

Země, ve kterých byl hlášen výskyt horečky dengue

**ROČNĚ ONEMOCNÍ
HOREČKOU DENGUE
390 MILIONŮ LIDÍ
A 20 TISÍC JÍ PODLEHNE**

Z OBSAHU

OČKOVÁNÍ PROTI HPV - CO JSME PŘED 8 LETY NEVĚDĚLI?

Dne 8. června 2006 Úřad pro potraviny a léčiva v USA schválil kvadrivalentní vakcínu proti HPV typům 6, 11, 16 a 18 jako „první a jedinou vakcínu proti rakovině děložního čípku, cervikálním, vulvárním a vaginálním prekancerózám způsobeným typy 16, 18 a jako prevenci proti bradavicím genitálií a nízkému stupni cervikálních lézí způsobených typy 6, 11, 16 a 18, pro dívky a ženy ve věku 9–26 let“...

VIROVÉ HEPATITIDY

V posledním desetiletí došlo k významným změnám v epidemiologii, prevenci a léčbě virových hepatitid. V České republice se nyní relativně často vyskytují virové hepatitidy A, B, C a E, raritní je pouze virová hepatitida D...

ONEMOCNĚNÍ VYVOLANÁ VIREM VARICELLA-ZOSTER A MOŽNOSTI JEJICH PREVENCE

Varicella, v ČR nejčastěji hlášené infekční onemocnění především dětského věku, probíhá ve většině případů benigně s možností ambulantní léčby. U dospělých, osob s poruchami imunity a gravidních žen však může onemocnění probíhat dramaticky, s možností výskytu mnohočetných, někdy velmi závažných komplikací...

VÝVOJ VAKCÍN PROTI VIRU DENGUE

Horečka dengue představuje celosvětově nejrozšířenější arbovirózu a podle nejnovějších odhadů se ročně virem nakazí 390 milionů osob...

EDITORIAL	64
■	
PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEW)	
Očkování proti HPV – co jsme před 8 lety nevěděli? Vaccination against HPV – what we did not know 8 years ago? <i>MUDr. Daniel Driák, Ph.D., MUDr. Borek Sehnal, doc. MUDr. Jiří Sláma, Ph.D.</i>	66
Virové hepatitidy Viral hepatitis <i>doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.</i>	74
Onemocnění vyvolaná virem varicella-zoster a možnosti jejich prevence Varicella zoster virus-induced diseases and their prevention <i>doc. MUDr. Dalibor Sedláček, CSc.</i>	83
Vývoj vakcín proti viru dengue Development of dengue vaccines <i>MUDr. Milan Trojánek, doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc., MUDr. RNDr. František Stejskal, Ph.D.</i>	89
■	
AKTUALITY (CURRENT NEWS)	
Druhá vlna humánní ptačí chřipky A H7N9 v Číně Second wave avian human influenza A H7N9 in China <i>prof. MUDr. Miroslav Špliňo, DrSc., doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.</i>	93
■	
ZE ZAHRANIČNÍ LITERATURY (FROM FOREIGN LITERATURE)	
Novinky ve vakcinologii News in Vaccinology <i>doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.</i>	96
■	
ZPRÁVY, RECENZE, INFORMACE (NEWS, REVIEWS, INFORMATIONS)	
Informácia o konaní V. slovenského vakcinologického kongresu Report on V. Slovak Congress of Vaccinology <i>doc. MUDr. Zuzana Krištúfková, Ph.D.</i>	98
■	
MÝTY A FAKTA (MYTHS AND FACTS)	
Vakcíny a alergie Vaccines and allergy <i>MUDr. Daniel Dražan.</i>	100
■	
EVROPSKÁ IMUNIZAČNÍ SCHÉMATA (EUROPEAN IMMUNIZATION SCHEDULES)	
Španělské imunizační schéma The immunization schedule of Spain	101
■	
PORADNA (IMMUNIZATION COUNSELLING)	
<i>MUDr. Pavel Kosina.</i>	102

Očkování proti HPV – co jsme před 8 lety nevěděli?

Vaccination against HPV – what we did not know 8 years ago?

MUDr. Daniel Driák, Ph.D.¹, MUDr. Borek Sehnal¹, doc. MUDr. Jiří Sláma, Ph.D.²

¹Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce

²Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Souhrn:

Dne 8. června 2006 Úřad pro potraviny a léčiva v USA schválil kvadrivalentní vakcínu proti HPV typům 6, 11, 16 a 18 jako „první a jedinou vakcínu proti rakovině děložního čípku, cervikálním, vulvárním a vaginálním prekancerózám způsobeným typy 16, 18 a jako prevenci proti bradavicím genitálií a nízkému stupni cervikálních lézí, způsobených typy 6, 11, 16 a 18, pro dívky a ženy ve věku 9–26 let“. V současné době se rutinně používají vakcíny dvě: kvadrivalentní Silgard (Gardasil) a bivalentní Cervarix, národní imunizační programy v řadě zemí praktikují plošné očkování, rozšiřuje se indikační spektrum a doporučení očkovat chlapce, horní věková hranice není omezena. V některých zemích proočkovanost naivní populace dívek dosahuje 80 %, existují data o vysoké účinnosti obou vakcín proti prekancerózám děložního čípku, komunitní ochraně před genitálními bradavicemi u Silgardu a rozšířené zkřížené protekci u Cervarixu. Objevují se první údaje o účinnosti proti karcinomům v jiných lokalizacích. V České republice je od roku 2012 očkování dívek ve věku 13–14 let hrazeno ze zdravotního pojištění. V roce 2014 je postupně implementováno dvoudávkové očkovací schéma pro dívky ve věku 9–14 let u bivalentní a pro chlapce a dívky ve věku 9–13 let u kvadrivalentní vakcíny. Během 8 let se při používání a srovnávání vakcín proti HPV rovněž objevilo mnoho pochybností, pověr, zkrslení a omylů. V tomto článku byly kontroverzní údaje aktualizovány podle současných souhrnů údajů o přípravku.

Klíčová slova: vakcíny proti HPV, Silgard, Cervarix, lidský papilomavirus, HPV asociované choroby, účinnost, vedlejší účinky, zkřížená ochrana, dvoudávkové schéma

Summary:

On June 8, 2006, Food and Drug Administration in the USA approved quadrivalent vaccine against HPV 6, 11, 16 and 18 types as „the first and the one and only vaccine against cervical cancer, cervical, vulvar and vaginal precancerosis caused by HPV 16, 18, and as the prevention against genital warts and cervical lesions of low grade, caused by HPV 6, 11, 16 and 18, for girls and women in the age of 9–26 years“. At the time, two vaccines are routinely used: quadrivalent Silgard (Gardasil) and bivalent Cervarix. National immunization programmes in many countries practice general vaccination, indications and recommendation for vaccination of boys become broader, maximum age limit has not been set. In some countries vaccination of the naive girl's population reaches 80 %, data exist on high efficiency of both vaccines against cervical precancerosis, community protection against genital warts in Silgard and enlarged cross-protection in Cervarix. First data of efficiency against cancers at other localisations also emerge. Since 2012, vaccination of girls at the age of 13–14 years has been covered from the health insurance in the Czech Republic. In 2014 successively, the 2-dose schedule is implemented for girls at the age of 9–14 years in bivalent and for boys and girls at the age of 9–13 years in quadrivalent vaccine. During 8 years, many doubts, myths, distortions and mistakes in use and comparison of anti-HPV vaccines also appeared. In the paper, the controversial issues were actualized according to the contemporary Summaries of Product's Characteristics.

Keywords: vaccines against HPV, Silgard, Cervarix, human papillomavirus, HPV-associated diseases, effectiveness, side-effects, cross-protection, 2-dose schedule

Vakcinologie 2014;8(2):66–73

Úvod

Před 8 lety byla odborné i laické veřejnosti představena metoda, která by zásadním způsobem mohla snížit výskyt některých malignit, první vakcína proti lidským papilomavirům (human papillomavirus, HPV). Postupně si obě používané očkovací látky, Silgard a Cervarix, získaly své

příznivce i odpůrce, stoupá proočkovanost populace a vyjasnily se některé otázky. Odpůrci vakcín proti HPV uvádějí, že účinnost vakcín je nízká a byla zkoumaná pouze na malých souborech, nežádoucí účinky jsou časté a závažné, poukazují na neznámou délku působení očkování, riziko selekčního tlaku na nevakcinační

typy HPV a nejasný efekt u žen, které jsou již infikované. Obecně proti očkování jako takovému se celosvětově i v ČR množí případy antivakcinačních aktivit. Část laické veřejnosti nesouhlasí s očkováním principiálně a v některých případech ani po adekvátním poučení. Důvody jsou různé: zásah do soukromí, nedůvěra v očkovací

látky nebo předchozí špatná zkušenost. Rodiče preferující alternativní životní styl odmítají nechat své děti očkovat podle doporučení, některým vadí označení „povinné očkování“. Snížením proočkovanosti populace a vlivem migrace jsou u nás infekce, jako je např. tuberkulóza, opět na vzestupu. Lékaři se tak mohou setkat s případy infekcí, které se v naší zemi po desetiletí nevyskytovaly. Z historie je známo, že pokaždé, když se sníží proočkovanost, dojde ke zvýšení počtu infekcí i úmrtí s nimi spojených. Příkladem je zvýšený výskyt záškrtu v Rusku, dětské obrny a spalniček v Nizozemsku nebo černého kašle ve Velké Británii. V polovině 70. let se v důsledku kritiky a zpochybnování přerušilo očkování proti černému kašli ve Švédsku. Na začátku 80. let bylo registrováno více než 10 000 případů ročně, přičemž průvodní komplikace odpovídaly případům v rozvojových zemích (1).

HPV infekce patří k nejčastějším sexuálně přenosným infekcím (STI, sexually transmitted infections), během života jsou infikovány více než tři čtvrtiny sexuálně aktivních osob. Papilomaviry vykazují druhovou specifičnost a kromě lidských existují jim příbuzné papilomaviry bovinní, králíčí, křeččí, kozí, ovčí, psí, srnčí, ptačí aj. Podle tropismu se dělí na typy kožní a slizniční. Z více než 150 HPV jich 40 vykazuje vysokou afinitu k anogenitální oblasti a 18 z nich nese s sebou vysoký onkogenní potenciál (tzv. high-risk human papillomavirus, HR HPV): 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82. Přibližně 90 % primárních infekcí probíhá asymptomaticky, infekce HPV včetně onkogenních typů má typicky přechodný charakter, 80–90 % nález spontánně a bez následků z lidského organismu vymizí. V 10–20 % HPV v makroorganismu přetrvávají a jsou příčinou četných lidských onemocnění (2, 3). Perzistující infekce HR HPV je etiologicky spojena s rozvojem prekanceróz a karcinomů děložního hrdla a s významnou částí prekanceróz a karcinomů anu, vulvy, vagíny a penisu. Mimo tyto orgány se infekce HR HPV podílí na vzniku částí dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku, což je souhrnný název pro anatomické struktury zahrnující dutinu ústní, jazyk, dutinu nosní, vedlejší dutiny nosní, farynx, larynx a slinné žlázy. Všechny typy HPV mohou způsobovat rozvoj low-grade lézí anogenitální oblasti, nízkorizikové HPV (low-risk HPV, LR HPV) jsou spojeny se vznikem anogenitálních

bradavic (condylomata acuminata), rekurentní respiratorní papilomatózy a orálních papilomů (3, 4, 5).

Přibližně polovina všech HPV infekcí je způsobena HR HPV a odhaduje se, že celosvětově 5,2 % všech karcinomů je asociovaná s infekcí onkogenními papilomaviry (6). Perzistující infekce HR HPV je podle současných poznatků primární a nezbytná, ne však dostatečná příčina rozvoje karcinomu děložního čípku. Bez přítomnosti onkogenního HPV se karcinom nevyvine, ale i při infekci HR HPV je pro kancerogenezi nutná ještě přítomnost dalších faktorů: selhání imunitního systému při kontrole a vyčištění HPV, nikotinismus (5), event. další dosud nepoznané faktory. Genotypy HR HPV 16 a 18 jsou zodpovědné za více než 70 % případů cervikálního karcinomu, kromě toho jsou spojeny s významnou částí karcinomů vulvy, vagíny, penisu, anální oblasti a orofaryngu (tab. 1).

Nejčastější a nejvíce prostudovanou HPV asociovanou malignitou je karcinom děložního hrdla (tab. 2). Ročně je na světě

diagnostikováno asi 530 000 nových případů a umírá na něj přibližně 270 000 žen. Celosvětově je karcinom děložního čípku po karcinomu prsu druhý nejčastější karcinom u žen, v rozvojových zemích se nachází na prvním místě. Většina onemocnění (86 %) a úmrtí (88 %) připadá na rozvojové země (6), zejména je postižena ženská populace na východním pobřeží Afriky, západním pobřeží Jižní Ameriky a v Mexiku aj., kde incidence dosahuje až 90/100 000 žen a rok. V Mexiku na tuto diagnózu umírá průměrně jedna žena každé 2 hodiny. V mnoha rozvojových zemích je karcinom čípku nejčastější příčinou úmrtí na zhoubný nádor.

HPV během evoluce získaly značné schopnosti unikát obranné reakci hostitele. Infekce v iniciálním stadiu nepenetruje bazální membránu, nedochází k viremii a systémové infekci, antigeny HPV nejsou dostatečně vystaveny systémové imunitě a nevyvolávají silnou protilátkovou odpověď. K lýze infikovaných buněk s největší pravděpodobností nedochází, infekční viriony vznikají až v terminálně

Lokalizace	Vznik karcinomu	Nejčastější typy HPV
Děložní hrdlo	Více než 99 % (99,7 % spinocelulárních karcinomů, 56–94 % adenokarcinomů)	16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35
Vulva	40 %	16, 31
Vagína	50 %	16, 18
Penis	40 %	16
Anus	90 %	16, 18

Tab. 1 Prokázaná asociace HR HPV s karcinomem (4, 5)

Onemocnění	Počet nově vzniklých případů na 100 000 žen/mužů za rok
Karcinom čípku	20
Karcinom vulvy	3,5–5
Karcinom vagíny	0,7
Karcinom anu	0,9 u mužů, 1,58 u žen, 35 u homosexuálních mužů
	70 u homosexuálních mužů s AIDS
Karcinom penisu	0,7
Karcinomy hlavy a krku	16 u mužů, 4,4 u žen
Genitální bradavice	200–400
Laryngeální papilomatóza	1

Tab. 2 Incidence HPV asociovaných chorob v ČR (7)

diferencovaných keratinocytech na povrchu epitelu a uvolňují se z deskvamovaných buněk. Imunitní systém nedostává žádný signál o hrozícím nebezpečí a nerozvíjí se zánětlivá reakce. Významná část pacientek po přirozené infekci nevytváří protilátky. K tvorbě protilátek dochází v 50–67 % a obvykle pozdě (za 12–18 měsíců), stupeň a trvání případné sérokonverze nejsou známy (8). Původně se předpokládalo, že reinfekce stejným typem HPV probíhá za velmi podobných podmínek, jaké jsou u HPV naivních žen, avšak podle studií ženy po přirozené infekci s perzistující séropozitivitou (9) nebo s vysokými titry protilátek (10) vykazují snížené riziko k následné infekci.

Vývoj vakcín proti HPV

Již v antickém Řecku ve 4. století př. n. l. Hippokrates dával vznik kondylomat zevního genitálu do souvislosti s pohlavním stykem. Avšak až do konce 70. let 20. století byly papilomaviry považovány jen za neškodné původce neestetických, ale benigních bradavic genitálu, rukou, nohou, případně hrtanu a hlasivek. Jelikož karcinom čípku je vzácný u židovek, předpokládalo se, že tento typ rakoviny způsobují kancerogeny obsažené ve smegmatu při špatné intimní hygieně. První zmínka o vztahu mezi stylem pohlavního života a rozvojem rakoviny čípku se objevila v roce 1847 v práci italského lékaře Rigoni-Sterna, který vyzpozořoval, že onemocněním jsou často postiženy vdané ženy a vdovy, zatímco u panen a řádových sester se téměř neobjevuje. Z epidemiologických studií provedených během 20. století vyplynulo, že rizikové jsou atributy sexuálního života, a za původce se považovalo některé infekční agens přenášené pohlavním stykem: *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, HIV (human immunodeficiency virus), HSV-2 (herpes simplex virus 2).

V roce 1933 R. E. Shope a E. W. Hurst pozorovali u králíků, že HPV infekce následně vede ke vzniku keratinózních papilomů, z nichž některé progredují v invazivní dlaždicobuněčný karcinom. Šlo o první nález, že DNA virus může způsobit tumor u savců (11).

Na přelomu 70. a 80. let se objevily první zprávy předpokládající etiologický význam HPV u bronchiálních dlaždicobuněčných karcinomů (1979), ezofageálních papilomů (1982), papilomů a karcinomů vedlejších dutin nosních (1983) (12–15).

Začátkem 80. let byly uveřejněny práce německých virologů Dürsta a zur Hausena,

kteří identifikovali DNA HPV nových typů 16 a 18 v biopsiích karcinomů děložního hrdla. Na základě dalších molekulárně biologických, imunologických a epidemiologických studií bylo během 90. let definitivně prokázáno, že perzistující infekce HR HPV je kauzální a nezbytná podmínka pro kancerogenezi děložního čípku. V roce 1995 International Agency for Research on Cancer (IARC) uvedla, že je dostatek důkazů, aby byly HPV 16 a 18 klasifikovány jako lidské kancerogeny (16). Profesor Harald zur Hausen obdržel v roce 2008 za své výzkumy Nobelovu cenu.

Identifikace HR HPV jako primární příčiny cervikálního karcinomu byla podmínkou k možnosti vývoje protinádorové vakcíny. V kontextu ochrany proti infekci a v konečných důsledcích, prevenci iniciace malignity, lze anti-HPV očkování srovnat s vakcínou proti virové hepatitidě B. Infekce virem hepatitidy B je asi ve 20 % případů chronická, což u části pacientů může vést k rozvoji cirhózy a hepatocelulárního karcinomu. Běžně užívané živé, atenuované či inaktivované vakcíny nemohly být použity pro vývoj očkovací látky proti HPV z důvodu onkogenního potenciálu papilomavirů. Kromě toho obtíže s jejich vývojem souvisí s biologií viru. HPV se nemnoží na běžných tkáňových kulturách, a proto příprava antigenů vyžaduje použití technologií genového inženýrství. Příprava vakcíny proti všem 18 onkogenním typům by byla velmi složitá, proto jsou první vakcíny cíleny proti dvěma nejčastěji se vyskytujícím typům HPV 16 a 18.

Vědecký výzkum očkovacích látek proti HPV je současně zaměřen na 3 druhy vakcín: profylaktické, terapeutické a kombinované. Profylaktické vakcíny mají společný cíl, jde o aktivní imunizaci, která vyvolá tvorbu vysokých hladin typově specifických neutralizačních protilátek schopných zabránit vstupu viru do cílové buňky.

Prvním počinem ve vývoji profylaktické vakcíny byla práce Jiana Zhoua a kol. z roku 1991, kdy bylo objeveno, že je-li v rekombinantních systémech dostatečné množství molekul hlavního kapsidového proteinu L1, pak jejich samovolným shlukováním (self-assembly property) vznikají partikule, které jsou od virionů v elektronovém mikroskopu morfologicky nerozeznatelné – tzv. VLP (virus-like particles, viru podobné částice). Neobsahují však DNA, nejsou tedy infekční, ale naopak vysoce imunogenní a velmi dobře snášené. Papilomavirové VLP mohou

být produkovány celou škálou buněk. Ve výzkumech užívané a do klinické praxe zaváděné očkovací látky jsou připravované na geneticky zmanipulovaných kvasinkách anebo pomocí rekombinantních bakulovirů v kulturách buněk hmyzího původu. Ve zvířecím modelu byla experimentálně ověřena indukce tvorby vysokých hladin protilátek, inaktivace HPV protilátkami v *in vitro* pokusech, protekce zvířat aplikací VLP proti infekci odpovídajícím typem viru a pasivní imunizace přenosem takových protilátek na naivní zvíře (17).

Jako alternativu k VLP tvořených L1 se výzkum zaměřuje i na kapsidový protein L2. Jeho nevýhodou je slabší imunogennost a nižší dosahované titry protilátek. Výhodou je naopak zkřížená neutralizační aktivita protilátek. Pokud by se podařilo překonat slabou imunogenicitu, je L2 velmi perspektivní jako profylaktická vakcína proti širokému spektru HPV. Testují se alternativní a méně invazivní způsoby aplikace VLP: nazální (sprej, aerosol) a perorální, pozornost se věnuje i vývoji levnějších rostlinných vakcín (17). Kromě profylaktických vakcín se výzkum zaměřuje na terapeutické a kombinované vakcíny. Jejich výzkum však zatím stále nepřekročil klinické studie fáze II a v nejbližších letech nelze očekávat zavedení terapeutických vakcín do běžné praxe.

Dne 8. června 2006 americký Úřad pro potraviny a léčiva (Food and Drug Administration, FDA) schválil kvadrivalentní vakcínu Gardasil. Evropská léková agentura (EMA) 20. září 2006 schválila Gardasil (v části Evropy distribuovaný pod názvem Silgard) jako první vakcínu v EU k použití u dívek ve věku 9–15 let a u žen ve věku 16–26 let ve stejných indikacích jako FDA. Poté proběhla v ČR kategorizace Silgardu, který je od 5. prosince 2006 dostupný na našem trhu. V roce 2007 byl přípravek Silgard ohodnocen jako nejlepší biotechnologický produkt cenou Prix Galien USA.

Bivalentní vakcína Cervarix prošla obdobným administrativním řízením, byla zaregistrována, resp. kategorizována a od 20. října 2007 se prodává i v ČR.

Charakteristika vakcín

Kvadrivalentní vakcína Silgard (Gardasil) (tab. 3) je podle současného SPC indikována od věku 9 let k prevenci premaligních genitálních lézí (cervikálních, vulvárních a vaginálních) a cervikálního karcinomu způsobených danými onkogenními typy

HPV a k prevenci genitálních bradavic způsobených specifickými typy HPV. Základní očkování se provádí ve 3 dávkách intramuskulárně do deltového, případně horní části anterolaterální oblasti stehenního svalu v optimálním časovém schématu 0, 2 a 6 měsíců. Minimální odstup mezi první a druhou dávkou činí 1 měsíc a mezi druhou a třetí dávkou 3 měsíce, celý cyklus tak lze absolvovat v minimu 4 měsíců. Odstup mezi první a druhou dávkou se nemá prodlužovat, třetí dávku je možné aplikovat až do jednoho roku od začátku očkování (18).

Maximálního titru protilátek je dosaženo 1 měsíc po třetí dávce, k sérokonverzi dochází podle věku, pohlaví a typu HPV u 97,4–99,8 % očkovaných osob. Poté koncentrace protilátek klesá až do 24. měsíce a následně zůstává poměrně stabilní nejméně do 60. měsíce. Největší měrou klesá titer protilátek anti-HPV 18, po 5 letech bylo séropozitivních žen ve věku 16–26 let 60 % vs. 90–98 % séropozitivních proti HPV 6, 11 a 16. Je zajímavé, že podle aktuálních dat ze sledování ženské i mužské populace i séronegativní jedinci byli chráněni proti klinickému onemocnění (18). Rychlá a silná anamnestická odpověď (imunitní paměť)

byla prokázána provokační dávkou Silgardu u podskupiny očkovaných žen po 5 letech, titry protilátek převyšovaly titry dosažené 1 měsíc po třetí dávce (19).

Bivalentní vakcína Cervarix je indikována k aplikaci dívkám od 9 let věku k prevenci premaligních genitálních lézí (cervikálních, vulvárních a vaginálních) a cervikálního karcinomu způsobených určitými onkogenními typy HPV. Pomocným prostředkem je unikátní adjuvantní systém II. generace, AS04, obsahující 3-O-deacyl-4-monofosforyl-lipid A, což je detoxifikovaný lipopolysacharid *Salmonella minnesota* adsorbovaný na amorfní hydroxid hlinitý. Základní očkování se provádí třemi dávkami po 0,5 ml aplikovanými do stejného místa nitrosvalově do oblasti deltového svalu v časovém schématu 0, 1 a 6 měsíců. Je-li nezbytná flexibilní úprava, může být druhá dávka podána za 1–2,5 měsíce po první dávce, třetí dávku lze aplikovat mezi 5. a 12. měsícem po první dávce (20).

Jeden měsíc po třetí dávce došlo u více než 99 % očkovaných osob k sérokonverzi proti oběma typům HPV 16 a 18. Poté titry protilátek klesají a dosahují plateau od 18. měsíce. Ještě za 8,9 roku zůstalo

séropozitivních 100 % žen a titry protilátek byly nejméně 10krát vyšší než u žen po přirozené infekci. Anamnestická odpověď (imunitní paměť) byla prokázána u podskupiny žen provokační dávkou Cervarixu 6,8 let po zahájení očkování, titry protilátek převyšovaly pozorované hodnoty 1 měsíc po základním očkování (20). Perzistující vysoké koncentrace protilátek se vysvětlují přítomností adjuvantního systému II. generace.

Od 1. dubna 2012 je v ČR očkování proti HPV hrazeno ze zdravotního pojištění pro dívky ve věku 13–14 let. Podmínkou je, aby první dávka byla aplikována po dosažení 13. a před dovršením 14. roku. Očkovat osoby ve věku méně než 9 let se nedoporučuje, imunogenita vakcín v tomto věku nebyla prokázána a není ani dostatek informací o jejich bezpečnosti. Vakcíny se navzájem nemají kombinovat, doporučuje se 3dávkové schéma dokončit stejnou vakcínou. Vakcinace nenahrazuje pravidelný onkogenetologický screening.

Účinnost vakcín

Hypoteticky se předpokládá, že klíčovým mechanismem ochrany před HPV infekcí a HPV asociovanými chorobami je vysoká

Injekce 0,5 ml i. m.	Silgard (Merck Sharp & Dohme)	Cervarix (GlaxoSmithKline)
První registrace	červen 2006, USA	květen 2007, Austrálie
L1 HPV	16, 18, 6, 11, 40, 20, 20, 40 µg	16, 18 20 µg
Adjuvantní systém	amorfní hydroxyfosfát-sulfát hlinitý	monofosforyl-lipid A na hydroxidu hlinitém
Obsah hliníku	225 µg	500 µg
Technologie	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	expresní systém bakulovirů, hmyzí buňky z <i>Trichoplusia ni</i>
Aplikace	deltový sval nebo horní anterolaterální oblast stehna	deltový sval
Věk	dívky a ženy ve věku od 9 let, horní věková hranice není stanovena; chlapci a muži ve věku 9–26 let	dívky a ženy ve věku od 9 let, horní věková hranice není stanovena
Základní očkování	0, 2, 6 měsíců	0, 1, 6 měsíců
Dvoudávkové schéma	0, 6 měsíců chlapci a dívky ve věku 9–13 let	9, 6 měsíců dívky ve věku 9–14 let
Prevence	CIN 2/3, AIS, cervikální karcinom VIN 2/3, VaIN 2/3 condylomata acuminata USA: anální karcinom	CIN 2/3, cervikální karcinom VIN 2/3, VaIN 2/3
Doba ochrany	nestanovena	nestanovena
Imunitní paměť	prokázána	prokázána
Booster	nestanoven	nestanoven
Laktace	lze	pokud výhody převáží nad riziky
CIN 2/3 = cervikální high-grade léze; AIS = adenocarcinoma in situ; VIN 2/3 = vulvární high-grade léze; VaIN 2/3 = vaginální high-grade léze		

Tab. 3 Základní charakteristiky vakcín proti HPV

koncentrace typově specifických IgG protilátek po imunizaci. Protilátky transsudací a exsudací přecházejí ze séra do mukózy genitálního traktu a slizničního sekretu, čímž jsou HPV neutralizovány a nemohou infikovat buňky. Minimální hladina protilátek zajišťující ochranu proti perzistující infekci onkogenními typy HPV 16 a 18 nebo CIN 2/3 však nebyla stanovena (8). Sérové koncentrace anti-HPV protilátek po očkování Silgardem byly stanovovány metodou Luminox (cLIA), která je méně senzitivní, ale více specifická. Naproti tomu protilátky po očkování Cervarixem byly stanovovány testem ELISA, který vykazuje vyšší senzitivitu, ale nižší specifitu. Luminox tak zachytí méně protilátek neutralizačně specifických, ELISA zachytí více protilátek, ale všechny nemusí být neutralizačně účinné. V přímém srovnání imunogenicity byla protilátková odpověď signifikantně vyšší u bivalentní vakcíny (21).

