czech Republic has long been one of the countries with the highest incidence of tick-borne encephalitis (TBE) in Europe. In the period 2000–2010, it was one of the most affected countries in Europe, with 25% of all TBE cases reported to the European Centre of Disease Control and Prevention, followed by Latvia with 15% and Lithuania and Germany with 11%. Since 2015, there has been seen a further continuous increase in the incidence of TBE in the Czech Republic.

Method and Material: In the present study of seroprevalence, we monitored the presence of IgG antibodies against tick-borne encephalitis virus (TBEV) by ELISA in the serum of almost 3,000 individuals from three regions of the Czech Republic with different incidence of the disease and different rates of vaccination against TBE. The study also included a questionnaire survey,

which focused on obtaining data on the frequency of their stay in nature, exposure to tick bites, tick-borne encephalitis and vaccination.

Results: According to the data from the questionnaires, the average vaccination rate in the study group was 27.67% in 2015, the highest in the region with the highest long-term incidence of TBE in České Budějovice – 51.83%, in the Brno region – 34.02% and in the Hradec Králové region – 19.96%. The average seropositivity rate in the entire cohort was 27.74%, the highest in the 18–29-year age group (35.29%) and decreased with increasing age up to the age group 50–59 years (22.69%), and remained at the same level in older age groups. Anti-TBEV antibodies were found in 88.18% of the vaccinated individuals and 4.42% of the unvaccinated individuals. Antibody levels were statistically significantly different between vaccinated and unvaccinated subjects and decreased with age in both groups. The highest seroprevalence was registered in the centre of České Budějovice, both among vaccinated persons (95.29%) and among unvaccinated persons (15.70%). In both other sampling centres, seropositivity was statistically significantly lower in both vaccinated and unvaccinated groups – 89.02% of vaccinated and 3.83% of unvaccinated persons in the Brno region and 83.21% of vaccinated and 2.93% of unvaccinated persons in the Hradec Králové region. There were no statistically significant differences between men and women. In the group of people who reported the administration of the last dose of the TBE vaccine 15 to 20 years ago, antibodies were still found in 73.68% of the people with an average concentration of 1 184 VIEU/ml.

Conclusion: TBE vaccination coverage in the Czech Republic is very low, averaging less than 30%, and varies considerably between regions. More than 50% of the vaccination coverage was found only in the region with the highest long-term incidence of TBE. In recent years, infected ticks with the TBE virus have been known to appear even in areas where they were previously absent. The increasing incidence of TBE in the country clearly shows that population protection is insufficient. In our study, we showed that serum anti-TBE antibodies persist in more than 85% of vaccinated people even 15 years after vaccination. It would be worth considering whether extending the intervals of booster doses administered 5 years after completion of core vaccination would contribute to a greater willingness of people to be vaccinated against TBE.

Keywords: tick-borne viral encephalitis, seroprevalence, adults, Czech Republic

Vakcinologie 2022;16(1):6–15

Úvod

Klíšťová encefalitida (TBE) je onemocnění způsobené virem klíšťové encefalitis (TBEV – tick borne encephalitis virus) a je rozšířeno v lesnatých oblastech Evropy a severovýchodní Asie. Toto onemocnění je obvykle způsobeno infekcí jedním ze tří subtypů TBEV, a to evropským, sibiřským nebo dálněovýchodním subtypem (1). V rámci Evropy je cirkulace TBEV omezena na přírodní ohniska, kde je hlavním přenašečem klíště *Ixodes ricinus*, a významnými rezervoáry ve skupině obratlovců jsou drobní hlodavci rodů *Apodemus* a *Myodes*. Ke vzniku ohniska jsou nutné vhodné terénní a klimatické podmínky pro udržení dostatečné populace hostitelských rezervoárů a přenašečů a také přítomnost velkých zvířat, která poskytují krevní potravu pro infikovaná klíšťata. V ohnisku pak hrozí u osob vystavených kousnutí klíštětem vyšší riziko infekce TBEV. Ihned po přisátí klíštěte začíná vylučování virových částic z klíštěte do hostitele a trvá až do jeho odstranění. K nákaze člověka může dojít také po požití potravin kontaminovaných TBEV, jako jsou například mléčné vý-

robky získané od krav, ovcí nebo koz infikovaných TBEV (2).

TBE se často omezuje na horečnaté onemocnění, ale může vést k velmi agresivním následným neurologickým projevům (1). Většina infekcí způsobených cirkulujícím evropským subtypem viru probíhá asymptomaticky (až 75 %). V případě přítomnosti symptomů je u dospělých osob typický bifázický průběh, kdy se během přibližně týdenní viremické fáze objevují příznaky podobné chřipce (horečka, únava, myalgie a bolesti hlavy). U většiny infikovaných osob dochází po této fázi k uzdravení, ale přibližně u 5–15 % nemocných se rozvine široké spektrum neurologických příznaků, a to od mírné meningitidy až po těžkou meningoencefalomyelitidu (3, 4). Léčba TBE je převážně symptomatická a podpurná, ale existují léčebné přípravky, které mohou pozitivně ovlivnit závažnost onemocnění v akutním i rekonvalescentním období (např. imunoterapie, použití specifických antivirotik) (1). Preventivním opatřením pro snížení počtu případů TBE je očkování. V rámci Evropy jsou k dispozici dvě inaktivované virové vakcíny FSME-Immun (Pfizer) a Encepur (Bavarian Nordic) (4).

Onemocnění TBE je od roku 2012 povinné hlásit Evropskému centru pro prevenci a kontrolu nemocí. V roce 2018 pak Evropská komise vydala rozhodnutí, které přesně definuje případy onemocnění TBE, které podléhají hlášení (5). V České republice probíhá surveillance TBE dlouhodobě již od roku 1945, od roku 1971 jsou hlášeny jen laboratorně potvrzené případy (6). V roce 2008 byl systém epidemiologické bdělosti TBE zakotven ve vyhlášce č. 473/2008 Sb., ve které jsou uvedeny metody diagnostiky, hlášení a protiepidemická opatření (7).

ČR patří dlouhodobě k zemím s nejvyšší incidencí TBE v Evropě (8, 9). Od roku 2015 je v ČR zaznamenáván kontinuální nárůst incidence onemocnění TBE napříč populací z 3,37/100 000 obyvatel na 7,98/100 000 v roce 2020 (za rok 2015 bylo nahlášeno 335 případů TBE, v roce 2020 již 854 případů). Ročně dochází v ČR i k několika úmrtím z důvodu tohoto onemocnění. Mortalita se v posledních 10 letech pohybuje pod 1 % (6). Nejúčinnější prevencí TBE je očkování, které v ČR patří mezi nepovinná očkování (10) a není tudíž hrazeno pojišťovnou. S účinností od 1. ledna 2022 vstupuje

v platnost novela zákona č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění, která zavádí úhradu očkování proti TBE u osob ve věku nad 50 let (11). Celostátní surveillance proočkovanos-ti proti TBE neprobíhá, z lokálních stu-díí vyplývá, že je na velmi nízké úrovni.

Materiál a metody

Pro stanovení hladin IgG protilátek proti TBEV byla použita duplicitní séra ze studie týkající se prevalence he-patitidy C v ČR (12) získaná od 3 000 dospělých dobrovolníků ve věku od 18 do 90 let ze tří oblastí ČR během roku 2015: 2 000 sér z výzkumného centra Hradec Králové, 500 sér z vý-zkumného centra České Budějovice a 500 sér z výzkumného centra Brno. Vyšetřeno bylo 2 989 sér, jejichž dár-ci výslovně souhlasili s jejich dalším vy-užitím pro výzkumné účely, což stvrdili podpisem v informovaném souhlasu zmíněné studie. Séra byla uchovávána od odběru do zpracování v následujícím roce při -20 °C. Hladiny protilátek proti TBEV byly stanoveny metodou ELISA pomocí komerčních souprav Immunozyt FSME IgG firmy Progen, Německo, a Ridascreen FSME/TBE IgG firmy R-Biopharm AG, Německo. Vzhledem k širokému rozmezí hranič-ních hodnot u Immunozytu – 63–126 VIEU/ml – bylo velké množství našich výsledků hraničních a dále byly u celé řady neočkovaných jedinců zjištěny velmi nízké hladiny protilátek těs-ně nad hranicí positivity. Proto jsme tyto výsledky konfirmovali testem Ridascreen, který pro hraniční výse-dek udává rozmezí 100–126 IU/ml. Dle sdělení výrobců oba testy jako antigen používají kmen Neudörfl, hranice positivity je u obou testů sta-novena shodně 126 U/ml a oba testy jsou kalibrovány doporučeným mezi-národním standardním sérem. Shoda mezi negativními a pozitivními vzorky byla ověřena paralelním testováním oběma komerčními sety. V předložené práci jsou uváděny výsledky po kon-firmaci.

Od účastníků studie byly formou dotazníkového šetření získány kromě základních demografických dat i úda-je o frekvenci jejich pobytu v přírodě, expozici kousnutí klíštětem, prodělání

klíšťové encefalitidy a očkování proti TBEV.

Ke statistické analýze výsledků byl použit program NCSS 9. Kromě deskriptivní statistiky byl použit dvouvýběrový t-test (případně ne-parametrické testy Mann-Whitney nebo Kolmogorov-Smirnov – vhodný test byl zvolen na základě distribuce hodnot v porovnávaných souborech), neparametrická Kruskal-Wallisova jednofaktorová analýza rozptylu s následným mnohonásobným porovná-ním Dunnovým testem s Bonferroni

modifikací na hladinu významnosti, neparametrický Spearmanův koefici-ent pořadové korelace, χ^2 test nezá-vislosti v kontingenčních tabulkách a Fisherův přesný test. Ze statistic-kého hodnocení byla vyloučena data osob s očkováním proti žluté zimnici, které může ovlivnit výsledek stano-vení protilátek proti TBEV, v případě hodnocení přetrvávání protilátek po očkování i data osob, které prodělaly onemocnění. Séra nesplňující poža-davky na jejich kvalitu (hemolytická a chylózní) nebyla testována. Celkem

Tab. 1 Demografická charakteristika souboru

Věková kategorie roky	Celý soubor		Muži		Ženy	
	n	%	n	%	n	%
18–29	548	18,54	270	18,74	278	18,35
30–39	556	18,81	271	18,81	285	18,81
40–49	525	17,76	242	16,79	283	18,68
50–59	457	15,46	222	15,41	235	15,51
60–69	556	18,81	249	17,28	307	20,26
70 a více	314	10,62	187	12,98	127	8,38
Celkem	2956	100	1441	100	1515	100
Věk/věko- vé rozmezí	46/18–90 let		46/18–90 let		46/18–84 let	

Tab. 2 Podíl osob očkových proti TBE v jednotlivých centrech

Centra		n	%	Věk	Věkové rozmezí
Celý soubor	neočkovaní	2104	71,18	47	18–90
	očkovaní	815	27,57	43	18–85
	neví	37	1,25		
	celkem	2956	100	46	18–90
Brno	neočkovaní	313	64,54	49	18–85
	očkovaní	165	34,02	41	18–85
	neví	7	1,44		
	celkem	485	100	46	18–85
České Budějovice	neočkovaní	223	45,33	45	18–79
	očkovaní	255	51,83	44	18–81
	neví	14	2,85		
	celkem	492	100	45	18–81
Hradec Králové	neočkovaní	1568	79,23	47	18–90
	očkovaní	395	19,96	44	18–84
	neví	16	0,81		
	celkem	1979	100	46	18–90

Tab. 3 Prevalence IgG protilátek proti TBEV podle věku a pohlaví

IgG proti TBEV		Pozitivní		Negativní		Celkem	
		n	%	n	%	n	%
Celý soubor	muži	403	28,40	1016	71,60	1419	100
	ženy	406	27,12	1091	72,88	1497	100
	celkem	809	27,74	2107	72,26	2916	100
18–29 let	muži	96	35,69	173	64,31	269	100
	ženy	96	34,91	179	65,09	275	100
	celkem	192	35,29	352	64,71	544	100
30–39 let	muži	92	34,46	175	65,54	267	100
	ženy	76	26,67	209	73,33	285	100
	celkem	168	30,43	384	69,57	552	100
40–49 let	muži	65	27,43	172	72,57	237	100
	ženy	73	25,89	209	74,11	282	100
	celkem	138	26,59	381	73,41	519	100
50–59 let	muži	44	19,91	177	80,09	221	100
	ženy	59	25,32	174	74,68	233	100
	celkem	103	22,69	351	77,31	454	100
60–69 let	muži	59	24,08	186	75,92	245	100
	ženy	74	24,83	224	75,17	298	100
	celkem	133	24,49	410	75,51	543	100
70 a více let	muži	47	26,11	133	73,89	180	100
	ženy	28	27,12	96	72,88	124	100
	celkem	75	24,67	229	75,33	304	100

byly statisticky vyhodnoceny výsledky získané od 2 916 osob. Zjištěné rozdíly byly považovány za statisticky významné při $p < 0,05$.

Výsledky

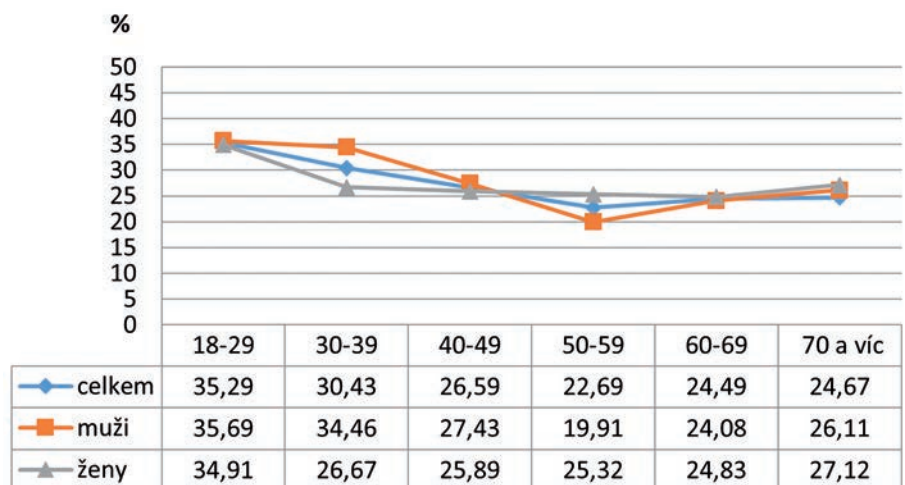
Demografická charakteristika souboru

Demografické údaje sledovaného souboru jsou shrnuty v tabulce 1. Z celkového počtu 2 956 osob vyšetřených na přítomnost protilátek proti TBE tvořili muži 48,75 % (1 441 osob ve věku 18–90 let) a ženy 51,25 % (1 515 osob ve věku 18–84 let). Průměrný věk 46 let byl shodný u obou pohlaví. Kromě kategorie ≥ 70 let bylo zastoupení subjektů v jednotlivých věkových skupinách i zastoupení obou pohlaví vyrovnané.

Podíl osob očkováných proti TBE v jednotlivých výzkumných centrech

je uveden v tabulce 2. V dotazníku uvedlo 815 osob, že bylo očkováno proti TBE alespoň jednou dávkou, tj. 27,57 %. Pouze 37 respondentů (1,25 %) nevědělo, zda bylo či nebylo proti TBE očkováno. Nejvyšší proočkovanost byla v centru České Budějovice – 51,83 %, v brněnském centru 34,02 % a nejnižší v Hradci Králové – 19,96 %.

Rozdíl mezi průměrným věkem očkováných a neočkováných jedinců v celém souboru a také v brněnském centru byl



Graf 1 Prevalence IgG protilátek proti TBEV u mužů a žen

Tab. 4 Prevalence IgG protilátek proti TBEV u očkových a neočkových osob

IgG proti TBEV		%	Pozitivní		Negativní		Celkem	
			n	%	n	%	n	%
Celý soubor	neočkováni	72,15	93	4,42	2011	95,58	2104	100
	očkováni	27,85	716	88,18	96	11,82	812	100
18–29 let	neočkováni	66,73	26	7,16	337	92,84	363	100
	očkováni	33,27	166	91,71	15	8,29	181	100
30–39 let	neočkováni	70,47	20	5,14	369	94,86	389	100
	očkováni	29,53	148	90,80	15	9,20	163	100
40–49 let	neočkováni	72,06	9	2,41	365	97,59	374	100
	očkováni	27,94	129	88,97	16	11,03	145	100
50–59 let	neočkováni	78,85	16	4,47	342	95,53	358	100
	očkováni	21,15	87	90,63	9	9,38	96	100
60–69 let	neočkováni	73,48	11	2,76	388	97,24	399	100
	očkováni	26,52	122	84,72	22	15,28	144	100
70 a více let	neočkováni	72,70	11	4,98	210	95,02	221	100
	očkováni	27,30	64	77,11	19	22,89	83	100

Tab. 5 Prevalence protilátek proti TBEV u očkových mužů a žen

Očkováni		%	Pozitivní		Negativní		Celkem		χ^2 test
			n	%	n	%	n	%	p
Celý soubor	muži	50,00	350	86,21	56	13,79	406	100	0,082
	ženy	50,00	366	90,15	40	9,85	406	100	
18–29 let	muži	49,17	80	89,89	9	10,11	89	100	0,381
	ženy	50,83	86	93,48	6	6,52	92	100	
30–39 let	muži	56,44	81	88,04	11	11,96	92	100	0,185
	ženy	43,56	67	94,37	4	5,63	71	100	
40–49 let	muži	47,59	61	88,41	8	11,59	69	100	1,000
	ženy	52,41	68	89,47	8	10,53	76	100	
50–59 let	muži	41,67	35	87,50	5	12,50	40	100	0,483
	ženy	58,33	52	92,86	4	7,14	56	100	
60–69 let	muži	44,44	54	84,38	10	15,63	64	100	0,918
	ženy	55,56	68	85,00	12	15,00	80	100	
70 a více let	muži	62,65	39	75,00	13	25,00	52	100	0,554
	ženy	37,35	25	80,65	6	19,35	31	100	

statisticky významný ($p < 0,05$), v obou dalších centrech se tyto dvě skupiny ve věkovém složení nelišily.

Sérologické vyšetření

Metodou ELISA byly stanoveny protilátky proti TBEV u 2 916 osob ze tří oblastí ČR – Hradec Králové, České Bu-

dějovice a Brno, a to u 1 419 (48,66 %) mužů a 1 497 (51,34 %) žen (tab. 3). Pozitivní nález anti-TBEV protilátek třídy IgG byl zjištěn u 809 osob (27,74 %), a to u 403 mužů (28,4 %) a 406 žen (27,12 %). Nejvyšší séroprevalence byla nalezena u obou pohlaví ve věkové skupině 18–29letých a klesala s přibývajícím věkem až do věkové

kategorie 50–59 let, ve vyšším věku pak zůstávala na stejné úrovni (graf 1). Rozdíly mezi věkovými skupinami byly statisticky významné, $p < 0,001$ pro celý soubor, $p < 0,001$ u mužů a $p < 0,05$ u žen. Mezi pohlavími v celé skupině i jednotlivých věkových kategoriích nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl.

Tab. 6 Prevalence protilátek proti TBEV u neočkovaných mužů a žen

Neočkovaní		%	Pozitivní		Negativní		Celkem		χ ² test
			n	%	n	%	n	%	p
Celý soubor	muži	48,15	53	5,23	960	94,77	1013	100	0,081
	ženy	51,85	40	3,67	1051	96,33	1091	100	
18–29 let	muži	49,59	16	8,89	164	91,11	180	100	0,206
	ženy	50,41	10	5,46	173	94,54	183	100	
30–39 let	muži	44,99	11	6,29	164	93,71	175	100	0,355
	ženy	55,01	9	4,21	205	95,79	214	100	
40–49 let	muži	44,92	4	2,38	164	97,62	168	100	1,000
	ženy	55,08	5	2,43	201	97,57	206	100	
50–59 let	muži	50,56	9	4,97	172	95,03	181	100	0,641
	ženy	49,44	7	3,95	170	96,05	177	100	
60–69 let	muži	45,36	5	2,76	176	97,24	181	100	1,000
	ženy	54,64	6	2,75	212	97,25	218	100	
70 a více let	muži	57,92	8	6,25	120	93,75	128	100	0,364
	ženy	42,08	3	3,23	90	96,77	93	100	

Po vyřazení osob očkových proti žluté zimnici z hodnocení bylo ve sledované skupině 812 osob očkových proti TBEV minimálně jednou dávkou shodně 406 mužů i žen. Proočkovanost mužů činila 28,61 %, žen 27,12 %. V tabulce 4 jsou uvedeny údaje séroprevalence ve vztahu k očkovacímu statusu osob a jejich věku. Anti-TBEV protilátky byly nalezeny u 716 očkových osob (88,18 %) a u 93 neočkovaných osob (4,42 %). Nejvyšší pozitivita byla u očkových osob zjištěna ve skupině 70 a víceletých – 77,11 %, v ostatních věkových skupinách se pohybovala

mezi 91,71 % u 18–29letých a 84,72 % u 60–69letých. Nejvyšší pozitivita neočkovaných byla zjištěna rovněž u 18–29letých – 7,16 %, dále pak ve skupině 30–39letých – 5,14 % a 70 a víceletých 4,98 %. Nad celkovým průměrem positivity u neočkovaných 4,42 % se ještě nacházeli 50–59letí se 4,47 %. Z celkového počtu anti-TBEV pozitivních osob tvořili očkováni 88,50 % a neočkovaní 11,50 %.

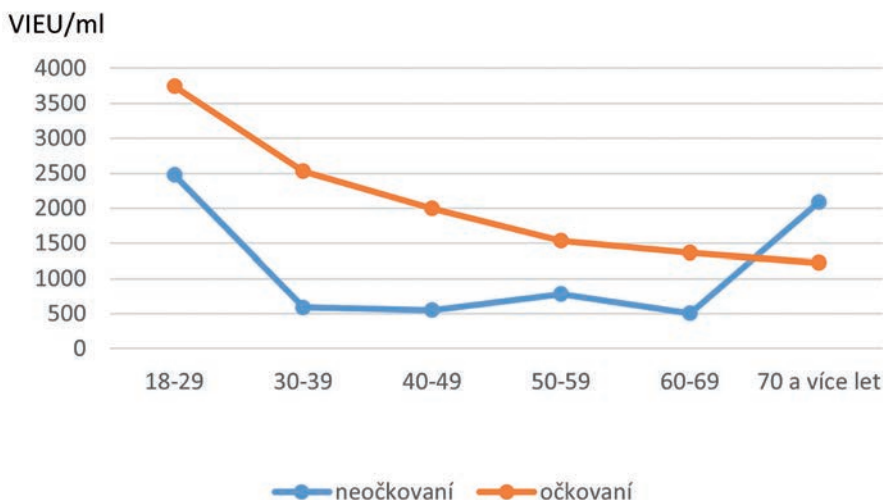
U očkových mužů byly protilátky zjištěny u 350 jedinců (86,21 %) a u očkových žen u 366 osob (90,15 %) (tab. 5). Séropozitivita

v jednotlivých věkových kategoriích očkových osob se pohybovala mezi 80–95 % s výjimkou mužů ve stáří 70 a více let, kde se séroprevalence rovnala 75 %. Rozdíly mezi muži a ženami ani mezi věkovými skupinami nebyly statisticky významné.

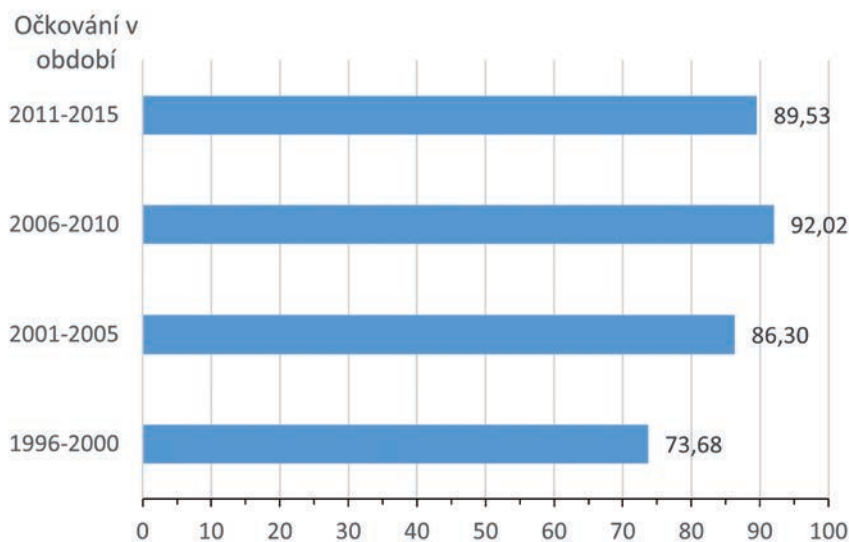
U 53 neočkovaných mužů (5,23 %) a 40 neočkovaných žen (3,67 %) byly nalezeny IgG protilátky proti TBEV (tab. 6). Nejvíce séropozitivních osob bylo mezi muži a ženami ve věkové kategorii 18–29 let (8,89 % a 5,46 %). Nízké počty séropozitivních osob ve vyšších věkových skupinách neumožnily statistické zpracování výsledků u této skupiny pozitivních neočkovaných jedinců.

Hladiny protilátek se u očkových a neočkovaných osob statisticky významně lišily a jejich koncentrace se snižovala u obou skupin s věkem (graf 2) kromě neočkovaných 70 a víceletých – v této skupině ale bylo pouze 11 osob, stejně jako i ve skupině 60–69letých.

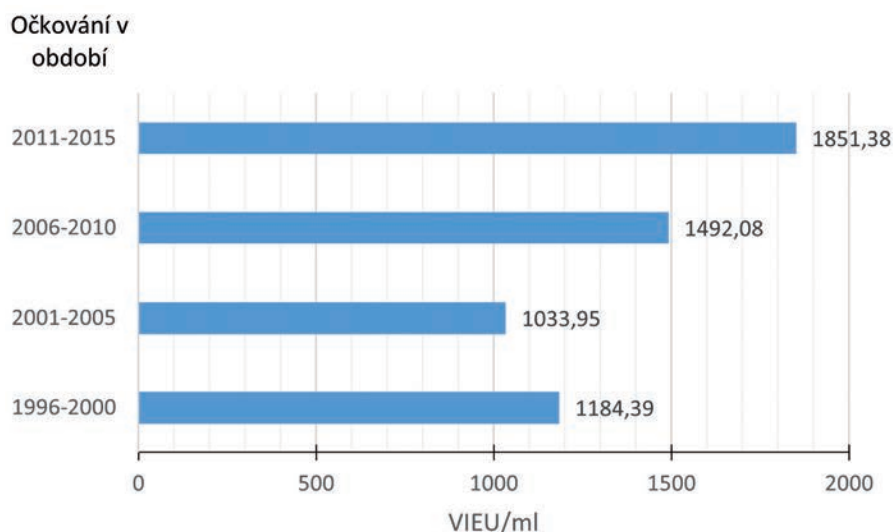
Průměrná doba, která uplynula po očkování dle údajů z dotazníku, pokud byl dotaz na datum aplikace poslední dávky vakcíny zodpovězen, byla 5,14 roku (medián 3 roky) s rozmezím 1–29 let. S narůstající délkou doby od poslední dávky vakcíny se



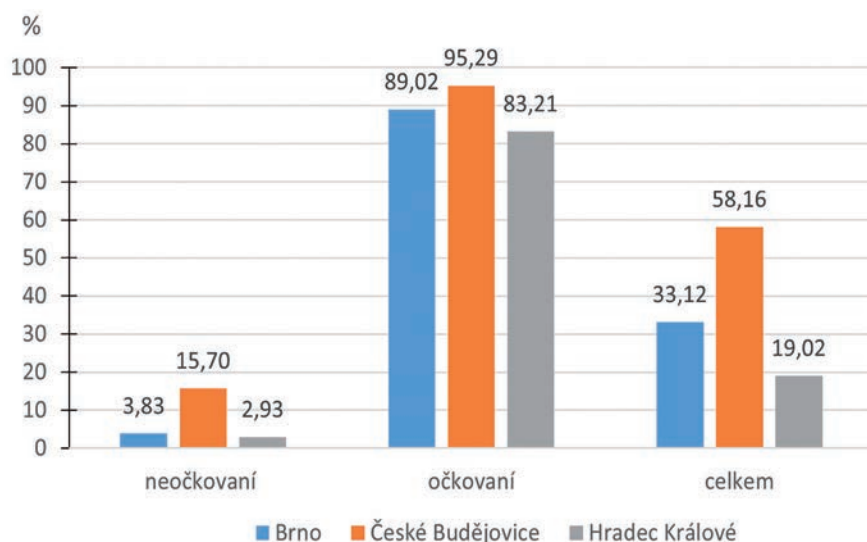
Graf 2 Prevalence protilátek proti TBEV ve vztahu k věku u očkových a neočkovaných osob



Graf 3 Prevalence protilátek proti TBEV u očkováných osob dle doby aplikace poslední dávky vakcíny



Graf 4 Koncentrace IgG protilátek proti TBEV u očkováných osob dle doby aplikace poslední dávky vakcíny



Graf 5 Prevalence IgG protilátek proti TBEV v jednotlivých centrech u očkováných a neočkováných osob

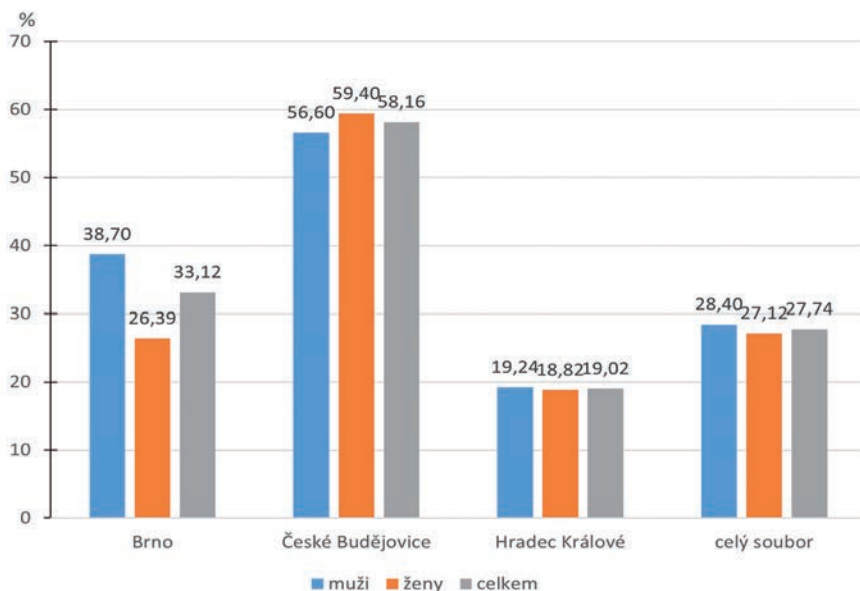
statisticky významně snižovalo procento séropozitivních osob ($p < 0,01$), ale ještě i ve skupině 15–20 let od poslední dávky dosáhla séropozitivita 73,68 %. S prodlužující se dobou od poslední vakcinace se významně snižovala i hladina protilátek proti TBEV (graf 3 a 4).

Nejvíce séropozitivních osob bylo v centru České Budějovice, a to jak mezi očkovánými jedinci (95,29 %), tak i mezi neočkovánými (15,70 %). Séropozitivita ve skupině očkováných i neočkováných osob ve zbývajících odběrových centrech byla statisticky významně nižší ($p < 0,001$) – ve skupině očkováných v Brně 89,02 % IgG pozitivních, v Hradci Králové 83,21 %, ve skupině neočkováných v Brně 3,83 % a v Hradci Králové 2,93 % (graf 5). Mezi muži a ženami v jednotlivých centrech nebyly zaznamenány statisticky významné rozdíly (graf 6).

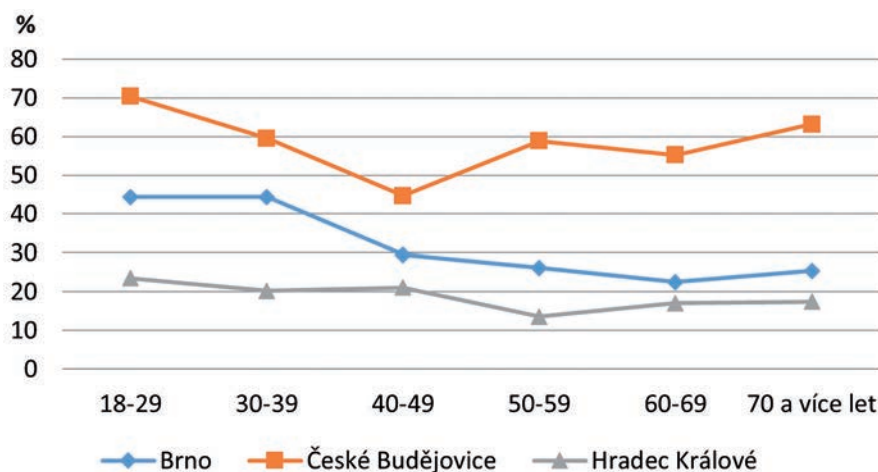
Graf 7 znázorňuje závislost séroprevalence na věku v jednotlivých centrech. Zatímco v centrech Brno a Hradec Králové séroprevalence s věkem klesá, u osob v Českých Budějovicích byla nejvyšší séroprevalence zaznamenána u 18–29letých (70,41 %) a starších 70 let (63,16 %) a nejnižší ve věkové skupině 40–49letých (44,68 %).

Rovněž koncentrace protilátek proti TBEV se s věkem snižuje (graf 8). Nejvyšší hladiny protilátek byly zaznamenány shodně ve všech střediscích ve věkové skupině 18–29letých. U 30–49letých osob v Českých Budějovicích byly zjištěny vyšší koncentrace protilátek než u osob v obou dalších centrech, ale tento rozdíl nebyl statisticky významný.

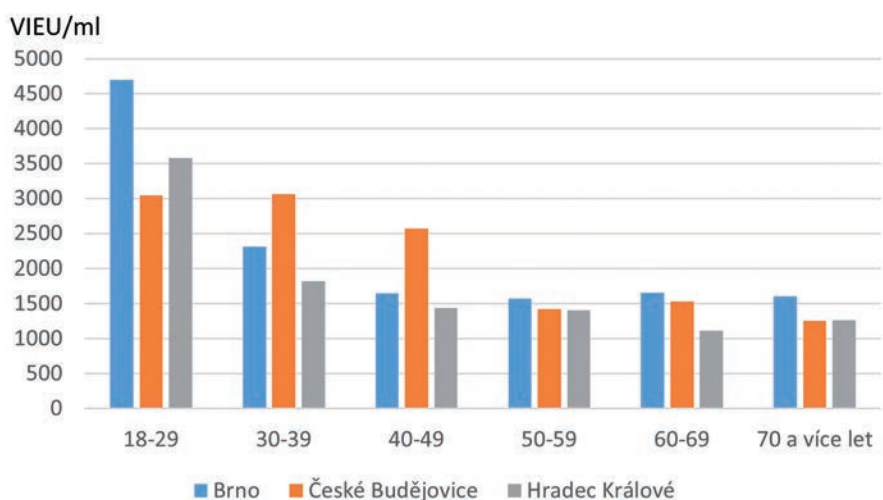
Při porovnání koncentrace protilátek proti TBEV u séropozitivních očkováných a neočkováných osob (graf 9) se ukázalo, že ve všech centrech je zjištěná koncentrace protilátek proti TBEV u neočkováných subjektů nižší než u očkováných, ale zatímco v centrech České Budějovice a Hradec Králové byl tento rozdíl statisticky signifikantní, v Brně byl tento rozdíl statisticky nevýznamný (způsobeno pravděpodobně chybou malých čísel). Nižší koncentrace protilátek u očko-



Graf 6 Prevalence protilátek proti TBEV v jednotlivých centrech s ohledem na pohlaví



Graf 7 Prevalence protilátek proti TBEV v jednotlivých centrech s ohledem na věk



Graf 8 Hladina protilátek proti TBEV v jednotlivých centrech s ohledem na věk

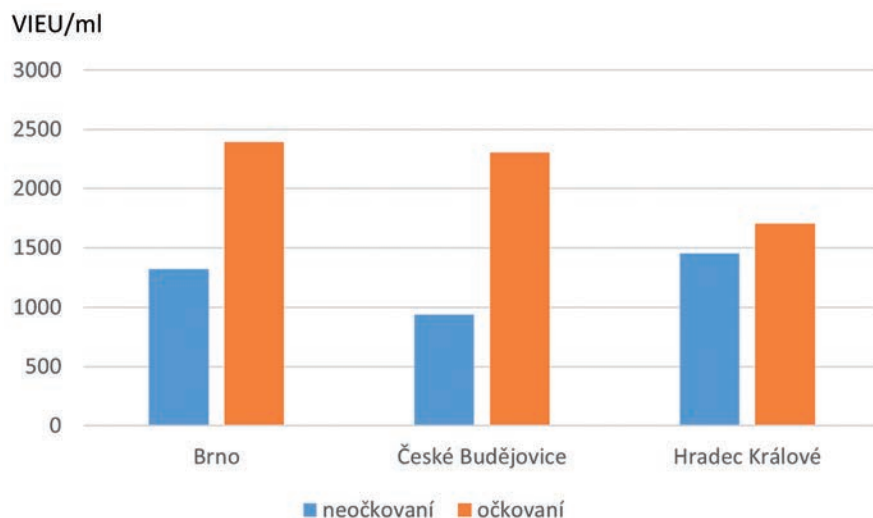
vaných osob v Hradci Králové oproti koncentraci zjištěné u očkovaných v Českých Budějovicích byla statisticky významná.

Diskuze

Cílem této studie bylo získat data o prevalenci protilátek proti TBEV

u dospělých osob v České republice. Metodou ELISA byla stanovena přítomnost sérových IgG protilátek proti TBEV u 2 916 dobrovolníků s rovnoměrným zastoupením mužů a žen (48,66 % a 51,34 %) ze tří regionů – Brno, České Budějovice a Hradec Králové. Z dotazníků respondentů vyplynulo, že proočkovanost proti TBE se v jednotlivých oblastech výrazně liší – nejvyšší, 51,83 % byla v Českých Budějovicích, tj. v oblasti s dlouhodobě nejvyšší incidencí TBE (8), v Brně 34,02 % a v Hradci Králové 19,96 %. Průměrná proočkovanost celého souboru dosáhla 27,57 %. Tento údaj je v souladu s výsledkem rozsáhlé dotazníkové akce provedené Erberem a Schmittem v témže roce v 11 evropských zemích. Studie ukázala, že zatímco povědomí o TBE a možnosti očkování proti TBE je u 500 respondentů z ČR vysoké, kladně odpovědělo 90 %, proočkovanost je nízká, jen 24 %. Tato diskrepance mezi výbornou znalostí problematiky a velmi nízkou aktuální proočkovaností byla největší ze všech zúčastněných zemí. V Litvě se stejnou úrovní znalostí o TBE je očkováno proti TBE víc jak dvojnásobek respondentů oproti ČR. Nejvyšší proočkovanost proti TBE je v sousedním Rakousku, kde se od roku 2005 udržuje na úrovni kolem 85 % (13). Díky této vysoké proočkovanosti se podařilo snížit výskyt TBE v Rakousku na 16 % případů předvaccinační éry a zabránit tak vzniku více jak 4 000 onemocnění TBE.

