

Hlášené případy virové hepatitidy A v České republice, 1982–2015

## POPULACE V ČR JE VYSOCE VNÍMAVÁ K NÁKAZE VHA

### Z OBSAHU

#### VIROVÁ HEPATITIDA A - STÁLE AKTUÁLNÍ ONEMOCNĚNÍ

Populace v České republice je vysoce vnímavá k nákaze virem hepatitidy A...

#### INTERAKCE MIKROBIÓMU TRÁVICÍHO TRAKTU S VAKCÍNAMI A MOŽNÉ MODULOVANIE IMUNOGENITY VAKCÍN ŠPECIFICKÝMI BAKTERIÁLNÝMI KMEŇMI

Autori sa v prehľadovej práci venujú problematike očkovania a to so špecifickým fókusom na moduláciu imunogenity (imunogenicity) vakcín pomocou špecifických bakteriálnych kmeňov...

#### DOPAD MIGRAČNÍ VLNY NA OBRAZ INFEKČNÍCH ONEMOCNĚNÍ A OČKOVACÍ STRATEGIE V EVROPĚ

Úřad vysokého komisaře pro migraci (UNHCR) informoval, že meziroční nárůst migrace pro roky 2015–2016 stoupl o 16 %, což je dosud nejvyšší známý vzestup v Evropě během 12 kalendářních měsíců...

#### OČKOVÁNÍ DOSPĚLÝCH A DĚTÍ DO ZAHRAŇIČÍ

Očkování před cestou do zahraničí je neopominutelná součást přípravy cestovatele...

#### VAKCÍNY PROTI ARBOVIROVÝM NÁKAZÁM - SOUČASNÁ SITUACE A VÝHLED DO BUDOUČNA: 1. DÍL - ČELEĎ TOGAVIRIDAE

Arbovirová onemocnění jsou vyvolána virem s celosvětovým rozšířením, byť v oblastech s teplým klimatem se vyskytují častěji...

ČR patří v Evropě k endemickým oblastem výskytu klíšťové encefalitidy.<sup>1</sup> Nejvyšší nemocnost v ČR v dětském věku je ve skupině 5–9letých, u dospělých ve skupině 55–64letých.<sup>2</sup>

## „ENCEPURISTÉ“ MAJÍ MOŽNOST OCHRÁNIT SVÉ PACIENTY PŘED NÁSLEDKY KLÍŠŤOVÉ ENCEFALITIDY KDYKOLIV JE TŘEBA ...



Specifická forma vakciny pro děti od 1 roku, dospívající od 12 let a dospělé<sup>3</sup>



Ochrana přibližně již 2 týdny po 2. dávce<sup>3</sup>



Dobrý bezpečnostní profil<sup>3</sup>



Flexibilita očkovacích schémat<sup>3</sup>

# ENCEPUR<sup>®</sup>

inaktivovaná vakcína proti klíšťové encefalitidě

Stejně jako jiné vakcíny ani vakcína Encepur nemusí ochránit 100 % očkovaných. Aplikace vakcíny může být spojena s nežádoucími účinky popsány v Souhrnu údajů o přípravku.

**Zkrácená informace o přípravku ENCEPUR<sup>®</sup>:** **Název přípravku:** Encepur<sup>®</sup> pro děti/Encepur<sup>®</sup> pro dospělé. 0,25/0,5 ml injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Inaktivovaná vakcína proti klíšťové encefalitidě. **Složení:** 1 dávka inj. suspenze v předplněné stříkačce (Encepur<sup>®</sup> pro děti: 0,25 ml; Encepur<sup>®</sup> pro dospělé: 0,50 ml) obsahuje 0,75 µg (Encepur<sup>®</sup> pro děti)/1,5 µg (Encepur<sup>®</sup> pro dospělé) inaktivovaného viru pomnoženého na buněčných kulturách kuřecích fibroblastů. **Indikace:** Aktivní imunizace proti klíšťové encefalitidě. **Dávkování:** Dětem od jednoho roku včetně do jedenácti let včetně se aplikuje dávka 0,25 ml. Dětem od 12 let včetně a dospělým se aplikuje dávka 0,5 ml. **Základní očkování:** *Běžné očkovací schéma:* 1. dávka (den 0), 2. dávka (1–3 měsíce po první dávce), 3. dávka (9–12 měsíců po druhé dávce). Podání druhé dávky je možné urychlit a podat ji dva týdny po první dávce. U jednotlivců, kteří vyžadují rychlou imunizaci, lze použít alternativní očkovací schéma. *Zrychlené očkovací schéma:* 1. dávka (den 0), 2. dávka (7. den), 3. dávka (21. den). **Přeočkování:** Po ukončení základního očkování postačuje k posílení imunity dětí do 11 let včetně aplikace jedné dávky 0,25 ml přípravku Encepur<sup>®</sup> pro děti, osobám starším než 12 let se má aplikovat 1 dávka 0,5 ml přípravku Encepur<sup>®</sup> pro dospělé. Při běžném očkovacím schématu se první booster dávka podává 3 roky po poslední dávce základního očkování. Další booster dávky se podávají každých 5 let, pouze u osob starších než 49 let každé 3 roky. Při zrychleném očkovacím schématu se první booster dávka podává za 12–18 měsíců po podání poslední dávky základního očkování. Další booster dávky se podávají každých 5 let, pouze u osob starších 49 let každé 3 roky. **Způsob podání:** Intramuskulárně, nejlépe do M. Deltoides. Vakcína nesmí být aplikována intravaskulárně. **Kontraindikace:** U akutních onemocnění vyžadujících léčbu neočekávat dříve než dva týdny po jejich plném uzdravení. Očkování je kontraindikováno, při alergii na kteroukoli složku vakcíny. Jestliže po očkování vzniknou nežádoucí účinky, musí být považovány za kontraindikaci dalšího očkování stejnou vakcínou až do vyjasnění jejich příčin, zvláště u celkových nežádoucích účinků. Je nutné pečlivě zvážit očkování dětí a osob s anamnézou poškození mozku. **Interakce:** Při imunosupresivní terapii může být úspěšnost očkování snížena. Encepur<sup>®</sup> je možno aplikovat současně s jinými vakcínami, jednotlivé vakcíny musí být ale podány do různých očkovacích míst, nejlépe i do různých končetin. V případě vakcinace v odlišných očkovacích dnech je nutné dodržet obecná pravidla pro odstup mezi podáním jednotlivých vakcín. **Těhotenství a kojení:** Bezpečnost podání očkovací látky během těhotenství a kojení nebyla stanovena v klinických studiích. Proto je nutno pečlivě zvážit riziko a prospěch před aplikací očkovací látky těhotným nebo kojícím ženám. **Nežádoucí účinky:** Lokální reakce (přechodné zarudnutí, otok a bolest, občas s otokem přilehlých lymfatických uzlin). Zejména po prvním očkování se mohou objevit celkové symptomy (zvýšení tělesné teploty na 38 °C doprovázené bolestí hlavy, parastéziemi, vzácně nauzeou a zvracením). Dále se mohou vyskytovat oběhové reakce (mohou být doprovázeny přechodnými nespecifickými poruchami vidění), návaly pocení, zimnice, únava, jakož i bolesti svalů a kloubů. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce 2 °C – 8 °C. Chraňte před mrazem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** GSK Vaccines GmbH, Emil-von-Behring Str. 76, D-35041 Marburg, Německo. **Způsob úhrady a výdejce:** Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum revize textu:** 26/8/2016. **Registrační čísla:** 59/682/93-B/C, 59/682/93-A/C.

Vakcína Encepur je injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce, vázaná na lékařský předpis a nehrazená z prostředků zdravotního pojištění. Vakcína se aplikuje intramuskulárně. Před předepsáním léku se, prosím, seznamte s úplnou informací o přípravku, kterou najdete v Souhrnu údajů o přípravku na [www.gskkompendum.cz](http://www.gskkompendum.cz) nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444; e-mail: [cz.info@gsk.com](mailto:cz.info@gsk.com); [www.gsk.cz](http://www.gsk.cz). Případné nežádoucí účinky nám prosím nahláste i na [cz.safety@gsk.com](mailto:cz.safety@gsk.com).

**Reference:** 1. Tick-borne encephalitis in Europe. WHO ECDC Factsheet. <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/vectors/world-health-day-2014/Documents/factsheet-tick-borne-encephalitis.pdf/10.11.2015>. 2. Kriz B, et al. Situace ve výskytu klíšťové encefalitidy do roku 2014 v České republice. 15.9.2015. dostupné z [www.szu.cz/upload/Epidemiologie/KE/klisťova\\_encefalitida\\_do\\_roku\\_2014\\_CR.pdf](http://www.szu.cz/upload/Epidemiologie/KE/klisťova_encefalitida_do_roku_2014_CR.pdf). 3. SPC Encepur. Revize textu 26. 8. 2016 s platností od 19. 10. 2016.

GlaxoSmithKline s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4  
CZ/ENC/0044/16a Schváleno: únor 2017

**gsk**



## Vakcinologie

### Vaccinology

Ročník (Volume) 11, 2017, číslo (Number) 2

#### Šéfredaktor (Editor-in-Chief)

Prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.  
Ministerstvo zdravotnictví ČR, LF UK Hradec Králové

#### Redakční rada (Editorial Board)

MUDr. Hana Cabrnchová, MBA  
OSPDL, Praha  
MUDr. Jitka Částková, CSc.  
SZÚ, Praha  
prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.  
FVZ UO Hradec Králové  
Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.  
Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí  
2. LF UK a FN Na Bulovce, Praha  
Prof. MUDr. Petr Pazdíora, CSc.  
Ústav epidemiologie LF UK, Plzeň  
MUDr. Jitka Škovránková  
2. LF UK a FN Motol, Praha  
Prof. MUDr. Miroslav Šplího, DrSc.  
FVZ UO Hradec Králové

#### Mezinárodní redakční rada (International Editorial Board)

Prof. Zsófia Mészner, M.D.  
Národní ústav dětského zdraví, Budapešť, Maďarsko  
Prof. Vytautas Usonis, M.D.  
Universita Vilnius, Vilnius, Litva

#### Vědecký sekretář

Doc. RNDr. Vanda Boštková, Ph.D.

#### Vydavatel (Publisher)

Mladá fronta a. s., Mezi Vodami 1952/9  
143 00 Praha 4, www.mf.cz

#### Generální ředitel

Ing. David Hurta

#### Ředitel Medical Services

Karel Novotný, MBA

#### Grafika a technické zpracování (DTP)

Jan Borovka

#### Odpovědná redaktorka

MUDr. Andrea Skálová

#### Korektury (Copy Editor)

Mgr. Daniela Kučmašová

#### Obchodní ředitelka

fax 225 276 444  
Ing. Kristína Kupcová, tel. 225 276 355  
e-mail: kupcova@mf.cz

#### MARKETING

ředitel marketingu novin a časopisů  
Mgr. David Švanda  
Brand Manager Petra Trojanová

#### DISTRIBUCE A VÝROBA

manažerka výroby a distribuce: Lucie Bittnerová

#### DISTRIBUCE (Distributed by)

A.L.L. production s. r. o., P. O. BOX 732, 111 21, Praha 1  
tel. 800 248 248, e-mail: mladafronta@predplatne.cz,  
www.mf.cz

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

#### Tisk (Printed by)

TRIANGL a. s.

Všechny publikované články procházejí recenzí

(A peer-reviewed journal).

Číslo bylo předáno do tisku 28. 6. 2017.

Časopis je indexován v Embase a Scopus.

Časopis je excerpován v Bibliographia Medica

Čechoslovaca.

Časopis je zařazen Radou pro výzkum, vývoj a inovace

vlády ČR na Seznam recenzovaných neimpaktovaných

periodik vydávaných v České republice.

Vydavatel nenes odpovědnost za údaje a názory

autorů jednotlivých článků.

Vydavatel a redakční rada nenesou odpovědnost

za obsah inzerátů ani jiných materiálů komerční povahy.

Současně si redakce vyhrazuje právo na drobné

stylistické úpravy článků. Reprodukce obsahu je

povolená pouze s přímým souhlasem redakce.

© Mladá fronta a. s., 2017

Evidenční číslo MK ČR: E 17165

ISSN 1802-3150

Vážení čtenáři, kolegové a kolegyně,

v současné době probíhají dvě hlavní aktivity v oblasti očkování, jedna mezinárodní, druhá na tuzemské scéně. Mezinárodně se v Euroregionu rozšířila diskuse na téma očkování a vyšetřování migrantů. Přestože infekční rizika spojená s migrací jsou nízká, nejsou zcela zanedbatelná. Česká republika je vzhledem k velmi nízkým počtům migrantů v příznivé situaci, to nás však nemůže ukloubat. Jsme součástí společného prostoru a šíření přenosných chorob nepochybně nezná hranic. Důkazem vlivu migrace je narůstající prevalence tuberkulózy v Německu. Mohutný exodus imigrantů již dokázal významně ovlivnit počty nakažených i v tak lidnaté zemi, jako je Německo. Poprvé zaznívá volání po jednotném postupu, který v oblasti očkování zatím nikdy aplikován nebyl, neboť zdravotnictví není zodpovědností EU jako takové, ale každého státu. Přesto se konají různé mítinky a vznikly i mezinárodní projekty, které mají tuto otázku řešit.

V tuzemsku probíhala v uplynulých týdnech intenzivní diskuse v parlamentu a na VZP o podobě našeho očkovacího kalendáře. Základním postulátem je skutečnost, že pojišťovny v současné době při prudkém nárůstu požadavků rezortu zdravotnictví na centrovou péči a mzdy zdravotníků nejsou ochotny zvýšit objem prostředků na očkování. Jedinou cestou byl tedy pokus o optimalizaci stávajícího kalendáře a redistribuce prostředků v systému. Jedinou možnou úsporou se jeví přechod na schéma 2 + 1 u hexavalentní vakcíny a u vakcíny proti pneumokokům. Toto řešení jistě nepřinese výhodnější imunologickou odezvu, ale výsledky z řady zemí ukazují, že výskyt průlomových infekcí je u obou vakcín naprosto minimální a tuto variantu ekonomicky zcela ospravedlňuje. Dalším krokem je posun druhé dávky vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím do 5.–6. roku života. Myslím si, že další nekonečné diskuse o posunu v pásmu 5–8 let jsou bezpředmětné. Součástí balíčku by mělo být také zavedení očkování proti HPV u chlapců, očkování seniorů nad 65 let konjugovanou pneumokokovou vakcínou a očkování splenektomovaných a imunosuprimovaných.

Závěrem bych chtěl připomenout, že jsme v tichosti oslavili naše kulaté výročí, a desetiletí existence časopisu Vakcinologie na naší scéně je nepochybně zavazující.

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

# Prevenar 13

## Prevence pneumokokových onemocnění nejen u dětí, ale i u dospělých osob

- Prokázaná účinnost u osob nad 65 let věku, a to jak proti invazivním pneumokokovým onemocněním, tak proti pneumoniím způsobeným pneumokoky<sup>1</sup>
- Účinnost potvrzena rozsáhlou klinickou studií CAPiTA (84 496 pacientů nad 65 let)<sup>1,2</sup>
- Bezpečnostní profil vakcíny ověřen jak u dětí, tak u dospělých<sup>1</sup>
- U dospělých osob podáván v 1 dávce bez nutnosti přeočkování<sup>1</sup>

**Prevenar 13**  
pomáhá chránit proti pneumokokovým pneumoniím.<sup>1</sup>

Zkrácená informace o přípravku Prevenar 13 injekční suspenze. Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13-valentní, adsorbovaná).

**Složení – léčivá látka:** Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje: Pneumococcale polysacharidum sérotypus 1\* (2,2 µg), 3\* (2,2 µg), 4\* (2,2 µg), 5\* (2,2 µg), 6A\* (2,2 µg), 6B\* (4,4 µg), 7F\* (2,2 µg), 9V\* (2,2 µg), 14\* (2,2 µg), 18C\* (2,2 µg), 19A\* (2,2 µg), 19F\* (2,2 µg), 23F\* (2,2 µg). \*Konjugován s nosným proteinem CRM<sub>197</sub> a adsorbován na fosforečnan hlinitý (0,125 mg hlinitku); a další pomocné látky. **Indikace:** Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění, pneumonie a akutní otitis media, vyvolaných *Streptococcus pneumoniae* u kojenců, dětí a dospívajících ve věku od 6 týdnů do 17 let. Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění a pneumonie způsobených *Streptococcus pneumoniae* u dospělých ≥18 let a starších pacientů. **Dávkování:** Kojenci a děti ve věku 6 týdnů – 5 let: Doporučuje se, aby kojenci, kteří dostali první dávku přípravku Prevenar 13, dokončili očkování přípravkem Prevenar 13. Kojenci ve věku 6 týdnů – 6 měsíců a předčasně narozené děti: Tri dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. První dávka se podává ve věku 2 měsíců, nejdříve může být podána ve věku 6 týdnů. Čtvrtou dávku se doporučuje podat ve věku 11 až 15 měsíců. U kojenců ve věku 6 týdnů – 6 měsíců může být alternativně podána série tvořená 3 dávkami po 0,5 ml. První dávka může být podána od věku 2 měsíců, druhá dávka o 2 měsíce později. Třetí dávku se doporučuje podat ve věku 11 až 15 měsíců. Dříve neočkovaní kojenci a děti ve věku ≥7 měsíců: Kojenci ve věku 7–11 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 1 měsíc mezi nimi. Třetí dávku se doporučuje podat ve druhém roce života. **Děti ve věku 12–23 měsíců:** Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 2 měsíce mezi nimi. **Děti a dospívající ve věku 2–17 let:** Jedna samostatná dávka 0,5 ml. Kojenci a děti dříve očkováni přípravkem Prevenar: Kojenci a děti, u nichž bylo očkování zahájeno přípravkem Prevenar, mohou být převedeni na přípravek Prevenar 13 v kterémkoli stadiu očkování. Malé děti (12–59 měsíců) kompletně imunizované přípravkem Prevenar by měly dostat jednu dávku 0,5 ml přípravku Prevenar 13, nejméně 8 týdnů po poslední dávce přípravku Prevenar. Děti a dospívající ve věku 5–17 let mohou dostat 1 dávku přípravku Prevenar 13, pokud byly očkovány jednou nebo více dávkami přípravku Prevenar, nejméně 8 týdnů po poslední dávce přípravku Prevenar. Dospělí ≥18 let a starší pacienti: Jedna samostatná dávka. **Potřeba revakcinace následnou dávkou přípravku Prevenar 13** nebyla stanovena. Bez ohledu na stav předchozí pneumokokové vakcinace, pokud je použit 13-valentní pneumokokový polysacharidový vakcínový povazovaný za vhodné, Prevenar 13 by měl být podán jako první. **Speciální populace:** Jedincům s chorobami predisponujícími k invazivnímu pneumokokovému onemocnění (například se srpkovitou anémií nebo HIV infekcí) včetně jedinců dříve očkových jednou nebo více dávkami 23-valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny může být podána nejméně jedna dávka přípravku Prevenar 13. U jedinců po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) se doporučené imunizační schéma skládá ze čtyř dávek přípravku Prevenar 13 po 0,5 ml. **Způsob podání:** Vakcína se má podávat formou intramuskulární injekce. Přednostním místem podání je anterolaterální část stehna u kojenců nebo deltový sval horní části paže dětí a dospělých. **Kontraindikace:** Precitlivlost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na difterický toxoid. Podobně jako u jiných vakcín i aplikace přípravku Prevenar 13 má být odložena u jedinců trpících akutním závažným horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce jako je nachlazení, by neměla být příčinou oddálení očkování. **Zvláštní upozornění:** Prevenar 13 nesmí být aplikován intravaskulárně. Nesmí být podán jako intramuskulární injekce kojencům nebo dětem s trombocytopenií nebo s jinými poruchami koagulace, které jsou kontraindikací pro intramuskulární aplikaci, ale může být podána subkutánně v případě, že potenciální přínos jasně převáží nad rizikem podání. Prevenar 13 chrání pouze proti těm sérotypům *Streptococcus pneumoniae*, které vakcína obsahuje a nechrání proti jiným mikroorganismům, které způsobují invazivní onemocnění, pneumonii nebo zánet středního ucha. Podobně jako jiné vakcíny nemůže ani Prevenar 13 ochránit všechny očkované jedince před pneumokokovým onemocněním. **Interakce:** Kojenci a děti ve věku 6 týdnů až 5 let: Prevenar 13 může být podáván současně s některou z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín: vakcínou proti difterii, proti tetanu, acelulární nebo celobuněčnou vakcínou proti pertusii, vakcínou proti *Haemophilus influenzae* typu b, inaktivovanou vakcínou proti poliomyelitidě, proti hepatitidě B, proti meningokokům skupiny C, proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám, proti planým neštovicím a vakcínou proti rotavirování. Mezi 12–23 měsíci může být také podán současně s konjugovanou polysacharidovou vakcínou proti meningokokům skupin A, C, W a Y, a to dětem, které byly adekvátně primárně očkovány přípravkem Prevenar 13. Děti a dospívající ve věku 6–17 let a dospělí ve věku 18–49 let: V současné době nejsou k dispozici žádné údaje týkající se současného podávání s jinými vakcínami. Dospělí ve věku 50 let a starší: Přípravek Prevenar 13 může být podán současně se sezónní trivalentní inaktivovanou chřipkovou vakcínou (TIV) i se sezónní kvadrivalentní inaktivovanou chřipkovou vakcínou (QIV). Různé injekční vakcíny musí být vždy podány každá do jiného místa očkování. **Těhotenství a kojení:** Neexistují údaje o použití pneumokokové 13-valentní konjugované vakcíny u těhotných žen. Přípravek by proto neměl být podáván během těhotenství. Není známo, zda je pneumokoková 13-valentní konjugovaná vakcína vylučována do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u dětí 6 týdnů až 5 let patřily reakce v místě očkování, horečka, podrážděnost, nechutenství, zvýšená spavost a/nebo nespavost, u dětí a dospívajících ve věku 6–17 let nechutenství, podrážděnost, reakce v místě očkování, somnolence, neklidný spánek. V případě současného podání přípravku Prevenar 13 a přípravku Infanrix hexa byla pozorována zvýšená četnost hlášení křečí (s horečkou nebo bez ní) a hypotnicko-hypospennivních epizod (HHE). U dospělých osob byly velmi časté: snížení chuti k jídlu, bolesti hlavy, vyrážka, artralgie, myalgie, zimnice, únav, zarudnutí, reakce v místě očkování, omezená pohyblivost paže. U osob ve věku 18–49 let nebo s HIV infekcí nebo po HSCT příjem a zvracení, u osob 18–29 let nebo s HIV infekcí nebo po HSCT pyrexie. Přípravek Prevenar 13 je stabilní při teplotách do 25 °C po dobu 4 dnů. Na konci této doby má být přípravek použit nebo zlikvidován. **Balení:** 0,5 ml injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce s pistovou zátkou a ochranným krytím hrotu. s injekční jehlou nebo bez ní. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Ltd., Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/09/590/001-6. **Datum poslední revize textu:** 23.2.2017. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek Prevenar 13 je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro osoby splňující podmínky dané zákonem č.48/1997 Sb v aktuálním znění. Před předepsáním se prosím seznáňte s úplnou informací o přípravku.

REFERENCE: 1. SPC Prevenar 13 2. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. N Engl J Med. 2015;372:1114-25.



Pracujeme společně pro zdravější svět™

Pfizer PFE, spol. s r. o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5  
tel.: +420 283 004 111, fax: +420 251 610 270, www.pfizer.cz

PRV-2017.01.071

Prevenar 13

**EDITORIAL** ..... 55■  
**PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEW)**

Virová hepatitida A – stále aktuální onemocnění

Viral hepatitis A – a still relevant disease

*doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D., MUDr. Renáta Šošovičková, prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.* ..... 59

Interakcie mikrobiómu tráviaceho traktu s vakcínami a možné modulovanie imunogenity vakcín špecifickými bakteriálnymi kmeňmi

Interactions of microbiome of the gastrointestinal tract with vaccines and possible modulation of immunogenicity of the vaccines with specific bacterial strains

*doc. MUDr. Milan Kuchta, CSc., doc. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA* ..... 66

Dopad migrační vlny na obraz infekčních onemocnění a očkovací strategie v Evropě

Impact of migration wave on infectious diseases picture and vaccination strategy in Europe

*doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.* ..... 74

Očkování dospělých a dětí do zahraničí

Vaccination of adults and children for travel purposes

*MUDr. Renáta Šošovičková, doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D., MUDr. Petra Polcarová, prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.* ..... 78■  
**AKTUALITY (CURRENT NEWS)**

Ptačí chřipka – humánní a zvířecí interakce

Avian influenza – human and animal interface

*prof. MUDr. Miroslav Šplího, DrSc., prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.* ..... 89■  
**EVROPSKÁ IMUNIZAČNÍ SCHÉMATA  
(EUROPEAN IMMUNIZATION SCHEDULES)**

Doporučená imunizační schémata proti spalničkám

Recommended immunization schedules for measles

*prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.* ..... 94



## ZE ZAHRANIČNÍ LITERATURY (FROM FOREIGN LITERASTURE)

Vakcíny proti arbovirovým nákazám – současná situace a výhled do budoucna: 1. díl – čeleď *Togaviridae*

Vaccines against arboviral infections – current situation and future outlook: part 1 – *Togaviridae*

doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D., Nora Boštíková, prof. MUDr. Pavel Boštík, Ph.D. .... 96



## PORADNA (IMMUNIZATION COUNSELLING)

prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D. .... 101

### OPRAVA

V článku Protinádorové vakcíny (autor prof. MUDr. Vladimír Vonka, DrSc.), který vyšel ve Vakcinologii 1/2017, došlo redakčním nedopatřením k chybě. Na straně 12 byl omylem vyznačen mezititulek "Správné výrobní a laboratorní praxe". Tento text patří na konec předchozího odstavce. Správné znění věty: "Je samozřejmým předpokladem, že všechny popsané kroky musí probíhat podle zásad správné výrobní a laboratorní praxe". V důsledku pochybení se v části označené jako ZHODNOCENÍ PROBLEMATIKY číselné označení sekce 9. mění na sekci 8., sekce 10. na sekci 9. a sekce 11. na sekci 10. Čtenářům a autorovi se za uvedenou chybu omlouváme.

## Virová hepatitida A – stále aktuální onemocnění

### Viral hepatitis A – a still relevant disease

doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D., MUDr. Renáta Šošovičková, prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

#### Souhrn:

Populace v České republice je vysoce vnímavá k nákaze virem hepatitidy A. Podle sérologického přehledu z roku 2001 byly nejnižší hodnoty séroprevalence anti-HAV protilátek zaznamenány ve věkových skupinách dětí a dospělých do 40 let věku. Od té doby však došlo pravděpodobně k posunu vysoké vnímavosti do ještě vyšších věkových skupin.

V posledních letech byla zaznamenána relativně nízká incidence onemocnění. Současně se však objevují menší či větší epidemie, které způsobují kolísavý charakter křivky incidence. Při epidemiích hrozí postižení nejenom rizikových skupin osob, ale současně i díky vysoké vnímavosti přechod nákazy do běžné populace. Virová hepatitida A patří mezi vakcínou preventabilní nákazy. Registrované vakcíny jsou vysoce účinné, bezpečné a navozují dlouhodobou, pravděpodobně celoživotní protekci.