Větší význam než koncentrace protilátek má detekce genitálních prekanceróz jako průlomového onemocnění po očkování. Ve studii zahrnující téměř 17 000 HPV naivních žen (tzn. bez předchozího kontaktu s HPV) ve věku 16–26 let byla účinnost Silgardu proti CIN 3 způsobeným HPV 16 a 18 po 3,6 roku stanovena na 96,9 % (18), analogicky u více než 14 000 HPV naivních žen ve věku 15–25 let byla účinnost Cervarixu po 40 měsících stanovena na 91,7 %, což bylo ještě dodatečnou „post-hoc“ analýzou korigováno na 100 % (20). Ve stejné populaci žen byla účinnost Silgardu proti adenocarcinoma in situ souvisejícím s HPV 16 a 18 stanovena na 100 %, tzn. že během 3,6 roku neonemocněla žádná očkovaná žena. Účinnost Silgardu proti VIN 2/3 a VaIN 2/3 souvisejícími s vakcinačními typy HPV byla stanovena na 100 %, proti genitálním bradavicím na 100 % (18). U Cervarixu byly VIN a VaIN vedlejšími cíli a byly zaznamenány 2 případy prekancerózy středního stupně související s HPV 16 nebo 18 ve srovnání se 7 případy v kontrolní skupině (20).

V populaci téměř 20 000 žen bez ohledu na přítomnost HPV infekce byla účinnost Silgardu proti CIN 3 souvisejícím s HPV 16 nebo 18 určena na 46,0 % (18). Analogicky v populaci téměř 15 000 žen byla účinnost Cervarixu proti CIN 3+ stanovena na 45,7 % (20). Tato kohorta pacientek bez ohledu na vstupní test HPV, cytologii nebo sérologii se blíží obecné populaci žen.

Dále je v SPC vakcín uvedena ochrana proti celkové zátěži cervikálními prekan-

cerózami bez ohledu na typ HPV. Očkování Cervarixem u HPV naivních žen snižuje riziko CIN 2+ (CIN 2, CIN 3 a AIS) o 64,9 % a riziko CIN 3+ o 93,2 % (20), očkování Silgardem ve stejné populaci žen snižuje riziko CIN 2+ o 42,7 % a riziko genitálních bradavic o 82,8 % (18).

Zkřížená ochrana („cross-protection“)

Kromě vysoké účinnosti proti lézím způsobeným HPV obsaženým ve vakcínách existují data o částečné účinnosti proti dalším typům HPV, které nejsou v přípravcích zastoupeny. Efekt zkřížené protekce se vysvětluje fylogenetickou podobností L1: HPV 16 s HPV 31, 33, 52 a 58 (tzv. skupina A9 species) a HPV 18 s HPV 45 (tzv. skupina A7 species). Kromě toho se uvažuje i o vlivu odlišných adjuvantních systémů a T-lymfocytární odpovědi, která v případě HPV 31 a 45 byla signifikantně vyšší u bivalentní vakcíny. V terénu žen, které se s HPV nesetkaly, vykazovala bivalentní vakcína účinnost proti HPV 31 (77,1 %), 33 (82,3 %) a 45 (79,0–100 %), kvadrivalentní vakcína byla efektivní proti HPV 31 (46,2 %). O ochraně proti HPV 52 a 58 je u obou přípravků prozatím málo údajů. Zatímco titry protilátek proti HPV 16 a 18 po očkování bivalentní vakcínou zůstávají všeobecně vysoké, dosažené koncentrace protilátek proti HPV 31, 33 a 45 jsou podstatně nižší a během 2 let klesají na úroveň po přirozené infekci nebo nejsou detekovatelné (21). Klinický význam tohoto zjištění zatím není doložen.

Nežádoucí účinky, bezpečnost a rizika

Z nežádoucích vedlejších účinků dominují několikadenní lokální reakce v místě vpichu, které jsou vzhledem k adjuvantnímu systému s lipopolysacharidem výraznější po Cervarixu, jehož bezpečnost se uvádí na úrovni očkování proti hepatitidě A. Ze systémových vedlejších účinků se uvádí u Silgardu horečka, u Cervarixu cefalea, únava a myalgie. Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) upozorňuje na větší výskyt vazovagálních synkop následně po vakcíně proti HPV hlášených v USA. Obecně kolapsový stav po injekci u mladistvých je běžný, avšak u registrovaných případů v USA v polovině případů došlo k pádu se závažným poraněním (fraktury lebky, subdurální a subarachnoidální hematomy). Na riziko kolapsu spojeného s pádem upozorňují rovněž aktualizované SPC přípravků. Jelikož paradoxní nebo časnou alergickou reakci nelze

předem vyloučit před žádnou aplikací léku, je na místě dodržovat zavedený standard a po aplikaci injekce setrvat 15–30 minut v čekárně v dosahu lékaře. Zřejmě i to je důvod, proč jsme na naší klinice za celou dobu, co jsou anti-HPV vakcíny na trhu, žádnou závažnou reakci po aplikaci nezaznamenali.

Zkoumá se výskyt autoimunitní polyradikuloneuritidy (syndrom Guillainův-Barréův), avšak příčinná souvislost dosud nebyla zjištěna. Mimochodem je prokázána souvislost mezi výskytem Guillainova-Barréova syndromu a očkováním proti vzteklině a chřipce. Vaccine Advers Event Reporting System (VAERS) při Center for Disease Control (CDC) registruje dvě desítky případů úmrtí v časové souvislosti s vakcinací. Podle pitevních protokolů a dalšího vyšetřování však nebyla prokázána příčinná souvislost, u některých pacientek byla zjištěna autoimunitní cerebrální vaskulitida. Spekuluje se, že anti-HPV vakcínami lze aktivovat autoimunitní reakci se závažnými následky, v krajním případě i event. úmrtím pacienta. Ačkoli příčinná souvislost nebyla prokázána, přetrvávající příznaky jako úporná migréna, poruchy vědomí nebo hybnosti, výpadky paměti, psychotické reakce zasluhují pozornost lékaře a měly by vést k včasné diagnostice a léčbě případné závažné komplikace. Neméně důležité je hlášení nežádoucího účinku do databáze SÚKL.

Negynekologické malignity

Dlaždicobuněčný karcinom anu je vzácný a tvoří asi 1,5 % karcinomů gastrointestinálního traktu. Celosvětově je častější u žen, pouze s výjimkou homosexuálních mužů, a především dramaticky narůstá u homosexuálů se získaným imunodefektem (tab. 3). Na rozdíl od ostatního světa, kde se incidence análního karcinomu pozvolna zvyšuje, v ČR se za posledních 30 let výrazně nemění (7). V roce 2008 bylo v ČR registrováno 84 nově vzniklých případů u žen (43 žen zemřelo), zatímco v USA v témže roce bylo u žen nově hlášeno 3050 případů. Celkem 90 % případů análních karcinomů je spojeno s HPV infekcí, což představuje druhou nejvyšší asociaci pro karcinom dleždního čípku, a z nich v 92 % byly prokázány genotypy HPV 16 a 18. Vysoký stupeň asociace HPV infekce a análních prekanceróz a karcinomů dokumentuje metaanalýza z 93 prací ze 4 světadílů, podle které je asociace HPV a anální léze vyšší než v případě high-grade lézí vulvy nebo vaginy (22).

Rizikovými faktory jsou anamnéza cervikální prekancerózy nebo karcinomu a anamnéza vulvární prekancerózy. V případě cervikální high-grade léze je riziko vzniku karcinomu anu dokonce 5krát zvýšené (23). Dalšími rizikovými faktory jsou atributy sexuálního života, jako je věk při koitarché, promiskuita, počet sexuálních partnerů, anoreceptivní koitus, kouření. Paradoxně první studie hodnotící prevalenci anální HPV infekce, rizikové faktory a rozvoj neoplazie dolního genitálního traktu statistickou významnost těchto faktorů neprokázala (24). Ostatní rizikové faktory jsou vrozený nebo získaný imunodeficit a mimořádně ohroženou skupinou je skupina homosexuálních mužů (25). V USA byla již vakcína Gardasil schválena k ochraně před karcinomem anu u obou pohlaví, v Evropě zatím nebyla indikace k protekci před análním karcinomem přijata.

Jako v případě čípku lze očekávat analogický efekt proti análním HPV infekcím a análním lézím, avšak podklady na úrovni „evidence-based medicine“ zatím nejsou k dispozici. První práce z regionu New York naznačují snížené riziko jak cervikálních, tak análních HPV infekcí u kompletně očkovaných adolescentek ve srovnání s neočkovanými (26).

Karcinom penisu je v bílé populaci velmi vzácný, počet nově hlášených případů se u nás pohybuje kolem 40 ročně. Postihuje starší muže nad 60 let. Incidence je vysoká v Indii, Africe a Jižní Americe, kde činí až 10 % všech malignit; např. v Peru je nejčastějším typem karcinomu u muže. Vyskytuje se zejména v nebělošských populacích neprovádějících obřízku, naopak u ortodoxních židů se téměř nevyskytuje. Mezi rizikové faktory pro vznik penilního karcinomu patří HPV infekce, kouření, nedostatečná osobní hygiena, retence smegmatu, fimóza, vyšší věk, AIDS a soužití se ženou, která trpí cervikálním karcinomem. Cirkumcize snižuje riziko přenosu HPV infekce, avšak podle některých prací nebyl význam obřízky v dětství jako prevence karcinomu penisu potvrzen. Téměř 95 % všech malignit penisu představuje spinocelulární karcinom. Ten se vyvíjí přes stádium penilní intraepiteliální neoplazie, která je v 92 % HPV pozitivní. V karcinomech i prekancerózách dominuje genotyp HPV 16 (4).

Karcinomy hlavy a krku. Dlaždicobuněčné karcinomy představují 90–95 % všech malignit hlavy a krku (dutiny ústní, jazyka, dutiny nosní, paranazálních sinů,

epifaryngu, orofaryngu, hypofaryngu, laryngu a slinných žláz). V roce 2005 bylo celosvětově registrováno více než 400 000 nových případů. V současné době se rozeznávají dvě skupiny těchto karcinomů s odlišnou etiologií: 1. skupina nádorů vyvolaných kouřením a nadměrnou spotřebou alkoholu a 2. skupina nádorů u osob, které těmto klasickým rizikovým faktorům vystaveny nebyly, ale nádory byly u nich vyvolány HPV infekcí. HPV DNA bývá celkově detekována v karcinomech hlavy a krku ve 14–61 %. Česká studie uvádí 43 % pozitivních výplachů úst na DNA HR HPV u 86 pacientů postižených karcinomem hlavy a krku ve srovnání se 4 % u kontrol (27). Přehledová studie uvádí přítomnost DNA papilomavirů ve 35 % orofaryngeálních karcinomů, ve 23 % karcinomů dutiny ústí a 24 % karcinomů laryngu. HPV 16 se nachází v 90 %, HPV 18, 31, 33 a 35 ve většině zbývajících případů (28). Orofaryngeální karcinom postihující anatomicky bázi jazyka, tonzily a tonzilární oblouky, měkké patro nebo zadní stěnu faryngu se vyskytuje typicky mezi 5. a 7. dekádu života, muži jsou postiženi 3–5krát častěji než ženy (4).

Předpokládá se, že orálním sexem přenesená HPV infekce je příčinou HPV asociovaných karcinomů hlavy a krku, především orofaryngeálního karcinomu (29). Mezi nejvýznamnější rizikové faktory tak patří celkový počet sexuálních partnerů (26 a více) a počet partnerů, s nimiž byl prováděn orální sex (6 a více), nízký věk při zahájení pohlavního života, anamnéza genitálních bradavic a jiných STI, homosexuální styk a oro-anální sex. Abúzus tabáku a alkoholu, dietní zvyky (nedostatek ovoce a vitamínu C) a genetické polymorfismy nejsou dosud jednoznačně prokázány jako kofaktory u HPV asociovaných nádorů hlavy a krku. Recentní studie ukazují podstatný vzestup orofaryngeálního karcinomu za posledních 20 let u mužů i žen. Výskyt non-orofaryngeálních karcinomů naopak v důsledku poklesu kouření cigaret klesá. Proto se nárůst orofaryngeálních karcinomů v éře snižování kouření přičítá na vrub „HPV epidemií“ (28).

Další karcinomy. Lze předpokládat, že dutina ústní a genitourinární trakt slouží jako rezervoár papilomavirů, odkud se viry mohou šířit a způsobovat onemocnění dalších orgánů, i když zatím nebyla prokázána etiologická souvislost.

Ezofageální karcinom tvoří asi 0,7 % všech zhoubných nádorů v populaci. V ČR

je nově hlášeno asi 400 případů ročně, z toho více než u 3/4 mužů. Nejvíce případů je registrováno u mužů ve věkové skupině 50–54 let a u žen mezi 65–69 roky. V Číně, Japonsku a Íránu jeho podíl na zhoubných nádorech dosahuje 5 %. Rizikovými faktory jsou dráždivá, silně kořeněná strava, horké nápoje, koncentrovaný alkohol, nitrosaminy, kouření, chronická ezofagitida a achalázie jícnu. Spinocelulární karcinom tvoří asi 2/3 všech nádorových onemocnění jícnu. DNA HPV byla pozitivní ve 22,9 % dlaždicobuněčných karcinomů jícnu (4).

HPV infekce byla rovněž prokázána ve 22,4 % vzorků bronchiálních karcinomů (12) a ve 27 % případů karcinomů vedlejších dutin nosních (15). Naopak v biopsiích z benigní hyperplazie prostaty a karcinomu prostaty byla prevalence HPV DNA pouze ve 2 %. Stejně tak nález séropozitivity se nelišil od kontrol. Podle současných poznatků není HPV infekce spojena s onkogenézí prostaty u mužů (30). Stejně tak se podle recentních studií nejeví HPV jako významná příčina karcinomu prsu, 94,3 % vzorků bylo HR HPV negativních a jen 2,9, resp. 5,7 % (podle použité metody) bylo pozitivních (31). Jiná studie pomocí metody hybrid capture II prokázala HR HPV ve 21,4 % vzorků karcinomu prsu, zatímco ve fibroadenomech v 16,2 % (32).

Benigní onemocnění

Benigní genitální bradavice (genital warts) obvykle v podobě špičatých frčků (condylomata acuminata) jsou nejčastějším projevem HPV infekce. Jsou vysoce infekční, k přenosu dochází asi v 65 % případů. Incidence genitálních bradavic je celosvětově vysoká, častější u žen. Prakticky 100 % je vázáno na HPV infekci, v 60–80 % jsou přítomny typy HPV 6 a 11. V USA postihují přibližně 1 % sexuálně aktivních žen ve věku 15–49 let a podle odhadů dochází k téměř 1 milionu nových případů každý rok (4, 5, 33).

Laryngeální papilomatóza (rekurentní respiratorní papilomatóza) je vzácné, ale závažné chronické onemocnění, které vzniká vertikálním přenosem z rodičky na plod během porodu. K přenosu stačí aktivní HPV infekce matky bez klinicky zjevných kondylomat a může k němu dojít i bez porušení vaku blan. Onemocnění je nejčastěji asociováno s HPV 6 a 11. Projevuje se laryngeálními papilomy, které se klinicky manifestují úporným

chrapotem během prvních 5 let života a jsou rezistentní k léčbě. Léčba je často pouze paliativní (33).

Selekční tlak

Negativní efekt spojený s účinkem selekčního tlaku a přemnožení jiných než ve vakcínách obsažených typů HPV (fenomén „replacementu“) se zatím nepotvrdil. V proočkovaných populacích celkově klesá prevalence HPV 16, 18, 6 a 11 a prevalence jiných typů se nezvýšila. Biologie virů je odlišná od bakterií a selekční tlak podle všeho není tak silný, navíc se proti selekčnímu tlaku uplatňuje zkřížená ochrana vakcín. Ani v minulosti se nenaplnily obavy v případě očkování proti hepatiditě B a „vaccine induced escape“ mutanta nezaplavila svět (34). Přesto se i nadále tento efekt pečlivě sleduje.

Očkování již infikovaných osob

Aby bylo dosaženo maximálního benefitu, je třeba očkovat osoby mladistvé před zahájením pohlavního života a vzhledem k možnému přenosu HPV přímým kontaktem by bylo vhodné očkovat již před zahájením nekoitálních sexuálních aktivit. Podle recentní české studie byly protilátky proti vakcinačním typům HPV detekovány u dětí ve věku 6–14 let v 18 %, ve skupině dětí nad 14 let již ve 26,4 %. Z toho důvodu by bylo vhodné posunout plošně hrazené očkování ještě před 13. rok (35). Na již probíhající infekci nebyl prokázán žádný efekt, vakcíny nejsou terapeutické, na urychlení nebo zpomalení clearance HPV nemají vliv, avšak snižují frekvenci rekurencí. Ani očkování v inkubační době průběh infekce neovlivní, neboť HPV dosahuje bazální membrány během 15 minut. Vycištění infekce HPV je pravděpodobně dáno buněčnou imunitou jedince a neutralizační protilátky mohou svůj efekt uplatnit až na budoucí nákazy. Stejně tak nejsou vakcíny určeny k léčbě cervikálních nebo jiných HPV asociovaných lézí.

Závěr

Persistující infekce onkogenními typy HPV je primární příčinou téměř všech případů karcinomu děložního čípku, kromě toho je spojená s významnou částí karcinomů anu, vulvy, vagíny, penisu a orofaryngu. Podíl karcinomů asociovaných s vysokorizikovou HPV infekcí na všech karcinomech činí 5–6 %. Využití profylaktických vakcín proti HPV je vedle bezpečného sexu jedinou metodou primární prevence vzniku

malignit spojených s HPV a přes všechnu kritiku jde o první primární protinádorové vakcíny, což představuje významný přelom v lidské onkologii.

Podle odhadů se efekt celoplošného očkování na výskyt cervikálního karcinomu ukáže až za 20 let a plně se projeví za 30–40 let, kdy se očekává snížení o 70–80 % všech případů. Podstatně dříve však lze očekávat redukcí premaligních lézí. První práce ukazují, že analogický efekt je možné očekávat i v případech dalších HPV asociovaných onemocnění – karcinomu anu, vulvy, vagíny, orofaryngu a benigních lézí – kondylomat a laryngeální papilomatózy. Tento efekt nabývá na významu v posledních letech, kdy je řada HPV asociovaných onemocnění na vzestupu.

Současné profylaktické vakcíny byly testovány na desetitisícových souborech, vyvolávají silnou protilátkovou odpověď, takže koncentrace protilátek je o 1–2 řády vyšší než po přirozené infekci. Oba přípravky jsou velmi účinné vůči HPV asociovaným cervikálním lézím. Benefitem kvadrivalentního přípravku je pokrytí dalších dvou nízkorizikových HPV, výhodou bivalentní vakcíny je širší zkřížená ochrana proti dalším onkogenním HPV. Silgard a Cervarix jsou přípravky velmi bezpečné, přinejmenším jako jiné zavedené očkovací látky. Lze očekávat, že se budou používat v široké míře i v nejbližší budoucnosti. Zkoušejí se schémata s nižším počtem dávek, čímž by se vakcíny staly dostupnějšími i v ekonomicky málo rozvinutých zemích.

Z nových studií vyplynulo, že protilátková odpověď proti HPV 16, 18, 31 a 45 po dvoudávkovém očkovacím schématu v intervalu 0–6 měsíců bivalentní vakcínou Cervarix je v kategorii dívek ve věku 9–14 let po dobu nejméně 48 měsíců non-inferiorní ve srovnání se standardním třídávkovým očkováním (0, 1, 6 měsíců) u žen ve věku 15–25 let. Dvoudávkové schéma bylo zapracováno do SPC Cervarix v prosinci 2013 a metodika úhrady pojišťovny byla přijata v roce 2014. Obdobná data byla zjištěna i u kvadrivalentního Silgardu a zapracována do aktualizovaného SPC Silgard v březnu 2014.

Jsou připravovány další kandidátní vakcíny, které by mohly zaujmout nižšími náklady. Je pravděpodobné, že výhledově budou současné vakcíny nahrazeny vakcínou polyvalentní zahrnující větší počet onkogenních typů HPV, testuje se

nonavalentní vakcína. Dalším významným pokrokem v budoucnosti by bylo klinické použití terapeutických vakcín, které umožní regresi high-grade lézí a časných stadií HPV asociovaných karcinomů.

Literatura

- Beran J, Havlík J, a kol. Lexikon očkování. Praha: Maxdorf; 2008.
- Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecol Oncol.* 2010;117(2):S5-10.
- Trollfors B. Human papillomavirus vaccines: an outsider's point of view. *Expert Rev Vaccines.* 2008;7(8):1131-3.
- Monk BJ, Tewari KS. The spectrum and clinical sequelae of human papillomavirus infection. *Gynecol Oncol.* 2007;107(2):S6-13.
- Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. *Gynecol Oncol.* 2007;107(2):S2-S5.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010;127(12):2893-917.
- Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Available from: www.svod.cz
- Schwarz TF. AS04-adjuvanted human papillomavirus – 16/18 vaccination: recent advances in cervical cancer prevention. *Expert Rev Vaccines.* 2008;7(10):1465-73.
- Malik ZA, Hailpern SM, Burk RD. Persistent antibodies to HPV virus-like particles following natural infection are protective against subsequent cervicovaginal infection with related and unrelated HPV. *Viral Immunol.* 2009;22(6):445-9.
- Safaeian M, Porras C, Schiffman M, Rodriguez AC, Wacholder S, Gonzales P, et al. Epidemiological study of anti-HPV16/18 seropositivity and subsequent risk of HPV16 and -18 infections. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(21):1653-62.
- Szentirmay Z, Pólus K, Tamás L, Szentkuti G, Kurcsics J, Csernák E, et al. Human papillomavirus in head and neck cancer: molecular biology and clinicopathological correlations. *Cancer Metastasis Rev.* 2005;24(1):19-34.
- Syrjänen K. Detection of human papillomavirus in lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res.* 2012;32(8):3235-50.
- Syrjänen K, Syrjänen S. Detection of human papillomavirus in esophageal papillomas: systematic review and meta-analysis. *APMIS.* 2013;121(5):363-74.
- Syrjänen K, Syrjänen S. Detection of human papillomavirus in sinonasal papillomas: systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2013;123(1):181-92.
- Syrjänen K, Syrjänen S. Detection of human papillomavirus in sinonasal carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Hum Pathol.* 2013;44(6):983-91.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(6):518-27.
- Tomson TT, Roden RBS, Wu TC. Human papillomavirus vaccines for the prevention and

- treatment of cervical cancer. *Curr Op Invest Drugs*. 2004;5(12):1247-61.
18. SPC Silgard. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000732/WC500051549.pdf
19. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine*. 2007;25(26):4931-9.
20. SPC Cervarix. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf
21. Malagón T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(10):781-9.
22. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;124(7):1626-36.
23. Edgren G, Sparén P. Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective population-based study. *Lancet Oncol*. 2007;8(4):311-6.
24. Park IU, Ogilvie JW Jr, Anderson KE, Li ZZ, Darrah L, Madoff R, et al. Anal human papillomavirus infection and abnormal anal cytology in women with genital neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2009;114(3):399-403.
25. Cranston RD, Murphy R, Weiss RE, Da Costa M, Palefsky J, Shoptaw S, et al. Anal human papillomavirus infection in a street-based sample of drug using HIV-positive men. *Int J STD AIDS*. 2012;23(3):195-200.
26. Schlecht NF, Burk RD, Nucci-Sack A, Shankar V, Peake K, Lorde-Rollins E, et al. Cervical, anal and oral HPV in an adolescent inner-city health clinic providing free vaccinations. *PLoS One*. 2012;7(5):e 37419. doi:0,1371/journal.pone.00374419.
27. 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;51(5):878-87.
28. Gillison ML, Alemany L, Snijders PJF, Chaturvedi A, Steinberg BM, Schwartz S, et al. Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Vaccine*. 2012;30(Suppl 5):F34-54.
29. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1944-56.
30. Tachezy R, Hrbacek J, Heracek J, Salakova M, Smahelova J, Ludvikova V, et al. HPV persistence and its oncogenic role in prostate tumors. *J Med Virol*. 2012;84(10):1636-45.
31. Baltzell K, Buehring GC, Krishnamurthy S, Kuerer H, Shen HM, Sison JD. Limited evidence of human papillomavirus in [corrected] breast tissue using molecular in situ methods. *Cancer*. 2012;118(5):1212-20.
32. Liang W, Wang J, Wang C, Lv Y, Gao H, Zhang K, et al. Detection of high-risk human papillomaviruses in fresh breast cancer samples using the hybrid capture 2 assay. *J Med Virol*. 2013;doi:101002/jmv.23703.
33. Spitzer M. Human papillomavirus: epidemiology, natural history, and clinical sequelae. *OBG Management*. 2006;Suppl:S5-S10.
34. Prymula R. Aktuální stav očkování proti HPV. *Gynekolog*. 2007;16(6):216-20.
35. Hamsikova E, Ludvikova V, Stasikova J, Tachezy R. Gross-sectional study on the prevalence of HPV antibodies in the general population of the Czech Republic. *Sex Transm Infect*. 2013;89(2):133-7.

MUDr. Daniel Driák, Ph.D.
Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK
Nemocnice Na Bulovce
Budínova 2, 180 81 Praha 8
tel. 266 083 232
e-mail: driak@seznam.cz

Virové hepatitidy

Viral hepatitis

doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.

Klinika infekčního lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava

Souhrn:

V posledním desetiletí došlo k významným změnám v epidemiologii, prevenci a léčbě virových hepatitid. V České republice se nyní relativně často vyskytují virové hepatitidy A, B, C a E, raritní je pouze virová hepatitida D. U virové hepatitidy E byly nově prokázány zvířecí zdroje a chronický průběh u pacientů s imunodeficitem. Vakcinace je dostupná proti virové hepatitidě A a B, slibný je vývoj vakcíny proti virové hepatitidě E. Standardní protivirová léčba se používá u pacientů s chronickou hepatitidou B a C, individuální indikace zahrnují těžký průběh akutní virové hepatitidy B, C a E, vzácně chronickou hepatitidu D. Při akutním nebo chronickém selhání jater je nutno zvažovat transplantaci jater.

Klíčová slova: virové hepatitidy, epidemiologie, vakcinace, protivirová léčba

Summary:

Important changes in epidemiology, prevention and therapy of viral hepatitis were observed during last decade. At present, viral hepatitis A, B, C and E are relatively frequent in the Czech Republic, only viral hepatitis D is rare. Animal sources and chronic course in patient with immunodeficiency were newly proved in viral hepatitis E. Vaccination is available against hepatitis A and B, development of vaccine against hepatitis E is promising. Standard antiviral therapy is used in patients with chronic hepatitis B and C, individual indication include serious course of acute hepatitis B, C and E, rare chronic hepatitis D. Liver transplantation may be considered in patients with acute or chronic liver failure.