V naší studii jsme našli nejvyšší prevalenci IgG protilátek proti TBEV ve věkové skupině 18–29letých (35,29 %), která s přibývajícím věkem postupně klesala až na 22,69 % ve věkové kategorii 50–59 let, v dalších dvou starších věkových skupinách pak zůstávala na stejné úrovni. Průměrná séropozitivita v celém souboru byla 27,74 %. Anti-TBEV protilátky byly nalezeny u 88,18 % očkovaných osob a u 4,42 % neočkovaných jedinců. Nejvyšší séroprevalence byla zaregistrována v centru České Budějovice – 58,16 %, a to jak u očkovaných osob (95,29 %), tak i u neočkovaných (15,70 %). V obou dalších odběrových centrech byla celková séroprevalence i séropozitivita ve skupině očkovaných i neo-



Graf 9 Hladina protilátek proti TBEV v jednotlivých centrech u očkovaných a neočkovaných osob

čkovaných osob statisticky významně nižší – v regionu Brno celková 33,12 %, 89,02 % u očkovaných osob a 3,83 % u neočkovaných, a v regionu Hradec Králové celková 19,02 %, 83,21 % u očkovaných jedinců a 2,93 % u neočkovaných. Mezi muži a ženami nebyly zaznamenány statisticky významné rozdíly. Vyšší séropozitivita u neočkovaných osob z centra České Budějovice je zřejmě důsledkem častější expozice obyvatel infikovaným klíšťatům v této oblasti. V Jihočeském kraji je dlouhodobě registrována nejvyšší promořenost klíšťat virem TBE a současně je zde dlouhodobě hlášena i nejvyšší nemocnost TBE.

U očkovaných osob ve věku 18–59 let se séropozitivita pohybovala kolem 90 % (88,97–91,71 %), ve skupině 60–69letých byly protilátky prokázány u 84,72 % a u osob starších 70 let u 77,11 %. Hladiny protilátek u neočkovaných osob byly ve všech věkových skupinách nižší než u očkovaných s výjimkou starších 70 let, kde u obou pohlaví neočkovaných osob byla hladina protilátek vyšší, u žen dokonce dvojnásobně. Ale počet séropozitivních neočkovaných žen byl podstatně nižší než ve skupině očkovaných. U očkovaných osob byla nejvyšší koncentrace protilátek proti TBEV zjištěna u nejmladších osob 18–29letých (medián 3 746 VIEU/ml) a s narůstajícím věkem postupně klesala až na 1225 VIEU/ml u osob starších 70 let. Nižší séroprevalence i koncentrace

protilátek u starších očkovaných byla prokázána řadou studií (14, 15, 16, 17, 18, 19, 20). Heinz et al. (13) vyzývají z faktu, že vakcinační selhání u rakouských seniorů není častější než u mladších ročníků, že imunitní odezva je i při snížených titrech protilátek u starších osob dostatečná pro prevenci TBE. Stiasny et al. (21) dokládají, že kvalita protilátkové odpovědi měřená aviditou není ovlivněna věkem. Aberle et al. (22, 23) se domnívají, že nízká protilátková odpověď je spíše spojena s redukováným počtem B lymfocytů, a především sníženým počtem CD 4 lymfocytů, eventuálně jejich funkčním defektem.

U osob, které v dotazníku uvedly i údaj o době podání poslední dávky vakcíny, jsme měli možnost sledovat séroprevalenci v závislosti na době, která od poslední vakcinace uběhla. Do 5 a 10 let po podání poslední dávky vakcíny prevalence anti-TBEV protilátek byla vysoká – 89,53 % a 92,02 %, následně se snížila na 86,30 % ve skupině do 15 let po očkování a na 73,68 % ve skupině osob udávajících aplikaci poslední dávky vakcíny proti TBEV před 15 až 20 lety. Hladina protilátek měla klesající tendenci, která však nebyla statisticky významná (Spearmanův korelační koeficient $r = -0,15$, Spearmanův korelační koeficient korigovaný na věk $r = -0,197$). Koncentrace protilátek se z 1 851 VIEU/ml ve skupině do pěti let po očkování postupně snižovala na 1 034

VIEU/ml ve skupině do 15 let po očkování a 1 184 VIEU/ml ve skupině do 20 let po očkování. U některých osob i po 15, eventuálně 20 letech po očkování byly zjištěny vysoké koncentrace protilátek ($>10\ 000$ VIEU/ml). Rozptyl hodnot ve všech skupinách byl velký a ve skupinách do 15 a 20 let od poslední vakcinace bylo podstatně méně osob (desítky) než ve skupinách do 10 let (stovky).

Steffen et al. (24), Konior et al. (25), Beran et al. (26) dokládají, že u velké části řádně imunizovaných osob po třetí, eventuálně čtvrté dávce vakcíny séropozitivita přetrvává 10 a více let, a diskutují možnost prodloužení intervalu podání booster dávky. I při velmi opožděném podání booster dávky, tj. jeden až roky po první nebo druhé dávce a i více než 10 let po třetí dávce a dalších dávkách TBE vakcíny dochází k dostatečně vysoké sérokonverzi (27).

Závěr

Naše studie ukázala, že proočkovanost v ČR je na velmi nízké úrovni, v průměru dosahuje necelých 30 %, a značně se liší v jednotlivých regionech. Více jak 50% proočkovanost a zároveň i séroprevalence byla zjištěna jen v regionu s dlouhodobě nejvyšší incidencí TBE. Je známo, že klíšťata infikovaná virem TBE se v posledních letech objevují i v oblastech, kde se dříve nevyskytovala. Zvyšující se incidence onemocnění TBE v ČR jasně ukazuje, že protekce obyvatelstva je nedostatečná. V naší studii jsme zjistili, že u očkovaných osob přetrvávají sérové protilátky u více jak 85 % očkovaných i po 15 letech po absolvovaném očkování. Stálo by za úvahu, zda by prodloužení intervalů podání booster dávek, nyní aplikovaných po pěti letech po ukončeném základním očkování, nepřispělo k větší ochotě lidí nechat se proti TBE očkovat.

Tato práce vznikla za finanční podpory Ministerstva obrany České republiky – Dlouhodobého záměru rozvoje organizace Zdravotnická problematika zbraní hromadného ničení Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany.

Literatura:

1. Růžek D, Avšič Županc T, Borde J, et al. Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines. *Antiviral Res.* 2019;164:23–51.
2. Banović P, Obregón D, Mijatović D, et al. Tick-Borne Encephalitis Virus Seropositivity among Tick Infested Individuals in Serbia. *Pathogens.* 2021;10(3):301.
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Tick-borne encephalitis – Annual epidemiological report for 2019. Stockholm: ECDC, 2021. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tick-borne-encephalitis-annual-epidemiological-report-2019>.
4. Rampa JE, Askling HH, Lang P, et al. Immunogenicity and safety of the tick-borne encephalitis vaccination (2009–2019): A systematic review. *Travel Med Infect Dis.* 2020;37:101876.
5. 2018/945/EU: Prováděcí rozhodnutí komise (EU) 2018/945 ze dne 22. června 2018 o přenosných nemocích a souvisejících zvláštních zdravotních problémech, které musí být podchyceny epidemiologickým dozorem, a o příslušných definicích případů. Available from na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/?qid=1551343581293&uri=CELEX:32018D0945>.
6. Klíšťová encefalitida. Oddělení epidemiologie a infekčních nemocí, CEM. Praha: SZÚ, 2019. Available from: http://www.szu.cz/uploads/Epidemiologie/Infekce_zakladni_informace/Klistova_encefalitida.pdf.
7. Vyhláška č. 473/2008 Sb. o systému epidemiologické bdělosti pro vybrané infekce, příloha č. 28 – systém epidemiologické bdělosti klíšťové encefalitidy.
8. Orlíková H, Lenz P, Vlčková I, et al. Klíšťová encefalitida v České republice v roce 2020. *Zprávy CEM (SZÚ, Praha).* 2021;30(7–8):236–245.
9. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Epidemiological situation of tick-borne encephalitis in the European Union and European Free Trade Association countries. Stockholm: ECDC, 2012. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/TBE-in-EU-EFTA.pdf>
10. Doporučený postup České vakcinologické společnosti pro prevenci a očkování proti klíšťové encefalitidě z 8. února 2016. Česká vakcinologická společnost. Available from: https://www.vakcinace.eu/data/files/doporučeníprokevakinaci_2016final_schvaleno_vyborem.pdf.
11. Novela zákona č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění, ve znění pozdějších předpisů z r. 2021, § 30, odst. 2, písm. b.
12. Chlíbek R, Smetana J, Šošovičková R, et al. Prevalence of hepatitis C virus in adult population in the Czech Republic – time for birth cohort screening. *PLoS ONE.* 2017;12(4):e0175525.
13. Heinz FX, Stiasny K, Holzmann H, et al. Vaccination and tick-borne encephalitis, central Europe. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(1):69–76.
14. Loew-Baselli A, Poellabauer EM, Pavlova BG, et al. Seropersistence of tick-borne encephalitis antibodies, safety and booster response to FSME-IMMUN 0.5 ml in adults aged 18–67 years. *Hum Vaccin.* 2009;5(8):551–6.
15. Paulke-Korinek M, Kundi M, Laaber B, et al. Factors associated with seroimmunity against tick borne encephalitis virus 10 years after booster vaccination. *Vaccine.* 2013;31(9):1293–7.
16. Rendi-Wagner P, Zent O, Jilg W, Plentz A, Beran J, Kollaritsch H. Persistence of antibodies after vaccination against tick-borne encephalitis. *Int J Med Microbiol.* 2006;296 Suppl 40:202–7.
17. Rendi-Wagner P, Paulke-Korinek M, Kundi M, et al. Antibody persistence following booster vaccination against tick-borne encephalitis: 3-year post-booster follow-up. *Vaccine.* 2007;25(27):5097–101.
18. Hainz U, Jenewein B, Asch E, Pfeiffer KP, Berger P, Grubeck-Loebenstein B. Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines. *Vaccine.* 2005;23(25):3232–5.
19. Pazdiora P, Januška J. Dynamika tvorby protilátek po očkování proti klíšťové encefalitidě. *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2004;53(1):17–21.
20. Jílková E, Vejvalková P, Stiborová I, Skorkovský J, Král V. Serological response to tick-borne encephalitis (TBE) vaccination in the elderly—results from an observational study. *Expert Opin Biol Ther.* 2009;9(7):797–803.
21. Stiasny K, Aberle JH, Keller M, et al. Age affects quantity but not quality of antibody responses after vaccination with an inactivated flavivirus vaccine against tick-borne encephalitis. *PLoS One.* 2012;7(3):e34145.
22. Aberle JH, Schwaiger J, Aberle SW, et al. Human CD4+ T Helper Cell Responses after Tick-Borne Encephalitis Vaccination and Infection. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140545.
23. Aberle JH, Stiasny K, Kundi M, et al. Mechanistic insights into the impairment of memory B cells and antibody production in the elderly. *Age (Dordr).* 2013;35(2):371–81.
24. Steffen R, Erber W, Schmitt HJ. Can the booster interval for the tick-borne encephalitis (TBE) vaccine ‚FSME-IMMUN‘ be prolonged? - A systematic review. *Ticks Tick Borne Dis.* 2021;12(5):101779.
25. Konior R, Brzostek J, Poellabauer EM, et al. Seropersistence of TBE virus antibodies 10 years after first booster vaccination and response to a second booster vaccination with FSME-IMMUN 0.5mL in adults. *Vaccine.* 2017;35(28):3607–3613.
26. Beran J, Lattanzi M, Xie F, et al. Second five-year follow-up after a booster vaccination against tick-borne encephalitis following different primary vaccination schedules demonstrates at least 10 years antibody persistence. *Vaccine.* 2019;37(32):4623–4629.
27. Askling HH, Vene S, Rombo L, et al. Immunogenicity of delayed TBE-vaccine booster. *Vaccine.* 2012;30(3):499–502.

Korespondující autorka:
RNDr. Irena Hanovcová, CSc.

Katedra epidemiologie
Fakulta vojenského zdravotnictví
Univerzita obrany
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
E-mail: irena.hanovcova@unob.cz

Postoje vojáků Armády České republiky k očkování proti covidu-19

Attitudes of Army of the Czech Republic soldiers towards vaccination against covid-19

Klára Lesňáková,^{1,2} Martina Malíková,¹ Roman Chlábek,¹ Petra Polcarová,¹ Jan Smetana

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

²Sekce vojenského zdravotnictví Ministerstva obrany, Hradec Králové

Souhrn

Úvod: Očkování proti covidu-19 zásadně pomohlo zmírnit dopady pandemie. Postoje vůči tomuto očkování jsou však různé zejména napříč laickou veřejností. Podobné spektrum názorů jako v civilním prostředí lze zaznamenat i u vojáků z povolání. Ti v rámci své profese podstupují povinně i další očkování proti vybraným infekčním onemocněním. Cílem prezentovaného dotazníkového šetření bylo zjistit vztah k očkování proti covidu-19 u vojáků z povolání a analyzovat důvody jeho odmítání.

Metodika: Dotazníkové šetření v rezortu Ministerstva obrany ČR proběhlo ve dvou etapách, a to v březnu a v září 2021. Cestou štábního informačního systému používaného v rezortu Ministerstva obrany byl dotazník zaslán pověřeným osobám vybraných vojenských útvarů a zařízení, které zajistily jeho vyplnění u zaměstnanců daného pracoviště. V rámci březnové etapy šetření byl u vojáků z povolání zjišťován zájem o očkování proti covidu-19. V druhé etapě bylo předmětem šetření získání informací o celkových počtech plně očkovaných vojáků z povolání a jejich postoj k posilujícím dávkám. U neočkovaných vojáků pak byly otázky v obou etapách šetření zaměřeny na nejčastější důvody vedoucí k rozhodnutí se neočkovat.

Výsledky: První etapy dotazníkového šetření se zúčastnilo 23 886 a druhé etapy 23 245 vojáků z povolání. Všichni dotazovaní byli starší 18 let s různým stupněm dosaženého vzdělání. Celkem 62 % respondentů v březnové etapě projevilo zájem o očkování proti onemocnění covid-19, přičemž osoby odmítající očkování uvedly v 36 % obavy z bezpečnosti vakcín, v 27 % nedůvěru v účinnost očkování, v 25 % spoléhali na prodělání nemoci a v 12 % uvedli postoj obecně proti očkování. V září pak bylo plně naočkováno 79 % osob. Neočkované osoby uvedly v 31 % obavy z bezpečnosti vakcín, v 27 % nedůvěru v dostatečnou účinnost, v 27 % spoléhali na prodělání nemoci a v 15 % uvedli postoj obecně proti očkování. O posilující dávku mělo v září zájem 61 % dotazovaných vojáků z povolání s dokončeným základním očkováním proti covidu-19.

Závěr: Z výsledků šetření vyplynulo, že ve sledovaném období bylo u vojáků z povolání dosaženo vysoké míry proočkování proti onemocnění covid-19. Většina dotazovaných měla zájem o posilující dávku. U neočkovaných byly příčinami odmítání očkování především obavy z bezpečnosti a nedůvěra k účinnosti vakcín.

Klíčová slova: SARS-CoV-2, covid-19, proočkování, Armáda ČR, posilující dávka, odmítání očkování

Summary

Introduction: Vaccination against covid-19 fundamentally helped alleviate the impact of the pandemic. The attitudes towards this vaccination differ especially in the lay public. A similar spectrum of opinions can be found in civilian surroundings even among professional soldiers. They undergo even more mandatory vaccinations against selected number of infectious diseases. The objective of the presented survey was to find out the relationship between professional soldiers and covid-19 vaccination and to analyze causes of refusal.

Methodology: The Ministry of Defense conducted the survey in March and September 2021. It was sent in electronic form to authorized personnel of units and bases, who ensured successful filling by employees of that specific workplace. The March survey focused on finding out the interest of soldiers to get inoculated against covid-19. In September, the main point was to determine the total number of fully vaccinated soldiers and their attitude toward booster shots. In both months, the questions for unvaccinated soldiers focused on the frequently used reasons that led to the decision not to get vaccinated.

Results: In the first phase, there were 23,886 soldiers, and the second phase consisted of 23,245 professional soldiers. All interviewed soldiers were over the age of 18 years with a different degree of education. 62 % of the respondents in the March phase exhibited interest in getting vaccinated against covid-19, while those refusing vaccination stated in 36 % fear of safety of vaccines, in 27 % mistrust in effectiveness, in 25 % relying on past infection, and in 12 % in general negative attitude against vaccination. In September, there were 79 % fully vaccinated soldiers. Unvaccinated individuals stated in 31 % fear of inoculation safety, in 27 % mistrust in sufficient effectiveness, in 27 % relying on past infection and in 15 % in general negative attitude

against vaccination. In September, 61% of the professional soldiers interviewed with the complete primary vaccination course were interested in booster shots.

Conclusion: The survey results show that in current times there is a high vaccination rate and majority of interviewed was interested in a booster shot. Among unvaccinated individuals, the main causes of refusal are fear of vaccine safety and doubts about their efficiency.

Keywords: SARS-CoV-2, covid-19, immunization, Army of the Czech Republic, booster shot, refusal of vaccination

Vakcinologie 2022;16(1):16–21

Úvod

Pandemie onemocnění covid-19 způsobila od roku 2020 ve světě zvýšení nemocnosti a úmrtnosti, a to zejména u starších osob. Rychlé šíření tohoto onemocnění představovalo obrovskou zátěž pro zdravotnický systém, jelikož u části nakažených osob způsobilo významné zhoršení zdravotního stavu s nutností hospitalizace a případně i intenzivní péče (1). Přestože se k léčbě covidu-19 v současné době používají monoklonální protilátky, antivirotika nebo kortikosteroidy, je k minimalizaci negativních dopadů pandemie na zdraví osob i pro udržení funkčního zdravotnického systému zcela zásadní prevence (2). Vzhledem k tomu, že nelze neustále nařizovat a vynucovat režimová protiepidemická opatření, představuje základní pilíř prevence proti onemocnění covid-19 očkování. Dostupné vakcíny jsou vysoce účinné v prevenci vážného průběhu onemocnění, hospitalizace a úmrtí na onemocnění covid-19 (3). Navzdory vědeckým důkazům o bezpečnosti a účinnosti vakcín, které jsou prezentovány široké veřejnosti, má část populace o očkování proti covidu-19 pochybnosti (4). Váhání, zda očkování podstoupit, či nikoli, nebo přímo nezájem o očkování představují problém v rámci zabezpečování ochrany veřejného zdraví v souvislosti s pandemií covidu-19. Důvěra populace v účinnost vakcinace je ovlivněna osobními postoji k očkování, na kterých se podílí i interpersonální vlivy, a roli hraje rovněž nedůvěra k systému zdravotní péče a farmaceutickým firmám (5). Negativně působí i velké množství informací o očkování z různých zdrojů, které jsou často protichůdné a mohou vést ke kontroverzím nebo i k šíření dezinformací (6).

V rámci rezortu Ministerstva obrany (ReMO) představuje očkování vojáků

z povolání (VZP) základní způsob ochrany jejich zdraví při práci, a tím i zajištění akceschopnosti Armády České republiky (AČR) jak při působení na území České republiky, tak v zahraničí. Jedná se o očkování proti vybraným infekčním nemocem, které mohou ve vyšší míře ohrožovat zdraví vojáků při výkonu jejich služby. Od počátku pandemie covidu-19 na území ČR do března 2022 bylo několik tisíc VZP nasazeno na výpomoc do zdravotnických zařízení a zařízení sociální péče na základě nařízení vlády v rámci „použití Armády České republiky k záchranným pracím“. V prvních měsících nasazení spočívala ochrana pomáhajících VZP před covidem-19 při kontaktu s nakaženými pacienty pouze v bariérových opatřeních, tedy v adekvátně používaných ochranných pomůckách. Taková ochrana však není dostatečná, a to zejména u osob bez zdravotnického vzdělání – i přesto, že před zahájením činnosti podstoupily odborné školení. Během nasazení tak značná část VZP onemocněla. Jakmile bylo zahájeno plošné očkování proti onemocnění covid-19 v ČR, byli VZP určeni k péči o osoby prodávající covid-19 zařazení na základě opatření vydaných v ReMO mezi první skupiny podstupující očkování vedle zdravotníků, aby byla v maximální míře zajištěna ochrana jejich zdraví v rámci tohoto nasazení.

V květnu 2021 vydala hlavní hygienička ReMO rozhodnutí o mimořádném očkování proti covidu-19, ve kterém definovala i další skupiny zaměstnanců, kteří se musí povinně očkovat proti tomuto onemocnění, ostatním zaměstnancům bylo toto očkování vysoce doporučeno. Povinnost byla uložena příslušníkům jednotek určených k nasazení do zahraničních operací a zařazovaných do mezinárodních hotovostních sil, dále příslušníkům určeným k plnění úkolů v rámci epidemie covidu-19, vojákům vysílaným na zahraniční cvičení

nebo výcvik a vojákům, kteří vykonávají zdravotnické povolání u vojenských poskytovatelů zdravotnických služeb, včetně studentů zdravotnických oborů (7). I v současné době se stále zvažuje možnost zavedení povinného očkování proti covidu-19 pro všechny VZP.

Cílem prezentovaného dotazníkového šetření bylo zjistit postoj VZP k očkování proti onemocnění covid-19, zjistit míru proočkování, zájem o posilující dávku a analyzovat důvody odmítání očkování.

Metodika

V březnu 2021 a v září 2021 proběhlo v rámci ReMO dotazníkové šetření u VZP týkající se očkování proti covidu-19. Cestou štabního informačního systému používaného v ReMO byl dotazník zaslán pověřeným osobám vybraných vojenských útvarů a zařízení, které zajistily jeho vyplnění u zaměstnanců daného pracoviště. V rámci březnové etapy šetření byl u VZP zjišťován zájem o očkování proti covidu-19. V druhé etapě v měsíci září 2021 pak VZP v dotazníku uváděli, jestli jsou plně očkovaní či nikoliv. U plně očkovaných VZP byl pak zjišťován zájem o posilující dávku. V případě neočkovaných VZP byly otázky v obou etapách směřovány na důvody, proč se rozhodli neočkovat. Dotazníky nabízely výběr ze čtyř odpovědí – prodělání onemocnění, obecné odmítání očkování, nedůvěra v bezpečnost vakcín, nedůvěra v účinnost vakcín. Vyhodnocení dotazníků probíhalo na základě srovnání relativní četnosti zvolených odpovědí.

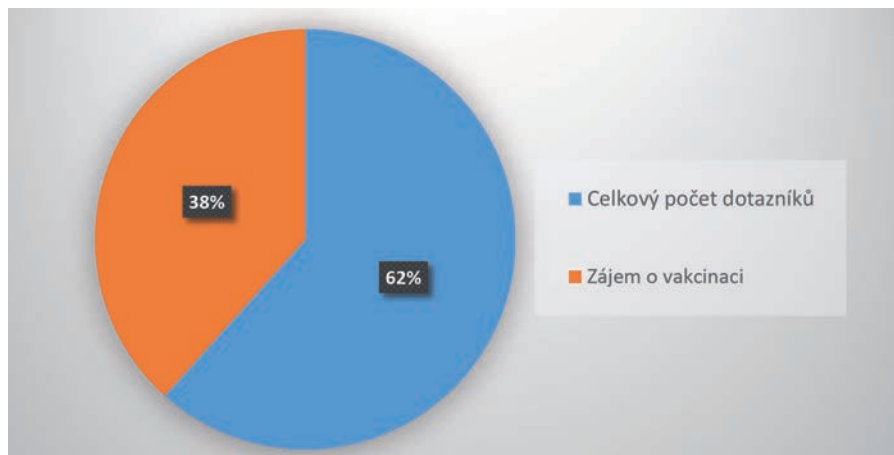
Výsledky

Dotazníkového šetření se v březnu 2021 zúčastnilo 23 886 VZP, v září 2021 celkem 23 245 VZP. Respondenti byli z 61 vojenských útvarů nebo vojenských zařízení včetně všech tří

fakult Univerzity obrany. VZP byli ve věku ≥ 18 let s různým stupněm dosaženého vzdělání. Dotazník vyplnilo ve věkové kategorii do 30 let 25,5 %,

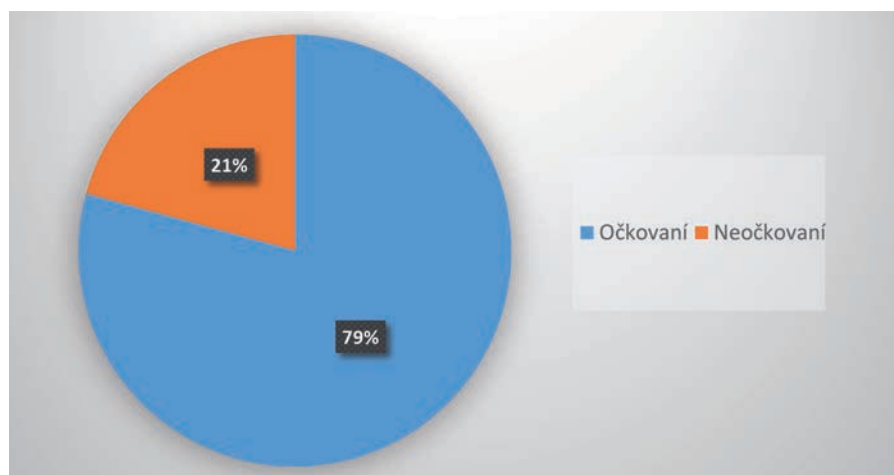
31–40 let 35 %, 41–50 let 31 %, 51–60 let 8 % a nad 60 let 0,5 % VZP. Z dotazovaných osob bylo 13 % žen, zbytek tvořili muži.

Březen 2021



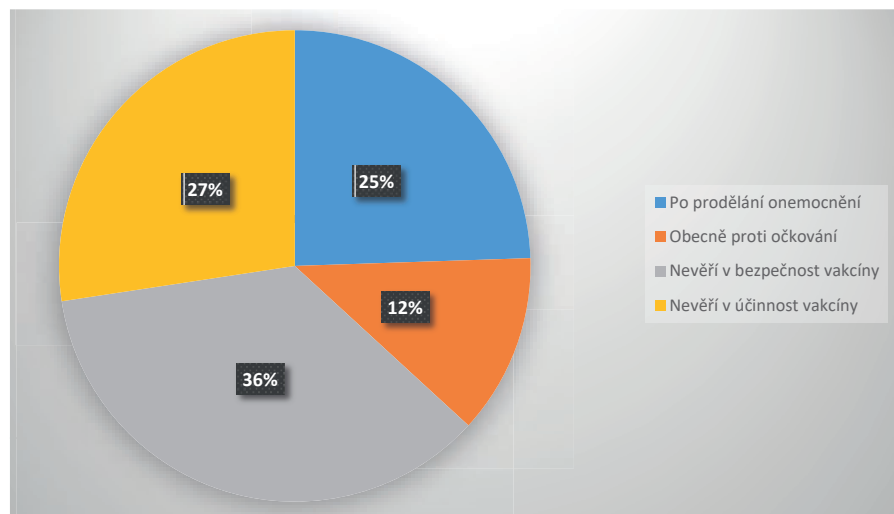
Graf 1 Zájem o očkování proti covidu-19 u VZP, 23 886 respondentů

Září 2021



Graf 2 Stav očkování proti covidu-19 u VZP, 23 245 respondentů

Březen 2021



Graf 3 Důvody k odmítnutí očkování proti covidu-19 u VZP, 23 886 respondentů

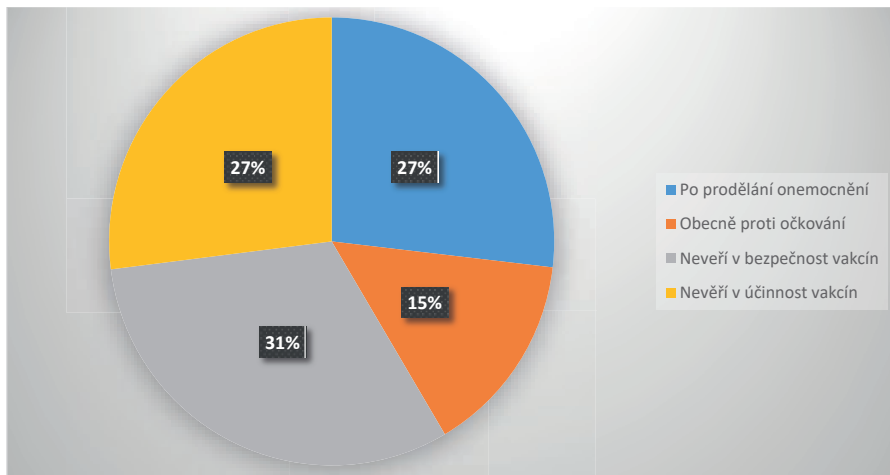
Celkem 62 % respondentů v březnu 2021 projevilo zájem o očkování proti covidu-19. Osoby, které o očkování zájem neměly, uvedly jako důvod svého rozhodnutí ve 36 % případů obavy z bezpečnosti vakcín, u 27 % případů se jednalo o nedůvěru v účinnost očkování, celkem 25 % osob odmítajících očkování spoléhalo na ochranu po prodělání nemoci a zbylých 12 % vyjádřilo negativní postoj obecně proti jakémukoli očkování (graf 1 a 3).

V rámci dotazníkového šetření uvedlo v září 2021 celkem 79 % respondentů, že je plně naočkováno proti onemocnění covid-19, tedy že obdrželi dvě dávky očkovací látky v případě dvoudávkového schématu u vakcín Comirnaty, Spikevax, VaxZevria nebo jednu dávku v případě vakcíny COVID-19 Vaccine Janssen (graf 2). Z těchto osob projevilo zájem o aplikaci posilovací dávky celkem 61 % dotázaných (graf 5). Očkování nepodstoupilo 21 % respondentů, z nichž 31 % jako důvod nevyužití vakcinace uvedlo obavy z bezpečnosti vakcín, dalších 27 % z nich zmínilo nedůvěru v dostatečnou účinnost očkování, 27 % neočkových osob nepodstoupilo očkování kvůli dřívějšímu prodělání nemoci a zbylých 15 % je obecně proti očkování (graf 4).

Diskuze

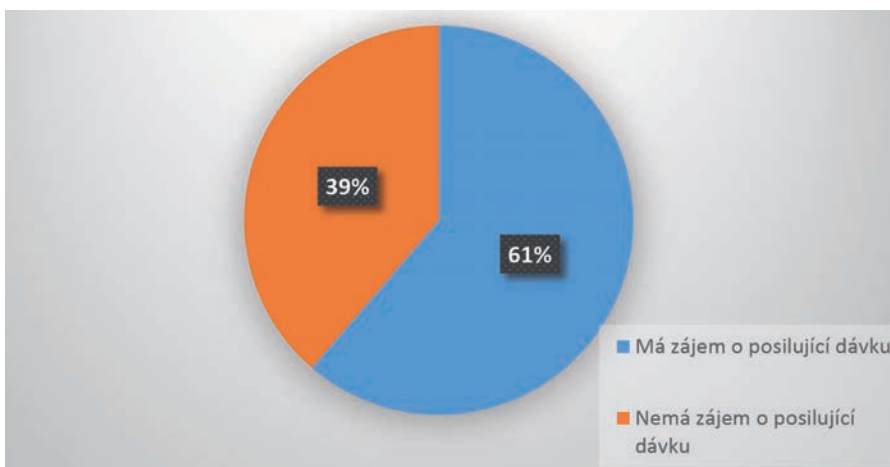
Postoj obyvatel ČR, a tedy i VZP k očkování proti covidu-19 se v průběhu let 2021 a 2022 postupně vyvíjel. Zpočátku v populaci panoval zásadní strach z nové, nebezpečné nakažlivé nemoci. Obavy z nejasného průběhu onemocnění s rizikem zhoršení klinického stavu s nutností hospitalizace, trvalých následků až smrti byly zpočátku hlavním důvodem pozitivního přístupu k očkování. Hlavní a zcela zásadní význam očkování, kterým je ochrana zdraví jednotlivce i celé populace, byl ne zcela optimálně komunikován. Absence srozumitelné a přehledné komunikace z centrální úrovně byla jedním z důvodů vzniku a šíření dezinformací. To v konečném důsledku mělo velmi negativní vliv na vývoj proočkovánosti. V létě 2021 už bylo očkování často vnímáno

Září 2021



Graf 4 Důvody k odmítnutí očkování proti covidu-19 u neočkovaných VZP, 23 245 respondentů

Září 2021



Graf 5 Zájem očkovaných osob o posilující dávku proti covidu-19 u očkovaných VZP, 23 245 respondentů

zejména jako nástroj ke snadnějšímu cestování, navštěvování kulturních zařízení a podobně. Můžeme jen spekulovat, zda by ucelená komunikace a intenzivnější provakcinační kampaň dokázala více osob přesvědčit o přínosu očkování proti covidu-19, a tím ovlivnit další vývoj pandemie.

Náš průzkum z března 2021 byl proveden v době, kdy se vakcíny stávaly dostupnější pro všechny obyvatele ČR. Zpočátku byly vakcíny „nedostatkové zboží“ a zájem byl obrovský. Z toho důvodu byl vytvořen systém k registraci a rezervaci očkování, kde bylo možné selektovat prioritní skupiny lidí určených k vakcinaci. To bylo dáno budto věkovým kritériem, povoláním (hlavně zdravotníci, policisté, vojáci) nebo zařazením do kritické infrastruktury. Konkrétně pro potřeby celého ReMO bylo potřeba prioritně

naočkovat VZP, kteří plnili úkoly spojené s pomocí ve zdravotnických zařízeních. Celkem 62 % VZP v tuto dobu předběžně potvrdilo zájem o dobrovolné očkování proti onemocnění covid-19. V této době tato povinnost ještě nebyla upravena žádným nařízením. Stejně procento osob z náhodného vzorku populace by se v obdobném čase nechalo očkovat i ve Francii (8). Ve srovnání s dalšími státy byl zájem o očkování v našem šetření nižší. Například v Německu se chtělo nechat naočkovat 70 %, v Dánsku 80 %, v Nizozemsku 73 % a v Portugalsku 75 % osob (8). Přestože zájem o očkování mezi VZP byl v březnu 2021 poměrně nízký, dosáhla proočkovanost v září téhož roku 79 % a v březnu roku 2022 dokonce 92 %. Přičemž proočkovanost celé populace ČR byla v roce 2021 v březnu 58% a září 64% (9).

Naproti tomu v celé Francii měli v září 2021 plně naočkováno 66 % a v březnu celkem 78 % (9). Obecně stoupala proočkovanost v jednotlivých státech pomaleji než u VZP.

Již před pandemií covidu-19 bylo odmítání očkování Světovou zdravotnickou organizací zařazeno mezi deset největších hrozeb pro globální zdraví (10). Odhadem má 5–10 % celosvětové populace silně antivakcinační postoje (11). Není tedy překvapením, že i v našem průzkumu z března a září 2021 bylo zjištěno, že 12, respektive 15 % VZP neočkovaných proti covidu-19 nevěří v obecné principy očkování. Přitom tyto VZP musí být během vojenské služby povinně očkováni minimálně proti dalším pěti infekčním nemocem (tetanu, virové hepatitidě A a B, klíšťové meningoencefalitidě a meningokokovým infekcím), jak to ukládá rozhodnutí rezortního orgánu ochrany veřejného zdraví (OOVZ). Další povinné očkování je zavedeno například při účasti na zahraniční operaci (žlutá zimnice, břišní tyfus apod.), což všichni nasazení vojáci vnímali jako samozřejmost. Dosud žádné vakcíny nebyly VZP ve větší míře rozporovány ani odmítány. Až do nástupu pandemie covidu-19 nečelilo očkování takto masivní dezinformační vlně, která by cíleně zpochybňovala jeho význam.

Obavy z bezpečnosti vakcín mělo 36 % (březen 2021) a 31 % (září 2021) VZP neočkovaných proti covidu-19, a to i přesto, že již bylo celosvětově podáno několik milionů dávek vakcín a neexistovala žádná systémová studie, která by prokazovala výskyt závažných nežádoucích účinků u statisticky významného počtu osob (12, 13). Četnost závažných nežádoucích účinků po očkování je srovnatelná s výsledky klinických studií očkování proti covidu-19 (13).

Práce z roku 2021, která se zabývala ochotou k očkování, zjistila, že lidé považují za důležitější přijetí vakcíny mezi zdravotníky a obecně ve společnosti než hodnocení bezpečnosti vakcíny (14).

Z celosvětového hlediska je „compliance“ k očkování proti covidu-19 v populaci velmi variabilní, často však pod 60 %. Studie z února 2021

uvádí konkrétně pro Kuvajt 23,6 %, Jordánsko 28,4 %, Rusko 54,9 %, Polsko 56,3 % a USA 56,9 % (14). Zahraniční studie u osob odmítajících očkování poukazují i na to, že tito lidé často zastávají přesvědčení, že onemocnění není natolik nebezpečné (15). Tato možnost, stejně jako odmítnutí očkování ze zdravotních důvodů, v našem dotazníku nebyla. Tyto skutečnosti mohly ovlivnit výsledek dotazníkového šetření. Ten byl cíleně sestaven z jednoznačných a jednoduchých odpovědí. V opačném případě by „compliance“ dotazovaných byla podstatně nižší. Výsledky primárně sloužily hygienické službě ReMO k dalšímu postupu v případě očkovací kampaně, kde postačovala tato stručná data.

