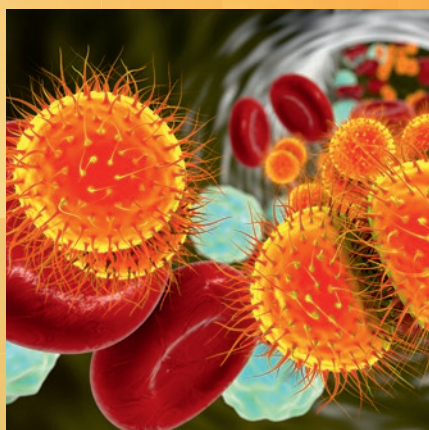


# VAKCINOLOGIE 1/2021

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



## Z OBSAHU

### PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEWS)

Problematika očkování u osob ohrožených sociálním vyloučením  
*The issue of vaccination in people at risk of social exclusion*

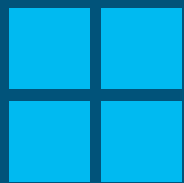
HPV asociovaná onemocnění – přehledový článek  
*HPV associated diseases – a review*

Prevalence nosičství *Neisseria meningitidis* v populaci  
*Prevalence of carriage of *Neisseria meningitidis* in population*

### KAZUISTIKA (CASE REPORT)

Život ohrožující komplikace chřipky u adolescenta  
*Life-threatening complications of influenza in an adolescent*

# ZDRAVOTNICTVÍ 2022



odborná konference

Generální partner



Pořadatelé



Unie zaměstnavatelských svazů ČR a EEZY Events & Education s.r.o.  
Vás srdečně zvou na odbornou konferenci

## ZDRAVOTNICTVÍ 2022

pořádanou pod záštitou a za osobní účasti předsedy vlády  
Andreje Babiše a ministra zdravotnictví Adama Vojtěcha

Hlavní partneři



Partneři odborné sekce



ASOCIACE  
PROVOZOVATELŮ  
LÉKÁRENSKÝCH SÍTÍ



Česká asociace  
farmaceutických firem



Sprinx Pharma

16.–17. 9. 2021, Hotel Grandior Praha,  
Na Poříčí 1052/42, 110 00 Praha-Florenc



### Vaccinology

Ročník (Volume) 15, 2021, 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 Boštíková, 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. Věra 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)

Radek Koňářík

#### 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 18. 6. 2021.

Časopis je indexován v Embase a Scopus.

Časopis je excerpován v Bibliographia Medica  
Čechoslovaca.

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

Vydavatel nenesou odpovědnost za údaje a názory  
autorů jednotlivých článků.

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

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

© EEZY Publishing, s.r.o., 2021

Evidenční číslo MK ČR: E 17165

ISSN 1802-3150

Vážení čtenáři, kolegové a kolegyně,

prošli jsme a bohužel stále ještě procházíme nelehkým obdobím, kdy život celé společnosti zásadním způsobem ovlivnil malý, ale o to záladnější virus SARS-CoV-2. Rovněž náš časopis prošel určitou mírou transformace a já jsem nesmírně rád, že nás pod svá křídla přijala společnost EEZY Publishing, s.r.o., a vydávání časopisu tak bude pokračovat.

Vakcinologická společnost je v těchto měsících vysoce exponovanou a vydává řadu různých stanovisek a doporučení. Bohužel, ne vždy jsou tato realizována a občas vítězí politicko-organizační přístup, který není vždy v souladu s aktuálním stavem vědeckého poznání. Příkladem je poněkud chaotické posunování termínů aplikace druhé dávky očkování, kdy nejprve se interval prodlužoval, aby se nyní zase zkracoval, ovšem pouze u Moderny. Posun by byl zcela namístě i u vakcíny Pfizer/BioNTech, ale u ní povolen nebyl, aby nevznikal zmatek v systému.

Naopak poměrně dobrou zprávou je současné slušné tempo očkování, které jednoznačně vede k významnému snížení počtu vnímavých osob v populaci. Zatím je zájem o očkování poměrně vysoký, motivací u mladší věkových skupin je pravděpodobně snaha vyhnout se komplikacím při cestování či různých společenských, kulturních a sportovních aktivitách. Bohužel se však blížíme do situace, kdy zájem významně poklesne a ti, kteří se očkovat nenechají, budou argumentovat krátkou dobou na ověření vakcíny, nebezpečím ovlivnění genomu, sterilitou, očipováním či jinými nesmysly. Proto je zcela nezbytné otevřeně komunikovat a v rámci celostátní kampaně šířit osvětu.

Velká diskuze se vede i nad účinností vakcín proti různým mutacím. Z toho plyne požadavek na rychlé přeočkování, aby hladiny protilátek byly natolik vysoké, že dokážou ochránit i proti odlišným variantám viru. Věřme, že frekvence očkování nebude četnější než jedenkrát za rok a spíše bude v budoucnu klesat.

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

**EDITORIAL**..... 3

**PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEWS)**

Problematika očkování u osob ohrožených sociálním vyloučením  
The issue of vaccination in people at risk of social exclusion  
*Barbora Spěváková, Vanda Boštíková*..... 5

HPV asociovaná onemocnění – přehledový článek  
HPV associated diseases – a review  
*Luboš Karásek, Jan Smetana, Pavla Svobodová, Bohuslav Svoboda* ..... 9

Prevalence nosičství *Neisseria meningitidis* v populaci  
Prevalence of carriage of *Neisseria meningitidis* in population  
*Lucie Siráková, Jan Smetana, Roman Chlíbaek, Josef Chmelař, Petr Šmahel*..... 24

**KAZUISTIKA (CASE REPORT)**

Život ohrožující komplikace chřipky u adolescenta  
Life-threatening complications of influenza in an adolescent  
*Šárka Rumlarová, Josef Chmelař, Petr Šmahel, Lucie Siráková, Roman Chlíbaek*..... 32

**NOVINKY VE VAKCINOLOGII (NEWS IN VACCINOLOGY)**

Bezpečnost a imunogenicita vakcíny proti viru Nipah  
Safety and immunogenicity of the Nipah virus vaccine  
*Vanda Boštíková*..... 37

**DOPORUČENÍ (GUIDELINES)**

Stanovisko České vakcinologické společnosti ČLS JEP k intervalům mezi první a druhou  
dávku vakcín proti onemocnění covid-19 ze dne 25. 3. 2021  
*Roman Chlíbaek* ..... 39

**POKYNY PRO AUTORY (INSTRUCTIONS FOR AUTHORS)**..... 41

## Problematika očkování u osob ohrožených sociálním vyloučením

### The issue of vaccination in people at risk of social exclusion

Barbora Spěváková<sup>1</sup>, Vanda Boščíková<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra toxikologie a vojenské farmacie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany

<sup>2</sup>Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany

#### Souhrn

Očkování je jedním z nejdůležitějších a nákladově nejefektivnějších opatření veřejného zdraví. Řadíme ho mezi hlavní nástroje primární prevence přenosných nemocí. V České republice je ohroženo chudobou či sociálním vyloučením přibližně 1,5 milionu osob – z toho téměř 100 000 dětí ve věku do šesti let a zhruba 180 000 dospělých osob starších 65 let. Část ze zmíněných osob (95–115 000) žije v sociálně vyloučených lokalitách. Tato skupina osob trpí obecně zvýšenou nemocností. Mezi nejčastější infekční nemoci pak patří virové hepatitidy A, B a C, tuberkulóza a svrab. Zlepšení přístupu k očkování pro sociálně vyloučené skupiny obyvatelstva považujeme za velmi důležité.

**Klíčová slova:** očkování, sociálně vyloučení, bezdomovci, hepatitida, tuberkulóza, svrab, primární prevence, infekční nemoci

#### Summary

Vaccination is one of the most important and cost-effective public health measures. It is one of the main tools of primary prevention of communicable diseases. In the Czech Republic, approximately 1.5 million people are at risk of poverty or social exclusion – of which almost 100,000 are children under the age of six and about 180,000 adults over the age of 65. Some of the disadvantaged people (95–115,000) live in socially excluded localities. This group of people generally suffers from increased morbidity. The most common infectious diseases include viral hepatitis A, B and C, tuberculosis, and scabies. Improving access to vaccination for disadvantaged and socially excluded groups is very important.

**Keywords:** vaccination, social exclusion, homelessness, hepatitis, tuberculosis, scabies, primary prevention, infectious diseases

Vakcinologie 2021;15(1):5–8

#### Úvod

Životní situace lidí bez domova je z hlediska zdraví a infekčních nemocí včetně současného pandemického šíření covidu-19 velmi riziková. Lidé bez domova se často vyznačují tri-morbiditou. Jedná se o kombinaci tělesných postižení, duševních onemocnění a nejrůznějších zdravotních komplikací spojených například s nadměrnou konzumací alkoholu či užíváním drog (1). Přístup této rizikové skupiny ke zdravotní péči, včetně

očkování není ani zdaleka bezproblémový, a to v kterékoli zemi světa. Studie autorů Lewis et al. (2) vyhodnotila odpovědi zaměstnanců 319 zdravotnických zařízení očkujících migranty a lidí bez domova v USA. Mezi základními překážkami, které z dotazníkového šetření vyplynuly, byly na prvních místech uváděny komunikační problémy – jazyková bariéra, schopnost pochopit základní zdravotnické informace a důvody proč očkovat, principy očkování v souvislosti s možným onemocněním, pochopení

nutnosti očkovací schéma dodržet, vysvětlení a aplikace základních hygienických návyků. Je to dáno skutečností, že až 2/3 lidí bez domova mají mentální postižení nebo duševní onemocnění.

Na základě doporučení Rady Evropské unie o posílení spolupráce v boji proti nemocem, jimž lze předcházet očkováním (2018/C 466/01) ze dne 7. prosince 2018, je České republice, stejně jako dalším členským státům Evropské unie, doporučeno usnadnit přístup k vnitrostátním nebo regio-

nálním službám týkajícím se očkování osobám ohroženým sociálním vyloučením pomocí následujících opatření (3):

- průběžně zajišťovat cílenou osvětu pro nejohroženější skupiny, včetně sociálně vyloučených skupin, v zájmu překlenutí nerovností a nedostatků v proočkovanosti;
- definovat překážky bránící přístupu k očkování a podpořit intervence, které mají za cíl zlepšit přístup k očkování pro znevýhodněné a sociálně vyloučené skupiny, mimo jiné i podporou zdravotnických mediátorů a komunitních sítí na místní úrovni v souladu s vnitrostátními doporučeními;
- zjednodušit a rozšířit způsoby nabízení očkování, především využíváním komunitních poskytovatelů.

### Charakteristika zkoumané komunity v České republice

Podíl osob ohrožených chudobou nebo sociálním vyloučením u nás činí 14,6 % (průměrná hodnota pro všechny státy EU souhrnně činí 24,7 %). Nejpočetněji jsou zastoupeny osoby ve věku 41–50 let (24,1 %), následovaní věkovou skupinou 31–40 let (23,8 %). Statistika odhaluje, že 80 % z celkového počtu sociálně vyloučených osob jsou zároveň uživatelé návykových látek (3).

V 287 českých městech se nachází více než 600 sociálně vyloučených lokalit a více než 700 ubytoven. V posledním desetiletí se tyto počty prakticky zdvojnásobily. V Karlovarském a Moravskoslezském kraji dokonce ztrojnásobily. V českém prostředí, kde více než polovinu postižené populace žijící v sociálně vyloučených lokalitách tvoří Romové, se přidávají ještě specifika tohoto etnika. Značná část těchto obyvatel poměrně výrazně migruje. V posledních letech tak na území České republiky vznikají klastry, a to převážně v odlehlých oblastech či na vnitřních perifériích sociálně vyloučených lokalit. Enormně se zvedá také počet lidí žijících na ubytovnách. V současnosti jde o 50 000 osob, kdy okolo 3 000 z nich má v péči minimálně jedno nezletilé

dítě. Z hlediska věkové struktury přibývají v sociálně vyloučených lokalitách seniři. V současné době představují 7 % z celé skupiny sociálně vyloučených osob (celkový podíl seniorů v české populaci je 24 %).

Specifickou skupinou jsou lidé bez domova, tj. takové osoby, které nemají trvalé bydliště nebo jej z nějakého důvodu nevyužívají. Dle dat z roku 2019 žije na území České republiky přibližně 24 tisíc osob bez domova (Praha – 3 180 bezdomovců, Moravskoslezský kraj – 3 056 bezdomovců, Brno – 2 135 bezdomovců). Průzkumy ukazují, že nejčastěji se jedná o muže ve věku mezi 40 a 60 lety. Nicméně v posledních letech přibývá stále více mladších bezdomovců, které mnohdy pojí závislost na návykových látkách a dluhy, a také žen – bezdomovkyň (3–5).

### Problematika zdravotního stavu sociálně vyloučených osob

Součástí programů pro sociálně vyloučené osoby je aktivní vyhledávání osob s tuberkulózou a očkování (velmi dobrým příkladem je nemocnice Milosrdných bratří v Brně a její program očkování proti hepatitidě A [VHA] mezi bezdomovci). Mezi bezdomovci je obecně (nepřekvapivě) zaznamenáván vyšší výskyt morbidity a mortality oproti většinové populaci. Na špatném zdravotním stavu těchto osob se významně podepisuje nevhodná strava často způsobující malnutrici, nedostatečná hygiena, nemožnost odpočinku a relaxace, ale i případná ztráta sociálních vazeb, psychické strádání, zvýšený výskyt stresu, zvýšená konzumace alkoholu, a s tím spojená snížená obranyschopnost organismu.

Lidé bez domova z velké části nedochází na preventivní zdravotní prohlídky. K lékařům docházejí spíše ti, kteří zároveň využívají některou ze sociálních služeb. Sociální pracovníci mohou nejen poskytnout člověku doprovod, pokud si to daný uživatel služby přeje, ale také mohou poradit, kterého lékaře navštívit. Hojně využívaný je projekt Medici na ulici – studentský spolek působící v Praze

a Brně bezúplatně poskytuje základní ošetření lidem bez domova v jejich přirozeném prostředí. Součástí terénních programů jsou také speciální sanitní vozy, ve kterých je poskytováno základní ošetření včetně očkování. Podle jednoho z průzkumů sami lidé, kterých se tato problematika týká, považují zdravotní prevenci za důležitou ve 30 %, spíše důležitou v 60 % a spíše nedůležitou v 10 % (6–8).

### Očkování ve skupině sociálně vyloučených osob a bezdomovců

Mezi bezdomovci a ve skupinách sociálně slabých se opakovaně šíří virová hepatitida typu A a C, v menší míře i typu B. K šíření dochází vlivem nedostatečné hygieny, opomenout nelze také již zmíněnou migraci mezi různými místy, a tím i poměrně velký prostor k přenosu. Zatímco hepatitida A se přenáší orofekální cestou (nejběžněji přímým kontaktem s nakaženým, případně kontaminovanou potravou), k přenosu virové hepatitidy typu B a C dochází zpravidla krví.

V listopadu a prosinci roku 2005 proběhlo pod záštitou 3. lékařské fakulty UK v Praze první testování na výskyt hepatitidy B (VHB) a C (VHC) mezi lidmi bez domova. Projektu se zúčastnilo 98 dobrovolníků z řad pražského centra Naděje. Celkem 26 osob, tj. 25,5 %, bylo pozitivních – z toho pět osob bylo pozitivních na VHB, 21 osob bylo pozitivních na VHC a ve dvou případech byla zjištěna pozitivita jak na VHB, tak na VHC. Celkem 57 % z takto pozitivních osob přiznalo nitrožilní užívání drog. Z této skupiny pak 41 % uvedlo sdílení injekčních stříkaček a jehel a 67 % sdílelo jiné vybavení narkomana pro přípravu dávky – lžice, filtry, fólie.

Testování nabízí i většina nízkoprahových center pro uživatele návykových látek. Při konferenci Eliminace VHC mezi uživateli drog v České republice, která proběhla v únoru 2021, uváděli zástupci těchto center zájem o testování i mezi veřejností vzhledem k anonymitě, kterou poskytují. Pozitivitu vykazuje 37,1 % provedených testů. Nelze opomenout regionální rozdíly – zatímco

v kraji Pardubickém je pozitivních okolo 14 % testů, v kraji Ústeckém je to až 52 %. Z celorepublikového výskytu VHC je přibližně 50 % uživatelů drog. U celkového výskytu VHB v ČR tvoří uživatelé návykových látek 10 %.

Očkovat se nechávají spíše ti lidé, kteří navštěvují nějakou sociální službu či jsou s ní v kontaktu přímo v terénu.

V Praze se velmi významně šířilo onemocnění VHA od počátku roku 2008, a to i v komunitě intravenózních uživatelů drog a bezdomovců. Ve Fakultní nemocnici v Motole bylo v prvních devíti měsících roku 2008 hospitalizováno 138 pacientů s VHA, z toho 79 narkomanů – převážně mužů bezdomovců. Infekce se přenesla i mezi běžnou nerizikovou populaci. Epidemie, která začala v Praze a Středočeském kraji, se postupem času rozšířila i do dalších krajů České republiky. Za celý kalendářní rok 2008 bylo hlášeno 1 648 laboratorně potvrzených případů. To v porovnání s ročním průměrem výskytu VHA v letech 2000–2007 představovalo sedminásobný vzestup onemocnění.

Vzhledem k vysokému výskytu onemocnění v populaci narkomanů a bezdomovců byla vakcinace v Praze nabídnuta i těmto rizikovým skupinám. V tomto případě lze vakcinaci charakterizovat jako kombinaci pre-expoziční a postexpoziční profylaxe. K realizaci očkování byl využit sanitní vůz určený pro zdravotní pomoc pražským bezdomovcům. Prostory sanitky byly specificky upraveny. Vůz zapůjčilo, a to bezplatně i s řidičem, Centrum sociálních služeb hlavního města Prahy jako podporu preventivních opatření sloužících k ochraně zdraví obyvatelstva. Od 10. září probíhalo očkování jednou týdně v odpoledních hodinách před Hlavním nádražím. Kontaktování narkomanů a bezdomovců bylo prováděno terénními pracovníky s pomocí Krajské hygienické stanice hlavního města Prahy. Osoby závislé nebo bez domova měli očkování zdarma.

V roce 2016 se na jižní Moravě začala v rizikových skupinách významně a zpočátku nekontrolovaně šířit hepatitida A. Během léta proto poskytlo město Brno očkování zdarma strážníkům, sociálním pracovníkům a záchranářům.

Bezplatné očkování pro lidi bez domova započalo o rok později. Postupně bylo proti VHA naočkováno přibližně 214 bezdomovců, další už o očkování neměli zájem. I tak došlo k vysoké míře proočkování cílové skupiny. Realizace očkování stála přibližně 390 tisíc korun. Během epidemie se na jižní Moravě nakazilo asi 516 lidí. Důležitá byla bezesporu práce organizací, které se lidmi bez domova zabývají. Potřebná byla nejen motivace k očkování, ale také absolvování obou dávek. V současnosti město odhaduje, že se na jeho půdě pohybuje několik set osob, které by očkování potřebovaly.

VHA se šířila v rizikových skupinách také v roce 2019 v Libereckém kraji. I v tomto případě očkování probíhalo bezplatně, což je v boji s tímto onemocněním ve zmíněné skupině osob zcela zásadní. Očkování zde probíhalo v centru Naděje (9–12).

### Závěr

Statistických dat, která by uváděla podíl osob nakažených infekčními nemocemi z celkového počtu sociálně vyloučených osob, není mnoho. Přesto jednotlivé studie poukazují na to, že je důležité věnovat těmto rizikovým skupinám pozornost a snažit se je ochránit v případě dostupného očkování podáním vakcín. Údaje Hygienické stanice hl. m. Prahy udávají pro roky 2005 až 2015 mezi bezdomovci 115 případů akutní VHA, 21 onemocnění akutní VHB, 28 osob s akutní VHC a 81 osob trpících chronickou VHC (12).

Aktuálním tématem je bezesporu současná koronavirová pandemie. Jak bylo zmíněno výše, riziko přenosu nemocí je mezi bezdomovci vysoké. V tomto případě nejen díky migraci a zhoršené hygieně, ale velmi často i kvůli zásadnímu nedodržování protiepidemických opatření (13). Většina českých měst ve spolupráci s charitou a dalšími organizacemi zabývajících se touto skupinou osob zřídila místa, kde pozitivně testovaní mohou zůstat po celou dobu nařazené izolace (například Praha si za tímto účelem pronajala čtyři hotely). Zatímco někteří tuto možnost vítají, u jiných se setkáváme

s neochotou nařazenou izolaci dodržet. V některých zemích, například v Anglii a Vatikánu, se proto rozhodli pro přednostní očkování lidí bez domova od určitého věku (14).

V souvislosti s problematikou očkování sociálně vyloučených osob se v našich podmínkách ukazuje jako zásadní problém obtížné sbírání dat – ať už z důvodu migrace nejen v rámci města, ale také mezi různými městy, nebo kvůli určité neochotě těchto osob se výzkumů účastnit. Skupina osob ohrožených sociálním vyloučením je rozdílně vymezena různými autory. Zajímavou a rozsáhlou otázkou k dalšímu zpracování je pak také povinné a nepovinné očkování dětí sociálně vyloučených osob a spolupráce jejich rodin se státními složkami i nestátními organizacemi, které se dětem věnují.

*Práce byla podpořena projektem RIZIKO SV/FVZ 202011.*

### Literatura:

1. Hwang SW, Burns T. Health interventions for people who are homeless. *Lancet*. 2014; 384(9953):1541–7.
2. Lewis JH, Whelihan K, Roy D, et al. Vaccination capability inventory of community, migrant, and homeless health centers: A survey report. *JPHMP*. 2020;26(2):139–45.
3. Čada K, Buchlerová D, Korecká Z, et al. Analýza sociálně vyloučených lokalit. Závěrečná zpráva projektu. Praha: GAC, 2015.
4. Barták M. Bezdomovectví v ČR: Zdravotní stav bezdomovců a jeho determinant. Ústí nad labem: Univerzita J. E. Purkyně, 2011.
5. Benešová H, Čejková M. Problematická péče o bezdomovce. *Sestra*. 2009;12:54–61.
6. Hradecký I, Hradecká V. Bezdomovectví – extrémní vyloučení. Praha: Naděje, 1996.
7. Kubala O. Výsledky sčítání bezdomovců. Český statistický úřad. Available from: [https://www.czso.cz/csu/sldb/vysledky\\_scitani\\_bezdomovcu](https://www.czso.cz/csu/sldb/vysledky_scitani_bezdomovcu).
8. Langerova L. Bezdomovectví jako sociální fenomén naší doby. Diplomová práce. České Budějovice: Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, 2007.
9. Částková J, Beneš Č. Zvýšený výskyt hepatitidy A v České republice v roce 2008. SZU, 2008. Available from: [http://www.szu.cz/uploads/documents/CeM/Zpravy\\_EM/18\\_2009/1\\_leden/19\\_hepatitida\\_A.pdf](http://www.szu.cz/uploads/documents/CeM/Zpravy_EM/18_2009/1_leden/19_hepatitida_A.pdf).
10. Částková J. Chraňte se před virovou hepatitidou A. SZU, 2008, Available

from: <http://www.szu.cz/tema/prevence/predejete-virove-hepatitide-a>.

11. Marek J, Strnad A, Hotovcová L. Bezdomovectví v kontextu ambulantních a sociálních služeb. Praha: Portál, 2012.

12. Vlachová T. Zdravotní rizika infekčních nemocí u drogově závislých. Bakalářská práce. Praha: Univerzita Karlova v Praze, 3. Lékařská fakulta, Ústav obecné hygieny, 2015.

13. Frasham M, Dorling D. Homelessness and public health. *BMJ*. 2018;29:360.

14. Homeless people receive Covid 19 vaccine in the Vatican [online]. *Vatican News*, 20. 1. 2021 [cit. 24. 5. 2021]. Available from: <https://www.vaticannews.va/en/vatican-city/news/2021-01/vaccine-covid-19-poor-homeless-vatican.html>.

Korespondující autorka:

**Mgr. Barbora Spěváková**

Katedra toxikologie a vojenské  
farmacie

Fakulta vojenského zdravotnictví

Univerzita obrany

Třebešská 1575

Hradec Králové, 500 02

E-mail: [barbora.spevakova@seznam.cz](mailto:barbora.spevakova@seznam.cz)



## HPV asociovaná onemocnění – přehledový článek

### HPV associated diseases – a review

Luboš Karásek<sup>1,2</sup>, Jan Smetana<sup>1</sup>, Pavla Svobodová<sup>2</sup>, Bohuslav Svoboda<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Gynekologická klinika 3. lékařské fakulty UK a ÚVN – VoFN Praha

#### Souhrn

Lidské papilomaviry (HPV) jsou viry postihující kůži a sliznice. Prevalence v populaci je vysoká a jejich hlavní význam pro lékařskou vědu spočívá ve schopnosti iniciovat neoplastické změny v postižených tkáních. Typickými HPV asociovanými malignitami jsou karcinomy hrdla děložního a orofaryngu. Mezi HPV asociovaná nezhoubná onemocnění řadíme genitální bradavice a recidivující respirační papilomatózu. Rizikovými faktory infekce HPV jsou sexuální promiskuita, nízký věk koitarché, kouření a poruchy imunitního systému. Vzhledem k závažnosti jednotlivých onemocnění a obtížné terapii je kladen důraz na prevenci. Od roku 2006 jsou k dispozici tři preventivní HPV vakcíny, které jsou aplikovány v celosvětovém měřítku. Jejich efekt je podmíněn správnou indikací a načasováním očkování. Novou modalitou v terapii HPV asociovaných malignit by mohly být terapeutické vakcíny. V tomto článku přehledně shrnujeme vznik HPV asociovaných onemocnění, jejich epidemiologii, terapii a možnosti prevence.