Keywords: viral hepatitis, epidemiology, vaccination, antiviral therapy

Vakcinologie 2014;8(2):74–82

Úvod

Virovou hepatitidu může vyvolat pět rozdílných virů, fekálně-orální přenos je typický pro virus hepatitidy A a E (HAV, HEV), parenterální, sexuální a vertikální přenos pro virus hepatitidy B, C a D (HBV, HCV, HDV). Všechny viry mohou vyvolat akutní hepatitidu, která probíhá většinou nezávažně se spontánním uzdravením, klinické příznaky mohou zahrnovat ikterus, chřipkové a zažívací obtíže, vzácněji vyrážku, bolesti kloubů nebo neurologické příznaky. Život ohrožující fulminantní hepatitida je vzácná, v jejím úvodu je často progresse ikteru s poklesem aminotransferáz, jaterní encefalopatie a porucha koagulace, v léčbě je nutno zvažovat akutní transplantaci jater. Chronické hepatitidy, u kterých viremie přetrvává déle než 6 měsíců, může vyvolat HBV, HCV, HDV a u pacientů s imunodeficitem

HEV. Chronické hepatitidy jsou většinou bezpříznaková onemocnění, přibližně u čtvrtiny pacientů se může během 20–40 let rozvinout jaterní cirhóza, následně i hepatocelulární karcinom (HCC), který se ročně prokazuje u 2–5 % pacientů s jaterní cirhózou (1). U pacientů s chronickou hepatitidou je nutno zvažovat protivirovou léčbu, u pacientů s dekompenzovanou cirhózou nebo s HCC i transplantaci jater.

V České republice došlo v posledním desetiletí k významným změnám v epidemiologii virových hepatitid. Počet akutních virových hepatitid B (VHB) plynule klesal zejména zásluhou pravidelného očkování, po epidemii virové hepatitidy A (VHA) s počátkem v roce 2008 se snížila i četnost VHA, naopak narůstal počet případů akutní virové hepatitidy E (VHE), která je nyní častější než akutní VHB. Mezi chronickými hepatitidami

zaujala dominantní místo virová hepatitida C (VHC), význam chronické VHB se při dostupnosti účinné protivirové léčby postupně snižoval. Akutní nebo chronické virové hepatitidy D (VHD) jsou nadále raritní.

Následující text je určen zejména praktickým lékařům (pro děti i dospělé), a proto je větší pozornost věnována klinické a laboratorní diagnostice virových hepatitid. Praktický lékař by měl k hospitalizaci (infekce, interna, pediatrie) nebo do odborné ambulance odeslat zejména pacienty s nově vzniklým ikterem, případně s hodnotami aminotransferáz přesahujícími 5–10násobek normy. U pacientů s nižšími hodnotami aminotransferáz nebo s rizikovými anamnestickými údaji může základní diagnostiku provést sám a odeslat do hepatologické ambulance zejména pacienty s chronickými hepatitidami.

Virová hepatitida A

HAV je RNA virus, který patří do čeledi *Picornaviridae*. HAV se vyskytuje v jediném sérotypu, a proto je vakcinace proti VHA účinná na celém světě (2, 3). Genotypy HAV nejsou z klinického hlediska významné.

Epidemiologie

Zdrojem je člověk, který vylučuje virus stolicí. Ve světě je ročně hlášena VHA u 1,4–1,7 milionu osob, reálný počet je pravděpodobně pětkrát vyšší, v roce 2005 na závažný průběh VHA zemřelo přibližně 34 000 osob (2, 4, 5, 6, 7, 8). Podle prevalence anti-HAV IgG protilátek se rozlišují 4 regiony: s vysokou prevalencí ($\geq 90\%$ v 10 letech), střední ($\geq 50\%$ v 15 letech, $< 90\%$ v 10 letech), nízkou ($\geq 50\%$ v 30 letech, $< 50\%$ v 15 letech) a velmi nízkou prevalencí ($< 50\%$ v 30 letech) (2).

Vysoká prevalence, která byla dříve ve většině subtropických a tropických zemí, je nyní pouze v subsaharské Africe a některých zemích v jižní Asii, v těchto zemích je většina dětí bezpříznakově infikována do 5 let věku a četnost akutní VHA je malá (4).

Většina zemí nyní patří do oblastí se střední a nízkou prevalencí, jedná se např. o východní Evropu, Středomoří, některé státy Asie a Latinskou Ameriku. V zemích se střední prevalencí se častěji infikují starší děti nebo dospělí, a proto paradoxně narůstá počet onemocnění i úmrtí, např. v Argentíně, Brazílii a Indii je VHA nejčastější příčinou selhání jater (2). V oblastech se střední a nízkou prevalencí HAV cirkuluje v populaci, k přenosu dochází fekálně-orální cestou přímým kontaktem, kontaminovanou potravou, vodou nebo předměty, přetrvávají větší či menší epidemie, častěji jsou postiženy děti a sociálně slabší skupiny, ojedinělý je přenos krví a krevními deriváty (3).

Oblasti s velmi nízkou prevalencí zahrnují např. západní a severní Evropu, USA a Kanadu. HAV v populaci necirkuluje, incidence VHA je nízká, izolovaná onemocnění se vyskytují u neočkovaných turistů, imigrantů, injekčních narkomanů nebo homosexuálů, malé lokální epidemie jsou většinou alimentárního původu (kontaminované ústřice, saláty).

V ČR od poloviny 90. let incidence VHA klesala (graf 1). Zpočátku byl podíl importovaných onemocnění malý, v roce 1999 jen 4 % případů, ale v roce 2004 téměř 40 % onemocnění (6, 9). Proměřenost mladší dospělé populace v ČR je nízká, dosahuje 10–17 % (10). Příznivý vývoj ale zvrátila

epidemie VHA s počátkem v roce 2008, která začala v Praze a ve středních Čechách, zpočátku postihovala zejména dospělé, postupně se rozšířila do celé republiky a přesunula se do sociálně slabých skupin, k jejímu ukončení přispěla cílená vakcinace sociálně slabých skupin (5, 6).

Klinické projevy a diagnostika

Asymptomatické infekce jsou typické zejména pro děti do 5 let, akutní VHA může mít formu anikterickou i ikterickou, k rozvoji chronicity nedochází (8). Fulminantní hepatitidy se vyskytují u 0,1 % dětí do 15 let věku, u 0,3 % osob do 40 let věku a u 2 % osob starších, častěji např. u pacientů s jaterní cirhózou (2).

Diagnostika spočívá v průkazu protilátek anti-HAV IgM, které se objevují 5–10 dnů před prvními klinickými příznaky a přetrvávají 3–12 měsíců (2, 3). Protilátky anti-HAV IgG se objevují současně nebo o několik dnů později (2).

Praktický lékař by měl vyšetřit anti-HAV IgM u pacientů s nově zjištěným zvýšením aminotransferáz, při jejich pozitivitě by měl odeslat pacienty na infekční oddělení. Stanovení anti-HAV IgG před vakcinací u mladších osob není indikováno vzhledem k nízké proměřenosti, ale jejich pozitivita u osob starších 50 let (vhodná úhrada pacientem) omezí vakcinaci pouze na neinfikované osoby (10).

Protivirová léčba a vakcinace

Protivirová léčba není dostupná, v úvodu fulminantní hepatitidy je možno zvážit

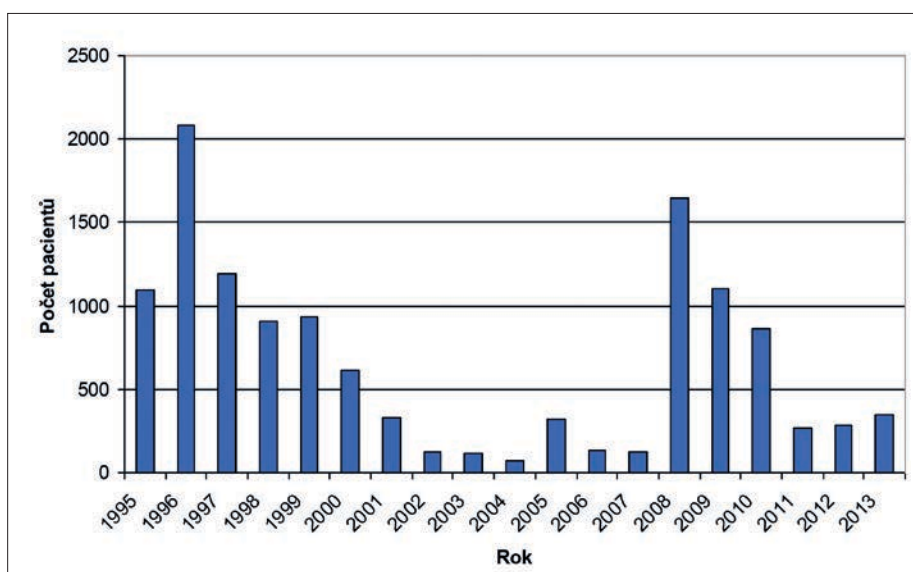
podání kortikoidů, při jaterním selhání připadá v úvahu transplantace jater.

Ve většině zemí včetně ČR se od 90. let minulého století používají inaktivované vakcíny proti VHA, pouze v Číně je registrována živá atenuovaná vakcína (2). Obsah antigenu (inaktivovaný HAV) je uváděn v rozdílných jednotkách, které se vztahují ke standardům výrobce (2). V současné době jsou v ČR registrovány vakcíny Havrix 720 Junior monodose a Havrix 1440 (GlaxoSmithKline, dále GSK), Avaxim 160 U (Sanofi Pasteur), Vaqta Pediatric/Adolescent a Vaqta Adult (Merck Sharp & Dohme, dále MSD), běžně dostupné jsou pouze první 3 vakcíny (tab. 1). Vakcína Epaxal (Crucell) není v ČR registrována, ale je dostupná v některých evropských zemích.

Vakcíny je možno podat od 12 měsíců věku, standardně se aplikují 2 dávky vakcíny v intervalu 6–18 měsíců (2). Úvodní dávka zajišťuje ochranu za 2 týdny přibližně u 80 % osob, za měsíc u 99 % vakcinovaných, ochrana přetrvává několik let. Při prodloužení vakcinačního schématu se podá druhá dávka vakcíny, což je akceptovatelné po dobu 5–8 let vzhledem k zachovalé anamnestické odpovědi (6, 11).

Všechny vakcíny jsou určeny pro intramuskulární podání, Avaxim 160 U a Vaqta Adult se může podat subkutánně u pacientů s trombocytopenií a s rizikem krvácení. Vakcíny proti VHA jsou bezpečné a dobře tolerované, navíc je možná jejich záměna v průběhu očkování (4, 10, 11).

Kombinovaná vakcína proti VHA a VHB Twinrix Adult nebo Twinrix Paediatric (GSK)



Graf 1 Hlášené akutní virové hepatitidy A v ČR. Zdroj: Epidat

se podává ve 3 dávkách, registrovaná, ale nedostupná vakcína Ambirix shodné firmy ve 2 dávkách, vakcína proti VHA a tyfu Hepatyrin (GSK) není v ČR registrována.

Úhrada vakcíny z veřejných prostředků je pouze při očkování nově přijímaných zaměstnanců integrovaného záchranného systému (současně s vakcinací proti VHB), vojáků vysílaných do zahraničních misí a při očkování kontaktů v ohnisku VHA, neboť u kontaktů jsou výsledky aktivní imunizace srovnatelné s pasivní imunizací (2, 12).

V ostatních případech je úhrada individuální s možnou spoluúčastí zdravotní pojišťovny nebo zaměstnance. Praktický lékař může nabídnout vakcinaci všem dospělých a dětem od 1 roku, zejména před cestou do tropů a subtropů, optimálně i do Středozeří a východní Evropy (9). Vakcinace je indikována u pacientů s chronickým jaterním onemocněním, u hemofiliků a pacientů s koagulopatiemi, u narkomanů, homosexuálů a promiskuitních osob. Vakcinace je vhodná i pro zaměstnance, kteří přicházejí do styku s odpadními vodami, zdravotníky s vyšším rizikem fekálně-orálního přenosu (infekce, pediatrie, novorozenecká a gastroenterologická oddělení), zaměstnance v jeslích a mateřských školách, případně v potravinářství.

Aplikace dvou dávek vakcíny proti VHA zajišťuje dlouhodobou, snad celoživotní ochranu, u osob bez imunodeficitu se v současné době nedoporučuje revakcinace a rovněž se po vakcinaci nevyšetřují protilátky anti-HAV IgG (11). Protilátky

budou pravděpodobně přetrvávat 45–50 let, navíc i po vymizení protilátek by měla po novém kontaktu s HAV anamnestická odpověď zabránit rozvoji onemocnění (4, 11). Uspokojivá je ochrana i u osob s možnou nižší účinností vakcinace, např. za 4 roky po očkování přetrvávaly protilátky u 93 % osob starších 40 let nebo za 6 let po vakcinaci u 85 % HIV pozitivních osob (11, 13).

V současné době se doporučuje pravidelné očkování dětí proti VHA zejména v oblastech se střední prevalencí (2, 4, 11). Vakcinaci dětí proti VHA nejdříve zavedly vyspělé země, např. v USA, jižní Itálii, Španělsku, Austrálii nebo Izraeli došlo k poklesu incidence VHA ve vakcinované populaci o 88–97 % (5, 6, 8). Za optimální se považuje podání 2 dávek vakcíny, ale některé chudší země, např. Argentina a Nikaragua, z finančních důvodů aplikovaly dětem jen 1 dávku vakcíny (11). Výsledky jsou slibné, v Argentině za 2 roky po zahájení vakcinace u ročních dětí klesla incidence akutní VHA v populaci přibližně na desetinu a ochrana u vakcinovaných dětí přetrvává alespoň po dobu 10 let (11).

Autor článku doporučuje, aby Česká republika zahájila pravidelné očkování dětí proti VHA, za méně vhodnou považuje vakcinaci dětí ze sociálně slabých skupin.

Vývoj živých atenuovaných vakcín začal v 90. letech v Číně, kde byla v roce 2008 registrována vakcína Healive (Sinovac Biotech), která se aplikuje v jedné subkutánní dávce od 1 roku věku, ochrana před rozvojem VHA přetrvává alespoň po dobu 15 let (2, 4).

Virová hepatitida B

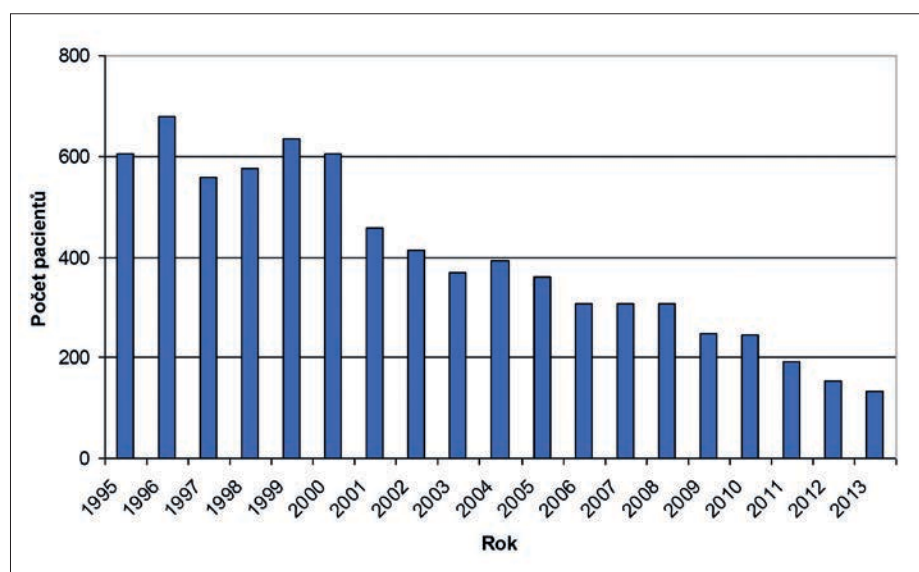
HBV je DNA virus z čeledi *Hepadnaviridae*, vyskytuje se v jediném sérotypu, a proto vakcinace proti VHB chrání na celém světě. HBV zahrnuje 8 genotypů (A–H), v Evropě převládají genotypy A a D, v Asii B a C, v Africe genotyp E (3, 14).

Epidemiologie

Zdrojem je člověk, virus se nachází v játrech, v krvi a v malém množství i v dalších tělních tekutinách. Ve světě jsou infikováni přibližně 2 miliardy osob, chronickou infekcí s pozitivitou povrchového antigenu viru (HBsAg) má 200–300 milionů osob s ročním úmrtím přibližně milionu pacientů. Podle prevalence HBsAg (před zahájením vakcinace proti VHB) se rozlišují 3 oblasti: s vysokou nad 8 %, střední 2–8 % a nízkou prevalencí pod 2 %. Nejvyšší prevalence je v jihovýchodní Asii, střední např. ve východní Evropě a Středomoří, nízká prevalence je v západní a severní Evropě a USA.

V Evropě převažuje sexuální a horizontální přenos, který zahrnuje parenterální přenos a šíření viru v běžné populaci (kontaktní hry a sporty, sdílení hygienických pomůcek, např. hřebeny, ručníky, holicí strojky, kartáčky). Vertikální přenos dříve dominoval v jihovýchodní Asii, nyní je vzácný, prakticky jej přerušila vakcinace proti VHB zahájená v 80. letech minulého století. Před vakcinací se infikovala většina dětí, jejichž HBsAg pozitivní matky měly pozitivitu e antigenu (HBeAg), při vakcinaci se nyní infikuje přibližně jen 5 % těchto dětí (15, 16). Častý vertikální přenos infekce v jihovýchodní Asii souvisel s genotypem C, u infikovaných žen přetrvávala pozitivita HBeAg do 30–35 let, zatímco v Evropě při infekci genotypem A a D je u většiny žen HBeAg detekován jen do 20 let věku (15).

V roce 2011 se očkovaly proti VHB děti v 179 zemích, většinou se aplikuje první dávka vakcíny všem novorozencům, v některých zemích včetně ČR se při narození očkují jen novorozenci HBsAg pozitivních matek (aktivní, často i pasivní imunizace) s vakcinací většiny dětí až v kojeneckém věku (11, 14). V USA se během 20 let snížila četnost akutní VHB u vakcinovaných dětí a adolescentů o 98 %, v jihovýchodní Asii se u vakcinovaných snížila prevalence HBsAg z 10 na 1 %, současně klesla četnost akutní VHB i HCC (11, 15, 16). Téměř 30 let od narození nedochází u vakcinovaných osob k rozvoji infekcí s pozitivitou HBsAg, a proto se nezvažuje pravidelná revakcinace (11, 14,



Graf 2 Hlášené akutní virové hepatitidy B v ČR. Zdroj: Epidat

Vakcíny	Běžně dostupné	Komerčně nedostupné
VHA	Havrix 720 Junior monodose (1–15 let) Havrix 1440 (od 16 let) Avaxim 160 U (od 16 let)	Vaqta Pediatric/Adolescent (1–17 let) Vaqta Adult (od 18 let)
VHB	Engerix-B 10 µg (0–15 let) Engerix-B 20 µg (od 16 let) Fendrix (od 15 let, selhání ledvin)	HBvaxPRO 5 µg (0–15 let) HBvaxPRO 10 µg (od 16 let) HBvaxPRO 40 µg (dospělí, selhání ledvin)
VHA+VHB	Twinrix Paediatric (1–15 let) Twinrix Adult (od 16 let)	Ambirix (1–15 let)
Kombinované včetně VHB	Infanrix hexa (6 týdnů–36 měsíců)	Hexacima/Hexyon (6 týdnů–24 měsíců)

Tab. 1 Vakcíny proti VHA a VHB registrované v ČR

	Standardní léčba	Individuální léčba
VHA	–	–
VHB	Chronická, od 18 let: Pegasys, Viread, Baraclude, Zeffix, Hepsera Sebivo (nedostupné)	Těžká akutní: Zeffix, Baraclude, Viread Chronická děti: IntronA, Roferon-A (oba od 3 let), Viread (od 12 let), Zeffix
VHC	Chronická, úvodní dvojkombinace: PegIntron (od 3 let) nebo Pegasys (od 5 let) + Rebetol (od 3 let) nebo Copegus (od 18 let) Chronická, trojkombinace při opakované léčbě, od 18 let, genotyp 1: dvojkombinace + Victrelis nebo Incivo	Akutní, nejdříve od 3 let: Roferon-A, IntronA, PegIntron, Pegasys
VHD	–	Pegasys, PegIntron
VHE	–	Rebetol, Copegus

Tab. 2 Současná protivirová léčba virových hepatitid v ČR

17). Předpokládá se, že u vakcinovaných osob i po vymizení protilátek anti-HBs zajistí ochranu po kontaktu s HBV rychlý rozvoj anamnestické odpovědi (11, 16).

Česká republika patří do oblastí s nízkou prevalencí, podle sérologického přehledu z roku 2001 prevalence HBsAg byla 0,56 % a prevalence protilátek proti core antigenu (anti-HBc) 5,6 % (18). V naší republice jsou významnou rizikovou skupinou Vietnamci, vyšší promořenost je u romského etnika, narkomanů, starších pacientů s dialyzační léčbou, rodinných a sexuálních kontaktů HBsAg pozitivních, např. v Plzeňském kraji u kontaktů prevalence předchodí infekce dosahovala 18 % (19). Četnost akutní VHB v ČR dlouhodobě klesala, což v 90. letech významně ovlivnila vakcinace rizikových skupin proti VHB, v posledním desetiletí pravidelné očkování kojenců a starších dětí (graf 2). V současné době je v ČR vakcinována proti VHB populace mladší 24 let.

Klinické projevy a diagnostika

Rozvoj akutní VHB a přechod do chronicity je významně ovlivněn věkem. U malých

dětí jsou infekce většinou bezpříznakové, akutní VHB se rozvíjí u 20–40 % dospělých. Fulminantní hepatitida postihuje přibližně 1 % pacientů s manifestní infekcí. K rozvoji chronické infekce dochází u 80–90 % kojenců, u 20–30 % dětí ve věku 1–5 let, ale pouze u 1–5 % mladších dospělých (15). Při protivirové léčbě dochází k dekompenzaci jaterní cirhózy vzácně a počet transplantací jater u pacientů s HBV infekcí ve vyspělých zemích klesá.

Chronickou HBV infekci je vhodné zvažovat v diferenciální diagnostice glomerulonefritidy, nodózní polyarteriitidy, vaskulitidy a smíšené kryoglobulinemie (1).

Stanovení HBsAg představuje základní test, u osob s pozitivitou HBsAg se následně vyšetřuje HBeAg, anti-HBe a viremie, pro diagnostiku akutní VHB se stanovuje anti-HBc IgM, předchozí infekci prokáže pozitivita anti-HBc, vyšetření protilátek anti-HBs po očkování je indikováno jen u pacientů s imunodeficitem.

Praktický lékař by měl u většiny pacientů vystačit s jednorázovým stanovením HBsAg, např. při dlouhodobém zvýšení ALT, u osob

s rizikovým chováním (aplikace drog, tetování, promiskuita) nebo při nejasné etologii výše uvedených interních onemocnění. Při pozitivitě HBsAg by měl odeslat pacienta do hepatologické ambulance k další diagnostice a protivirové léčbě, kterou poskytuje přibližně 65 pracovišť, v Čechách převažují interní pracoviště, na Moravě infekční oddělení. Před vakcinací není nutné sérologické vyšetření, přesto HBsAg a anti-HBc (vhodná úhrada pacientem) je možno vyšetřit u osob starších 50 let nebo u kontaktů s HBsAg pozitivním pacientem, což omezí vakcinaci jen na neimunní osoby (19).

Protivirová léčba

Standardní protivirová léčba zahrnuje časově omezenou léčbu s injekčním podáním interferonu alfa (pegylovaný nebo konvenční) nebo dlouhodobou až časově neomezenou perorální léčbu s použitím nukleotidových nebo nukleosidových analogů (20).

Vzhledem k perzistenci HBV, kterou zajišťuje kovalentně vázaná DNA (cccDNA), je hlavním cílem léčby nízká nebo negativní

viremie, při které se významně zlepšuje prognóza pacientů, během léčby může vymizet HBeAg (často s přechodným vzestupem aminotransferáz), ojediněle i HBsAg (1, 3, 20, 21).

Protivirová léčba není indikována v úvodní fázi imunotolerance (pozitivita HBeAg, vysoká viremie, norma v ALT), která při infekci v dětství může trvat i několik desetiletí, ale při infikování v dospělosti je většinou krátká. Protivirová léčba se používá u pacientů s chronickou VHB s pozitivitou HBeAg (HBV DNA > 20 000 IU/ml, ALT nad normu) a s chronickou VHB s negativitou HBeAg (HBV DNA > 2000 IU/ml, ALT nad normu). Protivirová léčba se běžně neužívá u pacientů s chronickou VHB s nízkou viremíí (tzv. inaktivní nosiči HBsAg, HBV DNA < 2000 IU/ml, pozitivita anti-HBe, norma ALT), výjimku tvoří pacienti s jaterní cirhózou nebo preventivní léčba u pacientů s imunodeficitem (chemoterapie, imunosuprese, biologická nebo dialyzační léčba, orgánová transplantace, HIV pozitivita). Po vymizení HBsAg, kdy přetrvává jen pozitivita anti-HBc (případně i anti-HBs), se protivirová léčba indikuje raritně, pouze při těžkém imunodeficitu (transplantace kostní dřeně, léčba rituximabem) k zábraně závažného endogenního relapsu HBV (3, 20, 21).

U dospělých pacientů se používá pegylovaný interferon alfa-2a (Pegasys, Roche), u dětí se mohou podat konvenční interferony alfa (Roferon-A, Roche, IntronA, MSD) (tab. 2). Interferony jsou indikovány pouze u pacientů s chronickou HBeAg pozitivní i negativní VHB, ojediněle u mladších pacientů s kompenzovanou jaterní cirhózou. Léčba interferony je provázena častými nežádoucími účinky, které zahrnují např. chřipkové příznaky, únavnost, záživací obtíže, padání vlasů, neutropenii, trombocytopenii, deprese, poruchy štítné žlázy a indukci nebo zhoršení celé škály autoimunitních chorob.

Perorální antivirotika zahrnují tenofovir (Viread, Gilead), entecavir (Baraclude, Bristol-Myers Squibb), lamivudin (Zeffix a Epivir sirup, GSK), adefovir dipivoxil (Hepsera, Gilead), který se nyní většinou neužívá, a telbivudin (Sebivo, Novartis), který není v současné době dostupný. Perorální antivirotika se užívají ve všech výše uvedených indikacích, navíc i u pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou nebo s těžkým průběhem akutní VHB. Perorální antivirotika jsou výborně tolerována, jsou určena pro léčbu dospělých, pouze tenofovir

je schválen od 12 let. V současné době se většinou podává tenofovir nebo entecavir, které výborně tlumí virovou replikaci a nejsou svázány s rozvojem rezistentních mutantů. Postupně se omezuje užívání lamivudinu vzhledem k častému vzniku lamivudin-rezistentní mutanty. U těžké akutní VHB se může podat lamivudin (event. tenofovir, entecavir), případně s kortikoidy ke zpomalení destrukce jaterního parenchymu. Při akutním nebo chronickém selhání jater je indikována transplantace jater, po transplantaci se trvale aplikuje imunoglobulin proti hepatitidě B (HBIG) s perorální protivirovou léčbou.