Nejvíce se v ČR očkovalo mRNA vakcínami, které vykazovaly 94,6% efektivitu proti původnímu koronaviru (16). Tato efektivita proti vzniku nemoci byla deklarována v březnu 2021, avšak postupně se tato hodnota snižovala. Délka protektivní imunity a efektivita proti novým variantám onemocnění covid-19 byla nadále předmětem studií. Čekalo se, jestli dojde k nižší úrovni ochrany před rozvojem onemocnění způsobeném některou z nových variant koronaviru, což potvrdila zkušenost z Izraele. V době, kdy dosahovala proočkovanost izraelských obyvatel 66 % (z toho ve skupině nad 60 let dokonce 90 %) a očekávalo se zpomalení epidemie, se začala nově šířit varianta koronaviru označovaná delta, což i přes poměrně vysokou proočkovanost nakonec vedlo k výraznému nárůstu incidence onemocnění covid-19, jelikož tato nová varianta koronaviru nakazila i plně očkované osoby (17).

Předpokládala se snížená účinnost vakcíny proti infekci spolu s klesajícími hladinami protilátek u očkovaných před více než šesti měsíci (18, 19). Přestože varianta koronaviru delta zvedla počty denních případů na hodnoty předchozích vrcholů pandemie, hospitalizace ve zdravotních zařízeních a počty úmrtí zjevně vlivem očkování nedosáhly stejných hodnot (18). Reakcí na zvyšující se incidenci bylo

zahájení očkování třetí posilující dávkou, což opět vedlo k poklesu rizika onemocnění, hospitalizace i těžkého průběhu u přeočkovaných (20, 21). Ochrana proti symptomatickému průběhu varianty omikron B.1.1.529 je několik měsíců po základním očkování omezená, značně ji však zvyšuje posilující dávka, ale i tato ochrana postupem času slábne (22). Studie z ledna 2022 potvrzuje protektivní efekt třetí dávky, proti infekci variantou delta 94%, omikron 82%; z hlediska rizika hospitalizace 94% u varianty delta a 90% u omikronu (23). Z tohoto jasně vyplývá, že pro dostatečnou ochranu proti covidu-19 nebo těžkému průběhu a hospitalizaci je nutné proočkovat populaci posilující dávkou, případně vakcínami nové generace. Požadavek na potřebu aplikace dalších dávek očkování však značně snižuje důvěru a ochotu dál se očkovat. Osoby s dokončeným očkovacím schématem v našem šetření ze září 2021 pouze v 61 % případech souhlasily s podáním posilující dávky. Do dubna 2022 absolvovalo posilující dávku 52 % VZP, což je pokles oproti původním predikcím. Důvody ke snížení zájmu mohou být ustupující pandemie, opadnutí strachu, uvolnění restrikcí a další.

Část neočkovaných osob proti covidu-19 (2021 březen 25 %, září 27 %) odmítá očkování z důvodu prodělání nemoci. Postinfekční imunitou se zabýval přehledový článek, který došel k závěru, že ačkoliv ochrana před reinfekcí trvá až 10 měsíců, je to velmi individuální (24). Často může být imunita významně kratší, zejména s ohledem na nové varianty koronaviru (24). Otázkou zůstává, zda by se tyto osoby spoléhající na prodělání nemoci nechaly očkovat později a v jakém konkrétně časovém rozmezí. Zajímavý je výsledek studie, která poukazuje na riziko vážnějších nežádoucích účinků po očkování u těch osob, které v minulosti prodělaly onemocnění (25). V březnu 2022 je prodělání covidu-19 v ČR stavěno na stejnou úroveň jako očkování, ale pouze po dobu šesti měsíců po potvrzeném onemocnění. Platnost základního očkování je devět měsíců a platnost po posilovací dávce dosud není omezena. Osoby v ČR,

kteří covid-19 prodělaly (mají protilátky v krvi), ale nemají to potvrzeno diagnostickým testem se zápisem v Informačním systému infekčních nemocí (ISIN), nemají žádné potvrzení o prodělání nemoci. Fakticky tvoří protilátky v krvi pouze část ochranné imunity (další složka je například buněčná imunita). Uznávání protilátek je téma rezonující společností od počátku pandemie. V jarní vlně 2020 americká FDA uvažovala o uznávání protilátek s předpokladem, že séropozitivní osoby budou imunní. Tato myšlenka stejně jako v Evropě narazila v zásadních otázkách. Nepanovala shoda na hladině protilátek, době trvání imunity ani na schválených testech s požadovanou senzitivitou a specifitou. Obecně můžeme říci, že přesnost sérologických testů v kontextu pandemie je omezená. Praktický význam v testování jednotlivců a následném hodnocení výsledků je sporný (26).

Vysoká proočkovanost VZP proti covidu-19 (92 % v březnu 2022) potvrzuje pozitivní postoj k očkování, což je velice žádoucí vzhledem ke specifickému kolektivu a povaze plněných úkolů AČR. Během pandemie plnila AČR úkoly, kde bylo zvýšené riziko expozice covidu-19. Ve zdravotnických a sociálních zařízeních bylo nasazeno přes 5 500 VZP. Docházelo k vysoké nemocnosti VZP a zvýšenému vzniku nemocí z povolání. Byla ohrožena akceschopnost AČR, a proto v době, kdy již byly vakcíny dostupné, přijal OOVZ opatření, které umožňovalo nasazení pouze očkovaných VZP k úkolům, kde dochází ke kontaktu s pacienty s covidem-19 (27). OOVZ nařídil povinné očkování proti onemocnění covid-19 pro vybrané skupiny VZP (7). Dalším nástrojem ke zvýšení proočkovanosti u VZP byla řada restriktivních opatření uplatňovaných proti covidu-19 podobně jako v civilním prostředí. Neočkovaným osobám byla například znemožněna účast na hromadných akcích, cvičeních, školeních, výcvicích i služebních cestách. V míře proočkovanosti VZP v březnu 2022 dosáhli vyšších hodnot (92 %) než celá ČR (63,9 %), a více i než například rezort Ministerstva vnitra (82 %) (28, 29). Posilující dávku má v březnu 2022 52 % VZP, v celé ČR je to pouze 37,4 % (28).

Tato práce vznikla za finanční podpory Ministerstva obrany České republiky – Dlouhodobého záměru rozvoje organizace Zdravotnická problematika zbraní hromadného ničení Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany.

Literatura:

1. Al-Amer R, Maneze D, Everett B, et al. COVID-19 vaccination intention in the first year of the pandemic: A systematic review. *J Clin Nurs.* 2022;31(1-2):62–86.
2. ECDC. Treatment and pharmaceutical prophylaxis of COVID-19 [online]. 2022 [cited 2022 Apr 4]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/treatment>.
3. Haque A, Pant AB. Mitigating Covid-19 in the face of emerging virus variants, breakthrough infections and vaccine hesitancy. *J Autoimmun.* 2022;127:102792.
4. Morales GI, Lee S, Bradford A, et al. Exploring vaccine hesitancy determinants during the COVID-19 pandemic: An in-depth interview study. *SSM Qual Res Health.* 2022;2:100045.
5. Bass SB, Wilson-Genderson M, Garcia DT, et al. SARS-CoV-2 Vaccine Hesitancy in a Sample of US Adults: Role of Perceived Satisfaction With Health, Access to Healthcare, and Attention to COVID-19 News. *Front Public Health.* 2021;9:665724.
6. Biasio LR, Bonaccorsi G, Lorini C, et al. Assessing COVID-19 vaccine literacy: a preliminary online survey. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(5):1304–1312.
7. Rozhodnutí Čj. MO 138906/2021-1457 ze dne 14. května 2021.
8. Neumann-Böhme S, Varghese NE, Sabat I, et al. Once we have it, will we use it? A European survey on willingness to be vaccinated against COVID-19. *Eur J Health Econ.* 2020;(7):977–982.
9. Our World in data: Coronavirus (COVID-19) Vaccinations [online]. [cited 2022 Apr 05]. Available from: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=FRA>.
10. Caserotti M, Girardi P, Rubaltelli E, et al. Associations of COVID-19 risk perception with vaccine hesitancy over time for Italian residents. *Soc Sci Med.* 2021;272:113688.
11. Dubé E, Laberge C, Guay M, et al. Vaccine hesitancy: an overview. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(8):1763–73.
12. Wu Q, Dudley MZ, Chen X, et al. Evaluation of the safety profile of COVID-19 vaccines: a rapid review. *BMC Med.* 2021;19(1):173.
13. Sharif N, Alzahrani KJ, Ahmed SN, Dey SK. Efficacy, Immunogenicity and Safety of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2021;12:714170.
14. Sallam M. COVID-19 Vaccine Hesitancy Worldwide: A Concise Systematic Review of Vaccine Acceptance Rates. *Vaccines (Basel).* 2021;9(2):160.
15. Troiano G, Nardi A. Vaccine hesitancy in the era of COVID-19. *Public Health.* 2021;194:245–251.
16. Pormohammad A, Zarei M, Ghorbani S, et al. Efficacy and Safety of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Vaccines (Basel).* 2021;9(5):467.
17. Saban M, Myers V, Wilf-Miron R. Changes in infectivity, severity and vaccine effectiveness against delta COVID-19 variant ten months into the vaccination program: The Israeli case. *Prev Med.* 2022;154:106890.
18. Levin EG, Lustig Y, Cohen C, et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. *N Engl J Med.* 2021;385(24):e84.
19. Andrews N, Tessier E, Stowe J, et al. Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. *N Engl J Med.* 2022;386(4):340–350.
20. Barda N, Dagan N, Cohen C, et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet.* 2021;398(10316):2093–2100.
21. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med.* 2021;385(15):1393–1400.
22. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med.* 2022;NEJMoa2119451.
23. Thompson MG, Natarajan K, Irving SA, et al. Effectiveness of a Third Dose of mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance - VISION Network, 10 States, August 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(4):139–145.
24. Kojima N, Klausner JD. Protective immunity after recovery from SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(1):12–14.
25. Raw RK, Kelly CA, Rees J, et al. Previous COVID-19 infection, but not Long-COVID, is associated with increased adverse events following BNT162b2/Pfizer vaccination. *J Infect.* 2021;83(3):381–412.
26. Biggeri A, Fornì S, Braga M. The risk of over-diagnosis in serological testing. Implications for communications strategies. *Epidemiol Prev.* 2020;44(5-6 Suppl 2):184–192.
27. Rozhodnutí Čj. MO 373542/2019-3416 ze dne 13. ledna 2020.
28. ÚZIS. Onemocnění aktuálně: COVID 19: Přehled vykázaných očkovaní v ČR. Onemocneni-aktualne.mzcr.cz/vakcinace-cr [online]. Praha: WEB/Studio, 2022 Mar 1 [cited 2022 Mar 1]. Available from: <https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz/vakcinace-cr>.
29. Ministerstvo vnitra – tiskové oddělení. Data o proočkovanosti příslušníků rezortu Ministerstva vnitra [e-mail]. Data k 25. 3. 2022.

Korespondující autorka:

Mgr. Klára Lesňáková

Sekce vojenského zdravotnictví

Ministerstva obrany

Buzulucká 897

500 02 Hradec Králové

E-mail: lesnakovak@gmail.com

Dopady profylaktické vakcinace proti HPV infekci na výskyt patologií děložního hrdla

Effect of prophylactic vaccination against HPV infection on the incidence of cervical precancers and cancers

Borek Sehnal,^{1,2} Jiří Sláma³

¹Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika
1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Bulovka

²Nemocnice Neratovice

³Gynekologicko-porodnická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Všeobecné fakultní nemocnice

Souhrn

Infekce lidskými papilomaviry (HPV) způsobuje asi 5 % ze všech lidských karcinomů. V současnosti jsou k dispozici tři profylaktické vakcíny proti HPV infekci: bivalentní Cervarix, kvadrivalentní Gardasil (dříve Silgard) a nonavalentní Gardasil 9. Rozsáhlá vědecká data dokládají jejich významnou účinnost v prevenci rozvoje perzistentní HPV infekce a prekanceróz děložního hrdla. První data navíc dokládají i přímý dopad na snížení incidence invazivních karcinomů děložního hrdla u očkovaných jedinců. Kvadrivalentní a nonavalentní vakcíny jsou dále vysoce efektivní v prevenci kondylomat. Účinnost je nejvyšší proti lézím, které jsou způsobeny vakcinálními genotypy, a nejvyšší efektivita je dosaženo v populaci HPV naivních jedinců. Česká republika patří mezi státy s národním vakcinačním programem, kde je očkování proti HPV hrazeno pro dívky a chlapce ve věku 13–14 let ze zdravotního pojištění. I přesto je setrvalým problémem klesající trend proočkovanosti cílové populace.

Klíčová slova: HPV, očkování, profylaktická HPV vakcína, účinnost, prekanceróza, karcinom děložního hrdla

Summary

Human papillomavirus (HPV) infection causes about 5% of all human cancers. Three prophylactic vaccines against HPV infection are currently available: the bivalent Cervarix, the quadrivalent Gardasil (formerly Silgard) and the nonavalent Gardasil 9. Extensive scientific data demonstrate their significant efficacy in preventing the development of persistent HPV infection and cervical precancers. In addition, early data also demonstrate a direct impact on reducing the incidence of invasive cervical cancer in vaccinated individuals. Furthermore, quadrivalent and nonavalent vaccines are highly effective in preventing condylomata. Efficacy is highest against lesions that are caused by vaccine genotypes, and the highest efficacy is achieved in the HPV naive population. The Czech Republic is among the countries with a national vaccination programme where HPV vaccination is covered by health insurance for girls and boys aged 13–14 years. Despite this, the declining trend in vaccination coverage of the target population is a persistent problem.

Keywords: HPV, vaccination, prophylactic HPV vaccine, efficacy, precancer lesion, cervical carcinoma

Vakcinologie 2022;16(1):22–28

Úvod

Infekce lidskými papilomaviry (human papillomavirus, HPV) je celosvětově nejčastější sexuálně přenosná infekce napadající lidský organismus. Z epi-

demiologických dat vyplývá, že alespoň jednou za život se HPV nakazí 75 %–80 % sexuálně aktivních jedinců (1). Odhaduje se, že v důsledku HPV infekce vzniká celosvětově asi 5 % malignit. HPV infekce je příčinou téměř

všech případů karcinomu děložního hrdla, který je současně celosvětově nejčastější malignitou vzniklou v důsledku HPV infekce (2). Podle rozsáhlé metaanalýzy vznikne na podkladě HPV infekce také 84,3 % karcinomů anu,

69,9 % karcinomů pochvy a 40,4 % karcinomů vulvy (3). Asociace HPV infekce s dlaždicobuněčnými karcinomy hlavy a krku se udává v širokém rozmezí. Metaanalýza publikací z let 1995 až 2015 doložila 39,3% pozitivitu HPV v souboru 1 497 karcinomů dutiny ústní (4).

Příprava rekombinantních vakcín složených z vysoce purifikovaných, viru podobných částic (VLPs, virus-like particles) tvořených hlavním papilomavirovým kapsidovým proteinem L1 byla podmíněna jednoznačnou identifikací HPV jako primární příčiny cervikálního karcinomu a současně kompletním popisem struktury genomu HPV (5). Aktuálně jsou na trhu tři komerčně dostupné profylaktické vakcíny firem GSK a MSD. Bivalentní vakcína Cervarix (HPV 16, 18), kvadrivalentní Gardasil (dříve Silgard) (HPV 6, 11, 16, 18) a nonavalentní Gardasil 9 (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 53, 58). Do konce roku 2019 již implementovalo profylaktickou vakcinaci proti HPV do svých očkovacích kalendářů více než 120 zemí světa. Mezi nimi je všech 28 zemí Evropské unie (6).

V České republice je profylaktická HPV vakcinace hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění od 1. dubna 2012 pro dívky a od začátku roku 2018 také pro chlapce ve věku 13–14 let (7). Od ledna 2022 je plná úhrada ze zdravotního pojištění možná i po uplynutí této lhůty, pokud došlo k odložení vakcinace z důvodu zdravotního stavu pojištěnce (8). Hrazené očkovací látky nově schvaluje Ministerstvo zdravotnictví ČR na základě doporučení Národní imunizační komise a v případě HPV vakcín je nyní plně hrazen nejlevnější z preparátů.

Třebaže je podle epidemiologických dat do skupiny onkogenních, vysoce rizikových (high-risk, HR) genotypů HPV řazeno 13–18 genotypů (kancerogenní HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 a pravděpodobně kancerogenní HPV 26, 53, 66), panuje obecná shoda, že nejdůležitější pro vznik lidských malignit jsou genotypy HPV 16, 18, 31, 33 a 45 (9, 10). V případě karcinomu děložního hrdla jsou zodpovědné za více než 90 % všech případů a podle výsledků dvou evropských studií

Scale a Heracles je dokonce pravděpodobné, že v naší republice způsobují téměř všechny jeho případy. Na podkladě infekce HR genotypů vzniká kromě karcinomu děložního hrdla i část karcinomů vulvy, vaginy, anu a orofaryngeální oblasti. V důsledku infekce neonkogenními, nízké rizikovými (low-risk, LR) genotypy vznikají pohlavní bradavice (kondylomata acuminata) a jejich významná část je způsobena vakcinačními genotypy HPV 6 a 11. Zatímco kondylomata, prekancerózy a karcinom děložního hrdla představují velmi frekventní onemocnění téměř výhradně spojená s HPV infekcí, ostatní nádorová onemocnění spojená rovněž v určitém podílu s HPV infekcí jsou buď méně častá, postihují starší populaci, případně populaci se specifickým sexuálním chováním, anebo u nich nemusí být jednoznačné stanovení spojitosti s HPV infekcí. V klinických studiích je proto věnována zásadní pozornost prevenci rozvoje perzistence HPV infekce, která je společným rizikovým faktorem všech HPV asociovaných malignit, a dále prevenci kondylomat, prekanceróz a karcinomů děložního hrdla. Důležitým poznatkem je, že převážná většina prekanceróz a karcinomů asociovaných s HPV infekcí v jiných anatomických lokalitách (anus, vulva, vagina, orofarynx) je způsobena vakcinačním genotypem HPV 16. Doložení efektivity vakcinace na cervikální léze lze proto velmi spolehlivě extrapolovat i na snížení frekvence ostatních, vzácnějších HPV asociovaných lézí.

Všechny tři dostupné profylaktické HPV vakcíny vykazují vysokou a dlouhodobou účinnost proti HPV infekci (11). Po podání bivalentní vakcíny Cervarix jsou prokázány vysoké titry protilátek po dobu 10 let proti HPV 16, 18, navíc 85 % jedinců po obdržení tří dávek vytváří významné hladiny protilátek proti HPV 31 a HPV 45 (37), v nižší míře tvoří protilátky i proti HPV 33, 35, 52 a 58. Po očkování kvadrivalentní vakcínou Gardasil je prokázána protektivní hladina protilátek proti HPV 16, 18 po dobu pěti let a zkřížená ochrana protilátek u 46 % očkovanych jedinců proti HPV 31, u 29 % proti HPV 33, u 7 % proti HPV 45, u 18 % proti HPV 52 a u 6 % proti HPV 58. Nonavalentní vakcína

Gardasil 9 indukuje u očkovanych jedinců séropozitivitu proti všem sedmi onkogenním a dvěma neonkogenním genotypům po pěti letech v 77,5 %–100 % a vykazuje výbornou účinnost proti prekancerózám a karcinomům asociovaným s některým ze sedmi obsažených genotypů. Recentní studie také prokázala, že protilátky po očkování Gardasilem 9 prochází placentární bariérou a mohou chránit plod před infekcí genotypy HPV 6, 11, která je příčinou torpidní juvenilní rekurentní laryngeální papilomatózy (11).

Účinnost proti prekancerózám děložního hrdla

Současná literatura disponuje rozsáhlou evidencí o signifikantním snížení incidence závažných prekanceróz děložního hrdla po dokončení vakcinačního schématu kterýmkoli z dostupných očkovacích preparátů. K dispozici jsou nejen data z řady retrospektivních observačních studií, ale i vysoce kvalitní data z prospektivních, randomizovaných a placebem kontrolovaných studií na rozsáhlých souborech očkovanych jedinců.

Ve Švédsku byl vakcinační program určený pro dívky ve věku 10–12 let zahájen od roku 2012, ale již mezi roky 2007 a 2011 byla HPV vakcinace kvadrivalentní vakcínou hrazena pro dívky ve věku 13–17 let. Pokrytí očkované populace se v letech 2006–2012 pohybovalo mezi 80–92 %. Pro hodnocení účinnosti vakcinace byly komplexní údaje o sledované kohortě získány ze zdravotnických registrů a zahrnovaly data od všech dívek a žen ve věku 13–31 let, které měly mezi roky 2006 a 2013 trvalý pobyt ve Švédsku (12). V uvedeném období bylo celkem 236 372 dívek a žen (17,7 % studované kohorty) očkovanych kvadrivalentní HPV vakcínou. U 182 861 dívek (77,4 % očkovanych) byla vakcinace zahájena před 17. rokem života. Závažná prekanceróza děložního hrdla nebo karcinom (CIN 2+) byly v letech 2006–2013 diagnostikovány ve sledované kohortě u 3,17 % (34 839/1 097 319) neočkovanych žen, u 2,06 % (190/9 227) žen očkovanych mezi 20.–29. rokem života, u 0,43 % (191/44 284) očkovanych mezi 17.–19. ro-

kem života a pouze u 0,02 % (41/182 861) žen očkováných před 16. rokem života. Účinnost kvadrivalentní HPV vakcíny proti CIN 2+ dosáhla ve studované populaci ve srovnání s neočkovanými 75 % (incidence rate ratio, IRR 0,25; 95% CI 0,18–0,35; $p < 0,001$) pro dívky očkované před 17. rokem života, 46 % (IRR 0,54; 95% CI 0,46–0,64; $p < 0,001$) pro očkované mezi 17. a 19. rokem a 22 % (IRR 0,78; 95% CI 0,65–0,93; $p = 0,006$) u očkovaných mezi 20. a 29. rokem života. Pro prevenci nejzávažnějších stupňů prekanceróz a invazivních karcinomů (CIN 3+) byly výsledky ještě lepší a dosáhly pro stejné věkové kohorty hodnot IRR 0,16 (95% CI 0,08–0,32; $p < 0,001$), IRR 0,43 (95% CI 0,33–0,57; $p < 0,001$) a IRR 0,75 (95% CI 0,59–0,95; $p = 0,019$) (12).

V Kanadě byla mezi roky 2007 a 2009 profylaktická HPV vakcinace kvadrivalentní vakcínou postupně zahrnuta do očkovacích kalendářů ve všech provinciích pro dívky ve věku 9–14 let. Od roku 2013 byl vakcinační program rozšířen postupně také pro chlapce (13). Pokrytí cílové populace se v různých provinciích pohybovalo od 44 % – 84 %. Všechny provincie zaznamenaly pokles incidence CIN 2+. V provincii Ontario se díky vakcinaci snížila incidence CIN 2+ o 44 % (IRR 0,56; 95% CI 0,37–0,87; $p < 0,05$), v provincii Alberta o 52 % (IRR 0,48; 95% CI 0,28–0,81; $p < 0,05$) a v provincii Britská Kolumbie dokonce o 86 % (IRR 0,14; 95% CI 0,04–0,47; $p < 0,01$) (13).

Rovněž v USA byla zavedena plošná profylaktická vakcinace kvadrivalentní vakcínou. Program je zacílen od roku 2006 na dívky ve věku 11–12 let se záchytným očkováním do 26 let. V roce 2016 byla navíc kvadrivalentní vakcína nahrazena nonavalentní vakcínou. Data z roku 2016 ukazují, že očkování alespoň jednou dávkou obdrželo 65,1 % dívek ve věku 13–17 let a 43 % stejně starých dívek obdrželo všechny předepsané dávky (14). Center for Disease Control and Prevention v USA analyzovalo data z projektu HPV-IMPACT (Human Papillomavirus Vaccine Impact Monitoring Project) o hlášených případech CIN 2+ v letech 2008–2016 vztažená k určité věkové

kohortě a výstupní data byla vztažena na celou ženskou populaci v USA. Zatímco v roce 2008 byla incidence CIN 2+ ve věkové kohortě 18–19 let 206 nových případů na 100 000 stejně starých žen, v letech 2014–2016 klesla asi 20× na 8–12 nových případů na 100 000 stejně starých žen. Ve věkové kohortě 20–24 let byl zaznamenán přibližně čtyřnásobný pokles CIN 2+ z 559 na 151 na 100 000 stejně starých žen. Naopak nárůst incidence CIN 2+ přibližně o 50 % byl zaznamenán u žen ve věkové kohortě 60–65 let, které nebyly zahrnuty do vakcinační strategie (14).

Nejnižší pokrytí z celých USA bylo při analýze dat v roce 2014 zjištěno ve státě Tennessee, kde dokončilo celé vakcinační schéma pouze 20 % dívek a 48 % dívek obdrželo alespoň jednu dávku. I takto malé pokrytí se však projevilo na podstatném snížení incidence CIN 2+. V okrese Davidson County poklesla incidence CIN 2+ u žen ve věku 18–20 let mezi roky 2008 a 2013 ze 189 případů na 59 případů na 100 000 stejně starých žen za rok, což odpovídá každoročnímu průměrnému snížení incidence o 24,2 % (95% CI; 2,1–41,4; $p < 0,01$). U žen ve věku 21–24 let byl zaznamenán pokles incidence ze 496 případů na 332 případů na 100 000 stejně starých žen za rok, což odpovídá průměrnému snížení o 10,1 % (95% CI; 3,4–16,3, $p < 0,01$) za každý rok. Není překvapením, že u starších, nevakcinovaných žen byl naopak pozorován mírný vzestup incidence (15).

I přestože patří Japonsko mezi nejvyspělejší ekonomiky světa, incidence karcinomu děložního hrdla se zde ve věkovém rozmezí 15–39 let pohybuje průměrně okolo 13 nových případů na 100 000 žen za rok (16). V dubnu 2013 byl proto zahájen program aktivní podpory HPV vakcinace pro dívky ve věku 12–16 let bivalentní nebo kvadrivalentní vakcínou podle výběru rodičů. Cílová populace však tento krok reflektovala jen velmi omezeně. V roce 2015 bylo v rámci národního screeningového programu vyšetřeno 22 743 žen ve věku 20–29 let, z toho ale pouze 8,7 % ($n = 1 969$) bylo očkovaných. Frekvence záchytu histologicky prokázané CIN 2+ byla 0,20 %

(4/1 969) u vakcinovaných (0,19 % očkovaných ve věku 20–24 a 0,26 % očkovaných ve věku 25–29 let) a 0,66 % (166/20 774) u nevakcinovaných (0,58 % očkovaných ve věku 20–24 a 0,71 % ve věku 25–29 let). Vakcinované ženy měly o 69 % nižší riziko vzniku CIN 2+, což odpovídá relativnímu riziku (RR) 0,31 (95% CI 0,08–0,80; $p = 0,009$) (16).

Retrospektivní zpracování dat ze skotského národního vakcinačního programu hodnotilo účinnost plošné HPV vakcinace na incidenci cervikálních prekanceróz u mladých žen ve věku 20 let (17). Ve Skotsku bylo zahájeno plošné očkování dívek ve věku 12–13 let v roce 2008 pomocí bivalentní vakcíny. Pokrytí se v uvedené věkové kohortě pohybuje okolo 90 %. Do hodnocení bylo zařazeno 64 026 nevakcinovaných žen narozených v letech 1988–1990 a 74 666 žen očkovaných, narozených v letech 1995–1996, z nichž 92 % ($n = 68 480$) dokončilo celé vakcinační schéma. Účinnost vakcíny vykazovala 78% (95% CI 66–86) ochranu proti CIN 1, 89% (95% CI 81–94) ochranu proti CIN 2 a 86% (95% CI 75–92) ochranu proti CIN 3. Díky komunitní imunitě byla navíc doložena i významná redukce prekanceróz v kohortě stejně starých, ale nevakcinovaných dívek, kde dosáhla 63 % (95% CI 11–85) u CIN 1, 67 % (95% CI 19–86) u CIN 2 a 100 % (95% CI 69–100) u CIN 3 (17).

Do mezinárodní, randomizované, dvojité zaslepené studie bylo zařazeno 7 106 očkovaných nonavalentní HPV vakcínou, 7 109 očkovaných kvadrivalentní HPV vakcínou a dalších 17 622 žen z dřívějších studií (8 810 očkovaných kvadrivalentní HPV vakcínou a 8 812 po aplikaci placeba) (18). Incidence všech stupňů cervikálních prekanceróz asociovaných s devíti HPV genotypy obsažených ve vakcíně poklesla po očkování nonavalentní HPV vakcínou o 98,4 % (95% CI 96,0–99,5) ve srovnání s ženami očkovanými placebem (18).

V jiné mezinárodní, randomizované, dvojité zaslepené studii bylo sledováno 6 271 žen očkovaných bivalentní HPV vakcínou a 6 279 neočkovaných žen (19). Studie prokázala redukci CIN 2+ bez ohledu na asociovaný genotyp o 66 % (95% CI 54,4–

74,9) a redukcí CIN 3+ bez ohledu na genotyp dokonce o 87,8 % (95% CI 71,1–95,7) (19).

Údaje z finského onkologického registru (Finnish Cancer Registry) sloužily k vyhodnocení nálezů od 15 627 neočkovaných dívek ve věku 18–19 let a 2 465 očkovaných dívek bivalentní vakcínou ve věku 16–17 let. Během sledování bylo v rozmezí 4,5–10 let po vakcinaci diagnostikováno 75 případů CIN 3 a čtyři případy invazivního karcinomu děložního hrdla v nevakcinované kohortě, a naopak jen čtyři případy CIN 3 a žádný invazivní karcinom u vakcinovaných dívek. Účinnost bivalentní vakcíny proti CIN 3+ bez ohledu na asociovaný genotyp HPV dosáhla 66 % (95% CI 8–88). Autoři navíc uzavírají, že se zkřížená protekce bivalentní vakcíny proti cervikálním lézím asociovaným s HPV 31, 33, 45 potvrdila i při dlouhodobém sledování (20).

Recentní metaanalýza zpracovala 29 článků o vlivu vakcinace na redukcí kondylomat a současně 13 publikací hodnotících pokles incidence prekanцерóz po vakcinaci ve 14 vysoce přijímových zemích (21). Za 5–9 let po začátku vakcinace byl bez ohledu na asociovaný genotyp HPV a aplikovanou profylaktickou vakcínou zaznamenán pokles incidence CIN 2+ v očkované i neočkované populaci o 51 % u dívek ve věku 15–19 let (RR 0,49; 95% CI 0,42–0,58) a o 31 % u žen ve věku 20–24 let (RR 0,69; 95% CI 0,57–0,84). Práce dále doložila snížení výskytu kondylomat o 67 % u dívek ve věku 15–19 let (RR 0,33; 95% CI 0,24–0,46), o 54 % u žen ve věku 20–24 let (RR 0,46; 95% CI 0,36–0,60) a o 31 % u žen ve věku 25–29 let (RR 0,69; 95% CI 0,53–0,89), rovněž bez ohledu na asociovaný genotyp HPV a aplikovanou vakcínou (21). Zásadní význam vakcinace HPV naivní kohorty dokládá fakt, že incidence CIN 2+ se ve stejných populacích zvýšila o 19 % u žen ve věku 25–29 let (RR 1,19; 95% CI 1,06–1,32), a dokonce o 23 % u žen ve věku 30–39 let (RR 1,23; 95% CI 1,13–1,34), které buď nebyly očkovány, nebo byly očkovány až po koitarché 21.

Systematický přehled prací Cochranovy databáze zpracoval data z 26 randomizovaných a placebem kontrolovaných studií, z nichž 18 používa-

lo bivalentní profylaktickou vakcínou. Podle závěrů analýzy je po očkování HPV naivní kohorty doložena vysoká evidence o účinnosti profylaktických HPV vakcín při redukcí závažných prekanцерóz děložního hrdla asociovaných s HPV 16 a 18 u dívek a žen ve věku 15–26 let. Relativní riziko rozvoje CIN 2+ včetně klinicky obtížné detekovatelného adenocarcinoma in situ dosahovalo 0,10 (95% CI 0,01–0,82). Snížení CIN 2+ bez ohledu na asociovaný genotyp bylo nižší a relativní riziko dosahovalo 0,37 (95% CI 0,25–0,55). U starší populace, která nebyla očkována jako HPV naivní, byla kalkulována výše relativního rizika rozvoje CIN 2+ bez ohledu na asociovaný genotyp na 0,70 (95% CI 0,58–0,85) (22).

Účinnost proti invazivnímu karcinomu děložního hrdla

Přirozený vývoj invazivního karcinomu děložního hrdla je dlouhodobým procesem, který obvykle trvá 10 i více let. Přestože studie mohly nejprve posoudit efekt vakcinace na snížení perzistentní HPV infekce, dále na snížení projevů její proliferativní formy – kondylomat a teprve později i prekanцерóz, jsou již nyní k dispozici i první data ukazující na snížení incidence HPV asociovaných karcinomů ve vakcinované populaci. V Anglii byla zahájena plošná HPV vakcinace bivalentní HPV vakcínou 1. září 2008. Cíleně je zaměřena na dívky ve věku 12–13 let, ale v letech 2008–2010 byla dostupná i pro dívky ve věku 14–18 let. Pokrytí očkované populace třemi dávkami se pohybovalo od 44,8 % u nejstarších dívek k 84,9 % u nejmladších dívek a alespoň jednu dávku obdrželo podle věku při očkování 60,6 % – 88,7 % cílové populace (23). Z britského národního onkologického registru byla získána data o incidenci invazivního cervikálního karcinomu v období od ledna 2006 do června 2019 a byla patrná její významná redukce v očkované skupině ve srovnání s neočkovanými. Ve věkové kohortě 20–30 let byl patrný pokles o 34 % (95% CI 25–41; $p < 0,0001$) u dívek očkovaných mezi 16.–18. rokem života, o 62 % (95% CI 52–71; $p < 0,0001$) u dívek očkovaných mezi 14.–15. rokem života a o 87 %

(95% CI 72–94; $p < 0,0001$) u dívek očkovaných mezi 12.–13. rokem života. Analogicky byla vypočítána redukce CIN 3 o 39 % (95% CI 36–41; $p < 0,0001$), o 75 % (95% CI 72–77; $p < 0,0001$) a o 97 % (95% CI 96–98; $p < 0,0001$) pro očkované ve stejných věkových kategoriích. Nejvíce z HPV vakcinace profitovaly očkované ženy narozené po 1. září 1995, u kterých bylo diagnostikováno pouze sedm případů invazivního karcinomu (incidence 0,3 nových případů na 100 000 za rok) a 29 případů CIN 3 (incidence 2) (23).

Data z finského registru dokládají, že nebyl diagnostikován ani jeden HPV asociovaný karcinom během období roků 2007–2015 v souboru 9 529 žen očkovaných mezi roky 2002–2008 v rámci registračních studií FUTURE II a PATRICIA obou farmaceutických firem. Oproti tomu bylo diagnostikováno 10 HPV asociovaných karcinomů (8 karcinomů děložního hrdla, 1 karcinom vulvy, 1 orofaryngeální karcinom) mezi 17 838 stejně starými, ale nevakcinovanými ženami. Frekvence HPV neasociovaných karcinomů byla za identické časové období v obou skupinách obdobná (24).

Švédská práce zahrnující 1 672 983 dívek a žen ve věku 10–31 let sledovala jejich zdravotní data v letech 2006–2017. Celkem 527 871 z nich obdrželo alespoň jednu dávku kvadrivalentní vakcíny a 83,2 % ($n = 438 939$) dívek zahájilo vakcinaci ještě před 17. rokem života (25). Karcinom děložního hrdla byl diagnostikován u 19 vakcinovaných žen a u 538 nevakcinovaných žen. Relativní riziko karcinomu děložního hrdla tak ve vakcinované populaci dosáhlo 0,37 (95% CI 0,21–0,57). Nejnižší relativní riziko bylo kalkulováno pro dívky vakcinované před 17. rokem života a dosahovalo 0,12 (95% CI 0–0,34), zatímco u žen očkovaných mezi 17. a 30. rokem života bylo čtyřnásobně vyšší a dosahovalo 0,47 (95% CI 0,27–0,75) (25).

Účinnost proti kondylomatům, jiným nádorovým onemocněním a přidružený efekt vakcinace

Klinická účinnost HPV vakcinace se zpočátku nejlépe sledovala podle po-

klesu výskytu kondylomat vulvy, protože jejich incidence je dostatečně vysoká a inkubační doba natolik krátká, aby se efekt vakcinace projevil velmi brzy. Četné studie prokázaly vysokou účinnost kvadrivalentní, ale i bivalentní vakcíny na snížení incidence kondylomat u očkováných dívek a díky komunitní imunitě i významný pokles incidence i u stejně starých chlapců (26–31). V původní české studii zahrnující 1 086 žen ve věku od 16–40 let byl po očkování kvadrivalentní vakcínou zaznamenán pokles incidence genitálních bradavic o 90,6 % během jednoho roku po dokončení očkovacího schématu (32).

Valasoulis et al. zkoumali, zda profylaktické očkování proti HPV mění expresi biomarkerů souvisejících s HPV u žen s prokázanou prekancerózou děložního hrdla. Zjistili, že očkování pacientek s abnormalitami nízkého stupně vedlo k dřívějšímu vymizení HPV 16 a HPV 18 DNA pozitivních infekcí ve srovnání s pacientkami, které očkování nepodstoupily (33). Metaanalýza prokázala vliv na snížení HPV infekce po očkování žen na úrovni celé populace. Po 5–8 letech očkování orální prevalence HPV 16 a 18 mezi dívkami ve věku 13–19 let věku klesla o 83 % a mezi dívkami ve věku 20–24 let se snížila o 66 %. Studie zahrnující více než 2 600 mužů a žen ve věku 18–33 let zjistila, že u pacientů, kteří obdrželi alespoň jednu dávku vakcíny proti HPV, byla prevalence orální infekce čtyřmi typy HPV o 88 % nižší než u těch, kteří očkování nebyli (34).

Vedlejším příznivým efektem profylaktické HPV vakcinace je i snížení frekvence výskytu abnormálního výsledku cytologického stěru z děložního hrdla. Sekundárně k tomu je menší potřeba dalšího vyšetření pacientek i redukce obav z výsledku vyšetření. U 153 250 dívek narozených mezi roky 1989 a 1993 ve Švédsku, které podstoupily ve 23 letech života v rámci screeningu karcinomu děložního hrdla cytologický stěr, hodnotili autoři pozitivní predikci (positive predictive value, PPV) nálezu CIN 2+. U nevakcinovaných dívek PPV dosahovalo 69,9 % (95% CI 67,9–71,9), u vakcinovaných mezi 17.–22. rokem života 64,9 % (95% CI 59,8–69,8) a u vakcinovaných před 17. rokem ži-

vota 57,4 % (95% CI 50,9–63,7). Pro dívky očkované před 17. rokem života tak došlo ve srovnání s neočkovanými ke snížení PPV vzniku CIN 2+ o 17 % (95% CI 7–26%) (35). Dalším příznivým efektem vakcinace je redukce potřeby provedení biopsie a konizace děložního hrdla. Tato skutečnost je důležitá mimo jiné i proto, že konizace děložního hrdla je významně spojena se zvýšeným rizikem předčasného porodu. Podle Cochrainovy databáze se RR předčasného porodu po konizaci pohybuje od 1,54 (95% CI 1,09–2,18) do 4,91 (95% CI 2,06–11,68) podle hloubky kónusu (36). Mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie doložila u žen očkovaných kvadrivalentní nebo nonavalentní HPV vakcínou snížení frekvence biopsie děložního hrdla o 95,1 % (95% CI 92,6–97,0) a potřeby konizace děložního hrdla o 97,8 % (95% CI 93,4–99,4) (18).