**Klíčová slova:** lidský papilomavirus, karcinom hrdla děložního, orofaryngeální karcinom, kondylomata, vakcinace

#### Summary

Human papillomaviruses (HPV) affect skin and mucous membranes. Their prevalence in the population is high and their importance lies in the ability to initiate neoplastic changes in afflicted tissues. Uterine cervix carcinoma and oropharyngeal carcinoma are the most typical ones of the HPV associated malignancies. Genital warts and recurrent respiratory papillomatosis are considered the most common benign HPV associated lesions. Risk factors of HPV infection include sexual promiscuity, early coitarche, smoking and immune system disorders. Prevention of the infection should be emphasized considering severity of the subsequent diseases. Three preventive vaccines are used worldwide since 2006. Their efficacy lasts as long as the indication and timing of the vaccination are abided. Therapeutic vaccines could become a new modality in the HPV associated cancer therapy. In this article we review the etiology of HPV associated diseases, their epidemiology, therapy and prevention.

**Keywords:** human papillomavirus, cervical cancer, oropharyngeal cancer, genital warts, vaccination

Vakcinologie 2021;15(1):9–22

#### Úvod

Zhoubná onemocnění jsou společně s chorobami oběhového systému hlavní příčinou úmrtí v České republice i ve světě. Světová zdravotnická organizace (WHO) udává, že v roce 2018 zemřelo na zhoubné nádory 9,6 milionu lidí. Odhaduje se, že v rozvoji až 20 % zhoubných onemocnění hraje

roli virová nákaza (1). Jednou z hlavních skupin onkovic jsou lidské papilomaviry (human papillomaviruses, HPV). Jde o nebalené DNA viry z čeledi Papillomaviridae šířící se především pohlavním stykem. Jejich význam pro lékařskou vědu byl odhalen před téměř 50 lety, kdy byla prokázána asociace některých HPV s karcinomem hrdla děložního. Toto onemocnění je

celosvětově třetí nejčastější ženskou malignitou a ročně postihne více než půl milionu žen. Dalšími strukturami anogenitálu, které bývají postiženy HPV asociovanými tumory, jsou vulva, pochva, anální kanál a penis. Druhou anatomickou lokalitou postihovanou HPV asociovaným zhoubným onemocněním je orofaryng, který v posledních letech přitahuje pozornost odborné

veřejnosti rapidně rostoucí incidencí. HPV schopné vyvolat maligní bujení označujeme za vysoce rizikové, high risk (HR HPV). Druhou skupinu HPV způsobující nezhoubná onemocnění kůže a sliznic, jako jsou genitální bradavice či recidivující respirační papilomatóza, označujeme za nízké rizikové, low risk (LR HPV).

### Epidemiologie HPV

Infekce HPV je nejčastějším virovým pohlavně přenosným onemocněním na světě (2). Pomocí rozsáhlých metaanalýz bylo odhadnuto, že celková prevalence HPV u žen s normálním cytologickým nálezem překračuje 10 % a během života se s HPV infekcí setká zhruba 80 % žen. Naprostá většina těchto infekcí je dočasná a spontánně vymizí do dvou let (3). Hodnoty prevalence HPV jsou závislé na pohlaví a regionu. U žen jsou velmi příznivé hodnoty odhadovány pro severní Ameriku (4,7 %) a západní Asii (1,7 %) (4). V Evropě činí odhad prevalence asi 8 %, v Africe kolísá mezi 20–40 % (5). Pro Českou republiku jsou k dispozici data z roku 2016, kdy prevalence HPV u žen s normálním cytologickým nálezem dosahovala 25,6 % (6). Prevalence je závislá také na věku ženy. Maxima dosahuje ve věku 20 až 25 let a s rostoucím věkem postupně klesá (7). V rámci jedné z metaanalýz byly však odhaleny i odchylky od běžné věkové distribuce HPV, kdy ve střední a jižní Americe a západní Africe prevalence po dosažení 40–45 let věku opět stoupá (4).

Prevalence HPV u mužů je udávána mezi 20–50 %. Zhruba 70 % infekcí spontánně vymizí do jednoho roku. Zdá se, že prevalence HPV u mužů neklesá s věkem, jak je tomu u žen (8). Mezi rizikové faktory vzniku HPV infekce patří časný počátek pohlavního života, vyšší počet sexuálních partnerů, nechráněný styk, kouření a imunodeficity. Protektivním faktorem u mužů je cirkumcize (9, 10).

### Onemocnění vyvolaná infekcí HPV

HPV můžeme podle charakteru způsobených onemocnění rozdělit na

dvě základní skupiny. Mezi low risk typy HPV způsobující genitální bradavice condylomata acuminata a recidivující respirační papilomatózu se řadí HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44 a 45 (11).

Infekce vysoce rizikovými typy HPV může vést až k rozvoji zhoubného onemocnění, jako je karcinom hrdla děložního či v posledních letech stále častěji hlášený karcinom orofaryngu. Asi 80 % HPV dependentních karcinomů je způsobeno typy 16 a 18. Zbývajících 20 % vyvolávají méně časté typy jako HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 (12).

Na spojitost mezi HPV a zhoubným onemocněním epitelálních tkání poukázala už v roce 1972 polská lékařka Stefanie Jabłońska v případě exotického onemocnění epidermodysplasia verruciformis, u nás známého jako Lewandowskyho-Lutzův syndrom, případně lidově jako Stromová choroba (13). Zásadní zlom ve vnímání problematiky HPV však přinesly až roky 1976 a 1977. Nejprve byla dvěma týmy téměř souběžně postulována spojitost mezi HPV a dysplastickými změnami v epitelu hrdla děložního (14, 15). Téměř vzápětí pak Harald zur Hausen publikoval hypotézu o HPV jako příčině karcinomu děložního hrdla (16). Na počátku 80. let byly ve vzorcích z tohoto karcinomu prokázány HPV typu 16 a 18 (17). Z tohoto období pochází i jedna z prvních immortalizovaných buněčných linií používaných ve výzkumu (HeLa buňky). V roce 2008 Harald zur Hausen obdržel za svůj objev Nobelovu cenu.

### Organizace genomu a životní cyklus HPV

V současnosti je popsáno více než 220 typů HPV zařazených do 49 druhů a pěti hlavních rodů (18). Zhruba 40 typů je schopno vyvolat onemocnění lidského anogenitálu (19). HPV je neobaleným virem. Virion je na povrchu tvořen ikosahedrální kapsidou o průměru asi 55 nm, která chrání dvouzávitnicovou kruhovou molekulu DNA. Genom HPV je tvořen asi osmi tisíci páry nukleotidových bazí a je rozdělován na tři funkční celky. Prvním je nekódující oblast (upstream

regulatory region, URR), která reguluje expresi a replikaci virové DNA. Druhá obsahuje časné geny (early open reading frames, ORFs), kódující časné proteiny E1, E2, E4, E6 a E7, které regulují replikaci virové DNA, transkripci virového genomu a ovlivňují buněčný cyklus hostitelské buňky. Exprese dalších časných proteinů E3, E5 a E8 nebyla prokázána u všech genotypů HPV (20). Poslední oblast (late ORFs) kóduje kapsidové proteiny L1 a L2 (21).

K přenosu HPV dochází nejčastěji pohlavním stykem, případně přenosem z matky na dítě při průchodu porodními cestami. Jednotlivé viriony pronikají mikrotraumaty do hloubky epitelu a infikují bazální kmenové buňky. Predilekčními místy jsou především lokality, kde dochází k přechodu jednoho typu epitelu v druhý. U hrdla děložního je to transformační zóna, kde se stýká mechanicky i chemicky odolný skvamózní epitel pochvy a citlivější cylindrický epitel cervikálního kanálu. Virion proniká mikrotraumaty k bazální membráně epitelu a interakcí proteinu L1 s heparansulfátem proteoglykanem cytoplazmatické membrány buňky se naváže na její povrch (22). Po úspěšném spojení dochází ke změnám konformace L1 a je odhaleno aktivní místo na N-konci proteinu L2, které umožní interakci se sekundárním membránovým receptorem a internalizaci virionu (23).

Hlavní mechanismus endocytózy virionů HPV není dosud zcela jasný. Nejčastějšími cestami internalizace neobalených virů jsou mechanismy využívající klathrin a caveoly (24). V případě HPV se zdá, že jednotlivé typy využívají různé cesty endocytózy (25). Do buněčného jádra vstupuje virová DNA v komplexu s L2 proteinem, který kromě navigace k jádru zajišťuje i průchod přes jadernou membránu (26). Existují však i práce, které naznačují, že pro úspěšné proniknutí virové DNA do jádra buňky je nutné porušení jaderné membrány v souvislosti s probíhajícím buněčným cyklem (27).

Replikace HPV je zcela závislá na hostitelské buňce a v jádře dochází za pomoci virových proteinů E1

a E2 k množení virového episomu do počtu zhruba 100 kopií. Při dělení infikované buňky přechází episom do obou dceřinných buněk (28). Takto může infekce perzistovat v kmenových bazálních buňkách bez další progresu i mnoho let. Jakmile některá z bazálních buněk dostane podnět k diferenciaci v keratinocyt, jejíž součástí je i přesun směrem k povrchu epitelu, dochází postupně k zástavě replikace buněčné i virové genetické informace. Pro zajištění trvalé replikace jsou HPV vybaveny proteiny E6 a E7 (v případě HR HPV lze mluvit o onkoproteinech), které mohou reaktivovat buněčné dělení u již diferencovaných keratinocytů (29). Po dokončení diferenciaci buňky a přesunu do stratum granulosum epidermis dochází k expresi proteinů L1 a L2, které tvoří kapsidu obalující virovou DNA. Infekční virové částice se uvolňují z odlupujících se keratinocytů na povrchu epitelu. K uvolnění virionů může dojít i při mechanickém porušení buňky (30).

Důležitým krokem v karcinogenezi je integrace genomu HR HPV do genomu hostitelské buňky (31), kdy dochází k přerušení časného genu E2, přerušení exprese regulačního proteinu E2, a tím k deregulaci exprese proteinů E6 a E7 (32). Onkoprotein E7 destabilizuje vazbou retinu blastom supresorový protein (pRB), tím se poruší regulace důležité skupiny transkripčních faktorů E2F a zvyšuje se proliferace buňky (33).

Jedním z hlavních buněčných tumor supresorových proteinů je p53, který mimo jiné hraje zásadní roli v aktivaci apoptózy. Onkoprotein E6 je v komplexu s ligázou E6-AP schopen vyvolat degradaci proteinu p53, a zabránit tak spuštění apoptózy (34). Kromě blokády tumor supresorového efektu p53 je dále s onkoproteinem E6 spojována aktivace telomeráz (35).

Proteiny E6 a E7 hrají důležitou roli i u LR HPV typů, kde taktéž zajišťují replikaci virového genomu, ovšem bez transformace buňky a bez indukce genové nestability. U proteinu E7 je prokázána nižší afinita k pRB, který tak nedokáže destabilizovat. Protein E6 není v podmínkách LR HPV infekce schopen štěpení p53 (34, 36).

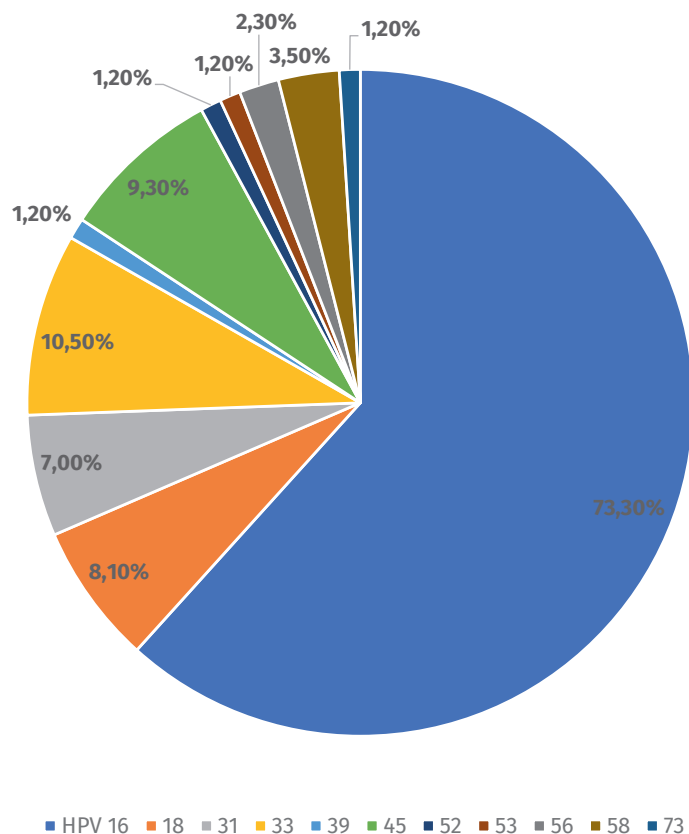
Vznik HPV asociovaného nádoru je podmíněn dlouhodobou persistenčí viru ve tkáních v řádu jednotek až desítek let. Jednotlivé typy HPV se liší svojí schopností perzistence (37). Z údajů získaných z kontrolního ramene studie VIVIANE vyplývá, že jednorocní perzistence viru ve tkáni čípku děložního způsobila mírné dysplastické změny na úrovni CIN 1 (Cervical intraepithelial neoplasia grade I) u 19 % žen. Do stádia CIN 2 zprogredovalo 13 % žen a do CIN 3 téměř 7 % žen. V případě koinfekce více typy HPV je riziko vzniku dysplázie vyšší (38). K regresi z CIN 1 na normální nález dochází během tří let až u 90 % pacientek (39). V období tří let prokázala Moscicki regresi z CIN 2 k normálnímu nálezu u 70 % žen a progresi do CIN 3 u 15 % sledovaných (40). Stádium CIN 3 je považováno za prekancerózu. Z rozsáhlé metaanalýzy vyplývá, že bez léčby dochází k alespoň částečné regresi u 32–47 % nálezů, do stádia karcinomu děložního hrdla dospěje 12–40 % pacientek s CIN 3 (41, 42). Bylo prokázáno, že míra regrese dysplastických změn je

závislá na věku pacientky. Šance na spontánní regresi nálezu se snižuje o 11 % s každými pěti lety věku (41).

### Karcinom hrdla děložního

Maligní onemocnění hrdla děložního mohou mít různý histologický původ. Naprostou většinu 95 % tvoří epiteliální karcinomy. V 80 % jde o dlaždicobuněčný (spinoceleulární) karcinom (SCC), v 15 % pak o žlázo- adenokarcinom (AC). Minoritně jsou zastoupeny například lymfomy hrdla děložního. Karcinom hrdla děložního je prvním potvrzeným a současně nejvíce studovaným HPV asociovaným zhoubným onemocněním.

V celosvětových statistikách zastupuje téměř 7 % všech zhoubných onemocnění u žen a způsobuje 7,5 % všech úmrtí na rakovinu. Globálně jde o čtvrté nejčastější zhoubné onemocnění u žen, hned po malignitách kůže, karcinomu prsu a karcinomu plic. V roce 2018 ve světě nově onemocnělo karcinomem děložního hrdla 570 tisíc žen a na stej-



Graf 1 Prevalence HR HPV u SCC hrdla děložního (47)

nou diagnózu jich 311 tisíc zemřelo. V některých regionech je incidence tohoto onemocnění výrazně vyšší. Ve východní a jihovýchodní Africe jde o nejčastější zhoubné onemocnění žen. Svazijsko udává, že více než 50 % nových neoplázií u žen tvoří karcinom hrdla děložního (43). V České republice se incidence tohoto onemocnění pohybuje nad hranicí 14 případů na 100 000 žen, v dlouhodobém horizontu se ukazuje mírný pokles, který řadí karcinom hrdla děložního na deváté místo mezi ženskými malignitami. V rámci gynekologických zhoubných onemocnění je třetím nejčastějším po tumorech děložního těla a vaječníků. V roce 2016 byl tento karcinom v České republice diagnostikován v 822 případech a zemřelo na něj 314 žen. Postihuje převážně ženy ve fertilním věku a maxima incidence dosahuje ve 45 letech (44).

Přítomnost HR HPV je popisována ve více než 99 % cervikálních karcinomů (45). Data pro Českou republiku zpracovala v přehledné práci Tachezy. Prokázala přítomnost HR HPV v 95 % vzorků z SCC. Procentuální zastoupení jednotlivých HPV typů v tkáních SCC v České republice se liší od celosvětového

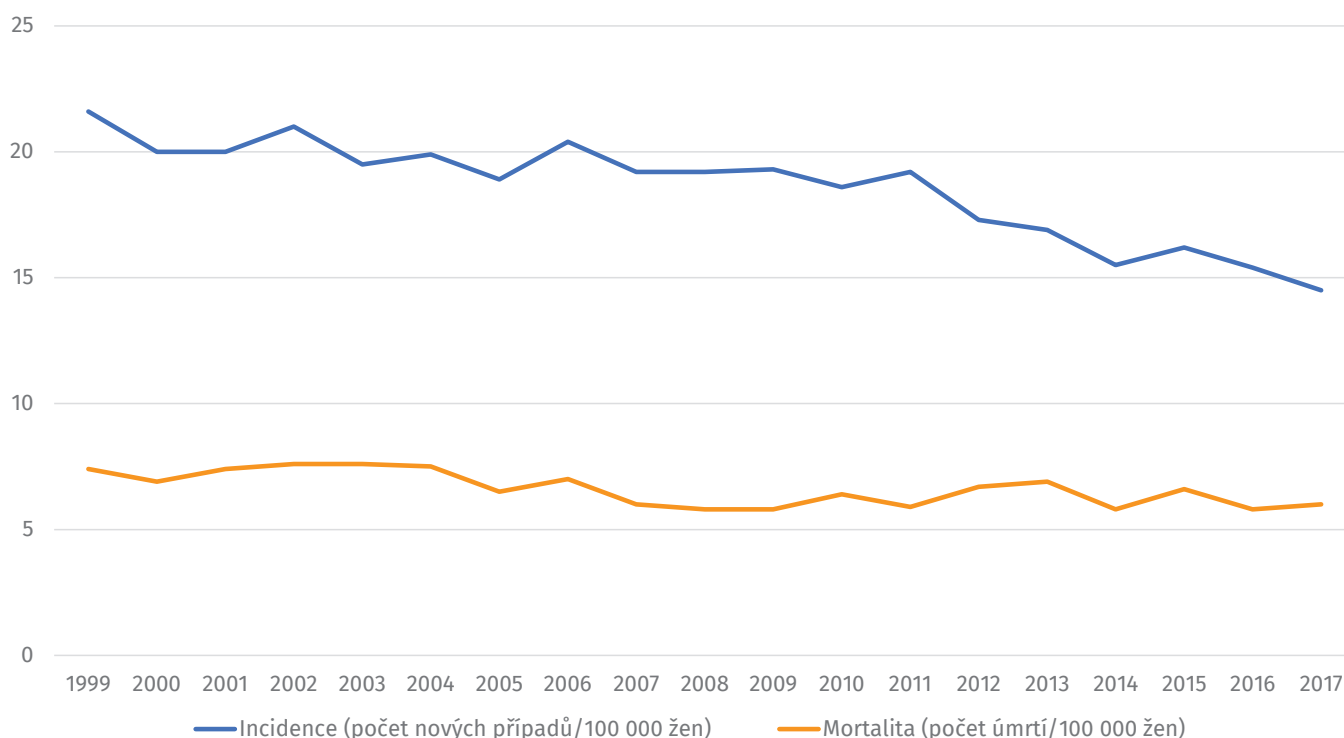
průměru (46). S nejvyšší prevalencí se vyskytuje HPV 16 (73,3 %), následuje HPV 33 (10,5 %), HPV 45 (9,3 %), HPV 18 (8,1 %) a HPV 31 (7 %). Infekce dvěma a více typy HPV byla prokázána v téměř 20 % SCC vzorků. HR HPV bylo prokázáno také v 81,8 % AC (47).

V klinické praxi bývá cervikální karcinom zpočátku velmi často asymptomatický. Proto je třeba klást důraz na screening a preventivní opatření. Nejčastějšími obtížemi jsou krvácení, zápachající výtok a v případě šíření do okolních tkání hematurie či obtíže s vyprazdňováním stolice.

Vzniku cervikálního karcinomu předchází řada dysplastických změn a prekanceróz, jak je uvedeno výše. Toto období trvá v naprosté většině případů řadu let a díky preventivním opatřením je možno diagnostikovat časná stádia onemocnění. Low grade léze jsou vzhledem k míře spontánní regrese v naprosté většině případů řešeny konzervativně. V případě perzistujícího onemocnění lze s přihlédnutím ke kolposkopickému nálezu, věku pacientky a jejím preferencím provést diagnostickou biopsii či snesení léze (konizace, LEEP – Loop

Electrical Excision Procedure). V případě high grade léze čípku (původní CIN 2, 3, carcinoma in situ, CIS) u netěhotné pacientky je doporučen aktivní přístup. Terapií volby je konizace. V indikovaných případech je možno zvážit hysterektomii. V případě gravidity lze v některých případech zvolit konzervativní postup s observací (48).

Terapie invazivního karcinomu vychází z doporučených postupů Evropské společnosti pro gynekologickou onkologii (ESGO). Rozsah procesu je určován klasifikací FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics). Terapii lze velmi zjednodušeně rozdělit na tři varianty dle rozsahu onemocnění. V časném stádiu IA1 je nejčastěji indikována konizace. V případě pokročilejšího nálezu IB1/IIA1 je standardním řešením radikální hysterektomie. V případě nálezu postižených mízních uzlin je doporučeno od chirurgického výkonu ustoupit a pacientku referovat k chemoradioterapii. Alternativou chirurgického řešení je primární radioterapie, která je vhodná například u polymorbidních pacientek vysokého věku. Tumory, které prorůstají



**Graf 2** Incidence a mortalita karcinomu hrdla děložního v České republice (44)

mimo tkáň hrdla děložního a postihují okolní struktury, jsou indikovány k chemoradioterapii.

Vzhledem k poměrně vysoké incidenci karcinomu hrdla děložního u mladých žen jsou vypracovány i terapeutické postupy zachovávající fertilitu (fertility sparing treatment, FST). Ty jsou možné u pacientek s běžnými histopatologickými typy nádoru, s časnými stadii onemocnění IA1–IB1, tj. nádory s největším rozměrem menším než 2 cm, bez hluboké stromální invaze, bez šíření do děložního těla, parametrií nebo uzlin, s dostatečnou vzdáleností tumoru od ostium internum, která předpokládá dostatečný resekcí okraj. U pacientek, které nenaplnují tato kritéria, se riziko recidivy zvyšuje až čtyřikrát a nejsou vhodnými kandidátkami pro léčbu zachovávající fertilitu. Do spektra operačních technik léčby zachovávající fertilitu patří konizace, prostá trachelektomie, radikální trachelektomie či lymfadenektomie, podle rozsahu onemocnění (49).

### Karcinom análního kanálu a kolorekta

Populační studie provedená v USA na podkladě rostoucí incidence análního karcinomu prokázala přítomnost HPV DNA v 88 % vzorků těchto karcinomů. Nejvíce zastoupenými typy byly HPV 16 (73 %) a HPV 18 (6,9 %). Ve vzorcích mužů, kteří udávali pohlavní styk s muži, bylo HPV prokázáno v 97,7 % (50). V České republice byla v roce 2016 incidence karcinomu análního kanálu a řiti 1,81/100 000 obyvatel a mortalita 0,62/100 000 obyvatel. Maximální incidence je dokumentována v 70 letech věku (44). Zhruba v 70 % jde o SCC, zastoupení AC je minoritní. Výjimečně bývá diagnostikován sarkom či lymfom. Mezi typické projevy karcinomu se řadí krvácení z oblasti řiti, svědění konečníku a bolest při stolici. V terapii je v současnosti nejčastěji využívána chemoradioterapie. Chirurgická léčba, která byla základním kamenem v minulosti, je dnes indikována převážně u méně pokročilých nálezů v rozsahu T1 bez invaze do sfinkte-

ru (51). Jedinou dostupnou prevencí jsou v současnosti bariérová ochrana a HPV vakcinace.

Kolorektální karcinom (colorectal carcinoma, CRC) je druhé nejčastější zhoubné onemocnění v České republice s incidencí 144/100 000 jedinců a s maximem výskytu zhruba v 65 letech věku (44). Role HPV v rozvoji CRC je i přes řadu provedených studií stále nejasná. Přehledně to v metaanalýze 19 studií prezentovala například Ibragimová, která prokázala nízkou, ale statisticky významnou asociaci mezi HPV a CRC, přičemž prevalence HPV DNA v tkáních CRC dosahovala v jednotlivých studiích 0–85 %. Vzhledem k rozdílu ve výsledcích dostupných studií bude k ujasnění etiologické role HPV v rozvoji CRC třeba dalšího výzkumu (52). K prevenci CRC je v praxi využíván test okultního krvácení do stolice (TOKS), který je hrazen ze zdravotního pojištění od 50 let věku.

### Karcinom vulvy

Hlášená incidence karcinomu vulvy v roce 2016 dosahovala 4,82/100 000 žen. Nejčastěji postihuje pacientky ve věku 75–80 let (44). Ve více jak 90 % jde o SCC a asi 5 % tvoří melanom. Data z rozsáhlé metaanalýzy prokázala přítomnost HPV u 55 % vulvárních karcinomů (53). Asociace HPV s touto malignitou je v literatuře dlouhodobě popisována (54). V případě karcinomu vulvy dostupná data svědčí o dvou skupinách etiologicky rozdílných onemocnění. Role HPV se zdá být více akcentovaná u mladších pacientek. U těch starších je zastoupení HPV asociovaných karcinomů vulvy nižší a roli mohou hrát jiné etiologické faktory (55). Klinickými projevy karcinomu vulvy jsou svědění a někdy mírné vyvýšení v místě léze, případně drobné krvácení. U pokročilých stádií mohou pacientky udávat zduření regionálních mízních uzlin. Primárním terapeutickým postupem je chirurgický výkon. Prekancerózy jsou řešeny excizí, časná stadia karcinomu s minimální invazí je taktéž možno řešit širokou excizí. V případě karcinomu invadujícího do více jak

1 mm hloubky je dle závažnosti nálezu zvolena radikální resekce, hemivulvektomie či vulvektomie. Výkon je kromě stadia T1a vždy doplněn o detekci sentinelových spádových uzlin. Radioterapie je metodou adjuvantní, případně využívanou u inoperabilních nálezů (56).