Vakcinace

Všechny vakcíny registrované v ČR jsou subjednotkové, antigenem je rekombinantní HBsAg, který je získáván metodou genového inženýrství v kvasinkách, obsah antigenu je uváděn jednotně v mikrogramech (tab. 1). Nejčastěji se používá Engerix-B 10 µg a Engerix-B 20 µg (GSK), prakticky nedostupné jsou HBvaxPRO 5 µg a HBvaxPRO 10 µg (Sanofi Pasteur), pro pacienty se selháním ledvin je určen Fendrix (GSK), jenž obsahuje AS04, tzv. adjuvans druhé generace, a prakticky nedostupný HBvaxPRO 40 µg (Sanofi Pasteur) (22). Bivakcína proti VHA a VHB už byla zmíněna dříve, pro pravidelnou vakcinaci dětí jsou určeny kombinované vakcíny, např. běžně užívaná hexavakcína Infanrix hexa (GSK) nebo nově registrovaná hexavakcína Hexacima/Hexyon (Sanofi Pasteur) s prvním názvem pro východní, s druhým pro západní Evropu (23).

Očkování proti VHB je doménou praktických lékařů, zejména se jedná o pravidelné očkování dětí a vakcinaci rizikových skupin, což je hrazeno z veřejných rozpočtů nebo zdravotními pojišťovnami. Pravidelné očkování proti VHB zahrnuje všechny kojence (4 dávky hexavakcíny od 9 týdnů věku), dosud neočkované děti ve věku 12 let (3 dávky vakcíny), po současném souběhu bude pokračovat očkování kojenců. Vakcinaci doplňuje očkování novorozenců HBsAg pozitivních matek (aktivní imunizace s HBIG při narození, 4 dávky hexavakcíny od 6 týdnů věku) (12).

Vakcinace rizikových skupin zahrnuje dosud neočkované zaměstnance většiny zdravotnických pracovišť, zařízení sociálních služeb, osoby činné v programech pro uživatele drog, studenty všech typů zdravotních škol, odborných sociálních škol a rekvalifikačních kurzů pro zařízení

sociálních služeb, osoby po rizikové expozici biologickému materiálu, pacienti se selháním ledvin, nově přijímané příslušníky vězeňské a justiční stráže nebo zaměstnance integrovaného záchranného systému, osoby nově přijaté do domovů pro osoby se zdravotním postižením nebo do domovů se zvláštním režimem (12).

Při individuální vakcinaci je nutná úhrada pacientem, možná je spoluúčast zdravotních pojišťoven nebo zaměstnavatele. Očkování proti VHB je vhodné nabízet všem dospělým osobám, zejména před cestou do tropů a subtropů, východní Evropy a do Středomoří, u dospělých je optimální vakcína Twinrix Adult, neboť je levnější než simultánní vakcinace, a navíc účinnější proti VHB u osob starších 40 let (13). Vakcinace proti VHB se má doporučovat rodinným a sexuálním kontaktům HBsAg pozitivních osob, pacientům s chronickým jaterním onemocněním, před transplantací orgánů, hemofilikům a pacientům s častým příjmem krevních derivátů, narkomanům, homosexuálům, promiskuitním nebo HIV pozitivním osobám, policistům a hasičům (6, 19).

Při vakcinaci se většinou používá standardní schéma s podáním 3 dávek vakcíny, v případě prodloužení vakcinačního schématu na 5–10 let se nemá začínat s vakcinací znovu, ale má se podat další dávka vakcíny (6). Pacientům se selháním ledvin se aplikují 4 dávky účinnější vakcíny Fendrix, ochrannou hladinu anti-HBs (10 IU/l a vyšší) po vakcinaci vytvoří 80–90 % pacientů (24). Fendrix není schválen u pacientů s transplantovanou ledvinou pro riziko rejekce ledviny, ani u neúspěšně vakcinovaných dospělých pro určité riziko rozvoje autoimunitních chorob.

Vakcíny proti VHB se aplikují intramuskulárně, Engerix-B a HBvaxPRO mají schválenou subkutánní aplikaci pro pacienty s trombocytopenií a s rizikem krvácení. Vakcinace je většinou dobře snášena, nezávažné místní i celkové reakce jsou častější po vakcíně Fendrix.

Po vakcinaci vytvoří ochrannou hladinu anti-HBs 90–100 % kojenců, dětí a mladších dospělých osob, a proto se po pravidelném očkování neprovádí vyšetření protilátek anti-HBs. Pouze při zvažované nižší účinnosti vakcinace (výrazné prodloužení vakcinačního intervalu, starší muži, diabetici, obézní osoby) je možné jednorázově vyšetřit anti-HBs za 1–2 měsíce po vakcinaci, osoby s ochrannou hladinou anti-HBs se považují za celoživotně chráněné, osobám

bez ochranné hladiny je vhodné aplikovat 1 dávku vakcíny.

U pacientů s imunodeficitem, včetně pacientů s chronickým selháním ledvin nebo s jaterní cirhózou, je nižší účinnost vakcinace, ochranné hladiny anti-HBs po očkování nevytvoří třetina až polovina osob (24). U pacientů s imunodeficitem se doporučuje vyšetření protilátek po vakcinaci a následně v intervalu 6–12 měsíců, revakcinace je indikována jak po neúspěšné vakcinaci, tak i po následném poklesu protilátek anti-HBs pod 10 IU/l (17).

V ČR nejsou registrovány starší plasmové vakcíny (HBsAg extrahován z plasmu infikovaných osob) nebo vakcíny s více antigeny (HBsAg, pre-S1 a pre-S2), které se v některých zemích aplikují zejména u pacientů s imunodeficitem (24). Pokračuje vývoj vakcín, např. s kombinovaným adjuvans AS02 pro pacienty s imunodeficitem, nebo orální či nazální vakcíny s produkcí HBsAg v rostlinách (tabák, salát) (6, 11, 24).

Virová hepatitida C

HCV je RNA virus z čeledi *Flaviridae*. HCV se člení na genotypy (1–6), které se stanovují před protivirovou léčbou. Ve střední a západní Evropě převažuje genotyp 1, ve Středomoří je častý genotyp 4, u intravenózních narkomanů v Evropě jsou časté genotypy 2 a 3. Reinfekce HCV je možná.

Epidemiologie

Zdrojem je člověk, HCV se nachází v játrech, v krvi a malém množství i v dalších tělních tekutinách. Ve světě je 130–200 milionů infikovaných osob, ročně zemře asi 350 000 pacientů, ve vyspělých zemích je chronická VHC nejčastější indikací k transplantaci jater (1, 25). Prevalence HCV ve světě se udává v rozmezí 0,1–3 %, v západní Evropě a v USA do 1–2 %, pouze v Africe je vyšší, až 5 % (26). Endemickou zemí je Egypt s prevalencí 15 %, což souvisí s dřívější parenterální léčbou schistosomiázy (27). Polovina infikovaných o své nemoci neví, a proto některé země zahájily screening, např. u narkomanů, gravidních žen nebo v USA u všech osob narozených v letech 1945–1965 (25, 28).

Celosvětově dominuje parenterální přenos HCV, zejména u intravenózních narkomanů, před rokem 1990 byly časté infekce po aplikaci krve a krevních derivátů. Sexuální přenos HCV je relativně vzácný (do 2 % sexuálních kontaktů), vertikálně se infikuje 5–10 % dětí, jejichž matky mají

viremii (při HIV pozitivitě matky až 15 % dětí) (26).

Podle sérologického přehledu z roku 2001 je prevalence anti-HCV v ČR 0,2 %, přesto se prevalence odhaduje na 0,5 % (18, 29). Incidence VHC se v posledních letech příliš nemění (graf 3), což vypovídá o určité stabilizaci drogové scény. Přibližně dvě třetiny onemocnění se diagnostikují u narkomanů ve věku 15–35 let, v roce 2009 bylo 95 z 836 onemocnění zjištěno ve věkové skupině 15–19 let (26). Vzhledem k vyššímu počtu mladých narkomanek je vertikální přenos HCV nejčastějším způsobem infikování u dětí do 15 let (26). Významnou rizikovou skupinu představují osoby s aplikací krve a krevních derivátů před rokem 1992, např. prevalence anti-HCV u starších hemofiliků dosahuje až 90 %. Ve vyšším riziku infekce jsou nyní např. zdravotníci po profesním poranění nebo pacienti s dialyzační léčbou.

Klinika a diagnostika

Většina infekcí proběhne bezpříznakově, ikterus se rozvíjí jen u pětiny pacientů s akutní VHC (26). K přechodu do chronicity dochází u 60–80 % infikovaných dospělých a 50–70 % dětí. Většina mladistvých narkomanů v ČR nemá pokročilejší jaterní onemocnění, naopak většina pacientů infikovaných před rokem 1990 má závažné jaterní onemocnění, často jaterní cirhózu, případně i HCC. Na infekci HCV je vhodné pomyslet u pacientů se smíšenou kryoglobulinémií, vaskulitidou, nejasnou glomerulonefritidou nebo při pozdní kožní porfyrii.

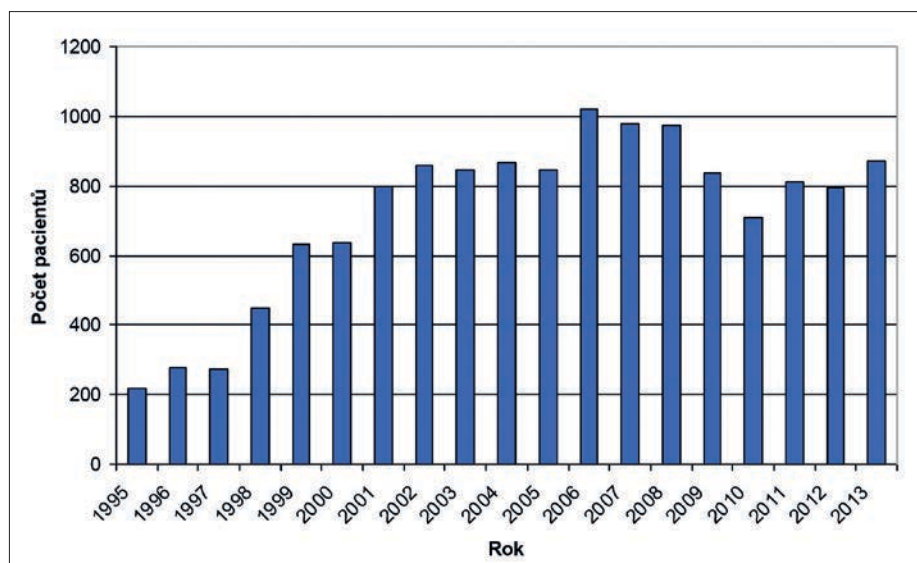
Stanovení protilátek anti-HCV představuje základní vyšetření. Protilátky jsou

pozitivní u všech pacientů s chronickou VHC (raritní negativita při těžkém imunodeficitu), většina pacientů s akutní VHC (sérologické okno), přetrvávají trvale i po úspěšné protivirové léčbě, jen ojediněle vymizí v delším odstupu po akutní VHC. Akutní VHC u pacientů s negativitou anti-HCV potvrdí pozitivita HCV RNA, neboť viremie je většinou přítomná už v době prvních klinických příznaků (3). Určování genotypu viru, stanovení viremie, případně vyšetření polymorfismu genu IL28B (vyšší účinnost léčby interferonem při genotypu CC, nižší u CT a TT) by mělo provádět až specializované pracoviště.

Pro praktického lékaře postačuje jednorázové vyšetření anti-HCV u všech pacientů s chronickým zvýšením aminotransferáz, pacientů se známým rizikovým faktorem i při normální hodnotě aminotransferáz (aplikace krevních derivátů před rokem 1992, narkomani, tetování) nebo u pacientů s výše uvedenými interními chorobami (29, 30). Druhé stanovení anti-HCV je vhodné doplnit za 6–12 měsíců u pacientů s nejasným akutním zvýšením aminotransferáz, což vyloučí „sérologické“ okno při prvním vyšetření. Pacienti s pozitivitou anti-HCV se mají odeslat na specializované pracoviště (přibližně 65 shodných pracovišť jako u VHB, ale jen 17 z nich poskytuje trojkombinační léčbu VHC).

Protivirová léčba

Standardní protivirová léčba je v současné době dostupná pro pacienty s chronickou VHC, s jaterní cirhózou s kompenzovaným onemocněním a pacienty po transplantaci



Graf 3 Hlášené virové hepatitidy C v ČR. Zdroj: Epidat

jater. V současné době se předpokládá, že protiviřovou léčbu obdrží jen 30 % pacientů se známou infekcí, bariéry jsou na straně pacienta, zdravotníků, ale i plátců zdravotní péče (25). Hlavní cíl protiviřové léčby spočívá v trvalé eliminaci viru, což je spojeno s normalizací aminotransferáz a významným zlepšením prognózy pacientů (1). Úspěšnost léčby se hodnotí zastoupením pacientů se setrvalou virologickou odpovědí (SVR), která je definována negativitou HCV RNA půl roku po léčbě (31).

Standardní léčba chronické VHC od konce 90. let spočívala v současné podání pegylovaného interferonu alfa (Pegasys; PegIntron, MSD) s ribavirinem (Copegus, Roche; Rebetol, MSD). SVR byla prokazována u 40–50 % pacientů s genotypem 1 (léčba 48 týdnů) a až u 80 % pacientů infikovaných genotypy 2 a 3 (léčba 24 týdnů) (31). V roce 2008 byla schválena shodná opakovaná léčba pro pacienty s genotypem 1, ale její výsledky byly žalostné, SVR dosáhlo jen 16 % pacientů, a proto se nyní od uvedené léčby ustupuje. Většina nežádoucích účinků je spojena s podáním interferonu alfa (viz léčba VHB), ribavirin indukují hemolytickou anemii, kožní změny (erytém, šupinatění kůže) nebo slizniční změny (dlouhodobý kašel, zažívací obtíže). Dvojkombinace je schválena u dětí od 3 let věku, přesto je vhodné s léčbou posečkat alespoň do 6–7 let pro vyšší riziko růstové retardace a psychických změn u malých dětí.

Od roku 2012 jsou v ČR registrovány 2 nové protiviřové léky boceprevir (Victrelis, MSD) a telaprevir (Incivo, Janssen-Cilag). Jedná se o inhibitory proteáz, které jsou určeny pro trojkombinaci (pegylovaný interferon + ribavirin + boceprevir nebo telaprevir) u dospělých pacientů infikovaných genotypem 1 (26, 31). Při trojkombinaci se SVR prokazuje u 70 % dříve neléčených pacientů a 50 % pacientů s předchozí neúspěšnou léčbou, v ČR je dosud povolena jen opakovaná léčba (28, 32). Při trojkombinaci se zvýšil počet a závažnost nežádoucích příznaků, jedná se zejména o anemii u obou léků, kovovou či hořkou chuť po podání bocepreviru, exantém nebo anorektální syndrom při léčbě telaprevirem (32, 33).

Léčba pacientů s dekompenzovanou cirhózou se nedoporučuje pro riziko závažných komplikací, u těchto pacientů je nutno zvažovat transplantaci jater. V současné době není standardní léčba akutní VHC. Ojediněle se podává konvenční nebo pegylovaný interferon u pacientů s těžkou

akutní VHC nebo u onkologických pacientů při snaze o rychlou eliminaci HCV. U infikovaných zdravotníků je vhodné počkat, zda dojde ke spontánní eliminaci viru, při rozvoji chronické VHC se užívá standardní léčba.

Boceprevir i telaprevir jsou prvními zástupci přímo působících antivirotik, na konci roku 2013 byl schválen první inhibitor RNA polymerázy sofosbuvir, zkouší se další inhibitory proteáz a jiné léky včetně vakcín (28, 34). Většinou se podávají s pegylovaným interferonem a ribavirinem, ale zkouší se i protiviřové režimy bez interferonu, což může rozšířit spektrum léčených pacientů a snížit množství nežádoucích účinků, slibnou se jeví např. kombinace sofosbuviru s daclatasvirem (35).

Vakcinace

Vývoj vakcín proti VHC dosud nepřekročil úvodní stadia klinických studií (6, 34). Preventivní vakcíny pravděpodobně nezabrání infekci u všech osob, ale mohou snížit riziko rozvoje chronicity, terapeutické vakcíny dosud neprokázaly příznivý efekt ani na eliminaci viru, ani na snížení viremie (34).

Virová hepatitida D

HDV je RNA virus z rodu *Deltavirus*. HDV je defektní virus příbuzný rostlinným virům, na svém povrchu má HBsAg, a tudíž ke své replikaci potřebuje HBV (36, 37). Genotypy HDV nejsou z klinického hlediska významné (3).

Epidemiologie

HDV se šíří zejména parenterálně a heterosexuálně, ve vyspělých zemích se onemocnění častěji vyskytuje u uživatelů drog a imigrantů (36). Ve světě je infikováno HDV přibližně 5 % nosičů HBsAg, počet osob s chronickou VHD dosahuje 15–20 milionů (36). Endemické oblasti zahrnují Afriku a Jižní Ameriku, vyšší prevalence je ve východní Evropě a ve Středomoří, onemocnění je vzácné v západní a severní Evropě a v Severní Americe (36, 37). V Itálii, kde je infikováno 8 % nosičů HBsAg, po zahájení vakcinace proti VHB došlo k významnému poklesu četnosti VHD, ale příznivé tendence přerušil příliv imigrantů z rozvojových zemí, rovněž v západní Evropě při nárůstu počtu imigrantů nedošlo k poklesu VHD (36, 38).

VHD je v České republice poměrně vzácným onemocněním, v písemnictví jsou uvedeny jen kazuistiky nebo malé soubory

pacientů, z nichž někteří pochází z východní Evropy (37).

Klinika a diagnostika

Pacient může být současně infikován HDV a HBV (koinfekce) nebo HDV může infikovat nosiče HBsAg (tzv. superinfekce). Přibližně 95 % koinfekcí probíhá nezávažně jako akutní VHB, neboť po ukončení replikace HBV se stává HDV nevýznamným. Při infikování nosiče HBsAg nebo při přechodu koinfekce do chronicity se uplatňuje významná patogenita HDV, může dojít k fulminantní hepatitidě nebo k rychlému rozvoji pozdních komplikací, např. u duálních infekcí ve srovnání s chronickou VHB je 2x častější jaterní cirhóza a 3–4x častější HCC (38).

V běžné praxi se v ČR sérologické vyšetření VHD neprovádí, přesto je vhodné na VHD pomýšlet u pacientů s pozitivitou HBsAg, nízkou hladinou HBV DNA a s vyšší hodnotou aminotransferáz (37). Stanovení anti-HDV IgM a anti-HDV IgG je indikováno až v odborných ambulancích, navíc je možné stanovit i HDV RNA.

Protiviřová léčba

V současné době není standard pro léčbu chronické VHD, zkoušelo se např. podání konvenčního nebo pegylovaného interferonu alfa po dobu 12 měsíců, interferon s lamivudinem a ribavirinem, entecavir nebo tenofovir, přesto byla většinou léčba neúspěšná (1, 39). Transplantace jater u pacientů s duální infekcí HBV a HDV je možná, pacienti s duální infekcí mají nižší riziko rekurence (pod 5 %) a lepší přežívání než pacienti infikovaní pouze HBV, což souvisí s potlačenou replikací HBV (38). Po transplantaci se aplikuje HBIg s protiviřovou léčbou VHB, pokud dojde k rozvoji HBsAg positivity, uplatní se závažný potenciál HDV (38).

Vakcinace

Vakcinace proti VHB chrání i proti VHD, přesto problémem zůstává ochrana osob s pozitivitou HBsAg. Vývoj vakcíny proti VHD začal už v 70. letech, ale výsledky jsou neuspokojivé, vakcína se zkouší dosud pouze u myší a svišťů (40).

Virová hepatitida E

HEV je RNA virus, který patří do čeledi *Hepeviridae*. HEV zahrnuje 4 genotypy, genotypy 1 a 2 cirkulují v lidské populaci, genotyp 1 v Asii, genotyp 2 v Africe a Mexiku. Genotypy 3 a 4 infikují savce

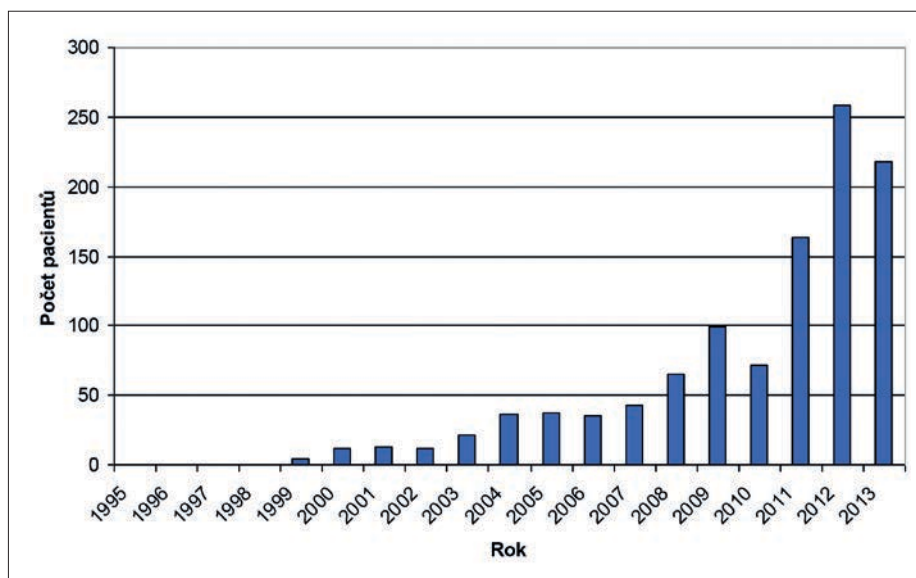
a ptáky, u lidí vyvolávají autochtonní VHE charakteru zoonózy po konzumaci nedostatečně tepelně upraveného masa např. domácích prasat, divočáků a králíků, mezilidský přenos je vzácný (41). Genotyp 3 je častější v Evropě, genotyp 4 v Asii. V tropech byly zaznamenány reinfekce jiným genotypem s lehčím klinickým průběhem (42).

Epidemiologie

V tropech a subtropích dominuje fekálně- orální přenos HEV zejména kontaminovanou vodou a potravinami, přímý kontakt s nemocným je méně významný. Prevalence anti-HEV protilátek v Africe, Asii a Latinské Americe se udává v rozmezí 17–45 % (43). Fulminantní průběh je u 0,2–4 % pacientů, častější u gravidních žen ve 3. trimestru, kde dosahuje 10–25 % (11, 42, 44). Přibližně polovina pacientů, u kterých se v Indii rozvinulo akutní jaterní selhání při chronickém jaterním onemocnění, byla infikována HEV (45).

Vzestup četnosti VHE ve vyspělých zemích v posledním desetiletí pravděpodobně souvisí s častější konzumací nedostatečně tepelně upravených masných výrobků, např. i sušeného vepřového masa (46). Prevalence anti-HEV protilátek se odhaduje do 5 %, např. ve Španělsku byly protilátky u 4,6 % dětí, ale v kanadské studii u 15 % zdravých dětí a v USA u 21 % vyšetřených osob (42, 43). Akutní VHE v Evropě je častější u mužů, zejména ve vyšším věku, letalita se udává až 10 %, většinou zemřou alkoholici nebo pacienti s jaterní círhózou, vyšší letalitu asi nadhodnocuje nedostatečná diagnostika lehkých forem VHE (42, 45). U genotypu 3 a 4 nebyla prokázána vyšší letalita v graviditě (42). Prevence VHE ve vyspělých zemích zahrnuje i adekvátní péči o výkaly prasat (42).

V ČR došlo v posledních letech k nárůstu počtu hlášených VHE (graf 4). Jednoznačně dominuje postižení dospělých, např. v roce 2011 nebylo žádné ze 153 onemocnění zaznamenáno u dětí do 14 let, 61 % pacientů bylo starších 50 let (41). Zastoupení importované VHE klesá, většinu onemocnění nyní vyvolává genotyp 3, který byl prokázán u domácích i divokých prasat (41). Vedle sporadických onemocnění jsou popisovány i menší epidemie, např. u 36 osob po konzumaci jitrnic z vepřového masa nebo u 6 osob s alimentárním a pravděpodobně i mezilidským přenosem (47, 48).



Graf 4 Hlášené akutní virové hepatitidy E v ČR. Zdroj: Epidat

K přenosu HEV může vzácně dojít krevní transfuzí nebo při transplantaci orgánů, a proto se začíná zvažovat rutinní vyšetření krve na přítomnost HEV (42).

Klinika a diagnostika

Většinou je infekce asymptomatická, k rozvoji akutní VHE dochází u čtvrtiny infikovaných dospělých osob. Inkubační doba je 2–9 týdnů, akutní VHE trvá většinou 4–6 týdnů, fulminantní průběh byl zmíněn dříve (41). Častěji se vyskytuje cholestatická forma VHE, což může vést k chybné záměně např. za onemocnění žlučových cest (3). Rovněž častější jsou neurologické komplikace, např. obrna lícního nervu, meningoencefalitida nebo Guillainův-Barréův syndrom.

U pacientů s imunodeficitem může dojít k rozvoji chronické VHE (dosud prokázána jen u genotypu 3), která byla prokázána u pacientů s orgánovou transplantací, vzácně u pacientů s chemoterapií nebo s HIV pozitivitou (42). Například v jižní Francii byla chronická VHE zjištěna u 13 z 16 infikovaných pacientů s transplantací ledviny, k eliminaci viru došlo u poloviny pacientů po snížení imunosupresivní léčby (49).

Diagnostika VHE spočívá v současném stanovení protilátek anti-HEV IgM a IgG. Protilátky IgM se objevují už při rozvoji ikteru, často současně s pozitivitou IgG protilátek. V nejasných případech může být stanovena HEV RNA v krvi a ve stolici, virus je možno prokázat v krvi a stolici 2 týdny před vznikem ikteru, v krvi přetrvává

asi 3 týdny a ve stolici 5 týdnů po začátku onemocnění, u chronické VHE pozitivita trvá déle než 6 měsíců (42).

Je vhodné, aby sérologické vyšetření VHE indikoval praktický lékař u pacientů s nejasnou akutní hepatopatií, např. při druhém vyšetření, pokud v úvodním vyšetření byla negativita anti-HAV IgM, HBsAg i anti-HCV (48).

Protivirová léčba

Většina akutních VHE nevyžaduje léčbu. V současné době není standard pro léčbu závažné akutní nebo chronické VHE. Nejslibnějším se jeví ribavirin, který byl podán v denní dávce 200–1000 mg po dobu 3–12 měsíců u těžké akutní VHE, např. u alkoholiků nebo pacientů v Indii (45). U pacientů s orgánovou transplantací s chronickou VHE je vhodné nejdříve snížit imunosupresi, při nedostatečném efektu je možné podat ribavirin, u pacientů s transplantovanými játry i pegylovaný interferon alfa (49). Problémová je léčba gravidních pro riziko poškození plodu ribavirinem, přesto je léčba možná s cílem zabránit úmrtí gravidní ženy.

Vakcinace

V současné době je komerčně dostupná vakcína proti HEV pouze v Číně, druhá vakcína se zkouší v Nepálu (11, 42). Obě vakcíny jsou subjednotkové a obsahují rekombinantní kapsidový protein s genotypu 1. První vakcína byla zkoušena v Číně v letech 2005–2009 přibližně u 112 000 dobrovolníků ve věku 16–65 let, protekce před VHE byla 100 % za rok po vakcinaci,

vakcína byla bezpečná i u gravidních žen (11). Vakcína byla schválena v Číně v roce 2011 pro osoby od 16 let věku s názvem Hecolin (Xiamen Innovax Biotech) (44). Druhá vakcína byla aplikována 896 rekrutům v Nepálu, protilátky vytvořilo 95 % vakcinovaných osob (11, 42, 50).

U čínských vakcín byla prokázána protekce proti genotypu 1 a 4, dosud není jisté, zda zajistí ochranu i proti genotypu 3 (11). Ve vyspělých zemích se zvažuje vakcinace pacientů s jaterní cirhózou, s imunodeficitem, případně vakcinace před cestou do tropů a subtropů, v rozvojových zemích vakcinace dětí, gravidních, ale i celé populace (11, 42).