**Klíčová slova:** virová hepatitida A, epidemiologie, incidence, vakcinace, Česká republika

#### Summary:

Population in the Czech Republic is highly susceptible to hepatitis A virus infection. According to serological survey from 2001, the lowest seroprevalence of anti-HAV antibodies was observed in the age-groups of children and adults under 40 years of age. Since 2001, the high susceptibility has probably shifted to older age groups. In recent years, we recorded a relatively low incidence of the disease. At the same time, smaller or larger outbreaks have been reported, which caused the fluctuating character of incidence curve. There is risk of infection not only in risk groups of people during outbreaks, but also in the general population due to its high susceptibility. Hepatitis A is a vaccine-preventable disease. The registered vaccines are highly effective, safe and induce long term protection.

**Keywords:** viral hepatitis A, epidemiology, incidence, vaccination, Czech Republic

*Vakcinologie 2017;11(2): 59–65*

Virová hepatitida A (VHA) se v České republice (ČR) řadí k onemocněním, u kterých lze konstatovat, že epidemiologická situace je příznivá a dlouhodobý trend incidence je sestupný. Avšak situace posledních let jednoznačně dokládá, že se sice podařilo z historického pohledu snížit incidenci onemocnění na nebyvale nízkou úroveň, avšak opakovaně se vyskytující epidemie poukazují na situaci vysoké vnímavosti populace v ČR vůči VHA.

#### Charakteristika onemocnění

Virová hepatitida A (infekční žloutenka, epidemická žloutenka) je akutní onemocnění jater způsobené virem hepatitidy A (HAV). Původce onemocnění je malý neobalený RNA virus z čeledi Picornaviridae o průměru 27–32 nm, poprvé identifikovaný metodou imunoelektronové mikroskopie

v roce 1973. Virus existuje pouze v jednom sérotypu. Existuje však několik genotypů, jejichž identifikace může v rámci šetření epidemií pomoci identifikovat zdroj a cesty šíření nákazy (1). Jednotlivé genotypy jsou si podobné, a proto prodělání infekce jedním typem navodí protekci i vůči ostatním. HAV je odolný vůči zevnímu prostředí, je relativně termostabilní (60 °C po dobu několik hodin) a acidorezistentní (2). Ve vodě při 25 °C vydrží po dobu 30 dnů. Inaktivuje ho var za 5 minut, autoklavování při 121 °C za 30 min a UV záření za 60 vteřin. Na druhou stranu ho však neusmrtí mráz, a proto je schopen dlouhodobě přežít např. v kostkách ledu.

Zdrojem nákazy je manifestně nebo inaparentně nemocný člověk. Nosičství nebylo dosud popsáno. Nákaza se šíří fekálně-orální cestou, kdy nemocný vylučuje virus

ve stolici. K přenosu dochází buď přímo, prostřednictvím znečištěných rukou (nemoc špinavých rukou), nebo nepřímo, kdy za nedostatečných hygienických podmínek může dojít ke kontaminaci předmětů, vody nebo potravin (nedostatečná likvidace odpadních vod, nedodržování technologií zpracování potravin, nedostatečná tepelná úprava potravin apod.). Tento stav může následně vést k nákaze velkého množství lidí a rozvoji epidemií. Virus se orální cestou dostává do zažívacího ústrojí, vstupuje do krve a je zachycen v játrech. Následně se dostává žlučí zpět do střeva a je vylučován ve stolici (3, 4). Virus se ve stolici objevuje ve vysokých dávkách asi 1–2 týdny před klinickou manifestací nemoci a vylučování přetrvává zpravidla 1–2 týdny od klinické manifestace nemoci. Delší doba vylučování viru může být u dětí a imunosuprimovaných osob.

Infekčnost, která je dána vylučováním virů, je tedy nejvyšší na konci inkubační doby a krátce po manifestaci onemocnění. Vzácně může dojít k přenosu při sexuálním kontaktu, parenterální cestou krevní transfuzí nebo u injekčních narkomanů (nejvyšší virémie je na konci inkubační doby a rychle klesá) nebo vertikálně (5). Vnímavost k nákaze je všeobecná. Nejrizikovějšími skupinami osob jsou v našich podmínkách domácí kontakty s infikovanými, cestovatelé do rozvojového světa do zemí s vysokou nebo střední endemicitou, vojáci, děti, personál v nemocnicích, sociálně slabé skupiny obyvatelstva, uprchlíci žijící v uprchlických táborech, homosexuálové a injekční narkomani. Po prodělané infekci, i při asymptomatické formě, dochází k rozvoji dlouhodobé, pravděpodobně celoživotní imunity.

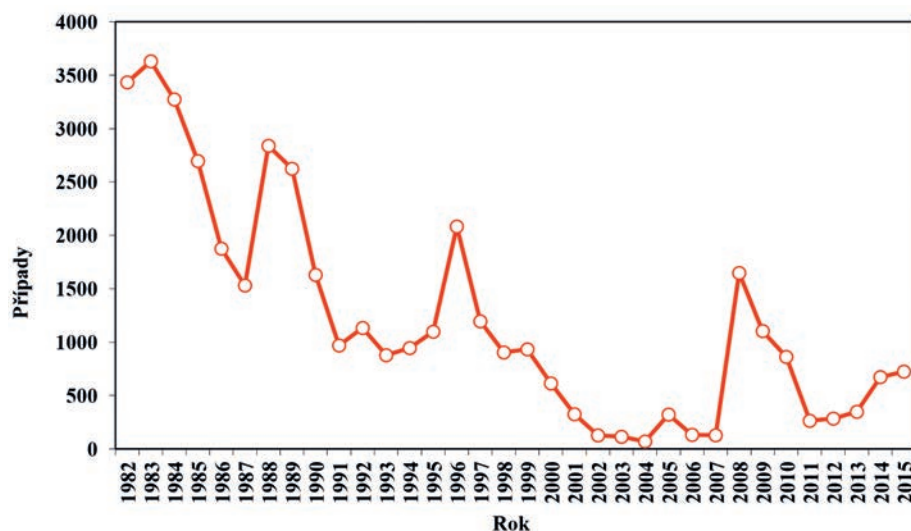
Inkubační doba onemocnění se udává v rozmezí 10–50 dnů, s průměrem 30 dnů. Klinické projevy jsou poměrně variabilní. Klinická závažnost a manifestace VHA stoupá s věkem nemocného. Podobně výskyt komplikací a mortalita je u starších osob vyšší. Rozlišuje se několik klinických forem onemocnění. Asymptomatická forma, kdy je nemocný bez příznaků, je častá v dětství (80–90 %), vzácnější je v dospělosti (10–20 %). Onemocnění se zjistí až při provedení sérologického vyšetření krve. I bez klinické manifestace dojde k tzv. sérokonverzi, která je známkou setkání s nakažou. V případě manifestních forem onemocnění lze zaznamenat nespecifické projevy, jako například zvýšenou teplotu až horečku, bolesti břicha, nechutenství, nauzeu, zvracení, dyspepsii, průjem nebo zácpu. Intenzita vyjádření symptomů bývá různá, nemusí být vyjádřeny všechny nebo mohou i zcela chybět. Vedle toho lze zaznamenat i specifické projevy postižení jater, jako například žloutenka, tmavá moč, palpační citlivost jater, zvětšená játra apod. Nejzávažnější formou VHA je fulminantní forma, při níž dochází k masivnímu poškození jaterního parenchymu. Je vzácná, avšak spojená s vyšší mortalitou než u ostatních forem onemocnění. Vyšší riziko jejího vzniku je u imunosuprimovaných osob a u jedinců s chronickým jaterním onemocněním. Ve většině případů VHA dochází ke kompletnímu zotavení, letalita je nízká, přibližně pouze 0,3–0,6 %. Významnou skutečností je, že nedochází k přechodu do chronicity. Protrahovaný průběh je však možný. Udává se u více než 10 % nemocných, kdy se aktivita

aminotransferáz normalizuje až za několik měsíců od začátku onemocnění (6, 7). Potvrzení diagnózy nemoci je založeno na průkazu anti-HAV protilátek v séru. Anti-HAV protilátky typu IgM ukazují na akutní infekci. Začínají být detekovatelné asi od 3. týdne po nákaze, vrcholu dosahují 4.–8. týden po nákaze (období akutního onemocnění), pak klesají a přetrvávají do 4.–6. měsíce po nákaze. Protilátky typu IgG ukazují na stav po infekci HAV, objevují se během akutní fáze nemoci, vrcholí 3.–6. měsíc po nákaze, přetrvávají roky a poskytují dlouhodobou protekci. Specifická léčba onemocnění neexistuje. Veškerá terapie má pouze podpůrný význam. Základem jsou dietní opatření, klidový režim a hepatoprotektiva.

### Trend výskytu virové hepatitidy A v ČR

Česká republika se řadí mezi země s nízkou incidencí VHA. Z pohledu novodobé historie byla největší epidemie v ČR zaznamenána v roce 1979, kdy se cestou zmrazených polských jahod nakazilo asi 40 000 lidí (8, 9, 10). Jestliže se podíváme na epidemiologickou situaci a incidenci onemocnění posledních několika let v ČR, lze zaznamenat několik skutečností (Graf 1). První z nich je trend dlouhodobě klesající incidence onemocnění. Rok s historicky nejnižším počtem zachycených případů byl rok 2004, kdy bylo v celé ČR nahlášeno pouze 70 případů onemocnění. Z grafu 1 je rovněž zřejmý trend epidemického výskytu onemocnění, který se projevuje kolísavým charakterem křivky se střídáním období s nízkou incidencí a výraznými a relativně krátkými nárůsty incidence. Typickým příkladem může být situace z let 2008–2010,

kdy po relativně klidném období došlo ke zhruba desetinásobnému nárůstu incidence proti předchozím rokům. V letech 2008, 2009 a 2010 bylo v systému Epidat hlášeno 1648, 1 104, resp. 862 případů. Na počátku epidemie se onemocnění šířilo nejpravděpodobněji kontaktem nebo ev. i parenterálně mezi narkomany v Praze a Středočeském kraji, přičemž byla nejpostiženější věková skupina 25–34 let. Vedle narkomanů, kteří z počátku epidemie představovali až 2/3 nemocných, byli postiženi zejména bezdomovci a další osoby žijící v podmínkách nižší hygienické úrovně. Avšak vlivem vysoké vnímavosti populace v ČR k onemocnění VHA došlo v průběhu roku 2008 k přechodu epidemie i do běžné populace bez rizikových faktorů (11, 12). V následujících letech 2009 a 2010 mohly být zaznamenány nárůsty počtů hlášených případů i v ostatních krajích ČR (13). Z celkového pohledu byla epidemie charakteristická jednak výrazným počátečním zastoupením osob s rizikovým chováním a dále převahou nemocných v dospělém věku. Na aktuálnost otázky VHA v současné době v ČR poukazuje rovněž i epidemická situace v Jihomoravském kraji, kde bylo v roce 2016 potvrzeno celkem 449 případů onemocnění, což představuje více než polovinu všech případů v ČR v tomto roce (dle Epidatu 930 případů). Epidemie začala mezi mladými dospělými, nepracujícími, narkomany a squatterry v Brně. Z této komunity bylo onemocnění dále šířeno do běžné populace, přičemž nakažka se mezi rizikovými osobami i dále šířila přímým kontaktním způsobem z důvodu nedodržování základních hygienických návyků. Nejpostiženější věkovou skupinou byly k uvedenému datu osoby ve věku 25–54 let (62 % nemocných) (14).

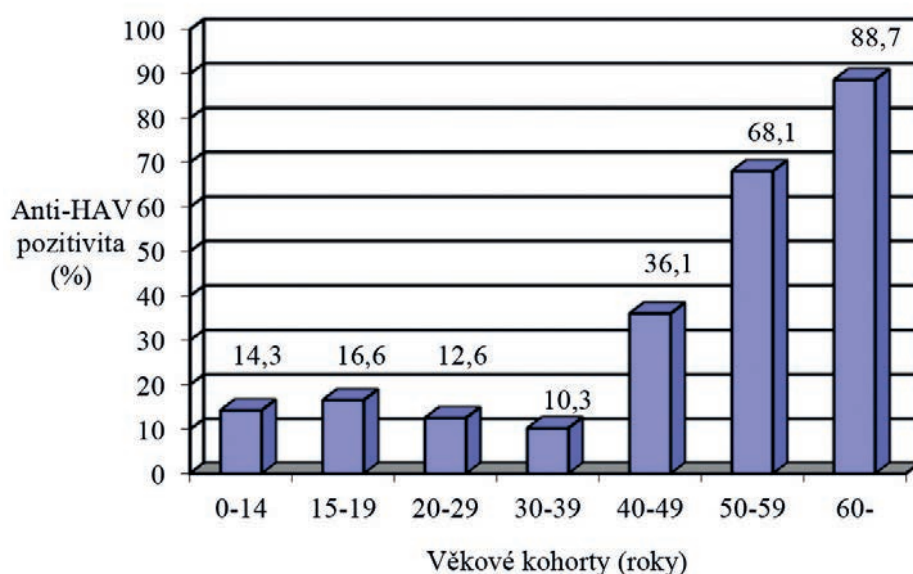


Graf 1 Hlášené případy virové hepatitidy A v České republice, 1982–2015  
Zdroj: Epidat, Státní zdravotní ústav, Praha



Významný podíl na incidenci VHA v ČR má import onemocnění. V letech 1997–2014 bylo hlášeno 17–69 importovaných případů za rok. Význam importu však v jednotlivých letech významně kolísá. Nejvyšší procentuální podíl importovaných onemocnění na všech případech onemocnění byl zaznamenán v roce 2004 (40 %), kdy byl v ČR nahlášen paradoxně nejmenší počet případů VHA v historii, a následně v letech 2006 a 2007, kdy dosáhl 30 %. Naopak v roce 1999 se import podílel pouze na 4 % případů (15, 16). Absolutně nejvyšší roční počet importovaných onemocnění od roku 1997 byl zaznamenán v roce 2008 (69 případů). Nejvíce případů VHA bylo v letech 1999–2012 do ČR importováno z Egypta (93 případů), Slovenska (65 případů), Ukrajiny (46 případů), Španělska, Ruska a Turecka (po 15 případech) (13).

Významnou roli v charakteru výskytu VHA v ČR hraje vysoká vnímavost populace k onemocnění VHA. Ta je patrná z výsledků národního sérologického přehledu z roku 2001, kdy se zjišťovala séroprevalence anti-HAV IgG protilátek, která udává frekvenci kontaktů s HAV v jednotlivých věkových skupinách populace. Z výsledků je patrné, že až do věku 40 let byla séroprevalence protilátek nízká, kolísala v rozmezí 10–17 %. S postupujícím věkem lze pozorovat prudký vzestup křivky na 36 % ve věkové kohortě 40–49 let, 68 % ve skupině 50–59 let a u osob ve věku 60 let a starších dokonce až na hodnotu přes 88 % (17). Prevalence anti-HAV protilátek, a tedy promořenost populace ČR virovou hepatitidou A stoupá s věkem, kdy hraniční věkovou skupinou byla v roce 2001 skupina 40–49 let (Graf 2). Vysokých hodnot bylo dosaženo ve vyšších věkových skupinách (zvláště u osob starších 60 let), což ukazuje na častý kontakt s HAV u těchto osob, pravděpodobně zvláště v období 2. světové války a v poválečném období. Děti a mladí dospělí (do 40 let) vykazovali naopak nejnižší hodnoty séroprevalence anti-HAV protilátek, jedná se tedy o vnímavou populaci v nejvyšším riziku onemocnění VHA u nás, a tedy o cílovou skupinu pro eventuální vakcinaci. Vzhledem k času uběhlému od roku 2001, kdy byl sérologický přehled proveden, došlo pravděpodobně k posunu křivky séroprevalence doprava směrem k vyšším věkovým skupinám. To vede k situaci, kdy narůstá množství vnímavých jedinců (negativita anti-HAV protilátek) v populaci, a tedy ke zvyšování rizika snadnějšího zanesení a šíření nákazy VHA v populaci. Podobná situace



Graf 2 Séroprevalence anti-HAV protilátek v České republice, 2001

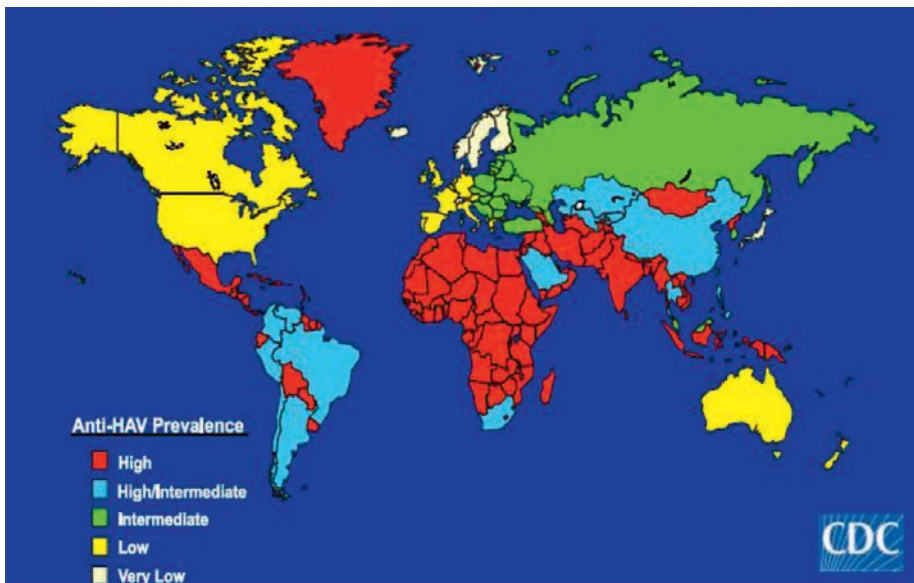
Zdroj: Němeček V. Sérologický přehled ČR v roce 2001 – virová hepatitida A, B, C. Zprávy CEM (SZÚ, Praha). 2003;12(3), Příloha 1:55-9.

byla popsána i v jiných státech Evropy, např. ve Španělsku, kde byl dle údajů z roku 2004 hraničním věkem vzestupu séroprevalence anti-HAV protilátek 30. rok života a 100% promořenosti bylo dosaženo již v 50 letech věku. I tam byl však patrný posun hraničního věku vzestupu séroprevalence do vyšších věkových skupin ve srovnání s předchozími lety (18). Srovnáme-li situaci v ČR s prevalencí anti-HAV protilátek v rozvojových zemích, je zřejmý rozdíl. V chudých endemických zemích se > 90 % dětí infikuje již do 10 let věku (7). Výsledkem je rozvoj protekce a nízká vnímavost dospělé populace k nauce. Vysokou vnímavost mladé populace ČR potvrzuje i situace, kdy jsou v typickém případě nejčastěji postiženy děti a mladí dospělí, u kterých infekce probíhá asymptomaticky nebo lehkou formou. Dle hlášení výskytu VHA v ČR v letech 1996–2011 tvořily předškolní a školní děti 37 % ze všech případů onemocnění. I když mohou různé lokální epidemie mít vliv na výskyt onemocnění i ve starších věkových skupinách, dochází po odeznění epidemií k návratu do situace postižení zejména nižších věkových kategorií. Příkladem může být epidemie v letech 2008–2010, kdy byla v prvním roce nejpostiženější věková skupina 25–34 let.

#### Virová hepatitida A ve světě a Evropě

VHA patří mezi onemocnění s celosvětovým výskytem. Předpokládá se, že každoročně se celosvětově vyskytne 1,5 milionu nových klinických manifestací onemocnění. Skutečná incidence je však daleko vyšší,

přičemž odhady hovoří o minimálně 10krát vyšší morbiditě, než je skutečně hlášená (19). Světová zdravotnická organizace odhaduje nárůst počtu případů VHA z asi 117 milionů případů v roce 1990 na 126 milionů případů v roce 2012 s nárůstem počtu úmrtí z 30 000 na 35 000 (20). Nejvíce postiženy jsou především chudé oblasti světa s velkým zastoupením osob ze slabších sociálních skupin, nízkým hygienickým standardem a vysokou hustotou zalidnění (Obr. 1) (21, 22). Úroveň séroprevalence anti-HAV protilátek specififikující vnímavost, resp. promořenost populace je rovněž geograficky velice odlišná (23). V rozvojových zemích s celkově nízkou socioekonomickou úrovní a nedostatečnými hygienickými podmínkami přesahuje séroprevalence anti-HAV protilátek 90 % již u dětí do věku 10 let. To svědčí o výrazné cirkulaci a vysoké expozici HAV v prostředí, díky níž prodělá velká část populace VHA již v dětském věku, většinou asymptomaticky. Následkem toho je v populaci již pouze omezené množství vnímavých adolescentů a dospělých a výskyt symptomatických forem onemocnění je tak relativně nízký. Naopak v rozvinutých zemích s vysokou hygienickou úrovní je séroprevalence anti-HAV protilátek velice nízká (< 50 % do 30 let věku). Důvodem je velice nízká cirkulace HAV v prostředí, a tím pouze omezené riziko kontaktu s infekcí. Celková incidence VHA v těchto zemích je nízká, avšak vlivem vysoké vnímavosti populace je možné při zanesení původce do komunity zaznamenávat výskyt epidemií VHA. Ve středně rozvinutých zemích, kde



Obr. 1 Geografická distribuce prevalence anti-HAV protilátek ve světě  
Zdroj: Centers for Disease Control and Prevention ([www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)), 2007

došlo ke zlepšení socioekonomických a hygienických podmínek, lze zaznamenat séroprevalenci anti-HAV protilátek na střední úrovni ( $\geq 50\%$  do 15 let věku a  $< 90\%$  do věku 10 let). V těchto zemích lze pozorovat tzv. epidemiologický shift, kdy HAV stále cirkuluje v prostředí, současně dochází k omezení počtu infikovaných dětí a nárůstu množství vnímavých dospělých. Dochází proto k nárůstu počtu symptomatických forem onemocnění a výskytu epidemií VHA (7, 24, 25, 26). Paradoxně tedy přechodem zemí ze skupiny s vysokou endemicitou do skupiny se střední endemicitou dochází k nárůstu množství hlášených případů onemocnění a klinicky závažných případů VHA z důvodu nárůstu počtu dospělých, kteří nikdy neprodělali infekci, nemají imunitu, a jsou tedy vnímaví k nákaze. Tato situace může vést k výskytu rozsáhlých epidemií. Jako příklad lze uvést epidemii v Šanghaji v roce 1998, kdy symptomatickou formou VHA onemocnělo  $> 300\,000$  osob, z nichž  $> 8\,000$  vyžadovalo hospitalizaci (27).

V rámci Evropské unie a zemí Evropského hospodářského prostoru (EU/EEA) došlo v posledních desetiletích k výraznému snížení jak incidence hlášených případů VHA a stejně tak séroprevalence anti-HAV protilátek. Existují však významné geografické rozdíly. Státy severní části Evropy vykazují dlouhodobě nejnižší úroveň endemicity ve srovnání se státy jižní a východní části Evropské unie. Trend poklesu incidence je pravděpodobně způsoben zlepšující se obecnou hygienickou situací, zlepšujícími se socioekonomickými podmínkami

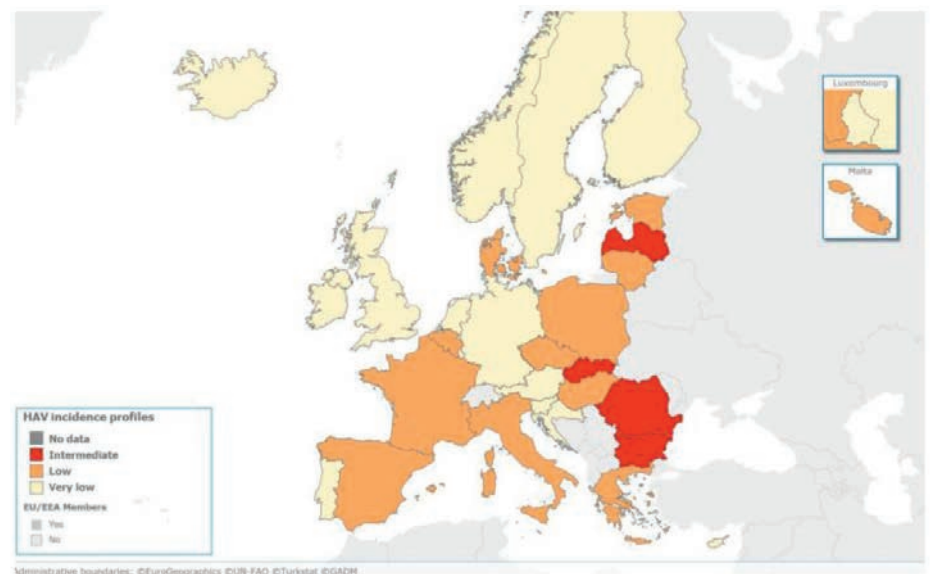
a opatřeními směřujícími k zajištění bezpečných potravin a správného managementu odpadních látek. Na základě hlášené incidence v letech 2006–2013 lze země EU/EA rozdělit do tří skupin. Z 30 zemí, u kterých byla data incidence k dispozici, bylo 14 zemí klasifikovaných jako země s velmi nízkou incidencí VHA ( $< 2$  případy / 100 000), 12 zemí bylo klasifikováno jako země s nízkou incidencí VHA (2–19 případů / 100 000) a 4 země byl označeny jako země se střední incidencí VHA (20–199 případů / 100 000) (Obr. 2) (28).

Onemocnění bylo nejčastěji hlášeno ve věkové skupině dětí do 15 let věku. Avšak

vzhledem k vysoké vnímavosti adolescentů a mladých dospělých existuje riziko shiftu infekce do vyšších věkových skupin a vzniku manifestních onemocnění. V posledních letech byly v různých evropských zemích zaznamenány epidemie VHA. Zvláště při alimentárních nákazách a při kontaminaci hromadně prodávaných potravin hrozily rozsáhlé a prolongované epidemie (29). Například v roce 2011 patřily k nejpostiženějším státům Rumunsko, Bulharsko, Estonsko a Slovensko (30). Epidemie onemocnění se však nevyhýbaly ani vyspělým státům západní Evropy. V letech 2007–2012 zaznamenalo Evropské centrum pro prevenci a kontrolu nemocí 14 významnějších epidemií onemocnění VHA spojených s alimentární nákazou. Mezi postižené státy patřily například Francie nebo Nizozemsko (31, 32). Vehikulem nákazy byly například ryby a plody moře, zelenina, džus, sušená rajčata nebo pekárenské výrobky (33). Ve státech, jako je Itálie, Německo, Irsko, Norsko, Nizozemsko, Švédsko nebo Velká Británie, byly v letech 2013 a 2014 zaznamenány epidemie VHA, kde za vehikulum nákazy byl označen mix mražených bobulí. Celkem bylo v této epidemické souvislosti zaznamenáno 1 315 případů, z nichž více než 90 % bylo v Itálii (34, 35).