Pokrytí cílové populace

Hlavním cílem implementace HPV vakcinace do očkovacích kalendářů ve všech zemích světa zůstává snížení incidence karcinomu děložního hrdla. Na úspěšnosti vakcinačního programu se podílí nejen doložená vysoká účinnost profylaktických vakcín, ale především podíl očkovaných dívek v cílové populaci. V roce 2020 WHO zahájila globální strategii pro urychlení eradikace karcinomu děložního hrdla jako celosvětového problému veřejného zdraví. WHO si stanovila náročné cíle s prioritou maximální plošné vakcinace proti HPV (37). Cílem je dosažení minimálně 90% ukončené vakcinace dívek do 15. roku života. Samotné vysoké pokrytí ženské populace by v takovém případě přineslo výrazný benefit i pro chlapce se signifikantním poklesem výskytu všech HPV asociovaných onemocnění u obou pohlaví (38, 39). Podle norské práce by dosažení 90% hranice plně očkovaných dívek mělo větší účinnost na zdraví celé populace a bylo by levnější než 71% proočkovanosť obou pohlaví (38).

Profylaktická HPV vakcinace byla zahrnuta do očkovacích kalendářů ve všech zemích Evropské unie, ale podíl očkovaných dívek se v různých

státech velmi liší. Nejtěživější situace je v Rumunsku, kde má vysoká incidence karcinomu děložního hrdla za následek i jednu z nevyšších úmrtností na karcinom děložního hrdla v Evropě. Od roku 2008 hradí místní vláda HPV vakcinaci pro dívky ve věku 10–11 let. Nejprve museli rodiče dívek vyjádřit písemný souhlas s vakcinací, od roku 2009 stačí souhlas ústní. Této možnosti ale využilo pouze 2,5 % dívek v příslušné věkové kohortě. Rodiče uváděli několik důvodů pro odmítnutí HPV vakcinace: 1) jedná se o experiment na jejich dětech; 2) děti jsou na očkování proti karcinomu děložního hrdla příliš mladé; 3) vakcína způsobuje neplodnost; 4) když je něco zadarmo, tak to není kvalitní; 5) hlavním důvodem je zisk farmaceutických firem; 6) vakcína zvyšuje pravděpodobnost vzniku cervikálního karcinomu a účelem její aplikace je snížit celosvětovou populaci (40). Vliv na rozšíření HPV vakcinace má i náboženské přesvědčení populace. Skeptický přístup k vakcinaci se v zemi dosud nepodařilo zvrátit a Rumunsko zůstává nadále státem s minimálním pokrytím vakcinace a současně s velmi vysokou incidencí karcinomu děložního hrdla. Pokrytí cílové populace je velmi nízké i v Polsku, kde dosahuje jen asi 10 %. Široké rozpětí pokrytí mezi 27 % – 83 % je v různých regionech Itálie a naopak nejvyšší (kolem 90 %) bylo dosaženo ve vlámské části Belgie (41). I v USA byla během vakcinační kampaně v roce 2008 očkována méně než čtvrtina dívek cílové populace (42). V Japonsku byla bivalentní schválena v roce 2009 a kvadrivalentní v roce 2011. V roce 2013 byly HPV vakcíny zařazeny do vakcinačních programů a hrazeny pro dívky ve věku 12–16 let. Během proaktivních opatření alespoň jednu dávku obdrželo kolem 70 % cílové populace dívek. Naneštěstí byla ale poměrně brzy zahájena negativní kampaň proti HPV vakcinaci s nekritickou podporou médií. Od roku 2011 díky tomu počet očkovaných prudce klesal a v současnosti je očkováno jen asi 1 % dívek (43).

Od 1. dubna 2012 pro dívky a od roku 2018 také pro chlapce ve věku 13–14 lety je v České republice HPV vakcinace hrazena z prostředků veřej-

ného zdravotního pojištění (7). V roce 2020 v ČR tuto možnost využilo 63,6 % dívek a 42,6 % chlapců (44). Přestože se incidence karcinomu díky organizovanému screeningu zavedeném v ČR v roce 2008 každým rokem snižuje, ve srovnání s vyspělým světem zůstává stále vysoká. V roce 2018 bylo hlášeno 734 nových případů (incidence 13,6 na 100 000 žen) a 346 žen na tuto diagnózu zemřelo (45). Karcinom děložního hrdla se přes stadia prekanceróz vyvíjí roky až desetiletí, svého prvního vrcholu navíc dosahuje po 40. roce života žen. Proto se u nás významnější efekt HPV vakcinace na jeho incidenci projeví nejdříve s odstupem 25–30 let od zahájení národního očkovacího programu.

Dalším faktorem, který může ovlivnit účinnost HPV vakcín, je počet aplikovaných dávek. Touto problematikou se zabývala dánská studie, která pracovala s údaji dánského národního vakcinačního programu (46). Do studie bylo zahrnuto 590 083 dívek a žen ve věku 17–25 let. Celkem 215 309 (36 %) bylo očkováno kvadrivalentní vakcínou před 16. rokem života a z nich 40 742 (19 %) obdrželo jednu nebo dvě dávky. Na základě analýzy dat od 5 561 žen s histologicky prokázanou závažnou prekancerózou děložního hrdla autoři vypočetili účinnost jedné dávky proti CIN 3 na 62 % (IRR 0,38; 95% CI 0,14–0,98), dvou dávek také na 62 % (IRR 0,38; 95% CI 0,22–0,66) a tří dávek na 63 % (IRR 0,37; 95% CI 0,30–0,45). Účinnost vakcíny byla vzhledem k pozdějšímu věku vakcinovaných sice menší, ale počet dávek při krátkém období sledování nehrál významnou roli (17, 46).

Závěr

Výsledky řady vysoce kvalitních studií včetně randomizovaných a kontrolovaných placebem jasně doložily významnou redukci onemocnění asociovaných s HPV infekcí u očkovaných jedinců. Díky národním vakcinačním programům lze v mnoha zemích doložit pokles perzistentních HPV infekcí, prekanceróz a kondylomat. První data ukazují navíc i přímý dopad na pokles incidence invazivních karcinomů děložního hrdla. Výraznější snížení

incidence invazivních karcinomů děložního hrdla lze s ohledem na jeho přirozený vývoj očekávat u očkovaných za 10–15 let.

Podpořeno projektem UNCE 204065 Karlovy Univerzity v Praze.

Literatura:

1. Sehnal B, Rozsypal H, Nipčová M, Sláma J. Prevalence, incidence, perzistence a možnosti přenosu infekce lidským papilomavirem (HPV). *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2017;66(4):198–209.
2. Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR, et al. EUROGIN 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer.* 2015;136(12):2752–2760.
3. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2009;124(7):1626–1636.
4. Chaitanya NC, Allam NS, Gandhi DB, et al. Systematic meta-analysis on association of human papilloma virus and oral cancer. *J Cancer Res Ther.* 2016;12(2):969–974.
5. Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ, et al. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cell is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology.* 1991;185:251–257.
6. World Health Organization. Global HPV vaccine introduction overview: projected and current national introductions, demonstration/pilot projects, gender-neutral vaccination programs, and global HPV vaccine introduction maps (2006–2022). 2019. Available from: https://path.azureedge.net/media/documents/GlobalHPVvaccineIntroOverview_Nov2019.pdf.
7. Mladěnka A, Sláma J. Vakcinace proti HPV a výhled nových možností. *Čes Gynek.* 2018;83(3):218–225.
8. Sbírka zákonů ročník 2021, částka 164, ze dne 12. 10. 2021, Předpis č. 371/2021 Sb. Novela zákona č. 48/1997 o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů. Available from: <https://aplikace.mvcr.cz/sbirka-zakonu>.
9. Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR, et al. EUROGIN 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer.* 2015;136(12):2752–2760.
10. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human pa-

pillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:518–527.

11. Cheng L, Wang Y, Du J. Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. *Vaccines (Basel).* 2020;8(3):391.
12. Herweijer E, Sundström K, Ploner A, et al. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: A population-based study. *Int J Cancer.* 2016;138(12):2867–2874.
13. Steben M, Tan Thompson M, Rodier C, et al. A Review of the Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: 10 Years of Clinical Experience in Canada. *Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(12):1635–1645.
14. McClung NM, Gargano JW, Park IU, et al. HPV-IMPACT Working Group. Estimated Number of Cases of High-Grade Cervical Lesions Diagnosed Among Women – United States, 2008 and 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(15):337–343.
15. Oakley F, Desouki MM, Pemmaraju M, et al. Trends in High-Grade Cervical Cancer Precursors in the Human Papillomavirus Vaccine Era. *Am J Prev Med.* 2018;55(1):19–25.
16. Konno R, Konishi H, Sauvaget C, et al. Effectiveness of HPV vaccination against high grade cervical lesions in Japan. *Vaccine.* 2018;36(52):7913–7915.
17. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12–13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ.* 2019;365:l1161.
18. Giuliano AR, Joura EA, Garland SM, et al. Nine-valent HPV vaccine efficacy against related diseases and definitive therapy: comparison with historic placebo population. *Gynecol Oncol.* 2019;154(1):110–117.
19. Tota JE, Struyf F, Hildesheim A, et al. Costa Rica Vaccine Trial and PATRICIA study. Efficacy of the AS04-Adjuvanted HPV16/18 Vaccine: Pooled Analysis of the Costa Rica Vaccine and PATRICIA Randomized Controlled Trials. *J Infect Dis.* 2020 Sep 5:jiaa561.
20. Lehtinen M, Lagheden C, Luostarinen T, et al. Ten-year follow-up of human papillomavirus vaccine efficacy against the most stringent cervical neoplasia end-point—registry-based follow-up of three cohorts from randomized trials. *BMJ Open.* 2017;7(8):e015867.
21. Drolet M, Bénard É, Pérez N, et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *HPV Vaccination Impact Study Group. Lancet.* 2019;394(10197):497–509.
22. Arbyn M, Xu L, Simoons C, Martin-Hirsch P. Prophylactic vaccination against human papilloma viruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Sys Rev.* 2018;5:CD009069.
23. Falcaro M, Castañon A, Ndlela B, et al. The effects of the national HPV vac-

- ination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet*. 2021;398(10316):2084–2092.
24. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer*. 2018;142(10):2186–2187.
 25. Lei J, Ploner A, Elfström KM, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1340–1348.
 26. Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*. 2013;346:f2032.
 27. Bauer HM, Wright G, Chow J. Evidence of human papillomavirus vaccine effectiveness in reducing genital warts: an analysis of California public family planning administrative claims data, 2007–2010. *Am J Public Health*. 2012;102(5):833–835.
 28. Blomberg M, Dehlendorff C, Sand C, et al. Dose-Related Differences in Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Genital Warts: A Nationwide Study of 550,000 Young Girls. *Clin Infect Dis*. 2015;61(5):676–682.
 29. Canvin M, Sinka K, Hughes G, et al. Decline in genital warts diagnoses among young women and young men since the introduction of the bivalent HPV (16/18) vaccination programme in England: an ecological analysis. *Sex Transm Infect*. 2017;93(2):125–128.
 30. Flagg EW, Schwartz R, Weinstock H. Prevalence of anogenital warts among participants in private health plans in the United States, 2003–2010: potential impact of human papillomavirus vaccination. *Am J Public Health*. 2013;103:1428–1435.
 31. Mikolajczyk RT, Kraut AA, Horn J, et al. Changes in incidence of anogenital warts diagnoses after the introduction of human papillomavirus vaccination in Germany: an ecologic study. *Sex Transm Dis*. 2013;40:28–31.
 32. Petráš M, Adámková V. Impact of quadrivalent human papillomavirus vaccine in women at increased risk of genital warts burden: Population-based cross-sectional survey of Czech women aged 16 to 40 years. *Vaccine*. 2015;33(46):6264–6267.
 33. Valasoulis G, Pouliakis A, Michail G, et al. Alterations of HPV-Related Biomarkers after Prophylactic HPV Vaccination. A Prospective Pilot Observational Study in Greek Women. *Cancers (Basel)*. 2020;12(5):1164.
 34. Zhou JZ, Jou J, Cohen E. Vaccine Strategies for Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers. *Cancers (Basel)*. 2021;14(1):33.
 35. Lei J, Ploner A, Lehtinen M, et al. Impact of HPV vaccination on cervical screening performance: a population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2020;123(1):155–160.
 36. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD012847.
 37. Cruickshank ME, Grigore M. Cervical cancers avoided by HPV immunisation. *Lancet*. 2021;398(10316):2053–2055.
 38. Burger EA, Sy S, Nygård M, et al. Prevention of HPV-related cancers in Norway: cost-effectiveness of expanding the HPV vaccination program to include pre-adolescent boys. *PLoS One*. 2014;9(3):e89974.
 39. Edelstein ZR, Carter JJ, Garg R, et al. Serum antibody response following genital α 9 human papillomavirus infection in young men. *J Infect Dis*. 2011;204:209–216.
 40. Craciun C, Baban A. „Who will take the blame?\": understanding the reasons why Romanian mothers decline HPV vaccination for their daughters. *Vaccine*. 2012;30(48):6789–6793.
 41. Zhou X, Sun L, Yao X, Lin Y, et al. Progress in Vaccination of Prophylactic Human Papillomavirus Vaccine. *Front Immunol*. 2020;11:1434.
 42. Tota JE, Chevarie-Davis M, Richardson LA, et al. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: implications for prevention strategies. *Prev Med*. 2011;1:12–21.
 43. Simms KT, Hanley SJB, Smith MA, et al. Impact of HPV vaccine hesitancy on cervical cancer in Japan: a modelling study. *Lancet Public Health*. 2020;5(4):e223–e234.
 44. Tachezy R. Ústní sdělení. HPV vakcinace – od experimentů k dnešní realitě – pohled virologa. 13. konference Sekce kolposkopie a cervikální patologie ČGPS ČLS JEP, Orea Hotel Pyramida, Praha, 2021 Dec 3.–5.
 45. Svod.cz. Český národní webový portál epidemiologie nádorů. Systém pro vizualizaci onkologických dat. Institut biostatistiky a analýz Lékařské a Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity (IBA MU). Available from: <http://www.svod.cz>.
 46. Verdoodt F, Dehlendorff C, Kjaer SK. Dose-related Effectiveness of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Against Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Danish Nationwide Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2020;70(4):608–614.

Korespondující autor:

prof. MUDr. Jiří Sláma, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika

1. LF UK a VFN

Apolinářská 18

12851 Praha 2

E-mail: jiri.slama@vfn.cz

Očkování těhotných a kojících žen proti covidu-19 a dalším nákazám

Vaccination of pregnant and breastfeeding women against covid-19 and other diseases

Roman Chlíbek

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Souhrn

Infekční onemocnění ženy v průběhu těhotenství může ohrozit nejenom matku, ale i plod a celý průběh těhotenství. V případě covidu-19 bylo potvrzeno významně vyšší riziko úmrtí, včetně úmrtí plodu, závažného průběhu infekce, rizika předčasného porodu, potřeby akutního císařského řezu u těhotných žen v porovnání s běžnou populací. Podobné zkušenosti byly zaznamenány v předchozích koronavirových pandemiích. Očkování těhotných žen se stává stále významnějším ochranným opatřením. Řadou odborných společností je na základě medicíny postavené na důkazech očkování v průběhu těhotenství doručováno. Nejvíce se jedná o doporučení k očkování proti covidu-19, chřipce a černému kašli. S příchodem konstrukčně zcela nové generace mRNA vakcín byla již provedena řada klinických i populačních studií dokládajících dostatečnou imunogenitu, bezpečnost a účinnost očkování těhotných a kojících žen. Byl potvrzen transfer mateřských protilátek po očkování na plod a průnik protilátek do mateřského mléka. Očkování tak přináší ochranu nejenom očkované matce, ale také jejímu novorozenci. Svoji roli hraje také správné načasování očkování. Výsledky studií dosud nepotvrdily závažný bezpečnostní signál u očkování v průběhu těhotenství. Očkování těhotných a kojících žen by se tak mělo stát již nedílnou součástí běžné očkovací praxe.

Klíčová slova: těhotenství, očkování, covid-19, chřipka, černý kašel, bezpečnost, účinnost

Summary

Infectious disease in a woman during pregnancy can threaten not only the mother, but also the fetus and the entire course of pregnancy. A significantly higher risk of death, including fetal death, severe course of infection, risk of preterm delivery, and need for acute caesarean section in pregnant women compared to the general population has been confirmed in the case of covid-19. Similar experiences have been reported from previous coronavirus pandemics. Vaccination of pregnant women is becoming an increasingly important protective measure. By a number of professional societies, based on evidence-based medicine, vaccination during pregnancy is being delivered. The most common recommendations are for vaccination against covid-19, influenza and whooping cough. With the advent of a new generation of mRNA vaccines, a number of clinical and population-based studies have already been conducted demonstrating sufficient immunogenicity, safety and efficacy of vaccination in pregnant and breastfeeding women. The transfer of maternal antibodies after vaccination to the fetus and the passage of antibodies into breast milk have been confirmed. Thus, vaccination provides protection not only to the vaccinated mother but also to her newborn. The correct timing of vaccination also plays a role. The results of studies have not yet confirmed a significant safety risk of vaccination during pregnancy. Vaccination of pregnant and breastfeeding women should therefore become an integral part of routine vaccination practice.

Keywords: gravidity, vaccination, covid-19, influenza, whooping cough, safety, efficacy

Vakcinologie 2022;16(1):30–36

Úvod

Těhotenství je období, které přináší velké změny organismu a zvýšené nároky na řadu orgánových systémů, imunitního nevyjímaje. V průbě-

hu těhotenství dochází ke změnám v imunitním systému žen, dochází k poklesu CD4⁺ a CD8⁺ lymfocytů, k poklesu některých zánětlivých cytokinů (1). Případná infekce v průběhu těhotenství může ohrozit nejenom

matku, ale i plod a vlastní průběh těhotenství. V případě onemocnění covid-19 bylo prokázáno, že infekce způsobuje u těhotných žen 15× větší riziko úmrtí v porovnání s kontrolní skupinou žen, 6× vyšší riziko závaž-

ného průběhu nemoci, 14× častější potřebu intubace pro dechové obtíže a dokonce 22× větší riziko předčasného porodu (2). Infekce SARS-CoV-2 v době těhotenství je spojena s vyšším rizikem úmrtí plodu (odds ratio [OR] = 2,21), předčasným porodem (OR = 2,17), preeklampií/eklampsií (OR = 1,55) nebo rizikem nutnosti akutního porodu císařským řezem (OR = 1,63) (3). Vyšší riziko závažného průběhu onemocnění covid-19 mají těhotné ženy zejména ve třetím trimestru těhotenství. Podobné zkušenosti byly zaznamenány v předchozích koronavirových pandemiích. Během pandemie těžkého akutního respiračního syndromu (SARS) v roce 2002, která infikovala více než 8 000 lidí ve 26 zemích, byla úmrtnost těhotných 25 % a u 57 % těhotných žen s infekcí došlo k potratu plodu. Publikace u těhotných žen potvrzují zvýšené riziko přijetí na jednotku intenzivní péče (10,5 vs. 3,9/1 000 případů), nutnosti mechanické ventilace (2,9 vs. 1,1/1 000 případů) a úmrtí (1,5 vs. 1,2/1 000 případů) u těhotných pacientek se symptomatickou infekcí covidu-19 ve srovnání s netěhotnými ženami (4, 5). Těhotné ženy by měly být poučeny o rizicích infekce covid-19 a měly by být považovány za jednu z prioritních skupin pro očkování.

Hlavním cílem očkování v těhotenství je chránit matku a její dítě před infekčním onemocněním. Každoročně na světě zemře 700 000 dětí mladších jednoho roku věku z důvodu infekčního onemocnění, zejména pro pneumonie a septické stavy. Základním postulátem však nepochybně je, že očkování u těhotných je podobně účinné jako u běžné a zdravé populace. Zdaleka nejvhodnější je pomýšlet na budoucí ochranu plodu již před těhotenstvím a aplikovat potřebná očkování v době, kdy jsou rizika spojená s očkováním zanedbatelná. Může však dojít i k situaci, pro kterou je nutné očkovat i v průběhu těhotenství. Důvodem pro očkování v těhotenství je zpravidla zvýšené riziko infekce nebo obecně zhoršená epidemiologická situace v dané lokalitě či její předpokládané zhoršení.

Klasickým příkladem je sezonní epidemie chřipky. U chřipky obecně,

a u závažných pandemických forem obzvláště platí, že v kombinaci s možnou sekundární bakteriální nákazou mohou dramaticky snížit rezervní dechové kapacity těhotné ženy, neboť dýchání zejména v třetím trimestru může být významně ovlivněno přítomností plodu. V některých případech může být očkování v průběhu těhotenství benefitem nejenom pro očkovanou matku, ale také pro jejího novorozence, který získá mateřské protilátky a je chráněn do doby, než bude moci být očkován vzhledem k věku. To je příklad očkování těhotných žen proti černému kašli, očkování proti chřipce nebo proti covidu-19.

Strategie očkování těhotných žen proti černému kašli byla na základě doporučení odborné společnosti v ČR schválena Národní imunizační komisí (NIKO) již v roce 2015. Těhotné ženy je podle této strategie doporučeno očkovat jednou dávkou kombinované vakcíny proti pertusi, diftérii a tetanu (vakcína Tdap) během těhotenství, ideálně v třetím trimestru. Ženám, které nebyly očkovány během těhotenství, je doporučeno očkování jednou dávkou vakcíny Tdap co nejdříve po porodu, aby se minimalizovalo riziko přenosu případného onemocnění na novorozence. Očkování proti černému kašli v těhotenství je – v porovnání se strategií očkování blízkých kontaktů novorozenců (tzv. kokon strategie) nebo očkování žen po porodu, případně kdykoli v dospělosti – nejúčinnější metodou prevence černého kašle u kojenců.

Poměrně dalším častým důvodem očkování v těhotenství může být cesta do exotické země. Obecně se cestování do exotických zemí těhotným z důvodu vyššího rizika infekce nedoporučuje. K rozhodnutí o tom, zda očkovat, nebo neočkovat těhotnou ženu před cestou do exotické krajiny, napomáhá epidemiologická situace cílové oblasti. Očkování je vhodné konzultovat s centry cestovní medicíny a tropických nemocí a postupovat přísně individuálně se zvážením konkrétní míry rizika ve vztahu k lokalitě i předpokládaným aktivitám v místě pobytu.

Riziko poškození vyvíjejícího se plodu během gravidity vlivem aplikace vakcín je více teoretické než sku-

tečné. Neexistují přesvědčivé důkazy negativního vlivu inaktivovaných virových nebo bakteriálních vakcín, mRNA vakcín či toxoidů na plod. Ve většině případů, kdy existuje vysoké riziko infekční expozice, přínos vakcinace gravidní ženy převažuje nad potenciálním rizikem poškození ženy nebo jejího plodu, které je spíše nepravděpodobné.

Přesto kolem očkování v těhotenství a během kojení stále přetrvává mezi některými lékaři nejistota a obava. Někteří lékaři těhotenství stále považují za nepřekročitelnou bariéru očkování a mají strach z aplikace vakcín těhotné ženě. Častokrát dochází k situacím, kdy mají těhotné ženy podrobně nastudovaná poslední česká i světová doporučení, na základě kterých se rozhodnou pro očkování, a lékař jim odmítá vakcínu aplikovat. Ze strachu a z neznalosti. Přitom se dnes již běžně očkují těhotné ženy proti chřipce, černému kašli, tetanu, vzteklině nebo nově také proti covidu-19.

Nejvíce údajů a dat o bezpečnosti očkování v průběhu těhotenství a kojení jak pro matku, tak pro plod je v případě očkování proti covidu-19. Jsou případy, kdy je očkování nabídnuto a doporučeno ženě v průběhu jejího těhotenství, ona odmítne, a pak koronavirová infekce zkomplikuje průběh jejího těhotenství. Z některých zemí jsou již hlášeny případy onemocnění v posledním trimestru těhotenství s úmrtím neočkovévané ženy bezprostředně po porodu. To je ale svobodná volba a rozhodnutí dané ženy. Jiná situace nastává, pokud lékař odmítá očkovat těhotnou ženu, přestože o to žádala. Těhotné ženy nemají proti ženám ve stejné věkové skupině vyšší vnímavost k infekčním onemocněním, nicméně nákaza u nich může mít závažnější průběh. Medicína založená na důkazech pro očkování v těhotenství je již dnes významně silnější a dostatečnější, než tomu bylo v počátcích očkování.

Kategorie možného použití vakcín v těhotenství

Každou vakcínu s potenciálním využitím pro očkování v těhotenství lze zařadit do jedné z pěti kategorií A, B,

C, D nebo X na základě rizik reprodukčních a vývojových nežádoucích účinků. V rámci základních pravidel očkování těhotných žen lze rozlišit čtyři situace, při kterých očkování:

1. Je doporučeno – v tomto případě by všechny těhotné ženy měly být očkovány. Příkladem je očkování inaktivovanou vakcínou proti chřipce, pertusi (kombinovaná vakcína Tdap) nebo proti covidu-19.

2. Není kontraindikováno – rutinní očkování těhotných žen je možné. Příkladem je očkování proti tetanu nebo virové hepatitidě typu B.

3. Je relativně kontraindikováno – očkování může být provedeno pouze v případě, že jeho přínos je vyšší než riziko možného poškození plodu. Příkladem je očkování proti virové hepatitidě A, pneumokokovým onemocněním, klíšťové encefalitidě, proti žluté zimnici při cestování do vysoce endemických oblastí nebo postexpoziciční vakcinace proti vzteklině.

4. Je přísně kontraindikováno – očkování by nemělo být provedeno v žádném případě. Příkladem je očkování živou vakcínou proti varicele, živou vakcínou proti pásovému oparu nebo proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím, případně živou intranasální vakcínou proti chřipce. Dojde-li k vakcinaci ženy proti varicele, o jejíž graviditě se během očkování nevědělo, případně žena otěhotněla během čtyř týdnů po vakcinaci, měla by být tato žena poučena o nutnosti zvýšeného sledování vývoje plodu během své gravidity a nutnosti kontrol v těhotenské poradně. Očkování proti planým neštovicím během gravidity by nemělo být považováno za důvod přerušit těhotenství. Gravidním ženám, které dosud plané neštovice neprodělaly a jsou k infekci vnímavé, se doporučuje při kontaktu s varicelou aplikace specifického anti-VZV globulinu (VZIG). Přínos vakcinace kojící ženě by měl být důsledně zváženo a většinou není očkování doporučováno.

Medicína založená na důkazech pro očkování v těhotenství

Výsledky studií potvrdily, že očkování proti covidu-19 v těhotenství je možné. Kdykoli v průběhu těhotenství,

bez ohledu na trimestr těhotenství či gestační týden. Bylo potvrzeno, že dochází k transferu protilátek po očkování z matky na plod. Očkováním tak získá ochranu nejenom očkováná matka, ale také její novorozenec. Může tak být chráněn v období, kdy jeho vakcinace není možná. I přes pokračující výzkum a vývoj vakcín proti covidu-19 to vypadá, že nebude žádná vakcína pro kojence do šesti měsíců věku k dispozici. Dosud žádná studie nehodnotila očkování proti covidu-19 u dětí mladších šesti měsíců. S příchodem nových variant koronaviru, zejména nové varianty omikron, která již byla potvrzena také v ČR, nelze vyloučit, že nákaza covidem-19 bude častější a závažnější u dětí, včetně těch nejmenších.

První studie také potvrdily možnost přenosu protilátek do mateřského mléka. Proto je očkování těhotné nebo kojící ženy další možností navození séroprotektce novorozence a kojence. Dosud v žádné studii nebyla zjištěna mRNA související s vakcinací v mateřském mléce a nebyl identifikován žádný věrohodný mechanismus poškození novorozence. Vakcíny mRNA proti covidu-19 vyvolaly robustní protilátkovou imunitu u těhotných a kojících žen s imunogenitou a reaktogenitou podobnou jako u netěhotných žen. Vakcínou indukovaná imunitní odpověď byla v některých studiích dokonce významně větší než reakce na přirozenou infekci. Všechny titry protilátek byly vyšší než titry vyvolané infekcí SARS-CoV-2 během těhotenství. IgG specifické protilátky proti SARS-CoV-2 po očkování byly přítomny ve všech vzorcích pupečnickové krve a mateřského mléka. Byl tak zaznamenán přenos protilátek na novorozence prostřednictvím placenty a mateřského mléka. Očkování těhotných a kojících žen by tak mohlo poskytovat jak maternální, tak neonatální ochranu před onemocněním covid-19.

Bezpečnost očkování

Studie posuzující bezpečnost mRNA vakcín výrobců Pfizer-BioNTech (Comirnaty) a Moderna (Spikevax) u 35 691 těhotných žen ve věku 16–54 let v USA nezjistila žádná zvýšená ri-

zika pro těhotenství, porod nebo novorozence (6). K předčasnému porodu u očkováných těhotných žen došlo v 9,4 % případů ve srovnání s 8–18 % běžné incidence u neočkované populace. Podobně bylo riziko spontánního potratu u žen očkováných v těhotenství srovnatelné s běžnou neočkovanou populací (12,6 % vs. 10–26 %). Také výskyt vrožených anomálií novorozenců u očkováných žen se nelišila od běžné populace (2,2 % vs. 3 %). Ani obavy z možných febrilních reakcí těhotných žen na očkování nejsou na místě. Horečka 38 °C a více se vyskytovala u necelého 1 % očkováných těhotných žen po první dávce a u 8 % po druhé dávce, a to jak po vakcíně Pfizer, tak Moderna. Podíl komplikovaných těhotenství, poškození plodu a novorozence (např. předčasný porod, malá velikost plodu vzhledem ke gestačnímu věku, vrožené anomálie a novorozenecká úmrtí) mezi účastnicemi s dokončeným těhotenstvím byl podobný jako v registru publikované výskyty u těhotných populací studovaných před pandemií covidu-19 (7). Incidence mrtvě narozených dětí u žen po aplikaci jedné nebo více dávek vakcíny (3,78/1 000 žen) byla srovnatelná s výskytem u neočkovaných těhotných žen (3,9/1 000 žen). Také podíl novorozenců s nízkou porodní hmotností byl u žen očkováných v těhotenství srovnatelný s podílem u neočkovaných těhotných žen (5,12 % vs. 5,37 %). Podíl očkováných žen, které porodily v řádném termínu novorozence s normální porodní hmotností, byl zcela srovnatelný s podílem u neočkovaných žen (91,8 % vs. 91,5 %). Podíl očkováných žen s předčasným, velmi předčasným nebo extrémně předčasným porodem byl 5,88/1,46/0,90 % ve srovnání s 5,9/1,77/1,26 % u neočkovaných žen.

Bezpečnost očkování bez ohledu na trimestr očkování potvrdila další ze studií (8). Observační izraelská studie s 539 těhotnými ženami potvrdila, že nebyly nalezeny signifikantní rozdíly v četnosti nežádoucích účinků podle toho, zda byla vakcína podána během prvního, druhého nebo třetího trimestru těhotenství, s výjimkou lokální bolesti nebo otoku, který byl významně méně častý po první dávce při po-

dání během třetího trimestru těhotenství, a děložních kontrakcí, které byly významně častější po druhé dávce při podání během třetího trimestru (9). Míra porodnických komplikací, včetně děložních kontrakcí (1,3 % po první dávce a 6,4 % po druhé dávce), vaginálního krvácení (0,3 % po první dávce a 1,5 % po druhé dávce) a předporodní ruptury blan (0 % po první dávce a 0,8 % po druhé dávce), byla po očkování velmi nízká. Podobně norská studie nenašla žádné důkazy o zvýšeném riziku očkování v těhotenství a doplnila zjištění z jiných studií podporujících očkování proti covidu-19 během těhotenství (10).

Imunogenita očkování

Kohortová americká studie potvrdila vysokou imunogenitu vakcín u těhotných žen. Protilátková odpověď po očkování byla v těhotenství dokonce vyšší než po prodělané přirozené infekci, což bylo potvrzeno také v dalších studiích (11, 12, 13). Titry protilátek vyvolané vakcínou byly ekvivalentní u těhotných a kojících žen ve srovnání s netěhotnými ženami. Všechny titry byly významně vyšší než titry vyvolané těžkým akutním respiračním syndromem SARS-CoV-2 během těhotenství ($p < 0,0001$). Protilátky indukované vakcínou byly přítomny také ve všech vzorcích pupečnickové krve a mateřského mléka. Mezi skupinami těhotných a netěhotných žen nebyly zaznamenány žádné rozdíly v reaktogenitě nebo bezpečnosti očkování. Studie potvrdily, že prenatální očkování proti SARS-CoV-2 vyvolává adekvátní mateřskou sérologickou odpověď a má potenciál poskytnout ochranu novorozencům prostřednictvím transplacentárního přenosu protilátek indukovaných vakcínou (11, 14, 15, 16). Detekce vazebných a neutralizačních protilátek v kojenecké pupečnickové krvi naznačuje účinný transplacentární přenos mateřských protilátek. Očkování v těhotenství indukuje tvorbu funkčních anti-S specifických IgG protilátek v mateřské krvi. Tyto protilátky jsou detekovatelné v pupečnickové krvi při porodu (11, 17). Jejich titry korelují s titry protilátek matky (15).

Účinnost očkování

V rámci provedené observační kohortové studie v Izraeli byla potvrzena vysoká účinnost očkování proti covidu-19 u těhotných žen (18). Z celkového počtu necelých 39 000 očkovaných žen starších 16 let věku bylo do této studie zařazeno 10 861 žen očkovaných v průběhu těhotenství a stejný počet neočkovaných těhotných žen jakožto kontrolní skupina. Všechny zařazené ženy byly před vstupem do studie anamnesticky SARS-CoV-2 negativní. Očkovaným těhotným ženám byly aplikovány dvě dávky mRNA vakcíny Comirnaty. Ženy byly očkované v různých trimestrech těhotenství, 26 % bylo očkováno v prvním trimestru, 48 % v druhém a 26 % v třetím trimestru těhotenství. Odhadovaná účinnost očkování v období 7–56 dnů po druhé dávce vakcíny proti jakékoli zdokumentované infekci covidu-19 byla 96% (95% IS 89–100 %), proti symptomatické infekci covidu-19 byla účinnost 97% (95% IS 91–100 %) a proti závažnému průběhu spojenému s hospitalizací byla pak účinnost očkování 89% (95% IS 43–100 %). Účinnost očkování těhotných žen tak byla podobná účinnosti očkování v běžné dospělé populaci.

Načasování očkování v těhotenství

Sledováním těhotných žen očkovaných mRNA vakcínou proti covidu-19 ve třetím trimestru těhotenství byl potvrzen transplacentární přenos specifických IgG protilátek z matky na plod (15). Do této prospektivní studie bylo celkem zařazeno 27 těhotných žen očkovaných první dávkou vakcíny v 31.–35. gestačním týdnem. Většinu těhotných žen byly aplikovány dvě dávky vakcíny, vakcína Comirnaty (68 % žen) nebo vakcína Spikevax (18 % žen), u čtyř žen nebyla použita vakcína známa. Hladiny protilátek v mateřské a kojenecké (pupečnickové) krvi byly srovnatelné. Všichni novorozenci měli detekovatelné specifické protilátky IgG v době porodu, s výjimkou tří dětí dvou matek, kterým byla vakcína aplikována méně než tři týdny před porodem. Byla zaznamenána asociace mezi odstupem očkování od

termínu porodu a poměrem přenosu protilátek, měřeno jako dětské versus mateřské IgG. Průměrný poměr přenosu protilátek z matky na dítě byl 0,4–1,6. Čím větší byl časový rozestup (byl hodnocen rozestup 2–12 týdnů) očkování od porodu, tím k většímu přenosu protilátek docházelo. Proto správné načasování očkování v průběhu těhotenství může mít svůj význam. V případě očkování proti covidu-19 v těhotenství byl poměr přenosu protilátek z matky na plod nižší, než bylo prokázáno při očkování proti pertusi v těhotenství (1,19–1,36), na druhou stranu vyšší než přenos postinfekčních protilátek z matky na plod (0,15–1,29) (19, 20).

Čekání na nejhodnější trimestr nebo dokonce na období těsně před či po porodu znamená, že riziko nákazy SARS-CoV-2 může ohrozit nejenom zdraví těhotné ženy, ale celého těhotenství. Izraelská studie dokonce prokázala, že pokud se očkuje až v období mezi 32. a 36. týdnem těhotenství, pak koncentrace specifických anti-SARS-CoV-2 protilátek v séru novorozence je nižší až o 40 %, než když se očkuje v dřívějším období těhotenství (21). V této prospektivní observační studii bylo zařazeno celkem 171 těhotných žen, medián věku byl 31 let, z nichž 49 % bylo očkováno mRNA vakcínou Comirnaty od firmy Pfizer hned na počátku třetího trimestru těhotenství a 51 % pak v pozdní fázi tohoto trimestru. Séra z mateřské a pupečnickové krve byla odebrána po termínu porodu po prenatální vakcinaci, přičemž první dávka vakcíny byla aplikována mezi 27. a 36. týdnem těhotenství. Hladiny IgG protilátek a neutralizační schopnost specifické pro SARS-CoV-2 spike protein (S) a receptor vázající doménu (RBD) byly hodnoceny ve vzorcích mateřské a pupečnickové krve. Výsledky naznačily, že časná imunizace na počátku třetího trimestru těhotenství (v 27.–31. gestačním týdnem) má vliv na maximalizaci transplacentárního přenosu protilátek a poskytnutí dostatečné séroprotektce v raném kojeneckém věku v porovnání s očkováním v pozdějším období trimestru (v 32.–36. gestačním týdnem). Nejvyšších hladin protilátek dosáhli novorozenci matek, které byly

očkované mezi 21. a 31. gestačním týdnem (medián koncentrací protilátek byl 9 620 AU/ml), v porovnání s novorozenci matek očkovaných v pozdějších fázích trimestru (medián koncentrací protilátek byl 9 697 AU/ml). Poměr hladin transplacentárních neutralizačních protilátek byl také vyšší po časně vakcinaci oproti vakcinaci pozdní v průběhu třetího trimestru, s mediánem 1,9 versus 0,8. Dá se očekávat, podobně jako například u očkování proti černému kašli v těhotenství, že z hlediska transferu protilátek na plod a novorozence bude nejvhodnější očkování v třetím trimestru. Očkování na počátku třetího trimestru těhotenství tak posílí novorozeneckou séroprotektu. V době silící epidemie a vysoké cirkulaci koronaviru v populaci, zejména s ohledem na zdraví ženy, je však žádoucí a možné očkování kdykoli v průběhu těhotenství.