Souhrn

Praktičtí lékaři by měli doporučovat vakcinaci proti VHA a VHB všem neimunním osobám, zejména před cestou do subtropů a tropů. Pacienty s ikterem by měli odesílat k hospitalizaci nejen k dořešení etiologie ikteru, ale i pro určité riziko rozvoje fulminantní hepatitidy. U pacientů s déle trvajícím zvýšením aminotransferáz nebo s rizikovými údaji v anamnéze by měli stanovit HBsAg a anti-HCV, v případě jejich pozitivitu předat pacienty do hepatologické ambulance k další diagnostice, případně i protivirové léčbě.

Literatura

- Galský J, Plíšek S. Chronické virové hepatitidy. Postgraduální medicína. 2010;12(9):1006-11.
- WHO position paper on hepatitis A vaccines – June 2012. Wkly Epidemiol Rec. 2012;87(28/29):261-76.
- Galský J. Akutní virové hepatitidy. Postgraduální medicína. 2010;12(3):249-56.
- Ott JJ, Irving G, Wiersma ST. Long-term protective effects of hepatitis A vaccines. A systematic review. Vaccine. 2012;31(1):3-11.
- Mandáková Z. Virová hepatitida A. Vakcinologie. 2012;6:76-9.
- Chlíbek R, Smetana J, Čečetková B. Současnost očkování proti virovým hepatitidám. Postgraduální medicína. 2009;11(Příloha 6):55-62.
- Hobstová J, Vitouš A. Virové hepatitidy na začátku 21. století. Vox paediatric. 2012;12(2):14-20.
- Matheny SC, Kingery JE. Hepatitis A. Am Fam Physician. 2012;86(11):1027-34.
- Beran J. Očkování před cestou do zahraničí. Postgraduální medicína. 2011;13(9):978-83.
- Stejskal F. Očkování cestovatelů. Medicína pro promoci. 2011;12(4):54-9.
- Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Advances in hepatitis immunization (A, B, E): public health policy and novel vaccine delivery. Curr Opin Infect Dis. 2012;25(5):578-83.
- Vyhláška č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem, v platném znění.
- Chlíbek R, Smetana J, Boštíková V, Šplího M. Očkování proti virové hepatitidě A a B u dospělých starších 40 let věku – sledování přetrvávání protilátek a imunitní paměti. Epidemiol Mikrobiol Imunol. 2011;60(3):99-108.
- FitzSimons D, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Hepatitis B vaccination: A completed schedule enough to control HBV lifelong? Milan, Italy, 17-18 November 2011. Vaccine. 2013;31(4):584-90.
- Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. Lancet. 2009;373(9663):582-92.
- Wu TW, Lin HH, Wang LY. Chronic hepatitis B infection in adolescents who received primary infantile vaccination. Hepatology. 2013;57(1):38-45.
- Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? European consensus group on hepatitis B immunity. Lancet. 2000;355(9203):561-5.
- Němeček V. Sérologický přehled ČR v roce 2001 – Virová hepatitida A, B, C (Viral hepatitis A, B, C). Zprávy CEM. 2003;12(Příloha 1):55-61.
- Pazdiora P, Böhmová Z, Kubátová A, Menclová I, Morávková J, Průchová J, et al. Screening family and sexual contacts of HBsAg+ person in the Pilsen region. Epidemiol Mikrobiol Imunol. 2012;61(3):51-7.
- Husa P, Plíšek S, Šperl J, Urbánek P, Galský J, Hůlek P, et al. Diagnostika a léčba chronické hepatitidy B. Klin Mikrobiol Inf Lék. 2009;15(2):65-76.
- Šperl J. Reaktivace chronické hepatitidy B. Vnitř Lék. 2013;59(7):591-6.
- Beran J. Význam druhé generace adjuvantních prostředků v „nových“ vakcínách. Klin Mikrobiol Inf Lék. 2008;14(1):5-12.
- Skálová A. Nová šestařvalentní vakcína Hexacima brzy na českém trhu. Zdravotnictví a medicína. 2013;14:18.
- Rožnovský L, Tvrdík J, Kabieszová L, Petroušová L, Orságová I, Hozáková L, et al. Očkování proti virové hepatitidě B u pacientů s chronickým selháním ledvin – dvacetileté zkušenosti. Vnitř Lék. 2011;57(10):808-14.
- McGowan CE, Monis A, Bacon BR, Mallolas J, Goncalves FL, Goulis I, et al. A global view of hepatitis C: physician knowledge, opinions, and perceived barriers to care. Hepatology. 2013;57(4):1325-32.
- Štefan M, Sedláček D, Dlouhý P. Virová hepatitida typu C u dětí v České republice. Pediatr praxi. 2012;13(4):230-2.
- Mohamoud YA, Mumtaz GR, Riome S, Miller D, Abu-Raddad LJ. The epidemiology of hepatitis C virus in Egypt: a systematic review and data synthesis. BMC Infect Dis. 2013;13:288. doi: 10.1186/1471-2334-13-288.
- Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2013;368(20):1907-17.
- Šperl J. Léčba a prevence chronických virových hepatitid. Vakcinologie. 2011;5:57-65.
- Husa P. Role praktických lékařů v diagnostice a léčbě chronické virové hepatitidy C. Medicína pro promoci. 2011;12(Suppl. Inter 2011):29-34.
- Galský J, Husa P, Hejda V, Kümpel P, Němeček V, Plíšek S, et al. Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C (HCV). Klin Mikrobiol Inf Lék. 2012;18(3):75-89.
- Husa P. Trojkombinační léčba chronické hepatitidy C. Vnitř Lék. 2012;57(7-8):588-90.
- Sitole M, Silva M, Spooner L, Comme MK, Malloy M. Telaprevir versus boceprevir in chronic hepatitis C: A meta-analysis of data from phase II and III trials. Clin Ther. 2013;35(2):190-7.
- Feinstone SM, Hu DJ, Major ME. Prospects for prophylactic and therapeutic vaccines against hepatitis C virus. Clin Infect Dis. 2012;55(Suppl 1):S25-32.
- Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclastavir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014;370(3):211-21.
- Rizzetto M, Ciancio A. Epidemiology of hepatitis D. Semin Liver Dis. 2012;32(3):211-9.
- Šimeková K, Viechová J. Virová hepatitida D importovaná do České republiky občanem Moldavskej republiky. Klin Mikrobiol Inf Lék. 2005;11(6):226-8.
- Roche B, Samuel D. Liver transplantation in delta virus infection. Semin Liver Dis. 2012;32(3):245-55.
- Kabacam G, Önder FO, Jakut M, Seven G, Karataylı SC, Karataylı E, et al. Entecavir treatment of chronic hepatitis D. Clin Infect Dis. 2012;55(5):645-50.
- Roggendorf M. Perspectives for a vaccine against hepatitis delta virus. Semin Liver Dis. 2012;32(3):256-61.
- Trmal J, Beneš Č, Trnková M. Odlišnosti výskytu virových hepatitid A a E v České republice. Epidemiol Mikrobiol Imunol. 2013;62(1):19-25.
- Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia NS, Ijaz S, Izopet J, et al. Hepatitis E. Lancet. 2012;379(9835):2477-88.
- Halac U, Béland K, Lapierre P, Patey N, Ward P, Brassard J, et al. Chronic hepatitis E infection in children with liver transplantation. Gut. 2012;61(4):597-603.
- Wu T, Li SW, Zhang J, Ng MH, Xia NS, Zhao Q. Hepatitis E vaccine development. Hum Vaccin Immunother. 2012;8(6):823-7.
- Goyal R, Kumar A, Panda SK, Paul SB, Acharya SK. Ribavirin therapy for hepatitis E virus-induced acute and chronic liver failure: a preliminary report. Antivir Ther. 2012;17(6):1091-6.
- Berto A, Grierson S, Hanke-van der Honing R, Martelli F, Johne R, Reetz J, et al. Hepatitis E virus in pork liver sausage, France. Emerg Infect Dis. 2013;19(2):264-6.
- Korcinová M, Tatarová A. Závěrečná zpráva o epidemickém výskytu virové hepatitidy typu E (dg. B17.2) v okrese Beroun. Zprávy CEM. 2012;21(9):302-8.
- Pazderková J, Sajbertová J, Dlouhý P, Trmal J, Krejčí J. Rodinný výskyt hepatitidy typu E v důsledku primární alimentární infekce. Prakt Lék. 2009;89(5):265-7.
- Moal V, Legris T, Burtey S, Morange S, Purgus R, Dussol B, et al. Infection with hepatitis E virus in kidney transplant recipients in Southeastern France. J Med Virol. 2013;85(3):462-71.
- Trmal J. Očkování proti virové hepatitidě typu E je na obzoru. Očkování a cestovní medicína. 2012;3(1):11-2.

doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.
Klinika infekčního lékařství
Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1790
708 52 Ostrava-Poruba
tel. 597 374 278
e-mail: ludek.roznovsky@fno.cz

Onemocnění vyvolaná virem varicella-zoster a možnosti jejich prevence

Varicella zoster virus-induced diseases and their prevention

doc. MUDr. Dalibor Sedláček, CSc.
Infekční klinika LF UK a FN Plzeň

Souhrn:

Varicella, v ČR nejčastěji hlášené infekční onemocnění především dětského věku, probíhá ve většině případů benigně s možností ambulantní léčby. U dospělých, osob s poruchami imunity a gravidních žen však může onemocnění probíhat dramaticky, s možností výskytu mnohočetných, někdy velmi závažných komplikací. Kongenitální infekce jsou vzácné. Původcem onemocnění je třetí herpetický virus – virus varicella-zoster, který po odeznění akutního onemocnění trvale perzistuje především v senzitivních gangliích mozkových a míšních nervů. Reaktivace latentní infekce s výsevem v inervovaném dermatomu se nazývá pásový opar. Varicella je v současné době preventabilním onemocněním. K dispozici jsou monovakcíny i vakcíny kombinované. V ČR není dosud očkování proti varicelle zařazeno mezi očkování pravidelná.

Klíčová slova: virus varicella-zoster, HHV-3, plané neštovice, varicella, pásový opar, komplikace, diagnostika, léčba, prevence

Summary:

Varicella, in the Czech Republic the most commonly reported infectious disease primarily of the children's age, is in most cases benign with the possibility of outpatient treatment. In adults, people with immune disorders, and pregnant women may, however, be disease with dramatical course with the possibility of the occurrence of multiple, sometimes very serious, complications. Congenital infections are rare. The originator of the disease is the third herpes virus varicella-zoster virus, which after passing of the acute disease permanently persists mainly in the ganglia of sensory nerves. Reactivation of latent infection with eruptions in the relevant dermatome is called shingles. Varicella is currently a preventable disease. Monovaccines are available as well as the combined vaccines. In the Czech Republic has not yet been the vaccination against varicella included among the regular vaccination.

Keywords: varicella zoster virus, HHV-3, chickenpox, varicella, shingles, complications, diagnostics, treatment, prevention

Vakcinologie 2014;8(2):83–88

Úvod

Varicella, plané neštovice (PN), jsou onemocněním zmiňovaným již v antické lékařské literatuře. I po více než dvou tisíciletích se stále významně podílí na vysoké nemocnosti, především dětí. Od poloviny devadesátých let 20. století je k dispozici účinná očkovací látka. Přesto i v éře vakcinace jsou PN v ČR a mnoha dalších zemích stále vysoce aktuálním onemocněním, o čemž svědčí např. počty hlášených případů onemocnění registrovaných v systému EPIDAT Státního zdravotního ústavu v Praze. Jen v ČR ročně postihnou PN desítky tisíc osob. Vlastní průběh akutního onemocnění může být zejména u osob s některými typy imunodeficitů provázen různými komplikacemi. Onemocnění dětí často vyžaduje pracovní neschopnost některého z rodičů.

Podle současných zkušeností ze zemí, kde je vakcinace proti PN součástí pravidelného očkování, jsou onemocnění provázená komplikovanými průběhy zcela zbytečná. Počty PN v populaci lze totiž významně snížit pomocí systematicky prováděného očkování. Přestože v nedávné minulosti bylo i v českém písemnictví publikováno několik přehledových sdělení o PN (1–7), tento článek má problematiku PN aktualizovat, upozornit na současné možnosti jejich prevence a pokusit se opět vyvolat diskusi o vhodnosti zařazení vakcinace proti PN mezi pravidelná očkování.

Etiologie

Etiologickým agens PN je třetí lidský herpetický virus (HHV-3) neboli varicella-zoster virus (VZV), objevený T. Wellerem v roce

1954, patřící spolu s HSV-1 a HSV-2 mezi alfaherpesviry. VZV má kulovitý tvar o průměru 180–200 nm. Na jeho lipidickém obalu jsou exprimovány glykoproteiny umožňující vazbu na cílové buňky. V centrální části se nachází nukleokapsida o průměru 100 nm, tvořená 162 kapsomerami. V ní je umístěna dvouvláknová lineární DNA, obsahující 125 000 nukleotidů. Nukleokapsida je obklopena vrstvou proteinů, označovanou jako tegument. Některé jeho komponenty slouží k zahájení replikačního cyklu uvnitř napadených buněk. Enzym virová thymidinkináza má mj. význam při virostatické léčbě, neboť fosforyluje a tím aktivuje aciklovir v napadených buňkách. V současné době je známo pět subtypů VZV (1 a 3 evropský/severoamerický, 2 asijský – převážně v Japonsku, 5 indický,

4 se vyskytuje v Evropě, ale jeho přesný původ není znám) a devět genotypů (8). Skupina alfa herpesvirů je charakterizována mj. krátkým růstovým cyklem a cytolýzou vnímavých buněk ve tkáňových kulturách.

Patogeneze

Zdrojem infekce je nemocný varicellou, jenž vylučuje VZV dýchacími cestami již 1–2 dny před výsevem exantému. Infekciozita v dalších dnech postupně klesá. Rovněž čerstvé kožní eflorescence při PN obsahují VZV. Osoby s pásovým oparem jsou ve smyslu přenosu VZV mnohem méně rizikové (stržené vezikuly). Bránou vstupu je orofarynx a spojivka, k pomnožení viru dochází v epitelích dýchacích cest. Po jejich uvolnění do krevních a lymfatických cév přibližně za 7 dní (asymptomatická primární viremie) vstupují viry do buněk monocytárně-fagocytárního systému, kde se znovu pomnoží. Odsud jsou asi po 14 dnech opět uvolněny (sekundární viremie) a masivně distribuovány do řady orgánů, kde se replikují. Na kůži v té době lze pozorovat opakovaný výsev svědivého exantému. Ten je pro PN typický a podléhá postupnému vývoji v čase od makulopapul, přes vezikuly, pustuly až po krusty. Inkubační doba je průměrně 14 dní (rozpětí 7–23, max. 28 dní – v případě, že je podán imunoglobulinový derivát s obsahem specifických protilátek proti VZV). U gravidních žen mohou v tomto období viry transplacentárně přestoupit do embrya či plodu. Formuje se imunitní odpověď protilátková, která eliminuje cirkulující

viry, a buněčná, zodpovědná za omezení replikace VZV a hojení lézí. VZV, tak jako ostatní herpetické viry, není z organismu eliminován, ale perzistuje v tzv. satelitních buňkách senzitivních ganglií mozkových a míšních nervů, odkud může při oslabení imunologického dozoru nejrůznějšího původu perineurálně migrovat do příslušného dermatomu za vzniku pásového oparu (9).

Epidemiologie

PN se vyskytují celosvětově. Jedná se o vysoce nakažlivé, horečnaté, exantémové onemocnění, které se vyskytuje zpravidla v dětském věku (průměrný věk nemocných v ČR je přibližně 6 let). Jen v necelých 2 % jsou postiženy osoby starší než 20 let. Odhaduje se, že každoročně ve světě varicellou onemocní asi 60 mil. osob. V USA před zavedením očkování (v r. 1995) evidovali přibližně 4 miliony onemocnění ročně, 4–9 tis. nemocných bylo za stejnou dobu hospitalizováno a asi 100 osob v důsledku komplikací zemřelo (10). Hlášené případy PN a pásového oparu v České republice v letech 2003–2012 uvádí graf 1.

VZV se velmi snadno šíří vzdušnou cestou. Varicella je spolu se spalničkami jedním z nejnakažlivějších onemocnění vůbec. Vzdušnými proudy může být VZV přenesen na velké vzdálenosti, čímž se může snadno inkubovat vnímavá populace dětí např. ve vyšších patrech dětského oddělení. Varicella se proto řadí mezi tzv. „volatilní“ (snadno přenosné, „létavé“) infekce. Je známo, že po společném hodinovém pobytu vnímavého

jedince a osoby s akutním onemocněním (nebo v inkubační době těsně před výsevem exantému) v uzavřeném prostoru dojde k nákaze ve více než 95 %. Vyšší výskyt PN bývá pozorován v zimních a jarních měsících. Infekciozita u imunokompetentních osob trvá od výsevu až do 7. dne trvání exantému. Osoby s některými imunodeficity mohou být infekční až tři týdny. Zkušenost starých kliniků byla taková, že riziko přenosu infekce mizí po odloučení krust.

Klinický obraz

Po zpravidla dvoutýdenní inkubační době nastupuje horečnaté onemocnění. Někdy se v rámci prodromálních příznaků přechodně na hrudníku objevuje skarlatiniformní exantém, posléze již dochází k opakovaným výsevům charakteristického makulopapulózního, silně svědivého exantému se zarudlým lemem kolem jednotlivých morf. První morfy se objevují na hlavě (včetně vlasaté části) a na trupu, méně na končetinách včetně dlaní a plosek (centripetální výsev). Na sliznicích dutiny ústní se často současně objevuje bolestivý aftoidní exantém. Do 2.–3. dne se iniciální makuly a papuly mění ve vezikuly, připomínající „kapky rosy“. Za několik dalších hodin dojde k zakalení obsahu vezikul neutrofilů, které do nich vycestují ze spodiny. Vzniklá pustula snadno praskne, morfa pak zasychá za vzniku krustičky. Vývoj od vezikuly do krusty trvá asi 48 hodin. Krusty se asi po týdnu postupně odlučují, a pokud nedojde k sekundární impetiginizaci, nezanechávají jizvy. K výsevu nových eflorescencí zpravidla dochází několik následujících dnů po sobě (2–4, ale i déle u imunodeficitních osob). Každá eflorescence podléhá výše popsanému vývoji; vedle sebe pak nacházíme různé velké morfy různého stáří (tzv. obraz „astrálního nebe“ podle starověkých lékařů) (obr. 1).

Počet eflorescencí se individuálně pohybuje od desítek ke stovkám.

Onemocnění u dětí probíhá většinou lehce, nejsou výjimečně jednorázové výsevy s malým počtem eflorescencí, které mohou být mylně považovány za „poštípání od komárů“. U dospělých naopak bývá vysoká horečka, bohatý exantém a vyšší riziko komplikací. S tvorbou specifických protilátek dochází k neutralizaci kolujících VZV a postupnému hojení. Po prodělání varicelly je u imunokompetentních osob navozena trvalá imunita. Je však známo, že asi u 1 % osob se varicella může opakovat. Modifikované PN mohou proběhnout



Obr. 1 Pleomorfní exantém při PN (makuly, papuly, vezikuly, pustuly, krusty).

u 2–3 % očkovaných dětí, avšak bývají výrazně mitigované. Po zavedení virostatik se v posledních 20 letech snížil počet nejtěžších průběhů PN.

Po zhojení PN však VZV perzistuje v klidovém stavu v buňkách senzitivních ganglií. U některých osob po extrémní zátěži nebo při poklesu výkonnosti zejména buněčné specifické imunity (protinádorová chemoterapie, antirejektivní medikace u transplantovaných, špatně korigovaný diabetes mellitus aj.) může dojít k jeho reaktivaci, pomnožení a následnému výsevu pásového oparu v dermatomu, inervovaném příslušným senzitivním nervem. Postiženy mohou být osoby každého věku, dokonce i kojenci, batolata a malé děti. Imunokompetentní osoby jsou s pásovým oparem konfrontovány zpravidla jen jednou za život. Osoby s recidivou nebo těžkým výsevem, postihujícím několik dermatomů, nebo s generalizací musí být podrobně vyšetřeny se zaměřením na možnou poruchu imunity nejrůznějšího původu (malignity, hematologická onemocnění, infekce HIV, imunoprese u transplantovaných, některá chronická základní onemocnění u osob vyššího věku, jiné imunodeficity). Při výsevu pásového oparu se jedná o odpověď hostitele se semiimunitou na reaktivaci VZV v gangliích senzitivních nervů. Výsevu pásového oparu často předchází krutá bolest, svědění nebo pálení v příslušné oblasti kůže či sliznice, inervované z 1 či více skupin senzitivních nervů a ganglií. Během 1–4 dnů dojde k výsevu vezikul v dermatomu, většinou jednostranně (trup, hlava, krk). Kožní projevy jsou zpravidla v jedné vývojové fázi, vezikuly postupně přecházejí v krusty, histologicky identické s varicellou, ale kožní projevy mohou trvat i déle než 3 týdny. Léze při diseminovaném zosteru bývají shodné s fatální varicellou (hemoragické, nekrotické až gangrenózní formy, hojící se rozsáhlými depigmentovanými jizvami). Nejčastěji k výsevu pásového oparu dochází podél interkostálních (herpes zoster thoracicus) a lumbálních nervů (více než 50 %), časté je také postižení 1. větve n. trigeminus (obr. 2).

Herpes zoster ophthalmicus bývá registrován v 10–15 % (postihuje víčka, spojivku, rohovku, duhovku – oslepnutí je vzácné, kromě ojediněle popsáno případu nekrotizující retinitidy). Afekce jádra n. VII a ganglion geniculí n. VIII bývá provázena parézou, poruchou slzení a chuti, výsevem erupcí na boltci, ve zvukovodu a vertigem (syndrom Ramsay-Huntův). Zánětlivé změny v gangliích n. IX a X jsou vzácné a vyskytují



Obr.2 Hemoragicko-nekrotické postižení při herpes zoster ophthalmicus l. dx.

se spíše v rámci generalizace. Závažnou komplikací je kontralaterální hemiparéza, která je způsobena granulomatózním zánětlivým procesem v CNS s infarzací mozkových arterií. Na extrémně vzácnou encefalitidu myslíme u nemocných pásovým oparem a komatózním stavem. Diseminace, definovaná výskytem více než 10 eflorescencí mimo původní dermatom, se vyskytuje asi v 15 %, zejména u imunodeficitních nebo u osob s malignitami. Výsev herpes zoster u dosud zdravých dětí a adolescentů by měl být vždy signálem k pátrání po případné poruše imunity či jiném závažném onemocnění. Po zhojení kožních lézí jsou nemocnými nepříjemně vnímány poruchy čítí, intenzivní svědění, pálení nebo bolesti až hyperalgezie (často paroxysmální, vyvolané běžnou činností) v průběhu nervu či v postiženém dermatomu, které perzistují nejméně 3 měsíce, ale mohou přetrvávat až roky (tzv. postherpetická neuralgie). Bolestivá segmentální neuralgie bez kožního výsevu se nazývá zoster sine herpette (1–7, 9).

Komplikace

U zdravých dětí jsou, i při těžších průbězích PN, komplikace varicelly vzácné, s nízkou mortalitou. V riziku závažných průběhů jsou osoby se známými imunodeficity. Komplikace se obecně častěji vyskytují u dospělých.

Pravděpodobně nejčastější komplikací varicelly je bakteriální **superinfekce** zavlečení pyogenních bakterií (např. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Propioni-*

bacteria aj.) do rozškrabaných eflorescencí. Následující impetiginizace může vést až k rozvoji flegmony a sepse. Hojení hlubokých kožních defektů může probíhat nepříznivě za vzniku jizev. Vzácněji jsou zjišťovány další kožní afekce jako např. furunkulóza, abscesy, hnisavá lymfadenitida, erysipel s regionální lymfadenitidou, těžká celulitida s kompartmentovým syndromem (11), nekrotizující fasciitida se streptokokovým syndromem toxického šoku (12), výjimečně dojde k bakteriemii s diseminací infekce za vzniku otitidy, mastoiditidy, meningitidy nebo subdurálního empyému např. streptokokové etiologie (13). Výsledky studií proběhlých ve Francii a Velké Británii ukázaly, že zvýšený výskyt bakteriálních komplikací postihujících kůži a měkké tkáně souvisí s podáváním nesteroidních protizánětlivých léků (14, 15).

Další běžnou komplikací, kterou způsobuje přímo VZV, je bolestivý **enatém** (např. stomatitida, konjunktivitida, prognosticky závažná keratitida, vulvovaginitida, uretritida). Při těžké stomatitidě s malým perorálním příjmem tekutin hrozí dehydratace.

Běžná jsou **postižení CNS**. Nejčastější z nich je **encefalitida**, která se vyskytuje v poměru asi 1 : 1000 (50 % jsou cerebelitidy, 40 % cerebritidy). U dětí (nejčastěji do 3 let) se manifestuje především jako cerebelitida s paleo- a neocerebelárními příznaky (cerebelární ataxie s nystagmem, dysartrií, třesem, titubací, vertigem, nestabilitou vsedě, vrávoravou chůzí, porušenou koordinací pohybů), objevuje se zpravidla

v době ukončeného výsevu a vzniká na autoimunitním podkladě. Naproti tomu u dospělých se setkáme spíše s encefalitidou, většinou se závažnějším průběhem (horečka, bolesti hlavy, nauzea, zvracení, světloplachost, spavost, zmatenost, třes, křeče, porucha vědomí různého stupně). Meningoencefalitida, encefalomyelitida, myelitida, neuritida n. II a polyradikulo-neuritida (syndrom Guillainův-Barréův) se vyskytují méně často. Bylo popsáno i přechodné oboustranné postižení bazálních ganglií (16). Závažnou komplikací může být varicelová **angiitida**, třetí nejčastější příčina cévních mozkových příhod u dětí. I přes pečlivou rehabilitaci po ní často zůstávají následky (17). Byla popsána encefalitida bez průvodního exantému u dítěte očkovaného jednou dávkou vakcíny proti PN (18).

U **imunodeficitních osob** lze očekávat rozvoj závažného generalizovaného onemocnění, tzv. „**progresivní varicely**“. Začíná jako běžné PN, ale horečky trvají déle (až dva týdny), nové léze se objevují v několika dalších vlnách, eflorescence bývají velké, jejich střed bývá lehce vtažený. Běžné je postižení vnitřních orgánů (pneumonie), krvácení do kožních morf, případně i další projevy hemoragické diatézy (epistaxe, meléna, hematurie). Tato hemoragická varicella někdy probíhá až jako purpura fulminans s ekchymózami a gangrény na podkladě DIC (19). Tyto závažné průběhy se vyskytují zejména u dětí s hematologickými malignitami (AML, lymfomy) nebo infekcí HIV. Mortalita se při komplikovaných průbězích PN u osob s imunodeficitu pohybuje mezi 7–20 % (20, 21).

Za komplikaci je rovněž možno považovat **generalizovaný herpes zoster** při enormní

poruše zejména specifické buněčné imunity. Taková situace může nastat u dětí, které v minulosti měly plané neštovice a později byly léčeny cytostatiky či imunosupresivy, nebo u dětí, jež prodělaly varicellu intrauterinně. Je dobře známo, že u osob vyšších věkových skupin může být herpes zoster až ve 20 % případů komplikován postherpetickou neuralgií, která může přetrvávat týdny až měsíce. Tato komplikace se u dětí nevyskytuje.