### Vakcinace

Zavedení vakcinace proti VHA v roce 1992 znamenalo významný pokrok v možnostech protekce proti této infekci. V dnešní době je pro vakcinaci registrováno několik účinných



Obr. 2 Geografická distribuce incidence VHA v zemích EU/EEA, 2006–2013

Zdroj: European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis A virus in the EU/EEA, 1975–2014. Stockholm: ECDC; 2016.

a bezpečných vakcín (36). Můžeme se setkat s monovalentními vakcínami (např. Havrix, Vaqta, Avaxim) a kombinovanými vakcínami proti virovým hepatitidám A a B (Twinrix, Ambirix) nebo proti virové hepatitidě A a břišnímu tyfu (Hepatyrix). Ne všechny vakcíny však musí být vždy registrované a na trhu dostupné. Vakcíny byly nejprve určeny k preexpoziční ochraně vnímavých osob. S výzkumem imunogenity a studiem tvorby protilátek bylo použití vakcín posunuto i do oblasti postexpoziční profylaxe (37, 38).

Očkování se doporučuje vnímavým osobám, které jsou ve vyšším riziku nákazy VHA. Hlavními cílovými skupinami pro očkování jsou v našich podmínkách děti a dospívající, cestovatelé do zemí se střední a/nebo vysokou endemicitou VHA, domácí kontakty infikovaných osob, osoby se zvýšeným rizikem kontaktu s onemocněním (např. zdravotníci), vojáci při nasazení v zahraničních misích, příslušníci základních složek integrovaného záchranného systému, osoby trpící chronickým onemocněním jater, imunosuprimovaní jedinci, homosexuálové, osoby ze slabších sociálních skupin a narkomani. V případě cestovatelů by první dávka vakcíny měla být podána co nejdříve po rozhodnutí o konání cesty, minimálně 2 týdny před odjezdem. U zdravých osob mladších 40 let vzhledem k postexpozičnímu benefitu vakcinace poskytne ochranu i jedna dávka vakcíny aplikovaná krátce před vlastní cestou. Pro zajištění optimální protekce starších osob, imunosuprimovaných a osob s chronickým onemocněním je nejvhodnější aplikovat jednu dávku vakcíny minimálně 2 týdny před cestou. V případě odjezdu za < 2 týdny je vhodné zvážit možnost simultánní aplikace dávky vakcíny a imunoglobulinu (39).

Všechny vakcíny proti VHA dostupné v České republice jsou inaktivované a celobuněčné. Každá vakcína je připravena z jiného HAV. Havrix obsahuje virus kmene HM 175, Vaqta virus kmene CR 326F a Avaxim virus kmene GBM, všechny pomnožené na lidských diploidních buňkách MRC-5. Po pomnožení se viry inaktivují formaldehydem. Vakcíny mohou být využity k aktivní imunizaci dětí i dospělých. Obecně je vakcinace proti VHA indikována od 1 roku věku, avšak věková indikace se u jednotlivých vakcín může lišit. Základní vakcinační schéma se u monovalentních vakcín skládá ze dvou dávek, první základní dávky a druhé booster dávky aplikované za 6–12 (resp. 18) měsíců (podle vakcíny) po první dávce. Pro

booster dávku se optimálně používá stejná vakcína, avšak při její nedostupnosti existují práce potvrzující možné použití i vakcíny od jiného výrobce, než byla použita pro základní dávku (40, 41). Vakcinační schéma u kombinované vakcíny je odlišné z důvodu obsahu složky proti virové hepatitidě B a je tvořeno 3 dávkami podávanými ve schématu 0–1–6 měsíců.

Imunitní odpověď na očkování je velice rychlá, již 2 týdny po aplikaci monovalentní vakcíny se objevují protektivní hladiny anti-HAV IgG protilátek. Jeden měsíc po podání první dávky vakcíny bývá bez ohledu na věk dosažena séropozitivita v rozpětí 95–100 %. Vakcinace proti VHA může rovněž indukovat tvorbu anti-HAV IgM protilátek, které mohou být detekované standardně používanými metodami v období 2–3 týdny po aplikaci vakcíny u 8–20 % dospělých (42). Podání druhé dávky vakcíny, která je součástí vakcinačního schématu, vede k výraznému zvýšení hladin anti-HAV IgG protilátek. Následné přeočkování se standardně nedoporučuje (43, 44). Všechny vakcíny jsou vysoce imunogenní s dlouhodobou (minimálně 15–20 let) pravděpodobně celoživotní protektivitou (45, 46, 47, 48). Vedle otázky přeočkování je rovněž častá otázka, jak postupovat při přerušení vakcinačního schématu. Není dán jednoznačným postup, jak postupovat, avšak v současné době se často doporučuje postupovat podle principu „každá dávka se počítá“ a nezahajovat celou sérii očkování znova. V literatuře se můžeme setkat se studii poukazujícími na perzistenci protekce a efektivitu booster dávky i řadu let po primární dávce (49, 50, 51). V souvislosti s vakcinací byly zaznamenány faktory, které jsou spojené s rizikem snížené imunitní odpovědi. Přítomnost pasivně získaných protilátek v době vakcinace ovlivňuje imunitní odpověď. Současné podání vakcíny a imunoglobulinu snižuje sérokonverzi, resp. procentuální zastoupení osob s navozenou protekcí ve srovnání s podáním samotné dávky vakcíny, ale může vést k navození nižších hladin protilátek. Přesto však tyto hladiny výrazně převyšují předpokládanou protektivní hladinu. Obdobně snížená imunogenicita vakcinace byla rovněž popsána u dětí s pasivně získanými transplacentárními protilátkami od matky, u imunosuprimovaných, u osob s chronickým onemocněním jater a osob po transplantaci (42). Vedle těchto faktorů byl zaznamenán i vliv věku, kdy s narůstajícím věkem klesá imunitní odpověď po očkování.

Práce posuzující účinnost očkování u osob nad 40 let věku ukázala, že zatímco míra sérokonverze byla v různých věkových skupinách obdobná, byly v nejvyšších věkových skupinách nad 60 let zaznamenány nižší hladiny protilátek. Prokázala se i závislost imunitní odpovědi na tělesné hmotnosti, kdy nejnižší imunitní odpověď vykazovaly obézní osoby (52, 53).

Vakcíny proti VHA se aplikují intramuskulárně u dospělých do deltového svalu, u malých dětí do 2 let věku mohou být podány do anterolaterální strany stehna. Subkutánní aplikace je možná, ale nedoporučuje se z důvodu rizika nižší imunitní odpovědi. Vakcíny by neměly být podány do gluteální oblasti nebo intradermálně, neboť i v tomto případě se zvyšuje riziko nedostatečné imunitní odpovědi. Vakcíny lze simultánně aplikovat s jinými vakcínami. Nežádoucí účinky očkování jsou zpravidla mírné a mizí během několika dnů. Nejčastěji se jedná o krátkodobou bolestivost, zarudnutí nebo zduření v místě aplikace. Méně časté jsou celkové nežádoucí účinky. Patří mezi ně bolesti hlavy, horečka, únava, nauzea, bolesti břicha a bolesti svalů. Ostatní nežádoucí příznaky jsou méně časté. Vakcíny nesmí být podány osobám s projevy přecitlivělosti po podání předchozí dávky vakcíny a při známé alergii na některou složku vakcíny. Očkování je rovněž kontraindikováno v průběhu závažného akutního a/nebo horečnatého onemocnění. Vakcíny musí být uchovávány při teplotě 2–8 °C. Měl by být dodržován princip chladového řetězce, i když u vakcín proti VHA se udává relativní tepelná stabilita. Některé studie udávají přetrvávání kvality (vysoká imunogenita a nízká reaktogenita) vakcíny i po skladování při teplotě 37 °C po dobu 1 týdne (Havrix), nebo dokonce po dobu > 12 měsíců (Vaqta) (42, 54). Na druhou stranu zmrazení vakcín je naprostou kontraindikací jejich podání a vakcína musí být znehodnocena.

Ve vztahu k očkování je rovněž otázkou provádění pre- nebo postvakcinačního sérologického vyšetření. V případě prevakcinační sérologie musíme vycházet ze séroprevalence anti-HAV protilátek v populaci. Podle posledního sérologického přehledu VHA provedeného v České republice v roce 2001 byl jako hraniční věk pro zvýšení séroprevalence udáván věk v rozmezí 40–50 let (17). Nejnižší hodnoty séroprevalence anti-HAV protilátek vykazovaly skupiny dětí a dospělých do 40 let věku. Vzhledem k času uběhlému od roku 2001,

kdy byl sérologický přehled proveden, došlo pravděpodobně k posunu křivky nárůstu séroprevalence doprava směrem k vyšším věkovým skupinám a lze předpokládat, že hraniční věk nárůstu seroprevalence je nyní přibližně kolem 55–60 let. Do tohoto věku nemá tedy význam provádět vyšetření anti-HAV protilátek z důvodu nízké promořenosti populace. Vyšetření by bylo ekonomicky odůvodnitelné pouze v nejvyšších věkových kategoriích, u kterých lze očekávat vysokou promořenost, a tedy protekci (55). U těchto osob pozitivních na přítomnost anti-HAV IgG protilátek by pak bylo očkování zbytečné. Postvakační vyšetření hladin anti-HAV protilátek nemá, vzhledem k vysoké imunitě vakcín, význam provádět.

### Závěr

V České republice byla v posledním období zaznamenána jednak relativně nízká incidence onemocnění, ale současně i typický epidemický výskyt infekce při zavlečení HAV do komunity, přičemž populace v České republice je, kromě vyšších věkových skupin, vysoce vnímavá k onemocnění VHA. Lze proto očekávat, že se větší či menší epidemie onemocnění budou i dále vyskytovat. Možností zajištění preexpoziční protekce je očkování. Registrováno je několik vysoce účinných a bezpečných vakcín, které navozují dlouhodobou, pravděpodobně celoživotní ochranu.

### Literatura

- Nainan OV, Xia G, Vaughan G, Margolis HS. Diagnosis of hepatitis A virus infection: a molecular approach. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(1):63-79.
- Sattar SA, Jason T, Bidawid S, Farber J. Foodborne spread of hepatitis A: Recent studies on virus survival, transfer and inactivation. *Can J Infect Dis.* 2000;11(3):159-63.
- Cuthbert JA. Hepatitis A: Old and New. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(1):38-58.
- Dostál V. *Infektologie.* Praha: Karolinum; 2005.
- Watson JC, Fleming DW, Borella AJ, Olcott ES, Conrad RE, Baron RC. Vertical transmission of hepatitis A resulting in an outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis.* 1993;167(3):567-71.
- Havlík J. *Infekční nemoci.* Praha: Galén; 2002.
- World Health Organization. WHO position paper on hepatitis A vaccines – June 2012. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012;87(28/29):261-76.
- Husa P. *Virové hepatitidy.* Praha: Galén; 2005.
- Plesník V. Epidemie virové hepatitidy typu A v roce 1979. *Vzpomínky starého epidemiologa – Prvá část.* *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2008;57(1):28-33.
- Plesník V. Epidemie virové hepatitidy typu A v roce 1979. *Vzpomínky starého epidemiologa - Dokončení.* *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2008;57(2):61-4.
- Částková J, Beneš Č. Zvýšený výskyt virové hepatitidy A v České republice v roce 2008 – aktualizovaná informace. *Zprávy EM (SZÚ, Praha).* 2009;18(1):19-21.
- Fabianova K, Castkova J, Benes C, Kyncl J, Kriz B. Increase in hepatitis A cases in the Czech Republic in 2008 - preliminary report. *Euro Surveill.* 2008;13(40):pii=18997. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18997>.
- Šošovičková R, Smetana J, Beranová E, Kučerová K, Chlábek R. Výskyt virové hepatitidy typu A v Královéhradeckém kraji České republiky v posledním desetiletí. *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2016;65(3):155-62.
- Krajská hygienická stanice Jihomoravského kraje. Epidemie infekční žloutenky (virové hepatitidy typu A) v Jm kraji. 2016. Available from: <http://www.khsbrno.cz>
- Rožnovský L. Virové hepatitidy. *Vakcinologie.* 2014;8(2):74-82.
- Beran J. Očkování před cestou do zahraničí. *Postgraduální medicína.* 2001;9:978-84.
- Němeček V. Sérologický přehled ČR v roce 2001 – virová hepatitida A, B, C. *Zprávy CEM (SZÚ, Praha).* 2003;12(3), Příloha 1:55-9.
- Mu oz Criado S. Prevalence of anti-HAV antibodies in different age groups in Spain. 15th ECCMID, Copenhagen, 2005, abstract number: 1134 03 304.
- Wasley A, Fiore A, Bell BP. Hepatitis A in the era of vaccination. *Epidemiol Rev.* 2006;28:101-11.
- World Health Organization. Evidence based recommendations for use of hepatitis A vaccines in immunization services: background paper for SAGE discussions, WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, 2011. Geneva: World Health Organization; 2011. Available from: [http://www.who.int/immunization/sage/previous\\_november2011/en/](http://www.who.int/immunization/sage/previous_november2011/en/)
- Jacobsen KH, Koopman JS. Declining hepatitis A seroprevalence: a global review and analysis. *Epidemiol Infect.* 2004;132(6):1005-22.
- Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical Microbiology,* 4th ed. Mosby; 2002.
- Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine.* 2010;28(41):6653-7.
- Hollinger FB, Bell B, Levy-Bruhl D, Shouval D, Wiersma S, Van Damme P. Hepatitis A and B vaccination and public health. *J Viral Hepat.* 2007;14(Suppl 1):1-5.
- Melnick JL. History and epidemiology of hepatitis A virus. *J Infect Dis.* 1995;171(Suppl. 1):2-8.
- Wu D, Guo CY. Epidemiology and Prevention of Hepatitis A in Travelers. *J Travel Med.* 2013;20(6):394-9.
- Cooksley WG. What did we learn from the Shanghai hepatitis A epidemic? *Journal of Viral Hepatitis.* 2000;7(Suppl 1):1-3.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis A virus in the EU/EEA, 1975-2014. Stockholm: ECDC; 2016. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/hepatitis-a-virus-EU-EEA-1975-2014.pdf>
- Fournet N, Baas D, van Pelt W, Swaan C, Ober H, Isken L et al. Another possible food-borne outbreak of hepatitis A in the Netherlands indicated by two closely related molecular sequences, July to October 2011. *Euro Surveill.* 2012;17(6): pii=20079.
- Gossner CM, Severi E, Danielsson N, Hutin Y, Coulombier D. Changing hepatitis A epidemiology in the European Union: new challenges and opportunities. *Euro Surveill.* 2015;20(16):pii=21101.
- Gallot C, Grout L, Roque-Afonso AM, Couturier E, Carrillo-Santisteve P, Pouey J et al. Hepatitis A associated with semidried tomatoes, France, 2010. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(3):556-7.
- Petrignani M, Harms M, Verhoef L, van Hunen R, Swaan C, van Steenberghe J et al. Update: A food-borne outbreak of hepatitis A in the Netherlands related to semi-dried tomatoes in oil, January-February 2010. *Euro Surveill.* 2010;15(20): pii=19572.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Outbreak of hepatitis A in EU/EAA countries – Second update. Stockholm: ECDC; 2014.
- Monta o-Remacha C, Ricotta L, Alfonsi V, Bella A, Tosti M, Ciccaglione A et al. Hepatitis A outbreak in Italy, 2013: a matched case-control study. *Euro Surveill.* 2014;19(37):pii=20906.
- Guzman-Herrador B, Jensvoll L, Einöder-Moreno M, Lange H, Myking S, Nygard K, et al. Ongoing hepatitis A outbreak in Europe 2013 to 2014: imported berry mix cake suspected to be the source of infection in Norway. *Euro Surveill.* 2014;19(15):pii=20775.
- Andre F, Van Damme P, Safary A, Banatvala J. Inactivated hepatitis A vaccine: immunogenicity, efficacy, safety and review of official recommendations for use. *Expert Rev Vaccines.* 2002;1(1):9-23.
- Ashur Y, Adler R, Rowe M, Shouval D. Comparison of immunogenicity of two hepatitis A vaccines - VAQTA and HAVRIX - in young adults. *Vaccine.* 1999;17(18):2290-6.
- Shouval D, Ashur Y, Adler R, Lewis JA, Armstrong ME, Davide JP et al. Single and booster dose responses to an inactivated hepatitis A virus vaccine: comparison with immune serum globulin prophylaxis. *Vaccine.* 1993;11(Suppl 1):9-14.
- Centers for Disease Control and Prevention. Update: Prevention of Hepatitis A After Exposure to Hepatitis A Virus and in International Travelers. Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 2007;56(41):1080-84.
- Clarke P, Kitchin N, Souverbie F. A randomised comparison of two inactivated hepatitis A vaccines, Avaxim and Vaqta, given as a booster to subjects primed with Avaxim. *Vaccine.* 2001;19(31):4429-33.
- Zuckerman JN, Kirkpatrick CT, Huang M. Immunogenicity and reactogenicity of Avaxim (160 AU) as compared with Havrix (1440 EL.U) as a booster following primary immunization with Havrix (1440 EL.U) against hepatitis A. *J Travel Med.* 1998;5(1):8-22.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Hepatitis A Through Active or Passive Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 2006;55(RR07):1-23.
- Van Damme P, Banatvala J, Fay O, Iwarson S, McMahon B, Van Herck K, et al. Hepatitis A booster vaccination: is there a need? *Lancet.* 2003;362(9389):1065-71.
- Van Damme P, Van Herck K. A review of the long-term protection after hepatitis A and B vaccination. *Travel Med Infect Dis.* 2007;5(2):79-84.
- López EL, Contrini MM, Mistchenko A, Kieffer A, Baggaley RF, Di Tanna GL, et al. Modeling the long-term persistence of hepatitis A antibody after a two-dose vaccination schedule in Argentinean children. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(4):417-25.
- Theeten H, Van Herck K, Van Der Meeren O, Crasta P, Van Damme P, Hens N. Long-term antibody persistence after vaccination with a 2-dose Havrix (inactivated hepatitis A vaccine): 20 years of observed data, and long-term model-based predictions. *Vaccine.* 2015;33(42):5723-7.

47. Van Damme P, Thoelen S, Cramm M, De Groote K, Safary A, Meheus A. Inactivated hepatitis A vaccine: reactogenicity, immunogenicity, and long-term antibody persistence. *J Med Virol.* 1994;44(4):446-51.
48. Van Herck K, Van Damme P, Lievens M, Stoffel M. Hepatitis A vaccine: indirect evidence of immune memory 12 years after the primary course. *J Med Virol.* 2004;72(2):194-6.
49. Espul C, Benedetti L, Linares M, Cuello H, Rasuli A. Five-year follow-up of immune response after one or two doses of inactivated hepatitis A vaccine given at 1 year of age in the Mendoza Province of Argentina. *J Viral Hepat.* 2015;22(4):453-8.
50. Iwarson S, Lindh M, Widerstrom L. Excellent booster response 4 to 8 years after a single primary dose of an inactivated hepatitis A vaccine. *J Travel Med.* 2004;11(2):120-1.
51. Ott JJ, Wiersma ST. Single-dose administration of inactivated hepatitis A vaccination in the context of hepatitis A vaccine recommendations. *Int J Infect Dis.* 2013;17(11):e939-44.
52. Chlíbek R, Smetana J, Šindelář R, Čečetková B, Prymula R, Kohl I. Imunogenita vakcín proti virovým hepatitidám A a B u osob starších 40 let – vliv rizikových faktorů. *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2007;56(3):119-28.
53. Wielen MV, Van Damme PV, Chlíbek R, Smetana J, et al. Hepatitis A/B vaccination of adults over 40 years old: Comparison of three vaccine regimens and effect of influencing factors. *Vaccine.* 2006;24(26):5509-15.
54. Wiedermann G, Abrosch F. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine after exposure at 37 degrees C for 1 week. *Vaccine.* 1994;12(5):401-2.
55. Chlíbek R, Čečetková B, Smetana J, Prymula R, Kohl I. Séroprevalence protilátek proti viru hepatitidy A, viru hepatitidy B u nevakcinované dospělé populace starší 40 let. *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2006;55(3):99-104.

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

doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D.  
Katedra epidemiologie  
Fakulta vojenského zdravotnictví UO  
Třebešská 1575  
50001 Hradec Králové, tel. 973 253 205  
e-mail: jan.smetana@unob.cz

## Interakcie mikrobiómu tráviaceho traktu s vakcínami a možné modulovanie imunogenity vakcín špecifickými bakteriálnymi kmeňmi

### Interactions of microbiome of the gastrointestinal tract with vaccines and possible modulation of immunogenicity of the vaccines with specific bacterial strains

<sup>1</sup>doc. MUDr. Milan Kuchta, CSc., <sup>2</sup>doc. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA.

<sup>1</sup>Klinika detí a dorastu, Lekárska fakulta Univerzity P. J. Šafárika a Detská fakultná nemocnica, Košice, SR

<sup>2</sup>Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin, SR

#### Súhrn:

Autori sa v prehľadovej práci venujú problematike očkovania, a to so špecifickým fókusom na moduláciu imunogenity (imunogenicity) vakcín pomocou špecifických bakteriálnych kmeňov. Práve mikrobióm človeka a možnosti jeho ovplyvnenia (vrátane podávania probiotík) sú v posledných rokoch predmetom čoraz intenzívnejšieho skúmania, ako aj viaceré dôležité poznatky o vzájomnej interakcii mikrobiómu, či jeho jednotlivých súčastí so súčasťami imunitného systému. Poukazujeme na nové informácie, ktoré sa zatiaľ, v tejto pomerne zložitej problematike vzájomných interakcií viacerých prostredí a systémov, exaktne získali. S pomocou najmodernejších technológií bude žiaduca charakteristika a úlohy mikrobiómu očkovaných jedincov s cieľom porozumieť napríklad tomu, do akej miery môže osídlenie čreva ovplyvniť imunogenitu vakcín.

**Kľúčové slová:** očkovanie, imunogenita, adjuvans, mikrobióm, probiotikum

#### Summary:

This synopsis is devoted to the issue of vaccination with specific focus on modulation of immunogenicity of vaccines with specific bacterial strains. Human microbiome and possibilities of its influencing (including administration of probiotics), became the subject of intense scientific research in the recent years. Several important findings about mutual interaction of microbiome, its singular components with components of immune system are the results of this investigation. We present additional information regarding this complicated issue that was exactly obtained in spite of complex interactions of several environments and systems. With help of the latest technologies it is going to be necessary to discover characteristics and role of microbiome of the vaccinated individuals with aim to understand for instance the extent of influence of intestinal colonization on immunogenicity of vaccines.

**Key words:** vaccination, immunogenicity, adjuvant, microbiome, probiotics

*Vakcinologie 2017;11(2):66–73*

#### Úvod

Vývoj vakcín, ako ich poznáme v dnešnej podobe, siaha do 19. storočia, keď sme si prostredníctvom Kocha a Pasteura uvedomili spojitosť medzi mikroorganizmami a niektorými závažnými chorobami. Ešte dávno predtým sa pokúšali starí Číňania chrániť pred vírusom varioly vdychovaním rozdrveného infikovaného tkaniva, čo samozrejme nieslo riziko plného prepuknutia tohto smrteľného ochorenia. Neskôr túto metódu zefektívnil Edward Jenner, ktorý k vakcinácii nepoužíval vírus varioly, ale vírus kravských

kiahní. Základom pre vznik prvých moderných vakcín sa stalo štúdium vlastností mikroorganizmov a imunitnej odpovede – počnúc od izolácie mikroorganizmu cez inaktiváciu a naočkovanie. V súčasnosti sú výskumy v tejto oblasti zamerané nielen na vývoj samotných vakcín, ale zároveň na lepšie pochopenie mechanizmov imunitnej odpovede hostiteľa na molekulárnej úrovni. Od čoho závisí efektívnosť vakcíny (na úrovni jedinca) nie je totiž v súčasnosti úplne objasnené. V rozvojových krajinách sledujeme zníženú účinnosť

(1,2,3) alebo imunogenitu (4,5) perorálnych vakcín v porovnaní s rozvinutými krajinami. Predpokladá sa, že imunogenita je podmienená faktormi mikroorganizmu (vírusu) ako napr. heterogenita medzi jednotlivými kmeňmi (vírusu), alebo faktormi jedinca ako sú materské protilátky, vek v čase očkovania, malnutrícia, mikrobióm, perzistujúce vystavenie organizmu patogénom v prostredí, vyššia prevalencia ochorení ako syndróm získanej imunitnej nedostatočnosti (AIDS, *Acquired Immune Deficiency Syndrome*), tuberkulóza (6,7).

Práve mikrobióm človeka a možnosti jeho ovplyvnenia (vrátane podávania probiotík) sú v posledných rokoch predmetom čoraz intenzívnejšieho skúmania. Už pred 10 rokmi v prvej slovenskej monografii o probiotikách, sme na viacerých miestach spomínali možný význam probiotík v súvislosti s očkovaním a ich niektorými benefitmi v tomto procese. V tomto prehľadovom referáte poukážeme na nové informácie, ktoré sa zatiaľ v tejto, síce očakávanej oblasti, ale pomerne zložitej problematike vzájomných interakcií viacerých prostredí a systémov, exaktne získali (8). S pomocou najmodernejších technológií by bola žiaduca (a zároveň menej nákladná ako v minulosti), charakteristika úlohy mikrobiómu očkovaných jedincov s cieľom porozumieť do akej miery môže osídlenie čreva ovplyvniť imunitu vakcín.

### Zhodnotenie problematiky

#### Typy vakcín

Vakcíny môžeme rozdeliť na dve základné skupiny: živé a neživé. Prvá skupina zahŕňa okrem iných vakcín BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), ďalej vakcíny proti poliomyelitíde (OPV, *Oral Polio Vaccine* – orálna vakcína proti poliomyelitíde), ovčím kiahňam (*varicelle*), mumpsu, ružienke (*rubeole*), osýpkam (*morbilli*), rotavírusovým gastroenteritídami alebo žltej zimnici a pozostáva z oslabeného patogénu. Vo všeobecnosti, živé vakcíny v porovnaní s neživými vyvolávajú silnejšiu a dlhšie trvajúcu protilátkovú odpoveď, pričom indukujú ochranu podobnú tej, ktorá ostáva ľuďom po prekonaní skutočnej infekcie. Do druhej skupiny zaraďujeme vakcíny na báze neživých mikroorganizmov ako napr. inaktivované mikroorganizmy, anatoxín (*toxoid*), alebo fragmenty určitej štruktúry mikroorganizmu ako napr. polysacharidové konjugované pneumokokové vakcíny alebo vakcíny proti vírusu hepatitídy typu B. Takéto vakcíny často obsahujú rôzne molekuly, tzv. adjuvanty, za účelom modulácie a zvýšenia špecifickej imunitnej odpovede organizmu. Novými nádejnými subtypmi sú tzv. DNA (deoxyribonukleová kyselina) vakcíny a vakcíny s chimerickou nukleovou kyselinou. DNA vakcíny fungujú na princípe inokulácie obnaženej genetickej informácie patogénu do tela hostiteľa. Obnažená DNA je vtiahnutá do niektorých buniek hostiteľa a tie začnú produkovať cieľové antigény patogénu. Reakciou organizmu je silná protilátková odpoveď, pričom nie je

možné, aby ochorenie skutočne prepuklo, keďže v sére je prítomných iba niekoľko antigénov, nie celý mikroorganizmus. Medzi vakcíny s chimerickou nukleovou kyselinou sa zaraďujú živé mikroorganizmy s pozmenenou genetickou informáciou. Mikróby majú nefunkčné, alebo nahradené časti nukleovej kyseliny zodpovedné za virulenciu (napr. z príbuzného mikroorganizmu), pričom kľúčové gény pre cieľové antigénne štruktúry ostávajú plne funkčné. Ideálnym výsledkom je dobrá imunogenita a zároveň vysoký bezpečnostný profil.