Podobně jako u očkování proti covidu-19 v těhotenství má svůj význam načasování očkování také v případě očkování těhotných žen proti pertusi. Jako nejefektivnější se jeví očkování během třetího trimestru těhotenství, v období mezi 28. a 36. týdnem těhotenství. Při očkování v tomto období dochází k přenosu nejvyšších hladin protilátek na plod. K přenosu protilátek dochází také mateřským mlékem při kojení. Očkování v tomto období se ukázalo efektivnější než očkování žen po porodu. Sledování a doposud provedené studie potvrdily bezpečnost očkování u těhotných žen a také u jejich narozených dětí (22, 23). Ve Spojeném království, kde rutinně očkují těhotné ženy již od roku 2012, zaznamenali pozitivní efekt této strategie na výskyt černého kašle u malých dětí.

Očkování versus přirozená infekce

Výsledky některých studií potvrdily významně delší přetrvávání specifických protilátek u kojenců očkovaných matek proti covidu-19 v průběhu těhotenství v porovnání s přetrváváním protilátek po prodělané infekci matky v průběhu těhotenství covidem-19. V prospektivní klinické studii byly hodnoceny ženy

očkované mRNA vakcínou nebo infikované SARS-CoV-2 ve 20.–32. gestačním týdnu těhotenství (24). Protilátky byly vyšetřované jak v mateřské, tak pupečnickové krvi. Zároveň byly analyzované protilátky v krvi kojenců očkovaných, nebo v průběhu těhotenství infikovaných matek. Kojenecké vzorky byly vyšetřovány dva a šest měsíců po jejich narození. Celkem bylo vyšetřeno 77 očkovaných těhotných žen, 12 těhotných žen se symptomatickou infekcí covidu-19 a 49 kojenců očkovaných matek spolu s 12 kojenci infikovaných matek. Vakcinované matky měly statisticky významně vyšší titry protilátek ($p < 0,001$) při porodu v porovnání s infikovanými matkami – 2,03 versus 0,65 optické density (OD 450–570). Podobných výsledků bylo dosaženo z pupečnickové krve – 2,17 versus 1. Mezi kojenci očkovaných matek mělo za dva měsíce po narození 98 % kojenců detekovatelné anti-S IgG protilátky. Po šesti měsících mělo 57 % kojenců narozených očkovaným matkám detekovatelné protilátky ve srovnání s 8 % kojenců narozených infikovaným matkám. Tato studie zjistila, že většina dětí narozených matkám očkovaným v těhotenství měla přetrvávající specifické protilátky anti-S po šesti měsících ve srovnání s dětmi narozenými matkám infikovaným covidem-19 v průběhu těhotenství. Limitací této studie byl malý počet zařazených kojenců a krátká doba sledování.

V jiné kohortové studii se 127 těhotnými ženami nebyly nalezeny důkazy infekce placenty a vertikálního přenosu infekce covid-19 z těhotné ženy na plod a bylo ukázáno na nedostatečný vertikální přenos postinfekčních protilátek z matky na plod (20). Tyto nálezy potvrzují význam a přínos očkování proti nemoci covid-19 v těhotenství jako možnosti navození protekce u novorozenců a kojenců při nemožnosti očkování v útlém věku.

Očkování kojících matek

V izraelské studii provedené s celkem 84 kojícími ženami očkovanými proti nemoci covid-19 s využitím mRNA vakcín bylo vyšetřeno celkem

504 vzorků mateřského mléka (25). Studie potvrdila, že při očkování kojících žen dochází k silné sekreci SARS-CoV-2 specifických IgA a IgG protilátek do mateřského mléka po dobu šesti týdnů po očkování. Sekrece IgA byla evidentní již dva týdny po vakcinaci, po čtyřech týdnech (týden po druhé vakcíně) následoval prudký nárůst IgG. Protilátky nalezené v mateřském mléce těchto žen vykazovaly silné neutralizační účinky, což naznačuje potenciální ochranný účinek proti infekci u kojenců očkovaných matek. Průměrné hladiny anti-SARS-CoV-2 specifických IgA protilátek v mateřském mléce rychle vzrostly a byly významně zvýšeny dva týdny po první dávce vakcíny, kdy bylo 61,8 % vzorků pozitivních, což se zvýšilo na 86,1 % jeden týden po druhé dávce vakcíny. Specifické protilátky IgG zůstávaly nízké po první dávce vakcíny, se zvýšením za týden po druhé dávce, kdy 97 % vzorků mateřského mléka zůstávalo pozitivních na protilátky minimálně po dobu tří týdnů po druhé dávce vakcíny. Co je ale důležité, žádná matka ani kojenec nezaznamenali během období studie žádné závažné nežádoucí účinky očkování.

Stanoviska odborných společností

Na základě nových dat a vědecké evidence uznávané světové odborné společnosti (např. American College of Obstetricians and Gynecologists; American Society for Reproductive Medicine; Center for Disease Control [CDC], USA; United Kingdom National Health Service; Germany's Standing Vaccination Commission [STIKO]; UK Joint Committee on Vaccination and Immunisation [JCVI] a řada dalších) doporučují očkování těhotných a kojících žen proti nemoci covid-19. Během těhotenství byly již očkovány více jak stovky tisíc těhotných žen, více jak 200 000 těhotných žen jen v USA a UK. V Německu provedli analýzu 21 000 očkovaných těhotných žen. Po očkování ani takto velkého množství těhotných žen nebyly dosud hlášeny vážné bezpečnostní signály či hrozby.

Také v České republice bylo 3. června 2021 vydáno společné do-

poručení České vakcinologické společnosti ČLS JEP (ČVS) a České gynekologicko-porodnické společnosti ČLS JEP, včetně Sekce perinatologie a fetomaternální medicíny, doporučující očkování v těhotenství. ČVS pak 15. září 2021 zaktualizovala své stanovisko a rozšířila doporučení k očkování bez ohledu na trimestr těhotenství (26). Prospěch z očkování pro gravidní ženy výrazně převyšuje teoretické riziko vakcinace, a proto se očkování těhotných žen doporučuje. Očkovat je možné v kterémkoli stadiu gravidity. Neexistují důkazy, že by bylo nutné očkování oddalovat na dobu po prvních 12 týdnech těhotenství. Očkování je považováno za účinné a bez zvýšeného rizika v jakékoli fázi těhotenství.

Rozhodnutí o očkování proti covidu-19 v těhotenství je určitě osobní a individuální volbou těhotné ženy. Tomuto rozhodnutí by neměli lékaři kvůli své neznalosti bránit. Očkování v těhotenství by zdravotničtí pracovníci měli naopak nabízet. Očkování je vhodné zejména u těhotných žen s vyšším rizikem nákazy a u žen se zvýšeným rizikem závažného průběhu onemocnění covid-19. Mezi tyto patří ženy s alespoň jedním rizikovým faktorem, mezi které patří: věk nad 35 let, obezita (BMI více jak 35 kg/m²), diabetes mellitus 1. nebo 2. typu, preexistující hypertenze, závažná chronická a onkologická onemocnění, astma bronchiale, srdeční onemocnění, jako je srdeční selhání, onemocnění koronárních tepen nebo kardiomyopatie, chronická obstrukční plicní nemoc, imunokompromitovaný stav po transplantaci solidních orgánů, autoimunitní onemocnění (systémový lupus erythematoses, revmatoidní artritida, roztroušená skleróza, zánetlivé onemocnění střev, Grabsova choroba, psoriáza nebo psoriatická artritida, Addisonova choroba), srpkovitá anémie.

Také očkování proti černému kašli v průběhu těhotenství je součástí odborných doporučení. Národní imunizační komise Ministerstva zdravotnictví ČR (NIKO) již v roce 2015 schválila strategii očkování těhotných žen proti pertusi také v ČR. Těhotné ženy je doporučeno očkovat jednou dávkou kombinované vakcíny proti pertusi,

difterii a tetanu (Tdap, vakcína s tetanickým toxoidem, se sníženým množstvím difterického toxoidu a acelulární pertusovou složkou) během těhotenství, ideálně v třetím trimestru mezi 28. a 36. týdnem těhotenství. Ženám, které nebyly očkovány v těhotenství proti pertusi, je doporučeno podání jedné dávky vakcíny Tdap ihned po porodu, aby se minimalizovalo riziko přenosu onemocnění na novorozence. Očkování těhotných žen proti černému kašli je v současné době preferovanou strategií ochrany kojenců před pertusí. V porovnání s „kokon strategií“ očkování osob v blízkém kontaktu s novorozenci a kojenci nebo v porovnání se strategií očkování žen po porodu nebo přeočkování v dospělosti je očkování těhotných žen účinnější a ekonomicky výhodnější metodou prevence pertuse u malých dětí. Ve Spojeném království v období 2012–2015 zemřelo 12 dětí na potvrzenou pertusi. 11 těchto dětí se narodilo neočkovaným matkám. Tato skutečnost jen potvrzuje význam očkování těhotných žen proti pertusi, které chrání nejenom novorozence a kojence, ale také samotné matky.

Česká vakcinologická společnost ČLS JEP doporučuje také očkování těhotných žen proti chřipce v kterékoli fázi těhotenství a také všem ženám, které plánují těhotenství v průběhu chřipkové sezóny. Cílem očkování je ochrana těhotné ženy a ochrana kojence v prvních šesti měsících života, kdy nemůže být sám očkován (27).

Závěr

Očkování těhotných žen je bezpečné a dostatečně imunogenní. Již jsou k dispozici výsledky studií se stovkami tisíc těhotných žen, aniž by byl potvrzen nějaký závažný bezpečnostní signál rizik očkování v průběhu těhotenství nebo riziko poškození plodu a novorozence. Vakcíny mRNA proti covidu-19 stimulují silnou humorální imunitu u těhotných a kojících žen, s imunogenicitou a reaktogenitou podobnou té, která byla vyzpořována u netěhotných žen. Imunitní reakce vyvolané vakcínou byly v některých studiích dokonce statisticky významně vyšší než reakce na přirozenou infekci. Byl potvrzen přenos

protilátek prostřednictvím placenty a mateřského mléka, což může zajistit imunitu také novorozenci očkované matky. Není důvod pro odmítání nebo neprovedení očkování proti nemoci covid-19, pokud o to těhotná žena projeví zájem. Těhotným ženám v riziku by očkování proti covidu-19 mělo být doporučováno všemi lékaři. Očkování těhotných žen proti covidu-19 by mělo být součástí běžné péče o matku a plod v době epidemie a mělo by být zahrnuto do běžných léčebných standardů. Kojence a malé děti ve věku do pěti let není možné v současné době očkovat proti covidu-19, proto je důležité nabídnout právě těhotným ženám možnost prenatální vakcinace. Tento přístup je již dobře zaveden a ověřen pro prevenci dalších respiračních nákaz, jako je černý kašel a chřipka.

Literatura:

1. Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. *N Engl J Med*. 2014;370:2211–2218.
2. Chinn J, Sedighim S, Kirby KA, et al. Characteristics and Outcomes of Women With COVID-19 Giving Birth at US Academic Centers During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2021;4(8):e2120456.
3. GuroI-Urganci I, Jardine JE, Carroll F, et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(5):522.e1–522.e11.
4. DeBolt CA, Bianco A, Limaye MA, et al. Pregnant women with severe or critical coronavirus disease 2019 have increased composite morbidity compared with non-pregnant matched controls. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(5):510.e1–510.e12.
5. Juan J, Gil MM, Rong Z, et al. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(1):15–27.
6. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med*. 2021;384:2273–2282.
7. UK Health Security Agency. COVID-19 vaccine surveillance report. 7 Apr 2022. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1067158/vaccine-surveillance-report-week-14.pdf.
8. Stafford IA, Parchem JG, Sibai BM. The coronavirus disease 2019 vaccine in pregnancy: risks, benefits, and recommenda-

- tions. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(5):484–495.
9. Bookstein Peretz S, et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2021;58(3):450–456.
10. Magnus MC, Gjessing HK, Eide HN, et al. Covid-19 Vaccination during Pregnancy and First-Trimester Miscarriage. *N Engl J Med.* 2021;385(21):2008–2010.
11. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(3):303–303.
12. Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *Nature.* 2021;592(7855):616–622.
13. Collier AY, McMahan K, Yu J, et al. Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women. *JAMA.* 2021;325(23):2370–2380.
14. Rottenstreich A, Zarbiv G, Oiknine-Djian E, et al. Efficient Maternofetal Transplacental Transfer of Anti- Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Spike Antibodies After Antenatal SARS-CoV-2 BNT162b2 Messenger RNA Vaccination. *Clin Infect Dis.* 2021;73(10):1909–1912.
15. Mithal LB, Otero S, Shanes ED, et al. Cord blood antibodies following maternal coronavirus disease 2019 vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(2):192–194.
16. Prabhu M, Murphy EA, Sukhu AC, Yee J, Singh S, Eng D, et al. Antibody response to coronavirus disease 2019 (COVID-19) messenger RNA vaccination in pregnant women and transplacental passage into cord blood. *Obstet Gynecol.* 2021;138(2):278–280.
17. Beharier O, Plitman Mayo R, Raz T, et al. Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *J Clin Invest.* 2021;131(13):e150319.
18. Dagan N, Barda N, Biron-Shental T, et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. *Nat Med.* 2021;27:1693–1695.
19. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:1760–1769.
20. Edlow AG, Li JZ, Collier A-RY, et al. Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load, Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open.* 2020;3(12):e2030455.
21. Rottenstreich A, Zarbiv G, Oiknine-Djian E, et al. Timing of SARS-CoV-2 vaccination during the third trimester of pregnancy and transplacental antibody transfer: a prospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection.* 2022;28(3):419–425.
22. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ.* 2014;349:g4219.
23. Griffin KB, Yu L, Watson D, et al. Pertussis Immunisation in Pregnancy Safety (PIPS) Study: A retrospective cohort study of safety outcomes in pregnant women vaccinated with Tdap vaccine. *Vaccine.* 2018;36:5173–5179.
24. Shook LL, Atyeo CG, Yonker LM, et al. Durability of Anti-Spike Antibodies in Infants After Maternal COVID-19 Vaccination or Natural Infection. *JAMA.* 2022;327(11):1087–1089.
25. Perl SH, Uzan-Yulzari A, Klainer H, et al. SARS-CoV-2-Specific Antibodies in Breast Milk After COVID-19 Vaccination of Breastfeeding Women. *JAMA.* 2021;325(19):2013–2014.
26. Česká vakcinologická společnost. Aktualizace očkování proti onemocnění covid-19 u těhotných a kojících žen. 13. Sep 2021. Available from: https://www.vakcinace.eu/data/files/downloads/aktualizace_ockovani_tehotnych_kojicich_cvs_13_zari_21finalzacvs.pdf.
27. Česká vakcinologická společnost. Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP k očkování proti chřipce. 21. Sep 2020. Available from: https://www.vakcinace.eu/data/files/downloads/doporučenícvskockovaniprotichripce_10_06_2021.pdf?openfiled=news-doporuceni.

Korespondující autor:
prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.
 Katedra epidemiologie
 Fakulta vojenského zdravotnictví
 Univerzita obrany
 Třebešská 1575
 Hradec Králové, 500 01
 E-mail: roman.chlibek@unob.cz

Vývoj v oblasti očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním v České republice

Development in the field of vaccination against invasive meningococcal diseases in the Czech Republic

Jan Smetana

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Souhrn

Invazivní meningokoková onemocnění představují vysoce rizikové onemocnění z důvodu vysoké smrtnosti a dlouhodobých následků. Proti onemocnění se lze specificky chránit využitím vakcinace. Dostupné jsou dvě skupiny vakcín, vakcíny proti meningokokům skupiny B a vakcíny proti meningokokům skupin A, C, W a Y. Z důvodu zajištění co nejširší míry protekce se doporučuje kombinované využití obou typů vakcín.

Využití vakcinace ovlivňuje nejenom doporučení očkování, ale i jeho úhrada. V České republice je od 1. ledna 2022 zavedená plná úhrada meningokokových vakcín u definovaných věkových skupin, u dětí a adolescentů. Aktuálně je hrazena vakcinace proti invazivním meningokokovým onemocněním způsobeným meningokokem skupiny B, je-li očkování zahájeno do dovršení 12. měsíce věku nebo od dovršení 14. do dovršení 15. roku věku, a skupiny A, C, W a Y, je-li očkování provedeno jednou dávkou od dovršení prvního do dovršení druhého roku věku nebo od dovršení 14. do dovršení 15. roku věku. Hrazenou službou je i očkování provedené po uplynutí stanovených termínů, pokud došlo k odložení aplikace jedné nebo více dávek očkovacích látek z důvodu zdravotního stavu očkovaného. Nadále platí i úhrada očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním u osob s definovaným zdravotním rizikem.

Klíčová slova: invazivní meningokoková onemocnění, epidemiologie, očkování, úhrada

Summary

Invasive meningococcal diseases are high-risk diseases due to high mortality and long-term consequences. Vaccination protects against the disease. Two groups of vaccines are available, group B meningococcal vaccines and group A, C, W and Y meningococcal vaccines. To ensure the widest possible level of protection, the combined use of both types of vaccines is recommended.

The use of vaccination is affected not only by the recommendation of vaccination, but also its reimbursement. In the Czech Republic, full reimbursement of meningococcal vaccines has been introduced since 1 January 2022 for defined age groups, children and adolescents. Vaccination against invasive meningococcal diseases caused by group B meningococcus is currently covered if vaccination is started before the age of 12 months or since the age of 14 years to the age of 15 years, and groups A, C, W and Y if the vaccination is given as a single dose since the completion of the first year of age to the completion of the second year of age or since the completion of the 14th to the completion of the 15th year of age. Vaccination is also reimbursed if it is performed after the stated deadlines, if the administration of one or more doses of vaccines has been delayed due to the health condition of the vaccinee. Vaccination against invasive meningococcal diseases in people with a defined health risk also reimbursed.

Keywords: invasive meningococcal diseases, epidemiology, vaccination, reimbursement

Vakcinologie 2022;16(1):39–44

Epidemiologie invazivních meningokokových onemocnění

Jestliže se hovoří meningokokových nákazách a ochraně proti nim, mají se na mysli zejména invazivní meningo-

koková onemocnění (IMO), která představují i v dnešní době s dostupnou kvalitní intenzivní péčí vysoce riziková onemocnění. Smrtnost onemocnění se pohybuje až k 80 % u neléčených případů onemocnění a v rozmezí 4–20 %

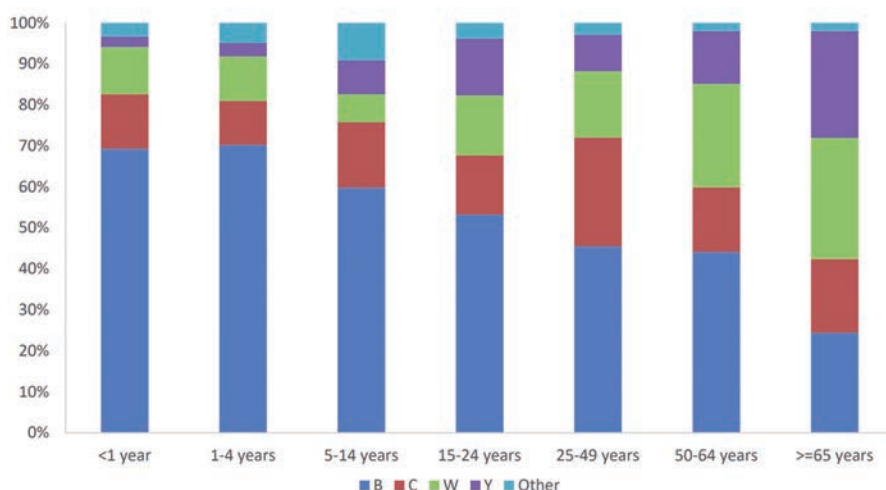
u adekvátně léčených případů (1). A i když se jedná o relativně méně časté onemocnění, právě riziko úmrtí, rozvoje komplikací a dlouhodobých závažných následků, které postihují až 20 % přeživších, dělá z IMO významný

zdravotní problém (2–4). Například v Evropské unii bylo v roce 2017 zaznamenáno 282 úmrtí, což představuje smrtelnost 10 %. Nejvyšší smrtelnost byla u případů způsobených meningokokem W (14 %), C (15 %), Y (8 %) a B (7 %) (5).

Odhady udávají každoroční celosvětový výskyt asi 1,2 milionu případů IMO, které jsou spojené s 135 000 úmrtími (6). Incidence v Evropské unii byla v roce 2017 celkem 0,6/100 000 obyvatel, což představovalo podobný stav jako v předchozích letech 2015 a 2016. Nejvyšší počty případů byly v roce 2017 hlášeny z Francie, Německa, Španělska a Spojeného království, když představovaly 58 % ze všech hlášených případů. Z pohledu přepočtu na počet obyvatel byla incidence nejvyšší v Litvě (2,4/100 000), Irsku (1,5/100 000), Nizozemí (1,2/100 000) a Spojeném království (1,2/100 000). Ve výskytu případů byla patrná sezonalita onemocnění s vyšší incidencí během zimních měsíců (5). V České republice byl v roce 2020 hlášen významný pokles počtu IMO na celkem 25 případů (0,23/100 000) proti 49 případům v roce 2019 (0,46/100 000). Celkem byla zaznamenána tři úmrtí, celková smrtelnost v roce 2020 stoupla na 12 % z 6,1 % zaznamenaných v roce 2019 (7). Přičemž podle aktuálních dat v roce 2021 došlo k poklesu na pouze 11 případů a nebylo hlášeno žádné úmrtí v souvislosti s IMO. Tento pokles v posledních dvou letech jde pravděpodobně na vrub opatřením nastaveným k omezení cirkulace SARS-CoV-2 a omezení výskytu onemocnění covid-19 v posledních letech. Tento fenomén byl vyzorován i u jiných onemocnění přenášejících vzdušnou cestou.

Jako invazivní se tato onemocnění označují proto, že jeho původce bakterie *Neisseria meningitidis* (označovaný jako meningokok) přechází masivně do krve a do různých tělesných orgánů, kde způsobuje závažná poškození. Nejčastější klinickou manifestací je meningitida (30–60 %) nebo sepse (20–30 %) (8–10).

Meningokoky se podle polysacharidů buněčného pouzdra rozlišují do 13 skupin, z nichž naprostou většinu, až 95 % případů onemocnění vyvolávají



Graf 1 Distribuce séro skupin meningokoků u potvrzených případů IMO podle věku, EU/EEA, 2017 (5)

skupiny A, B, C, W, X a Y, přičemž séro skupiny A, B a C jsou původcem až 80 % IMO. IMO se vyskytují celosvětově, ale z pohledu původce je významně různorodé zastoupení jednotlivých séro skupin v různých oblastech světa. Zatímco v Evropě a Severní Americe dominují meningokoky skupiny B, například v Africe se jedná zejména o skupinu W. Je však nutné poznamenat, že výskyt a dominance séro skupin meningokoků i v rámci jednotlivých států je proměnlivý jak ve věkových skupinách, tak i v průběhu času.

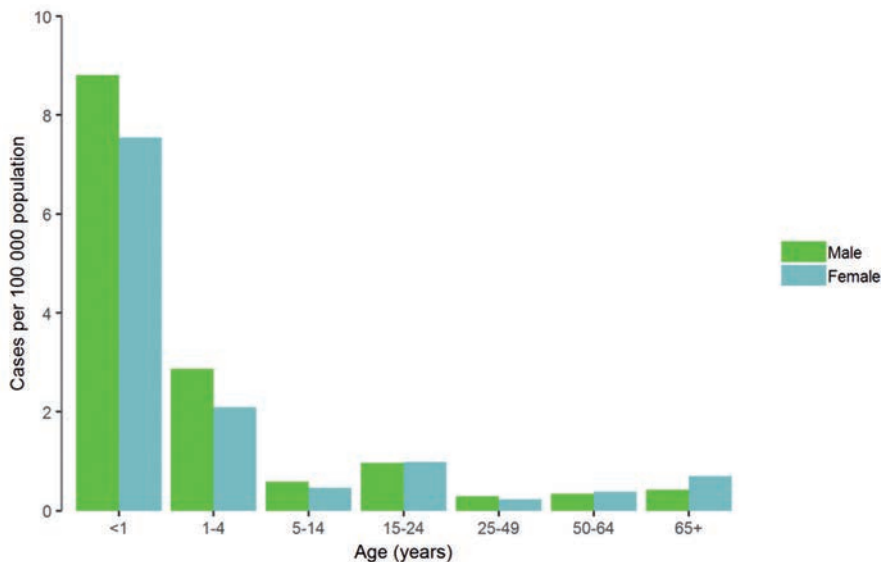
Tento jev je popsán i v České republice, když u nás v průběhu posledních desítek let bylo zaznamenáno kolísání poměru zastoupení u dominantních meningokoků skupin B a C, kdy si obě skupiny vyměnily dominantní postavení. V roce 2020 byly v České republice jako nejčastější skupina hlášeny meningokoky skupiny B. Proti roku 2019 došlo v roce 2020 k mírnému vzestupu zastoupení onemocnění vyvolaných meningokokem skupiny B z 37 % na 44 % a současně poklesu zastoupení onemocnění vyvolaných meningokoky skupiny C ze 43 % na 28 %. Současně v roce 2020 došlo k mírnému vzestupu zastoupení meningokoků skupiny W na 8 % z 6 %. Skupina Y zůstala na stejné hodnotě 4 % (7).

V Evropské unii byla v roce 2017 z 3 221 případů IMO séro skupina známá u 92 % onemocnění. Nejčastější byly meningokoky skupiny B (51 %), následované meningokoky W a C (17 % a 16 %). Séro skupina B byla dominant-

ní u všech věkových skupin pod 65 let věku. Zajímavým fenoménem v letech 2013–2017 byl třinásobný nárůst případů způsobených séro skupinou W, přičemž výskyt séro skupiny Y byl relativně stabilní (5). Z pohledu jednotlivých věkových skupin bylo zastoupení jednotlivých séro skupin různé. Zatímco u nejmladších dětí dominovala séro skupina B, s nárůstem věku její dominance klesala, i když ve většině věkových skupin stále převažovala (graf 1).

Zdrojem nákazy je u IMO vždy člověk, nemocný nebo nosič infekce. Meningokoky standardně kolonizují nosohltan, přičemž nezpůsobují invazivní onemocnění. Míra nosičství je rozdílná napříč věkovými skupinami. Nejvyšší bývá popisovaná u adolescentů a mladých dospělých, kde se může pohybovat až na úrovni 25 %. Nižší míra nosičství je u dospělých (5–10 %) a u malých dětí (11). Vyšší míra nosičství vede k zvýšenému riziku vzniku IMO u členů daného kolektivu. U adolescentů k udržování vysoké míry nosičství přispívá způsob života této věkové skupiny spojený s vyšší mírou kontaktů – kulturní a sportovní akce, pobyt na internátech a ubytovnách, sportovní soustředění apod.

Významné je konstatování, že IMO může postihnout kohokoliv. Onemocnění je možné u jedinců kterékoliv věkové skupiny. Na základě statistických údajů lze však specifikovat skupiny osob, u kterých hrozí zvýšené riziko IMO. Nejčastěji bývají postiženy osoby ve věkových skupinách dětí do



Graf 2 Incidence potvrzených případů IMO podle věku a pohlaví, EU/EEA, 2017

12 měsíců, následně ve věkových skupinách 1–4 roky a adolescenti a mladí dospělí ve věku 15–25 let. V Evropské unii byly v roce 2017 nejpostiženější věkovou skupinou děti do jednoho roku věku (8,2/100 000), následně děti ve věku 1–4 roky (2,5/100 000) a dospívající ve věku 15–24 let (1,0/100 000) (graf 2). Ve starších věkových skupinách bylo onemocnění hlášeno spíše vzácněji. Celkově byl poměr postižení mužů a žen 1 : 1 (5). Obdobné věkové rizikové skupiny bývají dlouhodobě popisovány i v České republice (7).

IMO v období pandemie onemocnění covid-19

V souvislosti se vznikem a trváním pandemie covidu-19 došlo k nastave-

ní a udržování celé řady opatření (sociální distancování, prostředky k zakrytí úst a nosu, karanténní opatření, opatření typu lockdown apod.), která měla za cíl omezit cirkulaci SARS-CoV-2, což mělo za následek potlačení incidence onemocnění covid-19. Jejich cílem bylo snížení tlaku vysokého počtu případů na zdravotnický systém. Tato opatření vedla nejenom k ovlivnění šíření a výskytu covidu-19, ale paralelně s tím ovlivnila i výskyt ostatních respiračně přenosných onemocnění, kam se řadí i meningokokové nákazy. Přímým dokladem efektu byl pokles incidence těchto onemocnění a současně i pokles mortality těchto onemocnění, které byly vypořazované napříč různými regiony v letech 2020 i 2021. Pokles v počtu

hlášených případů v České republice popsaný výše byl vypořazován i v jiných státech. V Anglii incidence IMO poklesla z 1,93/100 000 (1 016 případů) v letech 2010–2011 na 0,95/100 000 (530 případů) v letech 2018–2019 a 0,74/100 000 v letech 2019–2020 (419 případů). V průběhu celostátního lockdownu během pandemie covidu-19 v dubnu až srpnu 2020 byla incidence o 75 % nižší než ve stejném období roku 2019 (12). Dále například ve Francii došlo k významnému poklesu hlášených potvrzených případů IMO v období 16. března až 15. května 2020 na 23 případů, ve srovnání se stejným obdobím z let 2019 (68) a 2018 (73). Navíc opatření proti onemocnění covid-19 měla dopad na výskyt meningokokových izolátů, vypořazovaný zejména u séro skupiny W (13). Z níže uvedené tabulky 1 je zřejmé, že pokles incidence IMO byl zaznamenán i v dalších regionech světa. (14).

Proticovidová opatření měla dopad i na další invazivní onemocnění šířená vzdušnou cestou vyvolaná nejenom *N. meningitidis*, ale i *S. pneumoniae* a *H. influenzae*. Studie provedená v 26 zemích v období ledna 2018 až května 2020 popsala významnou redukci případů invazivních onemocnění v počátečních měsících pandemie (15).

V souvislosti s pandemií onemocnění covid-19 byl rovněž v řadě zemí zaznamenán, zejména v časných fázích pandemie, útlum vakcinačních programů ve snaze snížit riziko přenosu SARS-CoV-2. Podle údajů Světové

Tab. 1 Počty hlášených případů a incidence IMO v letech 2018–2020 ve vybraných zemích (14)

Země	2018		2019		2020	
	Počet případů	Incidence	Počet případů	Incidence	Počet případů	Incidence
Španělsko	346	0,74	400	0,86	266	0,56
Francie	202		176		129	
Jižní Afrika			111		46	
Nový Zéland	120		139	2,3		
Čína	109		132			
Brazílie	1 131	0,55	1 021	0,49	357	0,17
Chile	76		69		6	
Mexiko	30		48		12	
USA		0,1	371	0,11		

zdravotnické organizace v prvních měsících pandemie například 27 zemí posunulo plánované vakcinační kampaně proti spalničkám, sedm zemí pozastavilo vakcinační kampaně zaměřené na polio a sedm zemí zastavilo vakcinační kampaně proti tetanu (16).

Podle online průzkumu provedeného na počátku roku 2021 v osmi zemích (USA, Spojené království, Itálie, Francie, Německo, Argentina, Brazílie a Austrálie) zrušilo nebo odložilo 50 % rodičů naplánované schůzky k provedení meningokokové vakcinace u svých dětí kvůli pandemii covidu-19. Lockdown jako důvod uvedlo 63 % rodičů a obavy související s rizikem nákazy uvedlo 33 % rodičů (17).

Je tedy zřejmé, že vlivem protiepidemických opatření proti onemocnění covid-19 došlo k redukcí incidence IMO a dalších bakteriálních invazivních onemocnění s respiračním přenosem. Avšak současně byl v řadě zemí zaznamenán útlum vakcinačních kampaní, který je do budoucna potenciálním problémem zejména z důvodu poklesu proočkování.

Kdo je v riziku – komu se doporučuje očkování proti IMO?

I když invazivní meningokokové onemocnění může postihnout v podstatě kohokoli, lze v populaci vytipovat jedince ve zvýšeném riziku onemocnění. Patří mezi ně z pohledu věku zejména děti mladší jednoho roku, dále děti ve věku 1–4 roky a adolescenti a mladí dospělí ve věku 15–25 let. Riziko rovněž zvyšuje pobyt v místech se zvýšeným rizikem kontaktu s infekcí. Lze jmenovat například pobyt v kolektivních ubytovacích zařízeních (vysokoškolské koleje, internáty, ubytování vojáků apod.), účast na masových akcích (kulturní či sportovní akce), cestování do oblastí s endemickým a epidemickým výskytem nákazy. Riziko rozvoje IMO je dále ovlivněno řadou vnějších faktorů, mezi které lze zařadit jiné respirační infekce, porušenou integritu sliznic, kouření, expozici prachu, únavu a vyčerpání organismu, úzký kontakt s nemocnými (zdravotnický personál pečující o pacienty s IMO, laboratorní pracovníci pracující s původci IMO) a nosiči infekce (stu-

dentí, učitelé apod.). Riziko onemocnění je také ovlivněno vlastnostmi meningokoka a existencí protektivní imunity. Významnou a samostatnou rizikovou skupinu představují jedinci se zdravotními predispozicemi k IMO, kteří jsou bez ohledu na věk ohroženi zvýšeným rizikem rozvoje onemocnění. Mezi tyto zdravotní predispozice se řadí například porušená funkce sleziny (hyposplenismus, asplenismus), stavy po splenektomii, stavy po transplantaci kmenových hemopoetických buněk, primární a sekundární imunodeficity, poruchy komplementu, užívání eculizumabu, HIV infekce, stavy po prodělané bakteriální meningitidě či sepsi (18, 19).

Při očkování lze volit strategii přímé protekce, tedy zavedení plošného očkování nebo očkování osob ve zvýšeném riziku s cílem jejich přímé ochrany. Druhou variantou je strategie nepřímé protekce, kdy se jedná zejména o očkování adolescentů a mladých dospělých, u kterých některé vakcíny mohou snižovat míru nosičství a následně snižovat potenciál šíření nákazy v komunitě na rizikové skupiny. Obě strategie je jistě možné kombinovat k dosažení maximálního možného benefitu. Strategie implementace meningokokového očkování se však v různých zemích liší (20, 21).

Očkování proti IMO lze doporučit všem osobám napříč populací, ale nejvyšší důraz by měl být kladen na uvedené rizikové skupiny, u kterých je riziko onemocnění nejvyšší. V případě rizikových skupin dle věku by mělo být očkování plánované před nástupem zvýšeného rizika, u kojenců a batolat co nejdříve (optimálně v prvním půlroce života), aby byla zajištěna protekce v nejrizikovějším období, u adolescentů před nástupem rizikových aktivit. Vhodnému načasování vakcinace lze napomoci využitím úhrady očkování, které je v České republice aktuálně zavedeno.

Očkování proti IMO

Očkování proti IMO je v současnosti již dlouhodobě dostupné. V průběhu času postupně přicházely vakcíny monovalentní, polysacharidové a dnešní tetravalentní konjugované a proteino-

vé vakcíny. Přes všechnu snahu zatím není k dispozici univerzální vakcína, která by chránila proti všem meningokokům. V současné době jsou na trhu dostupné konjugované tetravalentní vakcíny proti meningokokům séroskupin A, C, W a Y (MenACWY) a rekombinantní vakcíny proti meningokokům séroskupiny B (MenB). Jsou tedy dostupné vakcíny proti všem IMO způsobeným nejčastěji se vyskytujícími séroskupinami meningokoků. Vakcíny jsou určeny jak pro děti, tak dospělé. Vždy chrání proti meningokokům séroskupin, které jsou obsaženy ve vakcíně. Proto se pro dosažení co nejširší protekce doporučuje kombinované využití obou typů vakcín.

V České republice jsou registrovány jak vakcíny MenB (Bexsero, Trumenba), tak vakcíny MenACWY (Nimenrix, Menveo, MenQuadfi). Vakcína Bexsero je indikována k aktivní imunizaci jedinců od dvou měsíců věku. Očkovací schéma je specifické pro různé věkové skupiny. Vakcína Trumenba je indikována k aktivní imunizaci osob ve věku od 10 let. Očkovací schéma tvoří dvě dávky podané v intervalu šesti měsíců. Nimenrix je indikován k aktivní imunizaci osob od šesti týdnů věku. Očkovací schéma u dětí do šesti měsíců věku představují dvě dávky podané s intervalem dvou měsíců, od šesti měsíců věku se podává pouze jedna dávka. Vakcína Menveo je indikována k aktivní imunizaci jedinců od dvou let věku. Očkovací schéma je tvořeno jednou dávkou. Vakcína MenQuadfi je indikována k aktivní imunizaci jedinců od 12 měsíců věku. Očkovací schéma je tvořeno jednou dávkou (22–26). Nutnost přeočkování nebyla u MenB vakcín dosud stanovena. U vakcín MenACWY se v případě trvání rizika doporučuje přeočkování po pěti letech. Vzhledem k přibývajícím datům o perzistenci protekce je pravděpodobné, že v průběhu následujícího období bude docházet k upřesňování těchto doporučení.

Z pohledu praktického využití lze oba typy vakcín (vakcíny MenACWY a MenB) aplikovat samostatně, ale i simultánně. V případě simultánní aplikace musejí být vakcíny podány do různých aplikačních míst a je nezbytné počítat s možným rizikem

vyšší reaktogenity po aplikaci. Vakcíny nesmějí být míseny s jinými očkovacími látkami v jedné injekční stříkačce. V případě vícedávkového základního vakcinačního schématu se nedoporučuje kombinace různých vakcín ve schématu, ale dokončení vakcinace stejnou vakcínou.