Primární varicelová **intersticiální pneumonie**, závažná komplikace PN především u dospělých, se vyskytuje přibližně v jednom ze 400 případů a má vysokou mortalitu (10–40 %). Jejím podkladem je hematogenní diseminace VZV do plic. Ve zvýšeném riziku jsou osoby, jež onemocní ve vyšším věku, osoby s bohatým výsevem exantému, imunodeficitní jedinci, kuřáci a osoby s chronickou obstrukční bronchopulmonální chorobou. Zvláště nebezpečná je u gravidních žen, kde je popisována až 25% smrtelnost. Projevuje se dušností, suchým dráždivým kašlem a cyanózou. Negativní poslechový nálezní odpovídá atypické pneumonii. Na rtg plic jsou oboustranné difúzní uzlovitá zastření, která mohou v rekonvalescenci kalcifikovat. U přeživších není výjimkou následný rozvoj plicní fibrózy. U dětí se vyskytuje vzácně.

Reyeův syndrom býval vzácnou závažnou komplikací, pozorovanou i při jiných virových infekcích (chřipka B), pokud byla dětem (nejčastěji 4–12letým) podávána antipyretika s obsahem salicylátů. Jedná se o encefalopatii se steatózou jater a ledvin, která byla poprvé popsána v roce 1963. Reyeův syndrom má celkem 5 stupňů závažnosti. Laboratorně se prokazuje hyperglykemie, elevace aminotransferáz a sérového amoniaku. Díky dobré informovanosti rodičů o nevhodnosti

podávání antipyretik s obsahem salicylátů dětem se Reyeův syndrom stal minulostí.

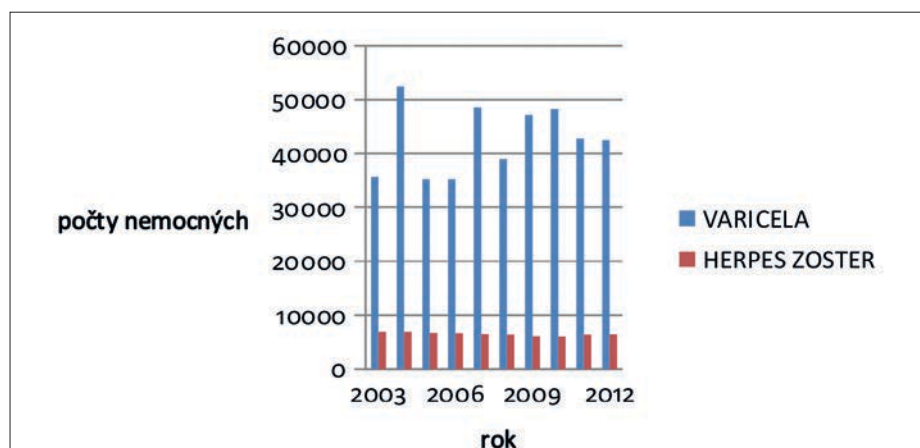
Z **dalších komplikací** jsou popisovány anikterické hepatitidy (asymptomatické), imunokomplexové glomerulonefritidy, appendicitidy, myokarditidy; po týdnu trvání exantému se někdy objeví artritidy velkých kloubů, orchitida, epididymitida nebo myozitida. Vzácně se můžeme setkat s osteomyelitidou, oftalmoplegií, konstriktivní perikarditidou, těžkou trombocytopenií s krvácivými projevy nebo aplastickou anemií. U geneticky predisponovaných dětí by varicella mohla být jedním ze spouštěcích mechanismů Kawasakiho nemoci (22).

Varicella **může komplikovat těhotenství**. K předčasnému porodu či abortu však dochází jen ve výjimečných případech. Pokud onemocní gravidní žena v prvních dvou měsících, mohou se vzácně objevit vrozené vady končetin, mozku a oka, označované jako **syndrom vrozené varicelly**. Vzhledem k nízkému riziku (asi 2 %) je jen relativní indikací k umělému ukončení gravidity. Doporučuje se však pravidelné ultrazvukové sledování vývoje plodu. Pokud se gravidní žena v 1. a 2. trimestru nakazí VZV, přičemž PN v dětství neprodělala (nemá specifické IgG), doporučuje se podat hyperimunní globulin, který však neovlivní případný průběh varicelly u plodu intrauterinně. Tyto děti později inklinují k reaktivaci a rozvoji pásového oparu.

V případě, že gravidní žena varicellou onemocní v posledních 6–21 dnech těhotenství, dochází k transplacentární infekci plodu (neonatální varicella). Průběh onemocnění plodu či novorozence bývá mírnějším právě vytvořenými mateřskými protilátkami, které přestoupily transplacentárně do plodu. Onemocnění u novorozence pak proběhne zpravidla lehce.

Při výsevu varicelly v intervalu 5 dní před porodem a 2 dny po porodu specifické protilátky u budoucí matky vytvořeny nejsou (23). Masivní inkubace novorozence v poporodním období vede zpravidla k těžkému průběhu onemocnění s vysokou letalitou (až 35 %) v důsledku krvácení do jater a plic. V takových případech je plně indikována aplikace hyperimunního imunoglobulinu.

Detailní rozbor všech komplikací varicelly v ČR není k dispozici. V minulosti proběhla retrospektivní studie (24), v níž byly analyzovány komplikace u 569 z celkového počtu 1317 osob hospitalizovaných pro varicellu na pracovištích v ČR v letech 1997–2001. Nejčastěji



Graf 1 Hlášená onemocnění varicellou a pásovým oparem v ČR v letech 2003–2012. Zdroj: Epidat, SZÚ Praha

pozorovanými komplikacemi byly hepatopatie (27,4 %), dále bakteriální superinfekce (20,2 %), postižení CNS (18,3 %), intersticiální pneumonie (3,7 %) a poměrně velkým počtem byly zastoupeny ostatní komplikace (30,4 %).

Diagnóza a diferenciální diagnostika

V naprosté většině případů je klinický obraz varicelly tak přesvědčivý, že diagnózu lze stanovit bez laboratorních vyšetření. V nejasných případech nebo při pátrání po již dříve proběhlé varicelle u kontaktů je možno provést sérologické vyšetření (ELISA IgM, IgG, KFR aj.), méně často se provádí přímý průkaz VZV (detekce antigenů nebo kultivace viru z vezikul). Poměrně hojně jsou v posledních letech využívány molekulárně-genetické metody (PCR) (25).

Grafická vyšetření (rtg plic, CT a MRI) se využívají při verifikaci a stanovení rozsahu komplikací. Laboratorní vyšetření s nálezem zvýšených zánětlivých parametrů (leukocytóza, CRP) svědčí pro komplikaci, většinou bakteriální superinfekci. Z diferenciálnědiagnostických důvodů se u neuroinfekcí vyšetřuje mozkomíšni mok i na přítomnost VZV.

Diferenciálnědiagnosticky z **infekčních nemocí je potřeba vyloučit:** spalničky, meningokokcemii, enterovirové exantémy, pustulózní impetigo, generalizovaný herpes simplex, lues, u cestovatelů také rickettsiové neštovice, z neinfekčních příčin pak: alergické vezikulózní exantémy, polékové exantémy, papulózní urtikarií, dermatitis herpetiformis, eczema herpeticum, případně i další onemocnění.

Při nálezu cerebelární ataxie je nutno vyloučit i její další možné příčiny jako např. infekci enteroviry, EB virem, *Mycoplasma pneumoniae* nebo otravu organofosfáty.

Výsevu pásového oparu v torakální či lumbální oblasti mohou předcházet výrazné bolestivé projevy, které mohou imitovat řadu závažných onemocnění (koronární příhody, pleuropneumonie, náhlé příhody bříšní) nebo vertebrogenní algický syndrom. Po výsevu erupcí je nutno vyloučit varicellu, výsev HSV, erysipel a kontaktní dermatitidu. Výsev eflorescencí v dutině ústní bývá jednostranný a výrazně bolestivý na rozdíl od jiných stomatitid.

Léčba

Lehké až středně těžké průběhy PN se léčí pouze symptomatičticky, zpravidla v domácím prostředí. Indikován je klidový režim,

dostatek tekutin, při enantému na sliznicích dutiny ústní nedráždivá kašovitá strava, při horečce podáváme antipyretika bez obsahu salicylátů a proti svědění antihistaminika. U osob se známým imunodeficitem v buněčné složce, gravidních žen, těžkých ekzematiků nebo osob léčených kortikosteroidy, při těžkém průběhu PN (pneumonie, velmi bohatý exantém, postižení CNS), u novorozenců nebo při reaktivaci latentní infekce a výsevu pásového oparu (zvláště očním zosteru) jsou indikována antivirotika.

Virostatická léčba při podezření na postižení CNS se zahajuje co nejdříve. Specifická léčba pásového oparu zahájena po 72 hodinách od výsevu ztrácí smysl. Nejčastěji se používá **aciclovir** (u dětí 20 mg/kg/6 hod. do maximální dávky 4x 800 mg, při podezření na neuroinfekci 20 mg/kg po 8 hod. i. v., později 5x 20 mg/kg p. o. s noční přestávkou, u adolescentů a dospělých 3x 500–750 mg i. v., později perorálně 5x 400–800 mg/den). Lepší farmakokinetiku a biologickou dostupnost má valaciclovir (3x 1 g/den p. o.) nebo famciclovir (3x 500 mg/den). Při rezistenci VZV lze použít foscarnet. Při těžší cerebelitidě mohou být kromě klidového režimu podány kortikosteroidy, které se v závislosti na počáteční závažnosti a rychlosti ústupu příznaků podávají deeskalacním způsobem v průběhu 1–2 týdnů. K léčbě bolestivého enantému lze použít lokálně aplikovaný roztok s obsahem kortikosteroidu a anestetika.

Při léčbě bakteriálně infikovaných kožních lézí jsou indikována antibiotika podle citlivosti patogenů. Tekutý pudr aplikovaný lokálně, často v mohutné vrstvě, není vhodný, neboť funguje jako „inkubátor“ pro kožní mikroby. Snadno tak dojde k jejich pomnožení a následně i impetiginizaci eflorescencí, jež se později mohou hojit jizvami.

Léčba pásového oparu vyžaduje kromě virostatik (např. aciclovir 3x 500–750 mg i. v. nebo 5x 800 mg p. o. po dobu 5–10 dnů, nad 50 let věku až 3 týdny, valaciclovir 3x 1 g p. o. 7–10 dnů) a kortikosteroidů také dostatečné dávky účinných analgetik, někdy jsou přidávána i neuroleptika nebo antikonvulziva (gabapentin nebo pregabalin). Včasná, účinná kombinovaná léčba zkracuje délku hojení a snižuje frekvenci postherpetických neuralgií. Fyzikální metody nejsou příliš účinné. Při nezvladatelných neuropatických bolestech je vhodná spolupráce s anesteziologií, neurologií a psychologem. V záloze může být chirurgická blokáda vegetativních ganglií. Částečnou lokální

ochranu kožních erupcí před bakteriální superinfekcí poskytuje např. pasta s obsahem Endiaronu, sliznice dutiny ústní je vhodné ošetřit výplachy antiseptickými roztoky. Bakteriální superinfekce je indikací k antibiotické léčbě.

Prevence a profylaxe

Důležitým opatřením bránícím šíření PN v populaci je izolace nemocných v domácím prostředí, u těžších průběhů onemocnění je indikována hospitalizace. Před kontaktem s PN by měly být chráněny zejména vnímavé děti s poruchou imunity a gravidní ženy.

K aktivní imunizaci slouží živě atenuované **vakcíny**. Jejich základem je VZV kmene Oka, připravený v 70. letech 20. století M. Takahashim. Na trhu jsou od roku 1984. Imunita jimi navozená je dlouhodobá a jejich účinnost se pohybuje v rozmezí 80–90 %. V řadě zemí je vakcinace proti PN součástí pravidelného očkování (např. v USA již od r. 1995, kombinace MMRV). Již během několika let po zavedení této vakcíny došlo v USA k dramatickému poklesu incidence varicelly a těžké průběhy byly eliminovány téměř ve 100 % (26).

Monovakcína VARILRIX (GSK) 0,5 ml s. c. je registrována i v ČR a od roku 2002 je k dispozici za úhradu. Je určena pro děti od 9. měsíce do 12 let věku. Vhodná je rovněž pro adolescenty, kteří PN neprodělali, pro dívky a ženy v reprodukčním věku (pracující zejména ve zdravotnictví a školství), pro neimunní osoby, u nichž se plánuje transplantace orgánů. V roce 2008 došlo ke změně vakcinační strategie – první dávka se aplikuje bez změny od 9. měsíce, druhá dávka se podává shodně všem očkováným, a to s odstupem šesti týdnů. Z veřejného zdravotního pojištění je možná úhrada pro děti s hematologickými malignitami, u nichž by mohly PN probíhat zvláště nepříznivě. Vakcína je bezpečná. Sérokonverze po vakcinaci dosahovala až 100 % a účinnost přetrvává až 10 let. Výsledky dalších provedených studií prokázaly vysokou účinnost proti všem formám onemocnění PN; v 90 % redukovala počet eflorescencí, pokud v budoucnu došlo k onemocnění, a ve 100 % chránila před těžkými a komplikovanými průběhy PN. Je kontraindikována při horečnatých infektech, u osob s imunodeficitem, u osob léčených prednisonem v dávce více než 2 mg/kg a den, v graviditě, u žen, které v příštích 3 měsících graviditu plánují, při leukopenii a alergii na neomycin. Děti s hematologickým onemocněním

lze očkovat pouze v remisi, v době, kdy nedostávají chemoterapii. Vakcínu lze použít u neimunních dětí i pro postexpozici profylaxi, a to do 3 dnů po inkubaci VZV. Farmakoekonomické analýzy prokázaly vysokou ekonomickou efektivitu plošné vakcinace proti PN, jak v přímých, tak nepřímých nákladech.

V USA je od roku 1995 registrována živá oslabená monovakcína VARIVAX (Merck) 0,5 ml i. m., s. c., připravená také z VZV kmene Oka. Aplikují se rovněž 2 dávky přípravku (2. dávka po 3 měsících – u dětí ve stáří 9–12 měsíců, u starších nejméně po 1 měsíci). Plánuje se 90% proočkování populace USA. Před několika lety se objevily obavy, že účinnost vakcíny nebude dlouhodobá a varicellou později onemocní dospělí, u nichž bývá průběh PN těžší než v dětském věku. Podle dosavadních znalostí je vakcína účinná nejméně 10 let, a pokud ve vzácných případech dojde k průlomu vakcinace, pak PN zpravidla probíhá lehce. Výjimečně, především u imunodeficitních očkovaných, může dojít ke vzniku infekce očkovacím kmenem. Autoři z Austrálie např. popisují výsev pásového oparu na levé paži u 5letého hochy s chronickou granulomatózní chorobou rok poté, co byl před transplantací kmenových buněk očkovan proti PN. Analýzou DNA byl jako původce zosteru potvrzen vakcinační kmen VZV Oka (27). Také nedávno publikovaná práce amerických autorů potvrzuje výtečnou účinnost této vakcíny po dobu nejméně 14 let po vakcinaci. V souboru 7585 dětí očkovaných jednou nebo dvěma dávkami onemocnělo PN 1,6 %, tedy až 10krát méně než v prevakcinačním období. Průběhy PN u nich byly vesměs mírné. Žádné z dětí, jež dostaly 2 dávky vakcíny, neonemocnělo (28).

Kombinovaná vakcína PRIORIX TETRA (GSK) 0,5 ml s. c., i. m., je v ČR registrována a je určena pro děti od 12. měsíce věku. Dávkovací schéma je totožné s přípravkem VARILRIX.

V roce 2006 byla v USA a později i v EU registrována vakcína ZOSTAVAX, určená k prevenci pásového oparu. Obsahuje vyšší koncentraci partikulí VZV než VARIVAX. Je určena k indukci slábnoucí imunitní odpovědi proti VZV u osob nad 60 let věku. Podle dostupných dat ZOSTAVAX snižuje incidenci pásového oparu téměř o 50 % a významně redukuje také výskyt postherpetických neuralgií.

K pasivní imunizaci specifickým **imunoglobulinem** jsou indikováni: novorozenci matek, které onemocněly varicellou v období

kolem porodu (do 5 dnů před porodem až 2 dny po něm), varicellou nemocné gravidní ženy nebo gravidní ženy inkubované VZV s nedetekovatelnými specifickými IgG, dále osoby s agamaglobulinemií a jinými imunodeficity po inkubaci VZV. Specifický imunoglobulin se novorozencům podává co nejdříve po inkubaci, s nejzazší možností do 96 hodin po narození (např. VARITECT v dávce 1 ml/kg hmotnosti i. v.).

Závěr

PN jsou stále jedním z nejčastějších dětských infekčních onemocnění. U imunokompetentních dětí zpravidla probíhá lehce. U imunodeficitních jedinců nebo dospělých osob může být jejich průběh těžký, mohou se objevit závažné komplikace, někdy následky, jen ve zcela výjimečných případech probíhají letálně. Vzácně může dojít ke kongenitálnímu poškození plodu nebo závažnému onemocnění novorozence. Léčba lehčích průběhů je symptomatická, u těžších průběhů zejména u dospělých, imunodeficitních nebo při postižení CNS jsou indikována virostatika. Těžkým průběhům, především u imunodeficitních dětí, je možno předcházet včasnou aktivní imunizací. ČR stále patří mezi země, které vakcinaci proti PN dosud nezařadily do pravidelného očkovacího schématu.

Literatura

1. Roháčová H. Onemocnění vyvolané virem varicella-zoster. *Pediatr. praxi.* 2005;6(6):284-6.
2. Marešová V. Varicella, klinický průběh a možnosti prevence. *Vakcinologie.* 2007;1(3):122-8.
3. Roháčová H. Současný pohled na očkování proti varicelle. *Abstrakta Hradecké vakcinologické dny 2007.* *Vakcinologie.* 2008;2:30.
4. Sedláček D. Jsou komplikace planých neštovic časté? *Pediatr. praxi.* 2008;9(4):243-7.
5. Sedláček D, Štruncová V. Virové exantémy dětského věku. *Pediatr. praxi.* 2008;9(6):364-8.
6. Bartošová D. Infekce vyvolané virem varicella-zoster a jejich terapie. *Interní Med.* 2008;10(1):31-4.
7. Roháčová H. Plané neštovice v éře vakcinace. *Pediatr. praxi. Supl.* 2012; 13(Supl. 1):80-4.
8. Anonymous. Varicella zoster virus. *Wikipedia, the free encyclopedia.* Available from: http://en.wikipedia.org/wiki/Varicella_zoster_virus Poslední aktualizace 11. 6. 2013.
9. Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet.* 2006;368:1365-76.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Decline in annual incidence of varicella - Selected states, 1990-2001. *MMWR.* 2003;52(37):884-5.
11. Schwerk N, Rokahr C, Hansen G. Cellulitis with Compartment Syndrome as a Complication of Varicella Zoster Infection. *Klin Pädiatr.* 2008;220(4):268-70.
12. Hidalgo-Carballeda A, Suárez-Mier MP. Sudden unexpected death in a child with varicella caused by

13. necrotizing fasciitis and streptococcal toxic shock syndrome. *Am J Forensic Med Pathol.* 2006;27(1):93-6.
14. Ulloa-Gutierrez R, Dobson S, Forbes J. Group A streptococcal subdural empyema as a complication of varicella. *Pediatrics.* 2005;115(1):e112-4.
15. Dubos F, Hue V, Grandbastien B, Catteau B, Martinot A. Bacterial skin infections in children hospitalized with varicella: a possible negative impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs? *Acta Derm Venereol.* 2008;88(1):26-30.
16. Mikaeloff Y, Kezouh A, Suissa S. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of severe skin and soft tissue complications in patients with varicella or zoster disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(2):203-9.
17. Liptai Z, Mihály I, Kulcsár A, Barsi P, Vásárhelyi B, Kocsis I. Bilateral striatal lesion associated with varicella. *Neuropediatrics.* 2005;36(2):117-9.
18. Hayes B, Baker L, Alhajeri A, Ryan S, Lynch B. Ischaemic stroke in children secondary to post varicella angiopathy. *Ir Med J.* 2007;100(1):332-3.
19. Ibraheem M, Marin M, Leung J, Bryce CH, Schmid DS, Zaki SR, et al. Fatal Wild-Type Varicella-Zoster Virus Encephalitis Without A Rash in A Vaccinated Child. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(2):183-5.
20. Bay A, Oner AF, Calka O, Sanli F, Akdeniz N, Dogan M. Purpura fulminans secondary to transient protein C deficiency as a complication of chickenpox infection. *Pediatr Dermatol.* 2006;23(4):412-3.
21. Drew WL. Herpesviruses in: Wilson WR, Sande MA. *Current Diagnosis & Treatment in Infectious Diseases.* New York: Lange / Mc Graw-Hill. 2001:404-6.
22. Gerson AA. Varicella-Zoster virus. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL. *Textbook of pediatric Infectious diseases.* 5th ed., Saunders, Philadelphia. 2004:1962-71.
23. Lee DH, Huang HP. Kawasaki disease associated with chickenpox: report of two sibling cases. *Acta Paediatr Taiwan.* 2004;45(2):94-6.
24. Pattanasuttinont S. Maternal chickenpox in peripartum period: a case report and review. *J Med Assoc Thai.* 2008;91(1):110-6.
25. Marešová V, Malý M, Kynčl J. Varicella and its complications: a 5-year long retrospective analysis of hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(Suppl 3):669.
26. Roubalová K, Suchánková A, Bojar M, Glosová L, Machová H, Šoltysová K. Průkaz aktivní infekce virem varicella-zoster (VZV) u pacientů s neurologickými komplikacemi. *Klin Mikrobiol Infekc Lék.* 2007;13(3):109-14.
27. Vazquez M. Colloquium on the Varicella Vaccine. *Sabin Vaccine Report.* 2005;8(3):3.
28. Chan Y, Smith D, Sadlon T, Scott JX, Goldwater PN. Herpes zoster due to Oka vaccine strain of varicella zoster virus in an immunosuppressed child post cord blood transplant. *J Paediatr Child Health.* 2007;43(10):713-5.
29. Baxter R, Ray P, Tran TN, Black S, Shinefield HR, Coplan PM, et al. Long-term Effectiveness of Varicella Vaccine: A 14-Year, Prospective Cohort Study. *Pediatrics.* 2013;131(5):1389-96.

doc. MUDr. Dalibor Sedláček, CSc.

Infekční klinika FN a LF UK v Plzni
třída dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
tel. 377 402 232

e-mail: sedlacek@fnplzen.cz

Vývoj vakcín proti viru dengue

Development of dengue vaccines

MUDr. Milan Trojánek^{1,2}, doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.^{1,2}, MUDr. RNDr. František Stejskal, Ph.D.^{1,2,3,4}

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

²Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha,

³Infekční oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s., ⁴Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

Souhrn:

Horečka dengue představuje celosvětově nejrozšířenější arbovirózu a podle nejnovějších odhadů se ročně virem nakazí 390 milionů osob. Horečka dengue je rovněž častou příčinou úmrtnosti dětí v endemických oblastech, a proto je kladen důraz na vývoj účinné očkovací látky. Dosud nebyla žádná vakcína uvedena na trh pro běžné užití, ale bylo vyvinuto několik slibných kandidátních vakcín. Výzkum je zaměřen na živé atenuované tetraivalentní a monoivalentní vakcíny, tetraivalentní chimérické, inaktivované, rekombinantní podjednotkové a DNA vakcíny. V současné době nejdále pokročil vývoj tetraivalentní chimérické vakcíny (ChimeriVax-Dengue), u které probíhají studie III. fáze klinického testování. Jelikož vakcíny budou určeny zejména pro děti žijící v endemických oblastech, nelze v blízké budoucnosti očekávat registraci vakcín pro cestovatele.

Klíčová slova: dengue, horečka, očkování, živé vakcíny, chimérické vakcíny

Summary:

Dengue fever represents one of the most widely spread arthropod-borne diseases worldwide. According to recent estimates there are approximately 390 million cases annually. In addition dengue fever is a major cause of mortality in paediatric population living in endemic areas, thus the development of vaccine is highly encouraged. Despite the fact that there is no licensed vaccine available, there are several vaccine candidates in development: live attenuated tetraivalent and monoivalent, tetraivalent chimeric, attenuated, recombinant subunit and DNA vaccines. A tetraivalent chimeric vaccine (ChimeriVax-Dengue) has entered into phase III clinical trials. The vaccine candidates are intended for use primarily in children living in endemic areas, thus there will be probably no vaccine available for travellers in the near future.

Keywords: dengue, fever, vaccination, live attenuated vaccine, chimeric vaccine

Vakcinologie 2014;8(2):89–92

Úvod

Horečka dengue představuje celosvětově nejrozšířenější arbovirózu a její výskyt byl hlášen již ve více než 125 zemích světa (obr. 1). Současné zdroje uvádějí, že celosvětový počet případů horečky dengue se odhaduje na více než 390 milionů za rok, z čehož přibližně u 96 milionů osob proběhne nákaza symptomaticky (1). Z výše uvedeného počtu asi 17 až 22 tisíc nemocných, především dětí, infekci ročně podlehe (2).

Horečka dengue je vyvolána pěti blízcími příbuznými RNA flaviviry *dengue 1–5*, přičemž existence viru *dengue 5* byla prokázána v minulém roce. Tento virus koluje v sylvatickém cyklu v pralesních oblastech

Malajsie, kde vyvolal epidemii v roce 2007. V současné době není zcela zřejmé, jak nově popsaný virus ovlivní epidemiologii a vývoj vakcín proti horečce dengue (3).

Rezervoárem nákazy jsou osoby ve viremické fázi onemocnění a k přenosu dochází sáním komárů rodu *Aedes*. Infekce probíhá ve většině případů asymptomaticky nebo pouze jako nekomplikované horečnaté onemocnění. Prodělané onemocnění zajišťuje celoživotní imunitu proti naze stejného typu viru. Proti ostatním typům je ochrana pouze dočasná a trvá přibližně 2 až 6 měsíců (4). U osob, které již prodělaly naze jiným typem viru v minulosti, může dojít k rozvoji závažně probíhající infekce dříve označované jako hemoragická horečka

dengue. Odhaduje se, že tyto komplikace ročně postihnou asi půl milionu osob. Léčba je pouze symptomatická a dosud nebyla vyvinuta žádná specificky působící antivirotika (2).

Vzhledem k tomu, že horečka dengue ohrožuje zejména děti žijící v endemických oblastech, byla v roce 2001 založena tzv. Pediatric Dengue Vaccine Initiative, sídlící v Soulu, jejímž cílem je podporovat vývoj a zavedení aktivní imunizace u dětí žijících v postižených oblastech (5).

Vakcíny ve vývoji

V současné době sice není žádná očkovací látka licencována pro běžné užití, ale přesto bylo vyvinuto několik slibných

kandidátních vakcín, které jsou v různých fázích klinického testování. Ve vývoji jsou živé atenuované tetravalentní a monovalentní vakcíny, tetravalentní chimérické, inaktivované, rekombinantní podjednotkové a DNA vakcíny (6, 7).

Mezi základní požadavky na potenciální očkovací látku patří ochrana před čtyřmi rozšířenými viry *dengue* 1–4, bezpečnost, použitelnost již od kojeneckého věku a dlouhotrvající ochrana (5).

Při vývoji a následném užití vakcín proti viru *dengue* je zvažováno teoretické riziko, že v případě selhání ochrany může dojít, obdobně jako při sekundární naze, k rozvoji závažně probíhající *dengue*. Patofyziologickým mechanismem, který se u těžké *dengue* uplatňuje, je usnadnění vstupu viru do monocytů pomocí zkřížené reaktivních protilátek bez neutralizační aktivity. Protilátky opsonizují virové partikule a zároveň se váží na Fc-gamma receptory monocytů a makrofágů, čímž usnadní vstup viru do buněk a umožní zvýšenou replikaci viru. Důsledkem vyšší viremie je zvýšená sekrece prozánětlivých cytokinů, následný únik tekutin z krevního řečiště a možný rozvoj šokového stavu. Prioritou při vývoji vakcín proti viru *dengue* je zejména dostatečná imunogenita a bezpečnost očkovací látky (7). Rozsáhlá thajská studie, do které bylo zařazeno více než 2500 dětí očkovaných třemi dávkami chimérické vakcíny a sledovaných po dobu dvou let, však riziko hemoragických komplikací nepotvrdila (8). Vzhledem k postupnému poklesu protilátek po očkování bude nezbytné po zahájení plošné vakcinace zavést surveillanci průlomových případů *dengue* u očkovaných osob a rovněž

stanovit optimální interval mezi posilujícími dávkami vakcíny (7).