#### Problematika očkovania a miesto adjuvantov

Imunizácia purifikovanými (proteínovými) antigénmi by za normálnych okolností viedla k miernej protilátkovej odpovedi s pomerne slabou alebo žiadnou odpoveďou T-lymfocytov. Navyše, aby bola dosiahnutá dostatočná protilátková odpoveď, bol by potrebný veľký počet opakovaných imunizácií. Adjuvanty majú okrem depotnej funkcie za úlohu napomôcť aktivácii imunitného systému, zosilniť a urýchliť jeho odpoveď. V súčasnosti sa predpokladá, že asi najdôležitejším mechanizmom účinku adjuvantov je lokálna indukcia zápalu cez aktiváciu mechanizmov nešpecifickej imunity, čo následne vedie k rozvoju odpovede v ramene imunity špecifickej. V špecifických prípadoch, napr. pri rekombinantných chrípkových vakcínach, musí byť dávka povrchových antigénov pomerne vysoká v dôsledku ich slabej imunogenity. Keď vezmeme do úvahy, že takéto vakcíny majú predstavovať okrem iného predprípravu na možné chrípkové pandémie, nutnosť vysokej dávky v chrípkových vakcínach by mohla mať negatívny dopad na ich globálnu dostupnosť. Predpokladá sa, že v prípade chrípkovej pandémie dokážeme vyprodukovať približne 1 miliardu vakcín proti chrípke; toto množstvo by nedokázalo pokryť potreby svetovej populácie. Vhodným adjuvantom by teoreticky bolo možné dávku povrchových chrípkových antigénov redukovat, a výrazne tak znížiť riziko nedostatku v prípade chrípkovej pandémie (9).

#### Interakcia vakcín a imunitného systému

Všeobecne vedie očkovanie k tzv. aktívnej imunizácii (dôsledkom vystavenia antigénu hostiteľovi) s následným rozvojom bunkovej a/alebo humorálnej imunitnej odpovede a posilnením schopnosti hostiteľa reagovať v prípade opakovaného stretnutia s rovnakým antigénom (10). Na imunitnej

odpovedi organizmu sa podieľa vrodená aj získaná bunková imunita. Efektivita vakcín vychádza z imunologickej pamäte, ktorú môžeme zadefinovať ako zvýšenú imunitnú odpoveď voči mikroorganizmu, ktorému bol v minulosti organizmus vystavený. Je charakterizovaná zvýšeným počtom antigén-špecifických buniek a ich schopnosťou odpovedať na sekundárnu stimuláciu, predovšetkým prostredníctvom protilátok a T-lymfocytov (11). Vakcíny na báze antigénu dokážu identifikovať a aktivovať tzv. vzorkové receptory (PRRs, *Pattern Recognition Receptors* – receptory rozpoznávajúce vzory patogénosti mikroorganizmov), vrátane receptorov skupiny Toll (TLRs, *Toll-like Receptors*) na povrchu buniek prezentujúcich antigén (APC, *Antigen Presenting Cell*), napr. na povrchu dendritových (*dendritických*) buniek alebo makrofágov. Aktivácia týchto buniek nešpecifickej imunity vedie k rozvoju špecifickej, T-bunkovej odpovede a takisto priamo k B-bunkovej protilátkovej odpovedi (12). V novšej práci sa skúšajúci zamerali na význam TLRs v modulácii imunitnej odpovede po očkovaní. V krvi zdravých mladých dospelých bola na 3. deň po podaní trivalentnej chrípkovej vakcíny pozorovaná expresia génov pre TLRs, ktorá korelovala s titrami protilátok proti chrípke na 28. deň (13). Interakcia medzi dendritovými bunkami a T-bunkami, po aktivácii PRRs a TLRs má za dôsledok klonálnu expanziu T-buniek, regulovanú cytokínmi produkovanými dendritovými bunkami ako napr. IL-12 a IL-18. Táto proliferácia a diferenciácia CD8+ a CD4+ T-buniek (a teda aj následná špecifická imunitná odpoveď) však nie je regulovaná výlučne aktiváciou PRRs, ale takisto aj subtypom APC buniek a cytokínovým mikroprostredím (14). Intenzitu a trvanie protilátkovej odpovede regulujú bunky nešpecifickej imunity takisto mechanizmami zahŕňajúcimi aktiváciu TLRs a súvisiace kaskády cez signálnu molekulu MyD88 (*Myeloid Differentiation primary response gene 88* – gén primárnej odpovede pre diferenciáciu myeloidnej línie buniek 88) resp. TRIF (*TIR-domain-containing adapter-inducing interferon-* - adaptér obsahujúci TIR doménu indukujúcu interferón). Väčšina aktivovaných plazmatických buniek má len krátku životnosť; iba malé množstvo prežije ako pamäťová bunka počas viacerých rokov. Prežívajúce pamäťové bunky sú schopné produkovať nezávisle od stimulácie antigénom špecifické protilátky, udržiavajú

Použitý probiotický kmeň	Typ vakcíny	Spôsob podania vakcíny	Dizajn štúdie	Výsledok	Referencia
Lactobacillus GG, LGG*	Rotavírusová vakcína	Mukózný (orálny)	Deti vo veku 2 – 5 mesiacov užívali LGG*/placebo priamo pred podaním vakcíny a potom ešte počas 5 nasledujúcich dní	Zvýšené hladiny rotavírus-špecifického IgM (imunoglobulín M) po 8 dňoch od očkovania ( $p < 0,05$ ), IgA sérokonverzia (93 % vs. 74 %, $p < 0,05$ )	(36)
Lactobacillus GG, LGG*, Lactobacillus LG705, Bifidobacterium Bbi99, Propionibacterium freundenreichii	DTwP (difteria, tetanus a celobunková vakcína proti Bordetella pertussis) vakcínou v mesiacoch 3, 4 a 5; v 4. mesiaci konjugovaná polysacharidová Hib vakcína (Haemophilus influenzae typ b)	Parenterálny	Matky užívali probiotikum/placebo prenatálne 4 týždne pred pôrodom, novorodenci užívali probiotikum (+ oligosacharidy) alebo placebo od narodenia do veku 6. mesiacov	Zvýšené priemerné protektívne titre protilátok IgG proti Hib (0,75 µg/ml vs. 0,40 µg/ml), sérokonverzia (50 % vs. 21 %; $p = 0,02$ ); diftéria a tetanus špecifické hladiny IgG boli porovnateľné	(37)
Bifidobacterium animalis ssp. lactis BB-12, BB-12*	Poliovírusová vakcína Rotavírusová vakcína	Mukózný (orálny)	6-týždňovým dojčatám, ktoré neboli exkluzívne dojčené, bola podávaná formulo-fortifikovaná/nefortifikovaná BB-12; koncentrácia antipoliovírusového a antirotavírusového IgA bola meraná po 2 a 6 týždňoch suplementácie	Zvýšené hodnoty rotavírus-špecifických IgA u dojčiat kŕmených fortifikovanou formulou a rodenných sekcíou; všetky dojčatá kŕmené fortifikovanou formulou bez ohľadu na spôsob pôrodu mali vyššie hodnoty poliovírus-špecifických IgA	(35)
Lactobacillus GG, LGG*	DTaP (difteria, tetanus, acelulárne zložky B. pertussis), Hib, PCV7 (7-valentná pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína)	Mukózný (orálny) Parenterálny	Prenatálna suplementácia probiotikum/placebo matiek (mesiac pred pôrodom)	U detí matiek suplementovaných probiotikom boli nižšie koncentrácie špecifických IgG sérových protilátok (celková sérová hladina IgG znížená nebola) a vyšší počet tetanotoxoid-špecifických Treg (T-regulačný lymfocyt)	(39)
Lactobacillus GG, LGG*/Lactobacillus acidophilus CLR431	Poliovírusová vakcína (sérotypy 1, 2, 3)	Mukózný (orálny)	Mladí dospelí (20 – 30 r.) užívali chemicky zrazené mlieko bez baktérií alebo s obsahom LGG*/CLR431/placebo počas 5 týždňov; v druhom týždni prebehlo očkovanie	LGG* aj CLR431 významne zvýšili poliovírus-špecifické titre protilátok v sére oproti placebo a pozitívne ovplyvnili tvorbu poliovírus-špecifických IgA a IgG	(40)
Lactobacillus GG, LGG*	Chrípková vakcína	Mukózný (nazálny sprej)	Po zaočikovaní užívali dospelí pacienti 28 dní LGG* alebo placebo	Na 28. deň od očkovania malo protektívny titer proti kmeňu H3N2 84 % pacientov v LGG* skupine vs. 55 % v placebo skupine ( $p < 0,05$ )	(41)
Bifidobacterium animalis ssp. lactis BB-12, BB-12*/Lactobacillus casei 431*	Chrípková vakcína	Parenterálny	Dospelí užívali BB-12*/L.casei 431*/placebo počas 6 týždňov, očkovanie prebehlo po 14 dňoch od začiatku suplementácie	Zvýšené chrípka-špecifické IgG1 a IgG3 ( $p < 0,001$ ); vyššie hladiny slinného vírus-špecifického IgA v probiotickom ramene oproti placebo ( $p = 0,017$ )	(42)



Lactobacillus fermentum CECT5716	Chřipková vakcína	Parenterální	Zdraví dospělí užívali probiotikum/pla- cebo počas 4 týždňov, v 14. dni prebeh- lo očkovanie	V probiotickej skupine zvýšené antigén-špecifické IgA v pro- biotickej skupine ( $p < 0,05$ ) a špecifické zvýšenie podielu NK buniek; pacienti v probiotic- kej skupine mali štatisticky nižšiu incidenciu chrípky po- dobných ochorení počas 5 mesiacov po očkovaní	(45)
Lactobacillus GG, LGG*, Bi- fidobacterium animalis ssp. lactis BB-12, BB-12*	Rotavírusová vakcína	Mukózný (orálny)	Gnotobiotické ošipané boli zakoloni- zované/nekolonizované kombináciou kmeňov LGG* + BB-12* a zaočkované/ nezaočkované perorálne podanou atenuovanou rotavírusovou vakci- nou; následne boli ošipané infikované virulentným ľudským rotavírusom	Pri žiadnej zo zaočkovaných ošipáných sa neprejavili sym- ptómy (hnačka), pričom ochra- na voči vylučovaniu rotavírusu bola u probiotického zaočkova- ného ramena 100 % vs. zaočko- vaného bez probiotika 83 %	(44)
Lactobacillus GG, LGG*, Bi- fidobacterium animalis ssp. lactis BB-12, BB-12*	Rotavírusová vakcína	Mukózný (orálny)	Gnotobiotické ošipané boli zakoloni- zované/nekolonizované probiotikom, boli/ neboli kŕmené kolostrum resp. mater- ským mliekom a všetky boli zaočkované atenuovaným rotavírusom	Rozpustné komponenty materského mlieka/kolostra môžu ovplyvňovať počiatčnú kolonizáciu a spoločne s ňou sa tak podieľajú na komplexnej modulácii novorodeneckej protiľátkovej odpovede na očkovanie proti rotavírusu	(43)

Tab. 1 Prehľad účinkov probiotík na imunitu vakcín (pokračuje na str. 68)

konštantné titre antigén-špecifických protilátok v sére a iných telesných tekutinách. V prípade opätovného stretnutia s antigénom sú schopné pamäťové bunky okamžitej proliferácie a diferenciácie majúcej za následok zvýšenú sekréciu protilátok so zosilnenou afinitou k antigénu (15). Vznik pamäte B-buniek a plazmatických pamäťových buniek je riadený zárodočným centrom B-buniek a súvisí s interakciou s dendritovými bunkami, PRRs a niektorými inými signálnymi molekulami (16).

### Mikrobióm a imunitný systém

Vývoj imunitného systému je už od prvého dňa života silne ovplyvnený expozíciou externým antigénom a súčasne interakciou imunitného systému s antigénmi črevných mikroorganizmov. Aktivácia regulačných dráh cez PRRs (TLRs) indukuje rast a proliferáciu APC a T-reg (regulačný T-lymfocyt) buniek, významných pre reguláciu T-bunkovej imunitnej odpovede, pričom je imunitný systém schopný rozoznávať a zapamätať si povrchové vzory komenzálnych baktérií. Výsledkom aktivácie APC buniek prostredníctvom TLRs môže byť prozápalová odpoveď voči vonkajším patogénom alebo navodenie stavu tolerancie vo vzťahu k nepatogénnym antigénom ako sú napr. potravinové proteíny a antigény komenzálnych baktérií, navodzujúc tzv. orálnu toleranciu (17). Hoci presné mechanizmy udržiavania homeostázy nie sú úplne objasnené, je zrejmé, že črevný mikrobióm aktívne moduluje imunitný systém s cieľom dosiahnuť stav výhodný pre obe strany. Mikrobiálne faktory (povrchové štruktúry, produkty metabolizmu) aktivujú množstvo metabolických dráh modulujúcich vrodenu a získanu imunitu v čreve – ovplyvňujú bariéru funkciu, udržiavajú fagocyty v stave imunitného dozoru, navodzujú sekréciu imunoglobulínu A (IgA), regulujú bunky vrodenej imunity a udržiavajú pomer medzi efektorovými a regulačnými T-bunkami (18).

### Mikrobióm ako adjuvant

Po očkovaní teda dochádza u hostiteľa k špecifickej interakcii zložiek vakcíny (antigény, imunostimulačné molekuly - adjuvanty) s cieľovými molekulami a PRRs ako sú napr. TLRs a NLRs (*Nucleotide-binding Oligomerization Domain-like receptors* – receptory obsahujúce nukleotid viažucu oligomerizačnú doménu). Spúšťajú špecifickú signálnu kaskádu, ktorá v konečnom dôsledku navodzuje prechod antigén-špecifických buniek imunitného systému zo stavu nečinnosti do stavu vysokej stimulácie. Na mnohých komenzálnych mikroorganizmoch prítomných v GIT (gastrointestinálny trakt) očkovaných, sa nachádzajú vzorce patogénosti mikroorganizmov (PAMPs, *Pathogen-Associated Molecular Patterns*), ktoré sú rozpoznávané rovnakými vrodenej imunitnými receptormi (PRRs), akými sú rozpoznávané antigény a adjuvanty (19). Je pravdepodobné, že PAMPs sa aktívne podieľajú na modulácii vrodenej aj adaptívnej imunity (20); preto by črevný mikrobióm mohol poskytovať stály zdroj prirodzených adjuvantov pre určité typy vakcín. K tomu je však potrebné identifikovať v prvom rade príslušné

PAMPs, schopné aktivovať bunky imunitného systému. Následne by bolo žiaduce zodpovedať, na ktoré konkrétne vakcíny má mikrobióm impakt, a takisto objasniť, ktorú časť vakcínou navodenej imunitnej odpovede mikrobióm moduluje. Ešte dôležitejšie sa javí preskúmať komplexný systém genetickej transkripcie a signálnych ciest spúšťaných interakciou vakcín a/alebo mikrobiálnych štruktúr s bunkami imunitného systému (21).

### Mikrobióm a očkovanie mukóznymi vakcínami

V praxi pozorujeme medzi deťmi rozvinutých a rozvojových krajín evidentné rozdiely v komenzálnej mikroflóre, pričom deti rozvojových krajín (s hnačkou alebo bez nej) bývajú často nosičmi rozličných patogénov (22,23,24). Výskum súčasne ukázal, že v oblastiach s nízkou hygienickou úrovňou (kde je vyšší výskyt fekálno-orálne prenosných ochorení) je imunogenita perorálnych (mukózných) vakcín proti cholere (25,26), rotavírusu (27) a poliovírusu (28) nižšia. Hypoteticky by práve perzistentná aktivácia signálov zápalu prostredníctvom PAMPs (*Pathogen-associated Molecular Patterns* - molekulové vzorce patogénnosti mikroorganizmov) a ďalších nebezpečných molekúl mohla viesť k zlyhaniu navodenia adekvátnej imunitnej odpovede (29). Pre podanie očkovacej látky je v dnešnej dobe využívaná aj mukózna aplikácia, napr. perorálna alebo nazálna. Väčšina infekcií totiž začína na úrovni mukózy v GIT alebo respiračnom systéme (alebo mukózu samotnú postihuje). Javí sa, že takáto aplikácia antigénu je dôležitá pre ochranu spravidla pred neinvazívnymi patogénmi. Tie sú často odolné voči sérovým protilátkam alebo nie sú schopné pasívne prechádzať epitelom. Mukózne vakcíny sú efektívne predovšetkým pre schopnosť napodobniť vlastnosti mukózných patogénov, napr. adherovať k sliznici alebo k M-bunkám (membránové epitelové bunky), prežívať v mikroprostredí črevného lúmenu, narušiť organizované lymfoidné tkanivo a v neposlednom rade aktivovať nešpecifickú a následne adaptívnu imunitnú odpoveď voči zodpovedajúcemu mikroorganizmu (30). Vývoj mukózných vakcín však vyžaduje efektívny systém dodania antigénu a adjuvantov do organizmu tak, aby boli ochránené pred enzymatickou degradáciou a elimináciou a zároveň bola

zabezpečená ich dostatočná interakcia s mukóznymi indukčnými miestami napr. Peyerovými plakmi alebo M-bunkami (10).

### Očkovanie a probiotiká

Imunizácia je jeden z najefektívnejších prístupov v prevencii ochorení, avšak ako sme uviedli v predchádzajúcom odstavci, existuje niekoľko situácií, kedy je sérokonverzia nedostatočná a ochranný efekt je nie je optimálny (25,26,27,28). Je zjavné, že pri niektorých typoch imunizácie hrá pri rozvoji protilátkovej odpovede imunitného systému kľúčovú rolu PRRs signálny systém (31). Jednou z najväčších výhod použitia baktérií alebo bakteriálnych zložiek ako adjuvantov je ich schopnosť interagovať s bunkami špecifickej a nešpecifickej imunity priamo cez TLRs signalizáciu. Monofosforyl lipid A, TLR4 agonista, pochádzajúci z lipopolysacharidu baktérie *Salmonella minnesota* je v súčasnosti v kombinácii s hlinitou soľou jediným adjuvantom s preukázaným zlepšením slizničnej odpovede a pridáva sa do vakcín (Cervarix®) proti ľudským papilomavírusom 16 a 18 (HPV, *Human Papillomavirus*) (9). Probiotiká však musia byť živé mikroorganizmy, ktoré po podaní v dostatočných dávkach prispievajú k zdraviu hostiteľa (32). Ich využitie ako modulátora vakcinácie je založené na hypotéze, že priamo a nepriamo dokážu ovplyvňovať funkcie imunitného systému; priamy efekt zahŕňa zmenu črevného osídlenia a tak aj zmenu v PAMPs, ktoré sú rozpoznávané pomocou PRRs (TLRs) APC imunitného systému. Nepriamy efekt by mohol vychádzať zo substancií, ktoré probiotiká produkujú, ako napr. mastné kyseliny s krátkym reťazcom (SCFAs, *Short Chain Fatty Acids*) (7). Podobne ako komenzálne baktérie, takisto probiotické kmene komunikujú s rôznymi typmi buniek imunitného systému vrátane efektorových buniek typu T a typu B pomocou mnohých mechanizmov. Interakciu s dendritovými bunkami dokážu probiotické baktérie, v závislosti od použitého kmeňa, regulovať subpopulácie T-buniek a modulovať tak imunitnú odpoveď (33). Sekrécia cytokínov efektorovými bunkami, makrofágmi a dendritovými bunkami je ovplyvňovaná probiotikami prostredníctvom mnohých kľúčových signálnych dráh ako napr. NF- $\kappa$ B (*Nuclear Factor Kappa B* - nukleárny faktor kappa B) alebo MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase* - proteínkináza aktivovaná mitogénom). Na tejto regulácii sa podieľajú takisto aj transkripčné faktory ako napr.

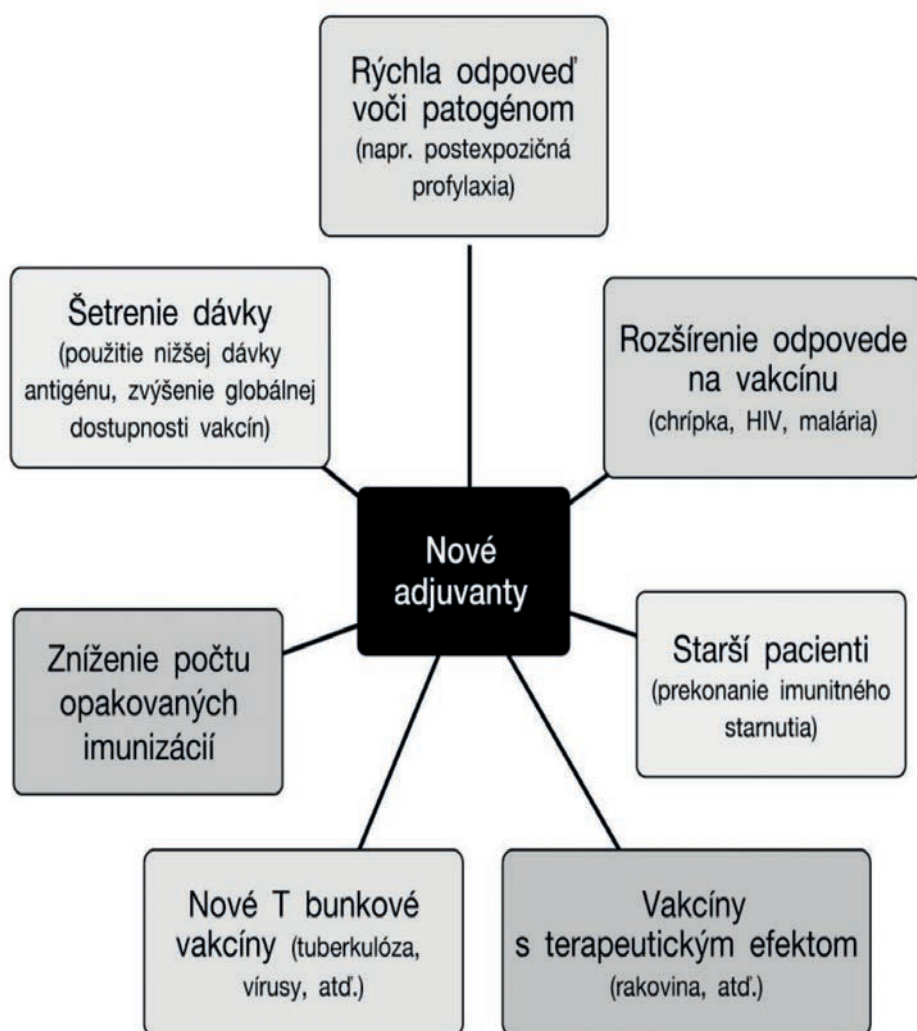
HSF1 (*Heat Shock transcription Factor 1* – transkripčný faktor tepelného šoku 1) (34). Napokon, existujú viaceré pilotné klinické dôkazy o tom, že aj perorálne podávané špecifické probiotické kmene by mohli v niektorých prípadoch pri určitých typoch očkovania zvyšovať imunogenitu a zastávať úlohu adjuvantov (35,36,37,38).

### Probiotiká v súčasnosti

V súčasnej dobe, keď disponujeme inovatívnymi molekulárno-genetickými metódami identifikácie mikroorganizmov, je pojem probiotikum príliš všeobecný. Preto je namieste hovoriť pri klinických skúsenostiach s podávaním konkrétnych probiotických kmeňov, namiesto „probiotík“. Účinky mikroorganizmov sú totiž kmeňovo špecifické, a tak ich nemožno extrapolovať na iný, hoci aj príbuzný mikroorganizmus.

### Probiotiká a očkovanie: klinické údaje

Existuje zatiaľ iba obmedzený počet kvalitných štúdií, ktoré posudzujú konkomitantné perorálne podávanie probiotických kmeňov a vakcín (podávaných perorálne aj parenterálne), zahŕňajúc experimentálne animálne modely a klinické štúdie u detí a dospelých (Tab. 1). Najzdokumentovanejším kmeňom v problematike očkovania u detí je *Lactobacillus rhamnosus* GG, LGG®. U detí bol v placebom zaslepenej štúdií sledovaný vplyv LGG® na imunitný systém po perorálne podanej vakcíne proti rotavírusu. V intervenčnej skupine autori zaznamenali signifikantne zvýšené počty sekrečných buniek produkujúcich rotavírus-špecifický IgM (imunoglobulín M) po 8 dňoch od očkovania a taktiež štatisticky významnú IgA sérokonverziu oproti placebu (93% vs. 74%,  $p < 0,05$ ) stanovenú pomocou EIA (enzýmová imunoanalýza) (36). V inej fínskej štúdií u novorodencov boli v probiotickej skupine oproti placebu boli namerané priemerne vyššie protektívne titry protilátok IgG proti Hib (0,75  $\mu$ g/ml vs. 0,40  $\mu$ g/ml); pričom sérokonverzia ( $\geq 1$   $\mu$ g/ml) bola signifikantne vyššia v probiotickej skupine (50% vs. 21%;  $p = 0,02$ ). Diftéria resp. tetanus špecifické koncentrácie IgG boli porovnateľné v oboch (probiotická vs. placebo) skupinách (0,38 IU/ml vs. 0,47 IU/ml resp. 1,01 IU/ml vs. 0,81 IU/ml) (37). V prospektívnej randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií bola zdravým, donoseným 6 týždňovým deťmi, ktoré neboli exkluzívne dojčené podávaná formula fortifikovaná/nefortifikovaná



Obr. 1 Potenciálne benefity adjuvantov. Niektoré kľúčové nedostatky pri vývoji moderných vakcín by mohli byť odstránené použitím vhodných adjuvantov(9)

kmeňom *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* BB-12, BB-12<sup>®</sup>. Zmena koncentrácie antipoliiovírusového a antirotavírusového IgA bola meraná pomocou ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) oproti počiatocnej hodnote po 2 a 6 týždňoch suplementácie. Cisárskym rezom rodené dojčatá kŕmené formulou fortifikovanou kmeňom *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* BB-12, BB-12<sup>®</sup>, mali namerané zvýšené hodnoty rotavírus-špecifických IgA. Všetky dojčatá kŕmené fortifikovanou formulou bez ohľadu na spôsob pôrodu mali vyššie hodnoty poliovírus-špecifických IgA (35). Iná štúdia ukazuje, že prenatálna suplementácia probiotickým kmeňom nemusí vždy byť pre dieťa benefitom v zmysle zlepšenia špecifickej protilátkovej odpovede dojčaťa. Prenatálna suplementácia matiek bola spojená s nižšími koncentraciami špecifických IgG sérových protilátok, avšak celková sérová koncentrácia IgG nižšia nebola.