### Karcinom pochvy

Nejméně častou HPV asociovanou malignitou v anogenitální oblasti je karcinom pochvy. Histologicky jde v naprosté většině o spinocelulární karcinom. Clear cell adenokarcinom býval popisován ve spojitosti s expozicí diethylstilbestrolu (DES) užívaným v minulosti k podpoře a udržení těhotenství (57). Hlášená incidence v roce 2016 dosahovala 0,99/100 000 osob s maximem zhruba v 70 letech věku. Ani u karcinomu vulvy, ani u karcinomu pochvy v poslední dekádě nepozorujeme statisticky významný nárůst či pokles počtu případů (44). Výše zmíněná metaanalýza potvrdila přítomnost HPV v 72,7 % karcinomů pochvy (53). Stejně jako u karcinomu vulvy je i v případě tohoto onemocnění spolehlivě prokázána asociace s HPV (54). Nejčastějšími obtížemi pacientek bývá dyskomfort, případně svědění v pochvě. Pokročilé tumory pochvy mohou krváčet a infiltrovat okolní orgány, čímž způsobují bolesti podbřišku a obtíže s močením. Metodou volby je radioterapie. Chirurgické řešení je primárním postupem u prekanceróz pochvy a alternativou u časných stádií karcinomu. V těchto případech volíme širokou excizi či parciální kolpektomii.

### Karcinom penisu

Jediným ryze mužským HPV asociovaným onemocněním v oblasti anogenitálu je karcinom penisu. Jde o závažné onemocnění, které je v případě pozdního zachytu obtížně řešitelné i s ohledem na fyziologické funkce penisu. Spinocelulární karcinom tvoří asi 65 % zhoubných tumorů penisu (58). Z hlášených dat za poslední dvě dekády jasně vyplývá zvy-

šující se incidence tohoto onemocnění. V České republice v roce 2016 dosahovala hodnoty 1,96/100 000 mužů, kdežto v roce 1990 pouze 0,89. Nejčastěji jsou postiženi muži ve věku 70–75 let (44). Incidence karcinomu penisu je výrazně vyšší v rozvojových zemích (59). Vzniku invazivního karcinomu předchází premaligní dysplastické změny (penile intraepithelial neoplasia, PeIN), které jsou děleny dle své závažnosti a imunohistochemického profilu. Až 90 % PeIN vykazuje přítomnost HPV s převahou zastoupení HPV 16 (40,7 %) (60). V etiopatogenezi karcinomu penisu jsou v současnosti popisovány dva hlavní mechanismy. Prvním je HPV asociovaná karcinogeneze, druhým spojitost s chronickým zánětem a fimózou. Dalšími rizikovými faktory vzniku karcinomu je nedostatečná osobní hygiena, kouření a promiskuita. Cirkumcize je preventivním faktorem (8). I vzhledem k různým etiopatogenetickým mechanismům nebyla u karcinomu penisu potvrzena vysoká prevalence HPV. Ta dosahuje zhruba 40 % a převažujícími typy jsou HPV 16 a 18. Variabilita v HPV prevalenci je popisována i mezi jednotlivými histologickými typy SCC (61). Klinické obtíže bývají v počátku onemocnění minimální. Může jít o plochou, tuhou lézi, v některých případech pak nacházíme formu exofytickou, někdy krvácející. Nejčastěji je postižen glans penis. U více než poloviny diagnostikovaných případů jsou hmatné inguinální uzliny, avšak méně než 50 % z nich bývá metastaticky postiženo. Metastatické postižení uzlin společně s histologickým typem tumoru představují nejvýznamnější prognostické faktory. Vhodná terapie je volena dle rozsahu onemocnění včetně stagingu uzlin, prognostických faktorů a mimo jiné i klinického stavu pacienta (62). U všech premaligních lézí jsou doporučovány postupy šetřící penis. Totální cirkumcize, excize, laser, kryoterapie či například 5% imiquimod. V případě časných stádií invazivního karcinomu do rozsahu T1HG a T2 se doporučují stejné lokální zákroky, glansektomie, popřípadě radioterapie či brachyterapie. U rozsáhlých

nádorů je metodou volby parciální či úplná amputace penisu. Radioterapie je vhodná u povrchových tumorů do velikosti 4 cm. Její efektivita se téměř rovná chirurgickému výkonu. Lymfadenektomie se provádí u všech palpovatelných tříselných uzlin a u všech karcinomů s výjimkou povrchových. V případě šíření nádoru do lymfatických uzlin nebo při vzdálených metastázách bývá doplněna systémová chemoterapie na bázi platin (58). K ochraně před karcinomem penisu jsou vhodné metody primární prevence, jak jsou popsány níže.

### Condylomata acuminata

Kondylomata, genitální bradavice, jsou nezhoubným onemocněním postihujícím zevní genitál. U žen jsou to především vulva, poševní vchod, pochva a případně exocervix. U mužů postihují pokožku a sliznice penisu. Mohou vrústat do uretry. Až 90 % genitálních bradavic je způsobeno HPV typy 6 a 11 (63). Jde o vysoce infekční chorobu. Až 65 % partnerů infikovaných jedinců se nakaží v období od tří týdnů do osmi měsíců (64). Česká studie vedená Faitem prokázala prevalenci kondylomat 0,89 % v populaci žen ve věku 15–50 let, což odpovídá horní hranici celosvětového průměru. Ve více než 40 % šlo o rekurentní výsev. Z postižených žen bylo pouze 5 % očkováno HPV vakcínou (65). Jak potvrzuje řada studií, prevalence kondylomat v posledních dekádách celosvětově roste (66–68). Nejčastějšími obtížemi při kondylomatóze jsou svědění a mechanické podráždění. Toto onemocnění nehrozí maligním zvratem, ale při neléčené infekci může u pokročilých forem docházet k destrukci tkání, deformacím orgánů a poškození jejich biologické funkce.

Léčba kondylomat je zaměřena především na odstranění bradavic. Neexistují důkazy potvrzující dlouhodobý efekt lokální terapie v eradikaci viru. Metody terapie lze rozdělit na mechanické/destruktivní, chemické a systémové. Mezi mechanické patří kryodestrukce, elektrokoagulace, laserová evaporace nejčastěji CO<sub>2</sub>

laserem, studená excize či aplikace kyseliny trichloroacetové. Právě aplikace této kyseliny a prostá excize vykazují v rámci destruktivního přístupu nejmenší míru rekurence (18 %, resp. 19 %). Mezi lokální topické přípravky řadíme především podofylin a imiquimod. Oba fungují v klinické praxi poměrně spolehlivě (rekurence 38 %, resp. 13 %). Další možnou variantou je aplikace extraktu ze zeleného čajovníku. Zástupcem systémově podávaných léků je interferon (69). Vzhledem k pouze symptomatické povaze lokální terapie je třeba klást velký důraz na metody prevence, jak jsou popsány dále v textu. Především vakcinace poskytuje efektivní ochranu, jak publikoval Petráš (70).

### Karcinomy hlavy a krku

Nádory hlavy a krku jsou sedmými nejčastějšími zhoubnými onemocněními ve světě (43). Důležitou anatomickou lokalitou spojenou s rozvojem HPV asociovaných malignit je orofaryng. Dlaždicobuněčný karcinom orofaryngu (oropharyngeal squamous cell carcinoma, OPSCC), který zahrnuje kořen jazyka, patrové mandle, měkké patro a stěny faryngu, tvoří asi 25–30 % malignit hlavy a krku. Udává se, že 70–90 % OPSCC je HPV pozitivních. Až v 90 % jde o HPV 16 (71). V České republice dosahuje incidence zhoubných tumorů orofaryngu téměř 6/100 000 obyvatel (44).

Vznik OPSCC byl v minulosti spojován hlavně s kouřením cigaret a konzumací alkoholu. V posledních dekádách je však zřejmé, že u části těchto karcinomů hraje důležitou roli infekce HR HPV. V první polovině 80. let potvrdil Syrjänen spojitost mezi HPV a vznikem karcinomu orofaryngu (72). Role HPV v karcinogenezi byla podpořena i prací prokazující, že pacientky s HPV pozitivním karcinomem čípku děložního mají více jak čtyřikrát vyšší šanci na rozvoj karcinomu patrových mandlí (73). Incidence karcinomu orofaryngu stoupá, a to právě díky narůstajícímu počtu HPV asociovaných one-

mocnění, jejichž incidence například v USA roste ročně asi o 2,1 %. Incidence HPV negativních karcinomů naopak klesá o 0,4 % ročně, což je dáváno do spojitosti se snižující se prevalencí kouření (74). HPV pozitivní karcinomy se odlišují nejen svojí etiologií, ale také biologickým chováním, reakcí na léčbu, prognózou a charakteristikou pacientů. Mezi postiženými převažují muži, typicky běloši středního věku, socioekonomicky zabezpečení, nekuřáci, bez výrazného abúzu alkoholu. Charakteristický je vyšší celoživotní počet sexuálních partnerů a provozování orálního sexu (75–77). Klinické obtíže bývají v počátku onemocnění spíše nespecifické. Jde o bolest, škrábání či pocit cizího tělesa v krku, případně drobné krvácení hlavně ve slinách. Pozornost může vzbudit jednostranně lokalizovaný a konstantní výskyt obtíží. S progresí onemocnění se často objevuje zduření krčních mízních uzlin. Pokud dojde k exulceraci tumoru, bývá popisován zápach z úst – foetor ex ore.

V klinické praxi bylo prokázáno, že pacienti s HPV pozitivním karcinomem orofaryngu mají lepší prognózu, než pacienti HPV negativní. A to i při zvážení věku, pohlaví a rizikových faktorů jako kouření a požívání alkoholu (78–80). HPV pozitivní karcinomy orofaryngu také lépe reagují na chemoterapii a radioterapii (81). Imunohistochemický průkaz HPV proteinu p16 ve tkáni tumoru je proto nyní součástí doporučených postupů pro diagnostiku a terapii OPSCC (82).

HPV status pacienta zatím není vzhledem k nedokončeným studiím zavzat přímo do terapeutických algoritmů, ale s ohledem na něj byla vytvořena nová TNM klasifikace p16 pozitivních tumorů orofaryngu. V terapii časných stádií karcinomu orofaryngu lze obvykle volit mezi chirurgickým výkonem a radioterapií. Volba je dána lokalizací, rozsahem a histopatologickými vlastnostmi nádoru. Součástí chirurgického řešení by měla být i disekce krčních uzlin. Pokud nelze zajistit dostatečnou radikalitu výkonu, je vhodné se přiklonit k primární radioterapii. Ta je mnohdy vhodná i z důvodu vyššího rizika subklinické-

ho postižení krčních uzlin. U lokálně pokročilých onemocnění je možnou variantou chemoradioterapie, případně radioterapie s alterovaným frakcionálním režimem. Alternativou je radikální chirurgický výkon s disekcí krčních uzlin a adjuvantní radioterapií. Primární chirurgická terapie je naopak indikována u tumorů vykazujících invazi do kosti (83).

### Recidivující respirační papilomatóza

Toto nezhoubné onemocnění se vyznačuje výskytem dlaždicobuněčných papilomů na sliznici dýchacích cest, především hrtanu. Byla prokázána souvislost mezi recidivující respirační papilomatózou (RRP) a LG HPV infekcí HPV 6/11. Onemocnění vyvolaná infekcí HPV 11 se zdají být agresivnější povahy (84). RRP rozdělujeme dle věku v době stanovení diagnózy na dvě klinické formy. Juvenilní RRP popisujeme u jedinců mladších 12 let, dospělá forma postihuje osoby starší. V případě juvenilní formy jsou postiženy stejně často dívky i chlapci a časnější nástup onemocnění přináší vyšší riziko progresivního růstu papilomů (85). Dospělá varianta RRP vykazuje mírně vyšší prevalenci u mužů (86). Klinickému dělení odpovídají dva tradičně udávané vrcholy incidence RRP vzhledem k věku, a to zhruba v pěti a 30 letech. Existují však i práce dokládající trimodální věkovou distribuci onemocnění s dalším vrcholem v pozdním věku. V USA je udávána incidence 4,3/100 000 dětí a 1,8/100 000 dospělých. Jde o nejčastější dětské benigní nádorové onemocnění hrtanu (87, 88).

Rizikovým faktorem rozvoje RRP u dětí je porod matkou s aktivním výsevem genitálních bradavic (89). Maligní zvrát je popisován u méně než 1 % případů (90). Kromě HPV patří mezi další rizikové faktory kouření, imunodeficity a diskutována je role gastroezofageálního refluxu (89, 91).

Typickými obtížemi při RRP jsou chrapot a stridor. U dětí se může objevit perzistující kašel a v pokročilých případech i pneumonie a dechová tíseň. U dospělých pozorujeme obtíže s polykáním a pocit cizího těle-

sa v krku. V terapii dosud neexistuje přístup, který by umožňoval kompletní eradikaci onemocnění. Primárním řešením je chirurgická terapie s důrazem na konzervativnost výkonu. S úspěchem je používán CO<sub>2</sub> laser. Výkony jsou vzhledem k charakteru onemocnění opakované (92). Jedinou dostupnou prevencí vzniku RRP se v současnosti zdá být vakcinace proti HPV (93).

### Prevence HPV asociovaných onemocnění

Vzhledem ke zdravotním, psychosociálním a ekonomickým dopadům HPV asociovaných onemocnění je kladen velký důraz na jejich prevenci. Správně nastavená opatření dokážou nejen předejít pokročilým formám onemocnění, ale z dlouhodobého hlediska i snižovat jejich prevalenci v populaci.

Jako primární prevenci označujeme opatření, která brání vzniku onemocnění. V případě HPV tedy přenosu virionu na postiženého jedince a rozvoji klinického onemocnění. Vzhledem k principu šíření HPV se nabízí vhodnost bariérové ochrany, jejíž nepoužívanější variantou je mužský kondom. Jeho efektivita v zábraně přenosu HPV je však i přes řadu provedených studií stále diskutabilní (94). Zdá se, že klíčem k efektivitě kondomu a snížení rizika přenosu HPV je jeho správné a důsledné používání (95).

Přílípem primární prevence infekce HPV se v posledních dvou dekadách staly preventivní vakcíny. Z výsledků rozsáhlých klinických studií je zřejmé, že nejvyšší účinnost má vakcinace osob, které se s HPV ještě neseťkaly, to znamená před zahájením pohlavního života. Z prevalenčních studií je totiž známo, že k velmi rychlému promoření infekcí HPV v naivní populaci dochází ihned po zahájení pohlavního života ve věkové kohortě do 25 let. V České republice je v současnosti dostupné dobrovolné a ze zdravotního pojištění plně hrazené očkování dívek a chlapců ve věku 13 až 14 let, které provádí praktický lékař pro děti a dorost. Proočkovanosť

této populace však klesá. Zatímco v roce 2012 dosahovala u dívek 75 %, v roce 2017 to bylo pouze 65,8 % (96). Vakcinace je vhodná i pro ženy a muže po zahájení pohlavního života. Postinfekční sérokonverze je nízká a hrozí tak opakovaná infekce i stejným typem HPV.

### Cervarix

První vakcínou schválenou k použití v klinické praxi byl v roce 2006 Cervarix. Jde o bivalentní vakcínu poskytující imunitu před HPV typy 16 a 18. Obsahuje strukturální proteiny L1 ve formě neinfekčních částic podobných viru (virus-like particles, VLPs). K jejich výrobě je použita technika rekombinace DNA s pomocí bakulovirového expresního systému, který využívá Hi-5 Rix4446 buňky získané z mýry *Trichoplusia ni*. Jako adjuvans je použit systém AS04 obsahující 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A (MPL), adsorbovaný na hydratovaný hydroxid hlinitý ( $\text{Al}(\text{OH})_3$ ). Celkové množství hlinitých iontů je 0,5 miligramu.

Vakcína je schválena pro užití od devíti let věku bez rozdílu pohlaví k prevenci premaligních anogenitálních lézí, cervikálního a análního karcinomu, které se vyskytují ve spojitosti s výše zmíněnými typy HPV. Ve věku 9–14 let včetně se podávají dvě dávky vakcíny, každá po 0,5 ml, v rozestupu 5–13 měsíců. Od 15 let věku jsou standardně podávány tři dávky Cervarixu po 0,5 ml ve schématu 0, 1 a 6 měsíců (97).

### Gardasil

Gardasil, dříve Silgard, je kvadrivalentní vakcínou určenou k prevenci před onemocněními způsobenými HPV typy 6, 11, 16 a 18. Každá dávka v objemu 0,5 ml obsahuje čtyři druhy proteinu L1 ve formě VLPs, které jsou vyrobeny pomocí DNA rekombinantních technologií s využitím kvasinek *Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (kmen 1895). Oproti Cervarixu zde jako adjuvans slouží amorfní síran-hydroxyfosforečnan hlinitý (0,225 miligramu Al).

Vakcína Gardasil je určena k použití od devíti let věku. Je indikována k prevenci premaligních genitálních

a análních lézí, cervikálního a análního karcinomu, a také genitálních bradavic, vznikajících ve spojitosti s výše uvedenými typy HPV.

V rozmezí 9–13 let včetně je vhodná vakcinace ve dvoudávkovém schématu. Druhá dávka by měla být aplikována po šesti měsících od první dávky. Od 14 let věku je vhodné uplatnění třídávkového schématu aplikace v 0, 2, a 6 měsících. Všechny tři dávky by měly být podány v období do jednoho roku (98).

### Gardasil 9

Nejnovější vakcínou je Gardasil 9, poprvé schválený k použití v USA v roce 2014. Jde o nonavalentní preparát poskytující ochranu proti HPV typům 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58. Každá dávka v objemu 0,5 ml obsahuje devět druhů proteinu L1 ve formě VLPs, které jsou připraveny pomocí stejných technologií jako ve vakcíně Gardasil. Jako adjuvans slouží amorfní síran-hydroxyfosforečnan hlinitý (0,5 miligramu Al).

Gardasil 9 je indikován k aktivní imunizaci osob od devíti let věku proti genitálním bradavicím, premaligním lézím a zhoubným onemocněním hrdla děložního, vulvy, pochvy a anu vznikajícím ve spojitosti s typy HPV obsaženými ve vakcíně.

Jedince ve věku 9–14 let včetně je možno očkovat ve dvou dávkách s rozestupem 6–12 měsíců. Druhým možným schématem je aplikace tří dávek ideálně v rozestupu 0, 2 a 6 měsíců. Všechny tři dávky by měly být aplikovány v rozmezí jednoho roku.

Pro všechny vakcíny je preferovaným místem aplikace oblast deltového svaly horní paže nebo horní anterolaterální oblast stehna. Vakcíny nesmí být podány intravaskulárně, subkutánně ani intradermálně. Kontraindikací podání všech vakcín je známá hypersenzitivita k vakcíně či jejím složkám (99).

### Efektivita vakcín

Dlouhodobá efektivita HPV vakcín může být hodnocena sledováním prevalence HPV či dysplastických změn hrdla děložního. Efekt v pre-

venci karcinomu děložního hrdla je vzhledem k jeho mnohaletému rozvoji a doposud omezenému trvání vakcinace velmi obtížně prokazatelný. Imunogenita vakcíny je její schopnost aktivovat imunitní systém a především stimulovat tvorbu HPV specifických protilátek.

Pro bivalentní vakcínu byla opakovaně prokázána výborná efektivita jak ve snížení prevalence HPV, tak v ochraně před rozvojem dysplastických změn (100). Při porovnání s kvadrivalentní vakcínou je zřejmě vyšší imunogenita bivalentní vakcíny. Maximální hladiny protilátek dosahují až 50násobku hladin odpovídajících přirozené infekci (101). Vysoké titry protilátek přetrvávají u očkovanych více než deset let (102).

Kvadrivalentní vakcína dosahuje rovněž dostatečné efektivity a imunogenity i v dlouhodobém horizontu. Sérokonverze probíhá u 99–100 % očkovanych, stejně jako u bivalentní vakcíny (102). Vakcína prokázala ochranu před perzistencí infekce, dysplastickými změnami a genitálními bradavicemi způsobenými HPV typy 6, 11, 16 a 18 (103). Imunitní odpověď organismu na kvadrivalentní vakcínu se ukázala být vyšší u dívek do věku 15 let než u dívek starších (104). Toto zjištění je dalším argumentem pro vakcinaci mladých jedinců ještě před zahájením pohlavního života.

Nonavalentní vakcína Gardasil 9 poskytuje ochranu před největším množstvím typů HPV. Vzhledem k poměrně nedávnému zavedení do klinické praxe je množství dat k ověření její efektivity a bezpečnosti omezené. Hlavní studií, která podpořila schválení nonavalentní vakcíny pro klinické použití, byla mezinárodní, multicentrická, dvojitě zaslepená, randomizovaná studie na více než 14 000 ženách. Prokázala minimálně 96% efektivitu vakcíny v ochraně před perzistující infekcí a high grade cervikálními, vulvárními a vaginálními lézemi způsobenými vybranými HPV typy (102, 105). V porovnání s oběma staršími vakcínami pak poskytuje až o 80 % vyšší ochranu před low grade lézemi a o 50 % před high grade lézemi (106). Zjištěná protilátková odpověď byla srovná-



telná s odpovědí na kvadrivalentní vakcínu, a to i v období šesti let od aplikace (107).

### Dávkování

Převážná většina provedených klinických studií dostupných pro bivalentní a kvadrivalentní vakcínu prokázala nejvyšší efektivitu očkování dospělých při užití tří dávek. Vzhledem k nízké účasti a compliance občanů v programu vakcinace a ekonomickým nákladům spojeným s očkováním je diskutována otázka zkrácení očkovacího schématu dospělých na dvě, případně jednu dávku. V případě Cervarixu a Gardasilu bývá popisována při podání dvou a tří dávek vakcíny rovnocenná imunogenita v měsících po aplikaci. Po 15–20 měsících však dochází k poklesu jednotlivých typů HPV protilátek, a non-inferioritu dvoudávkového schématu tak zatím nelze s jistotou potvrdit (108). V současnosti je v České republice dvoudávkové schéma schváleno pouze v očkovacích programech dětí.

Nezanedbatelnou roli v efektivitě vakcín hraje také zkřížená protektivita proti typům HPV, jež nejsou součástí vakcíny. V randomizované, dvojitě zaslepené studii prokázal Cervarix zkříženou efektivitu vůči HPV 31, 33, 45 a 52 s efektivitou nad 70 % u HPV 31/45 (109). Gardasil vykazuje zkřížený efekt také především u HPV 31 a 45. Snižuje míru infekce těmito typy o 40 % a riziko jimi vyvolaných dysplastických změn o více než 43 % (110). Pro Gardasil 9 nebyla vzhledem k rozsahu cílených typů HPV zatím zkřížená protektivita hodnocena.

Z klinického i ekonomického hlediska je důležité znát dobu, po které vakcíny poskytují imunitu. Pro vakcíny Cervarix a Gardasil prokazují dostupná data efektivitu bez významného poklesu protilátek i po 12 letech od aplikace (111). Rozsáhlá studie FUTURE II hodnotí efektivitu a bezpečnost Gardasilu v průběhu 14letého sledování rovněž potvrdila trvajícím míru poskytované protektivity. Séropozitivita po 12 letech dosahovala >90 % pro všechny čtyři typy HPV. Tyto výsledky svědčí pro trvajícím

imunitu a vylučují nutnost posilovací dávky v období 10–15 let od aplikace (112).

### Bezpečnost vakcín

Bezpečnost HPV vakcín byla opakovaně potvrzena jak premarketingovými klinickými testy, tak v rámci postmarketingové monitorace. Především pro Cervarix a Gardasil je v dlouhodobém horizontu k dispozici velké množství dat, která dokládají nezávadnost vakcín a jejich bezpečné užití (113). Gardasil 9 je v klinické praxi vakcínou nejnovější a tomu odpovídá i menší množství dat týkajících se jeho bezpečnosti. Dosud zjištěné údaje však dokládají, že i Gardasil 9 je velmi bezpečnou a efektivní vakcínou (114).

Možnými nežádoucími účinky vakcín, jejich vyšetřováním a vydáváním doporučení pro WHO se zabývá Globální poradní výbor pro bezpečnost vakcín (Global Advisory Committee on Vaccine Safety, GACVS). Od schválení první vakcíny do klinické praxe bylo podáno více než 270 milionů dávek všech typů HPV vakcín a ukázalo se, že jejich aplikace s sebou přináší minimum nežádoucích účinků. Mezi ty běžné s četností nad 1 % patří bolestivost a zarudnutí kůže v místě aplikace, subfebrilie, únava a bolest hlavy.

Naopak mezi nejzávažnější patří rozvoj anafylaxe, jejíž výskyt se udává na 1,7/1 milion podaných dávek. Mezi další vážné hlášené komplikace patří synkopa, tedy náhlá krátkodobá ztráta vědomí. Všechny hlášené případy byly prozkoumány a incidenty byly uzavřeny jako ataky úzkosti či zvýšeného stresu ve spojitosti s očkováním (115).

Opakovaně a podrobně byl zkoumán možný příčinný vztah mezi HPV vakcinací a rozvojem syndromu Guillaina-Barrého (GBS). Jedná se o polyradikuloneuritidu, akutní zánětlivé poškození periferních nervů včetně míšních kořenů, které se projevuje svalovou obrnou, areflexií a parestéziemi. Souvislost mezi HPV vakcinací a autoimunitními onemocněními však nebyla nikdy prokázána (116, 117).

Mezi další hlášené nežádoucí účinky patří například syndrom posturální ortostatické tachykardie, primární nebo předčasné ovariální selhání a zvýšené riziko žilní tromboembolie. I u těchto komplikací bylo prokázáno, že nemají kauzální spojitost s podáním HPV vakcíny (118).

Bezpečnost HPV vakcín musí být zajištěna také u těhotných žen, protože k očkování může dojít v období dosud neodhalené časně gravidity. Doposud žádná data, včetně rozsáhlé dánské studie u více než půl milionu těhotných žen, nenasvědčují zvýšenému riziku komplikací pro matku a plod (119, 120). Přesto je prostřednictvím Státního úřadu pro kontrolu léčiv v Souhrnu údajů o přípravku (Summary of Product Characteristics, SPC) doporučeno se u známých těhotenství aplikaci vyhnout a odložit ji do období po porodu. Bezpečnost vakcín během kojení byla také ověřena (121). Pro vakcíny Gardasil a Gardasil 9 není kojení kontraindikací. U Cervarixu je třeba zvážit benefity očkování a rizika pro kojence.