Další zvažovanou komplikací očkování je případná reaktogenita vakcíny u jedinců, kteří byli očkováni proti klíšťové či japonské encefalitidě, žluté zimnici nebo v minulosti prodělali horečku *dengue* či jinou flavivirovou nákazu (9). Z některých klinických studií vyplývá, že reaktogenita očkovacích látek je sice vyšší, ale jedná se pouze o lokální reakce jako zarudnutí, otok či bolestivost v místě aplikace, nikoli o závažnější celkové reakce (7). V průběhu klinického testování chimérické vakcíny bylo prokázáno, že přítomnost protilátek proti jiným flavivirovým nálezům nezvyšuje reaktogenitu vakcíny (10).

Laboratorní testování imunogenity vakcíny proti jednotlivým typům viru je obtížné, neboť dostupný virus neutralizační test není schopný spolehlivě odlišit mezi homotypní a heterotypní imunitní odpovědí. Rovněž tak dosud nebyla stanovena hladina protilátek zajišťující dostatečnou ochranu před nálezem, proto účinnost a bezpečnost potenciálních kandidátních vakcín bude stanovena v rozsáhlých klinických studiích (11).

Živé atenuované vakcíny

Živé atenuované vakcíny mají v porovnání s ostatními typy očkovacích látek několik výhod, výroba je relativně nenákladná, a jelikož očkování simuluje infekci divokým typem viru, dochází i po podání jedné dávky k rozvoji dlouhodobě přetrvávající buněčné i protilátkové imunitní odpovědi proti strukturálním i nestrukturálním antigenům viru. Zároveň byly obdobné vakcíny vyvinuty a úspěšně užívány v prevenci příbuzných

flavivirových nálezů, jako např. 17D vakcína proti žluté zimnici a SA 14-14-2 vakcína proti japonské encefalitidě (12).

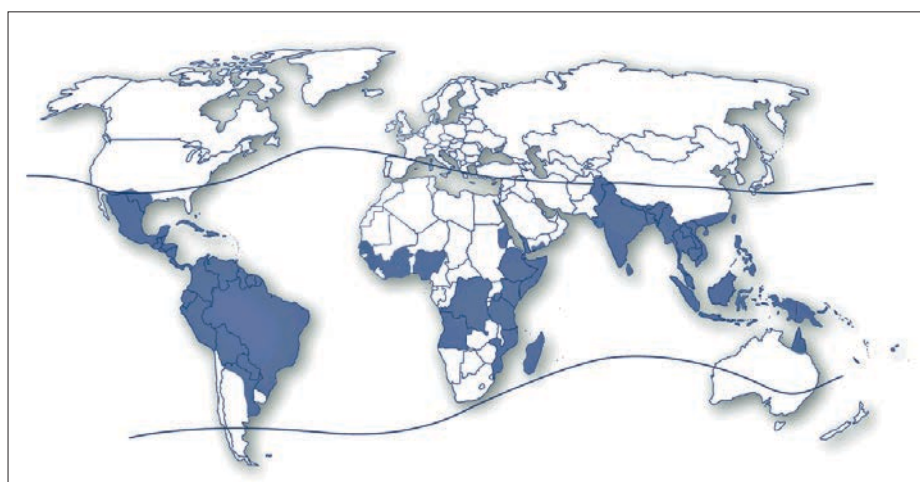
Virus *dengue* se podařilo poprvé atenuovat známému virologu prof. Albertu Bruce Sabinovi v roce 1945, který virus pasážoval na mozcích sajících myšek. Způsob atenuace vylepšili prof. Halstead a Marchette, kteří využili růstu viru v primární kultuře buněk psích ledvin (13).

Vývoj tetravalentních atenuovaných vakcín je komplikován zejména optimálním oslabením vakcinálního kmene tak, aby očkovací látka byla dostatečně imunogenní a zároveň minimálně reaktogenní. S tím souvisí i obtížné předvídatelná dominance a interference mezi kmeny obsaženými ve vakcíně. Potenciální riziko představuje reverzní mutace atenuovaného viru na plně virulentní (14).

Živá atenuovaná vakcína byla vyvinuta vědci z Mahidolovy univerzity v Bangkoku pasážováním kmenů *dengue* 1, 2 a 4 na primárních kulturách buněk psích ledvin a *dengue* 3 na buňkách ledvin kočkodana afrického. Imunogenita vakcíny byla velmi dobrá. Podání vakcíny u dětí nezvyšovalo v průběhu 8letého sledování incidenci závažných forem *dengue*. Avšak reaktogenita atenuovaného kmene *dengue* 3 byla příliš vysoká. U téměř všech australských dobrovolníků došlo k rozvoji systémového febrilního onemocnění připomínajícího klasickou horečku *dengue*. Proto byl vývoj této vakcíny pozastaven (9, 12, 15–17).

Další tetravalentní formulace živé atenuované vakcíny byla vyvinuta ve Vojenském institutu Waltera Reeda (WRAI) pasážováním viru na primární kultuře buněk psích ledvin. Thajská studie prokázala, že podání tří dávek vakcíny zajistí vysokou míru sérokonverze (89 %), avšak podání zejména první dávky vakcíny bylo doprovázeno středně vysokou reaktogenitou. V současné době je pozastavena fáze II klinického testování (7, 14, 18).

Alternativní přístup ve vývoji živé vakcíny představují molekulárně atenuované vakcíny. Bylo prokázáno, že podání vakcíny obsahující virus *dengue* 4, u kterého byla provedena delece v 3' nepřepisované oblasti (UTR), vedlo k viremii, která indukovala významnou imunitní odpověď (17). Obdobným způsobem byla připravena ve spolupráci amerického Národního zdravotního institutu (NIH) a vědců z Univerzity Johna Hopkinse vakcína TetraVax-DV, která v současné



Obr. 1 Výskyt horečky *dengue* (24)

době vstupuje do II. fáze klinického testování (6).

Chimérické živé atenuované vakcíny

Další typ kandidátních očkovacích látek představují chimérické vakcíny. ChimeriVax-Dengue je vakcína původně vyvíjená společností Acambis (nyní Sanofi Pasteur), u které je do vakcinálního kmene 17D viru *žluté zimnice* zaklonován segment PrM-E oblasti genomu virů *dengue* 1–4, který kóduje membránové a obalové proteiny. Chimérický kmen je kultivován na Vero buňkách. Podáním vakcíny makakům došlo k mírné viremii, sérokonverzi a ochraně před nákazou divokými kmeny virů *dengue* (19). Vakcína je geneticky i fenotypově stabilní, neurovirulence i riziko viscerotropních komplikací je nižší než u samotné vakcíny proti žluté zimnici (20). Vývoj této očkovací látky v říjnu 2010 postoupil do III. fáze klinického testování. Studie na dobrovolnících prokázala po podání tří dávek velmi dobrou imunitní odpověď (sérokonzervace ve 100 % u americké dospělé populace, 77–92 % u Mexičanů ve věku 2–45 let a 88–100 % u mexických dětí) a mírnou až střední reaktogenitu po podání první dávky. Reaktogenita vakcíny po podání druhé a třetí dávky byla nižší než v případě první dávky. Nejčastěji byly zaznamenány pouze lokální reakce, tj. zarudnutí a bolestivost v místě aplikace. Prodělané flavivirové infekce v minulosti zvyšovaly imunitní odpověď na vakcínu, ale nevedly k vyšší četnosti nežádoucích účinků ani k vyšší hladině viremie. Rovněž imunitní odpověď na vakcinaci nebyla snížena u osob dříve očkovaných proti žluté zimnici (21). V průběhu rozsáhlé randomizované kontrolované studie u thajských dětí (4–11 let) očkovaných třemi dávkami (schéma 0–6–12 měsíců) bylo zjištěno, že účinnost vakcíny byla po podání alespoň jedné dávky 61,2 % proti viru *dengue* 1, 81,9 % proti *dengue* 3 a 90 % proti *dengue* 4, avšak pouze 3,5 % proti viru *dengue* 2. Nicméně po dobu 2letého sledování nebyly zaznamenány žádné závažné nežádoucí účinky vakcíny a průlomová onemocnění probíhala nekomplikovaně, bez nutnosti hospitalizace a bez známk rozvoje závažné *dengue*, což potvrdilo bezpečnost vakcíny (8).

Kandidátní vakcína DENVax vyvinutá americkým Centrem pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) ve spolupráci

se Shantha Biotechnics (t. č. ve vývoji pokračuje Inviragen) využívá obdobného principu, avšak geny virů *dengue* 1, 3 a 4 jsou zakomponovány do cDNA atenuovaného kmene viru *dengue* 2, který byl pasážován na kultuře primárních psích ledvin (PDK-53) a byl původně vyvinut jako součást thajské tetravalentní živé vakcíny (22). V současné době probíhají studie II. fáze klinického testování v Kolumbii, Portoriku, Singapuru a Thajsku (7).

Inaktivované a subjednotkové vakcíny

Výhodou inaktivovaných vakcín je absence výše popsaného fenoménu dominance a interference mezi jednotlivými vakcinálními kmeny. Jelikož vakcína neobsahuje živý virus, nemůže dojít ani k reverzním mutacím. Mezi nevýhody inaktivovaných vakcín však patří jejich vyšší finanční náročnost, nezbytnost opakované aplikace vyššího množství antigenu a kratší doba ochrany. Obdobné vakcíny jsou však úspěšně využívány v prevenci nákaz vyvolaných viry *klíšťové a japonské encefalitidy* (14, 23).

Ve vývoji je vakcína obsahující formolem-inaktivovaný kmen viru *dengue* 2 kultivovaný na Vero buňkách. V pokusech se 2 dávkami vakcíny byla vzájemně srovnávána různá adjuvans: hydroxid hlinitý, SBAS4, SBAS5 a SBAS8 (GSK). Nejlepší ochrana proti viremii při experimentální nákaze virem *dengue* 2 bylo dosaženo u SBAS5 a SBAS8 (17). V současnosti probíhá I. fáze klinického testování (6, 7).

Rekombinantní subjednotková vakcína byla vyvinuta společností Hawaii Biotech a její vývoj následně převzala společnost Merck. Vakcína obsahuje protein HBV-001 D1, který je exprimován buněčnými kulturami z mušky *Drosophila*. Studie na primátech prokázaly, že podání rekombinantních proteinů spolu s adjuvans vedlo k indukci neutralizujících protilátek a ochraně před experimentální nákazou (6, 14).

Závěr

Horečka *dengue* představuje jednu z nejvýznamnějších virových nákaz a v endemických oblastech žije více než jedna třetina světové populace. Eliminace nákazy je obtížná a dosud není k dispozici specifická antivirová léčba. Plošné očkování může poskytnout účinnou a bezpečnou ochranu před

infekcí, ale vývoj vakcíny je komplikován zejména nutností provedení rozsáhlých a finančně náročných klinických studií. Po zahájení plošné vakcinace bude nezbytné implementovat metody postvakcinační surveillance ke stanovení optimálního očkovacího schématu.

Literatura:

- Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496(7446):504-7.
- Halstead SB. Dengue. *Lancet*. 2007;370(9599):1644-52.
- Vasilakis N. The daemon in the forest-emergence of new dengue serotype in South-East Asia. 3rd International Conference on Dengue/DHF. 2013;Bangkok.
- Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen V, Wills B. Dengue. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1423-32.
- Coller BA, Clements DE. Dengue vaccines: progress and challenges. *Curr Opin Immunol*. 2011;23(3):391-8.
- Beaumier CM, Gillespie PM, Hotez PJ, Bottazzi ME. New vaccines for neglected parasitic diseases and dengue. *Transl Res*. 2013;162(3):144-55.
- Wallace D, Canouet V, Garbes P, Wartel TA. Challenges in the clinical development of a dengue vaccine. *Curr Opin Virol*. 2013;3(3):352-6.
- Sabchareon A, Wallace D, Sirivichayakul C, Limkittikul K, Chanthavanich P, Suvannadabha S, et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2012;380(9853):1559-67.
- Kitchener S, Nissen M, Nasveld P, Forrat R, Yoksan S, Lang J, et al. Immunogenicity and safety of two live attenuated tetravalent dengue vaccine formulations in healthy Australian adults. *Vaccine*. 2006;24(9):1238-1241.
- Guy B, Barrer B, Malinowski C, Saville M, Teysso R, Lang J. From research to phase III: preclinical, industrial and clinical development of the Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine. *Vaccine*. 2011;29(42):7229-41.
- Sabchareon A, Wallace D, Lang J, Bouckennooghe A, Moureau A. Efficacy of tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren - Authors' reply. *Lancet*. 2013;381(9872):1094-5.
- Capeding RZ, Luna IA, Bomasang E, Lupisan S, Lang J, Forrat R. Live-attenuated, tetravalent dengue vaccine in children, adolescents and adults in a dengue endemic country: randomized controlled phase I trial in the Philippines. *Vaccine*. 2011;29(22):3863-72.
- Murrell S, Wu SC, Butler M. Review of dengue virus and the development of a vaccine. *Biotechnol Adv*. 2011;29(2):239-47.
- Wilder-Smith A, Deen JL. Dengue vaccines for travelers. *Expert Rev Vaccines*. 2008;7(5):569-78.
- Bentsi-Enchill AD, Schmitz J, Edelman R, Durbin A, Roehrig JT, Smith PG, et al. Long-term safety assessment of live attenuated tetravalent dengue vaccines: Deliberations from a WHO technical consultation. *Vaccine*. 2013;31(23):2603-9.
- Sabchareon A, Lang J, Chanthavanich P. Immunogenicity and safety of two live-attenuated tetravalent dengue vaccine formulations in

Druhá vlna humánní ptačí chřipky A H7N9 v Číně

Second wave avian human influenza A H7N9 in China

prof. MUDr. Miroslav Šplíno, DrSc., doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Vakcinologie 2014;8(2):93–95

První vlna ptačí chřipky A H7N9 v Číně probíhala od února do května 2013. Onemocnělo 139 osob, z nichž 44 zemřelo. K druhé vlně sporadických výskytů došlo na přelomu roku 2013/2014. V prvních týdnech ledna 2014 bylo diagnostikováno celkem 45 případů ptačí chřipky. V jižních provinciích Číny virus A H7N9 průběžně cirkuluje mezi drůbeží na farmách a na tržištích s živou drůbeží. Prozatím nebyl zaznamenán interhumánní přenos. Server Eurosurveillance 13. 2. 2014 publikoval sdělení, že reasortanta viru A H7N9 představuje možnou pandemickou hrozbu v Číně (2, 3, 4, 25).

V Číně cirkuluje u drůbeže reasortanta viru A H7N9. HA gen je většinou shodný se subtypem A H7N3 virů izolovaných od kachen ve východní Číně. NA gen je většinou shodný s N9 geny, které nedávno cirkulovaly u domácích kachen v Číně a Koreji. Celkem 6 interních genů bylo derivováno od subtypu A H9N2, který cirkuluje u drůbeže ve východní Asii. Subtyp A H7N9 vykazuje zvýšenou schopnost vazby na buněčné receptory savců a nevyvolává klinické příznaky infekce drůbeže (2, 1).

V prvním lednovém týdnu (5. ledna 2014) bylo hlášeno 9 nových onemocnění/2 úmrtí v centrální části Číny – provincie Zhejiang, Šanghaj, Jiangu, Guangdong a poté i v dalších oblastech. Čínský úřad WHO vydal doporučení ke zvýšení epidemiologické surveillance v oblastech se sporadickým výskytem (13, 14).

V druhém týdnu (8.–13. ledna 2014) bylo hlášeno a potvrzeno dalších 11 případů. Zdrojem nákazy byla živá drůbež na tržištích velkých měst. Průkaz nosičství viru u drůbeže byl prováděn metodou PCR.

První případ ptačí chřipky v Hongkongu byl zaznamenán již koncem roku 2013 u 80letého muže, s těžkým průběhem a následným úmrtím. V druhém případě

onemocněl 65letý muž, který se nakazil v Shenzhenu týden před rozvinutím klinických příznaků. K nákaze pravděpodobně došlo při návštěvě trhu s živou drůbeží.

Začátek největšího čínského svátku – lunárního nového roku vytváří další předpoklad možného šíření ptačí chřipky A H7N9. Svátek představuje rozsáhlou migraci osob do všech oblastí Číny v období 31. 1.–30. 4. 2014 a je spojován s nákupem drůbeže k přípravě tradičních pokrmů (1, 9, 16, 21).

V první polovině ledna 2014 bylo WHO hlášeno 45 nových laboratorně potvrzených případů (celkem v první i druhé vlně doposud hlášeno 181 případů a 52 úmrtí).

WHO je průběžně hlášen disperzní sporadický výskyt, který je spojován s návštěvou tržišť drůbeže. Nové humánní případy jsou hlášeny převážně v provinciích Guangdong a Zhejiang. Experti CDC a WHO zaměřili pozornost na mezinárodní komunikaci, předkládání objektivních dat a kontrolu průběžné cirkulace vznikajících rekombinantních subtypů H5 a H7 ptačích virů (11, 18, 19).

K datu 17. ledna 2014 byly v Hongkongu registrovány 4 nové případy. Je zdůrazněno riziko pozdního příchodu osob s vysokou horečkou do zdravotnických zařízení. Dochází k pozdní hospitalizaci osob s již rozvinutým syndromem respirační nedostatečnosti (ARDS). Čínský úřad CDC doporučuje aktivní antivirovou profylaxi u blízkých kontaktů nemocných osob, u osob vystavených riziku opakované expozice drůbeží nebo kontaminovanému prostředí. Je doporučen monitoring po dobu 7 dnů a léčba inhibitory neuraminidáz po dobu 5 dnů. V případech, kdy dochází ke generaci aerosolu (intubace, umělá plicní ventilace), se u nechráněných zdravotnických pracovníků doporučuje rutinní profylaxe (11, 17, 21, 22).

Koncem ledna (27.–28. ledna 2014) bylo od začátku roku hlášeno 96 pří-

padů/19 úmrtí, z toho Zhejiang 49 případů/12 úmrtí a v provincii Guangdong 26 případů/4 úmrtí. V Hongkongu i dalších provinciích jsou v průběžném šetření desítky případů.

Čínský úřad CDC oznámil pokrok v přípravě vakcíny proti A H7N9 (Hualan Biological Bacterin Co.). Dále byl doporučen intenzivní monitoring exportu a importu drůbeže na hraničních přechodech mezi provinciemi. V rámci epidemiologické surveillance bylo vyšetřeno 33 400 vzorků odebraných z chovných farem a okolí – s negativním výsledkem, 8 pozitivních vzorků bylo odebráno na tržišti s živou drůbeží.

Doposud není jednoznačně objasněn nárůst incidence sporadických případů a pokles CFR. Nelze jednoznačně soudit, zda jde o důsledek dalšího geografického rozšíření, možného menšího výskytu těžkých forem onemocnění, nebo zlepšení zachytu či efektivní léčby (19, 20, 22).

V prvním týdnu února pokračoval nárůst sporadických humánních případů celkem v 10 provinciích. Postižené osoby byly ve věku 56–78 let. Nejsou potvrzeny případy interhumánního přenosu a doposud nebyl zaznamenán přenos ptačí chřipky mimo území Číny.

V následujících týdnech bylo hlášeno 14 nových suspektních případů humánní ptačí chřipky, včetně 3 případů u dětí (2leté děvče, 5letý a 6letý chlapec) a 3 úmrtí dospělých osob. U dětí byl zaznamenán mírný průběh onemocnění.

WHO k 24. 2. 2014 hlásí v Číně od začátku první vlny celkem 357 humánních případů v provinciích Zhejiang (135 případů), Guangdong (75 případů), Jiangu (41 případů), Šanghaj (41 případů), Fujian (20 případů), Hunan (14 případů), Anhui (9 případů) a ojedinělé případy v provinciích Jiangxi, Peking, Henan, Guangxi, Shandong, Guizhou, Hebei a Jilin (8, 9, 26).



Obr. 1 – Cirkulace A H7N9 v jihovýchodních provinciích Číny
Zdroj: <http://www.sacu.org/maps/provmap.png>

Epidemiologie a epidemiologická surveillance

Hlavním rezervoárem viru A H7N9 je drůbež, u které virus cirkuluje, vykazuje nízkou patogenitu a nevyvolává epizootie. Ve většině případů je cestou nákazy expozice osob při kontaktu s živou s drůbeží na tržištích. Od lidí jsou izolovány subtypy ptačího viru A H7N9 shodné s izoláty od drůbeže a ze vzorků zevního prostředí (5, 6, 17).

V polovině ledna nebyly zaznamenány případy trvalého přenosu viru ptačí chřipky z člověka na člověka. WHO vyhodnotilo všechny clustery humánních případů nesezonního průběhu chřipky. V několika clusterech humánních případů s rodinným výskytem nelze vyloučit interhumánní přenos. Výskyt případů jako „cluster“ je definován jako onemocnění 2 nebo více osob se stejným začátkem symptomů v průběhu 14 dnů, která jsou spojena se specifickým místem výskytu – škola, třída, pracoviště, domácnost, velká rodina, nemocniční prostředí, armáda nebo rekreační resorty (5, 22).

Podle WHO se riziko šíření ptačí chřipky subtypu A H7N9 nezměnilo od stanoviska z prosince, které bylo publikováno 20. ledna 2014 (http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/Influenza_Summary_IRA_HA_interface_20December13.pdf).

Další vývoj mohou ovlivňovat rezervoáry cirkulujícího viru, rozsah geografické distribuce a následné šíření mezi divokými

ptáky a drůbeží (přechodná hnízdiště migrujících ptáků, jejich úhyn, kontaminace zevního prostředí a zavlečení viru na chovné farmy). Možný je i výskyt humánních případů vyvolaných jinými reasortantami ptačích virů. Riziko mezinárodního přenosu viru A H7N9 je nízké. WHO doporučuje národním státům kontinuální zvýšenou epidemiologickou a virologickou surveillance (18, 23, 24).

Úřad CDC klade důraz na průběžné monitorování sporadických případů, izolaci kontaktů, zákaz návštěv trhů s živou drůbeží a osobní hygienu. Při manifestaci horečky a respiračních potíží je nařízena bezodkladná návštěva emergentního centra. Pečlivě se vyhodnocuje osobní anamnéza spojená s cestováním z oblastí a do oblastí s výskytem ptačí chřipky. Je kontrolován transport drůbeže z oblastí do oblastí, provádí se průběžná virologická kontrola vzorků drůbeže z farem dodávajících do velkých měst (Hongkong, Šanghaj aj.).

Cestovatelům do Číny WHO doporučuje vyloučit kontakt s živou drůbeží a ptáky a dodržovat přísná hygienická opatření. U diagnostikovaných pneumonií s ARDIS je nutné v rámci diferenciální diagnostiky zvažovat možnosti zachytu ptačí chřipky (1, 3, 4, 9).

Prozatím nebyla připravena a prověřena v klinickém pokusu efektivní vakcína. Pro přípravu prepandemické vakcíny doporučila

WHO již v září 2013 izolovaný subtyp A/Anhui/1/2013 like virus. Doporučení WHO k prevenci ptačí chřipky a kontrole je dostupné na http://www.who.int/csr/resources/publication/swineflu/WHO_CDS_EPR_2007_6/en/intex.html.

WHO a čínský úřad CDC podrobně monitorují epidemiologickou situaci. Spolupracují s hygienickou a veterinární službou na zajištění vysokého stupně protiepidemických opatření (25).

Doporučení WHO:

Průběžné hlášení všech nových případů podle mezinárodního standardu.

Udržení vysoké úrovně diagnostických laboratoří a průběžná genetická analýza netypovatelných nových reasortant ptačího viru A H7N9.

Diskuse

Všeobecné příznaky nejsou specifické pro ptačí chřipku. Jsou shodné s příznaky akutní respirační infekce, jako jsou bolest hlavy, vysoká horečka a kašel. Často dochází k rozvoji akutní respirační nedostatečnosti, septickému šoku a multiorgánovému selhání. Tyto stavy vyžadují akutní péči na JIP, včetně umělé plicní ventilace.

Malý počet případů probíhá jako mírná forma s chřipkovými příznaky. Těžký klinický průběh je zpravidla zaznamenán u starších osob s chronickou komorbiditou. Klinický průběh těžkých forem je charakterizován rychlým progresivním rozvojem pneumonie a ARDIS.

Virologické vyšetření subtypu A H7N9 potvrdilo citlivost k inhibitorům neuraminidázy – oseltamiviru a zanamiviru a rezistenci k amantadinu a rimantadinu. Při včasném podání Tamiflu je léčba efektivní a významně ovlivňuje průběh komplikací a snižuje specifickou smrtnost (24).

Pro léčbu chřipky A H7N9 aplikuje WHO stejná doporučení k léčbě jako u chřipky A H5N1 (http://www.who.int/influenza/resources/documents/Clinical_Management07.pdf).

Analýza první vlny sporadických výskytů ptačí chřipky A H7N9 byla publikována v New England Journal of Medicine. Autoři analyzovali soubor 139 případů ptačí chřipky diagnostikovaných od března až do listopadu 2013.

Všichni pacienti ze souboru byli hospitalizováni a 47 zemřelo (34 %). U více než 80 % pacientů byla prokázána expozice živé drůbeží na tržištích. Epidemiologické šetření zahrnovalo i 2700 kontaktů. Přenos z člověka

na člověka byl zaznamenán pouze u 4 „family cluster“ s nejužším kontaktem.

U souboru sledovaných pacientů byl medián věku 61 let. V 71 % byli postižení muži. Většina všech postižených osob (73 %) žila ve velkých městských aglomeracích. U 125 hospitalizovaných pacientů šlo o pneumonii nebo těžké respirační selhání. Medián trvání symptomů byl 21 dnů. Celkem 53 % kontaktů tvořili zdravotničtí pracovníci, 26 % rodinní příslušníci a 20 % sociální kontakty. CFR u pacientů s A H7N9 dosahoval v první vlně 34 %. V druhé vlně doposud představuje CFR asi 22 %.

V první vlně onemocněly osoby středního věku, a především starší muži. V druhé vlně onemocnění postihlo muže i ženy v mladší věkové skupině, starším středním věku, ojediněle děti a žádné teenagery (4, 5, 21).

Čínský výzkumný tým publikoval výsledky sérologického vyšetření u humánních případů vyvolaných subtypem A H7N9. Na začátku první vlny epidemie v Šanghaji tým vyšetřil 48 vzorků od 21 pacientů v akutní fázi a 18 vzorků od pacientů v rekonvalescenci. Jako kontrola sloužila séra odebraná od zdravých subjektů. Ve virus neutralizačním testu zaznamenali protilátky proti subtypu A H7N9 v nízkých titrech.

Neutralizační protilátky proti H7 nebyly zaznamenány ve vzorcích odebraných v akutní fázi chřipky. V ELISA testu geometrické titry postupně narůstaly s dobou rekonvalescence a protilátky proti NA dosahovaly titrů 1 : 40. Relativně malá protilátková odpověď po infekci lidí A H7N9 dovoluje soudit, že k dosažení odpovídající imunity bude nutná opakovaná aplikace vakcíny (15).