V závere autori zdôrazňujú, že tieto výsledky nie sú v kontraste s potenciálnym používaním špecifických probiotických kmeňov pri modulácii odpovede na očkovanie (39), avšak je nevyhnutné determinovať aký kmeň, v akých situáciách, u akých subjektov, v akom veku a pri akých typoch vakcín. V dvojito zaslepenej, randomizovanej štúdií, mladí dospelí užívali chemicky zrazené mlieko bez baktérií, alebo s obsahom LGG<sup>®</sup> alebo CRL431 počas 5 týždňov, pričom v druhom týždni prebehlo očkovanie. LGG<sup>®</sup> aj CRL431 signifikantne zvýšili poliovírus-špecifické titre neutralizačných protilátok v sére stanovené vírus neutralizačným testom oproti placebo. Oba kmene pozitívne ovplyvnili tvorbu poliovírus-špecifických IgA a IgG detegovaných pomocou ELISA metódy (40). Po zaočkovaní nazálnou chrípkovou vakcínou užívali dospelí pacienti 28 dní LGG<sup>®</sup> alebo placebo. Na 28. deň od očkovania malo protektívny titer stanovený

hemaglutinačno-inhibičným testom (HIT titer  $\geq 40$ ) proti kmeňu H3N2 84% pacientov v LGG<sup>®</sup> skupine vs. 55% v placebo skupine ( $p < 0,05$ ). Autori uzatvárajú, že pri očkovaní proti vírusu chrípky má LGG<sup>®</sup> potenciál ako významný adjuvant pre zlepšenie imunogenity (41). Vo väčšej randomizovanej klinickej štúdií boli u dospelých suplementovaných kmeňom BB-12<sup>®</sup> po zaočkovaní chrípkovou vakcínou sledované zvýšené (definované ako  $\geq 2$ -násobné zvýšenie v U/ml oproti počiatocnej hodnote) chrípka-špecifické plazmatické IgG1 a IgG3 ( $p < 0,001$ ). Podobne, priemerný nárast hodnôt (U/ml) slinného vírus-špecifického IgA oproti počiatocným hodnotám, bol v porovnaní s placebom signifikantne vyšší v probiotickom ramene ( $p=0,017$ ) (42). V ďalších dvoch experimentálnych štúdiách bola použitá kombinácia kmeňov LGG<sup>®</sup> a BB-12<sup>®</sup> u gnotobiotických ošípaných. Probiotické kmene napomáhali maturácii imunitného systému, podieľali sa na regulácii imunitnej homeostázy a modulácii účinkov atenuovaného aj virulentného rotavírusu (43,44).

#### Záver

V problematike vplyvu mikrobiómu/probiotík na očkovanie je v súčasnosti stále veľa neznámych. Posledné experimentálne práce síce odkryli mnohé mechanizmy, ktorými črevné prostredie a mikroorganizmy zasahujú do imunitnej odpovede na očkovanie (7) avšak boli by potrebné štúdie na ľuďoch, kde by subjekty podstúpili pred vakcináciou antibiotickú liečbu s cieľom posúdiť, či sú črevné komenzálne baktérie schopné za normálnych homeostatických podmienok adekvátne zosilniť očkovaním indukovanú imunitnú odpoveď. Žiaľ, takýto typ experimentu je z etického hľadiska vylúčený a neprípustný (21). Navyše, iba málo prác je zameraných na výskum ľudského virómu a vplyvu vírusov a bakteriofágov na funkciu čreva a imunitnú odpoveď. Hoci existujú štúdie na animálnych modeloch, ich výsledky nemusia byť priamo relevantné u ľudí (7). V tejto chvíli je teda príliš odvážne hovoriť o univerzálnom používaní probiotík ako adjuvantov s cieľom modulácie imunogenity vakcín. Vo väčšine štúdií je síce demonštrovaná lepšia imunitná odpoveď na očkovanie, avšak klinická relevancia ostáva do istej miery limitovaná. Ak vedú pri niektorých vakcínach niektoré probiotické kmene k zvýšeniu špecifickej protilátkovej odpovede (chrípka, poliomyelitída, cholera, rotavírus), pri iných mali na imunitu iba

mierny alebo nemali žiadny vplyv (21). Javí sa však, že kmeň LGG® vykazuje imunostimulačný efekt pri mukózne podaných vakcínach (36,40,41); v kombinácii s *Bifidobacterium* BB-12® by mohli predstavovať neinvazívny spôsob zosilnenia imunitnej odpovede na perorálne podanú rotavírusovú vakcínu (10,35,36,43,44). Väčšina klinických skúšaní je vykonaná na zdravých, dospelých subjektoch; počet kvalitných, dobre navrhnutých klinických štúdií na deťoch je úzky a ich výsledky nie sú explicitné. Hoci sú niektoré z prác v niektorých črtách porovnateľné, často sa líšia ďalšími parametrami ako napr. dĺžkou intervencie, vekovou skladbou, charakteristikou subjektov popr. použitým kmeňom probiotika alebo typom vakcíny. Je potrebné pokračovať vo výskume so zameraním na porovnanie rôznych probiotických kmeňov v rámci čo najpodrobnejšie nadizajnovaných štúdií. Na dôvažok, potrebujeme úplne porozumieť imunomodulačným vlastnostiam probiotických kmeňov, predovšetkým, nakoľko sú kmeňovo a vekovo špecifické (10). Nie je ďaleko od pravdy, že v budúcnosti bude lekár vedieť odporučiť pred očkovaním konkrétnemu pacientovi konkrétny probiotický kmeň s cieľom zlepšiť imunitu podanej očkovacej látky (21).

#### Literatúra:

1. Armah, GE, Sow SO, Breiman RF, Dallas MJ, Tapia MD, Feikin DR, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2010;376(9741):606-14.
2. Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, Witte D, Kirsten M, Louw C, et al. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med*. 2010;362(4):289-98.
3. Zaman K, Anh DD, Victor JC, Shin S, Yunus M, Dallas MJ, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2010;376(9741):615-23.
4. John TJ, Jayabal P. Oral polio vaccination of children in the tropics: I. The poor seroconversion rates and the absence of viral interference. *Am J Epidemiol*. 1972;96(4):263-9.
5. Patriarca PA, Wright PF, John TJ. Factors affecting the immunogenicity of oral poliovirus vaccine in developing countries: review. *Rev Infect Dis*. 1991;13(5):926-39.
6. Humphrey JH. Child undernutrition, tropical enteropathy, toilets, and handwashing. *The Lancet* 2009;374(9694):1032-5.
7. Praharaj I, John SM, Bandyopadhyay R, Kang G. Probiotics, antibiotics and the immune responses to vaccines. *Philos Trans R Lond B Biol Sci*. 2015;370(1671):20140144.
8. Kuchta M, Pružinec P. Probiotiká, ich miesto a využitie v medicíne. Bratislava. Bonus CCS: 2006.
9. Reed SG, Orr M, Fox CB. Key roles of adjuvants in modern vaccines. *Nat Med*. 2013;19(12):1597-1608.
10. Del Giudice MM, Leonardi S, Galdo F, Allegorico A, Filippelli M. Probiotics and vaccination in children. *J Vaccines Vaccin*. 2014;5:226-2.
11. Kurtulus S, Tripathi P, Hildeman D. Protecting and rescuing the effectors: roles of differentiation and survival in the control of memory T cell development. *Front Immunol*. 2013;3:404.
12. Pulendran B, Ahmed R. Translating innate immunity into immunological memory: implications for vaccine development. *Cell*. 2006;124(4):849-63.
13. Nakaya HI, Wrangemert J, Lee EK, Racioppi L, Marie-Kunze S, Haining WN, et al. Systems biology of vaccination for seasonal influenza in humans. *Nat Immunol*. 2011;12(8):786-95.
14. Kolumam GA, Thomas S, Thompson LJ, Sprent J, Murali-Krishna K. Type I interferons act directly on CD8 T cells to allow clonal expansion and memory formation in response to viral infection. *J Exp Med*. 2005;202(5):637-50.
15. Manz RA, Hauser AE, Hiepe F, Radbruch A. Maintenance of serum antibody levels. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:367-86.
16. Deenick EK, Ma CS, Brink R, Tangye SG. Regulation of T follicular helper cell formation and function by antigen presenting cells. *Curr Opin Immunol*. 2011;23(1):111-8.
17. Iwasaki A, Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science*. 2010;327(5963):291-5.
18. Kabat A, Srinivasan N, Maloy, Kevin J. Modulation of immune development and function by intestinal microbiota. *Trends Immunol*. 2014;35(11):507-17.
19. Kamada N, Seo SU, Chen GY, Nú ez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(5):321-35.
20. Ashraf R, Shah NP. Immune system stimulation by probiotic microorganisms. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;54(7):938-56.
21. Nakaya HI, Bruna-omero O. Is the gut microbiome key to modulating vaccine efficacy? *Expert Rev Vaccines*. 2015;14(6):777-9.
22. Bodhidatta L, McDaniel P, Sornsakrin S, Srijan A, Serichantalergs O, Mason CJ. Case-control study of diarrheal disease etiology in a remote rural area in Western Thailand. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83(5):1106-9.
23. Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, Nasrin D, Farag TH, Panchalingam S, et al. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. *The Lancet*. 2013;382(9888):209-22.
24. Swierczewski BE, et al. Surveillance for enteric pathogens in a case-control study of acute diarrhea in Western Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2013;107(2):83-90.
25. Hallander HO, Paniagua M, Espinoza F, Askelöf P, Corrales E, Ringman M, et al. Calibrated serological techniques demonstrate significant different serum response rates to an oral killed cholera vaccine between Swedish and Nicaraguan children. *Vaccine*. 2002;21(1):138-45.
26. Levine MM. Immunogenicity and efficacy of oral vaccines in developing countries: lessons from a live cholera vaccine. *BMC Biol*. 2010;8(1):129.
27. Lopman BA, Pitzer VE, Sarkar R, Gladstone B, Patel M, Glasser J, et al. Understanding reduced rotavirus vaccine efficacy in low socio-economic settings. *PLoS One*. 2012;7(8):e41720.
28. Grassly NC, Jafari H, Bahl S, Durrani S, Wenger J, Sutter RW, et al. Mucosal immunity after vaccination with monovalent and trivalent oral poliovirus vaccine in India. *J Infect Dis*. 2009;200(5):794-801.
29. Valdez Y, Brown EM, Finlay BB. Influence of the microbiota on vaccine effectiveness. *Trends Immunol*. 2014;35(11):526-37.
30. Mayer L, Shao L. Therapeutic potential of oral tolerance. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(6):407-19.
31. Oh JZ, Ravindran R, Chassaing B, Carvalho FA, Maddur MS, Bower M, et al. TLR5-mediated sensing of gut microbiota is necessary for antibody responses to seasonal influenza vaccination. *Immunity*. 2014;41(3):478-92.
32. Joint FAO/WHO. Working group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. London, Ontario, Canada. April 30 and May 1;2002. Available from: [http://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/en/probiotic\\_guidelines.pdf](http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf)
33. De Roock S, Van Elk M, Van Dijk MEA, Timmerman HM, Rijkers GT, Prakken BJ, et al. Lactic acid bacteria differ in their ability to induce functional regulatory T cells in humans. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(1):103-10.
34. Petrof EO, Kojima K, Ropeleski MJ, Musch MW, Tao Y, De Simone, et al. Probiotics inhibit nuclear factor- $\kappa$ B and induce heat shock proteins in colonic epithelial cells through proteasome inhibition. *Gastroenterology*. 2004;127(5):1474-87.
35. Holscher HD, Czerkies LA, Cekola P, Litov R, Benbow M, Santema S, et al. *Bifidobacterium lactis* Bb12 enhances intestinal antibody response in formula-fed infants: a randomized, double-blind, controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36(1):106-17.
36. Isolauri E, Joensuu J, Suomalainen H, Luomala M, Vesikari T. Improved immunogenicity of oral D x RRV reassortant rotavirus vaccine by *Lactobacillus casei* GG. *Vaccine*. 1995;13(3):310-2.
37. Kukkonen K, Nieminen T, Pousa T, Savilahti E, Kuitunen M. Effect of probiotics on vaccine antibody responses in infancy—a randomized placebo-controlled double-blind trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17(6):416-21.
38. West CE, Gotheffors L, Granström M, Käyhty H, Hammarström MLK, Hernell O. Effects of feeding probiotics during weaning on infections and antibody responses to diphtheria, tetanus and Hib vaccines. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(1):53-60.
39. Licciardi PV, Ismail IH, Balloch A, Mui M, Hoe E, Lamb K, et al. Maternal supplementation with LGG reduces vaccine-specific immune responses in infants at high-risk of developing allergic disease. *Front Immunol*. 2013;4:381.
40. De Vrese M, Rautenberg P, Laue C, Koopmans M, Herremans T, Schrezenmeier J. Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination. *Eur J Nutr*. 2005;44(7):406-13.
41. Davidson LE, Fiorino AM, Snyderman DR, Hibberd PL. *Lactobacillus GG* as an immune adjuvant for live-attenuated influenza vaccine in healthy adults:

a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(4):501-7.

42. Rizzardini G, Eskesen D, Calder PC, Capetti A, Jespersen L, Clerici M. Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains *Bifidobacterium animalis ssp. lactis*, BB-12® and *Lactobacillus paracasei ssp. paracasei*, L. casei 431® in an influenza vaccination model: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr.* 2012;107(6):876-84.

43. Chattha KS, Vlasova AN, Kandasamy S, Esseili MA, Siegismund C, Rajashekara G, et al. Probiotics and colostrum/milk differentially affect neonatal

humoral immune responses to oral rotavirus vaccine. *Vaccine.* 2013;31(15):1916-23.

44. Vlasova AN, Chattha KS, Kandasamy S, Liu Z, Esseili M, Shao L, et al. Lactobacilli and bifidobacteria promote immune homeostasis by modulating innate immune responses to human rotavirus in neonatal gnotobiotic pigs. *PLoS One* 2013;8(10):e76962.

45. Olivares M, Díaz-Ropero MP, Sierra S, Lara-Villoslada F, Fonollá J, Navas M, et al. Oral intake of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 enhances the effects of influenza vaccination. *Nutrition.* 2007;23(3):254-60.

doc. MUDr. Milan Kuchta, CSc., mim. prof.  
Klinika dětí a dorastu LF UPJŠ a DFN  
SNP 1  
04011 Košice  
tel: +421 552 354 182  
e-mail: kuchta@dfnkosice.sk

## Dopad migrační vlny na obraz infekčních onemocnění a očkovací strategie v Evropě

### Impact of migration wave on infectious diseases picture and vaccination strategy in Europe

doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.

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

#### Souhrn:

Migrace je globální fenomén, který narůstá v souvislosti s rostoucí politickou a sociální nestabilitou, rozdílnou ekonomickou situací států, válkami či přírodními katastrofami. To spolu s dalšími faktory, jako je globalizace, nárůst dopravy či změny životního prostředí, vytváří nové možnosti pro šíření infekčních nemocí. Systém dohledu, shromažďování dat, rychlá reakce zdravotnických systémů, nové vzdělávací programy jsou mechanismy, které je třeba začít uplatňovat, aby bylo možné situaci úspěšně zvládnout.

**Klíčová slova:** migrace, očkování, infekční nemoci, tuberkulóza, hepatitidy, spalničky, zarděnky, sexuálně přenosné choroby

#### Summary:

Migration is a global phenomenon that is rising in the context of political and social instability, differing economic situations in various states, wars and natural disasters. This, together with other factors, such as globalization, environmental changes, traffic growth, creates new opportunities for spread of infectious diseases. Surveillance, data collection, rapid response of health systems, new educational programs are mechanisms we need to apply for successful management of the situation.

**Key words:** migration, vaccination, infectious diseases, tuberculosis, hepatitis, measles, rubella, sexually transmitted diseases

*Vakcinologie 2017;11(2): 74–77*

Úřad vysokého komisaře pro migraci (UNHCR) informoval, že meziroční nárůst migrace pro roky 2015–2016 stoupl o 16 %, což je dosud nejvyšší známý vzestup v Evropě během 12 kalendářních měsíců (1). Současná situace je často přirovnávána k přesunům obyvatelstva, které nastaly s koncem druhé světové války.

#### Charakteristika migrace a migrantů

Pod termínem migranti rozumíme heterogenní populaci zahrnující utečence, žadatele o azyl, ekonomické migranty (je nutné nezapomínat i na sezónní dělníky pracující v zahraničí či studenty studující na zahraničních univerzitách). Každá z těchto kohort je ze zdravotního hlediska ovlivněna místem narození a předchozího pobytu, charakterem migrace a novým místem své rezidence (je-li přemístění krátkodobou záležitostí, nemá obvykle na zdravotní stav vliv). Migranty neboli z hlediska epidemiologie tzv. mobilní populace opouštějí

své domovské země, ve kterých jsou často prevalence infekčních nemocí, sociálněekonomické standardy a zdravotní péče stejně jako edukace a kulturně-zdravotní praktiky na odlišné úrovni v porovnání s cílovými hostitelskými zeměmi. Probíhající válečné konflikty vedou k rozvratu zdravotnických systémů, preventivní péče, přerušování očkovacích programů apod. To nahrává rozvoji infekčních nemocí, z nichž mnohé se klinicky manifestují po období latence a mohou propuknout buď na útěku, nebo v cílové zemi. Pobyt v nevyhovujících podmínkách během cesty a posléze ve sběrných táborech / detenčních centrech se negativně podepisuje na výsledném stavu přichozích do cílové země (2-4).

V roce 2015 proběhla studie zabývající se zdravotním stavem a sociokulturními odlišnostmi migrantů ve Švédsku (5). Cílem bylo zjistit úroveň jejich zdravotního stavu, sledovat výskyt infekčních nemocí a získat podklady pro další zdravotní péči. V rámci

osobního pohovoru byla shromážděna data o pacientovi, vzorek krve, očkovací historie. Jednou z podmínek studie kromě dobrovolnosti byla maximální srozumitelnost pro účastníky, nicméně se ukázalo, že někteří účastníci si nepřáli účast tlumočnicka či zdravotníka opačného pohlaví, což studii komplikovalo. Byly vyhodnoceny zkušenosti zdravotnického personálu z práce s migranty formou rozhovorů a dotazníku. Ukázalo se, že vzhledem k tomu, že migranti jsou často lidé, kteří nemají ani základní vzdělání, je pro ně velmi obtížné pochopit základní zdravotnické informace. Panuje mezi nimi například názor, že pokud nemají patrné symptomy nemoci, jsou zdraví, domnívají se, že lékařské vyšetření vyvolá onemocnění, že zdravotní prohlídky a očkování jsou nebezpečné.

Studie poukázala na nutnost trvat na tom, aby děti migrantů byly zahrnuty do švédského školního systému až po zdravotní prohlídce a vyřešení problému očkování,

kontrolovat všechny migranty na HIV, byt někteří protestují a cítí se stigmatizováni, a dále pokračovat v edukační zdravotnické práci pomocí překladatelů, snažit se zabránit vzniku fám a bojovat proti nevzdělanosti (5).

### Migrace v roce 2011: zkušenosti

Migrační vlna není problémem jen posledních dvou či tří let. Již v březnu roku 2011 proběhla na řecko-turecké hranici (řecká) studie v rámci projektu otázek zdraví migrantů (6). Bylo vyšetřeno 6 899 osob. Celkem 91 % osob bylo mužského pohlaví, a z tohoto objemu 85 % mužů bylo ve věku 18–31 let (průměrný věk byl 25,3 roku). Průměrný věk žen (621) se pohyboval mezi 32 až 45 lety. Děti a adolescentů bylo 258. Co se týče skupiny mužů, 80 % bylo svobodných, zatímco ženy byly v 96 % vdané a 4 % žen uvedly, že jsou vdovy. Celkem 80 % migrantů nemělo děti, 6 % mělo jedno dítě, 7 % mělo děti dvě a 7 % žen bylo ve chvíli příjezdu do Evropy těhotných. Ze 4 969 osob, které uvedly svoji národnost, byla většina z Pákistánu (25 %), 24 % bylo Afgánců, 8 % z Bangladéše. Oslovení nejprve podepsali informovaný souhlas pacienta a poté byli podrobně vyšetřeni - byl sledován výskyt syndromů, profil nemocí, vakcinační profil. Byl proveden tuberkulinový kožní test (u 1 132 pacientů), serologická vyšetření na HIV, hepatitidu B a C (u 632 pacientů). Celkem 23 % vyšetřených mělo respirační infekci, 18 % si stěžovalo na myalgie. U 7,8 % pacientů byl tuberkulinový kožní test pozitivní, 4 osoby byly posléze v nemocnici diagnostikovány s aktivní pulmonální tuberkulózou, 0,3 % bylo pozitivních na HIV (1 osoba z Maroka, 1 osoba z Iráku), 3,2 % bylo pozitivních na hepatitidu B (3 lidé z Alžíru, 3 z Nigérie, 2 z Iránu, 2 z Afghánistánu, 2 z Číny, 2 z Dominikánské republiky, 1 z Iráku, 1 z Pákistánu, 1 Albánc, 1 z Guinei, 2 osoby odmítly udat občanství) a 0,8 % na hepatitidu C (2 Pákistánci, 1 Iránc, 1 Alžírán, 1 Ukrajinec). V rámci vakcinačního profilu bylo zjištěno, že pouze 22,3 % dospělých bylo očkováno proti poliomyelitidě. Všichni neočkovaní migranti (1 539 osob) byli proti poliomyelitidě doočkováni podle evropských a řeckých doporučení. Ve stejnou dobu bylo 135 dětí očkováno proti diftérii, tetanu a pertusi a 34 dětí proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím. Očkování bylo provedeno s ohledem na předešlý vakcinační status těchto dětí. Celkem 99 osob bylo převezeno do nemocnic ke specializovaným vyšetřením,



Foto: Shutterstock.com

460 osob využilo pomoc psychologa, 12 z nich bylo umístěno na psychiatrických klinikách.

### Nejčastější zdravotní problémy

Světová zdravotnická organizace (WHO) sestavila seznam nejčastějších zdravotních problémů přicházející migrační vlny. Na prvním místě jsou úrazy, následují hypotermie, popáleniny, gastrointestinální, respirační a kardiovaskulární nemoci, obtíže v těhotenství, komplikace porodů, diabetes, hypertenze, kožní problémy. Dále pak psychosociologické problémy, drogová závislost, alkoholismus a expozice násilí. Problémem je výskyt leishmaniózy (epidemie v Sýrii), výskyt tyfové a paratyfové horečky stejně jako výskyt malárie (mezi pákistánskými migranty v Řecku). Z infekčních nemocí se nejčastěji objevují HIV, tuberkulóza (TB), hepatitida A, B a C, spalničky, zarděnky, syfilis a kapavka (7-10, 22).

Významným problémem je výskyt HIV: jen v letech 2007–2012 byla více než polovina příchozích z oblastí subsaharské Afriky pozitivní; přenos probíhal majoritně mezi heterosexuálními partnery. V současnosti se zvyšuje záchyt nemocných, kteří získali onemocnění až po příjezdu do cílové země. Některé státy požadují důsledně testování na HIV u všech migrantů. WHO a ECDC podporuje rutinní nabídku rychlé diagnostiky a léčbu (11, 12).

Přibližně jedna čtvrtina nových případů tuberkulózy v Evropské unii (EU) v roce 2012 byla zjištěna u lidí narozených mimo EU (dvě třetiny pocházely z Asie a Afriky, 6 % z bývalého Sovětského svazu). Výskyt

tuberkulózy mezi cizinci v EU se v některých státech EU každoročně zvyšuje, ačkoli celkové množství nemocných v EU klesá. Incidence tuberkulózy v domovských zemích migrantů se pohybuje od 17 nových případů na 100 000 obyvatel v Sýrii až k 338 novým případům na 100 000 obyvatel v Nigérii. Onemocnění tuberkulózou mezi migranty je ovlivněno incidencí v jejich domovské zemi, podmínkami během jejich migrace, dostupností zdravotnické péče, v případě kontaktu s nemocným jeho délkou, pobytem ve stejném prostředí (otázka ventilace) jako infekční osoba. Zásadním problémem je rychlá diagnostika onemocnění mezi migranty a následná léčba (13-15, 23).

ECDC udává také vyšší výskyt hepatitidy B mezi migranty než u původního obyvatelstva EU. Nejvyšší podíl je zaznamenán u migrantů z východní Asie a Pacifiku (11,3 %) a následně ze subsaharské Afriky (10,3 %). U migrantů jsou nejčastější přenosy z matky na dítě (72,7 %), zatímco ve skupinách původního obyvatelstva EU se jedná o převážně heterosexuální transmisi a nemocné ve skupinách narkomanů (injekční aplikace drog) (4, 16).

### Vakcinace migrantů

Očkování je hlavní zbraní v rámci primární prevence infekčních nemocí a mělo by být dostupné bez jakýchkoli omezení nebo diskriminace pro všechno obyvatelstvo bez rozdílu, včetně minorit a dospělých. Všichni děti pak mají mít neomezený přístup k očkování dle národních imunizačních schémat integrovaných do univerzálních pediatrických programů. WHO podporuje vakcinaci

rizikových skupin bez ohledu na legalitu jejich statutu. Zároveň upozorňuje na nutnost kontrolovat a očkovat zdravotnické pracovníky pohybující se mezi migranty, a to specificky na sezónní infekční nemoci (např. chřipka) (17).

Očkovací schémata mohou být v rámci jednotlivých států velmi odlišná. Tento fakt značně komplikuje problematiku očkování u migrantů. Nicméně existují nástroje a pomůcky, které zdravotníci mohou využít. EUVAC.NET obsahuje velmi přehledně sestavené očkovací kalendáře členských států, včetně dalších informací, a to ve všech evropských a světových jazycích, stejně jako seznam komerčních názvů celosvětově používaných vakcín.

V případě praktických problémů s vakcinačními protokoly u tzv. „Groups facing multiple vulnerability factors“, kam spadají například mobilní populace, Romové či bezdomovci, doporučují ECDC, CDC, WHO následující pravidla:

- bylo-li očkování započato v jiné zemi, je nutné očkování dokončit, harmonogram by měl být určen zemí, ve které se osoba v danou chvíli nachází,

- tzv. Undocumented vaccination status (např. rodiče si vzpomínají jen na některá očkování, nevědí, kolik dávek jejich dítě obdrželo či o jakou vakcínu šlo) – je postřehem pro zdravotníky, nicméně nebyla publikována data, která by prokazovala předávkování očkovací látkou. V každém případě je doporučeno provést testování u rizikových pacientů na hepatitidu B. Důvodem je vyhnout se situaci, kdy osoba věří, že je chráněna, ale nachází se v chronickém stadiu. Difteriový toxoid, tetanový toxoid a pertuse vykazují zvýšenou incidenci nežádoucích reakcí. V případě chybného počtu předchozích DTaP vakcín je nebezpečí lokální hyperimunní reakce. Proto je doporučeno podat první dávku vakcíny a za 4 až 6 týdnů zkontrolovat titer (17, 18).