Cílem sekundární prevence je odhalit premaligní změny či časná stádia zhoubného onemocnění tkáně. V případě karcinomu hrdla děložního zastává tuto roli onkologická cytologie. Jde o neinvazivní stěr z hrdla děložního, odebíraný v rámci roční preventivní prohlídky, a následně odečítání patologických změn buněk pod mikroskopem. Cytologie hrdla děložního jako screeningová metoda byla v České republice zavedena v roce 2007. Screeningový program je legislativně zakotven ve Věstníku Ministerstva zdravotnictví ČR a ve vyhlášce o obsahu a časovém rozmezí preventivních prohlídek (122, 123). Vyšetření je plně hrazeno zdravotním pojištěním bez věkového omezení. Od zavedení cytologie do praxe se podařilo snížit incidenci karcinomu hrdla děložního o více než 20 % a mortalitu o 25 % (44). Přesto je však onkologická cytologie terčem kritiky. Specifita vyšetření je udávána až 96 %, senzitivita však dosahuje pouze 53 % a hodnocení stěrů je do určité míry subjektivní (124). Pokročilou variantou cytologie je odběr stěru do tekutého média a jeho prvotní vyhod-

nocení pomocí počítačového algoritmu, tzv. liquid based cytology (LBC). Provedená metaanalýza však prokázala, že senzitivita i specifita vyšetření zůstává stejná (125). Výhodou je možnost dodatečné diagnostiky HPV z provedeného stěru. Pro efektivitu screeningu je důležitá účast co možná největšího počtu žen. Bohužel i přes adresné zvaní žen zavedené v roce 2014 dosahuje pokrytí screenin- gem v ročním intervalu pouze 56 %, ve dvouletém pak 75 % žen (126).

Relativní novinkou v metodách prevence karcinomu děložního hrdla je využití HPV testace, jak je to zavedeno například v Belgii či Nizozemsku. První fáze velké české srovnávací studie LIBUSE prokázala u HPV testace téměř čtyřikrát vyšší záchyt high grade lézí než klasickou cytologií (127). HPV testace má nižší specifitu a pozitivní prediktivní hodnotu než cytologie, naopak kromě vyšší senzitivity nabízí tato metoda také lepší negativní prediktivní hodnotu až 93 % pro léze čípku v rozsahu CIN 2 a pokročilejší (128). Při současném provedení LBC, tzv. double testu, pak dosahuje negativní prediktivní hodnota až 99,9 % a mohla by tak umožnit prodloužení screeningového intervalu na tři až pět let. Vše v závislosti na věku pacientky a historii provedených stěrů (129). Využití HPV testace ve screeningu oficiálně doporučuje od roku 2015 i WHO (130). V České republice je v roce 2021 rozšířen screeningový program o HPV testaci jako doplňkové metody k cytologii u žen ve věku 35 a 45 let.

### Terapeutické vakcíny

V posledních letech byla vynaložena enormní snaha o vytvoření terapeutické HPV vakcíny, která by umožnila řešení již získané HPV infekce a zjednodušila terapii především HPV asociovaných maligních onemocnění. Studie zkoumající možný terapeutický efekt v současnosti dostupných profylaktických vakcín bohužel nepotvrzují jejich efektivitu u aktivních onemocnění. Z dostupných, značně konfliktních dat lze vyvodit, že alespoň určitý efekt by mohly vakcíny

vykazovat u dysplastických lézí hrdla děložního (131, 132).

Terapeutické vakcíny na rozdíl od profylaktických míří na aktivaci buněčné složky imunity, konkrétně CD4+ a CD8+ T-lymfocytů. Přináší dva zásadní požadavky. Prvním je dosažení dostatečně vysoké aktiva- ce specifických T-lymfocytů. Druhým pak jejich distribuce do místa účinku, tkáňě tumoru. Z proteinů HPV virionu se zdají být ideálním cílem k imunoterapii onkoproteiny E6 a E7. Jsou prokazovány v buňkách pre- maligních a invazivních tumorů, ale naopak chybí ve zdravých buňkách. Využití HPV proteinů E1 a E2 se nabízí u vakcín cílících na časná stádia onemocnění ještě před integrací virové DNA do genomu buňky (133). Mimo tyto proteiny přináší slibné výsledky i experimenty využívající DNA kódující antigeny, které jsou známé imunitnímu systému recipi- enta. Vznikají přímo v tkáni a jsou schopny aktivovat jak Th a cyto- toxické lymfocyty, tak i produkci protilátek. Bohužel dobré výsledky ze zvířecích modelů se zatím neda- ří opakovat u lidí (134). Jiná DNA vakcína VGX-3100 je vytvořena na principu genů pro onkoproteiny E6 a E7. Ve fázi 1 byla prokázána tvorba CD8+ T-lymfocytů u 78 % pacientů a tvorba protilátek u 100 % pacientů. Ve fázi 2 byl shledán statisticky vý- znamný vliv na míru regrese CIN2/3 u očkovaných pacientek. V souladu s tímto nálezem byla popsána i sou- běžná aktivace T-lymfocytů. Fáze 3 klinického testování byla zahájena v roce 2017 a měla by být ukončena v roce 2021 (135). Druhou terapeu- tickou vakcínou se slibnými prekli- nickými výsledky je MVA E2 (Modified Vaccinia Ankara), která využívá hovězí HPV E2 protein. Při jejím užití v ter- apii anogenitálních dysplázií pro- kázalo vyléčení 90 % žen a 100 % mužů. Imunologické vyšetření po- tvrdilo tvorbu specifických anti-E2 protilátek a aktivaci cytotoxických T-lymfocytů u všech pacientů (136). I přes dobré výsledky vyvíjených vak- cín jsou třeba další data potvrzující jejich efektivitu a bezpečnost, než budou moci být schváleny pro užití v klinické praxi.

### Závěr

HPV infekce je nejčastějším virovým pohlavně přenosným onemocněním a může způsobovat řadu klinicky roz- dílných onemocnění, jejichž asociace s HPV je v současnosti již dostateč- ně potvrzena. Cílem dalšího výzku- mu by mělo být odhalit podrobnosti a rozdíly v patogenezi jednotlivých onemocnění a přispět tak k vývoji no- vých preventivních a terapeutických postupů. Karcinom hrdla děložního a karcinom orofaryngu jsou dvě nej- častější HPV asociované malignity. Zatímco incidence cervikálního karci- nomu klesá, v případě HPV asociova- ného orofaryngeálního karcinomu se dnes mluví o epidemii a naším cílem by mělo být ji zastavit. Efektivita HPV vakcinace u cervikálního karcinomu je již úspěšně prokázána. V případě HPV asociovaného orofaryngeálního karcinomu lze u očkování očekávat alespoň v určité míře podobný efekt. I proto byla vakcína Gardasil 9 v roce 2020 schválena americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) k pre- venci OPSCC. Jasný důkaz o její efek- tivitě vůči OPSCC v podobě klinických studií však zatím chybí. K zajištění dostatečného efektu očkování je tře- ba motivovat cílové skupiny občanů a zvyšovat jejich compliance, vzdělá- vat laickou i zdravotnickou veřejnost a zajistit stabilní oporu vakcinačního programu v legislativě. Jen tak bude plně využít potenciál HPV vakcinace jako primární prevence.

*Tato práce vznikla za finanční podpory Ministerstva obrany České republiky – specifického výzkumu č. SV/ FVZ202006 Fakulty vojenského zdra- votnictví Univerzity obrany.*

### Literatura:

1. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006;118:3030–3044.
2. Tommasino M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol*. 2014;26:13–21.
3. Moscicki A-B, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/42–51.

4. Bruni L, Diaz M, Castellsagué M, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *J Infect Dis.* 2010;202:1789–1799.
5. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:453–459.
6. Tachezy R, Smahelova J, Kaspirkova J, Salakova M. Human papillomavirus type-specific prevalence in the cervical cancer screening population of Czech women. *PLoS One.* 2013;8:e79156.
7. Smith JS, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health.* 2008;43:S5–25, S25.e1–41.
8. Anic GM, Giuliano AR. Genital HPV infection and related lesions in men. *Prev Med.* 2011;53:S36–S41.
9. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *J Infect Dis.* 2006;194:1044–1057.
10. Giuliano AR, Lazzcano-Ponce E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee J-H, et al. The human papillomavirus infection in men study: human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:2036–2043.
11. Bzhalava D, Guan P, Franceschi S, Dillner J, Clifford G. A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types. *Virology.* 2013;445:224–231.
12. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Muñoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S3/26–34.
13. Jabłońska S. [Human papillomavirus and oncogenesis (author's transl)]. *Z Hautkr.* 1982;57:551–566.
14. Meisels A, Fortin R. Condylomatous lesions of the cervix and vagina. I. Cytologic patterns. *Acta Cytol.* 1976;20:505–509.
15. Puroola E, Savia E. Cytology of gynecologic condyloma acuminatum. *Acta Cytol.* 1977;21:26–31.
16. zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res.* 1976;36:794.
17. Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1983;80:3812–3815.
18. National institute of allergy and infectious diseases. Papillomavirus Episteme Search Database. Available from: <https://pave.niaid.nih.gov/>.
19. Tyring SK. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:S18–26.
20. Harari A, Chen Z, Burk RD. Human Papillomavirus Genomics: Past, Present and Future. *Human Papillomavirus.* 2014;45:1–18.
21. Danos O, Katinka M, Yaniv M. Human papillomavirus 1a complete DNA sequence: a novel type of genome organization among papovaviridae. *EMBO J.* 1982;1:231–236.
22. Sapp M, Bienkowska-Haba M. Viral entry mechanisms: human papillomavirus and a long journey from extracellular matrix to the nucleus. *FEBS J.* 2009;276:7206–7216.
23. Sapp M, Day PM. Structure, attachment and entry of polyoma- and papillomaviruses. *Virology.* 2009;384:400–409.
24. Smith AE, Helenius A. How viruses enter animal cells. *Science.* 2004;304:237–242.
25. Bousarghin L, Touzé A, Sizaret P-Y, Coursaget P. Human papillomavirus types 16, 31, and 58 use different endocytosis pathways to enter cells. *J Virol.* 2003;77:3846–3850.
26. Darshan MS, Lucchi J, Harding E, Moroiaru J. The L2 minor capsid protein of human papillomavirus type 16 interacts with a network of nuclear import receptors. *J Virol.* 2004;78:12179–12188.
27. Pyeon D, Pearce SM, Lank SM, Ahlquist P, Lambert PF. Establishment of human papillomavirus infection requires cell cycle progression. *PLoS Pathog.* 2009;5:e1000318.
28. Phelps WC, Howley PM. Transcriptional trans-activation by the human papillomavirus type 16 E2 gene product. *J Virol.* 1987;61:1630–1638.
29. Münger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M, et al. Mechanisms of Human Papillomavirus-Induced Oncogenesis. *J Virol.* 2004;78:11451–11460.
30. Stubenrauch F, Laimins LA. Human papillomavirus life cycle: active and latent phases. *Semin Cancer Biol.* 1999;9:379–386.
31. Jeon S, Allen-Hoffmann BL, Lambert PF. Integration of human papillomavirus type 16 into the human genome correlates with a selective growth advantage of cells. *J Virol.* 1995;69:2989–2997.
32. Baker CC, Phelps WC, Lindgren V, Braun MJ, Gonda MA, Howley PM. Structural and transcriptional analysis of human papillomavirus type 16 sequences in cervical carcinoma cell lines. *J Virol.* 1987;61:962–971.
33. Dyson N, Howley PM, Münger K, Harlow E. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science.* 1989;243:934–937.
34. Scheffner M, Huibregtse JM, Vierstra RD, Howley PM. The HPV-16 E6 and E6-AP complex functions as a ubiquitin-protein ligase in the ubiquitination of p53. *Cell.* 1993;75:495–505.
35. Klingelutz AJ, Foster SA, McDougall JK. Telomerase activation by the E6 gene product of human papillomavirus type 16. *Nature.* 1996;380:79–82.
36. Oh ST, Longworth MS, Laimins LA. Roles of the E6 and E7 Proteins in the Life Cycle of Low-Risk Human Papillomavirus Type 11. *J Virol.* 2004;78:2620–2626.
37. Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Takatsuka N, et al. Predicting the progression of cervical precursor lesions by human papillomavirus genotyping: a prospective cohort study. *Int J Cancer.* 2011;128:2898–2910.
38. Skinner SR, Wheeler CM, Romanowski B, Castellsagué X, Lazzcano-Ponce E, Rowena Del Rosario-Raymundo M, et al. Progression of HPV infection to detectable cervical lesions or clearance in adult women: Analysis of the control arm of the VIVIANE study. *Int J Cancer.* 2016;138:2428–2438.
39. Moscicki A-B, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet.* 2004;364:1678–1683.
40. Moscicki A-B, Ma Y, Wibbelsman C, Darragh TM, Powers A, Farhat S, et al. Rate of and Risks for Regression of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 in Adolescents and Young Women. *Obstetrics & Gynecology.* 2010;116:1373–1380.
41. Bekos C, Schwameis R, Heinze G, Gärtner M, Grimm C, Joura E, et al. Influence of age on histologic outcome of cervical intraepithelial neoplasia during observational management: results from large cohort, systematic review, meta-analysis. *Scientific Reports.* 2018;8:6383.
42. McCredie MRE, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008;9:425–434.
43. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2021;71:209–249.
44. Krejčí D, et al. Novotvary 2017 ČR. Available from: <https://www.uzis.cz/res/f/008318/novotvary2017.pdf>.
45. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189:12–19.
46. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:796–802.

47. Tachezy R, Smahelova J, Salakova M, Arbyn M, Rob L, Skapa P, et al. Human papillomavirus genotype distribution in Czech women and men with diseases etiologically linked to HPV. *PLoS One*. 2011;6:e21913.
48. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2020;24:102–131.
49. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, et al. Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28:641–655.
50. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*. 2004;101:270–280.
51. Vitek P, Novotný J. Karcinom anu. *Onkologie*. 2015:268–271.
52. Ibragimova MK, Tsyganov MM, Litviakov NV. Human papillomavirus and colorectal cancer. *Med Oncol*. 2018;35:140.
53. Insinga RP, Liaw K-L, Johnson LG, Madeleine MM. A Systematic Review of the Prevalence and Attribution of Human Papillomavirus Types Among Cervical, Vaginal and Vulvar Pre-cancers and Cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:1611–1622.
54. Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, Shera KA, Carter JJ, McKnight B, et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol*. 2002;84:263–270.
55. Monk BJ, Burger RA, Lin F, Parham G, Vasilev SA, Wilczynski SP. Prognostic significance of human papillomavirus DNA in vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol*. 1995;85:709–715.
56. van der Zee A, et al. Vulvar cancer guidelines. Available from: <https://www.esgo.org/media/2016/10/ESGO-Vulvar-cancer-Brochure.pdf>. 2016.
57. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med*. 1971;284:878–881.
58. Penile cancer. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, 2020. Available from: <https://uroweb.org/guideline/penile-cancer/#4>. Accessed October 28, 2020.
59. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2014;63:1–30.
60. Rubin MA, Kleter B, Zhou M, Ayala G, Cubilla AL, Quint WG, et al. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. *Am J Pathol*. 2001;159:1211–1218.
61. Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, Smith JS. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes Control*. 2009;20:449–457.
62. Poněšický J, Kolombo I. Karcinom penisu. Standardní postup diagnostiky a léčby. Nové směry. *Urolog pro praxi*. 2009:29–33.
63. Lorincz AT, Reid R, Jensen AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol*. 1992;79:328–337.
64. Lacey CJN, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/35–41.
65. Fait T, Dvořák V, Skřivánek A. Epidemiologie genitálních bradavic mezi ženami v České republice. *Česká Gynekologie*. 2012:360–363.
66. Marra F, Ogilvie G, Colley L, Kliewer E, Marra CA. Epidemiology and costs associated with genital warts in Canada. *Sex Transm Infect*. 2009;85:111–115.
67. Koshiol JE, Laurent SA, Pimenta JM. Rate and predictors of new genital warts claims and genital warts-related health-care utilization among privately insured patients in the United States. *Sex Transm Dis*. 2004;31:748–752.
68. van den Broek IVF, Verheij RA, van Dijk CE, Koedijk FDH, van der Sande MAB, van Bergen JEAM. Trends in sexually transmitted infections in the Netherlands, combining surveillance data from general practices and sexually transmitted infection centers. *BMC Fam Pract*. 2010;11:39.
69. Yanofsky VR, Patel RV, Goldenberg G. Genital Warts. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012;5:25–36.
70. 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;33:6264–6267.
71. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011;29:4294–4301.
72. Syrjänen K, Syrjänen S, Lamberg M, Pyrhönen S, Nuutinen J. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *International Journal of Oral Surgery*. 1983;12:418–424.
73. Frisch M, Biggar RJ. Aetiological parallel between tonsillar and anogenital squamous-cell carcinomas. *Lancet*. 1999;354:1442–1443.
74. Ellington TD, Henley SJ, Senkomago V, O'Neil ME, Wilson RJ, Singh S, et al. Trends in Incidence of Cancers of the Oral Cavity and Pharynx - United States 2007-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:433–438.
75. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:407–420.
76. Dahlstrom KR, Li G, Tortolero-Luna G, Wei Q, Sturgis EM. Differences in history of sexual behavior between patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma and patients with squamous cell carcinoma at other head and neck sites. *Head Neck*. 2011;33:847–855.
77. Tachezy R, Klozar J, Rubenstein L, Smith E, Saláková M, Smahelová J, et al. Demographic and risk factors in patients with head and neck tumors. *J Med Virol*. 2009;81:878–887.
78. Chaturvedi AK. Epidemiology and Clinical Aspects of HPV in Head and Neck Cancers. *Head Neck Pathol*. 2012;6:16–24.
79. Klozar J, Kratochvil V, Salakova M, Smahelova J, Vesela E, Hamsikova E, et al. HPV status and regional metastasis in the prognosis of oral and oropharyngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008;265 Suppl 1:S75–82.
80. Koslabova E, Hamsikova E, Salakova M, Klozar J, Foltynova E, Salkova E, et al. Markers of HPV infection and survival in patients with head and neck tumors. *Int J Cancer*. 2013;133:1832–1839.
81. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol*. 2010;11:781–789.
82. Machiels J-P, Leemans CR, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHSN-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020;31:1462–1475.
83. Vošmik M. Protokol pro léčbu nádorů hlavy a krku. Available from: [www.fnhk.cz](http://www.fnhk.cz). 2020.
84. Tjon Pian Gi REA, San Giorgi MRM, Slagter-Menkema L, van Hemel BM, van der Laan BFAM, van den Heuvel ER, et al. Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis: comparison between aggressiveness of human papillomavirus-6 and human papillomavirus-11. *Head Neck*. 2015;37:1625–1632.
85. Buchinsky FJ, Donfack J, Derkay CS, Choi SS, Conley SF, Myer CM, et al. Age of child, more than HPV type, is associated with clinical course in recurrent respiratory papillomatosis. *PLoS One*. 2008;3:e2263.
86. Cohn AM, Kos JT, Taber LH, Adam E. Recurring laryngeal papillopa. *Am J Otolaryngol*. 1981;2:129–132.

87. Giorgi MRMS, Heuvel ER van den, Gi REATP, Brunings JW, Chirila M, Friedrich G, et al. Age of onset of recurrent respiratory papillomatosis: a distribution analysis. *Clinical Otolaryngology*. 2016;41:448–453.
88. Derkay CS. Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;121:1386–1391.
89. Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Review. *The Laryngoscope*. 2008;118:1236–1247.
90. Cook JR, Hill DA, Humphrey PA, Pfeifer JD, El-Mofty SK. Squamous cell carcinoma arising in recurrent respiratory papillomatosis with pulmonary involvement: emerging common pattern of clinical features and human papillomavirus serotype association. *Mod Pathol*. 2000;13:914–918.
91. McKenna M, Brodsky L. Extraesophageal acid reflux and recurrent respiratory papilloma in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005;69:597–605.
92. Formánek M. Respirační papilomatóza – nové rizikové faktory. Available from: [https://is.muni.cz/th/hxj7m/Disertacni\\_prace.pdf](https://is.muni.cz/th/hxj7m/Disertacni_prace.pdf). 2016.
93. Mauz PS, Schäfer FA, Iftner T, Gonser P. HPV vaccination as preventive approach for recurrent respiratory papillomatosis - a 22-year retrospective clinical analysis. *BMC Infect Dis*. 2018;18:343.
94. Christopher A. Hearing Addresses Condoms for HPV Prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:985–985.
95. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom Use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women. *New England Journal of Medicine*. 2006;354:2645–2654.
96. Národní screeningové centrum. Nově dostupná data: proočkovanosť české populace proti HPV. Available from: [nsc.uzis.cz](http://nsc.uzis.cz). 2018.
97. GlaxoSmithKline Biologicals s.a. Cervarix - summary of product characteristics. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cervarix-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cervarix-epar-product-information_en.pdf).
98. Merck Sharp & Dohme Corp. Gardasil - summary of product characteristics. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-epar-product-information_en.pdf).
99. Merck Sharp & Dohme Corp. Gardasil 9 - summary of product characteristics. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_en.pdf).
100. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:1757–1765.
101. Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, Garland SM, Lazcano-Ponce E, Salmerón J, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuncted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet*. 2014;384:2213–2227.
102. Harper DM, DeMars LR. HPV vaccines - A review of the first decade. *Gynecol Oncol*. 2017;146:196–204.
103. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen O-E, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer*. 2006;95:1459–1466.
104. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KED, Marchant CD, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics*. 2006;118:2135–2145.
105. Toh ZQ, Kosasih J, Russell FM, Garland SM, Mulholland EK, Licciardi PV. Recombinant human papillomavirus nonavalent vaccine in the prevention of cancers caused by human papillomavirus. *Infect Drug Resist*. 2019;12:1951–1967.
106. Capra G, Giovannelli L, Matranga D, Bellavia C, Guarneri MF, Fasciana T, et al. Potential impact of a nonavalent HPV vaccine on HPV related low-and high-grade cervical intraepithelial lesions: A referral hospital-based study in Sicily. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13:1839–1843.
107. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, Iversen O-E, de Andrade RP, Ault KA, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;390:2143–2159.
108. Donken R, Knol MJ, Bogaards JA, van der Klis FRM, Meijer CJLM, de Melker HE. Inconclusive evidence for non-inferior immunogenicity of two- compared with three-dose HPV immunization schedules in preadolescent girls: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2015;71:61–73.
109. Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuncted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:100–110.
110. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O-E, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16–26 years. *J Infect Dis*. 2009;199:926–935.
111. Artemchuk H, Eriksson T, Poljak M, Surcel H-M, Dillner J, Lehtinen M, et al. Long-term Antibody Response to Human Papillomavirus Vaccines: Up to 12 Years of Follow-up in the Finnish Maternity Cohort. *J Infect Dis*. 2019;219:582–589.
112. Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, Dillner J, Tryggvadóttir L, Munk C, et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries. *EClinicalMedicine*. 2020;23:100401.
113. Lu B, Kumar A, Castellsagué X, Giuliano AR. Efficacy and Safety of Prophylactic Vaccines against Cervical HPV Infection and Diseases among Women: A Systematic Review & Meta-Analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2011;11:13.
114. Shimabukuro TT, Su JR, Marquez PL, Mba-Jonas A, Arana JE, Cano MV. Safety of the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine. *Pediatrics*. 2019;144(6):e20191791. Epub ahead of print December 1, 2019.
115. WHO. Safety update of HPV vaccines. *Weekly Epidemiological Record*. 2017.
116. Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Koné-Paut I, Krivitzky A, Lebrun-Frenay C, Clet J, et al. Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: Six years of case-referent surveillance. *J Autoimmun*. 2017;79:84–90.
117. Andrews N, Stowe J, Miller E. No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England. *Vaccine*. 2017;35:1729–1732.
118. Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ*. 2013;347:f5906.
119. Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, Macones G, Gonzalez P, Befano B, et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ*. 2010;340:c712.
120. Garland SM, Ault KA, Gall SA, Paavonen J, Singhs HL, Cibrero KL, et al. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol*. 2009;114:1179–1188.
121. Human Papillomavirus Vaccines. In: . *Drugs and Lactation Database (LactMed)*. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501705/>.

122. Kritéria a podmínky programu pro screening karcinomu děložního hrdla v ČR, Věstník MZ ČR, částka 7, září 2007: 147–151.
123. Vyhláška MZ ČR č. 3/2010 Sb. o stanovení obsahu a časového rozmezí preventivních prohlídek.
124. Ondryášová H. Pilotní studie pro využití samoodběrové soupravy a molekulární diagnostiky HPV infekce pro skrínink karcinomu děložního čípku. Česká Gynekologie. 2015;436–443.
125. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2008;111:167–177.
126. Dušková J, Beková A, Dvořák V, Májek O, Dušek L. Results of the Czech National Cervical Cancer Screening Programme. *Klin Onkol.* 2014;27:2S79–2S86.
127. Slama J, Dvorak V, Trnkova M, Skrivanek A, Novackova O, Ovesna P. EP1228 LIBUSE trial – algorithm for cervical cancer screening in the czech republic with usage of HPV DNA testing with HPV 16/18 genotyping and p16/Ki-67 dual-stained cytology. *International Journal of Gynecologic Cancer.* Epub ahead of print November, 2019.
128. Cuzick J, Sasieni P, Davies P, Adams J, Normand C, Frater A, et al. A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. *Health Technol Assess.* 1999;3:i–iv, 1–196.
129. Clavel C, Cucherousset J, Lorenzato M, Caudroy S, Nou JM, Nazeyrollas P, et al. Negative human papillomavirus testing in normal smears selects a population at low risk for developing high-grade cervical lesions. *Br J Cancer.* 2004;90:1803–1808.
130. von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res.* 2015;1: 22–31.
131. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol.* 2013;130:264–268.
132. Karimi-Zarchi M, Allahqoli L, Nehmati A, Kashi AM, Taghipour-Zahir S, Alkatout I. Can the prophylactic quadrivalent HPV vaccine be used as a therapeutic agent in women with CIN? A randomized trial. *BMC Public Health.* 2020;20:274.
133. Chabeda A, Yanez RJR, Lamprecht R, Meyers AE, Rybicki EP, Hitzeroth II. Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases. *Papillomavirus Res.* 2018;5:46–58.
134. Ferraro B, Morrow MP, Hutnick NA, Shin TH, Lucke CE, Weiner DB. Clinical applications of DNA vaccines: current progress. *Clin Infect Dis.* 2011;53:296–302.
135. Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, Shen X, Dallas M, Yan J, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet.* 2015;386:2078–2088.
136. Rsales R, López-Contreras M, Rosales C, Magallanes-Molina J-R, Gonzalez-Vergara R, Arroyo-Cazarez JM, et al. Regression of human papillomavirus intraepithelial lesions is induced by MVA E2 therapeutic vaccine. *Hum Gene Ther.* 2014;25:1035–1049.