V prosinci 2013 čínsko-australský tým expertů uveřejnil zprávu o studii obranných faktorů hostitele v průběhu těžkých forem onemocnění ptačí chřipky (Proceeding of the National Academy of Science – PNAS). Pracovní skupina se zaměřila na sledování cytokinů a chemokinů u souboru 18 pacientů s těžkým průběhem ptačí chřipky. Při studiu infekčního procesu s mírným a středně těžkým průběhem zaznamenali v plazmě nemocných nízké hladiny cytokinů a chemokinů. Nález odpovídal následně rychlé rekonvalescenci. Při analýze vzorků bronchoalveolární laváže od pacientů s těžkým průběhem prokázali 100 až 1000x vyšší hodnoty cytokinů a chemokinů ve srovnání s nálezy v plazmě. Vysoké hodnoty IL-6, IL-8, makrofág zánětlivého proteinu 1 [beta] byly u fatálních případů nepříznivým prediktivním faktorem. **U pacientů s těžkým průběhem**

byl prokázán genotyp rs12252 C/C IFN, který indukuje tvorbu defektního transmembránového proteinu-3 (IFITM 3) ve srovnání s osobami, u kterých je prokázán genotyp rs12252 T/T nebo rs12252 T/C. U pacientů s pozitivním průkazem defektního genotypu byl zaznamenán rychlý průběh, progresivní zhoršování příznaků, vysoká proliferace viru (viral loading) v plicní tkáni a rychlý rozvoj respiračního distresu (12).

Výzkumný tým potvrdil kauzální souvislosti mezi průkazem genotypu IFN transmembránového proteinu (3 IFITM 3 C/C) a rozvojem těžkého klinického průběhu chřipky. Jeho pozitivita je spojena s těžkým a rychlým klinickým průběhem s vysokou proliferací viru v plicní tkáni, vysokou produkcí cytokinů v plicní tkáni a vyšší mortalitou.

Závěr

Druhá vlna ptačí chřipky vyvolaná reasortantním virem A H7N9 probíhá od prosince 2013 doposud. K datu 24. února čínský úřad CDC hlásil WHO celkem 237 humánních případů ptačí chřipky vyvolané subtypem A H7N9 v 15 provinciích. Do celkového počtu nejsou zahrnuty případy v šetření. Zdrojem nákazy je drůbež. K infekci dochází na tržištích nebo v přímém kontaktu s živou drůbeží. Prozatím nedošlo k přímému šíření ptačí chřipky z člověka na člověka. Sporadický výskyt ptačí chřipky probíhá průběžně napříč všemi jihovýchodními provinciemi Číny. Experti WHO upozorňují na možnost pandemického šíření, zdůrazňují nutnost přípravy prepandemické vakcíny.

Literatura

1. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (41): China, H7N9, Poultry trading restrictions. ProMED-Mail 2014. Accessed 28 January 2014.
2. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (55): China, H7N9, Second wave. ProMED-Mail 2014. Accessed 3 February 2014.
3. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (58): China, H10N8, Epidemic potential. ProMED-Mail 2014. Accessed 5 February 2014.
4. Chen H, Yuan H, Gao R, et al. Clinical and epidemiological characteristics of a fatal case of avian influenza A H10N8 virus infection: a descriptive study. *Lancet*. 2014. Published online 4 Feb 2014 <http://download.thelancet.com/flatcontentassetspdfs/S014067361460163X.pdf>
5. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (61): China, H7N9, Transmission study. ProMED-Mail 2014. Accessed 5 February 2014.
6. Li Q, Zhou L, Zhou M, et al. Epidemiology of human infections with avian influenza A(H7N9) virus in China. *N Engl J Med*. 2014;370(6):520-32.
7. Center for Infectious Disease Research and Policy. Avian influenza (Bird flu). Available from: <http://www.cidrap.umn.edu/infectious-disease-topics/avian-influenza-bird-flu>

8. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (63): China, H7N9, WHO. ProMED-Mail 2014. Accessed 7 February 2014.

9. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (65): China, H7N9, Highest monthly death toll. ProMED-Mail 2014. Accessed 10 February 2014.

10. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (24): China, (Hong Kong) H7N9, Polutry, Serosurveillance, Control. ProMED-Mail 2014. Accessed 17 January 2014.

11. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (17): China, H7N9, WHO. ProMED-Mail 2014. Accessed 14 January 2014.

12. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (163): H7N9 Disease Severity Determinant. ProMED-Mail 2013. Accessed 27 December 2013.

13. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (04): China (Zhejiang, Shanghai), H7N9, Update. ProMED-Mail 2014. Accessed 5 January 2014.

14. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (02): China, (Hong Kong), H9N2 ex (human). ProMED-Mail 2014. Accessed 2 January 2014.

15. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (03): China, H7N9 weak antibody response. ProMED-Mail 2014. Accessed 2 January 2014.

16. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (20): China, H7N9, New Year Holiday Alert, WHO. ProMED-Mail 2014. Accessed 15 January 2014.

17. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (31): China, H7N9, FAO/CHP/WHO Update. ProMED-Mail 2014. Accessed 21 January 2014.

18. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (32): China, H7N9, WHO Risk Assessment. ProMED-Mail 2014. Accessed 21 January 2014.

19. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (40): China, H7N9, Current situation. ProMED-Mail 2014. Accessed 27 January 2014.

20. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (37): China, H7N9, Downgrade. ProMED-Mail 2014. Accessed 27 January 2014.

21. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (38): China (Hong Kong) H7N9, Polutry, Control, Spread. ProMED-Mail 2014. Accessed 27 January 2014.

22. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (45): China (Zhejiang) H7N9, Suspected cluster. ProMED-Mail 2014. Accessed 29 January 2014.

23. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (64): China, H7N9, Risk, Communication. ProMED-Mail 2014. Accessed 5 February 2014.

24. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (50): China, H7N9, Background and Summary, WHO. ProMED-Mail 2014. Accessed 31 January 2014.

25. Meng Z, Han R, Hu Y, et al. Possible pandemic threat from new reassortment of influenza A (H7N9) virus in China. *Euro Surveill*. 2014; 19(6) pii=20699. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20699>

26. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (77): China, H7N9, WHO. ProMED-Mail 2014. Accessed 24 February 2014.

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

Novinky ve vakcinologii

News in Vaccinology

doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.

katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Vakcinologie 2014;8(2):96–97

Narůstající výskyt Zika viru (ZIKV) v oblastech Tichomoří

Zika virus patří mezi flaviviry a je blízce příbuzný viru žluté zimnice, dengue, West Nile viru a viru japonské encefalitidy.

Poprvé byl tento virus detekován mimo africký nebo asijský kontinent v roce 2007 na ostrově Yap v jihozápadním Pacifiku. Vyvolal zde epidemii relativně benigního onemocnění s projevy kožní vyrážky (obr. 1), silných bolestí kloubů a v některých případech byla zaznamenána i konjunktivitida (1).

V minulosti byly tyto symptomy pravděpodobně velmi často přičítány viru dengue, a proto nejsou surveillance data ZIKV považována za přesná. Co již víme, je fakt, že virus je přenášen bodavým hmyzem. Do současnosti byl izolován z komárů *Aedes africanus*, *A. apicoargenteus*, *A. luteocephalus*, *A. aegypti*, *A. vitattus* a *A. furcifer*.

ZIKV patří mezi RNA viry. Je tvořen 10 794 nukleotidy kódujícími celkem 3419 aminokyselin.

Virus se zřejmě v lidském organismu po bodnutí nakaženým komárem replikuje v dendrických buňkách, a to v blízkosti vstupu do organismu, poté putuje do lymfatických uzlin a krevního řečiště.

První známé popsané onemocnění ZIKV pochází již z roku 1964. Pacient si nejprve stěžoval na mírné až středně těžké bolesti hlavy. Do 24 hodin po infekci se u něj vyvinul makulopapulózní rash, a to na obličej, krku, hrudníku a spodní části rukou, následovala horečka doprovázená bolestí zad. Ke konci druhého dne byl již pacient afebrilní, rash ustupoval, celkově se pacient cítil lépe. Třetí den byla vyrážka plně na ústupu, celkový stav bylo možné hodnotit jako dobrý, po pěti dnech byl pacient zcela pořádku, prakticky bez vyrážky (3).

Pro potřeby diagnostiky tohoto viru vyvinulo oddělení pro výzkum a diagnostiku arbovirů, CDC, pobočka ve Ft. Collins,

Colorado, USA, nejprve protilátkový ELISA test pro průkaz hladiny IgM, posléze pak PCR metodu pro detekci virové RNA. Stálým problémem je krosreaktivita těchto testů s dalšími flaviviry (hlavně pak dengue), nicméně speciálně PCR metody jsou relativně dobře interpretovatelné. Je ovšem nutné testovat vzorky ne starší deseti dnů od infekce (4).

V současnosti poslední outbreak ZIKV byl oznámen z ostrovů Tahiti, Moorea, Raiatea, Tahaa, Bora Bora, Huahine, Nuku Hiva, Hiva Oa, Ua Pou, Hao, Rangiroa, Fakarava, Tikehau, Takala Ahe a Arutua, krátce z Francouzské Polynésie. V únoru letošního roku šlo o celkem 396 laboratorně potvrzených případů a 8262 suspektních případů. Nikdo na toto onemocnění nezemřel. Lokální zdravotnický department pracuje na zlepšení surveillance.

Můžeme shrnout, že za rizikové oblasti jsou momentálně považovány Afrika, Asie a Západní Pacifik (obr. 2).



Obr. 1 Typická makulopapulózní vyrážka pacienta se ZIKV (<http://en.wikipedia.org/wiki/File:Zika.Virus.Rash.Arm.2014.jpg>)

Je potřebné si uvědomit, že Zika virem se lze nakazit po bodnutí komárem jak během dne, tak během noci, jak venku, tak uvnitř místnosti, častěji vidíme infekce u lidí pohybujících se či žijících v městských aglomeracích. Inkubační doba se pohybuje mezi 3–6 dny. Dosud bylo zachyceno několik desítek závažných neurologických komplikací.

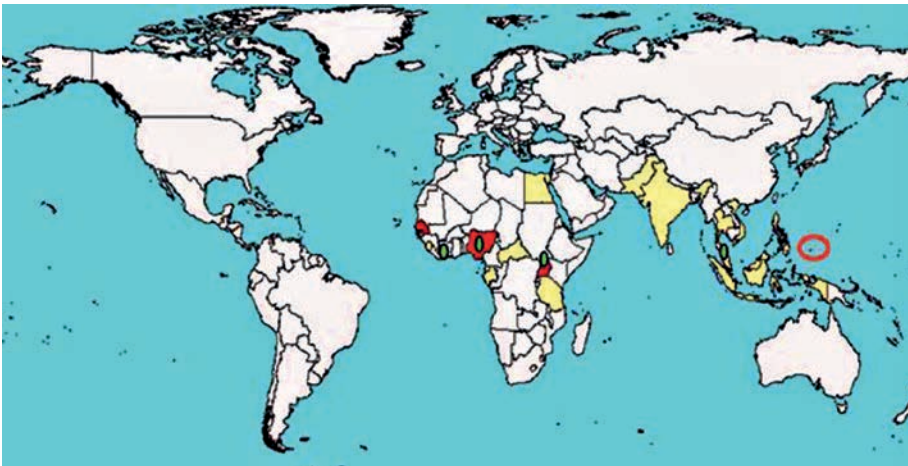
Zatím nemáme v ruce ani vakcínu, ani medikamentózní léčbu. Čili jediná preventabilní ochrana jsou opatření proti komárům.

Nicméně výzkum a vývoj vakcíny proti dengue prochází prudkým vývojem, jak se lze dočíst shodou okolností v tomto čísle *Vakcinologie*, ve specializovaném článku věnovaném tomuto tématu. A je tu jistá pravděpodobnost, že poznatky na tomto výzkumném poli by mohly díky úzké příbuznosti těchto virů napomoci i k vakcíně proti Zika infekci. Rozhodně je vhodné mít o tomto viru povědomí, a to i zde ve střední Evropě, vzhledem k cestovatelským anamnézám.

V únoru letošního roku byl publikován článek na téma *Decoding dengue, West Nile: Steps taken toward control of growing public health problems*. Týmy z University of Michigan a Purdue University objevily zásadní faktor ovlivňující virovou replikaci v buňkách hostitele, manipulující s hostitelským imunitním systémem při virovém šíření v napadeném lidském organismu. Článek poprvé popisuje strukturu proteinu nazvaného NS1 (obr. 3), který pomáhá virům se replikovat a rozšířit. Tento protein navíc zřejmě hraje i klíčovou úlohu v rámci rozvoje hemoragické reakce (5).

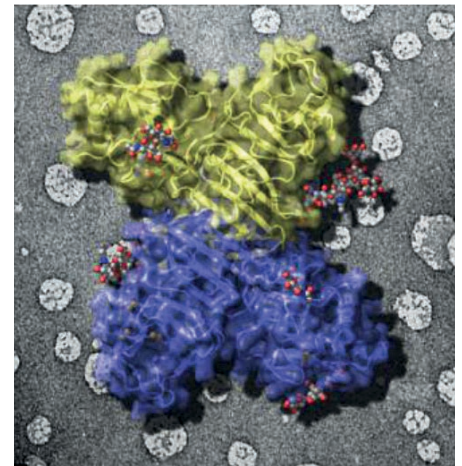
Vývoj situace okolo polia

Současná situace podle Global Polio Eradication Initiative vykazuje 190 pozitivních případů polia v Somálsku v roce 2013, 14 v Keni a 9 v somálské oblasti Etiopie. Co se Somálska týče, jde o první nové případy od roku 2007, v Keni od roku 2011 a v Etiopii



Obr. 3 Oblasti s výskytem Zika viru v letech 1947–2007. Červený kroužek označuje ostrov Yap. Žlutá barva značí místa se zachycením viru v lidském séru, červená lokality, kde byl virus izolován z lidských hostitelů, a zelená pak izolaci viru z komárů.

Zdroj: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/9/09-0442-f1.htm>



Obr. 4 Flavivirus NS1 protein na infikovaném buněčném povrchu (<http://www.sciencedaily.com/releases/2014/02/140206141849.htm>)

od roku 2008. V důsledku těchto faktů se důrazně doporučuje cestovatelům do těchto oblastí plné očkování nebo jednu booster dávku vakcíny před cestou. Velkým problémem je riziko transmise viru přes hranice do oblastí Džibuti, Eritrey, Súdánu, Jižního Súdánu, Ugandy a Jemenu. V ohrožení jsou hlavně zdravotničtí pracovníci, lidé v utečeneckých táborech, humanitární pracovníci, tedy lidé přicházející do styku s nosiči viru, a je proto nutné je přeočkovávat (6).

Souhrnná tabulka WHO ukazuje nejnovější vývoj v prvních týdnech roku 2014 (www.who.int).

Literatura

1. Lanciotti RS, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1232-9.
2. Dick GW. Zika virus II. Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46:521-34.
3. Boorman JP, et al. A simple technique for infection of mosquitoes with viruses, transmission of Zika virus. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1956;50:238-42.
4. Akoua-Koffi C. Investigation surrounding a fatal case of yellow fever in Cote d'Ivoire in 1999. *Bull Soc Pathol Exot.* 2001;94:227-30.
5. Akey DL. Flavivirus NS1 structures reveal surfaces for associations with membranes and the immune system. *Science.* 2014. DOI: 10.1126/science.1247749.
6. Center for disease control and prevention. Available from: www.cdc.gov

doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.
Katedra epidemiologie
Fakulta vojenského zdravotnictví
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
tel. 605 576 278
e-mail: vbostik@pmfhk.cz

Země	WPV1	WPV3	W1W3	Total	WPV1	WPV3	W1W3	Celkem	Celkem v roce 2013	Datum nejnovějšího výskytu
Pákistán	15			15	2			2	93	31. ledna 2014
Afghánistán	3			3				0	14	31. ledna 2014
Nigérie				0				0	53	15. prosince 2013
Kamerun				0				0	4	30. října 2013
Somálsko				0				0	192	20. prosince 2013
Sýrie				0				0	24	17. prosince 2013
Etiopie				0				0	9	5. listopadu 2013
Keňa				0				0	14	14. ledna 2013
Celkem	18	0	0	18	2	0		2	403	
Celkem v endemických zemích	18	0	0	18	2	0		2	160	
Celkový počet případů	0	0	0	0	0	0	0	0	243	

Tab. 1 Vývoj situace polia v prvních týdnech roku 2014

Vakcíny a alergie

Vaccines and allergy

MUDr. Daniel Dražan

Praktický lékař pro děti a dorost, Jindřichův Hradec

Vakcinologie 2014;8(2):100

Jeden z neprokázaných mýtů tvrdí, že vakcíny způsobují alergie. Teorie o souvislosti alergických onemocnění a astmatu vycházely ze změn v rovnováze Th1 a Th2 imunitní reakce a z tzv. „hygienické hypotézy“, podle níž zvýšená expozice infekcím v kojeneckém věku snižuje riziko rozvoje alergických nemocí.

Souvislostí rozvoje astmatu a alergických onemocnění se zabývala řada studií a jejich výsledky jsou více než uklidňující. Studie ze Švédska publikovaná v roce 1998 neprokázala zvýšený výskyt alergických onemocnění u dětí očkovaných proti pertusi. Naopak prokázala zvýšenou incidenci astmatu u dětí, které pertusi prodělaly (1). Ke stejnému závěru dospěla velká britská studie publikovaná v *British Medical Journal* v roce 1999 (2). V roce 2007 byla publikována studie provedená v Holandsku. Jejím cílem bylo zjistit vliv očkování na rozvoj ekzému a rekurentních pískotů u kojenců. Podle této studie nemělo očkování proti difterii, pertusi, poliomyelitidě, tetanu a Hib v prvních 6 měsících žádný vliv na incidenci ekzému a rekurentních pískotů v 1 roce věku (3). Další velké studie sledující souvislost DTP a jiných vakcín s astmatem byly provedeny v USA a i tyto velké studie souvislost vylučují (4, 5).

Rozsáhlé hodnocení bezpečnosti očkovacích schémat provedl v roce 2013 americký Institut medicíny (Institute of Medicine, IOM). Kromě jiného se zabývá i zhodnocením souvislosti očkování s rozvojem alergií a astmatu. Hodnoceny jsou všechny studie zabývající se souvislostí mezi vakcínami a rozvojem alergických onemocnění a astmatu. Autoři hodnotí dostupnou evidenci jako omezenou, nicméně uklidňující. Žádná data neukazují na zvýšené riziko atopie nebo astmatu v důsledku imunizace (6).

Naopak alergické nemoci zvyšují riziko získání a komplikací některých preventabilních infekcí. Děti s atopickou dermatitidou mají zvýšené riziko lokálních komplikací varicelly. Pacienti s astmatem mají zvýšené riziko pneumokokové pneumonie a komplikací chřipky. Atopie patří též k rizikovým faktorům částečně preventabilních otitid.

Závěr

Dostupná evidence vylučuje jakoukoli souvislost mezi vakcínami a rozvojem astmatu a jiných alergických nemocí. Pacienti s alergickými onemocněními mají být řádně očkováni i z důvodu zvýšeného rizika komplikací některých preventabilních infekcí.

Literatura

1. Nilsson L, Kjellman NI, Björkstén B. A randomized controlled trial of the effect of pertussis vaccines on atopic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998;152:734-8.
2. Henderson J, North K, Griffiths M et al. Pertussis vaccination and wheezing illnesses in young children: prospective cohort study. *Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Team. BMJ.* 1999;318:1173-6.
3. Kummeling I, Thijs C, Stelma F, et al. Diphtheria, Pertussis, Poliomyelitis, Tetanus, and Haemophilus influenzae Type b Vaccinations and Risk of Eczema and Recurrent Wheeze in the First Year of Life: The KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics.* 2007;119:e367-e373.
4. Henderson J, North K, Griffiths M, et al. Pertussis vaccination and wheezing illnesses in young children: prospective cohort study. *Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Team. BMJ.* 1999;318:1173-6.
5. Mullooly JP, Pearson J, Drew L, et al. Wheezing lower respiratory disease and vaccination of full-term infants. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002;11:21-30.
6. Institute of Medicine. *The Childhood Immunization Schedule and Safety: Stakeholder Concerns, Scientific Evidence, and Future Studies.* Released: January 16, 2013.

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

Španělské imunizační schéma

The immunization schedule of Spain

	HepB	DTaP	IPV	Hib	4MenCV	MMR	Var	HPV	TIV
Po narození	Ano ¹								
1 měsíc	Ano								
2 měsíce		Ano ²	Ano	Ano	Ano ³				
4 měsíce		Ano ²	Ano	Ano					
6 měsíců	Ano	Ano ²	Ano	Ano					
12 měsíců					Ano	Ano			
18 měsíců		Ano ²	Ano	Ano					
3–4 roky						Ano			
6 let		dT ²							
12 let					Ano		Ano ⁴		
14 let		dT						Ano ⁵	
≥65 let		dT ⁶							Ano ⁷

TIV... trivalentní vakcína proti chřipce

Vakcinologie 2014;8(2):101

Poznámky:

- 1: Dětem narozeným matkám infikovaným hepatitidou B bude nabídnuta první dávka při narození, v jednom měsíci a šesti měsících věku.
- 2: Pro více detailů o přehledu a doporučeních pro očkování proti pertusi ve Španělsku navštivte: <http://msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/TosFerina.pdf>
- 3: Pro ucelenou informaci o doporučeních očkování proti MenC navštivte stránky: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenC.pdf>
- 4: Pokud není anamnéza onemocnění či očkování. Detailní informace je k dispozici na: <http://msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/docs/VARICELATriptico.pdf>

- 5: Tři dávky. Pouze ženy. Pro více informací odkaz na stránky: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/PapilomaVPH.pdf>
- 6: Jedna dávka kolem 65 let věku, pokud bylo dokončeno primární schéma. Pro specifické případy catch-up vakcinace odkazujeme na specifická doporučení, která jsou k dispozici na: http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/TetanosDifteria_2009.pdf
- 7: Roční očkování. Hrazené.

Více informací je k dispozici na: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/>

Specifická doporučení:

Děti
<http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacionmar2013.pdf>

Dospělí
<http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf> (adults 2004)
http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/TetanosDifteria_2009.pdf (adults 2009 review for Td)

Aktivity k vývoji nových doporučení jsou k dispozici na: <http://msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/nuevaRecomenVacunas.htm>

Otázky a odpovědi z poradny České vakcinologické společnosti

www.vakcinace.eu/poradna

MUDr. Pavel Kosina

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

Vakcinologie 2014;8(2):102

Mám nově registrované dítě ze Slovenska s anamnézou 3 dávek vakcíny Infanrix hexa v kojeneckém věku (3, 5, 12 měsíců), nyní má 2,5 roku. Matka odmítá další dávku. Je toto schéma dostatečné?

Ano, i přesto, že je hexavakcína podle platné vyhlášky o očkování v České republice v tzv. schématu 3+1. SPC vakcíny umožňuje používat toto schéma a některé země ho využívají v plošné vakcinaci. S ohledem na tato fakta lze dítě považovat za dostatečně očkované. Pokud by byly podány 3 dávky v měsíčních odstupech, pak by bylo nezbytné 4. dávku doplnit, aby byla zajištěna dostatečná ochrana v batolecím a předškolním věku.

Plánuji očkovat dítě předčasně narozené v 35. týdnu, porodní hmotnost 2100 g, psychomotorický vývoj zcela v normě, bez komplikací. Matka má zájem o očkování novou vakcínou Hexacima, je to možné?

Není. V současné době nemá vakcína Hexacima schválenou indikaci pro předčasně narozené děti, je třeba využít vakcínu Infanrix hexa ve stejném třídávkovém schématu jako u dětí narozených v termínu.

Čtrnáctiměsíční batole bylo očkované v kojeneckém věku ve Velké Británii 3 dávkami vakcíny Pediacel (3., 4. a 5. měsíc). Jak dále postupovat?

Nejlepší variantou je podat 4. dávku vakcíny Pediacel – rodiče si musí očkovací látku uhradit. Nezbytné je doočkování vakcíny Engerix B ve schématu 0, 1, 6 měsíců, aby dítě bylo řádně očkováno proti hepatitidě B. Pokud nechtějí hradit nic, lze podat posilující dávku hexavakcíny a doplnit 2 dávky monovakcíny proti VHB v odstupu 1 a 6 měsíců po podání hexavakcíny.

Po 1. dávce vakcíny Priorix Tetra byla výrazná celková reakce. Je nutné podat 2. dávku vakcíny ve schématu za 6–10 měsíců, nebo lze i později?

Reakce není blíže popsána, ale zřejmě se nejedná o závažnou reakci s kontraindikací podání další dávky. Ano, vakcínu lze podat později, ale je nutno počítat s možnou nižší ochranou proti příušnicím, a především varicelle – až do podání 2. dávky.

Čtrnáctiletá dívka byla v červnu minulého roku očkována 1. dávkou proti HPV (Cervarix). Pro opakovanou nemocnost se dostavila na 2. dávku až po půl roce – jak postupovat?

Podle současných poznatků je imunogenita HPV vakcíny Cervarix velmi dobrá a ve věkové skupině 9–14 let umožňuje podání vakcíny v dvoudávkovém schématu (druhá dávka za 5–7 měsíců po první dávce). Z tohoto důvodu již není nutné podávat 3 dávky, ale pouze jednu k dokončení dvoudávkového schématu. SPC změna by se měla odrazit i v právních normách ČR definujících očkování, protože i vakcína Silgard získala pozitivní stanovisko Evropské lékové agentury pro dvoudávkové schéma u jedinců mezi 9. a 13. rokem.

Adolescent byl ve 14 letech očkovaný za úhradu kombinovanou vakcínou diTeape místo vakcíny proti samotnému tetanu. Může za 10–15 let opět dostat tuto kombinovanou vakcínu?

Ano, očkování kombinovanou vakcínou opakovaně je možné a při současné celosvětově stoupající incidenci pertuse jistě indikované, přestože není dosud dostatek účinnostních dat pro opakované revakcinace.

Dítě bylo očkováno v kojeneckém věku 2 dávkami meningokokové C vakcíny (NeisVac C), nyní má 2,5 roku. Maminka má zájem o men ACYW135 – lze již některou z vakcín podat a s jakým odstupem od monovakcíny?

Při uvedeném stáří dítěte lze podat obě trivalentní vakcíny (v ČR Menveo, Nimenrix)

již nyní. Není třeba se obávat nežádoucí reakce z důvodu předcházejícího očkování men C vakcínou. Naopak, pokud byly podány pouze dvě dávky v kojeneckém věku, je třeba pro trvalou ochranu proti meningokokovým infekcím podat posilující dávku.

Dítě má vrozenou metabolickou vadu – fenyktonurii a je mu nyní 12 týdnů. Může být při dané diagnóze očkováno proti rotavirům?

Ano, může, pokud je aktuálně v dobré metabolické kompenzaci. Případná rotavirová infekce může být značným problémem a velmi často vede u této skupiny dětí k přijetí do nemocnice.

Dítě bylo očkováno 2 dávkami vakcíny Synflorix v 7. a 9. měsíci věku, poté očkování na přání rodičů nepokračovalo. Nyní ve stáří dítěte 2 let rodiče znovu projeví zájem o očkování. Je třeba podat dvě dávky?

Ne. Při anamnéze očkování ve starším kojeneckém věku stačí doplnit pouze jednu dávku vakcíny.

Dítě má již 2 roky kompenzovanou epilepsii. Může být očkováno vakcínou Boostrix polio v 10 letech v rámci pravidelného očkování?

Ano, vakcínu lze podat. Kompenzovaná epilepsie není kontraindikací podání a případné onemocnění pertusí se záchvaty dráždivého kašle by mohlo být pro epileptika značně rizikové.

MUDr. Pavel Kosina
Centrum pro očkování a cestovní medicínu
Klinika infekčních nemocí
FN Hradec Králové, Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
tel. + 420 495 834 215,
e-mail: KosinaP@lfhk.cuni.cz