### Překážky vakcinace

Specifickou skupinu problémů očkování tvoří legální bariéry postihující migranty, kteří se odmítají registrovat. V současnosti je pro takovéto osoby extrémně obtížné až nemožné získat přístup k očkování (Německo, Řecko, Španělsko, Švédsko a Švýcarsko). Situace je různě právně ošetřena. Například Španělsko v roce 2012 výnosem Royal Decree-Law 16-2012 vyřadilo ilegální migranty z veřejného zdravotnictví, kromě těhotných žen a jejich dětí (19). Ve

Švýcarsku je privátní zdravotní pojištění (~300 euro/měsíc) povinné pro všechny rezidenty včetně ilegálních přistěhovalců. Z obav před deportací tyto lidé obvykle pojištění neplatí, nicméně je zde možnost zaplatit plnou cenu očkování, pokud osoba není pojištěna. V Německu mají sice nedokumentovaní migranti k očkování přístup, vzhledem k obavám z deportace tuto možnost ale také obvykle nevyužívají. Řecko je ve specifické situaci, teoreticky by zde měly být očkovací látky k dispozici zdarma v lokálních zdravotnických zařízeních a nemocnicích, nicméně tomu tak obvykle není a žadatelé jsou odesíláni do lékáren, aby si očkovací látky sami koupili. Obecně nepojištění lidé musí platit i návštěvu lékaře. Cena jedné lékařské konzultace spojené s očkováním se v Řecku pohybuje okolo 50 až 150 Euro. Mateřské školky a školy systematicky kontrolují očkovací průkazy před tím, než dítě v zařízení akceptují (20).

Dalším problémem odhaleným na základě velkého mezinárodního dotazníkového šetření je neznalost (často se zde projevuje jazyková bariéra), kde mohou migranti očkování obdržet. Například ve francouzském Nice nevědělo 65 % dotázaných, kde obdrží očkování, a to i přes tři velké informační kampaně uspořádané radnicí. Obdobná situace byla zjištěna v Bruselu, polovina oslovených, v tomto případě romských matek, nevěděla kam jít s dětmi pro vakcíny (21).

Důležitá je nutnost vysvětlit těmto lidem koncept očkování, kdy zdravý člověk obdrží vakcínu proto, aby neonemocněl později. Ukazuje se jako velmi obtížné jim vysvětlit, že možné mírné vedlejší účinky očkování jsou banalitou ve srovnání se závažností propuknutí choroby. Náboženské předsudky jsou dalším problémem.

### Opatření pro podporu očkování

V rámci dlouhodobých strategií WHO a ECDC je jedním bodem expanze programu imunizací a snaha vytvořit standardizovanou vícejazyčnou osobní EU očkovací kartu, která by vedla ke zlepšení komunikace mezi očkovacími zařízeními napříč Evropou, a to i přesto, že již existuje WHO International Certificate of Vaccination.

ECDC vyvíjí snahu učinit očkování přístupnějším a cenově dostupnějším, ustavit skupinu specifických komunikačních nástrojů, překonat jazykové bariéry a pokračovat ve vzdělávání veřejnosti o očkování, spolupracovat s komunitami typu Romové

či migranti prostřednictvím tzv. zdravotnických mediátorů, sjednotit formálně právo na očkování pro různé skupiny obyvatelstva, tak aby všichni lidé měli možnost obdržet základní preventivní zdravotní péči včetně očkování, motivovat lokální autority a nevládní organizace ke spolupráci s migranty, zlepšit monitoring těchto skupin lidí, provádět epidemiologické a intervenční analýzy, zlepšit dostupnost očkování v odlehklých venkovských oblastech Evropy pomocí mobilních zdravotnických skupin. A v neposlední řadě zpřísnit prevenci a kontrolu infekčních nemocí v EU (8, 24, 25).

### Literatura

1. Global trends forced displacement in 2015. UNHCR. 2016;1-68. Available from: <http://www.unhcr.org/576408cd7.pdf>
2. Weber A, Hormann G. Migration and health from deficiency analysis to diversity vision? *Gesundheitswesen*. 2011;73(5):298-307.
3. Licht LC, Gewalt SC, Noest S, et al. Potentially avoidable and ambulatory care sensitive hospitalizations among forced migrants: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016; 6:e012216.
4. Kentikelenis A, Karanikolos M, Williams G, et al. How do economic crises affect migrants risk of infectious disease? A systematic – narrative review. *Eur J Public Health*. 2015; 25(6):937-44.
5. Kalengayi FKN, Hurtig AK, Nordstrand A, et al. Perspectives and experiences of new migrants on health screening in Sweden. *BMC Health Serv Res*. 2016;16:14.
6. Eonomopoulou A, Pavli A, Stasinopoulou P, et al. Migrant screening: Lessons learned from the migrant holding level at the Greek-Turkish borders. *J Infect Public Health*. 2016. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2016.04.012>
7. Migration and health.WHO. 2016. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-determinants/migration-and-health>
8. Rechel B, Mladovsky P, Deville W, et al. Migration and health in the European Union: an introduction. In: Rechel B. editor. *Migration and Health in the European Union*, Maidenhead: Open University Press. 2011:3-13.
9. Karanikolos M, Mladovsky P, Cylus J, et al. Financial crisis, austerity, and health in Europe. *Lancet*. 2013;381:1323-1331.
10. Khan MS, Osei-Kofi A, Omar A, et al. Pathogens, prejudice, and politics: the role of the global health community in the European refugee crisis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:e173-7.
11. Khyatti M, Trimbilas RD, Zouheir Y, et al. Infectious diseases in North Africa and North African immigrants to Europe. *Eur J Public Health*. 2014;S1:47-56.
12. Fakoya I, Alvarez-del Arco D, Woode-Owusu M, et al. A systematic review of post-migration acquisition of HIV among migrants from countries with generalized HIV epidemics living in Europe: implications for effectively managing HIV prevention programs and policy. *BMC Public Health*. 2015;15:561.
13. Sotgiu G, Dara M, Centis R, et al. Breaking the barriers: Migrants and tuberculosis. *Press Med*. 2017. doi: 10.1016/j.lpm.2017.01.013.
14. Lytras T, Spala G, Bonovas S, et al. Evaluation



- of tuberculosis underreporting in Greece through comparison with anti-tuberculosis drug consumption. PLoS One. 2012;7(11):e50033. doi: 10.1371/journal.pone.0050033.
15. Odone A, Tillmann T, Sangren A. Tuberculosis among migrant populations in the European Union and the European economic area. Eur J Public Health. 2015;25:506-12.
16. Shrier RC, Marshall L. Seroprevalence of chronic hepatitis B virus infection and prior immunity in immigrants and refugees, a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2012;7:e 44611.
17. WHO-UNHCR-UNICEF joint technical guidance: general principles of vaccination of refugees, asylum-seekers and migrants in the WHO European Region. WHO. 2015. Available from: <http://www.euro.who.int>
18. Migration and health key issues. WHO. 2016. Available from: <http://www.euro.who.int>
19. Flegar V, Dalli M, Toebes B. Access to preventive health care for undocumented migrants: a comparative study of Germany, the Netherlands and Spain from a human rights perspectives. Laws. 2016;5(1),9. doi:10.3390/laws5010009.
20. Kousoulis AA, Ioakeim-Ioanidou M, Economopoulos KP. Access to health for refugees in Greece: lessons in inequalities. Int J Equity Health. 2016,15:122.
21. Clarke A, Ispording IE. Language Barriers and Immigrant Health. Health Econ. 2016. doi. 10.1002/hec.3358.
22. Danis K, Baka A, Lenglet A, et al. Autochthonous *Plasmodium vivax* malaria in Greece, 2011. Euro Surveill. 2011;16:pii=19993.
23. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe (2012) Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2012. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control. Available from: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1203-Annual-TB-Report.pdf>
24. Mladovsky P. A framework for analysing migrant health policies in Europe. Health Policy. 2009;93: 55–63.
25. Gushulak B, Pace P, Weekers J. Migration and health of migrants. In: Koller T, editor. Poverty and Social Exclusion in the WHO European Region: Health Systems Respond. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2010.257–81.

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

## Očkování dospělých a dětí do zahraničí

### Vaccination of adults and children for travel purposes

MUDr. Renáta Šošovičková, doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D., MUDr. Petra Polcarová,  
prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

#### Souhrn:

Očkování před cestou do zahraničí je neopominutelná součást přípravy cestovatele. V prevenci infekčních chorob při zahraniční cestě představuje základní a v mnoha případech nejdůležitější část. Přesto na něj cestovatelé často nemyslí či jim nepřipadá důležité. S tím, jak stoupá počet zahraničních cest, stoupá i počet osob, které jsou z hlediska nákazy, prodělání onemocnění či prevence onemocnění rizikové. Jsou to například těhotné ženy, děti, senioři, chronicky nemocní či imunosuprimovaní pacienti. Příprava takovýchto cestovatelů vyžaduje individuální přístup lékaře a často i individuální sestavení očkovacího plánu. Cílem článku je seznámit čtenáře s nejčastějšími vakcínami, které se používají v cestovní medicíně, a upozornit na některé specifické situace, s nimiž je možné se při přípravě na cestu setkat.

**Klíčová slova:** očkování, zahraničí, cestovní medicína, prevence

#### Summary:

Vaccination before traveling abroad is an important part of the preparation travellers undergo. It is a basic and in many cases the most important part of prevention of infectious diseases when traveling abroad. Despite this fact, travellers often do not consider vaccination. The number of travellers who are at risk in terms of transmission and in need of prevention of infectious diseases increases simultaneously with the overall number of people travelling abroad. This risk group includes the pregnant women, the children, the elderly and the people with chronic medical conditions or immunosuppressed patients. In these at-risk travellers, individual approach in pre-travel consultations and vaccination plans is often needed. The aim of this article is to describe the most common vaccines, which are used in travel medicine, and to emphasize some specific situations, which can be encountered during pre-travel consultations.

**Key words:** vaccination, abroad, travel medicine, prevention

*Vakcinologie 2017;11(2): 78–88*

#### Trendy v cestovní medicíně

Cestování do zahraničí a zahraniční turistika zažívá v posledních letech nebývalý rozvoj. Podle Světové organizace cestovního ruchu (UNWTO) dosáhl v roce 2015 počet zahraničních turistů 1,138 mld., což znamenalo oproti roku 2014 nárůst o 4,7 %. V roce 2000 byl počet zahraničních cestovatelů přibližně poloviční (1). Každoročně zhruba 50 milionů lidí cestuje z rozvinutých zemí do zemí tropů a subtropů (2). I přestože se jedná z hlediska přenosu infekčních chorob o cesty rizikové, pouze asi polovina cestovatelů do rozvojových oblastí navštíví před cestou lékaře z důvodu cestovního poradenství nebo očkování, z toho třetina méně než dva týdny před odjezdem (3). Jak rostou celkové počty cestovatelů, stále více

osob se rekrutuje z rizikových skupin populace, jako jsou např. chronicky nemocní lidé, pacienti s různým stupněm imunodeficitu, senioři, nebo naopak malé děti či těhotné ženy. Vedle nejrozšířenější turistiky mohou být důvodem pro cestování i jiné příčiny. Lidé cestují z pracovních či náboženských důvodů, přibývá i tzv. „baťůžkářů“ (osoby, které cestují bez cestovních agentur, přespávají po levnějších hotelích či ve stanu, stravují se na ulici, využívají hromadné dopravy). Specifickou skupinu představují cestovatelé, kteří jezdí z vyspělých zemí navštívit své přátel a příbuzné (VFR = visiting friends and relatives) a jsou ve zvýšeném riziku poruch zdraví spojených s cestováním. Mezi VFR se teoreticky může počítat kdokoli, kdo jede do zahraničí

navštívit rodinu, nicméně v převážné většině jsou to lidé, kteří se narodili v rozvojových zemích a emigrovali do vyspělejších států (imigranti), ale i lidé, kteří se už narodili ve vyspělých státech (dětí imigrantů) (4). Ve zvýšeném riziku poruch zdraví spojených s cestováním jsou především proto, že méně vyhledávají před cestou lékaře kvůli poradenství nebo očkování (5), více navštěvují odlehlé venkovské oblasti (6), mají užší kontakt s místním obyvatelstvem (7), konzumují rizikovější jídlo a nápoje (8), cestují na poslední chvíli a setrvávají v zahraničí delší dobu (9). I spektrum infekčních chorob se u nich liší. Oproti běžným turistům se u nich častěji vyskytují systémová horečnatá onemocnění včetně malárie nebo břišního tyfu, střevní parazitární infekce, respirační



# MEDICAL TV

**Unikátní TV projekt s odborným zpravodajstvím o zdravotnictví**



**Rozhovory s lékaři, farmaceuty, vědci, odborníky, zdravotníky**



**Diskuse s významnými autory zdravotnických publikací**



**Inovativní forma prezentace Vaší firmy/služby využívající online spojení mediální a odborné sféry**

**[www.medical-tv.cz](http://www.medical-tv.cz)**

**Moderuje Karel Novotný, MBA,  
a MUDr. Michaela Lízlerová**

**MEDICAL  SERVICES** 



# SLEDUJTE AKTUÁLNÍ ROZHOVORY:



Host: **prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc., FESC**  
Téma: **Arytmie – když srdce vypadne z rytmu**



Host: **prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.**  
Téma: **Podcenění fotoprotekce u pacientů po transplantaci se nemusí vyplatit**



Host: **doc. MUDr. Martin Oliverius, Ph.D.**  
Téma: **Selhání a transplantace tenkého střeva – aneb jak se žije bez střeva?**

**Natočte s námi odborný rozhovor!**



**Cílíme na vlastní databáze tisíců lékařů, farmaceutů a specialistů**



YouTube

**Dostaneme Vaše téma mezi odbornou veřejnost**



**Kontaktujte nás: [medical-tv@mf.cz](mailto:medical-tv@mf.cz)**



infekce, tuberkulóza a pohlavně přenosné choroby. Naopak méně časté jsou akutní průjmy (4). Cestovní medicína a s tím spojené poradenství či očkování před cestou do zahraničí musí s těmito skupinami cestovatelů v současnosti i do budoucna počítat a přizpůsobit se jejich specifickým požadavkům.

### Dětské cestovatele a riziko zdravotních komplikací

Specifickou skupinou cestovatelů jsou děti, které s rodiči v mnoha případech cestují již od velice útlého věku. I když je problematika nemocí dětských cestovatelů oblastí poměrně novou, existují práce, které se zabývaly specifiky dětských cestovatelů, riziky spojenými s cestováním dětí a odlišnostmi mezi dětskými a dospělými cestovateli. Studie v Centru cestovní medicíny v Mnichově popsala výskyt infekčních onemocnění u 890 osob < 20 let, kteří se vrátili z oblastí tropů a subtropů a vyhledali po návratu lékařskou pomoc. Nejčastěji přicestovali z Afriky (34,8 %) a až v 38,9 % trávili v zahraničí více než 28 dní. U téměř 30 % případů byla důvodem pro cestu návštěva přátel a rodiny, polovina v této skupině byly děti ve věku 0–4 roky. Nejčastějším symptomem byl akutní průjem (25 %), dále kožní obtíže (21 %) a systémová febrilní onemocnění (20 %). Byl pozorován trend, kdy se snižujícím se věkem nemocných trvala cesta do zahraničí delší dobu, ve více případech byl pro návštěvu tropů důvod VFR a více bylo případů akutních průjmů a kožních obtíží. Naopak se zvyšujícím se věkem byl větší podíl tzv. „baťůžkářů“. Nejvyšší relativní riziko nákazy v zahraničí bylo ve střední, západní a východní Africe, dále v Jižní Americe, jižní a jihovýchodní Asii (10). Jiná studie popisovala skupinu dětí < 16 let věku, které musely kvůli onemocnění v souvislosti s cestováním vyhledat pomoc na akutním příjmu Dětské nemocnice v Curychu. Jednalo se o 328 dětí, z čehož 155 byli tradiční cestovatelé, 162 VFR a 11 bylo imigrantů. Hlavní příčinou návštěvy nemocnice bylo průjemové onemocnění (39 %), dále respirační onemocnění (28,7 %) a systémová febrilní onemocnění (13,4 %). Zde bylo pozorováno, že se stoupajícím věkem rostl počet průjemových onemocnění a klesal počet respiračních nákaz. Hospitalizováno muselo být 11 % dětí, z čehož asi jedna třetina s nejméně závažnými průběhy byli VFR a imigranti (malárie, břišní tyfus, meningokoková meningitida,

tuberkulóza, virová hepatitida typu A) (11). Další studie srovnávala výskyt komplikací spojených s cestováním do tropů a subtropů u dětí ve srovnání s jejich rodiči. Do studie bylo zahrnuto 152 dětí a 47 rodičů. Zahrnuty byly pouze osoby, které před odjezdem do zahraničí navštívily Centrum cestovní medicíny v Rotterdamu v Nizozemsku, tedy ty, co před cestou obdržely poradenství. Ukázalo se, že okolo 85 % dětí a 70 % rodičů mělo během cestování nějaké zdravotní obtíže. Signifikantně vyšší výskyt nemocí u dětí ve srovnání s jejich rodiči byl ve věku 12–18 let (12). Jednou z nejrozsáhlejších studií hodnotících zdravotní obtíže cestovatelů byla studie, která zahrnovala 1591 dětí a 32 668 dospělých z 19 zemí. Bylo zjištěno, že děti v porovnání s dospělými musely navštívit lékaře za kratší dobu po návratu (do 7 dnů), byl u nich zaznamenán vyšší počet hospitalizací, ve větší míře jim chybělo poradenství před cestou a důvodem jejich cesty bylo častěji VFR, a to v nepříjemné úměře s věkem. Nejčastější diagnózou byl průjem (28 %), a to častěji po návštěvě Středního východu a Severní Afriky, kožní obtíže (25 %) zejména po návštěvě Latinské Ameriky, systémová febrilní nemoc (23 %) zejména po návštěvě subsaharské Afriky nebo Asie a respirační obtíže (11 %) zejména po návštěvě Evropy a Severní Ameriky. Vakcínou preventabilní onemocnění tvořily asi 2 % diagnóz, nicméně dalšími onemocněními, které by jistě těžily z poradenství před cestou, byly malárie a pokousání zvířetem. Pro nižší věk byly typické průjemové epizody a respirační onemocnění, se zvyšujícím se věkem narůstal podíl systémových febrilních onemocnění. S narůstající délkou pobytu klesalo riziko průjemových onemocnění a stoupalo riziko systémových febrilních onemocnění. Je vcelku alarmující, že pouze asi polovina z dětských cestovatelů a asi jedna třetina z VFR dětských cestovatelů před cestou navštívila lékaře kvůli cestovnímu poradenství (13). Lze tedy shrnout, že dětské cestovatele jsou rizikovější skupinou než dospělí, častěji je u nich důvodem pro cestu VFR, a to v nepříjemné úměře s věkem. S tím souvisí i chybějící návštěva specializovaného centra před cestou a případná vakcinace a riziko infekce s vážnějším průběhem. Poradenství před cestou a vakcinace tak musí zohledňovat dětský věk a specifika s tím spojená stejně tak jako místo pobytu,

účel cestování, roční období a délku pobytu.

### Povinná a doporučená očkování v cestovní medicíně

Při plánování zahraniční cesty je vhodné myslet na prevenci infekčních chorob a v dostatečném předstihu zvážit návštěvu některého z center cestovní medicíny. Lékař centra cestovní medicíny poučí cestovatele o možných rizicích spojených s pobytem v zahraničí v souvislosti s konkrétní destinací a plánovanými činnostmi v místě pobytu stejně tak jako o prevenci onemocnění spojených s cestováním, případně o sestavení cestovní lékárníčky. Kromě poradenství prevence možných zdravotních rizik je také sestaven individuální očkovací plán a prováděno očkování. Ideálně by cestovatel měl centrum cestovní medicíny navštívit 2 až 3 měsíce před plánovanou cestou, aby bylo možné dodržet všechny potřebné rozestupy a intervaly mezi vakcínami a aby byl dostatečný čas k navození protektivních hladin protilátek ještě před odjezdem do ciziny. Odhad rizika pro konkrétního cestovatele a vytvoření individuálního plánu se posuzuje podle navštívené oblasti, cestovního programu (pobyt ve městě nebo na venkově), délky pobytu, způsobu stravování a ubytování, ročního období v cílové destinaci, současného zdravotního stavu, předchozích imunizací a času do odjezdu. Zvažují se samozřejmě i kontraindikace očkování (14). Je vhodné vzít v úvahu i způsob cestování. Například cesta letadlem (zvláště déle trvající) může být riziková z hlediska přenosu některých infekčních onemocnění přenášených kapénkami, a proto je možné na místě zvážit očkování proti chřipce, meningokokovým či pneumokokovým onemocněním.

Při plánování vakcinace se postupuje podle zásady 3R – routine (pravidelné), required (povinné), recommended (doporučené) očkování. Znamená to, že před zahájením samotné vakcinace se kontroluje rozsah a platnost pravidelného očkování. U dospělých se kontroluje očkování proti tetanu, u dětí pak podle věku dokončení všech schémat pravidelného očkování. Poté se provádí nejprve očkování povinná, pokud jsou vyžadována, dále pak očkování doporučená. Mezi povinná očkování patří v současné době očkování proti žluté zimnici při cestách do endemických oblastí v Africe a Střední a Jižní Americe a proti meningokokové meningitidě při poutích do Mekky

Onemocnění	Vakcína	Věková indikace	Základní schéma pro dospělé	Základní schéma pro děti	Přeočkování	Celoživotní ochrana
žlutá zimnice	Stamaril	ize od 6 měsíců doporučuje se od 9 měsíců	1 dávka	1 dávka	ne	ano
IMO A, C, W, Y	Menveo	od 2 let	1 dávka	1 dávka	po 5 letech	ne
	Nimenrix	od 1 roku	1 dávka	1 dávka	po 5 letech	ne
IMO B	Bexsero	od 2 měsíců	0-1 měsíc (od 11 let)	liší se podle věku	do 2 let věku ano, od 2 let nebylo stanoveno	ne
poliomyelitida	Imovax Polio	od 6 týdnů	0-2-10(14) měsíců	liší se podle věku	dospělí po 10 letech	ne
	Avaxim 160U	od 16 let	1-6(12) měsíců, nejpozději do 3 let	viz dospělí	ne	ano
VHA	Havrix 720	od 1 roku	1-6(12) měsíců, nejpozději do 5 let	viz dospělí	ne	ano
	Havrix 1440	od 16 let				
	Vaqtia Paediatric	od 1 roku	1-6(18) měsíců	viz dospělí	ne	ano
	Vaqtia Adult	od 18 let				
VHB	Engerix B-10	od novorozeneckého věku	0-1-6 měsíců 0-1-2-12 měsíců 0-7-21 dnů a 12 měsíců (od 18 let)	0-1-6 měsíců 0-1-2-12 měsíců 0-6 měsíců: děti 11-15 let (Engerix B-20)	ne	ano
	Engerix B-20	od 16 let				
VHA a VHB	Twinrix Paediatric	od 1 roku	0-1-6 měsíců 0-7-21 dnů a 12 měsíců	0-1-6 měsíců	ne	ano
	Twinrix Adult	od 16 let				
břišní tyfus	Typhim	od 2 let	1 dávka	1 dávka	po 3 letech	ne
	Verorab	bez věkového omezení	0-7-21 nebo 28 dnů	0-7-21 nebo 28 dnů	za 1 rok, dále po 5 letech	ne
vzteklina	Rabipur				za 2-5 let	ne
	Ixiaro	od 2 měsíců	0-28 dní 0-7 dní (18-65 let)	0-28 dní (dětí 2M-3R: poloviční dávka)	za 12-24 měsíců dále po 10 letech	ne
cholera	Dukoral	od 2 let	0-7 dnů (od 6 let)	0-7-14 dnů	za 2 roky, děti (2-6 let) za 6 měsíců	ne
spalničky	Priorix	ize od 9 měsíců doporučuje se od 1 roku	2 dávky	2 dávky (pravidelná vakcinace)	individuálně dle rizika	ne
záškrt	Boostrix, Adacel	od 4 let	1 dávka (přeočkování)	1 dávka (přeočkování)	individuálně dle rizika	ne
TBC		novorozenecký věk	nedoporučuje se	1 dávka	nedoporučuje se	ne

Tab. 1 Přehled vakcín pro potřeby cestovní medicíny



(Saúdská Arábie). Do jisté míry nepovinné očkování, avšak vyžadované při odjezdu z některých zemí, je očkování proti dětské přenosné obrně. V určitých konkrétních situacích (zhoršená epidemiologická situace v daném regionu či zemi) se na přechodnou dobu může stát povinným i očkováním proti dalším chorobám. Doporučenými očkováními jsou pak nejčastěji očkování proti virové hepatitidě typu A a B, proti břišnímu tyfu, vzteklině, japonské encefalitidě, meningokokové meningitidě, choleře, záškrtu nebo spalničkám.

### Povinná očkování

#### *Očkování proti žluté zimnici*

Žlutá zimnice je závažné krvácivé infekční onemocnění s vysokou smrtností, které je přenášeno komáry rodu *Aedes*. Vyskytuje se v oblastech saharské a subsaharské Afriky a Latinské Ameriky. Riziko onemocnění žlutou zimnicí není zanedbatelné, závisí na sezóně, konkrétní destinaci a trvání pobytu. Odhaduje se, že v průměru při 2týdenní návštěvě neočkovaného cestovatele v zemích západní Afriky je riziko onemocnění 50 případů na 100 000 cestovatelů, při cestě do Jižní Ameriky 5 případů na 100 000 cestovatelů (15). Neexistuje možnost kauzální léčby a způsoby prevence jsou velmi omezené (ochrana před komáry). Vakcinace je vyžadována a je povinná při cestě do některých oblastí. Seznam vydává každoročně Světová zdravotnická organizace (WHO) (16). Očkování se zaznamenává do Mezinárodního očkovacího průkazu a je plně v kompetenci speciálních pracovišť uznaných WHO a Ministerstvem zdravotnictví České republiky. Specifikace, kdo může provést očkování, je přesně vymezena zákonem o ochraně veřejného zdraví (lékař se specializací hygiena a epidemiologie nebo infekční lékařství), proto se zápis o očkování od praktického lékaře neakceptuje (17). K vakcinaci se používá jedna dávka živé atenuované vakcíny (Stamaril) a ochrana, a tedy i platnost očkování je od desátého dne po vakcinaci. Jedna dávka navozuje dlouhodobou protekci, která trvá nejspíše celý život, přeočkování u imunokompetentních jedinců dle nových doporučení WHO není nutné. Booster dávky jsou doporučeny pouze v přísně specifických indikacích, jako je vakcinace HIV pozitivních osob, příjemců hematopoetických kmenových buněk nebo těhotných žen, u kterých nemusí být odpověď na vakcinaci solidní a trvalá jako u ostatní populace. Těhotenství a imunosuprese jsou však relativní kontraindikací

očkování. Při rozhodnutí o podání vakcíny musí vždy převažovat benefit nad rizikem. O booster dávkách lze uvažovat i u populace ve zvýšeném riziku (laboratorní pracovníci) (18, 19). Předpoklad celoživotní imunity byl vysloven na základě studií, které prokázaly, že > 90 % očkovaných osob má virus-neutralizační protilátky 20 let po vakcinaci a > 80 % má tyto protilátky ještě po 30–35 letech (18). Některé státy však zatím bohužel neakceptují platnost dlouhodobé protekce a vyžadují podání vakcíny v posledních deseti letech. Z tohoto důvodu je před cestou nutné vždy konzultovat odborníka ve vakcinačním centru a nespoléhat se pouze na zápis o očkování v mezinárodním očkovacím průkazu. Očkovat nelze jedince před 6. měsícem věku. Podání se doporučuje od 9. měsíců věku. U osob nad 60 let věku je při rozhodování, zda v tomto věku očkovat, nezbytné zvážit míru rizika v kontextu s dalšími onemocněními a možnými závažnějšími nežádoucími účinky po aplikaci vakcíny ve srovnání s mladšími jedinci (neurotropní nemoc související s vakcínou proti žluté zimnici a viscerotropní nemoc související s vakcínou proti žluté zimnici) (20).