Korespondující autor:

**MUDr. Luboš Karásek**

V Olšinách 1124/54

Praha 10, 100 00

Tel.: 724 176 713

E-mail: karasek.lubos@uvn.cz



# HPV si nevybírá.

## Očkováním 13letých chlapců a dívek je pomůžete chránit před rakovinou a onemocněními způsobenými HPV.

### Zkrácená informace o přípravku

#### **Gardasil® 9 injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce, 9valentní očkovací látka proti lidskému papilomaviru (rekombinantní, adsorbovaná)**

**Složení:** 1 dávka (0,5 ml) obsahuje přibližně: Papilomavir humani typus 6 proteinum L1 30 µg, Papilomavir humani typus 11 proteinum L1 40 µg, Papilomavir humani typus 16 proteinum L1 60 µg, Papilomavir humani typus 18 proteinum L1 40 µg, Papilomavir humani typus 31 proteinum L1 20 µg, Papilomavir humani typus 33 proteinum L1 20 µg, Papilomavir humani typus 45 proteinum L1 20 µg, Papilomavir humani typus 52 proteinum L1 20 µg, Papilomavir humani typus 58 proteinum L1 20 µg. Amorfní aluminium-hydroxyfosfát-sulfát jako adjuvans (0,5 mg Al). **Indikace:** aktivní imunizaci jedinců ve věku od 9 let proti následujícím HPV onemocněním: premaligní léze a cervikální, vulvální, vaginální a anální karcinomy způsobené HPV typy obsaženými v očkovací látce; genitální bradavice (*Condyloma acuminata*) způsobené specifickými HPV typy. **Dávkování a způsob podání:** *Jedinci ve věku 9 až 14 let včetně v době podání první injekce:* Přípravek Gardasil 9 lze podat podle dvoudávkového schématu (0, 6-12 měsíců). Druhá dávka se má podat 5 až 13 měsíců po první dávce\*. Pokud je druhá dávka podána dříve než 5 měsíců po první dávce, vždy se má podat třetí dávka. Přípravek Gardasil 9 lze podat podle třídávkového schématu (0, 2, 6 měsíců). Druhá dávka se má podat nejméně jeden měsíc po první dávce a třetí dávka se má podat nejméně 3 měsíce po druhé dávce. Všechny tři dávky mají být podány v průběhu jednoho roku. *Jedinci ve věku 15 let a starší v době podání první injekce:* Přípravek Gardasil 9 se má podat podle třídávkového schématu (0, 2, 6 měsíců). Druhá dávka se má podat nejméně 3 měsíce po druhé dávce. Všechny tři dávky mají být podány v průběhu jednoho roku. Doporučuje se, aby jedinci, kteří dostanou jako 1. dávku přípravek Gardasil 9, dokončili 3dávkové očkovací schéma přípravkem Gardasil 9. Potřeba posilovací dávky nebyla stanovena. Studie se smíšeným (zaměnitelným) režimem očkovacích látek nebyly s přípravkem Gardasil 9 provedeny. Jedinci dříve očkováni v 3dávkovém schématu kvadrivalentní očkovací látkou proti HPV typům 6, 11, 16 a 18, mohou dostat 3 dávky přípravku Gardasil 9. *Pediatrická populace (děti ve věku < 9 let):* Bezpečnost a účinnost přípravku Gardasil 9 u dětí ve věku méně než 9 let nebyla stanovena. *Populace žen ve věku ≥ 27 let:* Bezpečnost a účinnost přípravku Gardasil 9 u žen ve věku 27 let a více nebyla studována. Očkovací látku je nutno aplikovat intramuskulární injekcí (preferuje se oblast deltového svalu horní paže nebo horní anterolaterální oblast stehna). Přípravek Gardasil 9 nesmí být aplikován intravaskulárně, subkutánně nebo intradermálně. Očkovací látka nesmí být smíchána s žádnou jinou očkovací látkou ani roztokem v jedné injekční stříkačce. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. Jedinci s hypersenzitivní reakcí po předchozí aplikaci přípravku Gardasil 9 nebo Gardasil/Silgard nesmí dostat přípravek Gardasil 9. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Musí být k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled pro případ vzácných anafylaktických reakcí po podání očkovací látky. Zejména u dospívajících může v důsledku psychogenní reakce na vpich jehly dojít po jakémkoliv očkování, nebo dokonce i před ním, k synkopě (mdlobám), někdy doprovázené pádem. Při probírání se z mdlob se mohou objevit některé neurologické projevy, jako jsou přechodné poruchy vidění, parestezie a tonicko-klonické pohyby končetin. Proto mají být očkováni jedinci sledováni přibližně 15 minut po podání očkovací látky. U jedinců s akutním závažným febrilním onemocněním je třeba očkování odložit. Méně závažné infekce jako mírný zánět horních cest dýchacích nebo horečka nízkého stupně nejsou kontraindikací k imunizaci. Stejně jako u jakékoliv očkovací látky nemusí očkování přípravkem Gardasil 9 zajistit ochranu všem očkovaným. Očkovací látka chrání pouze proti onemocněním, která jsou způsobena typy HPV, na které je očkovací látka zaměřena. Proto je nezbytné i nadále používat vhodná opatření proti sexuální přenosným onemocněním. Očkovací látka je pouze k profylaktickému použití a nemá žádný účinek na aktivní infekci HPV nebo klinicky prokázané onemocnění. Není také určena k prevenci progresse jiných zjištěných lézí souvisejících s HPV. Přípravek Gardasil 9 nezabrání lézím způsobeným typem HPV obsaženým v očkovací látce u jedinců již infikovaných tímto HPV typem v době očkování. Protože žádná očkovací látka nemá 100% účinnost a přípravek Gardasil 9 neposkytne ochranu proti všem typům HPV nebo proti infekci HPV přítomné v době očkování, zůstává cervikální screening kriticky důležitý a musí probíhat v souladu s lokálními doporučeními. Nejsou k dispozici žádné údaje ohledně použití přípravku Gardasil 9 u jedinců s poruchou imunitní odpovědi. Jedinci s poruchou imunitní odpovědi v důsledku užívání účinné imunosupresivní léčby, genetické poruchy, infekce virem lidské imunodeficiency (HIV) nebo dalších příčin nemusí na očkovací látku reagovat. U jedinců s trombocytopenií nebo jakoukoliv jinou poruchou srážlivosti musí být tato očkovací látka aplikována s opatrností kvůli možnému krvácení po intramuskulární aplikaci. Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se bezpečnosti, imunogenity nebo účinnosti, které by podpořily zaměnitelnost přípravku Gardasil 9 s bivalentní nebo kvadrivalentní očkovací látkou proti HPV. **Interakce:** Bezpečnost a imunogenita u jedinců, kteří dostali imunoglobuliny nebo krevní deriváty v průběhu 3 měsíců před očkováním nebyla v klinických studiích hodnocena. *Použití s dalšími očkovacími látkami:* Gardasil 9 může být podán současně s kombinovanou posilovací (booster) očkovací látkou obsahující difterii (d) a tetanus (T) buď s pertusis [acelulární komponenta] (ap) a/nebo s poliomyelitid [inaktivované] (IPV) (očkovací látky dTap, dT-IPV, dTap-IPV). *Použití s hormonální antikoncepcí:* V klinických studiích 60,2 % žen ve věku 16 až 26 let, kterým byl aplikován přípravek Gardasil 9, užívalo v průběhu očkovací fáze klinické studie hormonální antikoncepci. Nezdálo se, že by užívání hormonální antikoncepce ovlivňovalo typově specifickou imunitní odpověď na přípravek Gardasil 9. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nejsou k dispozici žádné údaje u lidí ohledně účinku přípravku Gardasil 9 na fertilitu. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky na fertilitu. Údaje získané z rozsáhlého souboru těhotných žen (více než 1000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu přípravku Gardasil 9. Studie na zvířatech neprokazují reprodukční toxicitu. Nicméně tyto údaje nejsou považovány za dostačující pro to, aby mohlo být použito přípravku Gardasil 9 doporučením v průběhu těhotenství. Očkování musí být odloženo až po ukončení těhotenství. Přípravek Gardasil 9 lze během kojení aplikovat. **Nežádoucí účinky:** Celkem 15 776 jedincům (10 495 jedinců ve věku 16 až 26 let a 5 281 dospívajících ve věku 9 až 15 let při zařazení do studie) byl podán přípravek Gardasil 9. Několik jedinců (0,1 %) skončilo kvůli nežádoucím účinkům. Nejčastějšími nežádoucími účinky pozorovanými po aplikaci přípravku Gardasil 9 byly reakce v místě aplikace injekce (84,8 % očkovaných jedinců v průběhu 5 dnů po některé z očkovacích návštěv) a bolest hlavy (13,2 % očkovaných jedinců v průběhu 15 dnů následujících po některé z očkovacích návštěv). V jedné z těchto klinických studií, která zahrnovala 1 053 zdravých dospívajících ve věku 11 až 15 let, se ukázalo, že pokud došlo k aplikaci první dávky přípravku Gardasil 9 současně s posilovací dávkou kombinované vakcíny proti difterii, tetanu, pertusis [acelulární komponenta] a poliomyelitidě [inaktivované], bylo hlášeno více nežádoucích účinků, jako jsou reakce v místě aplikace injekce (otok, erytém), bolest hlavy a pyrexie. Pozorované rozdíly byly < 10 % a u většiny subjektů byly hlášeny nežádoucí účinky mírné až střední intenzity. **\*Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku ve vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Přípravek Gardasil 9 musí být po vyjmutí z lednice podán co nejdříve je to možné. Stabilitní údaje naznačují, že složky očkovací látky jsou stabilní po dobu 72 hodin, pokud jsou uchovávány při teplotách od 8 °C do 25 °C nebo od 0 °C do 2 °C. Po uplynutí této doby musí být přípravek Gardasil 9 použit nebo zlikvidován. Tyto informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky v případě dočasného teplotního výkyvu. **Léková forma:** Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Čirá tekutina s bílou sraženinou. **Držitel rozhodnutí o registraci:** MSD VACCINES, 162 avenue Jean Jaurès 69007 Lyon, Francie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1007/002 **Datum revize textu:** 14.1.2021 **RCN 000003491-CZ; RCN 000015371-CZ**

\*Všimněte si, prosím, změn v souhrnu informací o přípravku

**Pro kohortu dívek a chlapců od dovršeného 13. do dovršeného 14. roku částečně hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

**Pro ostatní pacientky a pacienty není hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přípravek je vázán na lékařský předpis.**

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



© Copyright Merck Sharp & Dohme s.r.o., 2021. Všechna práva vyhrazena.  
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika  
Tel.: +420 277 050 000, e-mail: dpoc\_czechslovak@merck.com, www.msd.cz  
CZ-GSL-00097 (3.0)

**GARDASIL® 9**

Vakcína proti lidskému papilomaviru  
[typy 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58]  
(rekombinantní, adsorbovaná)

## Prevalence nosičství *Neisseria meningitidis* v populaci

### Prevalence of carriage of *Neisseria meningitidis* in population

Lucie Siráková<sup>1</sup>, Jan Smetana<sup>1</sup>, Roman Chlábek<sup>1</sup>, Josef Chmelař<sup>1,2</sup>, Petr Šmahel<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Klinika infekčních nemocí, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice v Hradci Králové

#### Souhrn

Invazivní meningokokové onemocnění (IMO) patří mezi závažné, stále obávané a diskutované onemocnění, které i přes včasné zahájení léčby dosahuje smrtelnosti 8–15 %. Nemoc probíhá velmi často perakutně a od prvních příznaků onemocnění může dojít k úmrtí během 24–48 hodin. Zdrojem nákazy bývá nejen manifestně nemocný jedinec, ale i asymptomatický nosič. *Neisseria meningitidis*, původce IMO, běžně osidluje horní cesty dýchací, může se vyskytovat až u 10–15 % zdravé populace, aniž by způsoboval jakékoli obtíže. Prevalence asymptomatických nosičů v populaci však může být i mnohem vyšší, například v oblastech s epidemickým výskytem meningokokových onemocnění dosahuje až 35 %. Velkou roli v nosičství hraje věk. Mezi další rizikové faktory zvyšující pravděpodobnost asymptomatického nosičství meningokoka patří mužské pohlaví, aktivní i pasivní kouření, současně probíhající bakteriální či virový respirační infekt a dlouhodobý nízký socioekonomický status. Roli hraje i počet úzkých sociálních kontaktů (líbání a sdílení předmětů, např. sklenic). Během dospívání prevalence nosičství postupně stoupá a vrcholu dosahuje kolem 19–25 let věku. Významný je rovněž její prudký nárůst u studentů vysokých škol, a to už během prvního semestru studia. Nosičské kmeny meningokoků nepatří do hypervirulentních linií a asymptomatický nosič není v riziku vzniku IMO. Bezpříznakoví adolescenti jsou však nejčastějším zdrojem nákazy. Větší přenos meningokoků mezi adolescenty je spojován s nárůstem prevalence nosičství meningokoků v dětství a v časném mládí a ve frekvenci sociálních kontaktů. V obraně proti vzrůstajícím hodnotám nosičství může pomoci eliminace rizikových faktorů a do jisté míry i vakcinace. Je prokázáno, že vakcíny Men A, C, W, Y zabraňují nejen vzniku IMO, ale prokazatelně snižují i prevalenci nosičství meningokoků v očkované populaci. Oproti tomu u vakcín Men B není tento efekt jednoznačný.

**Klíčová slova:** prevalence nosičství *Neisseria meningitidis*, invazivní meningokoková onemocnění, vakcinace, vakcíny Men A, C, W, Y a Men B

#### Summary

Invasive meningococcal disease (IMD) is a serious, still feared and discussed disease, reaching a lethal rate of 8–15 % despite an early treatment initiation. The course of the disease is often peracute and, from the first signs of the disease, death can occur within 24–48 hours. The source of infection is not only the manifestly ill individual but also the asymptomatic carrier. *Neisseria meningitidis*, the causative agent of IMD, commonly colonises the upper respiratory tract, may occur in up to 10–15 % of the healthy population without causing any discomfort. However, the prevalence of asymptomatic carriers in the population can be much higher, for example up to 35 % in areas with epidemic meningococcal disease. Age plays a major part in carriage. Other risk factors increasing the likelihood of asymptomatic meningococcal carriage include male gender, active and passive smoking, concurrent bacterial or viral respiratory infection and long-term low socioeconomic status. The number of close social contacts (kissing each other and sharing objects such as glasses) also plays a role. During adolescence, the prevalence of carriage gradually rises, peaking at around 19–25 years of age. Significant is its dramatic increase in college students, even during the first semester of study. Meningococcal carrier strains do not belong to hypervirulent lines and an asymptomatic carrier is not at risk of developing IMD. But asymptomatic adolescents are the most common reservoir of infection. Greater transmission of meningococcus among adolescents has been associated with an increase in the prevalence of meningococcal carriage in childhood and early adolescence and in the frequency of social contact. Elimination of risk factors and vaccination may help to guard against rising levels of the carriage. MenACWY vaccines can prevent not only IMD infection, but also can reduce the prevalence of meningococcal carriage in the vaccinated population. In contrast, this effect is not clear for the MenB vaccine.

**Keywords:** prevalence of carriage of *Neisseria meningitidis*, invasive meningococcal disease, vaccination, MenACWY and MenB vaccines



## Úvod

Invazivní meningokokové onemocnění (IMO) je stále jednou z nejzávažnějších, život ohrožujících, interhumánně přenosných infekčních chorob. Původcem je gramnegativní diplokok, *Neisseria meningitidis*, obecně známý jako meningokok (1, 2). Invazivním je onemocnění nazýváno proto, že bakterie jsou masivně přenášeny krví do různých orgánů těla, kde působí rozsáhlá a vážná poškození (1). Zdrojem onemocnění bývá nejen klinicky nemocný jedinec, ale i asymptomatický nosič. U většiny pacientů se nemoc manifestuje jako meningokoková sepe, meningokoková meningitida či jejich smíšená forma (3). Pokud se u nakaženého jedince nemoc rozvine, postupuje obvykle velmi rychle. K úmrtí může dojít i přes včasné zahájenou léčbu až u 10–20 % pacientů. U těch, kteří přežijí, hrozí trvalé následky, jakými jsou amputace končetin, hluchota nebo mentální retardace. Smrtnost se zpravidla udává 8–15 %, průměrně se pohybuje okolo 10 % (4). V České republice se v letech 2010–2020 smrtnost držela přibližně kolem 9 % (4,7–14,7 %) (5, 14).

## Etiologické agens

*Neisseria meningitidis*, gramnegativní diplokok je přirozeným patogenem pouze pro člověka, jeho výskyt ve zdravé populaci výrazně převažuje nad počtem klinických onemocnění (6). Meningokok je nesporeující, většinou opouzdřený patogen, který velmi snadno podléhá autolýze zejména v alkalickém prostředí. Kultivačně je velmi náročný a striktně aerobní, roste na krevním agaru s přídavkem růstových faktorů a antibiotik (ATB) a na čokoládovém agaru. Je značně citlivý na vnější vlivy prostředí (vyschnutí, sluneční světlo, dezinfekci) a většinu ATB. Proto je jeho přenos kapénkami nejčastěji pozorován v uzavřených komunitách, například ve vysokoškolských koležích, vojenských jednotkách, věznicích apod. Na základě antigenních rozdílů polysacharidu bakteriálního pouzdra se

u meningokoků rozeznává 13 různých sérologických skupin označovaných jako A, B, C, D, 29E, H, I, K, L, W, X, Y a Z. Převážnou většinu IMO celosvětově vyvolávají skupiny A, B, C, W, X a Y. Rozeznávají se ještě nekapsulární antigeny buněčné stěny – proteinové a lipopolysacharidové, podle kterých se určuje sérotyp a subtyp. U některých kmenů není možné sérotyp ani subtyp určit, takové kmeny se pak označují jako netyповatelné (NT) a nesubtypovatelné (NST) (6). Genotypová charakteristika meningokoků vychází z metod multilokusové sekvenční typizace (MLST) a z metody sekvenování celého genomu (WGS). Využití MLST se ukázalo být cenné v odlišení populací meningokoků působících IMO od populací nosičských (7). V posledních letech se k typizaci stále více využívají molekulární techniky založené na PCR a následném sekvenování DNA.

## Patogeneze, nosičství meningokoků

Nejdůležitějšími faktory virulence u meningokoků jsou adheziny, polysacharidy pouzdra a obzvláště pak endotoxiny, které výrazně ovlivňují samotný průběh onemocnění (3). Adheziny a polysacharid pouzdra hrají roli ve vzniku nosičství. Mezi důležité adheziny umožňující vazbu meningokoka na epitel patří povrchové bičíky a proteiny zevní stěny. Po osídlení nosohltanu dochází k projevům onemocnění jen zřídka, nakažena se pak manifestuje jako nekomplikovaný zánět nosohltanu. Právě sliznice potažená hlenovou vrstvou představuje důležitou bariéru. K jejímu narušení může vést aktivní i pasivní kouření, pobyt v prašném prostředí, fyzické vyčerpání nebo i kombinace těchto faktorů, například při návštěvě diskotéky (3). Některé kmeny meningokoků jsou geneticky predisponovány k vysoké invazivitě. Označují se jako hypervirulentní (2). Mají tendenci překonávat slizniční bariéru, množit se v cévním řečišti a putovat k cílovým orgánům, jejichž poškození pak může být fatální. Tyto kmeny jsou v menšinovém zastoupení. Dlouhodobé bezpříznakové nosič-

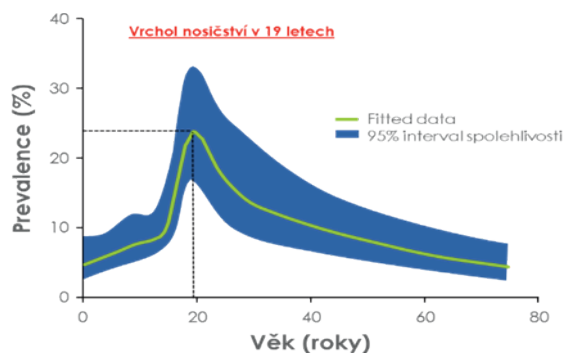
ství meningokoků je z hlediska jejich životního cyklu výhodnější než krátké invazivní onemocnění.

Další významný faktor virulence, endotoxin, aktivuje zánětlivé procesy a spouští koagulační kaskádu. Tímto se dá vysvětlit mimořádně velký sklon k diseminované intravaskulární koagulopatii (DIC) (3). Meningokok běžně osidluje horní cesty dýchací, může se vyskytovat až u 10–15 % zdravé populace v závislosti na věku, aniž by způsoboval jakékoli obtíže (8, 9). Tomuto stavu říkáme nosičství. Rozvíjí se po kolonizaci nosohltanu a přetrvává různě dlouhou dobu, průměrně 9,6 měsíců (2). Prevalence asymptomatických nosičů v populaci však může být i mnohem vyšší, například v oblastech s epidemickým výskytem meningokokových onemocnění dosahuje až 35 % (10).

Velkou roli v nosičství hraje věk. Další rizikové faktory zvyšující pravděpodobnost asymptomatického nosičství *N. meningitidis* zahrnují mužské pohlaví, aktivní i pasivní kouření, současně probíhající bakteriální či virový respirační infekce a dlouhodobý nízký socioekonomický status. Roli hraje i počet úzkých sociálních kontaktů (líbání a sdílení předmětů, např. sklenic). Během dospívání prevalence nosičství postupně stoupá a vrcholu dosahuje v období 19–25 let věku (11). Vrchol nosičství, patrný v 19 letech věku, kdy prevalence nosičství může dosáhnout až 23,7 % (2, 11) znázorňuje graf 1. Významným je rovněž prudký nárůst prevalence nosičství u studentů vysokých škol, a to už během prvního semestru studia. Nosičské kmeny nepatří do tzv. hypervirulentních linií a zdravý nosič není v riziku vzniku IMO. Bezpříznakoví adolescenti jsou však nejčastějším zdrojem nákazy. Větší přenos meningokoků mezi adolescenty je spojován s nárůstem prevalence nosičství meningokoků při dospívání.

## Klinický obraz, diagnostika, léčba IMO

Inkubační doba meningokokových onemocnění se pohybuje od jedno-



**Graf 1** Nosičství meningokoků (všechny séro skupiny) podle věku (11)

ho do osmi dnů. Nákaza se přenáší kapénkami vzdušnou cestou nebo užším kontaktem (přenos slinami), například při líbání či při sdílení společných předmětů, například sklenic. Vykazuje sezónnost s maximem v zimě a na jaře. Meningokok může krom obávaných invazivních forem vyvolat též neinvazivní onemocnění, mezi které řadíme faryngitidu, bronchitidu a pneumonii. V případě IMO se nemoc manifestuje jako meningokoková sepse, meningokoková meningitida či jejich smíšená forma (3).

Nejzávažnější formou onemocnění s nejvyšší smrtností (až 25 %) je meningokoková sepse, která postihuje přibližně čtvrtinu pacientů. Až polovinu případů tvoří smíšená forma onemocnění, meningitida se sepsí se smrtností v průměru 10 %. Izolovaná meningokoková meningitida, laiky obvykle velmi obávaná, tvoří zhruba čtvrtinu případů. Její smrtnost je v literatuře udávána nejnížší, nepřesahující 2 % (3), což v klinické praxi nebývá zcela jednoznačné. Bývá totiž velmi často spojena s meningokokcemií a následně s různým stupněm poškození orgánů, a tím i s vyšší smrtností. Existují i vzácnější projevy onemocnění, například akutní či chronická meningokokcémie, meningokoková purulentní artritida, perikarditida či pleuritida, meningokoková pneumonie, konjunktivitida či uretritida.

IMO nejčastěji postihují děti ve věkové skupině od 0–11 měsíců a od 1–4 let věku, adolescenty a mladé dospělé ve od 15–24 let (12, 13). Onemocnění zpravidla začíná náhle, z plného zdraví. Někdy se u smíšených forem IMO v prvním týdnu ne-

moci vyskytuje i výsev herpes simplex. Důležité je včasné rozpoznání petechií, jsou-li přítomny, k čemuž může pomoci tzv. sklíčková metoda (exantém pod sklem vymizí či bledne, petechie přetrvávají). Při pomýšlení na IMO je iniciální diagnostika klinická. Nutné je včasné zajištění základních vitálních funkcí, převoz pacienta do nemocnice na specializované pracoviště a zejména co nejrychlejší podání antibiotik. Ta by měla být aplikována v ideálním případě již v přednemocniční péči, ve vozidlech rychlé záchranné služby. Po přijetí pacienta na nemocniční lůžko pak do jedné hodiny. Před podáním první dávky ATB je však velmi důležitý odběr biologického materiálu (krve a především likvoru), který se následně vyšetřuje (kultivace a PCR vyšetření, latex aglutinační reakce a mikroskopické vyšetření). Poměrně zavádějící může být vstupní laboratorní nález, který má až u poloviny pacientů spíše charakter tzv. virové než bakteriální infekce, tedy nízké CRP i prokalcitonin. Vyplývá to z per akutního průběhu, kdy se zánětlivé markery ještě nestihly vytvořit.