Novinky v očkování proti IMO v České republice

Vakcíny jsou na trhu v České republice již dlouhodobě dostupné. Byly však až do roku 2020 zpravidla hrazené „očkovancem“, respektive mohl být využit příspěvek na preventivní péči od zdravotních pojišťoven. Jednalo se tedy o očkování doporučené, ale nehrazené. V posledních letech byl však zaznamenán významný posun v úhradě těchto vakcín u nejrizikovějších věkových skupin. Od 1. května 2020 platila novela zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, která zavedla úhradu očkování ve vybraných dětských kategoriích. Hrazená byla vakcinace proti invazivním meningokokovým onemocněním způsobeným meningokokem skupiny B, bylo-li očkování zahájeno do dovršení šestého měsíce věku, a skupiny A, C, W a Y, bylo-li očkování provedeno jednou dávkou v druhém roce života. Očkování v jiném věkovém období života dále hradil klient. Další významná změna, t. č. aktuální, přišla 1. ledna 2022, kdy byla rozšířena úhrada meningokokového očkování. Došlo k úpravě věkových intervalů u dětí, kdy je očkování hrazeno, a současně byla zavedena úhrada adolescentům. Aktuálně je tedy hrazena vakcinace proti invazivním meningokokovým onemocněním způsobeným meningokokem skupiny B, je-li očkování zahájeno do dovršení 12. měsíce věku nebo od dovršení 14. do dovršení 15. roku věku, a skupiny A, C, W a Y, je-li očkování provedeno jednou dávkou od dovršení prvního do dovršení druhého roku věku nebo od dovršení 14. do dovršení 15. roku věku. Hrazenou službou je i očkování provedené po uplynutí uvedených stanovených termínů, pokud došlo k odložení aplikace jedné nebo více

dávek očkovacích látek z důvodu zdravotního stavu očkování (27). Metodický postup platný od 1. dubna 2022 stanovuje způsob vykazování a úhrady u následujících vakcín v příslušných věkových skupinách. Vakcíny MenB – u kojenců Bexsero; u kategorie 14–15 let Bexsero a Trumenba. Vakcíny MenACWY – u kojenců Nimenrix, MenQuadfi; u kategorie 14–15 let Nimenrix, MenQuadfi, Menveo. Nadále platí i úhrada očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním, invazivním pneumokokovým onemocněním, invazivním onemocněním vyvolaným původcem *Haemophilus influenzae* typu b a proti chřipce pro jedince s porušenou nebo zaniklou funkcí sleziny (hyposplenismus nebo asplenie) nebo jedinců s indikovanou nebo provedenou splenektomií, s provedenou autologní nebo allogenní transplantací kmenových hemopoetických buněk, osob se závažnými primárními nebo sekundárními imunodeficity, které vyžadují dispenzarizaci na specializovaném pracovišti, nebo u osob po prodělaném invazivním meningokokovém nebo invazivním pneumokokovém onemocnění. Zdůraznit je nutné zejména změnu u splenektomií, kde došlo k rozšíření úhrady na osoby s indikovanou splenektomií. Změna je významná zejména z medicínského pohledu, kdy očkování provedené před plánovanou splenektomií má nepochybně lepší imunitní odezvu než po provedení splenektomie.

Další novinkou roku 2022 je i příchod nové tetravalentní konjugované vakcíny MedQuadfi na český trh. Na jaře 2022 se vakcína v rámci Evropy již používá například v Německu, Itálii, Španělsku či Holandsku. Jedná se o plnohodnotné doplnění spektra dosud dostupných vakcín proti meningokokům skupin A, C, W a Y. V řadě dostupných studií provedených napříč všemi věkovými populačními skupinami od batolat až po starší dospělé nad 65 let prokázala vakcína noninferioritu vůči již registrovaným očkovacím látkám. Vakcína prokázala dobrou persistenci imunitní odpovědi po primárním očkování, stejně jako imunogenicitu při podání jako posilu-

jící dávka. Rovněž bezpečnostní profil vakcíny je plně srovnatelný s dosud registrovanými vakcínami, a může tak napomoci větší akceptaci očkování. Dobrý bezpečnostní profil byl potvrzen i při koadministraci s některými dalšími vakcínami. Nepochybně významnou z pohledu manipulace a jednoduchosti využití je rovněž skutečnost, že se jedná o plně tekutou formu vakcíny, kterou před použitím není třeba ředit (28–32).

Do budoucna bude dále nepochybně důležité sledovat data o persistenci protekce po aplikaci meningokokových vakcín, s čímž je spojená nutnost a intervaly přeočkování. Rovněž pokračující studie pentavalentních vakcín proti meningokokům skupin A, B, C, W a Y mohou do budoucna promluvit do spektra dostupných meningokokových vakcín. V České republice můžeme jistě do budoucna hovořit o eventuálním posunutí úhrady vakcín MenACWY i do prvního roku věku.

Závěr

Invazivní meningokoková onemocnění jsou vysoce riziková nejenom z pohledu smrtelnosti, ale i dlouhodobých následků po onemocnění. V důsledku pandemie covidu-19 došlo k významné redukci incidence onemocnění, lze ale očekávat, že s rozvolněním protiepidemických opatření dojde k opětovnému nárůstu zaznamenaných počtů případů. Na druhou stranu opačný efekt může mít zavedená úhrada meningokokových vakcín v definovaných věkových skupinách, kdy v případě dosažení vyšší míry proočkování nepochybně může dojít k potlačení incidence IMO. Jsou tedy vytvořené podmínky k významnému potlačení IMO v České republice.

Tato práce vznikla za finanční podpory Ministerstva obrany České republiky – Dlouhodobého záměru rozvoje organizace Zdravotnická problematika zbraní hromadného ničení Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany a Specifického výzkumu č. SV/FVZ202106 Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany.

Literatura:

1. Wang B, Santoreneos R, Giles L, Afzali H, Marshall H. Case fatality rates of invasive meningococcal disease by serogroup and age: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2019;37(21):2768–82.
2. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1378–88.
3. Kriz P, Wieffer H, Holl K, Rosenlund M, Budhia S, et al. Changing epidemiology of meningococcal disease in Europe from the mid-20th to the early 21st Century. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10(10):1477–86.
4. Parikh SR, Campbell H, Bettinger JA, Harrison LH, Marshall H et al. The ever-changing epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. *J Infect*. 2020;81(4):483–98.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive meningococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC, 2019.
6. Jafri RZ, Ali A, Messonnier NE, Tevi-Benissan C, Durrheim D, et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Popul Health Metr*. 2013;11(1):17.
7. Křížová P, Musílek M, Okonji Z, Honskus M, Kozáková J, et al. Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2020. *Zprávy ČEM*. 2021;30(2):51–60.
8. World Health Organization. Meningitis. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/meningitis>.
9. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. 2009;27(Suppl 2):B51–63.
10. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1378–88.
11. Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systemic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(12):853–61.
12. Subbarao S, Campbell H, Ribeiro S, Clark SA, Lucidarme J, et al. Invasive Meningococcal Disease, 2011–2020, and Impact of the COVID-19 Pandemic, England. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(9):2495–7.
13. Taha M-K, Deghmane A-E. Impact of COVID-19 pandemic and the lockdown on invasive meningococcal disease. *BMC Res Notes*. 2020;13(1):399.
14. Alderson MR, Arkwright PD, Bai X, Black S, Borrow R. Surveillance and control of meningococcal disease in the COVID-19 era: A Global Meningococcal Initiative review. *J Infect*. 2022;84(3):289–96.
15. Brueggemann AB, Jansen van Rensburg MJ, Shaw D, McCarthy ND, Jolley KA, et al. Changes in the incidence of invasive disease due to *Strep-tococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digit Health*. 2021;3(6):e360–70.
16. World Health Organization. At least 80 million children under one at risk of diseases such as diphtheria, measles and polio as COVID-19 disrupts routine vaccination efforts, warn Gavi, WHO and UNICEF. Available from: <https://www.who.int/news/item/22-05-2020-at-least-80-million-children-under-one-at-risk-of-diseases-such-as-diphtheria-measles-and-polio-as-covid-19-disrupts-routine-vaccination-efforts-warn-gavi-who-and-unicef>.
17. GSK. Press release, 24 March 2021. Available from: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/half-of-parents-surveyed-either-cancelled-or-delayed-their-child-s-scheduled-meningitis-vaccination-during-the-covid-19-pandemic-gsk-survey-shows-1/>.
18. Česká vakcinologická společnost ČLS JEP. Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP pro očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním, 1.6.2020. Available from: <https://www.vakcinace.eu/doporučení-a-stanoviska>.
19. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, Rubin LG, Hariri S et al. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 2020;69(9).
20. Bai X, Borrow R, Bukovski S, Caugant DA, Culic D, et al. Prevention and control of meningococcal disease: updates from the Global Meningococcal Initiative in Eastern Europe. *Journal of Infection*. 2019;79(6):528–41.
21. Findlow J, Nuttens C, Kriz P. Introduction of a second MenB vaccine into Europe – needs and opportunities for public health. *Expert Review of Vaccines* 2019;19(3),225–39.
22. Souhrn údajů o přípravku. Bexsero. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bexsero-epar-product-information_cs.pdf.
23. Souhrn údajů o přípravku. Trumenba. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trumenba-epar-product-information_cs.pdf.
24. Souhrn údajů o přípravku. Nimenrix. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nimenrix-epar-product-information_cs.pdf.
25. Souhrn údajů o přípravku. Menveo. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/menveo-epar-product-information_cs.pdf.
26. Souhrn údajů o přípravku. MenQuadfi. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/menquadfi-epar-product-information_cs.pdf.
27. Zákon č. 48/1997 Sb. Zákon o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, platné znění od 1. 1. 2022.
28. van der Vliet D, Vesikari T, Sandner B, Martínón-Torres F, Muzsay G, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) vs. a licensed quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine in meningococcal vaccine-naïve and meningococcal C conjugate vaccine-primed toddlers: a phase III randomised study. *Epidemiol Infect*. 2021;149:e50.
29. Piazza FM, Virta M, Paassilta M, Ukkonen B, Ahonen A et al. Immunogenicity and safety of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine administered as a booster dose in children vaccinated against meningococcal disease 3 years earlier as toddlers: A Phase III, open-label, multi-center study. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18(1):1–10.
30. Dhingra MS, Namazova-Baranova L, Arredondo-Garcia JL, Kim KH, Limkittikul K et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine administered concomitantly with other paediatric vaccines in toddlers: a phase III randomised study. *Epidemiol Infect*. 2021;149:e90.
31. Chang LJ, Hedrick J, Christensen S, Pan J, Jordanov E, et al. A Phase II, randomized, immunogenicity and safety study of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine, MenACYW-TT, in healthy adolescents in the United States. *Vaccine*. 2020;38(19):3560–9.
32. Lloyd AJ, Nafees B, Ziani E, Nicolas L, Fordham BA, et al. What are the preferences of health care professionals in Germany regarding fully liquid, ready-to-use hexavalent pediatric vaccine versus hexavalent pediatric vaccine that needs reconstitution? *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:1517–24.

Korespondující autor:
prof. MUDr. Jan Smetana, Ph.D.

Katedra epidemiologie
Fakulta vojenského zdravotnictví
Univerzita obrany
Třebešská 1575
50001 Hradec Králové
E-mail: jan.smetana@unob.cz



Kazuistika – invazivní pneumokokové onemocnění u splenektomovaného pacienta

Case study – invasive pneumococcal infection in a post-splenectomy patient

Barbora Hrstková, Lenka Petroušová

Klinika infekčního lékařství, FN Ostrava

Souhrn

Kazuistika prezentuje případ 39letého muže po splenektomii, který po komplikovaném průběhu pneumokokové sepse s meningitidou částečně ztratil sluch. Splenektomovaní pacienti jsou ohroženi vznikem invazivních pneumokokových onemocnění, které mohou mít letální průběh či zanechávat trvalé následky. Tito pacienti jsou indikováni k očkování konjugovanou 13valentní vakcínou v kombinaci s polysacharidovou 23valentní vakcínou.

Klíčová slova: *Streptococcus pneumoniae*, meningitida, splenektomie, hypakúze, vakcinace

Summary

This case study reviews the symptoms and treatment of a 39-year-old post-splenectomy male patient who underwent pneumococcal sepsis accompanied by meningitis which eventually lead to partial hearing loss. Patients after splenectomy are often prone to invasive pneumococcal infections with either lethal or permanently damaging consequences. Such patients are prescribed 13-valent conjugate vaccine combined with 23-valent polysaccharide vaccine.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, meningitis, splenectomy, hypacusis, vaccination

Vakcinologie 2022;16(1):46–50

Úvod

Streptococcus pneumoniae je častým patogenem způsobujícím sinusitidy, otitidy či další onemocnění dýchacích cest. Tato infekční onemocnění mohou u predisponovaných jedinců vést k progresi do těžších forem onemocnění charakteru pneumonie nebo invazivního pneumokokového onemocnění (IPO) (1). Prezentovaná kazuistika představuje pacienta, u kterého se 10 let po traumatické splenektomii rozvinula pneumokoková sepse a meningitida s následnou poruchou sluchu a nutností trvale používat naslouchadla. Jednalo se o vakcinační sérotyp 19F a pacient nebyl proti pneumokokům očkován.

Kazuistika

39letý muž byl nalezen kolemjdoucím, když při cestě do zaměstnání narazil automobilem do závoje. Při kontaktu s danou osobou nekomunikoval adekvátně, proto byla volána rychlá zdravotnická pomoc. Posádkou zdravotnické záchranné služby byla na místě incidentu zjištěna kvalitativní porucha vědomí ve smyslu zmatenosti, expresivní fatická porucha a hyperextenční postavení hlavy. Pacient byl přivezen do spádové nemocnice k ošetření na urgentním příjmu.

Během vyšetření na urgentním příjmu stav progredoval, pacient zaujímal polohu na boku v embryonální poloze se záklonem hlavy. Komunikace s pacientem nebyla v tuto dobu již téměř

možná pro fatickou poruchu a narůstající psychomotorický neklid, neurologicky nebyla zjištěna lateralizace. Následně bylo provedeno zobrazovací vyšetření mozku výpočetní tomografií, které neprokázalo akutní patologii ve smyslu ischemie, krvácení či jiné ložiskové postižení. Na zhotoveném elektroencefalografickém záznamu nebyla zachycena epileptická či jiná patologická aktivita. Stav byl zhodnocen neurologem, bylo vyjádřeno podezření na meningitidu, a proto byla provedena lumbální punkce, při které byl získán makroskopicky zakalený mozkomíšní mok. V mikroskopickém a biochemickém vyšetření byla prokázána výrazná pleocytóza 2981/μl s převahou polymorfonukleárů (94 %), bílkovina 8,03 g/l, téměř nulová glyko-

Tab. 1 Vývoj vybraných laboratorních parametrů během hospitalizace

	den	den	6. den	12. den
Leukocyty (10 ⁹ /l)	44,5	38,5	25	9,4
CRP (mg/l)	439	506	71	17,8
Kreatinin (μmol//l)	219	92	86	68

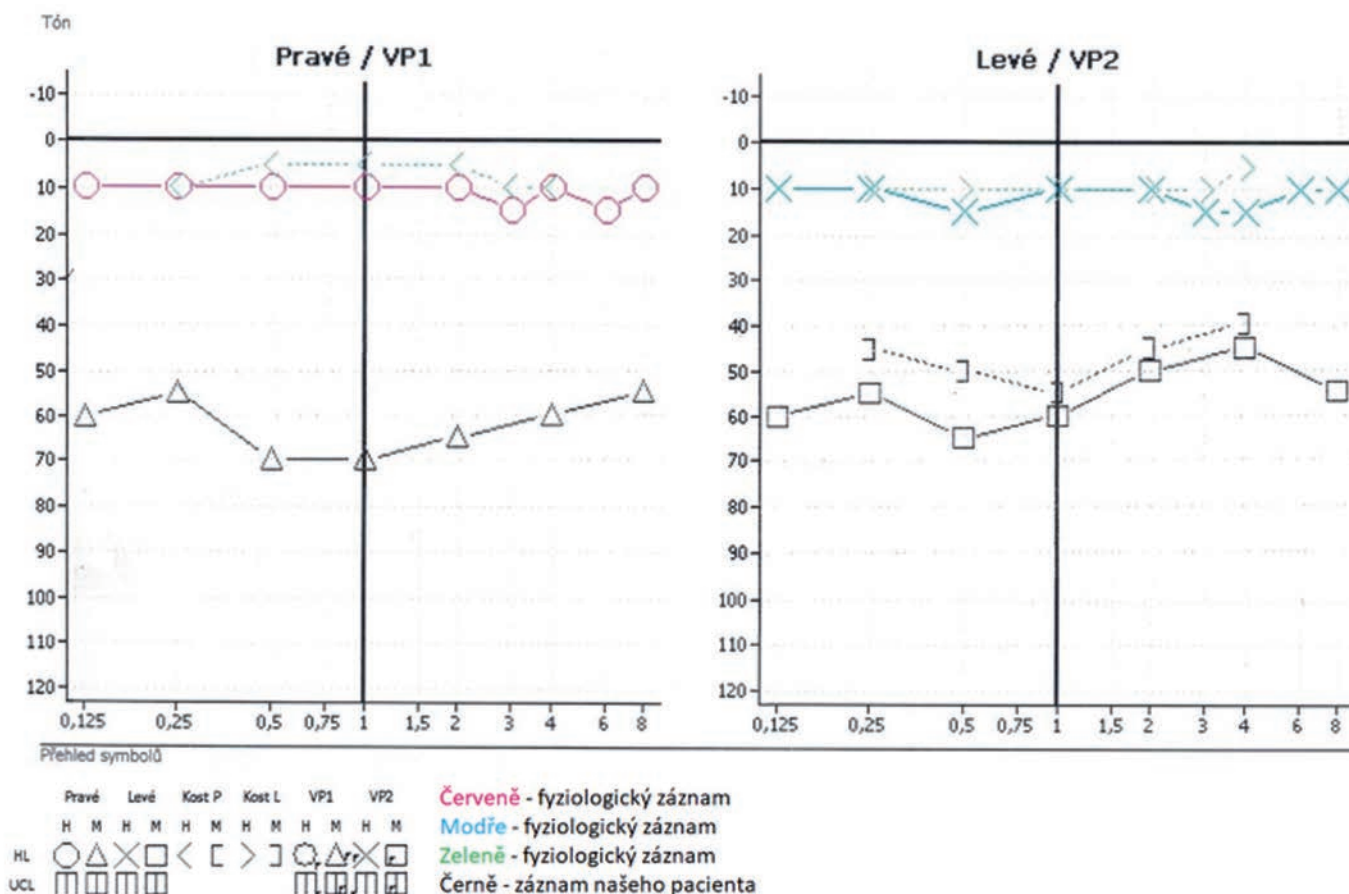
rachie a laktát 19,6 mmol/l. Ve vstupních laboratorních odběrech byla prokázána leukocytóza 44,5 × 10⁹/l, opět s převahou neutrofilů (81 %), biochemicky byla dále zjištěna hyperglykemie 15,4 mmol/l, renální insuficience s elevací urey 14,2 mmol/l a kreatininu 219 μmol/l. Výrazně zvýšené byly i zánětlivé parametry – C-reaktivní protein s hodnotou 439 mg/l a prokalcitonin 44,56 μg/l. Pro potvrzenou meningitidu byla indikována antibiotická a antivirová léčba, a to ceftriaxon i. v. a aciklovir i. v., současně s antiepileptickou terapií. Muž byl přijat k další terapii na multioborovou jednotku intenzivní péče. Kvůli narůstajícímu neklidu a obtížné spolupráci byl zprvu pacient tlumen

bolusy propofolu a následně pro riziko aspirace byla zahájena umělá plicní ventilace.

Po zjištění positivity antigenu *Streptococcus pneumoniae* v moči byla ponechána monoterapie ceftriaxonem a zahájena dekongestivní léčba kortikoidy; shodné infekční agens bylo následně potvrzeno i kulturačně z mozkomíšního moku, byl určen sérotyp 19F. Na zavedené terapii se stav pacienta stabilizoval, zánětlivé parametry postupně klesaly. Po zlepšení stavu byl muž nekomplikovaně extubován a byla zahájena rehabilitace. Akutní renální insuficience se po rehydrataci rovněž upravila a nedocházelo již k retenci dusíkatých metabolitů. Po extuba-

ci byla nově vyzozorována porucha sluchu, a proto bylo provedeno vyšetření otorinolaryngologem, který otoskopicky nenalezl patologii. Na vstupním CT snímku nebyly známky zánětu processus mastoideus či mediotitidy, suspektní bylo však zastření pravého frontálního sinu, které svědčilo o probíhající sinusitidě. Na opakovaných rentgenových snímcích nebyla zjištěna pneumonie. Po stabilizaci stavu byl domluven osmý den hospitalizace překlad pacienta na pracoviště v místě bydliště, a to na JIP Kliniky infekčního lékařství (KIL) FN Ostrava. Po překlade muž stále vyžadoval intenzivní péči pro omezenou spolupráci při přetrvávající encefalopatii a monitoraci nově vzniklé paroxysmální tachykardie.

Na KIL FN Ostrava pokračovala zavedená terapie. Stále přetrvávala hyperglykemie s nutností korekce perorálními antidiabetiky a přechodně i inzulinoterapií, na vzniku hyperglykemie mohly mít podíl probíhající infekční onemocnění, kortikoterapie



Obr. 1 Audiogram zachycující dle Fowlera 80% ztrátu sluchu vpravo a 63% vlevo

a nedignostikovaný diabetes mellitus v předchorobí. Dále byl pacient opakovaně vyšetřen neurologem, který neshledal žádný neurologický deficit, a rovněž bylo opakováno EEG vyšetření, na kterém nebyly zachyceny epileptogenní fokusy. Během hospitalizace probíhalo došetření náhle vzniklé sluchové vady. Bylo provedeno audiometrické vyšetření, na kterém byla zjištěna částečná, dle Fowlera 80% ztráta sluchu vpravo (těžká vada) a 63% vlevo (středně těžká vada). Tympanometricky byla zhotovena A křivka, středouší bylo vzdušné. Během otoskopického vyšetření nebyla vyzorována patologie a rinoskopický nálezn byl po sanaci ložiska klidný. Zmíněnými vyšetřeními byla potvrzena diagnóza percepční hypakuze s nutností korekce naslouchadlem. Pacientův stav se dále laboratorně zlepšoval, klinicky se stav rovněž stabilizoval, paroxysmy supraventrikulární tachykardie se během hospitalizace na KIL FNO neobjevily a hodnoty glykemie byly na perorálních diabetických v mezích normy. Pro celkové zlepšení stavu mohl být 12. den propuštěn do ambulantního ošetření.

Dodatečně byly zjištěny anamnestické údaje pacienta, který udával operaci po traumatu při autonehodě v roce 2003. Při této operaci byla provedena splenektomie a plastika močového vodu vlevo, která vedla k hypotonii vývodného systému levé ledviny. Dlouhodobě je pro tento nálezn sledován v urologické ambulanci. Očkován po splenektomii nebyl, dle sdělení pacienta o možnosti vakcinace nebyl informován.

Ambulantně pokračovala dispenzarizace na KIL FNO, kde byla zahájena vakcinace proti pneumokokům, meningokokům a hemofilům. Dále muž dochází do foniatické ambulance, kde byly indikovány kompenzační pomůcky. Jeho stav je nyní stabilní, subjektivně pociťuje postupné zlepšování nedoslýchavosti, ale i přesto musí používat naslouchadla.

Diskuze

Streptococcus pneumoniae je gram-pozitivní opouzdřený kok ovoidního tvaru, který má tendenci ke shlukování ve dvojicích. Je častým kome-

zálem horních cest dýchacích, ale i patogenem způsobujícím infekce v této lokalitě. Nákaza se šíří mezilidským kontaktem pomocí kapének a u většiny osob kolonizuje horní dýchací trakt. Při překonání imunitního systému hostitele, buď virulencí patogenu, či oslabením obranné odpovědi rizikové osoby, se může rozvinout akutní onemocnění. Pokud není včas zahájena léčba, může tento stav dále progredovat až k život ohrožujícím stavům. Komplikovaný průběh IPO může být přítomen u rizikových osob. Invazivní onemocnění vzniká při překonání fyziologických ochranných mechanismů a bariér organismu a průniku pneumokoka do jinak sterilního prostředí, zejména krevního řečiště, mozkomíšního moku, ale i pohrudniční tekutiny a dalších. Mezi invazivní pneumokoková onemocnění řadíme sepsi, meningitidu a pneumonii s přítomnou bakteriemií. Při průniku bakterií do krevního řečiště může dojít k diseminaci do vzdálených orgánů, které *Streptococcus pneumoniae* následně postihne – takto může dojít i ke vzniku artritid či endokarditid (1). Meningitida může také vzniknout hematogenním rozsevem, ale častěji je způsobena přenosem infekce z přilehlé oblasti – například při sinusitidě či mediotitidě, jako jsme mohli vidět u našeho pacienta.

Po proběhlé purulentní meningitidě se ve zvýšené míře objevuje porucha sluchu, dle studií se u pacientů s proběhlou meningitidou pneumokokové etiologie prokáže porucha sluchu u 19,5–54 % pacientů (2–6). Predisponujícím faktorem je zejména tíže neuroinfekce, která může být kvantifikována likvorovým náleznem, kde nalézáme nízkou hodnotu glykorrachie a vysokou proteiorachii, dále se riziko zvyšuje s rostoucím věkem pacienta a přítomností interních komorbidit. Častěji byla ztráta sluchu vyzorována u sérotypu 12F (3, 4). Obdobné rizikové faktory jsou důležité i pro další druhy poinfekčních komplikací, jako jsou například poruchy funkce hlavových nervů, ložiskové neurologické postižení, epilepsie, hydrocefalus nebo absces mozku (7, 8). K tomu, abychom předešli násled-

kům meningitidy, je zásadní včasné zahájení terapie. Lékem volby je penicilin G i. v. či cefalosporiny 2. a 3. generace, eventuálně i vankomycin. Výskyt kmenů rezistentních na uvedená antibiotika je zatím v České republice ojedinělý.

Invazivní pneumokokové onemocnění podléhá v ČR od roku 2008 povinné surveillance, díky níž můžeme dobře monitorovat aktuální situaci a přizpůsobit jí zejména preventivní opatření. Ve věkové kategorii našeho pacienta, tj. 20–39 let, se v roce 2020 vyskytlo 17 případů invazivního onemocnění se smrtností 11,8 %, nemocnost byla určena na 0,6 na 100 000 obyvatel. Oproti tomu v nejrizikovější skupině obyvatel, seniorů nad 65 let bylo zaznamenáno 119 hlášených onemocnění se smrtností 17,6 %, nemocnost byla 5,6 na 100 000 obyvatel (9). Data za rok 2020 ale vykazují neobvyklý pokles oproti hodnotám z minulých let, například v roce 2018 bylo ve věkové skupině 20–39 let 42 zaznamenaných IPO, smrtnost byla 9,5 % a nemocnost dosahovala hodnoty 1,5 na 100 000 obyvatel. A opět ve skupině obyvatel nad 65 let bylo nahlášeno 256 případů, smrtnost byla 20,3 % a nemocnost dosáhla hodnoty 12,5 % (10). Nižší incidence onemocnění je připisována zvýšeným protiepidemickým opatřením v boji s šířením nákazy virem SARS-CoV-2, avšak jak je zřejmé z uvedených dat, smrtnost je stále obdobná (9). Surveillance nám napomáhá sledovat trend onemocnění v populaci a určit rizikové skupiny, které je třeba chránit zejména pomocí očkování.

Rizikové skupiny pro vznik IPO jsou děti do pěti let a senioři nad 65 let věku, osoby s přidruženými onemocněními, mezi které patří zejména plicní onemocnění, imunosuprese, riziková jsou také pacienti s kochleárním implantátem nebo kuřáci. Mezi imunodeficientní osoby řadíme například pacienty s hypofunkcí či afunkcí sleziny, jako byl i muž prezentovaný v naší kazuistice. Tento stav vzniká buď z důvodu úplného chybění sleziny – z důvodu anatomických anomálií či po splenektomii. Splenektomie je indikována často z důvodů traumatického posti-

žení tohoto orgánu nebo při progresi primárního či sekundárního onemocnění sleziny. Při částečně zachovalé funkci sleziny mluvíme o funkčním hyposplenismu, který vzniká z důvodů onemocnění hematoonkologických, infekčních nebo onemocnění gastrointestinálního traktu. Funkce sleziny v ochraně proti infekčním agens spočívá ve funkci mechanického filtru krve – při průchodu krve sinusoidami se její tok zpomalí, a tím umožní buňkám bílé řady aktivně odstraňovat nejen přestárlé buňky krevního řečiště, ale i bakterie fagocytárním systémem. Slezina rovněž produkuje četné opsonizační látky, které aktivně napomáhají v tomto procesu. Bakterie s polysacharidovým pouzdem tomuto mechanismu odolávají, jelikož tento obal je odolný proti opsonizaci i proti fagocytóze aktivované komplem. Zde je důležitá časná protilátková odpověď v třídě IgM, jelikož pentamery imunokomplexů jsou schopny efektivně opsonizovat obalené mikroorganismy, které následně mohou být odstraněny makrofágy. Z tohoto důvodu mohou u pacientů se sníženou funkcí sleziny probíhat infekční onemocnění těmito patogeny fulminantně a vedou často k závažným až fatálním průběhům. Člověk se sníženou či zaniklou funkcí sleziny je indikován k očkování proti obaleným bakteriím, které zajišťuje buď praktický lékař, či specializované infektologické pracoviště. Toto očkování je hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Pacient je vybaven průkazem pacienta s omezenou funkcí sleziny, kde jsou zaznamenány informace o proběhlém očkování, a je rovněž poučen o nutnosti vyhledat lékařské ošetření ihned při vzniku febrilního stavu. Antibiotická terapie musí být zahájena do dvou hodin od projevu infekce, a pokud pacient není schopen transportu do zdravotnického zařízení, je vybaven pohotovostními antibiotiky. Těmi jsou nejčastěji ko-amoxicilin, cefuroxim či moxifloxacin v běžném dávkování (11).

Nejdůležitějším faktorem virulence *Streptococcus pneumoniae* je polysacharidové pouzdro, které je rovněž významnou antigenní částí a na základě variací v jeho struktuře

odlišujeme přes 100 různých sérotypů (12). Typizaci kmenů zjištěných v ČR zajišťuje národní referenční laboratoř pro streptokokové nákazy při Státním zdravotním ústavu. Znalost četnosti těchto antigenních variant je důležitá zejména pro prevenci, jelikož proti nejčastějším sérotypům jsou vytvořeny polyvalentní vakcíny. Typy vakcín proti pneumokokům se dále dělí na polysacharidové a konjugované, kde je kapsulární polysacharid konjugován na nosný protein a adsorbován na adjuvantní látku. Konjugované vakcíny mají výhodu ve větší imunogenitě u osob starších 65 let, osob se sníženou imunitní odpovědí a u osob s komorbiditami. Výhoda polysacharidových vakcín je ve vyšším zastoupení sérotypových antigenů. Momentálně je na trhu pro očkování rizikových skupin v dospělosti dostupná polysacharidová vakcína s 23 kapsulárními antigeny (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F) a konjugovaná vakcína s 13 kapsulárními antigeny (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F). Novinkou v roce 2022 bude uvedení konjugovaných vakcín s rozšířeným počtem sérotypových antigenů na český trh, tyto vakcíny obsahují 15 antigenů (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F) a 20 povrchových antigenů (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F). Zejména 20valentní vakcína bude pro vysokou imunogenitu a široké spektrum sérotypů u většiny rizikových skupin první volbou (12). U prezentovaného pacienta se tedy jednalo o vakcinační sérotyp, jehož infekčnímu onemocnění se dalo předejít, a tím zároveň předejít závažnému trvalému následku, významné ztrátě sluchu u mladého pacienta.

Závěr

Porucha sluchu je častým následkem IPO spojeného s meningitidou, je ve většině případů ireverzibilní a řešitelná pouze kompenzačními pomůckami. Závažný průběh IPO je častější u oslabených jedinců, ať už se jedná o děti, seniory či imunosuprimované

pacienty, ke kterým patří i splenektomované osoby. Pro zmíněné rizikové skupiny je v ČR dostupné očkování hrazené z prostředků veřejného zdravotního pojištění, které má předcházet vzniku onemocnění nejčastěji se vyskytujícími sérotypy *Streptococcus pneumoniae*. V roce 2022 se navíc rozšíří nabídka vakcín o 15 a 20valentní konjugovanou vakcínu, která je vhodná pro rizikové skupiny dospělého věku. Je žádoucí maximálně využít dostupnou prevenci onemocnění a rizikové pacienty o možnostech vakcinace informovat.

Literatura:

1. Beneš J. Infekční lékařství. Praha: Galén, 2009. p. 201.
2. Heckenberg SG, Brouwer MC, van der Ende A, Hensen EF, van de Beek D. Hearing loss in adults surviving pneumococcal meningitis is associated with otitis and pneumococcal serotype. Clin Microbiol Infect. 2012;18(9):849–855.
3. Perny M, Roccio M, Grandgirard D, Solyga M, Senn P, Leib SL. The Severity of Infection Determines the Localization of Damage and Extent of Sensorineural Hearing Loss in Experimental Pneumococcal Meningitis. J Neurosci. 2016 Jul 20;36(29):7740–7749.
4. Worsøe L, Cayé-Thomasen P, Brandt CT, Thomsen J, Østergaard C. Factors Associated with the Occurrence of Hearing Loss after Pneumococcal Meningitis. Clinical Infectious Diseases, Volume 51, 2010, p. 917–924.
5. Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. Brain. 2003;126(Pt 5):1015–1025.
6. Kutz JW, Simon LM, Chennupati SK, Giannoni CM, Manolidis S. Clinical predictors for hearing loss in children with bacterial meningitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006;132(9):941–945.
7. Dzupova O, Rozsypal H, Prochazka B, et al. Acute bacterial meningitis in adults: predictors of outcome. Scand J Infect Dis. 2009;41(5):348–354.
8. Østergaard C, Konradsen HB, Samuelsson S. Clinical presentation and prognostic factors of *Streptococcus pneumoniae* meningitis according to the focus of infection. BMC Infect Dis. 2005;5:93.
9. Kozáková J, Okonji Z, Vhrnová S, Křížová P. Invazivní pneumokokové onemocnění v České republice v roce 2020 (Ovlivnila pandemie covid-19 situaci ve výskytu IPO v ČR?). Zprávy CEM (SZÚ, Praha). 2021;30(4):115–120 Available from: http://szu.cz/uploads/IPO/Zaverecna_zprava_IPO/IPO_clanek_za_rok_2020.pdf.
11. Kozáková J, Okonji Z, Šebestová H, Klímová M, Křížová P. Invazivní

pneumokokové onemocnění v České republice v roce 2018. Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2019; 28(7): 277–282 Available from: http://www.szu.cz/uploads/IPO/Zaverecna_zprava_IPO/IPO_v_CR_za_rok_2018.pdf

12. Kosina P, Blechová Z, Koten J, Rozsypal H, Chlábek R, Beneš J, Petroušová L, Rožnovský L. Aktualizace doporučeného postupu Společnosti infekčního lékařství a České vakcinologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně. Available from:

<https://www.infekce.cz/DopOPSI19.htm>.

13. Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP pro očkování proti pneumokokovým onemocněním v dospělosti. Available from: https://media.vzpstatic.cz/media/Default/dokumenty/metodika_priloha1.pdf.

Korespondující autorka:
MUDr. Barbora Hrstková,
Klinika infekčního lékařství
FN Ostrava
17. listopadu 1790/5,
708 52 Ostrava
Tel.: 775 377 793
E-mail: barbora.hrstkova@fno.cz

Vývoj kandidátních vakcín SpFN a RFN proti SARS-CoV-2 na půdě amerického Walter Reed Institu ve světle světové pandemie SARS-CoV-2

Spike ferritin nanoparticle (SpFN) WRAIR's COVID-19 vaccine and SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain ferritin nanoparticle RFN vaccine from American Walter Reed Institute during pandemic of SARS-CoV-2

Vanda Boštíková

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Souhrn

Obecně nelze než konstatovat, že nové či nově se objevující nákazy jsou onemocnění nebezpečná svým průběhem a vysokým potenciálem k šíření. Jejich společným jmenovatelem je vysoká úmrtnost, nebezpečné šíření v populaci a omezené léčebné možnosti. V dnešní době existuje reálná hrozba zavlečení těchto onemocnění z oblastí jejich výskytu díky mohutné turistice, migraci obyvatel a zahraničním pracovníkům. Další možností je zneužití formou bioterorismu, tj. použití infekčního agens jako biologické zbraně.

Světová zdravotnická organizace (WHO) průběžně sleduje a vypočítává člověku nebezpečné události v několika přesně stanovených kategoriích (například nukleární nebezpečí, chemické nebezpečí, přírodní katastrofy), nicméně každoročně stejně jako dlouhodobá sledování z celosvětového pohledu vedou infekční nemoci, které se podílejí díky epidemiím a pandemiím na celkovém obrazu opakovaně více než 80 %.

Současná pandemie virem SARS-CoV-2 je naprosto bezprecedentní záležitostí. A to i z toho úhlu pohledu, že se v dějinách lidstva jedná o první pandemii, v jejímž průběhu jsme schopni vyvíjet jak léčiva, tak očkovací látky proti dotyčnému biologickému agens.

Klíčová slova: pandemie, SARS-CoV-2, infekční nemoci, žlutá zimnice, Walter Reed, americký vojenský výzkum, kandidátní vakcíny

Summary

In general, it can only be stated that new or emerging diseases are dangerous diseases and have high potential for spreading. Their common denominator is high mortality, dangerous spread in the population and limited treatment options. Today, there is a real possibility of introducing these diseases from the areas of their occurrence due to massive tourism, population migration and foreign workers. Another possible way of their spread may be abuse in the form of bioterrorism, i.e. the use of an infectious agent as a biological weapon.

The World Health Organization (WHO) continuously monitors and quantifies dangerous events in several well-defined categories (e.g. nuclear hazards, chemical hazards, natural disasters), however, annual as well as long-term statistics lead infectious diseases worldwide, which, due to epidemics and pandemics, account for more than 80% of the overall picture.

The current SARS-CoV-2 pandemic is unprecedented. This is also because it is the first pandemic in human history, during which we are able to develop both drugs and vaccines against the biological agent.