#### *Očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním*

Invazivní meningokoková onemocnění jsou vysoce závažná bakteriální onemocnění s vysokou smrtností. Patří k nim meningokoková meningitida, meningokoková sepse a meningokoková sepse s meningitidou. Přenáší se kapénkami od nemocného či nosiče a jejich průběh je velmi rychlý. Často probíhají se závažnými komplikacemi vedoucími k trvalému postižení či končí fatálně. Většinu případů na světě způsobují séro skupiny A, B, C, W a Y. Z hlediska cestovní medicíny patří vakcinace proti meningokokovým onemocněním k povinnému očkování při poutích do Mekky (21). Po několika závažných epidemiích způsobených séro skupinami A a W v letech 1987, 1992, 2000 a 2001 byla v roce 2002 u poutníků do Mekky zavedena povinnost vakcinace tetraivalentní vakcínou proti skupinám A, C, W a Y (v současnosti konjugovanou) v době ne delší než 3 roky a ne kratší než 10 dnů. Do té doby se očkovalo pouze bivalentní vakcínou A + C. Díky tomuto kroku došlo ke snížení incidence invazivních meningokokových onemocnění v Saúdské Arábii z 0,20/100 000 obyvatel za rok před zahájením očkování na 0,06/100 000 obyvatel za rok v postvakcinační éře (22). Vakcinace konjugovanou očkovací látkou

navíc dokáže snížit počty bezpříznakových nosičů, a snížit tak riziko zavlečení onemocnění zpět do země původu (23).

Očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním se ale doporučují i při cestách do dalších destinací, a to vždy v souvislosti s aktuální epidemiologickou situací. Distribuce séro skupin ve světě se dynamicky mění, dochází i ke změnám incidence onemocnění v různých zemích či oblastech. Očkování lze jednoznačně doporučit do zemí Afriky, které se nacházejí v tzv. africkém meningokokovém pásu. Většinu epidemií zde způsobovala séro skupina A, ve zvýšené míře se začíná objevovat i séro skupina W, která je častější v jižní části Afriky. Epidemie se zde objevují v pravidelných 10 až 15letých cyklech s vrcholem incidence 100–800 případů na 100 000 obyvatel za rok. Další oblastí, do níž lze očkování doporučit, je Asie, kde se v minulosti objevily epidemie např. v Nepálu, Indii, Mongolsku či na Filipínách. Epidemie byly způsobené převážně skupinami A a C, nyní ale dochází k nárůstu skupin W a B. Vhodné je očkování zvážit i při cestách do Jižní Ameriky. Při rozhodování o vakcinaci je důležité zhodnotit míru rizika i v souvislosti s plánovanými aktivitami (plánovaná účast na shromážděních s velkým počtem lidí, častý kontakt s místním obyvatelstvem, fyzická zátěž, dlouhá cesta letadlem, studijní pobyty mladých lidí, práce s pacienty aj.), ne pouze v souvislosti s cílovou destinací (24).

Cílem je cestovatelům poskytnout co nejširší ochranu, proto je vhodné očkovat tetraivalentní vakcínou A, C, W, Y (Menveo, Nimenrix) i vzhledem k tomu, že séro skupiny W a Y jsou celosvětově na vzestupu. Do zemí, kde se vyskytuje séro skupina B, je vhodné zvážit i očkování monovakcínou (Bexsero). Tetraivalentní vakcínou lze podávat podle typu vakcíny od 1 roku (Nimenrix) nebo od 2 let věku (Menveo). Podává se 1 dávka vakcíny. Booster dávka se doporučuje po 5 letech, pokud riziko trvá. Monovakcínou proti séro skupině B lze podat od 2 měsíců věku. Očkovací schéma monovakcíny se liší podle konkrétní věkové kategorie. Schéma pro dospělé se aplikuje od 11 let (2 dávky s měsíčním rozestupem). Booster dávky se aplikují pouze v nejnižších věkových kategoriích, pro osoby nad 2 roky věku potřeba booster dávek zatím nebyla stanovena (25).

#### *Očkování proti dětské přenosné obrně*

Poliomyelitida je vysoce nakažlivé onemocnění, které se přenáší fekálně-orálním způsobem a v některých případech může

způsobit doživotní ochrnutí či smrt. Většina případů probíhá bezpříznakově, tyto lidé se však mohou podílet na přenosu nákazy, a to i po dobu několika týdnů. Díky celosvětovým kampaním se v mnoha zemích a regionech podařilo pomocí očkování onemocnění eliminovat. Existují nicméně státy s endemickým výskytem, kde se např. díky místním válečným konfliktům a nízké proočkovanosti toto nezdařilo (Pákistán, Afghánistán, Nigérie) a celosvětová eradikace je tak v nedohlednu. Navíc dochází k vzestupu počtu případů v těchto zemích a k rozšíření cirkulace divokého polioviru i do dalších států, což mělo za následek vydání stanoviska WHO k mimořádné události mezinárodního dopadu týkající se šíření divokého polioviru (26). V roce 2014, kdy bylo toto stanovisko vydáno, se poliomyelitida aktivně šířila v 10 zemích, z nichž 3 jsou označovány jako exportující virus (Pákistán, Kamerun a Sýrská arabská republika) a ve zbylých 7 zemích se virus a také infekce vyskytují, ale dosud nedošlo k exportu z těchto zemí (Afghánistán, Rovnická Guinea, Etiopie, Irák, Izrael, Somálsko a Nigérie) (27). I přestože se riziko zavlečení a rozšíření poliomyelitidy do zemí Evropy považuje za nízké díky vysoké proočkovanosti, díky monitorování přítomnosti polioviru v prostředí a díky sledování akutních chabých paréz u dětí mladších 15 let, jsou pro cestovatele do zemí, kde se poliovirus vyskytuje, zavedena určitá doporučení. Ta se vztahují na všechny obyvatele a návštěvníky bez ohledu na věk, kteří stráví více než 4 týdny v zemi, kde se poliovirus vyskytuje. Tyto osoby musí dostat doplňkovou (po kompletní základní vakcinaci), řádně zdokumentovanou dávku vakcíny (Imovax polio) minimálně 4 týdny a maximálně 12 měsíců před opuštěním země s endemickým výskytem poliomyelitidy. Je proto nanejvýš žádoucí, aby se cestovatelé z „polio-free“ oblastí nechali očkovat ještě ve své rodné zemi, pokud podobnou cestu plánují a naplánovali si ji tak, aby ji obdrželi během 12 měsíců před plánovaným opuštěním země s aktivním přenosem divokého polioviru. Vyhnou se tak případné vakcinaci přímo v místě pobytu či na letišti, kde mohou být velmi nestandardní hygienické podmínky (28). K tomuto kroku přistoupila WHO zejména proto, že jednou kompletně očkováný člověk se sice nejspíše nenakazí manifestní formou poliomyelitidy, nicméně se může stát dočasným nosičem a importovat tak onemocnění zpět do „polio-free“ oblastí. Toto riziko stoupá



Foto: Shutterstock.com

s dobou, která uplynula od poslední vakcinace, a zmenší se po podání booster dávky.

#### Doporučená očkování

##### *Očkování proti virové hepatitidě typu A a B*

Obecně platí, že tato očkování by měl obdržet každý cestovatel bez ohledu na konkrétní místo cílové destinace, zvláště pak pokud cestuje opakovaně. Výhodou těchto očkování je, že po kompletní vakcinaci je dlouhodobá a nejspíše i celoživotní ochrana a booster dávky se nedoporučují. Lze je také očkovat dohromady kombinovanou vakcínou.

Virová hepatitida typu A je vysoce nakažlivé virové onemocnění, které se přenáší mezi lidmi fekálně-orálním způsobem, a to buď přímo, nebo nepřímo, alimentárním způsobem. Je rozšířená celosvětově, nicméně její výskyt je vyšší v rozvojových zemích. Lidé ze zemí s vysokým hygienickým standardem jsou při cestování v riziku tohoto onemocnění, pokud onemocnění v minulosti neprodělali či nebyli očkováni, a jsou tak vůči nákaze vnímaví (29). Virus je poměrně odolný vůči vnějšímu prostředí a velmi snadno se šíří. Virová hepatitida typu A patří k nejčastěji importovaným onemocněním (30). Očkovat lze inaktivovanými vakcínami (Havrix, Avaxim, Vaqta). Vakcíny jsou vysoce imunogenní, protekce nastupuje u většiny osob již za 14 dní po první dávce (téměř 100% sérokonverze je dosaženo do 1 měsíce). Druhá dávka v odstavu 6 měsíců až 3 (Avaxim) či 5 let (Havrix) se podává pro zachování celoživotní protekce. Optimální je však podat booster dávku do 12 (Havrix,

Avaxim) či 18 měsíců (Vaqta) (29, 31). Lze očkovat rovněž kombinovanou vakcínou (Twinrix) s očkovacím schématem stejným jako v případě očkování monovakcínou proti virové hepatitidě typu B. Kombinovaná vakcína je u osob nad 40 let věku preferována pro svůj vzájemně potencující efekt. Vakcíny proti virové hepatitidě typu A lze podat od 1 roku věku (Havrix, Vaqta). Vakcínu Avaxim od 16 let věku.

Virová hepatitida typu B je virové onemocnění, které se přenáší parenterálním způsobem nebo sexuálním stykem. Je vysoce nakažlivé, pro přenos nákazy stačí kontakt odřené kůže s kontaminovanou krví, a to i zaschlou. Očkování by mělo být zvažováno při každé zahraniční cestě, neboť expozice krví či jiným tělesným tekutinám je špatně predikovatelná (32). Při cestování může být rizikové také ošetření v místních zdravotnických zařízeních (dentální péče), běžným stykem se nepřenáší. Rizikové jsou pak i pobyty delší než 3 měsíce, užší kontakt s místním obyvatelstvem nebo rizikové chování (promiskuita, užívání drog) (30). Onemocnění je nebezpečné možným přechodem do chronicity s trvalými následky ve formě jaterní cirhózy či hepatocelulárního karcinomu. Proti virové hepatitidě typu B se od roku 2001 v ČR povinně očkují děti, proto ročníky narození 1989 a mladší by měly být proti nákaze již očkováni. Vždy před cestou je vhodné očkování zkontrolovat a případně doplnit, pokud chybí. Očkovat lze monovakcínou Engerix a kombinovanou vakcínou Twinrix. Vakcína se podává ve schématu 0–1–6 měsíců. Protekce nastupuje 14 dní po druhé dávce. Existují i zrychlená

schémata pro cestovatele na poslední chvíli (schéma: 0–1–2 měsíce či 0–7–21 dnů), kdy ochrana nastupuje dříve. Pro navození dlouhodobého efektu je však nutná ještě 4. dávka v odstupu 12 měsíců od první dávky. U jedinců ve věku 11–15 let lze obecně použít dvoudávkové očkovací schéma 0–6 měsíců s 20mg vakcínou, nicméně toto schéma není vhodné pro cestovatele, neboť protekce nastupuje až po 2. dávce vakcíny, a tedy za dlouhou dobu. Očkovat vakcínou Engerix lze od novorozeneckého věku (33).

#### *Očkování proti břišnímu tyfu*

Břišní tyfus je závažné bakteriální onemocnění, které se přenáší fekálně-orálním způsobem, často kontaminovanými předměty či alimentárně vodou nebo jídlem. Jeho výskyt je spojen s nízkými hygienickými standardy. K přenosu nákazy stačí infekční dávka asi 100 bakterií (34). Původcem je *Salmonella typhi*, která je vylučována stolicí nemocného člověka či nosiče a kontaminuje prostředí, kde může delší dobu přežívat. Břišní tyfus je život ohrožující onemocnění, které se projevuje horečkou, únavou, bolestmi hlavy a břicha a zácpou spíše než průjmem. Komplikace mohou nastat v podobě krvácení. Nejrizikovější oblastí z hlediska přenosu břišního tyfu je jižní Asie, vyskytuje se ale i v rozvojových zemích Střední a Jižní Ameriky a v Africe, a to včetně turistických destinací. Onemocnět lze i ve Středomoří, rizikové destinace jsou Egypt, Tunisko nebo Turecko (38). Riziko spočívá také v možném zavlečení do země původu a v ohrožení kontaktů nemocného, protože nosiči po prodělání onemocnění dlouhodobě vylučují původce stolicí. Nejlepší ochranou je kromě důsledného dodržování hygieny a zásad bezpečného stravování v zahraničí také očkování polysacharidovou vakcínou (Typhim), která poskytuje ochranu od 7. dne po aplikaci. Přeočkování po 3 letech se provádí, pouze pokud je osoba nadále v riziku onemocnění břišním tyfem (35). Očkovat lze od 2 let věku. I když se na toto očkování často zapomíná, patří k základnímu očkování, které by měl mít každý cestovatel, který cestuje do zemí s nižšími hygienickými standardy.

#### *Očkování proti vzteklině*

Vzteklina je infekční onemocnění, které postihuje nervový systém. Přenáší se slinami vzteklého zvířete. K nákaze dochází pokousáním, poškrábáním nebo i olízáním

porušené kůže. Zdrojem nákazy jsou nejčastěji psi, lišky, vlci, opice nebo netopýři, ale i jiní teplokrevní savci. Vakcinaci lze podat pre- i postexpozici. Očkování před cestou je vhodné zejména při cestách do Jižní Ameriky, Asie nebo Afriky, ale i do východní Evropy, a to zejména pokud je plánován delší pobyt, a to i přesto, že existují studie, které prokázaly malý vztah mezi délkou pobytu a pravděpodobností expozice vzteklině (36, 37). Po rizikové expozici lze zabránit rozvoji onemocnění postexpozici imunizací, při propuknutí klinických příznaků je onemocnění vždy smrtelné. Potřeba preexpozicičního očkování před cestou nabývá na významu při cestách do rozvojových zemí z důvodu možné nespolehlivosti tamního managementu postexpoziciční profylaxe či nedostatku vakcíny a z toho pramenících obtíží (38). Při rozhodování o vakcinaci proti vzteklině před cestou do zahraničí hrají roli plánované aktivity, k rizikovým patří zejména pobyt ve volné přírodě, sportovní aktivity, jako jsou cyklistika nebo turistika, návštěvy jeskyní a přespávání v přírodě. Dále pak i pobyt v oblastech s nedostupnou zdravotnickou péčí. K rizikovým faktorům patří i nižší věk (39). Očkování před cestou spočívá v aplikaci třech dávek vakcíny, ve schématu 0–7–21 nebo 28 dnů (Verorab, Rabipur). Pokud se v případě vakcíny Verorab podá další booster dávka za 1 rok, je poskytnuta ochrana na dalších 5 let. Při očkování vakcínou Rabipur se přeočkování doporučuje po 2–5 letech. V postexpoziciční profylaxi se postupuje dle Essenského (5 dávek) či Záhřebského (4 dávky) schématu. Očkování proti vzteklině není věkově omezeno (40).

#### *Očkování proti japonské encefalitidě*

Japonská encefalitida je virové infekční onemocnění, které je endemické v jihovýchodní části Asie, v Indonésii a severní Austrálii. V této oblasti představuje nejčastější příčinu virových meningoencefalitid. Onemocnění může probíhat asymptomaticky, ale i pod obrazem závažné encefalitidy, která může až v polovině případů vést k trvalým následkům či k úmrtí (53, 54). Specifická léčba neexistuje. Zdrojem nákazy jsou hlavně prasata, ale i skot a ptáci. Přenašečem je komár rodu *Culex*. Člověk je slepým článkem nákazy a na dalším přenosu se nepodílí. Vzhledem k těmto skutečnostem je riziko přenosu nejvyšší v období dešťů (duben–září), v okolí rýžových polí, v záplavových oblastech nebo v okolí prasečích farem. Popisovány

jsou ale i nákazy z měst, a to bez anamnézy pobytu na venkově. Vzhledem k aktivitě komára je nejvyšší riziko nákazy ve večerních a nočních hodinách (41). Riziko pro cestovatele se hodnotí sice jako nízké, ale nepředvídatelné. Závisí na typu aktivit cestovatele (pobyt v přírodě a ve venkovských oblastech), délce pobytu (nad 4 týdny), konkrétní destinaci a sezóně. Nicméně k přenosu dochází i mimo období dešťů, a to stále častěji. Dle WHO je např. turistická oblast v jižním Thajsku riziková z hlediska přenosu nákazy po celý rok, a ne jen v období dešťů. Existují také práce, které popisují nákazy i při kratších turistických pobytech, a to např. i při jednodenních výletech z hotelu do venkovských oblastí (42). Očkování proti japonské encefalitidě by tedy mělo být zváženo u každého cestovatele do endemických oblastí, a to i tehdy, pokud se jeho pobyt na první pohled jeví jako nerizikový. Očkuje se inaktivovanou vakcínou (Ixiaro) a lze ji podat od 2 měsíců věku. Očkovací schéma je dvoudávkové (0–28 dní) a ochrana nastupuje týden po druhé dávce. Ve věku 18–65 let lze použít zrychlené schéma (0–7 dní). Protekce po kompletním základním schématu trvá 2 roky. Pokud riziko trvá, booster dávka se doporučuje po 12 až 24 měsících od druhé dávky. Následně se přeočkovává po 10 letech (43).

#### *Očkování proti choleře*

Cholera je akutní průjmovité onemocnění, jehož zdrojem je nemocný člověk či přenašeč a které se přenáší kontaminovanou vodou či potravinami v zemích s nižšími hygienickými standardy. Vyskytuje se v některých zemích Afriky, jihovýchodní Asie, bývalého Sovětského svazu a Jižní Ameriky. Projevuje se vodnatým průjmem charakteru rýžového odvaru a pacienta akutně ohrožuje na životě dehydratací s minerálovým rozvratem. Léčba spočívá v masivní rehydrataci. Riziko je větší u cestovatelů, kteří v zemích, kde se cholera vyskytuje, budou pobývat delší dobu či budou mít nedostatek kvalitní balené pitné vody. Dále je vyšší riziko u zdravotníků či humanitárních pracovníků, kteří přicházejí do styku s uprchlíky z endemických zemí (32). Před onemocněním cholerou se lze chránit inaktivovanou perorální vakcínou (Dukoral), která chrání nejen proti nejčastějšímu původci cholery (*Vibrio cholerae* séro skupina O1), ale také proti nejčastějšímu původci cestovatelských průjmů (enterotoxigenní *Escherichia coli*) (44). Ochrana proti

choleře trvá po dobu dvou let a proti ETEC po dobu 3–6 měsíců. Očkovat lze osoby mezi 2–65 lety. Vakcinační schéma závisí na věku. Děti ve věku 2–6 let očkujeme 3 dávkami s minimálním týdenním intervalem, posilovací dávku podáváme po 6 měsících. Od 6 let očkujeme 2 dávkami s minimálně týdenním intervalem, booster dávku lze podat po 2 letech. Pokud mezi dávkami v základní vakcinaci uplyne více než 6 týdnů, začínáme základní schéma znovu (45). Cestovatelům je však potřeba vysvětlit, že ochrana proti choleře není stoprocentní (vakcína chrání pouze proti nejčastějšímu původci cholery), účinnost se udává asi 85 %. I cestovatelské průjmy mohou způsobit jiní původci. Vakcína tak poskytuje ochranu asi dvěma ze sedmi cestovatelů v prevenci cestovatelských průjmů (45). Očkování proto v žádném případě nenahrazuje dodržování základních hygienických pravidel při konzumaci nápojů a pokrmů v zahraničí.

#### Očkování proti záškrtu a spalničkám

Spalničky i záškrť patří mezi onemocnění, proti kterým se v ČR sice rutinně očkuje v dětském věku, nicméně vzhledem k nepříznivé epidemiologické situaci v zahraničí, s věkem vyhasínající imunitě po očkování apod. je třeba zvažovat přeočkování proti těmto nemocem i při cestách do zahraničí.

Spalničky jsou vysoce infekční virové exantémové onemocnění. Zdrojem nákazy je pouze člověk, přenáší se respirační cestou nebo i přímým kontaktem se sekrety z horních cest dýchacích infikovaných osob. Attack rate je > 90 %, jedná se tedy o vysoce nakažlivé onemocnění. Projevuje se horečkami, rýmou, kašlem, zánětem spojivek a typickým makulopapulózním exantémem. Mezi komplikace patří např. laryngitida, pneumonie, encefalitida nebo otitida, častější jsou u dospělých. Vzácnou komplikací je subakutní sklerozující panencefalitida, která se projevuje až řadu let po základním onemocnění. Po proděláním onemocnění je celoživotní imunita. Epidemiologická situace byla ve vyspělých státech Evropy a Severní Ameriky, kde se povinně očkuje již řadu let, dlouho příznivá. Vzhledem k poklesu kolektivní imunity ale došlo v některých zemích v minulosti po importech ze zahraničí k lokálními epidemiím spalniček (Nizozemsko, Itálie, Velká Británie, Německo, USA) (46, 47). V ČR to může dokumentovat epidemie spalniček v roce 2014 v Ústeckém kraji, kdy bylo evidováno

186 potvrzených případů, další byly v epidemiologické souvislosti. Prvním případem byl právě nemocný, který onemocnění importoval z Indie. Nejvyšší počty nemocných byly ve věkové skupině 35–44 let (48). Celonárodní ale i jiné sérologické přehledy potvrdily, že imunita po očkování klesá v čase a že vnímavou skupinou v současné době jsou v ČR právě mladí dospělí a dospělí ve středním věku, kteří byli očkováni v útlém věku pouze jednou dávkou vakcíny nebo u nich uběhla již dlouhá doba od očkování (ročníky narození 1969–1983) (49). Další ohroženou skupinou jsou zatím neočkovaní kojenci, kteří ještě nedospěli do věku, kdy se rutinně očkuje. Při cestách do zahraničí, kde se spalničky vyskytují a kde se proti nim rutinně neočkují nebo je zde proočkování nízká (Asie, Afrika, Střední a Jižní Amerika), je na zvážení booster dávka vakcíny u osob, které byly očkovány v dětství jednou dávkou vakcíny nebo u nich od očkování uběhla už dlouhá doba, neprodělali spalničky, imunita po očkování poklesla, a je tedy riziko, že jsou k nákaze vnímaví (obecně se očkování zvažuje u osob nad 25 let). Rizikové jsou zvláště návštěvy událostí a míst, kde je velká koncentrace osob. Očkovat lze pouze kombinovanou živou atenuovanou vakcínou proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím (Priorix), případně i se složkou proti planým neštovicím (Priorix-tetra). Monovakcína v ČR není dostupná. Podat vakcínu lze od 9 měsíců věku, podání před 12. měsícem se ale z důvodu možné interference s pasivně přenesenými mateřskými protilátkami obecně nedoporučuje. Indikací takového očkování může být právě cestování do zahraničí, ochrana je nicméně omezena a je potřeba vždy zvážit, zda je cesta s takto malým dítětem do zahraničí a rizikových oblastí nutná. V případě podání vakcíny před 12. měsícem věku se pak pravidelné očkování zahajuje, jako by tato dávka nebyla podána. Kontraindikací podání vakcíny je těhotenství, žena by neměla otěhotnět 1 měsíc po očkování (50).

Záškrť je infekční onemocnění způsobené bakterií *Corynebacterium diphtheriae* a jejím toxinem. K přenosu nákazy dochází kapénkami či kontaminovanými předměty. Projevuje se jako těžká pablánová angína spojená s otokem dýchacích cest, což může vést k jejich neprůchodnosti. Známá je i kožní forma diftérie. Komplikace způsobuje bakteriální toxin, který může vyvolávat myokarditidu, postižení ledvin a postižení nervů. Léčba spočívá v podání

antibiotik a antitoxinu. V zemích, kde se pravidelně očkuje, však může nastat problém s dostupností antitoxinu, jehož použití je při léčbě v mnoha případech nezbytné. Smrtelnost léčené formy je 10 %, neléčené pak 50 % (51). Vzhledem k dlouhodobému pravidelnému očkování v ČR (od roku 1946) v kojeneckém věku je populace vůči onemocnění chráněna a případy záškrty zde v posledních letech nebyly hlášeny (52). V roce 2015 ale byly evidovány případy kožní diftérie v zahraničí (Dánsko, Švédsko, Německo), a to v souvislosti s cestovateli či uprchlíky. V současné době je poslední dávka v rámci pravidelného očkování v ČR podána v 10 letech. Postvakcinační stejně jako postinfekční imunita však není celoživotní. Z tohoto důvodu je vhodné přeočkování proti záškrtu v dospělosti (53), a to zejména u lidí cestujících do oblastí, kde se záškrť stále vyskytuje a jsou zde hlášeny epidemie. K rizikovým oblastem patří Rusko a některé státy bývalého Sovětského svazu, rozvojové státy Asie a Afriky. Někteří autoři dokonce doporučují očkovat všechny cestovatele bez ohledu na destinaci a využít tak možnost přeočkovat dospělého jedince proti záškrtu a prodloužit mu tak imunitu navozenou v dětství (54). Přeočkování před cestou se může zvažovat u osob nad 40 let, a to vzhledem k epidemiologické situaci nejlépe kombinovanou vakcínou proti tetanu, černému kašli a záškrtu (Boostrix, Adacel). V případě potřeby očkovat i proti dětské přenosné obrně je možné použít vakcínu s polio složkou (DTP-IPV). Monovakcína proti záškrtu není k dispozici.

#### Očkování proti TBC

Tuberkulóza je infekční onemocnění, které způsobuje *Mycobacterium tuberculosis complex*. Zdrojem nákazy je člověk, přenáší se kapénkami či přímým stykem. K přenosu nákazy je potřeba dlouhodobější a opakovaný úzký kontakt (rodina, pracovní kolektiv), může k němu dojít ale i jednorázovým, avšak dlouhotrvajícím (minimálně 8hodinovým) kontaktem. Nejčastější a epidemiologicky nejzávažnější je plicní forma. Mezi klinicky nejzávažnější formy patří kostní nebo míšní tuberkulóza či basilární meningitida. Výskyt tuberkulózy je vyšší mezi sociálně slabšími obyvateli (55). V rozvojových zemích je výskyt tuberkulózy vysoký a patří zde mezi nejčastější příčiny úmrtí. V roce 2012 počet zemřelých na tuberkulózu na celém světě dosahoval 1,3 milionu (56). Epidemiologická situace je v ČR dlouhodobě

příznivá. V roce 2010 bylo ustoupeno od plošné vakcinace a v současnosti se očkují pouze selektivně děti z rizikových skupin. BCG (Bacillus Calmette-Guérin) vakcinace chrání děti proti závažným formám tuberkulózy, nechrání však proti tuberkulóze jako takové a její epidemiologicky nejzávažnější plicní formě. Očkování provádějí kalmetizační centra (55, 57). Základní vakcinační schéma je jednodávkové, booster dávky po očkování se dle doporučení WHO neaplikují. Použití BCG vakcíny je z hlediska cestovní medicíny omezené. Vakcinace se dle doporučení ACIP a WHO vzhledem k omezené účinnosti neaplikuje, a to ani u cestovatelů do rizikových oblastí (58). Ministerstvo zdravotnictví v návaznosti na WHO sice vydává každoročně seznam zemí se zvýšeným výskytem tuberkulózy, nicméně slouží pro potřeby odhadu rizika tuberkulózy u novorozenců, ne pro potřeby cestovní medicíny. Očkování lze zvažovat pouze u neočkovaných kojenců, kteří cestují do zemí s vyšším výskytem tuberkulózy a budou tam pobývat déle než 3 měsíce. Spadají tak do rizikové skupiny podle vyhlášky o očkování. Očkují se v kalmetizačních centrech, nikoli v centrech cestovní medicíny (57, 58).