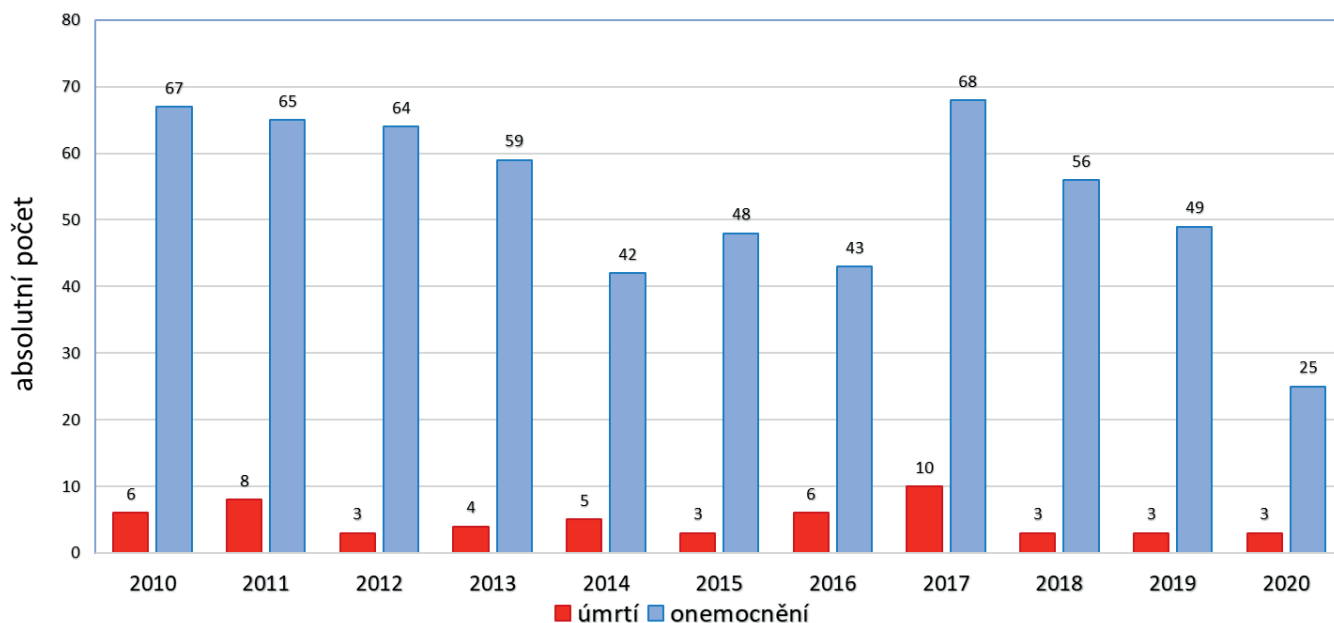
Lékem volby jsou cefalosporiny třetí generace, které lze podat dospělým i dětským pacientům. Dle citlivosti lze samozřejmě stále použít i penicilin G. Alternativou zůstává chloramfenikol. Délka léčby je zpravidla sedm dnů. Při závažnějším průběhu patří pacient na jednotku intenzivní péče specializovaného pracoviště (infekční kliniky). Prostý nález *N. meningitidis* v nosohltanu nepotvrzuje etiologii onemocnění a může být projevem pouhého nosičství. Diagnóza IMO musí být potvrzena

průkazem *N. meningitidis* z materiálu, který je za normálních podmínek sterilní. Asymptomatické nosiče není doporučeno léčit vzhledem k možné chronicitě nosičství a nežádoucím účinkům ATB. Profylakticky se podávají ATB osobám, které byly v těsném kontaktu s pacientem s IMO. Jako lék volby lze použít fenoxymetylpenicilin, při alergii pak makrolid nebo cefalosporin první nebo třetí generace. U osob starších 16 let je alternativou perorální ciprofloxacin 500 mg v jedné dávce. Pacient po prodělaném IMO je následně dispenzarizován na specializovaném pracovišti.

### Epidemiologie invazivních meningokokových onemocnění

Celosvětově je zaznamenáván pokles nemocnosti IMO, který může souviset s rozšiřujícími se možnostmi očkování. V ČR je incidence IMO nízká a v letech 2010–2020 se pohybovala v rozmezí 0,4–0,8 případů na 100 tisíc obyvatel (5, 14). V programu surveillance byl v roce 2020 zjištěn v ČR výrazný pokles počtu IMO oproti roku 2019 (celkem 25 oproti 49) (14). Z 25 případů došlo k třem úmrtím (14). Jednotlivé případy za posledních 11 let jsou znázorněny v grafu 2.

Během let se mění podíl jednotlivých séro skupin na celkovém počtu onemocnění. V roce 2020 byla většina onemocnění způsobena séro skupinami B, C a W (14). Byla tedy preventabilní očkováním. Ve srovnání s rokem 2019 došlo v roce 2020 k mírnému vzestupu procenta onemocnění způsobených *N. meningitidis* B (na 44 % z 36,7 %), od roku 2005 měla séro skupina B klesající trend (14). Procento onemocnění způsobených *N. meningitidis* C ve srovnání s předchozím rokem kleslo (na 28 % ze 42,9 %) (14). Onemocnění způsobená séro skupinou Y zůstávají na stejných hodnotách (14). Přes nízký podíl séro skupin W a Y způsobují tyto skupiny nejvyšší smrtnost ze všech meningokoků. Dlouhodobé sledování nemocnosti ve vybraných věkových skupinách ukazuje, že séro skupina B stabilně způsobuje nejvyšší nemocnost v nejmladší věkové skupině 0–11 měsíců. V nejvyš-



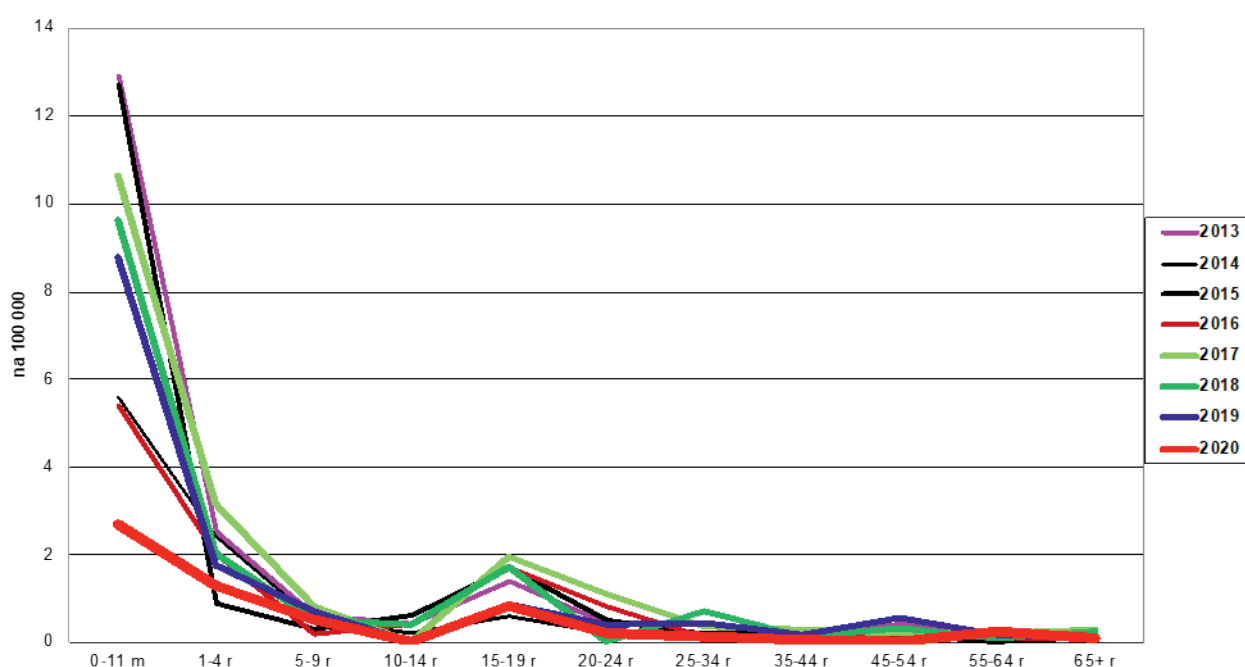
**Graf 2** Invazivní meningokoková onemocnění v ČR, 2010–2020, zdroj: SZÚ (EPIDAT/ISIN)

ším riziku vzniku IMO jsou malé děti do jednoho roku věku, adolescenti a mladí dospělí, osoby s chronickým onemocněním ve vybraných rizikových skupinách, osoby pobývající ve velkých kolektivech, vybrané kategorie zdravotnických pracovníků a cestovatelé do zemí s vysokým výskytem IMO. Věkově specifická nemocnost IMO v ČR v letech 2013 až 2020 je znázorněna v grafu 3.

### Vakcinace

K očkování proti IMO jsou Evropskou lékovou agenturou registrovány a jsou k dispozici dvě konjugované tetravalentní vakcíny obsahující antigeny čtyř séro skupin meningokoka A, C, W, Y (vakcíny Men A, C, W, Y, Nimenrix a Menveo) a dvě rekombinantní vakcíny obsahující antigeny meningokoka séro skupiny B

(vakcíny Men B, Bexsero a Trumenba). U vakcín Men A, C, W, Y byla prokázána ochrana nejen proti invazivnímu meningokokovému onemocnění způsobenému těmito čtyřmi séro skupinami, ale i proti nosičství meningokoků těchto séro skupin. Všechny tyto vakcíny jsou určeny k očkování dětí i dospělých. Vakcína Nimenrix je indikována k použití od šesti týdnů věku, vakcína Menveo od



**Graf 3** Specifická věková nemocnost invazivního meningokokového onemocnění v ČR, 2013–2020 (14)

dvou let věku. Vakcínu Bexsero lze aplikovat od dvou měsíců věku a vakcínu Trumenba od 10 let věku (15). Snahou očkování je zajištění individuální ochrany co možná nejdříve, nejkomplexněji a pokud možno na co nejdelší dobu. Vakcíny Men A, C, W, Y a Men B se doporučuje aplikovat s rozstupem 14 dnů. Pakliže je to nutné, je možné očkovat oběma typy vakcín i v jeden den, avšak podat každou do jiného aplikačního místa. Tento postup se doporučuje výjimečně pro možné potencionální postvakcinační reakce. Očkování proti IMO je doporučeno pro kojence ve věku od 2–11 měsíců věku, aplikace první dávky se upřednostňuje v prvním půlroce života s ohledem na nejvyšší riziko IMO. Vrchol incidence IMO je v ČR kolem pěti měsíců věku. Dalšími věkovými kategoriemi, kdy se očkování doporučuje, jsou děti ve věku 1–4 roky, adolescenti a mladí dospělí ve věku 13–25 let s upřednostněním vakcinace ve věku 13–15 let. Bez ohledu na věk je očkování doporučeno tzv. rizikovým skupinám. Jde o jedince s porušenou či zaniklou funkcí sleziny (hyposplenismem/asplenismem), po autologní či alogenní transplantaci kmenových hemopoetických buněk, s primárním nebo sekundárním imunodeficitem či s očekávaným imunodeficitem, s deficitem terminálního komplementu, po prodělané bakteriální meningokokové meningitidě a septikémii a před zahájením léčby eculizumabem. Očkovány by dále měly být osoby cestující nebo plánující trvalý pobyt v zemích s hyperendemickým nebo epidemickým výskytem meningokokových onemocnění, a to bez ohledu na věk, a osoby v profesionálním riziku IMO (zdravotnický personál pečující o pacienty s IMO, laboratorní pracovníci pracující s původci IMO) a osoby v ohnisku nákazy IMO. Na základě zákona č. 205/2020 Sb. se od 1. května 2021 zavedla úhrada očkování dětí proti invazivním meningokokovým onemocněním způsobeným meningokokem skupiny B, je-li očkování zahájeno do dovršení šestého měsíce věku, a meningokokem skupiny A, C, W, Y, je-li očkování provedeno jednou dávkou v druhém roce života (16).

### Očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním

#### Očkování vakcínou Men B (Bexsero) je doporučeno pro:

- kojence a malé děti, s preferenční aplikací v co nejnižším věku, dospívající a dospělí:
  - ve věku 2–5 měsíců: 2 dávky s intervalem mezi dávkami minimálně 2 měsíce s podáním posilovací dávky ve 12–15 měsících věku, minimálně 6 měsíců po 2. dávce;
  - ve věku 6–11 měsíců: 2 dávky s intervalem mezi dávkami minimálně 2 měsíce s podáním posilovací dávky ve 2. roce života, nejméně 2 měsíce po předchozí dávce;
  - ve věku 12–23 měsíců: 2 dávky s intervalem mezi dávkami minimálně 2 měsíce s podáním posilovací dávky 12–23 měsíců po předchozí dávce;
  - ve věku 2–10 let: 2 dávky s intervalem mezi dávkami minimálně 1 měsíc;
  - dospívající od 11 let a dospělí: 2 dávky s intervalem mezi dávkami minimálně 1 měsíc.

#### Očkování vakcínou Men B (Trumenba) je doporučeno pro:

- děti od 10 let věku, dospívající a dospělí:
  - aplikují se vždy 2 dávky podané v intervalu 6 měsíců.

#### Očkování vakcínou Men A, C, W, Y (Nimenrix) je doporučeno pro:

- kojence od 6 týdnů věku, malé děti, dospívající i dospělí, s preferenční aplikací ve 2 letech věku:
  - děti ve věku od 6 týdnů do 6 měsíců: 2 dávky s intervalem mezi dávkami minimálně 2 měsíce;
  - od 6 měsíců, děti, dospívající a dospělí: 1 dávka vakcíny.

#### Očkování vakcínou Men A, C, W, Y (Menveo) je doporučeno pro:

- děti od dvou let věku, dospívající a dospělí:
  - aplikuje se vždy 1 dávka vakcíny

### Očkování pro rizikové skupiny

- Vakcíny Men A, C, W, Y:
  - Osoby se zdravotním rizikem získání IMO se očkují 2 dávkami vakcíny Men A, C, W, Y v intervalu 2 měsíců a v případě přetrvávajícího rizika se přeočkují každých 5 let.
- Vakcíny Men B:
  - Osoby se zdravotním rizikem získání IMO se očkují 2 dávkami vakcíny Men B-4C v intervalu 1 měsíce nebo 3 dávkami vakcíny Men B-fHbp v intervalech 1 a 5 měsíců mezi dávkami. V případě přetrvávajícího rizika se provede přeočkování 1 rok od poslední dávky a dále každé 2–3 roky.

### Nosičství meningokoků a ovlivnění očkováním

Většina studií zabývajících se nosičstvím meningokoků v populaci jsou tzv. prevalenční studie (17). Jedná se o krátkodobé studie neboli průřezové průzkumy cílové populace v určitém okamžiku. Nejčastěji se využívá dotazníková forma u respondentů doplněná výtěrem z nosohltanu. Oproti tomu existují, sice v menším zastoupení, i tzv. longitudinální studie, které zkoumají vzorek populace po určité časové období. Díky nim je známo, že nosičství meningokoků může být chronické, obvykle trvající řadu měsíců, intermitentní nebo transientní (přechodné) (18, 19).

Tým amerických a anglických autorů publikoval v dubnu 2020 obsahlou studii o nosičství *N. meningitidis* v amerických a asijských zemích s nízkým a středním finančním příjmem (20). Zařazeno bylo celkem 14 studií z Ameriky, a sice z Brazílie, Chile, Kolumbie, Kubu, Mexika a z Paraguaye, a 9 z Asie (z Číny, Indie, Malajsie, Nepálu, Filipín a Thajska). Nosičství meningokoků v amerických zemích s nízkým a středním příjmem se pohybovalo v rozmezí od 1,6 % do 9,9 %, v Asii pak od 1,4 % do 14,2 %. Věk respondentů se odlišoval, pohyboval se v rozpětí 11–24 let v prů-

měru. Záznam byl i o nosičství mezi vojenskými rekruty, které dosáhlo v roce 2005 v Indii (věk adeptů 16–25 let) 11,9 % (21) a v Malajsii (věk vojáků 17–24 let) až 37 % (22). Zajímavé bylo zjištění zcela nekonzistentní míry nosičství meningokoků u blízkých kontaktů s IMO v Asii, kdy byly popsány dva odlišné případy. První odráží situaci u spoluvězňů v Číně, kde nosičství dosáhlo až 62,5 % (23), druhý popisuje členy jedné společné domácnosti v Indii, kde naopak nosičství dosáhlo jen 5,7 % (24). Bohužel, v některých těchto zemích chyběly aktuální informace o nosičství meningokoků, mnoho studií tak nemohlo být do tohoto souboru zařazeno. Často rovněž nebyly ani nejsou standardizovány použité laboratorní metody a mezi studii jsou i dílčí podstatné rozdíly, například v metodice práce apod. Autoři taky nebyli schopni vypracovat jednotnou komplexní analýzu. Konzistentní rizikové faktory nosičství meningokoků v oblastech s nízkým a středním finančním příjmem Ameriky a Asie se na základě přehledových prací nepodařilo odhalit (20). Studie ze Severní Ameriky a z Evropy však prokázaly jednoznačnou souvislost mezi kouřením cigaret a nosičstvím *N. meningitidis* (25, 26). Podobně studie ze subsaharské Afriky prokázala statisticky významný negativní vliv aktivního i pasivního kouření na nosičství meningokoků (27). Oproti tomu se ve shrnutí amerických a britských autorů podařilo nalézt souvislost mezi pasivním kouřením cigaret a nosičstvím jen ve třech studiích (28, 29, 30), aktivní kouření nebylo prokázáno jako významně významné. V souhrnu lze však jednoznačně považovat kouření cigaret za negativní rizikový faktor zvyšující prevalenci nosičství meningokoků. Velkou snahou nadále zůstává zkvalitnění získávání a předávání dat nejen o nosičství, ale i o výskytu IMO a séroskupinách meningokoků a zredukování vlivu všeobecně známých rizikových faktorů zvyšujících šanci k přenosu neinvazivních kmenů *N. meningitidis* (aktivní a pasivní kouření, pobyty studentů na univerzitních kolejích, návštěvy nočních barů,

sdílení společných předmětů a úzký kontakt) (20).

Další studie britských a amerických autorů se zabývala nosičstvím meningokoků se zaměřením na jejich jednotlivé séroskupiny v určitých věkových skupinách a světových regionech v letech 2007–2016. Rovněž přihlédla k očkovací politice států a vlivu vakcinace na nosičství. Poměrně zajímavým zjištěním bylo, že ačkoli v tzv. africkém pásmu meningitidy je nejvyšší riziko vzniku IMO, prevalence nosičství meningokoků je zde nízká, jen 1,3 % (31). Ze séroskupin meningokoků převažujících v Africe byly zastoupeny skupiny W, X, Y a tzv. „ostatní“ – netylovatelné. Velmi účinná byla očkovací kampaň proti séroskupině A vakcínou Men A, která významně snížila výskyt IMO způsobeného právě meningokokem A a nepochybně měla vliv i na snížení nosičství vytvořením kolektivní imunity. Podle uvedené studie by bylo vhodné zvýšit proočkovanost proti séroskupinám C a W, které způsobují regionální epidemie (31). V Evropě byla dle dat ve studii zjištěna vysoká prevalence nosičství séroskupin B a Y, které rovněž zodpovídaly za incidenci IMO (31). Z ostatních, netylovatelných skupin meningokoků nebyla nalezena souvislost mezi nosičskými kmeny meningokoků a invazivním onemocněním – tyto netylovatelné séroskupiny převažovaly jen u nosičů (31). Po zavedení vakcinace vakcínou Men C byl signifikantní pokles séroskupiny C u všech nosičů díky navozené kolektivní imunitě (31).

Konjugované polysacharidové vakcíny mohou vyvolat ochrannou odpověď organismu, která následně znesnadňuje vznik nosičství meningokoků několika séroskupin (např. C a W) (32). Vliv rekombinantní vakcíny Men B na nosičství meningokoků zkoumala australská studie v letech 2017–2018 v rozsáhlém projektu do kterého zařadila 10, 11 a 12leté žáky z celkem 237 škol (33). Tato randomizovaná studie poskytla důkaz, že vakcína Men B (konkrétně Men B-4C) nemá žádný vliv na nosičství meningokoků způsobujících onemocnění (včetně séroskupiny B) u dospívajících (33). Což je rozdíl

oproti vakcínám Men C, které nosičství ovlivňují. Autoři ve svých závěrech doporučují očkovat nejmladší věkové kategorie dětí, adolescenty a rizikové skupiny pacientů s cílem přímé ochrany před IMO (33).

K podobným závěrům došla studie z Oregonu, kde autoři prokázali, že vakcíny Men B-4C a Men B-fhbp neovlivňují prevalenci nosičství meningokoků séroskupiny B (34). Celkem bylo analyzováno 4 225 vzorků výtěrů z nosohltanu od 3 802 studentů. Prevalence meningokokového nosičství séroskupiny B mezi studenty byla poměrně stabilní a pohybovala se v rozmezí 1,2–2,4 %. Žádný z účastníků nebyl nosičem epidemického kmene. Ani 1–3 dávky Men B-fHbp, ani 1–2 dávky Men B-4C nebyly spojeny se snížením celkové prevalence nosičství nebo prevalence nosičství meningokoka séroskupiny B. Tyto závěry se dle autorů dají očekávat vzhledem k velmi nízké prevalenci nosičství meningokoků séroskupiny B (34). *N. meningitidis* séroskupiny B patří mezi hypervirulentní kmeny a podílí se na vzniku epidemií, nelze ji tedy nacházet v běžných izolátech nosičských kmenů (34). S těmito znalostmi, s přihlédnutím k závěrům studií, je vhodné cíleně posílit vakcinační strategii vakcínami Men B u vybraných jedinců s cílem přímé ochrany ve snaze nikoli o snížení prevalence nosičství, ale v zabránění vzniku IMO (34).

Kolektiv anglických autorů se ve své studii zabýval prevalencí nosičství *N. meningitidis* u studentů Univerzity v Nottinghamu během prvního semestru studia (35). V prevalenční studii, které se zúčastnilo celkem 2 507 studentů z prvního ročníku, se ukázalo, že prevalence u studentů rapidně stoupá už během prvního týdne po zahájení semestru. První den pobytu na univerzitě byla prevalence nosičů 6,9 %, druhý den to bylo již 11,2 %, třetí den 19,0 % a ve čtvrtém dni už 23,1 %. V průměru bylo mezi studenty bydlicími na univerzitních kolejích během prvního týdne semestru v říjnu celkem 13,9 % nosičů meningokoka. V listopadu pak došlo k nárůstu na 31,0 % a v prosinci při opakova-

ném testování stoupl procento nosičů až na 34,2 %. V metodice práce byl použit poměrně obsáhlý dotazník týkající se osobních údajů včetně místa bydliště a studia a zařazení na konkrétní fakultu, probíhajícího nebo recentního respiračního infektu, farmakologické anamnézy včetně údajů o očkování (s podstatnou zmínkou o vakcinaci proti IMO), cestovatelské anamnézy, užívání alkoholu, drog, aktivního či pasivního kouření, návštěv barů a nočních klubů a počtu úzkých sociálních kontaktů, s nimiž byly sdíleny společné předměty (např. sklenice) nebo s nimiž došlo k líbání v předchozím týdnu. Po vyplnění dotazníků podstoupil každý student výtěr z nosohltanu. Studie a její závěry jsou významné z mnoha hledisek: potvrzují údaj o vyšší prevalenci nosičství meningokoků v mladé populaci, zejména u studentů na univerzitních kolejích pak ukázaly poměrně vysoký nárůst nosičství už během jediného týdne prvního semestru (35). Tím se dají zpětně vysvětlit i opakované epidemie IMO u studentů vysokých škol, které se odehrávají v podzimních měsících. Ve studii se rovněž prokázalo, že u nosičů převažují séro skupiny B a netypovatelné séro skupiny nad séro skupinou C (35). V době, kdy probíhala tato studie, byla k dispozici pouze vakcína proti meningokokovi C, který je etiologicky hlavním agens IMO v dané oblasti. Studie jasně podporuje efekt vakcíny proti onemocnění způsobenému meningokokem séro skupiny C, kdy význam spatřuje nejen ve snížení rizika výskytu IMO, ale i v postupném snížení nosičství. Doporučení očkovat je tak směřováno do mladé populace studentů prvních ročníků vysokých škol a rovněž k rekrutům armády, neboť i u nich je vyšší riziko nosičství meningokoků, a tím i možného vzniku IMO (35).

Riziko IMO a infekčních onemocnění obecně vzrůstá i u příslušníků policie, hasičského záchranného sboru a armády. Jde o skupiny, které spolu tráví čas například na společných výcvicích, kdy jsou navíc vystaveni stresovým podmínkám a vyšší zátěži. To vše spolu s nízkým hygienickým standardem při cvičení může oslabit imunitní systém jedince a urychlit tak

šíření infekce. Ve své diplomové práci z roku 2017 se pražský student zabýval proočkovaností příslušníků bezpečnostních sborů České republiky proti vybraným infekčním nemocem, mimo jiné i proti meningokokové meningitidě, resp. IMO (36). Za metodiku práce zvolil dotazníkové šetření. Bylo zjištěno, že míra proočkovanosti proti IMO je minimální. Rovněž znalosti příslušníků bezpečnostních sborů o tomto onemocnění a jeho rizicích byly pouze na základní úrovni. Na druhou stranu se policisté ani hasiči nebrání očkování, naopak je považují za přínosné. V práci byl nastíněn cíl zvýšit informovanost o IMO a plán zavedení mimořádné očkovací akce proti tomuto onemocnění (36).

Autoři ze Saudské Arábie ve své publikaci shrnuli data o prevalenci nosičství *Neisseria meningitidis* u poutníků směřujících do Mekky (37). Šlo o rozsáhlou prospektivní kohortovou studii s využitím výtěrů z nosohltanu od respondentů. Údaje byly srovnávány s ohledem na oblast, odkud poutníci přijížděli (endemické, hyperendemické), data byla analyzována před odletem, po příjezdu a po odletu. Před putováním do Mekky je doporučováno očkování vakcínou Men A, C, W, Y. Nosičství *N. meningitidis* dosahovalo v této studii 6 %, naprostou převahu tvořil meningokok séro skupiny B (66,7 %) (37). Autoři ve svých závěrech doporučují přijíždějícím do Mekky rozšířit očkování navíc vakcínou Men B, popřípadě profylaktické zajištění podáním ciprofloxacinu (37).