Keywords: pandemic, SARS-CoV-2, infectious diseases, yellow fever, Walter Reed, American military research, candidate vaccines



Úvod

Jak vůbec rozpoznáme, že se rozvíjí epidemie nebo pandemie, které nás mohou více či méně ohrozit? Je to velmi jednoduše znějící otázka, ale není vůbec snadné na ni odpovědět. Epidemický či pandemický potenciál virů je podmíněn existencí a rozvojem několika faktorů. V první řadě je to růst světové populace a otázka její organizace. Nelze opomenout, že světová populace se v průběhu minulého století zčtyřnásobila a v současnosti každoročně dochází k opakovaným, velmi vysokým absolutním přírůstkům. Ty jsou však velmi nerovnoměrné jak v geografickém, tak společenském ohledu. Naše demografické modely předpovídají, že v roce 2050 bude žít ve městech převážně na africkém nebo asijském kontinentu až 66 % světové populace. Již nyní jsou v Asii země jako je Bangladéš či ostrov Jáva s počtem obyvatel okolo 100 milionů a průměrnou hustotou tisíc obyvatel na kilometr čtvereční. Jsou to země v subtropických nebo tropických oblastech, s bohatou přírodní diverzitou, nedostatečně vyvinutou infrastrukturou, problematickým zdravotním systémem, v zemích s vysokou chudobou, s podmínkami ideálními pro šíření infekčních nemocí (1).

Druhým faktorem je urbanizace jako aktivní proces. Od roku 1990 do roku 2014 došlo k masivnímu nárůstu počtu megaměst, tj. městských aglomerací s více než deseti miliony obyvatel. V budování těchto center opět jednoznačně vede asijský kontinent.

Významnou roli hraje i další faktor – expanze populace do neobydlených, izolovaných přírodních lokalit, což souvisí s možnými kontakty člověka s nečekanými zoonózami v důsledku kontaktu se zvířaty. Netopýři, kaloni, hlodavci, tropické invazivní druhy komárů jsou známými rezervoáry širokého spektra virů a bakterií. V neposlední řadě je to pak neustále se zvyšující počet domestikovaných zvířat. Lze připomenout občasný výskyt ptačí chřipky, která decimuje chovy užitkových ptáků a její virus je přenosný na člověka. Ze tří typů viru chřipky má největší epidemický po-

tenciál typ A se schopností infikovat více než tisíc živočišných druhů.

Kromě výše uvedených faktorů je epidemický potenciál viru ovlivňován i změnami přírodního prostředí a klimatu. Vysoce negativní dopad má odlesňování tropického pralesa, které je jednou z nejproblematičtějších lidských činností. Doložit to lze změnami v oblasti Konžské pánve (Congo Basin), což je sníženina v oblasti střední Afriky na rozloze tří milionů kilometrů čtverečních, kterou protéká řeka Kongo. Zasahuje státy Kamerun, Kongo, Demokratickou republiku Kongo, Gabon, Rovnickovou Guineu, Středoafričskou republiku, Angolu, Burundi, Rwandu, Tanzanii a Zambii. Prakticky celé území je pokryto druhým největším deštným pralesem světa a bažinatými lesy. Po dlouhá desetiletí je však tato oblast přizpůsobována komerčnímu farmaření často ilegální těžbou dřeva. Provozuje se tu těžba zlata, typicky za bezpečnostně nezajištěného používání vysoce nebezpečných kyanidů. Takováto likvidace původního přírodního biotopu ohrožuje nejen druhovou diverzitu zvířat či rostlin, ale dlouhodobě vede k prokazatelnému narušení podnebí v dané oblasti (4). Dochází ke změně počtu dnů období sucha a počtu dnů období dešťů, mění se průměrné roční teploty (oteplení o 2 °C) a klesá množství srážek. Příchod období dešťů dnes předznamenávají oproti minulosti velmi prudké a dlouhé deště, které se nevsakují a dále devastují narušené ekosystémy. Jedna z hypotéz hovoří o tom, že právě tyto změny mohou mít velmi výrazný vliv na vznik epidemií eboly v těchto oblastech (2, 3).

Evropa na tom není o mnoho lépe. Do roku 2080 až 2100 predikují modely nárůst průměrné roční teploty pro tento kontinent v porovnání s lety 1961–1990 o 1–1,5 °C. Extrémní výkyvy teplot a vlny horka vykazují setrvalý nárůst. Uvedené zvýšení průměrné roční teploty o jeden až jeden a půl stupně Celsia se však předpokládá jen v případě, že bude dosaženo celosvětové dohody zaměřené na snížení produkce skleníkových plynů.

Dalším neopomenutelným faktorem ovlivňujícím lokace nebezpeč-

ných virů je typický jev současnosti, a to globální cestování. Zvyšuje se jak jeho rychlost, tak jeho objem. V dnešní době nás letadlo přepraví mezi dvěma nejvzdálenějšími body na Zemi rychleji, než je inkubační doba jakékoli infekční nemoci. Předpokládá se, že za následujících dvacet let se zdvojnásobí objem počtu cestujících. Opětovně se na tomto vzestupu bude zásadně podílet asijská populace. Velký vliv na rozvoj cestování mají i světové události typu letních či zimních olympiád nebo mistrovství světa ve fotbale. Jen pro zajímavost, v roce 2018 nabízelo více než 570 různých leteckých společností na 68 000 leteckých spojení a využíváno bylo více než 3 200 letišť po celém světě (5).

Nepopiratelný vliv na epidemický či pandemický vývoj infekčních onemocnění mají také válečné konflikty a přírodní katastrofy, které mnohdy brání průběhu či dokončení vakcinačních kampaní. Za těchto podmínek je významným faktorem nedostatek zdravotnického materiálu, personálu a kvalita poskytované zdravotnické péče. Ukázkovým příkladem je válečný konflikt v Sýrii a související výskyt polia. V roce 1964 Sýrie otevřela vakcinační program, v rámci něhož byla syrská dětská populace očkována zdarma. Bohužel očkovací kampaně přerušila válka, a tak znovuobjevení se polia nebylo pro lékaře překvapením – byla pouze otázka, kdy se tak stane. V případě tohoto onemocnění ze zkušeností víme, že je extrémně obtížné dostat situaci pod kontrolu a virus opětovně z populace vymýt, a to i v mírových podmínkách.

Posledním faktorem, o kterém je třeba se zmínit, je zrychlené předávání informací a jejich odborná validita ve smyslu možnosti šíření zpráv, úvah, informací, které specificky na sociálních sítích nepodléhají odborné kontrole. V roce 2021 by mělo být přítom na sociálních sítích podle informace WHO více než 90 % světové populace. Za této situace mají nepravdivé či zavádějící informace publikované na sociálních sítích devastující potenciál ohrožující cílená zdravotnická protiepidemická opatření (1, 2, 15, 16).

Viry s potenciálem epidemického šíření

Nebezpečných infekcí se schopností šířit se epidemicky je mnoho. Jedná se například o flaviviry, k nimž patří virus západonilské horečky, virus Zika, virus žluté zimnice či virus dengue. Je extrémně obtížné, prakticky nemožné tyto viry eradikovat, protože díky interakci vektor-hostitel, i bez okamžitě navazujícího kontaktu člověk-člověk, dokáží tyto viry dlouhodobě velmi úspěšně přežívat v přírodě. Pandemický potenciál v sobě nesou i kmeny chřipky, které změnou svého genomu vyvolávaly a dodnes vyvolávají epidemie a pandemie. Během dvacátého století vyvolal tři velké pandemie kmen H1N1 (v roce 1918), H2N2 (v roce 1952) a H3N2 (v roce 1968). V listopadu 2002 byl zachycen první případ koronaviru SARS (dnes označovaného SARS-CoV-1) v čínském Guangdongu. Virus se během necelého roku postupně rozšířil do celkem 37 zemí světa. Další koronavirus, virus MERS, byl izolován v roce 2012. V tomto případě nikdy nedošlo k pandemickému rozšíření, lokální epidemie viru MERS se však opakovaně objevují na Arabském poloostrově.

V březnu 2020 deklarovala WHO existenci nového onemocnění covid-19 vyvolaného novým koronavirem SARS-CoV-2, který způsobil celosvětovou, těžce zvladatelnou pandemii. Genom prvních klinických izolátů z původního místa, kde byly zaznamenáni první nemocní, z čínského města Wuhan, je z 88 % identický s genomem SARS-CoV-1 (6).

Problematika mutačních změn virových genomů

Zásadním problémem v boji proti tomuto viru je jeho schopnost měnit svůj genom, tedy schopnost mutačních změn ovlivňujících jak interakce s buňkami infikovaného jedince, tak schopnost přenosu onemocnění na jedince nového se značně nižší dávkou viru. Viry vyvíjejí a upravují své strategie s použitím rozličných genetických mechanismů – od okamžitých mutací přes přestavbu celého genomu až k rekombinaci genomů, a to vysoce

účinně. Takovéto mutace tak dávají vznik novému funkčnímu povrchovému proteinu, který není rozeznávaný protilátkami, které imunitní systém vytvořil v reakci na prvotní infekci. Tyto nové varianty viru jsou pak pro imunitní systém více či méně „neviditelné“ a nic jim nebrání v napadání dalších a dalších buněk lidského organismu. Imunitnímu systému pak trvá několik dní, než vytvoří nové specifické protilátky, které se mohou vázat na novou variantu povrchového proteinu. Čím více se virus v populaci množí, tím více mutací nastává. Mohou vznikat jednak velice nebezpečné mutace původního viru a jednak se otevírá pro nové mutace možnost přechodu mutovaného viru na nové hostitele, nové živočišné druhy (7, 8).

Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR) – historie jeho vzniku

WRAIR je americký armádní výzkumný ústav nacházející se severně od Washingtonu, D.C. Patří do komplexu institucí vojenského biomedicínského výzkumu, řízeného z centra ve Fort Detrick ve státě Maryland. Centrum pro výzkum infekčních nemocí WRAIR se dlouhodobě zabývá vývojem léků a vakcín, problematikou virových a bakteriálních nemocí, vojenským programem výzkumu HIV v USA, vojenským výzkumným programem malárie, stejně jako zde probíhá rozsáhlý entomologický program zaměřený na virová onemocnění přenášená invazivními druhy tropických komárů. Výzkum očkovačích látek cílí převážně na ta onemocnění, která mohou ohrozit americké vojáky při výkonu jejich služby. V případě misí jde o onemocnění virem dengue, malárii, meningitidu, cholery, shigeliózu, hepatitidu A nebo HIV. Otázka vakcíny proti celosvětově se šířícímu onemocnění covid-19 je tedy v těchto souvislostech více než logická.

WRAIR nese jméno po vysoce respektovaném armádním lékaři majoru Walteru Reedovi (1851–1902). Ten vytvořil a vedl zdravotnický tým, který na Kubě potvrdil hypotézu, že vysoce infekční virové onemocnění žlutá zim-

nice přenáší specifický druh komára. Ověření této hypotézy proběhlo systémem tří originálních experimentů, ke kterým byli poprvé v historii použiti dobrovolníci. V této souvislosti byl také poprvé vypracován protokol – informovaný souhlas s účastí v experimentální studii, který dostali účastníci studie k přečtení a podpisu.

Díky získaným znalostem se Američanům posléze mimo jiné povedlo dobudovat Panamský průplav. Žlutá zimnice do té doby systematicky kosila dělníky nepocházející z tropů. Ačkoliv v té době ještě neexistovalo očkování, ochranu před nemocí poskytly ochranné obleky, repelenty a moskytiéry. Současně se likvidovaly bažiny, ve kterých se komárům dařilo množit. Vakcínu proti viru žluté zimnice objevil v roce 1937 jihoafrický lékař Max Theiler, za což dostal v roce 1951 Nobelovu cenu (6).

Od viru žluté zimnice k vakcíně proti onemocnění covid-19

V současnosti na základě sekvenčních analýz genu pro E-protein viru žluté zimnice rozlišujeme tři genotypy – západoafrický, jihoamerický a východoafrický. Víme, že virus cirkuluje ve dvou cyklech: městském a sylvatickém (tzv. džunglová forma). Setkáváme se s ním v oblastech tropické Afriky, stejně jako Ameriky. V městském cyklu je přenášen z člověka na člověka prostřednictvím komára *Aedes aegypti*. Sylvatický cyklus v Africe probíhá mezi komáry rodu *Aedes*, zatímco v Jižní Americe pak mezi komáry rodu *Haemagogus*. Jako hostitelé viru figurují opice rodu *Cebus*, dále pak vačnatci a jiní lesní savci.

Člověk se nakazí náhodně, velmi často se jedná o nemoc dospělých mužů, kteří jsou viru exponováni při práci obzvláště v lese. V posledních desetiletích se zvyšuje incidence nálezů převážně v západní Africe a amazonské oblasti. Každoročně dochází celosvětově k asi 30 000 smrtelných případů.

Nemoc má u zvířat povětšinou inaparentní průběh. U člověka tento virus může vyvolat velmi závažnou viscerotropní infekci s hemoragickým syndromem. Letalita se pohybuje v roz-



mezi 25–50 %. První, červené stádium onemocnění je typické třesavkou, bolestmi beder, kloubů a svalů, ztrátou chuti, horečkou doprovázenou bradykardiemi, pacienti jsou velmi neklidní, celkově zarudlí. Druhé, žluté stádium charakterizuje zhoršení celkového stavu, bledý obličej, cyanóza, slizniční krvácení, zvracení černé natrávené krve, eventuálně projevy poškození jater.

K dispozici je živá atenuovaná vakcína Stamaril. Je doporučována, eventuálně při vstupu do některých zemí s endemickým výskytem tohoto onemocnění povinná (například Angola, Kamerun, Libérie, Mali, Sierra Leone). Šance, že se nenaočkovaný cestující například do západní Afriky nakazí a zemře na toto onemocnění je 1 : 650 až 1 : 5 000 na měsíc pobytu. Závisí to na momentální epidemické situaci v oblasti. Nakažení lidé mohou být navíc zdrojem viru pro *Aedes aegypti*, a přenést tak infekci do zemí, kde se tento komár vyskytuje. Jedná se například o USA, západní Indii, Střední Ameriku, Středomoří a Asii. Každý rok přijíždí do endemických oblastí 8–9 milionů turistů (4, 16, 23).

SARS-CoV-2 spadá do skupiny celosvětově se vyskytujících RNA virů, objevených v 60. letech minulého století, většinou vyvolávajících mírné až středně těžké infekce horních cest dýchacích. Zápaly plic nebo bronchitidy se nejčastěji objevují u pacientů s kardiopulmonárním onemocněním, stejně jako u imunokompromitovaných osob, ať už v dětském věku, nebo naopak u starších dospělých. Infekce se šíří převážně kapénkami, přímým kontaktem s nemocným nebo nepřímo kontaktem s infikovanými předměty. Na druhou stranu mohou být koronaviry zodpovědné i za závažná onemocnění.

Na základě zkřížené serologické aktivity a podle sekvenční genomové analýzy dělíme koronaviry do tří skupin. První skupina vyvolává gastroenteritidy a postižení respiračního traktu psů, koček a vepřů. Do této skupiny řadíme také lidský koronavirus 229E. Druhá skupina zahrnuje viry savců – vyvolává onemocnění u skotu, hepatitidu myši, a řadíme sem i lidský koronavirus OC43. Do třetí skupiny jsou řazeny ptačí viry zodpovědné za in-

fekční bronchitidu ptáků. První lidský koronavirus byl detekován v 60. letech minulého století. SARS-CoV-2 je v pořadí sedmým koronavirem, o kterém víme, že infikuje člověka.

Zástupci skupiny koronavirů se vyskytují u více druhů netopýrů. Přenos na člověka se předpokládá slinami či kousnutím. Je znám i přenos, kdy člověk požil jídlo, které měl původně v tlamě netopýr. Výčet jednotlivých virů detekovaných u netopýrů v průběhu let by byl velmi dlouhý. Imenujme proto v krátkosti ta onemocnění a jejich virové původce, kteří jsou citováni nejčastěji: vzteklna (Lyssavirus, první detekce v roce 1932), alpha a beta koronaviry (MERS 2012, SARS-CoV-1 2003, 229E, NL63, SARS-CoV-2), filoviry (Ebola 2005, Marburg 2007), paramyxoviry (příušnice, RSV), henipaviry (Nipah 2000, Hendra 1936) nebo reoviry (Meleka a Kampar 2007). Databáze sekvencí virů izolovaných z netopýrů je dostupná a pravidelně doplňovaná na www.mgc.ac.cn/DBatVir/. Důležitou otázkou je množství infikovaných netopýrů. Například v Ugandě v roce 2007 v souvislosti s epidemií virové hemoragické horečky Marburg mezi důlními dělníky bylo v jedné jeskyni zjištěno 5 000 infikovaných netopýrů na 100 000 jejich zástupců (8).

V prvních pěti měsících roku 2003 došlo k pandemickému šíření SARS, kdy se onemocnění šířilo z jihovýchodní Asie, Číny a Hong Kongu dále. Postihlo 8 098 osob, z nichž 774 zemřelo. Následný odběr vzorků identifikoval blízce příbuzný SARS virus u cibetek, konkrétně oviječe maskovaného (*Paguma larvata*), a netopýrů v dané oblasti výskytu SARS. Krátce poté následovala epidemie fatálního onemocnění vepřů, opět způsobená koronavirem, nazvaným SARS-CoV. Celkem 20 000 zvířat uhynulo. A je to opět koronavirus, MCoV, který je původcem obvykle smrtelné katarální gastroenteritidy u norků. Obdobně další koronavirus, BWCoV-SW1 zodpovídá za vysokou úmrtnost velryb, v případě jejich nakažení.

Deset genomových sekvencí SARS-CoV-2 bylo na počátku současné pandemie SARS-CoV-2 izolováno a přečteno od celkem devíti pacientů z čínského mės-

ta Wuhan. Tyto sekvence byly vzájemně identické na úrovni 99,98 %. Ze 79 % byly tyto sekvence shodné se sekvencí SARS-CoV-1 a z 50 % se sekvencí MERS-CoV. Analýza dále ukázala jejich 88% shodu se dvěma sekvencemi SARS viru pocházejícími z netopýrů: bat-SL-CoVZC45 a bat-SL-CoVZXC21. Vzorky pocházejí od zvířat odchycených v roce 2018 v lokalitě Zhoushan ve východní Číně.

Je prakticky jisté, že tento virus přeskočil na člověka ze zvířecího hostitele. A to buď z nějakého druhu netopýra, nebo jiného savčího meziphostitele – v podezření je luskoun. Vysoce pravděpodobně se tak stalo na městském mokřem trhu desetimilionového města Wuhan. Mokřý trh představuje trh s živými zvířaty a mořskými plody, kde jsou splachovány odpadky proudy vody. Celkově 33 odebraných vzorků z 585 na tržnici Chua-nan bylo pozitivních na SARS-CoV-2. Jedná se o plochu větší než 50 000 m², která má více než tisíc nájemníků. V jeho západní části se prodávají živá zvířata. Problémy, které napomohly přeskočení („spillover“) viru se odvíjely například od velmi úzkých uliček, namačkanosti stánků, držení živých zvířat v těsné blízkosti mrtvých zvířat. Dále zde byla zjištěna špatná ventilace, odpadky povalující se na mokřých podlahách, nedodržování základních hygienických pravidel. Na trhu se v době vypuknutí pandemie prodávalo 112 různých druhů zvířat, včetně divokých. Jednalo se například o jezevce, netopýry, bobry, velbloudy, kuřata, cibetky, krabi, krokodýli, psi, osli, ryby, lišky, velemloky, ježky, koaly, sviště, pštrosi, vydry, luskouny, pávi, bažanty, prasata, dikobrazi, králíky, krysy, ovce, jeleny, morčata, želvy, hady, vlky (4, 16, 19–21).

Netopýry řadíme do řádu letounů (*Chiroptera*) a rozeznáváme více než 1 200 jejich druhových zástupců. Jejich způsob života je prakticky zcela ochraňuje proti predátorům. Některé druhy se mohou dožít až 41 let. Letouni jsou jedinými savci schopnými aktivního letu, což zapříčinilo jejich kosmopolitní rozšíření (kromě Antarktidy) s centrem diverzity v tropech, kde je jejich početnost a hustota mnohem vyšší než v oblastech mírného pásu. Předpokládá se, že schopnost létat představuje selekční tlak na koexistenci

s viry. Prostřednictvím rozsáhlé genomové analýzy bylo zjištěno, že let vzniknul v tandemu s genetickými změnami imunitního systému. Tyto změny nastaly v důsledku nutnosti oprav deoxyribonukleové kyseliny (DNA), která byla poškozována v souvislosti se zvýšenou rychlostí metabolismu (15–16×) právě při letu. (Pro porovnání, u ptáků se za letu metabolismus zvyšuje pouze 2×.) Studie ukázaly, že zvýšení rychlosti metabolismu při letu je vyšší než rychlost metabolismu při imunitní odpovědi. Tento fakt poukazuje na možnost snížit energetický výdej imunitní odpovědi dotací energie ze zvýšené metabolické aktivity během letu, a tím posílit přirozenou imunitu proti patogenům.

Při letu se netopýři orientují pomocí echolokace – vydávají zvuky s vysokou frekvencí a orientují se podle toho, jak se tento zvuk odráží od překážek. Tato schopnost je vlastní téměř všem zástupcům řádu *Chiroptera*. K šíření patogenů dochází mimo jiné ve chvíli, kdy netopýr emituje zvuk pomocí hrdla a břišních svalů skrze ústa nebo nosní dírky. V tento moment může vzniknout aerosol obsahující patogen.

Netopýři se živí převážně hmyzem, zejména brouky, můrami či komáry. Oproti tomu zástupci stejného řádu, podčeleď upíři (*Desmodontinae*), vyznačující se hematofágií, se živí výhradně krví teplokrevných živočichů. Zástupci žijící v Latinské a Jižní Americe jsou v těchto zeměpisných šířkách významným rezervoárem a přenašečem vztekliny.

Po většinu roku žijí samci a samice v oddělených skupinách, k páření dochází na podzim. Samice dokážou po spáření uchovat spermie ve svých pohlavních cestách až do jara, kdy dojde k oplození vajíčka. Březost trvá u netopýřů dva až tři měsíce a většina druhů rodí jedno, vzácněji dvě až tři mláďata. V mírném pásu se samice s mláďaty v létě sdružují do letních kolonií. Přes den odpočívají na půdách staveb či v dutinách stromů, v noci vylétají za potravou. Zimu přečkávají netopýři v hibernaci, kdy se výrazně zpomalí jejich metabolismus a teplota těla může klesnout až na 2°C. Kvůli kumulaci tepla vytvářejí některé druhy i zimní kolonie a časté je i zimování více druhů netopýřů na jednom místě.

To a některé jejich další charakteristiky – druh potravy, struktura jejich populace v mnohatisícových koloniích (v Bombaji žije 1 osoba na 43 m², zatímco v jeskyni Bracken v Texasu bylo napočítáno na 1 m² čtverečním 2 222 netopýřů), schopnost létat, sezónní migrace na velké vzdálenosti (až 1 000 km), denní obrazec pohybu, strnulost (torpor) výrazně napomáhají tomu, že právě netopýři jsou zoonotickým hostitelem pro široké spektrum mikrobiálních agens, schopným překročení mezidruhové hranice.

Migrace se zdá být důležitým faktorem mezidruhového přenosu patogenů. Migrující druhy letounů se během své cesty setkávají s jinými migrujícími i nemigrujícími druhy letounů v jeskyních, kde může docházet k přenosu patogenů na různé solitérní i koloniální druhy letounů a jiné živočichy.

Obdobně se předpokládá, že torpor – stav, do kterého netopýři mohou každodenně vstupovat za účelem snížení metabolické energie, stejně jako hibernace mají za následek pomalejší replikaci infekčních agens v důsledku výrazného snížení tělesné teploty. Pomalejší replikace patogenů prodlužuje inkubační dobu a zabraňuje kontaktu s hostitelem. Díky prodloužené inkubační době a malému kontaktu patogenu s hostitelem v době hibernace se posléze zvyšuje síla sezónních nákaz. Průměrná typická teplota netopýřů při letu se pohybuje v závislosti na druhu, mezi 38 a 41 °C. Studie ukázaly, že torpor a hibernace mohou mít za následek latentní výskyt patogenů v letounech, a to i přesto, že letouni v této fázi nevykazují žádné známky nákazy, a patogen se může šířit do dalších hostitelů. Přenos patogenu z letounů v latentní formě nákazy je dobře znám u přenosu vztekliny v Severní a Jižní Americe. Dlouhá doba života netopýřů společně s variantou latentní formy nákazy může pomoci udržovat životaschopné patogeny a zvyšovat možnost přenosu na jiné obratlovce (9, 12, 13, 17, 18).

SARS-CoV-2 u lidí

Mezi základní příznaky onemocnění SARS-CoV-2 u lidí patří horečka, kašel, dušnost, u závažných případů zánět

plic. U starších lidí a osob s chronickým onemocněním je pozorován závažnější až fatální průběh onemocnění. Předpokládaná inkubační doba se pohybuje v intervalu 1–14 dnů. K virovému přenosu dochází primárně kontaktem s infikovanou osobou, která zejména při mluvení, kašláním a kýchním šíří infekční kapénky do svého okolí. Přenos je možný také předměty, které jsou čerstvě kontaminovány sekrety infikovaného člověka.

Doporučená preventivní opatření zahrnují: vyhnout se úzkému kontaktu s lidmi s akutním respiračním onemocněním, často si mýt ruce, zejména při přímém kontaktu s nemocnými nebo jejich okolím, dodržovat zásady bezpečného kontaktu s divokými, hospodářskými i domácími zvířaty. Dále by lidé s akutním respiračním onemocněním měli dodržovat dostatečnou vzdálenost od jiných osob, zakrývat si ústa a nos kapesníkem, mýt si často ruce vodou a mýdlem – pokud nejsou dostupné, použít dezinfekční gely na bázi alkoholu. Ve zdravotnických zařízeních je nutné dodržovat pravidla prevence a kontroly infekcí. Terapie je symptomatická, podpůrná. Postupně se zkoušejí antivirotika a experimentální léky.

V posledních letech byly vyvinuty některé vakcíny poměrně rychle. Konstrukce vakcíny proti SARS trvala 19 měsíců, proti ebolě sedm měsíců, proti viru Zika půl roku. Design očkovací látky není v současnosti až takový problém, nicméně to, co spotřebovává čas, je následné testování kandidátní vakcíny. V běžné situaci trvá v průměru deset let (USA) a zhruba 90 % z testovaných kandidátních vakcín končí neúspěchem. Severní Amerika vede výzkum a vývoj nejen na poli očkovacích látek, ale i dalších terapeutických přístupů v boji proti viru SARS-CoV-2.

Strategie designu jednotlivých vakcín vyvíjených proti SARS-CoV-2 se liší. Některé očkovací látky pracují s oslabenou verzí viru. Druhá generace vakcín nepracuje už s celým virem, ale pouze s jeho antigeny, tedy těmi virovými částmi, které aktivují imunitní systém. Třetí generaci představují takové očkovací látky, které dodávají tělu prostřednictvím částí genetického kódu instrukce k aktivaci imunitního systému proti příslušnému viru.



Pokud dosáhneme přibližně 60 % světové proočkovanosti (v osmimiliardové populaci), tak bychom tím měli vytvořit dostatečnou ochranu i pro rizikové jedince, kteří se z nějakých důvodů k vakcíně nedostanou nebo nemohou být očkováni (novorozenci, senioři, lidé s oslabenou imunitou).

Boj se SARS-CoV-2 je obtížný mimo jiné proto, že v průměru uběhnou až dva týdny, než náš imunitní systém plně zareaguje. Díky tomu virus získává čas, aby postupně pronikl a osídlil lidský organismus.

16. března 2020 byla v americkém Seattlu jako první člověk na světě očkována americká dobrovolnice Jennifer Haller, a to experimentální vakcínou třetí generace firmy Moderna (Moderna, Inc. of Cambridge, Massachusetts, USA) proti SARS-CoV-2 – mRNA-1273. Tato žena patřila do první skupiny 45 testovaných dobrovolníků. Jejich věk se pohyboval v intervalu 18 až 55 let. Celkem 17 těchto dobrovolníků bylo do studie rekrutováno z Hope Clinic nebo Emory Children's Clinic v Atlantě.

Tato vakcína je konstruována na bázi LNP-enkapsulované mRNA, kódující S protein. mRNA vakcíny obecně obvykle nesou nukleotidovou sekvenci kódující proteiny, které daný patogen využívá pro vyvolání onemocnění. Vybrané proteiny fungují jako antigeny a jsou tak rozeznávány naším imunitním systémem. Vakcína vykazuje jak bezpečnost, tak efektivitu a navozuje prokazatelně velmi vysokou, robustní imunitní odpověď.

Moderna má předchozí zkušenosti s vývojem čtyř vakcín na bázi mRNA. Jejich testování a studie potvrzují, že tento princip konstrukce vakcíny je bezpečný, což umožnilo firmě přeskočit úvodní fázi testování očkovací látky proti covidu-19 na zvířecím modelu. Vývoj těchto očkovacích látek třetí generace se navíc ukazuje být rychlejší, levnější a látky jsou často účinnější než tradiční očkovací látky. V neposlední řadě lze mRNA vakcíny aplikovat ve výrazně menších objemech a zároveň mají delší skladovací dobu.

Obecně testování vakcín probíhá ve třech fázích. První fáze je prováděna na malém souboru dobrovolníků a obvykle se čeká několik měsíců na

eventuální nežádoucí účinky. Ve druhé fázi se již látka testuje na několika stech osobách a opět se sledují možné nežádoucí jevy a to, zda dochází k aktivaci imunitního systému. Tato fáze trvá obvykle opět několik měsíců. Třetí fáze probíhá na několika tisících subjektech a sleduje i nadále možné nežádoucí účinky a účinnost látky. Může trvat i několik let. Typické testování kandidátní vakcíny vydá na čtyři roky. Moderna se rozhodla časový faktor ovlivnit tím, že některé fáze se realizovaly paralelně, nicméně počty testovaných dobrovolníků se nezměnily. Celkový čas testování byl ve výsledku zkrácen na 18 měsíců. Vakcíny jsou i po udělení licencí a registraci neustále monitorovány (10, 11).

Kandidátní vakcíny proti covidu-19

Jedná se o dvě nové vakcíny (SpFn a RFN), které byly vyvinuty a jsou průběžně testovány na Walter Reed Institutu ve Spojených státech. V rámci první preklinické fáze testování (prosinec 2021) byly vyhodnoceny jako účinné proti SARS-CoV-2. Vakcínám se přezdívá „pan vaccines“, a to proto, že jsou konstruovány s ohledem na širokospektrální účinnost proti různým kmenům SARS-CoV-2 nesoucím různé mutace.

Tyto kandidátní vakcíny jsou založeny na nové platformě tvořené nanočásticemi, schopnými „self-assembly“, tj. sestavujícími se sami z proteinů ferritinu. Ten slouží v buňkách jako zásobárna železa. Ferritin je tvořen 24 podjednotkami a každá tato podjednotka je schopna nést jinou část S-proteinu, který spustí imunitní reakci lidského organismu. Díky tomuto designu je pak imunitní odpověď vysoce komplexní. Obdobný princip s využitím právě ferritinového nosiče byl vyzkoušen již dříve, a to v rámci vývoje nových vakcín proti chřipce.

Součástí těchto vakcín je speciální adjuvans – ALFQ, vyvinuté opětovně ve Walter Reed Institutu. Patří do skupiny „Army Lipoosome Formulation Family“, kdy tato komponenta napomáhá aktivovat imunitní systém a celkově zlepšit imunitní odpověď. Preklinické a klinické testy potvrdily bezpečnost jejího použití.

Preklinické studie provedené na opicích makak rhesus porovnávaly dvě skupiny zvířat – jednu infikovanou virem bez aplikace experimentální vakcíny a druhou, která obdržela experimentální vakcínu. Očkovací látka je podávána ve dvoudávkovém schématu s odstupem 28 dnů mezi první a druhou aplikací. Vyvolaná infekce měla u opic středně těžký charakter. Vakcína prokázala schopnost ochrany zvířat před původním kmenem SARS-CoV-2 a indukci neutralizační protilátkové odpovědi, a to proti všem hlavním cirkulujícím kmenům SARS-CoV-2 i SARS-CoV-1 (epidemie z roku 2002).

Bronchoalveolární laváž z plic kontrolní infikované skupiny zvířat bez očkování se pohybovala na úrovni 1 milionu virových kopií v 1 ml roztoku, zatímco u očkovaných infikovaných zvířat nebylo možné replikující se virus vůbec detekovat. A to již druhý den po infekci. Jedná se tedy o velmi robustní imunitní odpověď navozenou testovanou očkovací látkou, kdy dochází k velmi rychlé redukci viru schopného replikace v horních i dolních dýchacích cestách. U očkovaných by tato vakcína měla zároveň bránit přenosu viru.

Výsledky experimentů byly porovnány s obdobnými výsledky experimentů provedenými pro vakcíny v současnosti schválenými pro emergentní použití. Informace o účinnosti kandidátních vakcín proti variantě omikron byly následně upřesněny (díky nepřesné interpretaci v médiích) – u tohoto virového kmenu byla účinnost kandidátní vakcíny dosud prověřena „pouze“ v experimentech na tkáňových kulturách, kde byla opětovně prokázána jasná inhibice virové kultury.

V současnosti je vybráno 72 dobrovolníků, kteří dosud neonemocněli žádným kmenem SARS-CoV-2 ani nebyli očkováni schválenými vakcínami, pro další fázi testování diskutovaných experimentálních vakcín. Obtížnost získání takovýchto osob do studie je více než nasnadě (14, 22, 24, 25).

V pořadí druhá vakcína – RFN vakcína – cílí v porovnání s první vakcínou na menší úsek koornavirového S proteinu. Experimentální výsledky jejího testování jsou obdobné jako u první popisované vakcíny. Nicméně

jde o velmi kompaktní očkovací látku, s níž lze docílit vyšší imunitní odpovědi.

Popisované kandidátní vakcíny mají potenciál globální aplikace, a to i proto, že zůstávají stabilní v širokém intervalu teplot. Což je velká výhoda oproti očkovacím látkám, které potřebují uskladnění v hlubokomrazících zařízeních.

Tato práce byla podpořena grantem DZRO FVZ ZHN II.

Literatura:

1. Anderson RM, May RM. Population biology of infectious diseases. *Nature*. 1979;280:361–367.
2. Berry HL, Bowen, K, et al. Climate change and mental health: A casual pathways Framework. *Intern J of Public Health*. 2010;55,123–132.
3. Caney S. Climate change. *The Routledge Handbook of Global Ethics*. Routledge, 2015.
4. Hussain M. MSF calls for military medics to help tackle west Africa Ebola. *Thomas Reuters Foundation*. 2014 Sep 2.
5. World Health Organization. Ebola Virus disease. WHO, 2014.
6. World Health Organization. Available from: who.int.
7. Kanel K. *A guide to Crisis Intervention*. Cengage Learning, 2014.
8. Roberts AR, Everly GS. A meta-analysis of 36 crisis intervention studies. *Brief Treatment and Crisis Intervention*. 2006 Jun.
9. Shi Z. Emerging infectious diseases associated with bat viruses. *Sci China Life Sci*. 2013;56(8):678–82.
10. Gallagher TM, Buchmeier MJ. Coronavirus spike proteins in viral entry and pathogenesis. *Virology*. 2001;279(2):371–4.
11. Hamming I, Timens W, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631–7.
12. Tang XC, Zhang JX, et al. Prevalence and genetic diversity of coronaviruses in bats from China. *J Virol*. 2006;80(15):7481–90.
13. Woo PC, Lau SK, et al. Molecular diversity of coronaviruses in bats. *Virology*. 2006;351(1):180–7.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Available from: cdc.gov.
15. Brzoska M. The securitization of climate change and the power of conceptions of security. *Sicherheit und Frieden*. 2009;27:137–145.
16. Frische I, Cohrs JC, et al. Global warming is breeding social conflict: The subtle impact of climate change threat on authoritarian tendencies. *J of Environmental Psychology*. 2012;32:1–10.
17. Li W, Shi Z, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*. 2005;310:676–679.
18. Hayman DTS. Ecology of zoonotic infectious diseases in bats. *Zoonoses and Public Health*. 2013;60:2–21.
19. Wu D, Tu C, et al. Civets are equally susceptible to experimental infection by two different severe acute respiratory syndrome coronavirus isolates. *J Virol*. 2005;79:2620–2625.
20. Tu C, Crameri G, et al. Antibodies to SARS coronavirus in civets. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:2244–2248.
21. Peterson AT, Carroll DS, Mills JN, et al. Potential mammalian filovirus reservoirs. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:2073–2081.
22. Keeling M, Rohani P. *Modeling Infectious Diseases in humans and animals*. Princeton University Press, 2008.
23. Medlock JM, Hansford KM, Versteirt V, et al. An entomological review of invasive mosquitoes in Europe. *Bulletin of Entomological Research*. 2015;23:1–7.
24. Deb B, Shah H, Goel S, et al. Current global vaccine and drug efforts against COVID-19. *J Biosci*. 2020;45:a82.
25. Joyce MG, King HAD, Elakhal-Naouar IE, et al. A SARS-CoV-2 ferritin nanoparticle vaccine elicits protective immune-responses in nonhuman primates. *Science Translational Medicine*. 2021 Dec 16;632(14). Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.abi5735>.

Korespondující autorka:
prof. RNDr. Vanda Bošťíková, Ph.D.
 Katedra epidemiologie
 Fakulta vojenského zdravotnictví
 Univerzita obrany v Brně
 Třebešská 1575
 Hradec Králové, 500 01
 Tel.: 973 253 128
 E-mail: vanda.bostikova@unob.cz

Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP, Odborné společnosti praktických dětských lékařů ČLS JEP, Sdružení praktických lékařů pro děti a dorost ČR a Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP k očkování osob (dětí, adolescentů, dospělých), které budou pobývat na území České republiky v důsledku současné krize na Ukrajině

28. března 2022

Vakcinologie 2022;16(1):59–63

Tímto se nahrazuje doporučení České vakcinologické společnosti (ČVS) ze dne 7. března 2022.

Hlavními změnami proti doporučení ze 7. března 2022 je změna postupu očkování dětí, respektive osob, u nichž nelze ověřit, zda jejich očkování bylo na Ukrajině zahájeno a v jakých termínech.

Východiska

Česká republika přijímá a do budoucna bude i nadále přijímat velký počet uprchlíků z území postižených agresí Ruska vůči Ukrajině. Těmto lidem bude nutné zajistit základní zdravotní péči, včetně očkování dětí, adolescentů a dospělých. Cílem vakcinace uprchlíků je především ochránit jejich vlastní zdraví, ale také zabránit rozšíření infekčních onemocnění v České republice.