### Závěr

Prevalence nosičství meningokoků v populaci závisí na endemicitě dané oblasti a je výrazně ovlivněna věkem. Vrchol nosičství je v adolescenci a v časně dospělosti mezi 19–25 lety věku. V této době je i vysoký výskyt IMO v populaci. Velkou a podstatnou rolí pro vznik IMO hraje porucha slizniční bariéry, k níž vede řada faktorů. Usnadňuje pak invazivnějším formám meningokoků, tzv. hypervirulentním kmenům, pronikat do krevního řečiště a do cílových

orgánů. Samotný nárůst prevalence nosičství je určitým nebezpečím, ale ještě není v přímé souvislosti s vyšším rizikem IMO. Obecně se prevalence nosičství meningokoků v populaci udává mezi 10–15 %. Rizikové faktory zvyšující pravděpodobnost asymptomatického nosičství *N. meningitidis* zahrnují mužské pohlaví, aktivní a pasivní kouření, současně probíhající bakteriální či virový respirační infekce a dlouhodobý nízký socioekonomický status. Důležitý je i počet sociálních vazeb s úzkým kontaktem (líbání) nebo se sdílením společných předmětů (nádobí). V obraně proti vzrůstajícím hodnotám nosičství slouží zejména eliminace rizikových faktorů a do jisté míry i vakcinace. Je prokázáno, že vakcíny Men A, C, W, Y zabraňují nejen nákaze IMO, ale prokazatelně snižují i prevalenci nosičství meningokoků v populaci. Oproti tomu závěry některých studií ukazují, že vakcíny Men B nemají na nosičství vliv. K dosažení co největší ochrany proti IMO je třeba volit vhodnou vakcinační strategii nejlépe kombinací obou typů vakcín už od nejnižšího dětského věku a u rizikových skupin. Vysoká proočkovanost by mohla vést i ke snížení prevalence nosičů i k omezení celkové cirkulace *N. meningitidis* v populaci.

*Tato práce vznikla za finanční podpory Ministerstva obrany České republiky – Specifického výzkumu č. SV/FVZ 202106 Fakulty vojenského zdravotnictví a Dlouhodobého záměru rozvoje organizace Zdravotnická problematika zbraní hromadného ničení Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany.*

### Literatura:

1. Pellantová V. Meningokoková onemocnění a jejich prevence. *Medicína pro praxi* 2016; 13(5):226–228.
2. Pavelka J, Homola L. Invazivní meningokoková onemocnění. *Pediatric pro praxi*. 2017; 18(3):150–154.
3. Rožnovský L. Meningokokové infekce. In: Beneš J a kol. *Infekční lékařství*. Praha: Galén, 2009.
4. Plišek S, Chlíbek R, Kosina P, et al. Invazivní meningokoková onemocnění. *Interní med*. 2011;13(10):391–393.

5. Křížová P, Musílek M, Okonji Z, et al. Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2019. Zprávy CEM SZÚ. 2020;29(3):105–114.
6. Bronská E. Diagnostika invazivního meningokokového onemocnění metodou PCR. Disertační práce. Praha: Univerzita Karlova, 2006.
7. Jolley K, Kalmusova A, Feil E, et al. Carried meningococci in the Czech Republic: a diverse recombining population. *Journal Clin. Microbiology*. 2000;38:4492–4498.
8. Havlík J, et al.: Infekční nemoci. Praha: Galén, 2002.
9. Bartošová D. Dětské infekční nemoci. Praha: Galén, 2003.
10. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae. *Vaccine*. 2012;30(2):B3–B9.
11. Christensen H, May M, Bowen L, et al. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(12):853–861.
12. Dwilow R, Fanell S. Invasive Meningococcal Disease in the 21st. century-an update for the clinician. *Curr Neurol and Neurosci Rep*. 2015;15(3):2.
13. Vuocolo S, Balmer P, Gruber WC, et al. Vaccination strategies for the prevention of meningococcal disease. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(5):1203–1215.
14. Křížová P, Musílek M, Okonji Z, et al. Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2020. Zprávy CEM SZÚ. 2021;30(2):51–60.
15. Doporučení české vakcinologické společnosti ČSL JEP pro očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním. Available from: <https://www.vakcinace.eu/doporuzeni-a-stanoviska>.
16. Doporučení české vakcinologické společnosti ČSL JEP. Available from: <https://www.vakcinace.eu/>.
17. Caugant DA, Maiden MCJ. Meningococcal carriage and disease-population biology and evolution. *Vaccine*. 27(5):2009.
18. Kuzemenska P, Burian V, Hausenblasova M. Circulation of *Neisseria meningitidis* in a child community. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*. 1987;22(1):90–107.
19. Broome CV. The carrier state: *Neisseria meningitidis*. *J Antimicrob Chemother*. 1986;18(Suppl.A):25–34.
20. Serra L, Presa J, Christensen, et al. Carriage of *Neisseria Meningitidis* in low and middle income countries of the Americas and Asia: a review of the literature. *Infect. Dis. Ther*. 2020;9:209–240.
21. Jha D, Ghosh MK. Epidemiology of meningococcal carrier state amongst recruits of a military training centre. *J Commun Dis*. 1995;27:250–5.
22. Rohani MY, Ahmad Afkhar F, Amir MA, et al. Serogroups and antibiotics susceptibility patterns of *Neisseria meningitidis* isolated from army recruits in a training camp. *Malays J Pathol*. 2007;29:91–4.
23. Zhang J, Zhou HJ, Xu L, et al. Molecular characteristics of *neisseria meningitidis* isolated during an outbreak in a jali: association with the spread and distribution of ST-4821 complex serogroup C clone in China. *Biomed Environ Sci*. 2013;26:331–7.
24. Paul VK, Bhujwala RA, Gha OP, et al. Nasopharyngeal carriers among contact of patients of *Neisseria meningitidis* infection in Delhi. *Indian J Med Res*. 1987;86:429–32.
25. Bruce MG, Rosenstein NE, Capparella JM, et al. Risk factors for meningococcal disease in college students. *JAMA*. 2001;10:853–61.
26. MacLennan J, Kafatos G, Neal K, et al. Social behavior and meningococcal carriage in British teenagers. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:950–7.
27. Cooper LV, Robson A, Trotter CL, et al. Risk factors for acquisition of meningococcal carriage in the African meningitis belt. *Trop Med Int Health*. 2019;24:392–400.
28. Nunes AM, Ribeiro GS, Ferreira IE, et al. Meningococcal carriage among adolescent after mass meningococcal C conjugate vaccination campaigns in Salvador, Brazil. *PLoS One*. 2016;11e0166475.
29. Cassio de Moraes J, Kemp B, de Lemos AP, et al. Prevalence, risk factors and molecular characteristics of meningococcal carriage among Brazilian adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:1197–202.
30. Diaz J, Carcamo M, Seoane M, et al. Characterization of carriage in children and adolescents aged 10–19 years in Chile in 2013. *J Infect Public Health*. 2016;9:506–15.
31. Peterson ME, Li Y, Shanks H, et al. Serogroup-specific meningococcal carriage by age group: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9:e024343.
32. McMillam M, Chandrakumar A, Wang Rachael HL, et al. Effectiveness of meningococcal vaccines at reducing invasive meningococcal disease and pharyngeal *neisseria meningitidis* carriage: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2021;1–11.
33. Marshall HS, McMillan M, Clin Sc M, et al. Meningococcal B vaccine and meningococcal carriage in adolescent in Australia. *N Engl Med* 2020;382:318–27.
34. McNamara L, Thomas DJ, MacNeil J, et al. Meningococcal carriage following a vaccination campaign with MenB-4C and MenB-FHbp in response to a university serogroup B meningococcal disease outbreak-Oregon, 2015–2016. *J Infect Dis*. 2017;216(9):1130–1140.
35. Neal KR, Nguyen-Van-Tam JS, Wale MCJ, et al. Changing carriage rate of *Neisseria meningitidis* among university students during the first week of term: cross sectional study. *General Practice*. 2000;7238:846–9.
36. Novák L. Očkování příslušníků PČR a HZS ČR proti vybraným infekčním onemocněním. Diplomová práce. Praha: ČVÚT, 2017. Available from: <https://dspace.cvut.cz/handle/10467/74973>.
37. Memish ZA, Jaffar AT, Malak A, et al. *Neisseria meningitidis* nasopharyngeal carriage during the Hajj: a cohort study evaluating the need for ciprofloxacin prophylaxis. *Vaccine*. 2017;35(18):2473–2478.

Korespondující autorka:

**MUDr. Lucie Siráková**

Fakulta vojenského zdravotnictví

Univerzita obrany

Katedra epidemiologie

Třebešská 1575

Hradec Králové, 500 01

Tel.: 973 253 192

E-mail: [lucie.sirakova@unob.cz](mailto:lucie.sirakova@unob.cz)

## Život ohrožující komplikace chřipky u adolescenta

### Life-threatening complications of influenza in an adolescent

Šárka Rumlarová<sup>1,2</sup>, Josef Chmelař<sup>1,2</sup>, Petr Šmahel<sup>1,2</sup>, Lucie Siráková<sup>2</sup>, Roman Chlíbek<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika infekčních nemocí, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice v Hradci Králové

<sup>2</sup>Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany v Brně

#### Souhrn

Chřipka u dětí je v České republice vnímána jako běžné nekomplikované onemocnění, navíc je často zaměňována za jiné virové infekce horních cest dýchacích. Toto podceňování závažnosti onemocnění se odráží v minimální proočkovanosti dětské populace, včetně těch dětí, na jejichž očkování by měl být kladen důraz. Jedná se především o děti s perinatální zátěží a rozvojem bronchopulmonální dysplazie, o děti s astma bronchiale nebo jinými plicními patologiemi s predispozicí k závažnějším průběhům infekcí dýchacích cest. „Běžná“ chřipka může mít kromě vážnějšího průběhu také zásadní podíl na rozvoji sekundárních plicních bakteriálních zánětů. Předkládaná kazuistika onemocnění u jinak zdravého dítěte ilustruje situaci, kdy poškození epitelu dýchacích cest virem chřipky typu A umožnilo rozvoj těžké, život ohrožující stafylokokové pneumonie s nutností umělé plicní ventilace, s rozvojem fluidopneumothoraxu a s drenáží hrudníku. K normalizaci plicních nálezů došlo v odstupu dvou měsíců po propuštění do domácí péče.

**Klíčová slova:** chřipka, chřipka u dětí, Pantonův-Valentinův leukocidin, očkování

#### Summary

Influenza in children is perceived in the Czech Republic as a common uncomplicated disease, and it is often mistaken for other viral infections of the upper respiratory tract. This underestimation of the severity of the disease is reflected in the minimal vaccination coverage of the pediatric population, including those children whose vaccination should be emphasized. These are mainly children with perinatal burden and the development of bronchopulmonary dysplasia, children with bronchial asthma or other lung pathologies with a predisposition to more severe course of respiratory infections. „Common“ influenza can play a major role in the development of secondary pulmonary bacterial inflammation, in addition to a more serious course. The present case report of an otherwise healthy child illustrates a situation where damage to the airway epithelium by influenza A virus allowed the development of severe, life-threatening staphylococcal pneumonia with the need for artificial lung ventilation, fluidopneumothorax and chest drainage. Pulmonary findings normalized two months after discharge to home care.

**Keywords:** influenza, influenza in children, Panton-Valentine leukocidin, vaccination

Vakcinologie 2021;15(1):32–36

#### Úvod

Chřipka je u nás každoročně obvyklým infektem zimního období a předjaří, třebaže v sezóně 2020/2021 byla prakticky vytlačena pandemií SARS-CoV-2. V běžných sezónách onemocnění chřipkou průměrně 20 % dětské populace a 5 % dospělých (1).

U většiny nemocných, zejména dětí a mladších dospělých, je průběh onemocnění mírný, se spontánní úzdrouvou. Tato skutečnost je jedním z důvodů, proč je chřipka podceňována a je pokládána za nezávažnou infekci. Nákaza se snadno šíří ve školních a pracovních kolektivech, odkud se dostává i ke starším osobám a chro-

nicky nemocným. Ti mají zvýšené riziko komplikovaného průběhu, hospitalizace i úmrtí. Komplikace chřipky jsou způsobeny buď přímo vyvolávajícím virem, nebo bakteriální superinfekcí. Zásadní roli v prevenci onemocnění hraje očkování, které snižuje riziko nákazy a riziko komplikovaného průběhu. Očkování by měli být



především lidé starší 65 let, pacienti s chronickými interními onemocněními, těhotné ženy a ti, kdo jsou s rizikovými osobami v kontaktu (2). Toto doporučení platí již řadu let, přesto je proočkovanost české populace proti chřipce minimální. Ještě nižší je procento očkovaných mezi dětmi.

### Popis případu

Téměř 15letý chlapec byl na Kliniku infekčních nemocí Fakultní nemocnice Hradec Králové (KIN) přijat pro respirační infekci s febriliemi a hyposaturací. Hoch byl dosud zcela zdravý, neužíval žádnou chronickou medikaci a neměl v osobní anamnéze kromě zlomeniny klíční kosti a záprstných kůstek ruky žádný vážnější úraz. Očkovan byl řádně podle platného očkovacího kalendáře, proti chřipce očkovan nebyl. Alergický byl pouze na pyly. Aktivně se věnoval veslování a tři dny před nástupem obtíží se zúčastnil veslařského tréninku, který byl dle jeho slov fyzicky velmi náročný. V předchorobí nepobýval nikde v zahraničí. Bratr pacienta prodělal ve stejné době také respirační infekci.

První potíže se objevily 30. ledna 2020. Šlo o bolesti svalů a kloubů, které nemocný ještě přičítal absolvovanému tréninku. Následující den se přidaly febrilie přes 39 °C a suchý dráždivý kašel. Přes podávání antipyretik horečky příliš neklesaly, proto rodiče s chlapcem 1. února vyhledali lékařskou pohotovost (LSPP), kde byl vyšetřen s následným doporučením symptomatické terapie. Stav se však nelepšil a 2. února si začal stěžovat na zhoršené dýchání a bolesti při nádechu vpravo. Dostavil se v doprovodu rodičů k vyšetření na ambulanci KIN. Vyšetřující lékař konstatoval cyanózu rtů, tachypnoii, tachykardii 120/min, poslechově na plicích bilaterální nálezy chrůpků ve středních polích. Saturace kyslíku v krvi měřená pulzním oxymetrem byla 77 % (bez oxygenoterapie). Pacient byl okamžitě přijat na JIP KIN, při podávání kyslíku maskou (10 l O<sub>2</sub>/min) stoupla saturace kyslíku v krvi na 89 %. Na CT plic byla patrná oboustranná alveolární infiltrace s relativním ušetřením obou

horních laloků. Radiolog hodnotil infiltráty jako splývající do konsolidovaných částí laloků se vzdušným bronchogramem v jejich centrálních částech. Rozpady přítomny nebyly. Ve výtěru z nosohltanu byla metodou PCR prokázána RNA viru chřipky typu A (pozn.: SARS-CoV-2 nevyšetřován, tou dobou nebyl v ČR popsán žádný případ a chlapec necestoval do zahraničí). V laboratorních nálezech byla mírná hyponatrémie (133 mmol/l), elevace CRP (140 g/l), leukopenie (1,37 × 10<sup>9</sup>/l) a trombocytopenie (116 × 10<sup>9</sup>/l). Nebyly přítomny laboratorní známky hepatorenálního nebo kardiálního postižení. Pacient byl empiricky zajištěn cefotaximem, klaritromycinem a oseltamivirem.

Po přechodné stabilizaci stavu došlo během několika hodin k progresi respirační insuficience (saturace kyslíku v krvi 84 % při podávání 10 l O<sub>2</sub>/min maskou), proto byla zahájena nazální vysokoprůtoková oxygenoterapie (HFNO AIRVO) s průtokem směsi 60 l/min, frakce O<sub>2</sub> ve vdechaném vzduchu (FiO<sub>2</sub>) 0,7. Výsledek vyšetření acidobazické regulace dle Astrupa z arteriální krve odpovídal respirační insuficienci hypoxického typu bez hyperkapnie. Chlapec byl přeložen ještě v den přijetí na lůžko Kliniky anestezie, resuscitace a intenzivní medicíny, ihned intubován a byla zahájena umělá plicní ventilace, přechodně byla nutná podpora oběhu katecholaminy. Pro obavu z infekce vyvolané toxigenním kmenem *Staphylococcus aureus* byla terapie rozšířena o linezolid. Stav nemocného se začal zlepšovat a 5. února byl chlapec extubován a následně napojen na HFNO s průtokem 60 l/min, FiO<sub>2</sub> 0,7. V hemokultuře a sputu byl izolován meticilin senzitivní *Staphylococcus aureus*, stávající antiinfekční léčba byla ponechána. Pro rozvoj tachypnoe a narůstající vyčerpání musel být pacient 7. února reintubován. Na RTG snímku přetrvávaly stacionární oboustranné infiltrace, bez patrné regrese, laboratorní známky zánětu neklesaly. Pro předpokládanou nozokomiální plicní infekci byla zahájena léčba meropenemem, vysazen cefotaxim. Další

mikrobiologické nálezy ale byly již negativní, léčba byla upravena cíleně na oxacilin a klindamycin. Na kontrolním CT hrudníku 13. února (12. den hospitalizace) byly nově popsány oboustranné rozpadové procesy, konsolidace pravého dolního laloku se vzdušným bronchogramem a pravostranný fluidopneumotorax se suspektní septací. Do pravého hemitoraxu byly proto zavedeny dva hrudní drény, které odváděly serózní výpotek, a byly prováděny proplachy Braunolem. Vzhledem k četným rozpadovým procesům v plicích nebylo přistoupeno k podání alteplázy do hrudního drénu. 15. února byl pacient extubován a převeden zpět na podporu HFNO, kde již toleroval nižší průtoky i nižší FiO<sub>2</sub>. Znamky zánětu měly klesající trend, částečně byl obnoven perorální příjem stravy, pacient toleroval rehabilitaci na lůžku. Na kontrolním UZ hrudníku 18. února nebyly přítomny známky pneumotoraxu, pouze reziduální fluidotorax. Týž den byly odstraněny hrudní drény a pacient byl k další péči přeložen na JIP Dětské kliniky.

Celkový stav chlapce se i nadále zlepšoval, známky zánětu klesaly. 19. února byla ukončena podpora HFNO, chlapec již toleroval nízkoprůtokovou oxygenoterapii, pokračovala léčba oxacilinem s klindamycinem. Kontrolní UZ vyšetření odhalilo progresi hrudního výpotku vpravo, proto bylo zahájeno systémové podávání kortikoidů (Solu-Medrol 20 mg po osmi hodinách i.v.). Národní referenční laboratoř pro stafylokoky, kam byl zachycený kmen *Staphylococcus aureus* odeslán, potvrdila přítomnost genu pro produkci Pantonova-Valentinova leukocidinu (PVL). Podávání oxacilinu bylo ukončeno 14. den, ale vzhledem k pozitivitě PVL byl dále podáván klindamycin. Hrudní výpotek regredoval, postupně byla snižována dávka systémových kortikoidů. Chlapec rehabilitoval, přijímal plně per os a 25. února byl přeložen na standardní oddělení Dětské kliniky. Na kontrolním RTG hrudníku 26. února byla popsána výrazná regrese infiltrativních změn, nově byly přítomny fibrózní pozánětlivé pruhy. Pacient byl převeden na perorální po-



**Obr. 1** CT hrudníku při přijetí: rozsáhlé splývající infiltráty v obou plicních křídlech.



**Obr. 2** CT hrudníku 13. 2.: fluidopneumothorax vpravo, oboustranně infiltráty s mnohočetnými rozpadovými dutinami.

dávání klindamycinu, 5. března byl po 32 dnech hospitalizace propuštěn domů a dále sledován v plicní poradně Dětské kliniky. Chlapec se dařilo dobře, byl bez dechových obtíží, občas ještě vykašlal světlé sputum. Na kontrolním HRCT plic byla v porovnání se vstupním vyšetřením patrná jasná regrese nálezu, popsány byly bilaterální bronchiektázie, nejspíše pozánětlivé. Pro kultivační nález *Haemophilus parainfluenzae* ve sputu byla léčba klindamycinem změněna na co-trimoxazol. Ten užíval chlapec 10 dnů a na další kontrolu se dostavil 1. dubna, kdy se již cítil prakticky zdravý, jen občas vykašlal světlé sputum. Poslední pneumologická kontrola proběhla 3. července na RTG snímku plic nebyly popsány žádné infiltrativní změny, pouze pozánětlivé pleurální adheze. Chlapec neměl tou dobou již žádné dechové obtíže ani kašel. V září 2020 bylo ještě doplněno imunologické vyšetření, které u chlapce neprokázalo žádný imunodeficit.

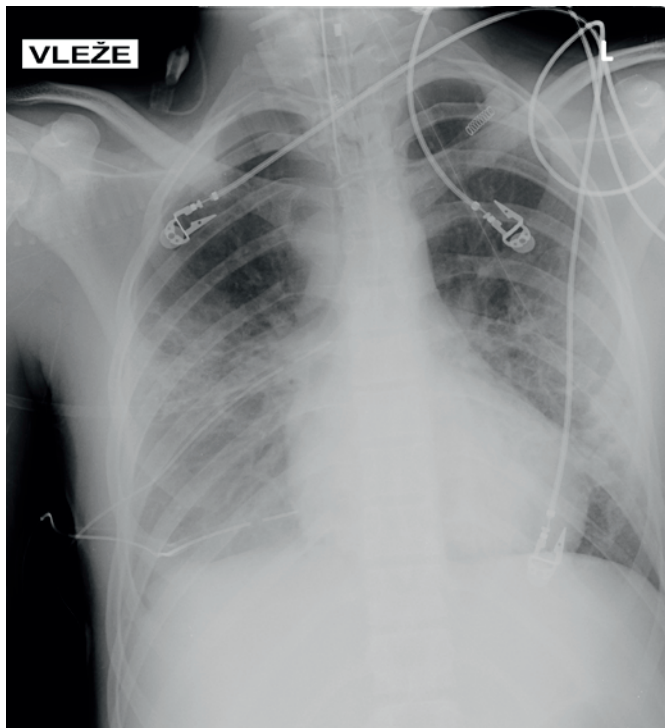
### Diskuze

Chřipkou každoročně onemocní značný počet lidí, incidence je nej-

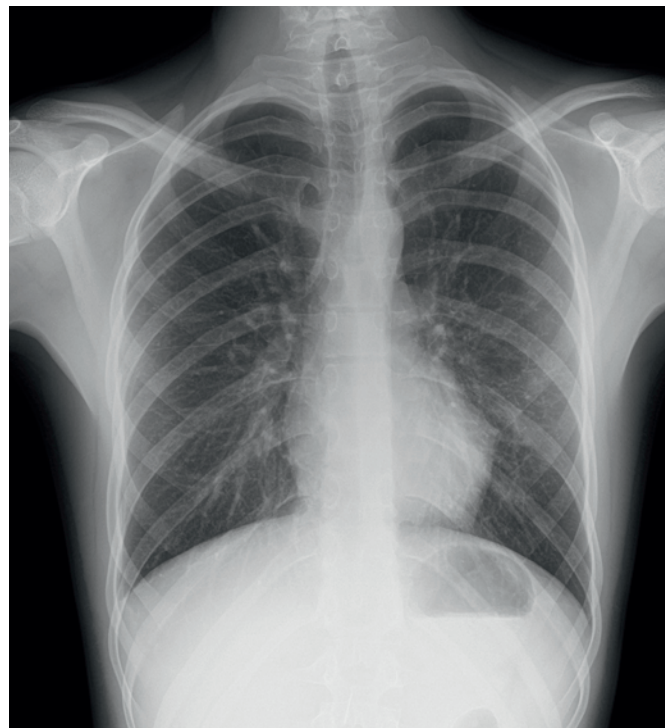
vyšší u malých dětí. Rozsah chřipkové epidemie není každý rok identický, stejně jako se liší spektrum cirkulujících virů chřipky, tj. jednotlivé typy, subtypy a linie (3). Klinické projevy u dětí jsou podobné jako u dospělých: horečka, suchý kašel, bolesti kloubů, svalů a hlavy. V dětském věku se při chřipce častěji než u dospělých vyskytuje zvracení, průjmy, bolesti břicha, a to zejména u chřipky typu B. U malých dětí může být jediným projevem horečka, bez dalších klinických příznaků. Jedná-li se o běžný průběh onemocnění, potíže většinou při symptomatické terapii odezní během týdne. Komplikovaný průběh hrozí hlavně u chronicky nemocných dětí a dětí do dvou až pěti let věku. Podle statistik Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) děti hospitalizované pro chřipku až v 50 % neměly v anamnéze žádný rizikový faktor (v závislosti na sezóně), tj. k hospitalizaci dospěly děti, které byly dosud zcela zdravé (4). Udávaná frekvence komplikací a hospitalizace pro chřipku u kojenců a malých dětí do dvou let věku je podobná jako u seniorů a chronicky nemocných dospělých. Zásadní rozdíl je ale v mortalitě, která je u malých

dětí přibližně 100× nižší než u osob nad 65 let věku (5).

Komplikace chřipky jsou způsobeny primárně chřipkovým virem, nebo bakteriální superinfekcí, případně imunopatologickými ději. Nejčastější bývají komplikace v oblasti dýchacích cest. Poměrně frekventované a relativně benigní jsou bronchitidy; chřipka je v sezóně častou příčinou exacerbací a zhoršení stavu u astmatiků, dětí s cystickou fibrózou, plicní dysplazií apod. Běžnou komplikací u mladších dětí je primární virová či sekundární bakteriální otitida. Primární chřipková pneumonie se vyskytuje méně často než sekundární bakteriální plicní záněty. Dramatický průběh mohou mít svalové komplikace. Přímé postižení srdečního svalu se symptomatickou myokarditidou či perikarditidou je poměrně vzácné, onemocnění ovšem může zůstat nerozpoznané u mírnějších forem nemoci. Běžněji se setkáváme s myositidami, které postihují především bérce svaly a vedou u dětí k poruše chůze. Masivní rhabdomyolýza může vyústit až v nutnost dialyzační léčby. Z neurologických projevů jsou nejčastější křečové stavy, obvykle ve formě febrilních křečí. Méně často se



**Obr. 3** RTG hrudníku 13. 2.: oboustranné nehomogenní infiltrace (po zavedení hrudní drenáže).



**Obr. 4** RTG hrudníku 16. 4.: téměř kompletní regrese změn parakardiálně vlevo, úplná regrese nálezu vpravo

objevují encefalopatie, encefalitidy, meningitidy, myelitida. S chřipkou je spojen i Guillainův-Barrého syndrom či Reyeův syndrom (6, 7).