Současná epidemiologická situace na Ukrajině je z důvodu vleklého válečného konfliktu nepřehledná,

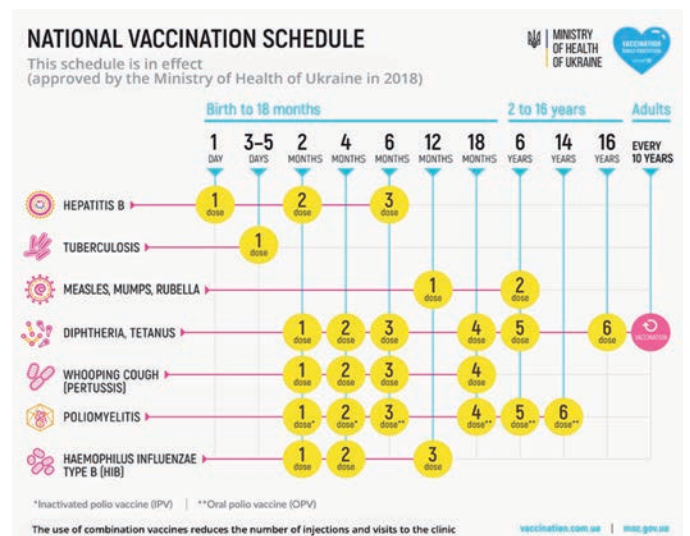
dostupná data o výskytu infekčních nemocí nelze spolehlivě ověřit a jsou zatížena velkou podhlášeností.

Nepříznivá epidemiologická situace je zejména v případě tuberkulózy a spalniček. Na základě údajů Světové zdravotnické organizace (WHO) má Ukrajina čtvrtou nejvyšší incidenci tuberkulózy v zemích evropského regionu WHO. V roce 2020 bylo na Ukrajině diagnostikováno více jak 17 000 nových případů. Vyšší incidenci lze očekávat zejména ve východní části země v Oděské oblasti, ale také v Chersonské a Kyjevské oblasti. Odhadovaná incidence tuberkulózy na Ukrajině v roce 2019 byla 77/100 000 obyvatel versus 5/100 000 obyvatel v ČR, včetně vysokého výskytu případů multirezistentních forem tuberkulózy (4 490 případů vs. 8) a koinfekce tuberkulózy a infekce virem HIV (5 800 případů vs. 8).

V letech 2017–2019 proběhla na Ukrajině rozsáhlá epidemie spalniček s více jak 100 000 hlášených případů a několika desítkami úmrtí. Případy

spalniček byly také v minulosti opakovaně importovány do ČR právě z Ukrajiny. V letech 2004–2020 tvořily 50 % všech importovaných případů. V letech 2018–2019 byla zaznamenána epidemie spalniček u občanů Ukrajiny také v ČR.

Na Ukrajině je více jak 16× vyšší incidence infekce HIV než v ČR (37,5/100 000 obyvatel vs. 2,3/100 000 obyvatel v roce 2020). Vyšší je také výskyt infekce virem hepatitidy typu B a C. Prevalence HBsAg v běžné populaci je 1,3 % na Ukrajině versus 0,15 % v ČR (rok 2011) a prevalence anti-HCV v běžné ukrajinské populaci 12 % versus 0,6–0,8 % v ČR (populace ve věku 18 a více let). V roce 2021 byly hlášeny dva případy výskytu nákazy způsobené vakcinálním derivovaným virem poliomyelitidy typu 2 (CVDPV2). Na Ukrajině se k očkování proti poliomyelitidě používá jak inaktivovaná vakcína (IPV – první 2 dávky), tak živá atenuovaná vakcína (OPV – následně 4 dávky). Plošné očkování proti virové



hepatitidě typu B bylo na Ukrajině zahájeno v roce 2002 s proočkovaností 92–98 % (v letech 2004–2007), která významně poklesla na 21–48 % (v letech 2010–2016).

V porovnání s ČR je proočkovanost na Ukrajině nízká. V roce 2020 byla hlášena proočkovanost 81 % proti záškrtu, tetanu, černému kašli, 82 % proti spalničkám zarděnkám, příušnicím a 80 % (rok 2021) proti poliomyelitidě. Nicméně proočkovanost v některých oblastech Ukrajiny může být významně nižší, zejména v Ivanofrankivské, Zakarpatské, Lvovské, Záporožské, Chersonské, Oděské, Kyjevské, Charkovské a Rovenské oblasti.

Pro snazší orientaci v očkovacím průkazu je na str. 55 uveden ukrajinský očkovací kalendář v azbuce a také v překladu do anglického jazyka.

Podle platného očkovacího kalendáře na Ukrajině mají být děti očkovány:

1. proti tuberkulóze jednou dávkou BCG vakcíny v novorozeneckém věku,
2. proti záškrtu, tetanu, černému kašli, poliomyelitidě a nákazám způsobeným *Haemophilus influenzae* typ b vakcínami obsaženými v kombinovaných vakcínách a proti virové hepatitidě typu B (HBV),
3. proti spalničkám, zarděnkám, příušnicím MMR vakcínou ve 12 měsících a 6 letech.

Tato očkování jsou ze zákona na Ukrajině povinná.

Očkování na Ukrajině probíhá v souladu s očkovacím kalendářem s využitím zpravidla těchto kombinací očkovacích látek:

- Novorozenec (během pobytu na novorozeneckém oddělení): HBV 1. dávka, BCG
- 2 měsíce věku: DTaP-IPV-Hib-HepB (1. dávka, pro HBV 2. dávka)
- 4 měsíce věku: DTaP-IPV-Hib (2. dávka)
- 6 měsíců věku: DTaP-IPV-Hib (3. dávka) + HBV (3. dávka)
- 12 měsíců věku: MMR (1. dávka) + Hib (4. dávka)
- 18 měsíců věku: DTaP-IPV (4. dávka)
- 6 let věku: MMR (2. dávka) + DTaP-IPV (5. dávka)
- 14 let věku: IPV (5. dávka)
- 16 let věku: Tdap (5. dávka)

Převážná většina ukrajinských dětí není očkována vakcínami proti pneumokokovým a meningokokovým onemocněním, proti infekcím vyvolaným lidskými papilomaviry, proti covidu-19, proti chřipce ani ostatními vakcínami, které jsou v České republice dostupné, ale nejsou součástí národního očkovacího programu (vakcíny proti rotavirovým onemocněním, proti varicele, klíšťové encefalitidě,

virové hepatitidě typu A). Bez doložení dokumentace těchto očkování jsou děti považovány za neočkované.

Doporučení

Toto doporučení ČVS ČLS JEP k očkování uprchlíků – dětí, adolescentů a dospělých bude dále aktualizováno a doplněno v případě upřesnění situace a získání nových poznatků. Doporučení neposkytuje kompletní přehled k indikovaným vakcínám, které mohou být doporučeny například na základě rizikových zdravotních faktorů.

Doporučujeme, aby děti, adolescenti a dospělí měli nárok na bezplatné očkování podle očkovacího kalendáře a doporučení platných v České republice, včetně nepovinných očkování hrazených z veřejného zdravotního pojištění pro jednotlivé věkové kategorie.

V případě, že je očkovací průkaz dostupný, doporučujeme jeho kontrolu při nejbližší zdravotní prohlídce po vstupu do České republiky. Všechny zdokumentované dávky budou uznány za platné a v očkování se bude pokračovat podle očkovacího kalendáře platného v České republice (viz sloupec ZAHÁJENÉ OČKOVÁNÍ v tabulce 1).

Pokud rodiče nebo jiný doprovod dítěte nedoloží dokumentaci o očko-

Tab. 1 Doporučení pro očkování dětí z Ukrajiny

Věk dítěte (roky)	Vakcinační status – dosud NEOČKOVÁN	Vakcinační status – aktuálně NEDOLOŽEN	Vakcinační status – doložené ZAHÁJENÉ OČKOVÁNÍ na Ukrajině
0–11 měsíců	2 + 1 hexavakcína	1× hexavakcína*	dokončit aplikaci hexavakcíny 2 + 1
1–6	2 + 1 hexavakcína 1× MMR (druhá dávka dovršený 5.–6. rok)	1× hexavakcína,* 1× MMR	1× hexavakcína do 5 let při chybějící dávce DTaP-IPV ve druhém roce, 1× Tdap-IPV dovršený 5.–6. rok, 1× MMR (byla-li první dávka již podána)
7–10	2 + 1 Tdap-IPV, 2 + 1 HBV, 2× MMR**	1× Tdap-IPV, 1× MMR	1× Tdap-IPV v 10 letech
11–18	2 + 1 Tdap-IPV, 2 + 1 HBV, 2× MMR**	1× Tdap-IPV, 1× MMR	1× Tdap-IPV***, kontrola 2 dávek MMR
>18	2 + 1 Tdap-IPV, 2 + 1 HBV, 2× MMR**	1× Tdap-IPV, 1× MMR	1× Tdap-IPV***, nebo 1× TAT, kontrola 2 dávek MMR

* Schéma bude doplněno s ohledem na věk dítěte a doplnění anamnestických údajů, viz níže uvedený text „Záchytné schéma u dítěte bez dokumentace o absolvovaném očkování“, ** V intervalu minimálně 4 týdny, ***Chybí-li booster ve 14, resp. v 16 letech.

vání nebo její kopii a tvrdí, že očkování proběhlo, doporučujeme doplnění očkování v minimálním rozsahu podáním jedné dávky MMR vakcíny a jedné posilující dávky DTaP-HBV-IPV-Hib nebo Tdap-IPV dávky podle věku (viz sloupec NEDOLOŽEN v tabulce 1), které lze podat simultánně nebo odděleně. Rodiče (doprovod dítěte) budou požádáni, aby se do dalšího vyšetření pokusili sehnat dokumentaci o očkování dítěte nebo její kopii, případně chybějící dávky jednotlivých očkovacích látek mohou být pak následně doplněny. V případě, kdy rodiče nebo jiný doprovod tvrdí, že očkování neproběhlo, doporučujeme doplnění očkování podle sloupce NEOČKOVÁN tabulky 1. U dítěte s doloženou dokumentací proběhlého očkování bude očkování na základě věku zahájeno podle standardních / záchytných schémat (tabulka 2), co nejdříve je to možné po vstupu do České republiky.

Před zahájením očkování se neprovádí žádné laboratorní vyšetření a není potřeba ověřovat imunitní stav vyšetřováním protilátek.

Ve zdravotní dokumentaci dítěte bude proveden záznam o kontrole očkovacího průkazu a provedené vak-

cinaci. Dítěti bez dokumentace bude vystaven nový očkovací průkaz.

Pro očkování dětí jsou doporučeny tyto vakcíny:

BCG vakcína

Bude provedena kontrola očkovacího průkazu. Při jeho nedostupnosti postačuje jako evidence očkování kontrola přítomnosti kalmetizační jizvy. Neočkované dítě ve věku více než jeden měsíc a méně než jeden rok bude odesláno k aplikaci BCG vakcíny na spádové kalmetizační oddělení, kam doporučujeme odeslat také děti s nejasnou evidencí BCG očkování. Novorozenec matky ukrajinské národnosti bude odeslán na očkování pediatrem (PLDD) nebo neonatologem do jednoho měsíce po převzetí do péče v souladu se stanovenými indikacemi pro očkování BCG vakcínou. BCG vakcínu je možné podat současně s jakoukoli jinou neživou očkovací látkou rutinně používanou v kojeneckém věku nebo v jakémkoli intervalu. Nicméně v praxi je zpravidla BCG vakcína aplikována v kalmetizačním centru a ostatní vakcíny v ordina-

ci registrujícího lékaře. Interval mezi BCG vakcínou a jinými parenterálně aplikovanými živými vakcínami (vakcínami proti spalničkám, zarděnkám, příušnicím a proti varicele) musí být nejméně 28 dní.

Kombinace obsažené v tzv. hexavakcíně

1. Záchytné schéma při dostupné dokumentaci o očkování dítěte a u neočkovaného dítěte je uvedené v tabulce 2

Do sedmých narozenin se používají pro primovakcinaci DTaP kombinace, tedy hexavakcína. Za primovakcinované se považuje dítě, která dostalo nejméně tři dávky DTaP kombinace, z nichž alespoň jedna byla podána ve věku >10 měsíců a mezi předposlední a poslední dávkou uplynul interval nejméně čtyři měsíce. Od sedmi let se používají pouze Tdap kombinace (tedy Tdap nebo Tdap-IPV). Používají se kombinované vakcíny, které umožní aplikovat dítěti co nejmenší počet dávek (tedy ve většině případů hexavakcína, pokud je indikována i HBV nebo IPV složka). Schéma musí obsahovat nejméně tři dávky IPV a nejméně jed-

Tabulka 2. Záchytné schéma očkování

Věk	Počet předchozích dávek	Podmínka	Počet chybějících dávek	Intervaly mezi dávkami	Následující dávka již standardního schématu			
					minimální interval od předchozí záchytné dávky	minimální věk		
4 až 10 měsíců	0		2	8 týdnů	6 měsíců	10 měsíců		
	1		1					
	2		0					
11 měsíců až 4 roky	0		3	8 týdnů; 6 měsíců		6 měsíců	5 let	
	1		2	6 měsíců				
	2		1					
	3	0 dávek ve věku ≥ 10 měsíců 1 dávka ve věku ≥ 10 měsíců	1 0					
5 až 9 let	0		3	4 týdny; 6 měsíců			6 měsíců	10 let
	1	1. dávka v 1. roce 1. dávka po 1. roce	2 2	6 měsíců				
	2	1. dávka v 1. roce 1. dávka po 1. roce	2 1					
	3	1. dávka v 1. roce a/nebo poslední dávka dříve než ve 4 letech 1. dávka po 1. roce a poslední dávka ve 4 letech nebo později	1 0					
	4	alespoň 1 dávka ve věku 4 roky a více žádná dávka ve věku 4 roky a více	0 1					
	5		1					
10 let a více let	0		3	4 týdny; 6 měsíců	6 měsíců	10 let		
	1	v 1. roce po 1. roce	3 2					
	2	1. dávka v 1. roce 1. dávka po 1. roce	2 1	6 měsíců				
	3	1. dávka v 1. roce a/nebo poslední dávka dříve než ve 10 letech 1. dávka po 1. roce a alespoň 1 dávka ve věku 10 let a více	1 0					
	4	žádná dávka ve věku 10 let a více alespoň 1 dávka ve věku 10 let a více	1 0					
	5	žádná dávka ve věku 10 let a více alespoň 1 dávka ve věku 10 let a více	1 0					

Intervalem mezi dávkami se rozumí interval mezi dávkami, které je potřeba doplnit, tedy mezi dávkami uvedenými ve sloupci „Počet chybějících dávek“. Minimálním intervalem od předchozí (poslední) záchytné dávky se rozumí nejkratší možný interval mezi poslední dávkou záchytného schématu ze sloupce „Počet chybějících dávek“ do dávky již standardního schématu. Minimálním věkem se rozumí nejnižší možný věk, ve kterém je možné podat další dávku již standardního schématu.

na z nich po čtyřech letech věku. Mezi předposlední a poslední dávkou musí být interval nejméně šest měsíců. Schéma musí obsahovat nejméně tři dávky HepB vakcíny.

2. Záchytné schéma u dítěte bez dokumentace o absolvovaném očkování

U kojence staršího než osm týdnů a mladšího než čtyři měsíce se očkování zahájí co nejdříve bez započítání předchozích dávek vakcín, tedy vakcínou DTaP-HBV-IPV-Hib (tzv. hexavakcínou, Hexacima nebo Infanrix Hexa). Na předchozí očkování BCG se nebere ohled, od vakcinace proti hepatitidě B nebo od kombinované vakcíny obsahující DTaP složky musí uplynout interval nejméně čtyři týdny (interval bude zjištěn anamnézou od doprovodu dítěte). Další dávka hexavakcíny bude aplikována za osm týdnů a dále pak podle očkovacího kalendáře platného v České republice posilující dávka mezi 11. a 13. měsícem věku dítěte.

U kojence ve věku čtyři až pět měsíců se aplikuje jedna dávka hexavakcíny. Na předchozí očkování BCG se nebere ohled, od vakcinace proti virové hepatitidě typu B nebo od kombinované vakcíny obsahující DTaP složky musí uplynout interval nejméně čtyři týdny (interval bude zjištěn anamnézou od doprovodu dítěte). Posilující dávka hexavakcíny bude aplikována podle očkovacího kalendáře platného v České republice mezi 11. a 13. měsícem věku dítěte, nejdříve šest měsíců po aplikaci předchozí dávky.

Dítě ve věku 6–17 měsíců dostane jednu dávku hexavakcíny nejdříve ve věku 12 měsíců a nejdříve šest měsíců po aplikaci předchozí dávky (interval bude zjištěn anamnézou od doprovodu dítěte).

Dítě ve věku 18 měsíců až šest let dostane jednu dávku hexavakcíny.

Hexavakcínu je možné aplikovat současně nebo v jakémkoli intervalu od ostatních očkovacích látek indikovaných na základě věku. Konkrétně se jedná o BCG, rotavirové, pneumokokové a meningokokové vakcíny, MMR, vakcíny proti varicele, chřipce, covidu-19, virové hepatitidě typu A a klíšťové encefalitidě.

Dítě ve věku sedm a více let dostane jednu dávku Tdap-IPV vakcíny (Adacel-

polio nebo Boostrix-polio; Tdap-IPV vakcínu) je možné aplikovat současně nebo v jakémkoli intervalu od ostatních očkovacích látek indikovaných na základě věku. Konkrétně se jedná o meningokokové vakcíny, MMR, vakcíny proti varicele, chřipce, covidu-19, virové hepatitidě typu A, klíšťové encefalitidě a infekcím vyvolaným lidskými papilomaviry.

MMR vakcinace

1. Záchytné schéma při dostupné dokumentaci o očkování dítěte a u neočkovaného dítěte.

a) Dítě mladší než 12 měsíců není očkované a dostane první dávku nejdříve první den 13. měsíce po narození.

b) Dítě ve věku 12 měsíců až čtyři roky, které není očkované, dostane jednu dávku vakcíny (2. dávku dostane od dovršeného 5.–6. roku).

c) Dítě ve věku 12 měsíců až čtyři roky očkované jednou dávkou nemusí být očkované (2. dávku dostane od dovršeného 5.–6. roku).

d) Dítě ve věku šest a více let, které není očkované, dostane dvě dávky vakcíny v intervalu nejméně čtyři týdny.

e) Dítě ve věku šest a více let, které je očkované jednou dávkou, dostane jednu dávku vakcíny. Od předchozí dávky musí uplynout interval nejméně čtyři týdny.

f) Dítě v kterémkoli věku očkované dvěma dávkami vakcíny, z nichž první byla podána nejdříve ve 12 měsících věku a mezi první a druhou dávkou uplynul interval nejméně čtyři týdny, nemusí dostat žádnou další dávku MMR vakcíny.

2. Záchytné schéma u dítěte bez dokumentace o absolvovaném očkování.

a) Dítě mladší než 12 měsíců dostane první dávku od 12 měsíců věku (od započatého 13. měsíce, tedy nejdříve v den 1. narozenin).

b) Dítě ve věku 12 měsíců až čtyři roky dostane jednu dávku vakcíny (2. dávku dostane v případě v 5 letech).

c) Dítě ve věku šesti a více let dostane jednu dávku vakcíny, rozhodnutí o počtu dávek může být upřesněno na základě dodatečně zjištěných údajů o provedeném očkování a v inter-

valu minimálně čtyř týdnů může být případně podána chybějící druhá dávka.

MMR vakcínu je možné aplikovat současně s kteroukoli jinou indikovanou vakcínou nebo v jakémkoli intervalu. Výjimkou je pouze vakcinace MMR vakcínou a vakcínou proti varicele, které mohou být aplikovány současně nebo mezi nimi musí uplynout interval nejméně čtyř týdnů, a BCG vakcínou a MMR vakcínou, mezi kterými musí uplynout interval nejméně čtyři týdny.

Další nepovinná dětská očkování

Rotavirová onemocnění

Pro kojence bude rodičům nebo doprovodu doporučeno očkování proti rotavirovým nákazám podle platného doporučení ČVS, které je dostupné zde:

https://www.vakcinace.eu/data/files/doporuzeni_rota_vakcinace_multioborove_2019.pdf

Toto očkování není hrazeno z veřejného zdravotního pojištění a musí být hrazeno zájemcem o očkování.

Meningokoková onemocnění

Pro kojence, malé děti a adolescenty bude rodičům nebo doprovodu doporučeno očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním podle platného doporučení ČVS, které je dostupné zde:

https://www.vakcinace.eu/data/files/downloads/doporuzeni_ockovani_imo_update_v2_finalrevize26062020.pdf

Meningokokové vakcíny nejsou součástí národního očkovacího programu Ukrajiny a převážná většina dětí nebude proti meningokokům očkována. Děti s platným veřejným zdravotním pojištěním mají nárok na úhradu stejným způsobem jako ostatní děti v České republice.

Pneumokoková onemocnění

V případě dětí mladších pěti let bude rodičům nebo doprovodu doporučeno očkování proti pneumokokovým onemocněním.

Pneumokokové vakcíny nejsou součástí národního očkovacího programu Ukrajiny a převážná většina dětí nebude proti pneumokokům očkována. Děti s platným veřejným zdravotním pojištěním mají nárok na úhradu stejným způsobem jako ostatní děti v České republice.

Chřipka

Pro všechny děti starší než šest měsíců a pro všechny dospělé bude doporučeno očkování proti chřipce podle platného doporučení ČVS, které je dostupné zde:

https://www.vakcinace.eu/data/files/downloads/doporučenícvskockovani-protichripce_10_06_2021.pdf?open-fld=news-doporučení

Děti i dospělí s platným veřejným zdravotním pojištěním mají nárok na úhradu na základě rizikových faktorů.

Covid-19

Pro všechny děti starší pěti let a dospělé bude doporučeno očkování proti covidu-19 podle platného doporučení ČVS, které je dostupné zde:

https://www.vakcinace.eu/data/files/downloads/doporučenícvskockovani-protionemocnenicovid-19final_schvalene_21_2_2022.pdf

Infekce vyvolané lidským papilomavirem (HPV)

Všem adolescentům a dospělým ve věku 13–25 let bude doporučeno očkování proti infekcím vyvolaným lidskými papilomaviry.

HPV vakcíny nejsou součástí národního očkovacího programu

Ukrajiny a převážná většina dětí nebude proti HPV virům očkována. Děti s platným veřejným zdravotním pojištěním mají nárok na úhradu stejným způsobem jako ostatní děti v České republice, tj. od dovršení 13. do dovršení 14. roku. U ostatních věkových skupin musí být očkování hrazeno zájemcem.

Virová hepatitida typu A

Všem dětem od jednoho roku věku i s ohledem na epidemiologická rizika je doporučeno očkování proti virové hepatitidě typu A ve schématu dvou dávek v intervalu á 6–12 měsíců. Toto očkování není hrazeno z veřejného zdravotního pojištění a musí být hrazeno zájemcem o očkování. V situaci, kdy dojde ke kontaktu s osobou s onemocněním, hradí na základě rozhodnutí KHS očkovací látku (1 dávku) stát.

Doporučení k očkování dospělých

Předpokládá se, že převážná většina dospělých u sebe nebude mít dokumentaci o provedených očkováních. Doporučujeme všem dospělým bez dokumentace o provedených očkováních aplikovat jednu dávku MMR vakcíny a jednu dávku Tdap-IPV (Boostrix-IPV, Adacel-polio). Všem dospělým by mělo být doporučeno také očkování proti chřipce a proti covidu-19 podle platných doporučení ČVS.

Dospělým ve věku 18–65 let s vybranými komorbiditami nebo jinými rizikovými faktory a všem dospělým ve věku 65 let a více bude doporučeno očkování proti pneumokokovým one-

mocněním podle platného doporučení ČVS, které je dostupné zde:

https://www.vakcinace.eu/data/files/doporučenícvspneumo_10_11_21.pdf

Všem dospělým s ohledem na epidemiologická rizika uprchlických center a hromadného ubytování je doporučeno očkování proti virové hepatitidě typu A ve schématu dvou dávek v intervalu á 6–12 měsíců. Toto očkování není hrazeno z veřejného zdravotního pojištění a musí být hrazeno zájemcem o očkování. V situaci, kdy dojde ke kontaktu s osobou s onemocněním, hradí na základě rozhodnutí KHS očkovací látku (1 dávku) stát.

Literatura:

1. Prymula R, Shaw J, Chlibek R, et al. Vaccination in newly arrived immigrants to the European Union. *Vaccine*. 2018 Aug 28;36(36):5385–5390.
2. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2021–2019 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2021.
3. Public Health Center of MOH of Ukraine. Tuberculosis in Ukraine. Analytical and Statistical Reference Book. Kyiv, 2017. Available from: https://www.phc.org.ua/sites/default/files/uploads/files/PATH_booklet_003-4.pdf.
4. US Citizenship and Immigration Services. Vaccination Requirements for Immigrants. Available from: <https://www.uscis.gov/policy-manual/volume-8-part-b-chapter-9> [accessed 2022-3-3].
5. Міністерство охорони здоров'я України. Календар профілактичних щеплень в Україні. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1159-11#Text> [accessed 2022-3-3].
6. Státní zdravotní ústav 2022 [interní komunikace].

Otázky a odpovědi z poradny České vakcinologické společnosti ČLS JEP

Roman Chlíbek, předseda České vakcinologické společnosti ČLS JEP

Převzala jsem nyní do péče 12letou dívku. Není mnoho očkovaná. Měla kdysi třikrát Infanrix a v 11 letech jednu dávku Boostrix polio. Jak mám dále doočkovat poliomyelitis? V jakém dalším schématu?

Poliomyelitidu je potřeba doočkovat tak, aby celkem měla čtyři dávky, které jsou pro ochranu dostatečné. Proto nyní celkem tři dávky polio, IMOVAX dvě dávky s intervalem dva měsíce a za 6–8 měsíců od třetí dávky pak dávku poslední. Současně doočkovat virovou hepatitidu typu B s využitím dospělé verze vakcíny (20 mcg) ve dvoudávkovém schématu (vyšší compliance), interval mezi dávkami šest měsíců. Tento postup je zcela v souladu s SPC pro daný věk. A také doočkovat MMR vakcínu, dvě dávky s odstupem šesti měsíců.

Jak je to s třetí dávkou očkování proti covidu-19 v případě, že po aplikaci druhé dávky uběhlo již více než devět měsíců? Naočkovat jednou dávkou, nebo bude potřeba absolvovat celé očkovací schéma znovu? Případně do jaké doby po aplikaci druhé dávky lze osoby očkovat pouze jednou dávkou, aniž by museli absolvovat celé očkovací schéma znovu?

Stačí aplikovat co nejdříve jednu dávku, žádný maximální interval pro přeočkování proti nemoci.

Jak je nutné oddalovat očkování dětí po neurologických záchvatech. Víím, že po febrilních křečích chtějí neurologové půl roku. Ale jak je to po migrenózním záchvatu s bezvědomím, dysartrií, když EEG i MR mozku je v pořádku – 10letá dívka? A další dítě, 14leté po ambulantním výkonu v anestezií, cca za čtyři hodiny po výkonu mdloba s bezvědomím a krátce křeče do tří minut s normálním EEG? Ptám se zejména kvůli mRNA vakcíně i jiným neživým vakcínám.

Febrilní křeče nejsou kontraindikací očkování ani důvodem k zásahu do

běžného očkovacího kalendáře – viz platný doporučený postup Společnosti dětské neurologie ČLS JEP. Obecně platí, že většina neurologických onemocnění není kontraindikací vakcinace a pro takto nemocné pacienty jsou rizika očkování srovnatelná s jejich zdravými vrstevníky. V některých případech je ale úprava běžného očkovacího schématu plně indikována.

Indikací ke změně schématu očkování specifické pro neurologicky nemocné děti jsou:

a) Progredující, zatím neobjasněná encefalopatie u dětí do dvou let věku (onemocnění spojené se zástavou či regrese psychomotorického nebo mentálního vývoje, často asociované s dalšími neurologickými a psychopatologickými příznaky mozkové dysfunkce, na nejrůznějším etiologickém podkladě)

- Očkování je vhodné odložit do stanovení diagnózy nebo stabilizace onemocnění, ne však déle než 6–12 měsíců od prvních projevů onemocnění.

b) Závažné epilepsie u dětí do dvou let věku (doporučení se vztahuje zejména na případy farmakorezistentní epilepsie a onemocnění spojená s narušením psychomotorického či mentálního vývoje dítěte)

- Očkování je vhodné odložit do stabilizace stavu (tj. kompenzace záchvatů), u nekompenzovaných pacientů šest měsíců od vzniku onemocnění, ne však déle než do dvou let věku dítěte.

- Přechodné přerušení vakcinace je vhodné zejména u rozvoje epileptické encefalopatie v prvním roce života (např. u Westova syndromu nebo jiné časné epileptické encefalopatie).

c) Stav po závažném akutním neurologickém infultu v jakémkoli věku (např. kraniocerebrálním poranění jako je difúzní axonální poranění, kontuze či nitrolební krvácení, cévní mozkové příhodě, neuroinfekci, apod.)

- Očkování je možné s odstupem 3–6 měsíců od infultu; s přihlednutím ke klinickému stavu pacienta a s ním spojeným rizikům případně i dříve.

Vámi uvedené stavy proto nenaplňují nutnost změny schématu či odkladu očkování – více viz společné doporučení k očkování neurologicky nemocných dětí, ze dne 27. června 2019, které bylo schváleno Českou vakcinologickou společností ČLS JEP, Společností dětské neurologie ČLS JEP, Odbornou společností praktických dětských lékařů ČLS JEP a Sdružením praktických lékařů pro děti a dorost ČR. Doporučení je dostupné na <https://www.vakcinace.eu/doporuzeni-a-stanoviska>

Mám v ordinaci donošená dvojčátka, která (obě dívky) měla po druhém Bexseru hyperpyrexie 40 °C trvající tři dny i přes preventivní zajištění paracetamolem. Je nyní možné je naočkovat opět pod clonou antipyretik u mě v ordinaci třetí dávkou (rozestup od 2. dávky je 6 měsíců), nebo mám dívky odeslat do očkovacího centra?

Není důvod odesílat do specializovaného centra. Horečka po předchozích dávkách není kontraindikací aplikace, po očkování doporučuji děti více sledovat a v případě potřeby aplikovat antipyretika.

12letá dívka, která byla v září 2009 naočkována místo Boostrix polio pouze vakcínou Adacel, bez polio složky. Předtím byla řádně očkovaná čtyřmi dávkami InfanrixHexa, následně v roce 2014 vakcínou Infanrix. Má se doočkovat proti poliomyelitidě, v jakém schématu, nebo teoreticky stačí takto ponechat?

Čtyři dávky vakcíny proti poliomyelitidě jsou pro protekci zcela dostatečné. Proto není potřeba žádné další dávky polio vakcíny.

Pacient netrpí žádným chronickým onemocněním ani není alergik. V den aplikace očkování proti covidu-19 byl zcela zdrav. Za čtyři hodiny po aplikaci se cítil unavený, měl zvýšenou teplotu, bolesti hlavy a nauzeu. Další den se přidaly parestezie v obličeji, zvýšená citlivost k pachům, trvala nauzea a objevila se svědivá vyrážka na ce-

lém těla. Hlášeno na SÚKL. Doporučila jsem kontraindikaci druhé dávky. Je to správný postup?

Nepíšete, o jakou šlo vakcínu, ale obecně, většina z reakcí, které popisujete, jsou očekávané reakce. To, že jste nahlásila ty neočekávané (tedy ty nepopsané v SPC), je naprosto správně.

Nicméně Vámi uváděné stavy po očkování jsou uváděné jako méně časté nebo vzácné nežádoucí reakce po očkování například vakcínou Comirnaty (včetně nechutenství, zvracení, urtikarie, erythema multiforme, přechodné parézy, parestézie apod.), ale nejsou kontraindikací očkování. Proto se domnívám, že váš postup nebyl správný.

Časopis Vakcinologie si klade za cíl být důležitým zdrojem informací pro praktické lékaře, infektology, imunology, alergology, lékaře očkovacích center a pediatriy v oblasti vakcinologie. Časopis Vakcinologie, jako hlavní časopis České vakcinologické společnosti ČLS JEP vychází pravidelně od roku 2007 coby čtvrtletník. Všechny publikované články procházejí dvojitou recenzí (peer review), přičemž se zachovává oboustranná anonymita. Redakce přijímá příspěvky v českém, slovenském nebo anglickém jazyce. Název, souhrn a klíčová slova původních vědeckých prací a přehledových článků musí být uveden zároveň v anglickém jazyce.

Časopis přijímá tyto druhy příspěvků:

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

Náležitosti rukopisu:

Příspěvek pište na počítači v textovém editoru a odevzdejte ho v elektronické podobě, přičemž prosím dbejte následujících technických připomínek:

- doporučený rozsah pro přehledové a původní práce cca 20 normostran;
- reference v textu, tabulkách nebo popisech obrázků číslujte arabskými číslicemi v kulatých závorkách;
- používejte soustavu jednotek SI;
- používejte výhradně ustálené zkratky; nepoužívejte zkratky v nadpisu a souhrnu, vždy uveďte plný název (před prvním použitím zkratky v textu).

Titulní strana obsahuje:

- stručný a výstižný název článku v českém i v anglickém jazyce;

- plná jména a příjmení všech autorů a jejich akademické hodnosti, názvy pracovišť jednotlivých autorů, kontaktní adresa, telefon, e-mailová adresa korespondujícího autora;
- abstrakt/souhrn v českém a anglickém jazyce, maximum pro původní práce 1 800 znaků, 1000 pro přehledové články a 200 pro kazuistiky;
- klíčová slova v českém a anglickém jazyce, minimum 3, maximum 8;
- zdroje podpory (granty, přístrojové vybavení, léky);
- poděkování (lze umístit před seznamem literatury).

Struktura původní práce/studie:

- **Abstrakt/Souhrn** – zahrnuje shrnutí obsahu článku do stručné formy. Nutné jsou důležité údaje z článku. Struktura souhrnu původní práce kopíruje strukturu celé práce, tedy obsahuje kapitoly „Úvod, Metoda a materiál, Výsledky a Diskuze“
- **Klíčová slova** – nebo krátké obraty umožňující dokumentační podchycení práce z hlediska jejího obsahu; doporučuje se užít hesla uváděná v Index Medicus
- **Úvod** – stručný důvod vzniku článku, nastínění problematiky
- **Materiál a metoda** – popis souboru, popis hypotézy a postup studie, včetně postupu hodnocení
- **Výsledky** – získaná data a jejich hodnocení, vlastní zpracování
- **Diskuze** – stručná konfrontace s obdobnými studii a pracemi v posledních dvou a více letech, hodnocení efektu studie
- **Závěr** – zobecnění výsledků
- **Literatura** – citovaná dle pokynů pro autory

Struktura přehledového článku:

- **Abstrakt/Souhrn** – stručné shrnutí obsahu příspěvku
- **Klíčová slova** – nebo krátké obraty umožňující dokumentační podchycení práce z hlediska jejího obsahu; doporučuje se užít hesla uváděná v Index Medicus
- **Úvod** – stručný důvod vzniku článku, nastínění problematiky

- **Zhodnocení problematiky** – stručné základní myšlenky sdělení, vlastní přístup autora, základní charakteristika
- **Závěr** – důvod sdělení
- **Literatura** – citovaná dle pokynů pro autory

Struktura kazuistiky:

- **Abstrakt/Souhrn** – stručné shrnutí obsahu příspěvku
- **Klíčová slova** – nebo krátké obraty umožňující dokumentační podchycení práce z hlediska jejího obsahu; doporučuje se užít hesla uváděná v Index Medicus
- **Úvod** – stručný důvod vzniku článku, nastínění problematiky
- **Popis případu**
- **Diskuze**
- **Závěr**
- **Literatura** – citovaná dle pokynů pro autory

Obrazová dokumentace:

Je možno zaslat e-mailem v elektronické podobě:

- fotografie nebo sken do CMYK ve velikosti výsledného tisku v rozlišení barevné 300 dpi, odstíny šedi 600 dpi, černobílé 1200 dpi;
- grafy – originální soubor v Excelu (případně jiný tabulkový editor).

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

- Obrázky ve formátu JPG, BMP, TIFF, v rozlišení barevné 300 dpi, odstíny šedi 600 dpi, černobílé 1200 dpi.
- Vektorové obrázky v CMYK.

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

Obrazová dokumentace nemůže být přijímána v programu MS Powerpoint.

Etické aspekty:

Podmínkou publikování klinických výzkumů je, aby použité postupy odpovídaly etickým principům Helsinské



deklarace a byly schváleny příslušnou etickou komisí. Neuvádí se, zvláště na jakémkoli ilustrujícím materiálu, jména nemocných, jejich iniciály nebo nemocniční (ošetřovací, evidenční) čísla.

Seznam literatury:

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

Příklady správných forem citací (norma Vancouver):

- Odborný článek v časopise: Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002;347(4):284–7. [pokud je počet autorů vyšší než 3, uveďte první 3 autory a zkratku et al.]
- Tištěná monografická publikace: Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology.* St. Louis: Mosby, 2002.
- Kapitola v monografické publikaci: Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer.* New York: McGraw-Hill, 2002. s. 93–113.

- Článek v elektronické seriálové publikaci:

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

Zasílání rukopisů:

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

Rukopisy odpovídající výše uvedeným požadavkům odesílejte v elektronické podobě na adresu:

vakinologie@eezy.cz

Recenzní řízení:

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

Průběh recenzního řízení:

- Každý text nabídnutý k publikaci v časopise *Vakcinologie* je (kromě krátkých sdělení, aktualit, recenzí, zpráv a některých dalších méně závažných textů) postoupen k posouzení dvěma recenzentům, v případě kazuistiky jednomu recenzentovi;
- k posouzení příspěvku vybírá šéfredaktor odborníky na problematiku, jíž se text zabývá, přihlíží také k tomu, aby recenzenti nebyli s autorem úzce pracovně, institucionálně nebo osobně spjati;
- recenzenti vyplňují do standardizovaného formuláře, zda text doporučují k přijetí, přepracování nebo zamítnutí. Své rozhodnutí zdůvodňují v posudku, do něž mohou také zahrnout doporučení k úpravám textu.

Na základě vyjádření recenzentů šéfredaktor autorovi sdělí, zda text přijímá, požaduje přepracování, nebo zamítá. V případě, že autora žádá o přepracování nebo jeho text zamítá, uvede důvody. V případě autorova nesouhlasu se stanoviskem šéfredaktora může autor vyložit své důvody v dopise, který šéfredaktor předloží redakční radě.

Potvrzení o přijetí k tisku:

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