Bakteriální pneumonie jsou známou komplikací chřipky. Nejčastějším vyvolavatelem je *Streptococcus pneumoniae*. V zemích, kde je vyšší proočkovanost pneumokokovými vakcínami, stoupá podíl bakteriálních superinfekcí způsobených *Staphylococcus aureus* a *Streptococcus pyogenes* (8). Kmeny *Staphylococcus aureus* schopné produkovat toxin Pantonův-Valentinův leukocidin (PVL) způsobují těžkou, rychle progredující hemoragickou pneumonii. Gillet et al. uvádějí, že právě takové kmeny jsou téměř výlučně původci pneumonie navazující na chřipkové onemocnění u mladých zdravých jedinců. Naproti tomu PVL negativní kmeny způsobují pneumonii spíše u starších dospělých  $\geq 60$  let a průběh onemocnění nebývá tak dramatický (9). Pantonův-Valentinův leukocidin je jeden z nejúčinnějších cytotoxinů. Uplatňuje se při infekcích kůže a měkkých tkání a také v patogenezi abscedujících pneumonií, které jsou typické fulminantním prů-

během a často fatálním zakončením (10). Rozvíjejí se obvykle v návaznosti na prodělanou chřipku či jiné virové onemocnění, často právě u mladých zdravých osob, jako tomu bylo i v naší uváděném případě. Ukazuje se, že předchozí virový infekce je pro genezi PVL pneumonie klíčový. Virová infekce aktivuje epiteliální buňky a vede k produkci cytokinů a chemokinů, které přitahují neutrofilů do místa zánětu. Cytotoxin PVL pak vytváří póry v jejich membráně, a protože v důsledku chřipky či jiné virové infekce jsou neutrofilové přítomné v plicní tkáni ve velkém množství, dojde k jejich masivní destrukci. Tím se uvolňují proteázy a další toxické látky a nastává rozsáhlá devastace plicní tkáně (11). Následná deplece polymorfonukleárů dále snižuje obranyschopnost organismu vůči stafylokokové infekci. Při podezření na infekci PVL stafylokokem má být ihned zahájena léčba linezolidem, který je v tomto případě lékem volby (12). Linezolid inhibuje proteosyntézu, rychle zastavuje tvorbu stafylokokových toxinů, což je pro prognózu nemocného zásadní. Má také velmi dobrý průnik do plicního parenchymu

a je účinný i na meticilin rezistentní kmeny *Staphylococcus aureus* (MRSA). U našeho pacienta bylo zřejmě podání linezolidu jedním z rozhodujících faktorů, který vedl k příznivému výsledku léčby.

Jedním z nejúčinnějších opatření ke snížení dopadu chřipkového onemocnění je vakcinace. Provedená metaanalýza studií u zdravých dětí z let 1984 až 2013, které porovnávaly podání chřipkové vakcíny s placebem (nebo žádnou intervencí), ukázala, že inaktivovaná trivalentní chřipková vakcína (IIV3) měla asi 65% účinnost a atenuovaná živá trivalentní vakcína asi 80% účinnost v prevenci laboratorně potvrzené chřipky (13). V České republice jsou nyní k dispozici pouze inaktivované kvadrivalentní chřipkové vakcíny, které jsou indikovány k podání dospělým a dětem od šesti měsíců věku. Děti do devíti let, které jsou proti chřipce očkované poprvé, by měly dostat dvě dávky vakcíny v odstupu čtyř týdnů. Živé atenuované chřipkové vakcíny nejsou v ČR v současnosti dostupné.

Očkování proti chřipce významně omezuje výskyt těžkých forem a závažných komplikací, což je důležité

hlavně u potenciálně rizikových pacientů. Proočkovanosť české populace je dlouhodobě velmi nízká a u dětí je toto procento ještě nižší. Otázka očkování proti chřipce je vnímána velmi kontroverzně nejen laickou veřejností, ale mnohdy i zdravotníky. V některých zemích, například v USA, je doporučeno očkovat plošně všechny děti od šesti měsíců věku (14). Jiné státy, mezi které patří i Česká republika, doporučují očkování proti chřipce pouze u dětí s komorbiditami. Jedná se především o děti s perinatální záteží a rozvojem bronchopulmonální dysplazie, o děti s astma bronchiale nebo jinými plicními patologiemi s predispozicí k závažnějším průběhům infekcí dýchacích cest. V České republice je očkování dále doporučeno osobám od 65 let a osobám jakéhokoli věku (včetně dětí), které jsou léčeny pro:

- chronická onemocnění dýchacího systému,
- chronická onemocnění srdce a cév,
- chronická onemocnění ledvin a jater,
- chronická metabolická onemocnění včetně diabetu,
- osoby s nedostatečností imunitního systému (vrozenou nebo získanou),
- osoby s poruchou funkce průdušek a plic (tj. včetně poruch respiračních funkcí po poranění mozku, míchy, v důsledku křečových stavů nebo dalších neurologických či svalových poruch).

Ve většině výše uvedených případů je očkování včetně očkovací látky hrazeno z prostředků zdravotního pojištění na základě znění zákona č. 48/1997 Sb., v platném znění. Dalšími skupinami, kterým je očkování proti chřipce doporučeno, jsou těhotné ženy a osoby, které pečují o rizikové nemocné nebo jsou s nimi v úzkém a častém kontaktu (2).

## Závěr

Chřipka představuje potenciálně závažné onemocnění, které i u dosud zdravých dětí může přivodit život ohrožující komplikace. Bohužel stále trvá vnímání chřipky jako lehkého onemocnění a panuje neochota k očkování proti chřipce. Právě probíhající pandemie covidu-19 však může změnit názírání laické veřejnosti na virová respirační onemocnění obecně a do budoucna přinést větší důraz na prevenci včetně dodržování základních opatření proti šíření respiračních onemocnění (jako jsou rozestupy, používání ochrany dýchacích cest v době zvýšeného výskytu respiračních nákaz, zvýšená hygiena rukou) a samozřejmě vakcinaci.

## Literatura:

1. Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technology Assessment*. 2003;7(35).
2. Kynčl J. Aktuální informace k očkování proti chřipce pro nadcházející sezónu 2020/2021 s využitím „Doporučeného postupu pro očkování proti sezónní chřipce“ Národní imunizační komise [online]. SZÚ, 7. 9. 2020 [cit. 16. 5. 2021]. Available from: <http://www.szu.cz/tema/prevence/ockovani-proti-chripce-flu-vaccination-1>.
3. Havlíčková M, Druelles S, Jiřincová H, Limberková R, Nagy A, Rasuli A, et al. Circulation of influenza A and B in the Czech Republic from 2000-2001 to 2015-2016. *BMC Infectious Diseases*. 2019;19(1).
4. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2020-2021. *Pediatrics*. 2020;146(4).
5. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *The Lancet*. 2003;362(9397):1733-1745.
6. Studahl M. Influenza virus and CNS manifestations. *Journal of Clinical Virology*. 2003;28(3):225-232.
7. Nayak J, Hoy G, Gordon A. Influenza in Children. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2021;11(1):1-17.

8. Dawood FS, Fiore A, Kamimoto L, Nowell M, Reingold A, Gershman K, et al. Influenza-associated pneumonia in children hospitalized with laboratory-confirmed influenza, 2003-2008. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(7):585-590.

9. Gillet Y, Vanhems P, Lina G, Bes M, Vandenesch F, Floret D, et al. Factors predicting mortality in necrotizing community-acquired pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* containing Pantone-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis*. 2007;45(3):315-321.

10. Petráš P, Kekláková J, Blažková E. Smrtelné případy pneumonie vyvolané kmenem *Staphylococcus aureus* s produkcí Pantone-Valentinova leukocidinu. *Zprávy Centra epidemiologie a mikrobiologie. SZÚ*. 2018;27(1):1-2.

11. Niemann S, Ehrhardt C, Medina E, et al. Combined action of influenza virus and *Staphylococcus aureus* pantone-valentine leukocidin provokes severe lung epithelium damage. *J Infect Dis*. 2012;206(7):1138-1148.

12. Beneš J, Myslivec O, Laštík J, et al. Septický šok při fatálně probíhající stafylokokové pneumonii: význam Pantone-Valentinova leukocidinu – kazuistika. *Anesteziologie a intenzivní medicína*. 2010;21(6):337-341.

13. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children [online]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 1;2(2):CD004879 [cit. 16. 5. 2021].

14. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, Blanton LH, Fry AM, Jernigan DB, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2020-21 Influenza Season. *MMWR. Recommendations and Reports*. 2020;69(8):1-24.

Korespondující autorka:

**MUDr. Šárka Rumlarová**

Klinika infekčních nemocí

Lékařská fakulta UK

a Fakultní nemocnice v Hradci Králové

Sokolská 581

Hradec Králové, 500 05

Tel.: 495 83 2220

E-mail: rumlarova@fnhk.cz



## Bezpečnost a imunogenicitá vakcíny proti viru Nipah

### Safety and immunogenicity of the Nipah virus vaccine

Vanda Boštíková

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví v Hradci Králové, Univerzita obrany Brno

#### Souhrn

V roce 1999 byl v Malajsii identifikován nový RNA virus, posléze pojmenovaný Nipah. Sice ještě neskončila globální pandemie virem SARS-CoV-2, nicméně je to právě virus Nipah, který je často jmenován jako další potenciálně vysoce nebezpečná virová nákaza pro lidstvo. Jde opět o zoonózu. Virus je přenášen zejména kaloni. Tito létající savci (řád letouni) jsou blízké příbuzní netopýrům. V roce 2001 se virová nákaza rozšířila do Bangladéše a vyvolala zde několik prudce se šířících epidemií. V minulém roce se Nipah objevil v Indii, kde ve státě Kerale usmrtil 17 osob. V souvislosti s virem Nipah se čím dále častěji hovoří o jeho závažném epidemickém potenciálu, protože kaloni coby jeho rezervoár se vyskytují napříč tropy i subtropy jižní a jihovýchodní Asie – oblasti, ve které žijí více než dvě miliardy lidí. V říjnu 2021 by měla být ukončena a zhodnocena studie fáze 1 zaměřená na bezpečnost a účinnost vakcíny HeV-sG-V proti viru Nipah vyvíjené firmou Auro Vaccines LLC.

**Klíčová slova:** virus Nipah, vakcína, epidemie, pandemie, SARS-CoV-2, Asie, studie, HeV-sG-V

#### Summary

In 1999, a new RNA virus was identified in Malaysia, later named Nipah. Although the global pandemic of the SARS-CoV-2 virus has not yet ended, it is the Nipah virus that is often referred to as another potentially highly dangerous viral infection for humankind. It is again a zoonosis. The virus is transmitted mainly by water lilies. These flying mammals are closely related to bats. In 2001, the virus spread to Bangladesh, causing several rapidly spreading epidemics. In 2020, Nipah appeared in India and killed 17 people in the Kerala region where more than two billion people live. In October 2021, the Phase 1 study of the Nipah virus vaccine HeV-sG-V developed by Auro Vaccines LLC should be completed and evaluated.

**Keywords:** Nipah virus, vaccine, epidemic, pandemic, SARS-CoV-2, Asia, study, HeV-sG-V

Vakcinologie 2021;15(1):37–39

#### Úvod

Virová onemocnění vedou světové statistiky mortality. Převážná většina těchto virů cirkuluje v divokých zvířatech (rezervoárech) a za určitých okolností periodicky přeskakuje na domácí zvířata nebo člověka. Odhadem 61 % z více než 1 400 druhů známých infekčních patogenů nebezpečných pro člověka je zvířecího původu. Člověk představuje koneč-

ný článek infekčního řetězce. Takřka polovina popisovaných virů (49 %) vyvolává encefalitidy nebo jiné vážné neurologické symptomy (1).

Výzkumu kaloňů stejně jako netopýrů je v posledních letech věnována stále větší pozornost. Výsledkem jsou nálezy virů, které mohou vyvolávat závažná infekční onemocnění jak u lidí, tak u dalších savců. Schopnost letu u netopýrů zřejmě mimo další atypické vlastnosti ovlivnila v průbě-

hu evoluce jejich antivirovou imunitní odpověď. Tito létající savci dokáží kontrolovat propagaci viru a limitovat sebepoškozující zánětlivé procesy. Studium těchto vlastností je velmi důležité pro porozumění a možnou predikci přeskoků virů na nové hostitele (2).

Výčet těchto virů by byl velmi dlouhý. Jmenujme proto v krátkosti onemocnění a jejich virové původce, které jsou zmiňovány nejčastěji:

Lyssavirus (vzteklina), alpha a beta koronaviry (MERS, SARS-CoV-1, 229E, NL63, SARS-CoV-2), filoviry (ebola, marburgská hemoragická horečka), paramyxoviry (příušnice, RSV), henipaviry (Nipah, Hendra) nebo reoviry (Meleka a Kampar) (3).

Důležitou otázkou je množství infikovaných letounů. Například v Ugandě v roce 2007 v souvislosti s epidemií virové hemoragické horečky z viru Marburg mezi důlními dělníky, bylo v jedné jeskyni zjištěno 5 000 infikovaných netopýrů na 100 000 zvířat (4).

### Charakteristika viru Nipah

V letech 1998 až 1999 proběhla epidemie vyvolaná virem Nipah v Malajsii. Na počátku panovala domněnka, že akutní encefalitida je virového původu a jedná se o japonskou encefalitidu. Proto byli masivně očkovaní nemocní vepři na lokálních farmách. Byla zavedena preventivní opatření s důrazem na chemické postřiky v zasažených oblastech pro ničení komárů, kteří virus japonské encefalitidy přenášejí. Nicméně opatření nepomohla, celkem onemocnělo více než 250 osob a 109 zemřelo. Navíc někteří tito lidé byli původně proti japonské encefalitidě očkováni. Dr. Kaw Bing Chau posléze v roce 1999 úspěšně izoloval a identifikoval nové virové agens, které pojmenoval Nipah, podle vesnice silně postižené touto epidemií (5).

V letech 2001 až 2011 proběhlo v Bangladéši celkem 11 epidemií virem Nipah, bylo infikováno 196 osob a 77 % zemřelo na následky virové encefalitidy. V tomto případě bylo za zdroj primární infekce označeno palmové kvašené víno sbírané v zimních obdobích. Další cestou přenosu byl kontakt přímo s infikovanými zvířaty, opět včetně vepřů, a úzký kontakt s nemocným člověkem. Pomocí infra kamer bylo zjištěno, že netopýři kontaminují palmy, na kterých jsou umístěny nádoby pro zachyt tekutiny trusem, jsou také schopni tekutinu z nezakrytých nádob sát, a dále kontaminují svým trusem v dané oblasti vodu ve studních. Jednoduchá dopo-

ručení k zakrytí nádob na palmách a studen napomohla likvidaci výskytu dalších lokálních epidemií. Epidemie virem Nipah probíhají opakovaně i v Číně, kde smrtnost (case fatality rate) dosahuje extrémních 75 %. Další lokální epidemie byly v nedávné minulosti zaznamenány v Kambodži a Thajsku (5, 6).

Příznaky se u infikovaného člověka vyvinou obvykle po 5 až 14 dnech. Virus vyvolává závažné dýchací potíže, encefalitidu a otoky mozku, provázené vysokými horečkami, bolestmi hlavy, zvracením, křečemi, dezorientací a malátností. Následuje kóma a smrt.

Jsou známy případy rekurentního výskytu encefalitidy v řádu měsíců, ale i extrémní případy po uplynutí takřka deseti let od infekce. Obecně se míra smrtnosti pohybuje mezi 45 až 90 %. Vzhledem k těmto faktům, nedostupnosti specifických léků, vakcín a vysoké infekčnosti je tento virus zařazen do kategorie BSL-4, spolu s virem jako je Ebola nebo Marburg. Primární cestou šíření viru Nipah je kontaminace tělesnými výměšky. Velmi detailně jsou popsány případy požití ovoce potřísněného močí letounů a jsou známy přenosy mezi lidmi cestou špinavých rukou (7–9).

Jedná se tedy o obalený ssRNA virus, jehož hlavním rezervoárem jsou kaloni. Nicméně virus byl izolován také z vepřů, koní, koček, psů, morčat, křečků a fretek. Rozhodně není bez zajímavosti, že se fylogeneticky jedná o nesmírně mladý virus – sekvenační a fylogenetické analýzy ukazují na jeho vznik v roce 1947, což je důkazem, že v letounech probíhá takřka v přímém přenosu sice skrytá, ale zato velmi intenzivní evoluce, která má za následek vznik nových, pro člověka mnohdy vysoce nebezpečných virů (7).

### Vývoj vakcín

Paramyxoviry, skupina, do které virus Nipah spadá, mohou infikovat jak člověka, tak zvířata. Velmi často tyto viry upřednostňují jeden druh před druhým, ve kterém se posléze množí podstatně pomaleji. V takových pří-

padech je možné navrhnout proti danému viru vakcínu Jernneovského typu. Nicméně díky současným moderním biotechnologiím můžeme využít pro konstrukci vakcíny antigen, který je lidským patogenem exprimován z ekvivalentního zvířecího viru za účelem vyvolání imunitní reakce v lidském organismu (10).

V současné době probíhá ve Spojených státech randomizovaná, zaslepená studie fáze 1 pro zhodnocení bezpečnosti a imunogenicity jednodávkové rekombinantní subjednotkové vakcíny HeV-sG-V. Protilátky proti viru Nipah vytvoří lidský organismus po první dávce této experimentální vakcíny za sedm dnů. Vakcína je v této fázi podána 192 zdravým dospělým subjektům – mužům a netěhotným ženám ve věku od 18 do 49 let. Testují se tři vzestupné dávky. Ženské subjekty, které by mohly otěhotnět, musí být pod antikoncepcí 28 dní před aplikací experimentální vakcíny a souhlasit s podáváním antikoncepce až do ukončení studie. Ze studie byly vyřazeny subjekty, které měly historii onemocnění vyvolaných virem Nipah, a ty, které během posledních tří let cestovaly do oblasti Kerala v Indii či do Bangladéše nebo takovou cestu plánují. Stejně tak žádný subjekt nesmí mít ve své historii záznam o přecitlivělosti na jakoukoli vakcínu a nesmí mu být v průběhu této studie podána jakákoli jiná vakcína či jakýkoli neregistrovaný či testovaný lék. Zároveň nesmí žádný ze subjektů užívat jakýkoli imunomodulátor nebo imunosupresiva, nesmí v době podání experimentální vakcíny trpět akutním onemocněním či horečkou. Automaticky jsou vyřazováni lidé s problémem chronické konzumace alkoholu, stejně jako lidé závislí na drogách, lidé se záznamem o prodělaní hepatitidy B nebo C. V průběhu studie platí zákaz darování krve (11, 12).

### Závěr

Od 90. let minulého století se opakovaně ukazuje, že letouni se podílejí na šíření několika nových a velmi závažných zoonóz, mezi jejichž původce



patří také viry Nipah, Hendra, Ebola, virus vztekliny a koronaviry. Zdá se, že letouni mohou být rezervoárem i dalších velmi nebezpečných biologických agens. I vzhledem k současné celosvětové pandemii SARS-CoV-2 je třeba těmto faktům věnovat odpovídající pozornost.

*Práce byla podpořena grantem Zdravotnická problematika ZHN DZRO ZHN (DZRO-ZHN-2017).*

## Literatura:

1. Luby SP, Gurley ES. Epidemiology of henipavirus disease in humans. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2012;359:25–40.
2. Johnson CK, Hitchens PL, Pandit PS, et al. Global shifts in mammalian population trends reveal key predictors of virus spillover risk. *Proc Biol Sci.* 2020;287(1924):20192736.
3. Mollentze N, Streicker DG. Viral zoonotic risk is homogenous among taxonomic orders of mammalian and avian reservoir hosts. *Proc Natl Acad Sci.* 2020; pii: 201919176.
4. Watson C. Bats are a key source of human viruses – but they're not special. *Nature.* 2020 Apr 14.
5. Clayton BA, Wang LF, Marsh GA. Henipaviruses: an updated review focusing on the pteropid reservoir and features of transmission. *Zoonoses Public Health.* 2013;60,69–83.
6. Wang LF, Mackenzie JS, Broder CC. In: Knipe DM. *Fields Virology*, Vol.1, 1070–85, Lippincott Williams and Wilkins, 2013, s. 1070–85.
7. Luby SP: The pandemic potential of Nipah virus. *Antivir Res.* 2013;100:38–43.
8. Chakraborty A: Evolving epidemiology of Nipah virus infection in Bangladesh: evidence from outbreaks during 2010–2011. *Epidemiol Infect.* 2016;144:371–80.
9. Sazzad HM: Nipah virus infection outbreak with nosocomial and corpse-to-human transmission., bangladesh. *Emerg Infect Dis.* 2013;19:210–17.
10. Broder CC, Weir DL, Reid PA. Hendra virus and Nipah virus animal vaccines. *Vaccine.* 2006;34:3525–34.
11. Geisbert TW, Bobb K, Borisevich V, et al: A single dose investigational subunit vaccine for human use against Nipah virus and Hendra virus. *Vaccines.* 2021;6: article number 23.
12. McEachern JA. A recombinant subunit vaccine formulation protects against lethal Nipah virus challenge in cats. *Vaccine.* 2008;26:3842–52.

Korespondující autorka:  
**prof. RNDr. Vanda Boštíková, 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

## Stanovisko České vakcinologické společnosti ČLS JEP k intervalům mezi první a druhou dávkou vakcín proti onemocnění covid-19 ze dne 25. 3. 2021

Česká vakcinologická společnost ČLS JEP v souladu se svým doporučením z 11. 3. 2021 doporučuje prodloužit interval mezi první a druhou dávkou mRNA vakcín proti onemocnění covid-19 u vakcíny od firmy Pfizer (Comirnaty) a u vakcíny od firmy Moderna (COVID-19 Vaccine Moderna) na 42 dnů. U vektorové vakcíny firmy AstraZeneca (COVID-19 AstraZeneca Vaccine) pak prodloužit interval na 91 dnů.

V případě potřeby nastavení termínů očkování v rámci Centrálního rezervačního systému doporučujeme v maximální možné míře nepřesáhnout doporučený interval 42 dnů, respektive 91 dnů a nastavit rezervace termínů pro druhou dávku například v intervalu 38–42 dnů, případně 87–91 dnů.

Ve výjimečných případech, kdy druhá dávka vakcíny není aplikována

v doporučeném maximálním intervalu 42, respektive 91 dnů (z důvodu nemoci, výpadku v dodávce vakcín, nedostavení se jedince na očkovací místo), chybějící dávka se aplikuje, co nejdříve je to možné. I v těchto případech, v souladu s obecným vakcinologickým principem „každá dávka se počítá“, bude tato dávka dostatečně imunogenní a účinná.

V situaci, kdy je na trhu nedostatek očkovacích látek, je prvořadým úkolem zajistit aplikaci zejména první dávky v co nejkratším čase co největšímu počtu osob. V těchto situacích je prodloužení intervalů mezi dávkami vakcín plně v souladu se stanoviskem amerického Centra pro kontrolu nemocí (CDC), Světové zdravotnické organizace (WHO) a odborné poradní skupiny WHO pro imunizaci (SAGE). Prodloužení intervalu je také v souladu s SPC vakcín, kde je uvedeno, že

analýzy účinnosti zahrnovaly účastníky, kteří dostali druhou dávku vakcíny během 19 až 42 dnů po první dávce vakcíny, a takto to také konstatuje Evropská léková agentura (EMA), která vakcíny registrovala.

V prvních fázích vakcinační strategie považuje ČVS za nejdůležitější navození rychlé a vysoké účinnosti očkování zejména v prevenci hospitalizací a úmrtí na covid-19. Účinnost mRNA vakcín dosahuje více jak 90 % a je zaznamenatelná od 14. dne po aplikaci první dávky. Rozsáhlé postregistrační studie na milionech očkováných jedinců potvrdily z hlediska hospitalizací vysokou, 85% účinnost očkování již po první dávce vakcíny.

**prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.,**  
předseda České vakcinologické společnosti ČLS JEP

Vakcinologie 2021;15(1):40





Časopis Vakcinologie si klade za cíl být důležitým zdrojem informací pro praktické lékaře, infektology, imunology, alergology, lékaře očkovacích center a pediatri 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](mailto: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, již se text zabývá, přihlíží také k tomu, aby recenzenti nebyli s autorem úzce pracovně, institucionálně nebo osobně spjatí;
- recenzenti vyplňují do standardizovaného formuláře, zda text doporučují k přijetí, přepracování nebo zamítnutí. Svě 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.

# Knižní novinka

## rozhovory s osobnostmi doby covidové

Vojtěch | Dušek | Zima | Chlíbaek | Höschl | Horecký | Šťastný | Husáková  
Halousek | Šochmanová | Ludvík | Kostka | Slabý | Žaloudík | Polák



Příchod epidemie SARS-CoV-2 v roce 2020 nikdo nečekal. Nákaza se brzy rozšířila téměř po celém světě a přinesla statisíce obětí na lidských životech. V boji s virem stáli v první linii lékaři, záchranáři, sestry, epidemiologové a ostatní zdravotníci. Pomáhali ale také hasiči a povolání na pomoc byli i studenti medicíny a částečně i studenti středních zdravotnických škol. Než byly vyvinuty první vakcíny, svět obcházel strach. Světové vlády kromě povinnosti chránit si dýchací cesty přijímaly nejrůznější opatření, která omezovala volný pohyb lidí i jejich podnikání. Sportovní, kulturní a společenský život se zastavil, děti přestaly chodit do škol. S příchodem očkování ale přišla naděje.

Jak toto neradostné období prožívaly vybrané české osobnosti z oborů nálezou nejohroženějších, tedy zdravotnictví a sociální péče, vám přináší tato kniha.

~~Doporučená cena 299 Kč~~

**Naše cena 239 Kč**

Vychází v červnu 2021



Objednávejte na e-mailu: [knihy@eezy.cz](mailto:knihy@eezy.cz)

EEZY Publishing, s.r.o.

Na Pankráci 1618/30, 148 00 Praha 4

[www.eezy.cz](http://www.eezy.cz)