#### Ochrana před malárií

Malárie je stále hlavní příčinou hospitalizace cestovatelů s febrilním stavem a hlavní příčinou úmrtí spojených s infekčním onemocněním u cestovatelů (82). Původcem onemocnění je *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* nebo *P. malariae*. Zdrojem a rezervoárem nákazy je pouze člověk. Přenašečem původce je samička komára rodu *Anopheles*, která je aktivní od soumraku do úsvitu. Onemocnění začíná celkovou schváceností, bolestmi svalů, kloubů a hlavy, někdy zvracením. Nastupují záchvaty horečky, které jsou střídány třesavkou, zimnicí a pocením. Může se objevit žloutenka, poruchy dechu, vědomí a krvácivé projevy, onemocnění může končit úmrtím. Tzv. „tropika“, která je způsobena *P. falciparum*, je nejzávažnější. Výskyt malárie je omezen na oblasti, kde se vyskytuje přenašeč. Mezi postižené oblasti patří subsaharská Afrika, Střední a Jižní Amerika, jihovýchodní Asie a Tichomoří. V současné době existuje 97 zemí s konstantním rizikem přenosu malárie. Tyto oblasti ročně navštíví více než 152 milionů cestovatelů (60). Různé oblasti jsou však z hlediska přenosu malárie jinak rizikové. Odhaduje

se, že riziko onemocnění malárií pro cestovatele bez chemoprophylaxe je 3,4 % za měsíc pobytu v západní Africe, 0,34 % za měsíc pobytu pro Indický subkontinent a 0,034 % za měsíc v Jižní Americe (32). Možnost ochrany před malárií při cestování poskytuje preventivní užívání antimalarik. Každoročně je evidováno nejméně 10 000 případů malárie u cestovatelů a většina těchto případů je u těch cestovatelů, kteří neužívali preventivně antimalarika, tak jak bylo potřebné (60). Široce užívané antimalarikum, jehož výhodou je dobrá snášenlivost, krátká doba užívání (zahajuje se 1 den před vstupem do oblasti a je nutné jej užívat ještě 7 dní po příletu z rizikové oblasti) a dobrá účinnost ve většině oblastí, je atovaquone-proguanil (Malarone) (61). Užívá se denně. Preferováno je pro kratší pobyty (< 3 týdny). Užívat jej mohou děti s hmotností nad 11 kg tělesné váhy (32). Dalším lékem je meflochin (Lariam). Nevýhodou je nutnost dlouhého užívání (1–3 týdny před odjezdem a 4 týdny po návratu) a výrazné vedlejší účinky (poruchy spánku, soustředění, deprese, závratě, bolesti hlavy, nevolnost, bolesti břicha, halucinace, poruchy koordinace). Dalším problémem jsou oblasti s rezistencí na tento preparát. Užívá se jednou týdně, mohou jej užívat i děti starší 3 měsíců nebo s hmotností nad 5 kg tělesné váhy. Chlorochin (Plaquenil) je vysoce účinný

v některých oblastech, kde jsou plasmodia citlivá k tomuto preparátu. Výhodou je dobrá snášenlivost a frekvence užívání 1x týdně. Jeho užívání je nutné zahájit 1–2 týdny před odjezdem a pokračovat ještě 4 týdny po návratu. Mohou jej užívat děti od 6 let. Současně s proguanilem (Paludrine) se užívá tam, kde je rezistence plasmodií na samotný chlorochin. Proguanil se užívá 2x denně. Je nutné jej užívat ještě 4 týdny po návratu. Doxycyklin je tetracyklinové antibiotikum s antiparazitárními účinky, které je možné použít k prevenci malárie v mimořádných situacích. Problémem chemoprophylaxe je nízká compliance v každodenním užívání chemoprophylaxe u cestovatelů i přesto, že cestují do vysoce rizikových zemí. Nejnížší je u lidí, kteří v zahraničí pobývají dlouhou dobu či tam pracují (62). Existují práce, které testovaly užívání Malaronu v režimu 2x týdně, a ukazuje se, že by tento režim mohl poskytovat dostatečnou ochranu před malárií (63). Pro některé typy pobytů lze místo preventivního užívání antimalarik akceptovat také použití pohotovostní léčby. Spočívá v užití antimalarik až při objevení se horečnatého onemocnění, které by mohlo být malárií. Vhodné je v oblastech, kde není dostupná včasná zdravotní péče, a je atraktivní pro cestovatele, kteří budou pobývat v oblasti dlouhou dobu a preventivní kontinuální užívání

#### MALARIA Symptoms



High fever



Chills



Headache



Muscle aches



Tiredness



Nausea



Vomiting



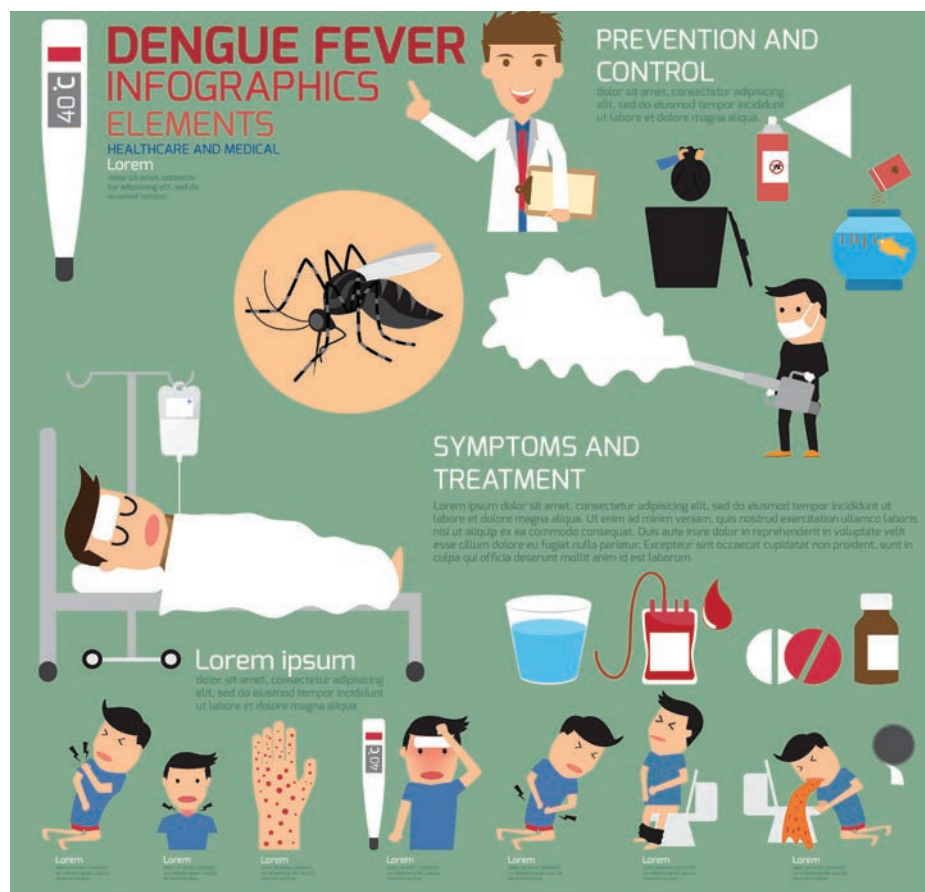
Diarrhea

antimalarik je pro ně nevhodné či přímo kontraindikované (pobyty nad 6 měsíců) (64). Pro pohotovostní léčbu se používá dle citlivosti v dané oblasti Malaron (4 tbl. najednou ve 3 následujících dnech) či Lariam (3 tbl. najednou, za 6–8 hodin 2 tbl. a za dalších 6–8 hodin 1 tbl.). Nutno říct, že preventivní užívání antimalarik nemusí zabránit samotnému onemocnění, má význam především v prevenci těžkého průběhu a smrtelných komplikací. Je proto potřeba poučit cestovatele i o dodržování další prevence, která spočívá v ochraně před komáry (moskytiéry, vhodné oblečení, repelenty).

Dlouhodobě je snaha vyvinout účinnou vakcínu k prevenci před malárií. Pozitivní stanovisko Evropské lékové agentury získala zatím pouze vakcína Mosquirix. Na základě výsledků klinických studií je určena k prevenci malárie vyvolané *Plasmodium falciparum* u dětí ve věku 6 týdnů – 17 měsíců v endemických oblastech. Tato vakcína zároveň poskytuje ochranu i proti virové hepatitidě typu B. Studie prokázaly 56% účinnost v prevenci ataky klinické malárie u dětí ve věku 5–17 měsíců a 36% účinnost u dětí ve věku 6–12 týdnů. Po roce od očkování účinnost očkování klesá. V postižených oblastech nicméně benefit pro tyto věkové skupiny jistě převažuje nad limitovanou účinností (65). WHO připravuje pilotní projekty, kdy by vakcína měla být použita ve 3 státech v subsaharské Africe k posouzení účinnosti a bezpečnosti vakcíny v rámci běžného použití (66).

#### Ochrana před horečkou dengue

Horečka dengue je onemocnění, které má celosvětově vzestupný charakter výskytu. Počet případů narůstá i u cestovatelů jak celosvětově, tak i v České republice. Původcem onemocnění je virus horečky dengue, který má 4 odlišné sérotypy. Přenašečem je komár rodu *Aedes*, který je aktivní přes den. Onemocnění probíhá často asymptomaticky nebo s mírnými příznaky (40–80 %). Při symptomatickém průběhu je vedoucím příznakem horečka, dále pak bolest hlavy, retroorbitální bolest, slabost, myalgie, artralgie, nauzea, zvracení, průjem nebo makulopapulózní vyrážka. U 1–3 % postižených se může objevit hemoragická forma horečky ústící do šokového stavu, což může vést až k úmrtí. Těžší průběh je zaznamenáván u dětí. Riziko vzniku závažnějších forem také narůstá při opakované naze odlišným sérotypem viru. Imunita



po onemocnění je sice dlouhodobá, nicméně vytváří se striktně pouze proti konkrétnímu sérotypu, který onemocnění vyvolal. Po prodělaném onemocnění může být dlouhá rekonvalescence v podobě únavevého syndromu či depresí. Onemocnění je endemické ve více než 100 zemích v tropické a subtropické Asii, Africe, Střední a Jižní Americe, Austrálii a Pacifiku. Autochtonní přenos onemocnění se vzhledem k importovaným případům a přítomnosti přenašeče objevil i ve Francii, Portugalsku nebo Chorvatsku (67). Nejvíce případů horečky dengue však stále pochází z jihovýchodní Asie. Riziko onemocnění závisí na destinaci, délce pobytu a sezóně. Nejvyšší riziko je v průběhu a těsně po skončení období dešťů. Ochrana v podobě preventivní chemoprophylaxe jako u malárie neexistuje, největší důraz se proto klade na ochranu před komáry v podobě vhodného oblečení, repelentů a moskytiér. Existuje také několik kandidátních vakcín proti viru horečky dengue, z nichž jedna (Dengvaxia) byla dokonce registrována. K první registraci došlo v roce 2015 v Mexiku, nyní je registrována i v dalších státech (např. Brazílie, Filipíny, Salvádor). Lze ji podat osobám ve věku 9–45 let, které žijí v endemických

oblastech. Jedná se o živou rekombinantní tetravalentní vakcínu, která se podává ve 3 dávkách ve schématu 0–6–12 měsíců. Ve věkové skupině pod 9 let nebylo použití vakcíny schváleno vzhledem k výsledkům studií, které zaznamenaly u dětí ve věku 2–5 let vyšší riziko hospitalizace a těžších průběhů horečky dengue ve třetím roce po vakcinaci. Ve vyšších věkových skupinách nebyl podobný výsledek pozorován. WHO doporučuje zvážit registraci této vakcíny v zemích s endemickým výskytem horečky dengue. Vakcína má vyšší účinnost u lidí, kteří vykazují séropozitivitu protilátek proti kterémukoli sérotypu tohoto viru. Pro populaci, na kterou je vakcinace cílena, je optimální alespoň 70% séroprevalence těchto protilátek. Pro cestovatele do rizikových zemí tak zatím není tato ani žádná jiná vakcína proti horečce dengue dostupná (68).

#### Specifika cestovního poradenství a očkování podle věku a rizikových faktorů

Některým skupinám cestovatelů je třeba věnovat zvláštní pozornost. Jsou to např. děti, které byly již zmíněny výše, ale třeba i lidé, kteří cestují do zahraničí kvůli práci nebo imunosuprimovaní lidé.

V případě dětí by rodiče měli jistě zvážit, zda je cesta s nejmenšími dětmi do zahraničí nutná a zda ji nelze odložit na dobu, kdy bude dítě starší. Dítě by mělo mít před cestou do zahraničí kompletní pravidelné očkování, které je pro jeho věk indikované, ostatní doporučená cestovní očkování se zvažují podle věku. Děti do 6 měsíců věku by pokud možno neměly vůbec cestovat letadlem, neměly by být vystavovány změnám tlaků, nižším saturacím kyslíku, střídání tepla a chladu, vystavení jiné místní mikrobiální flóře a vyskytovat se v zalidněných prostorech. Děti mezi 6 a 12 měsíci by měly mít minimálně 2 dávky hexavakcíny, ideálně také očkování proti pneumokokům, rotavirům a meningokokům skupiny B. Neměly by cestovat do rozvojových oblastí a oblastí tropů. V tomto věku lze již při možném riziku zvažovat očkování vakcínou proti žluté zimnici, MMR (mumps, measles, rubeola), vzteklině a proti japonské encefalitidě. Děti ve věku 12–24 měsíců by kromě hexavakcíny a vakcíny proti pneumokokům měly mít i první dávku MMR vakcíny či tetravalentní meningokokové vakcíny. Od 1 roku věku lze podat vakcínu proti virové hepatitidě typu A. Dítě od 2 let věku může být očkováno proti břišnímu tyfu či proti choleře (69).

Specifickou skupinou zahraničních cest jsou služební cesty, které se od běžných turistických cest často liší. Mohou trvat velmi krátkou dobu (obchodní jednání, kongres), či naopak velmi dlouhou dobu (montáže, dlouhodobější firemní stáže). Lidé, kteří do zahraničí cestují kvůli práci, mohou být vystaveni oproti ostatním cestujícím i dalším rizikům pramenícím z pracovních expozic či zvýšenému stresu. Obchodní cestující navíc stále častěji vyjíždí na pracovní cesty do rozvojových států (70). Často platí, že čím kratší je délka pobytu, tím častěji dojde k rozhodnutí o služební cestě na poslední chvíli, a tím je omezen čas na přípravu před cestou. I když se doporučuje návštěva centra cestovní medicíny v dostatečném předstihu, i návštěvy na poslední chvíli mohou být pro cestovatele užitečné. Některé vakcíny lze s omezenou účinností podat i v den odjezdu či lze s lékařem konzultovat možná rizika a možnosti prevence. Pokud pracovník cestuje častěji, je vhodné zajistit mu kompletní očkování pro zahraniční cesty. Zodpovědnost za přípravu zaměstnance před cestou nese zaměstnavatel. Dle zákona práce je zaměstnavatel povinen sdělit zaměstnancům rizika spojená s výkonem jejich práce a sdělit také, jakým očkováním

jsou povinni se podrobit, a umožnit jim toto očkování podstoupit. Povinnost úhrady očkování zaměstnavatelem však není stanovena. Zahraniční služební cesta je také v zákoníku práce specifikována, nemocí přenosné a parazitární vzniklé v zahraničí jsou na seznamu nemocí z povolání.

Další skupinou cestovatelů, které je potřebné věnovat větší pozornost, jsou imunosuprimovaní pacienti, kteří podnikají zahraniční cesty ve větší míře než v minulosti. Imunosuprese u pacientů může být trvalá či přechodná a podle toho je vhodné naplánovat zahraniční cestu a s tím související prevenci. Mezi imunosuprimovanými cestovateli nejsou sice vyšší počty infekčně nemocných, nicméně průběh těchto onemocnění je u nich často závažnější (71). Před cestou do zahraničí je vhodné je před infekčními chorobami co nejvíce chránit. Narážíme však na skutečnost, že použití některých vakcín je u nich kontraindikováno a ty, jejichž použití je bezpečné, mohou vyvolávat pouze omezenou a krátkodobější imunitní odpověď. Při zvažování, kterou vakcínu aplikovat, se vychází nejen z typu vakcíny, ale i z míry imunosuprese u pacienta a jeho momentálního zdravotního stavu. Pokud je imunosuprese závažná, je třeba pozměnit cestovní plány nebo cestu, zvláště do rizikových oblastí, nedoporučit. Pokud je imunosuprese přechodná, například navozená léky, je optimální provést potřebná očkování ještě před zahájením podávání imunosupresivních léků. V ostatních případech lze očkovací látky podat 1 měsíc po přerušení podávání inhibitorů tumor necrosis faktoru či kortikosteroidů a několik měsíců až 1 rok po přerušení podávání monoklonálních protilátek (72). Z konkrétních vakcín jsou u závažně imunosuprimovaných pacientů kontraindikovány živé vakcíny (žlutá zimnice, živá orální poliovakcína, živá vakcína proti chřipce, MMR). Jiné vakcíny lze podat, nicméně je nutné očekávat jejich horší imunogenitu (břišní tyfus, VHA, inaktivovaná poliovakcína, VHB). Po podání je vhodné sérologicky ověřit navození imunity a zvážit případně booster dávky. Jiné vakcíny jsou naopak pacientům s imunosupresí doporučovány, a to nejen z cestovních důvodů (meningokoková, pneumokoková či inaktivovaná chřipková vakcína). U malarické chemoprophylaxe je nutné posoudit interakci těchto léků s imunosupresivou a zvolit vhodný preparát.

#### Závěr

Cest do zahraničí každoročně přibývá. Cílem cestovní medicíny je cestovatele

v dostatečné míře připravit na pobyt v zahraničí a minimalizovat rizika spojená s pobytem v rozdílných klimatických či hygienických podmínkách, než je zvyklý v zemi původu. Jednou z možností prevence infekčních chorob v zahraničí je očkování. V některých případech je očkování pro cestu do zahraničí povinné, další vakcíny jsou na zvážení konkrétního cestovatele. Výhodou některých vakcín je celoživotní protekce či ochrana před chorobami, které se mohou vyskytovat i v České republice. Speciální pozornost je třeba věnovat dětským cestovatelům, VFR, pracovním cestám či imunosuprimovaným pacientům. Není výjimkou, že lidé před cestou do zahraničí na prevenci nemyslí, centra cestovní medicíny nenavštíví vůbec či se dostaví těsně před cestou.

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

#### Literatura

1. UNWTO. International tourist arrivals up 4% and reach a record 1.2 billion in 2015. World Tourism Barometer. 2016;14:1-7. Available from: [http://cf.cdn.unwto.org/sites/all/files/pdf/unwto\\_barom16\\_01\\_january\\_excerpt.pdf](http://cf.cdn.unwto.org/sites/all/files/pdf/unwto_barom16_01_january_excerpt.pdf)
2. Castelli F. Human mobility and disease: a global challenge. J Travel Med. 2004;11:1-2.
3. Van Herck K. Knowledge, Attitudes and Practices in Travel-related Infectious Diseases: The European Airport Survey. J Travel Med. 2004;11:3-8.
4. Leder K. Illness in travelers visiting friends and relatives: a review of the GeoSentinel Surveillance Network. Clinical Infectious Diseases. 2006;43:1185-93.
5. Van Herck K. Knowledge, Attitudes and Practices in Travel-related Infectious Diseases: The European Airport Survey. J Travel Med. 2004;11:3-8.
6. McCarthy M. Should visits to relatives carry a health warning? Lancet. 2001;357:862.
7. Cobelens FG, van Deutekom H, Draayer-Jansen IW. Risk of infection with Mycobacterium tuberculosis in travellers to areas of high tuberculosis endemicity. Lancet. 2000;356:461-5.
8. Mahon BE, Mintz ED, Greene KD, Wells JG, Tauxe RV. Reported cholera in the United States, 1992 - 1994: a reflection of global changes in cholera epidemiology. JAMA. 1996;276:307-12.
9. Valerio L, Guerrero L, Martinez O. Travelling immigrants. Aten Primaria. 2003;32:330-6.
10. Herbinger KH, et al. Spectrum of Imported Infectious Disease Among Children and Adolescents Returning From the Tropics and Subtropics. J Travel Med. 2012;19(3):150-7.
11. Huzink T. Profile of Travel-Associated Illness in Children, Zurich, Switzerland. J Travel Med. 2012;19(3):158-62.

12. van Rijn SF. Travel-Related Morbidity in Children: A Prospective Observational Study. *J Travel Med.* 2012;19(3):144-9.
13. Hagman S. Illness in Children After International Travel: Analysis From the GeoSentinel Surveillance Network. *Pediatrics.* 2010;125:e1072-e1080.
14. Aw B. Travel medicine. Whats involved? When to refer? *Canadian Family Physician.* 2014;(60):1091-1103.
15. Monath TP, Cetron MS. Prevention of yellow fever in persons travelling to the tropics. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1369-78.
16. WHO. Countries with risk of yellow fever transmission and countries requiring yellow fever vaccination. Annex 1 - Update - as of 11 July 2016. Available from: <http://www.who.int/ith/2016-ith-annex1.pdf?ua=1>
17. Zákon č. 258/2000 Sb. o ochraně veřejného zdraví.
18. WHO. Vaccines and vaccination against yellow fever. WHO position paper-June 2013. *Wkly Epidemiol Rec.* 2013;88:269-83.
19. Staples JE. Yellow fever vaccine booster doses: recommendations of the advisory committee on immunization practices, 2015. *MMWR.* 64(23):647-50.
20. Gershman MD, Staples JE. Yellow Fever. *Yellow Book CDC.* 2017 Chapter 3(81) Available from: <http://wwwnc.cdc.gov>
21. WHO. Health conditions for travellers to Saudi Arabia for the pilgrimage to Mecca (Hajj), 2015. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90:381-92.
22. Memish Z. Laboratory-confirmed invasive meningococcal disease: effect of the Hajj vaccination policy, Saudi Arabia, 1995 to 2001. *Euro Surveill.* 2013;18(37):pii=20581.
23. Maiden MC, Ibarz-Pavon AB, Urwin R, Gray SJ, Andrews NJ, Clarke SC, et al. Impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccines on carriage and herd immunity. *Journal of Infectious diseases.* 2008;17(5):737-43.
24. Memish ZA, Goubeaud A, Broker M, Maletzky C, Shibl AM. Invasive meningococcal disease and travel. *Journal of Infection and Public Health.* 2010;3:143-51.
25. Souhrn SPC: Bexsero, leden 2013.
26. WHO. WHO statement on the meeting of the International Health Regulations Emergency Committee concerning the international spread of wild poliovirus. 2014 Available from: <http://www.who.int>
27. SZU. Částková J. Poliomyelitis- Deklarace WHO k mimořádné události mezinárodního dopadu pro veřejné zdraví. Available from: <http://www.szu.cz>
28. ECDC. Cestovní informace: nová doporučení pro obyvatele a návštěvníky zemí s výskytem polioviru. Available from: <http://www.szu.cz>
29. Chlábek R, Smetana J, Četková B. Současnost očkování proti virovým hepatitidám. *Postgraduální medicína.* 2009;11(Příloha 6):55-62.
30. Beran J. Očkování při cestách do zahraničí. *Postgraduální medicína.* 2005;2:188-92.
31. Hendrickx G, Vosters 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.
32. Freedman DO, Chen LH, Kozarsky PE. Medical Considerations before International Travel. *N Engl Med.* 2016;375(3):247-60.
33. Souhrn SPC: Engerix, září 2016.
34. Bhan MK, Bahl R., Bhatnagar S. Typhoid and paratyphoid fever. *Lancet.* 2015 366(9487):749-62.
35. WHO. Typhoid fever. International travel and health. Available from: <http://www.who.int/>
36. Wieten RW, Tawil S, van Vugt M, Goorhuis A, Grobuscg MP. Risk of rabies exposure among travellers. *The Netherlands Journal of Medicine.* 2015;75(3):219-26.
37. Gautret P, Harvey K, Pandey P, Lim PL, Leder K, Piyaphanee M, et al. Animal-Associated Exposure to Rabies Virus among Travelers, 1997-2012. *Emerging Infectious Diseases.* 2015;21(4):569-77.
38. Jentes ES, Blanton JD, Johnson KJ, et al. The global availability of rabies immune globulin and rabies vaccine in clinics providing indirect care to travelers. *J Travel Med.* 2014;21:62-6.
39. Gautret P, Parola P. Rabies vaccination for international travelers. *Vaccine.* 2012;30:126-33.
40. Souhrn SPC Verorab, březen 2016.
41. WHO. Japanese encephalitis vaccines: WHO position paper - February 2015. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;9(90):69-88.
42. Mads RB, Lindquist L. Japanese Encephalitis in Travelers: Review of Cases and Seasonal Risk. *J Travel Med.* 2009;16(3):217-9.
43. Souhrn SPC Ixiaro, únor 2014.
44. Lopez-Gigosos R, Campins M, Calvo MJ, Perez-Hoyos S, Diez-Domingo J, Salleras L, et al. Effectiveness of the WC/rBS oral cholera vaccine in the prevention of traveler's diarrhea: a prospective cohort study. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(3):692-8.
45. Souhrn SPC Dukoral, březen 2009.
46. Smetana J, Šošovičková R, Boštková V, Kosina P, Hanovcová I, Šplíňo M, et al. Eliminace spalniček v Evropě? *Vakcinologie.* 2014;8(3):110-7.
47. Jost M, Luzi D, Metzler S, Miran B, Mutsch M. Measles associated with international travel in the region of the Americas, Australia and Europe, 2001-2013: a systematic review. *Travel Med Infect Dis.* 2015;13:10-8.
48. Trmal J, Kupcová J, Dvořáková L, Vaculíková D, Limberková R, Šlajová I, et al. Návrat spalniček do Ústeckého kraje. *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2014;63(3):266-71.
49. Víceúčelový sérologický přehled (spalničky, příušnice, pertuse, virová hepatitida B) SP 2013, ČR. Závěrečná zpráva.
50. Souhrn SPC Priorix, červen 2016.
51. Both L, White J, Mandal S, Efstratiou A. Access to diphtheria antitoxin for therapy and diagnostics. *Euro Surveill.* 2014;19(24):pii=20830.
52. SZÚ. Očkování - trendy infekcí v ČR. Available from: [http://www.szu.cz/uploads/Epidemiologie/2014\\_Trendy\\_ockovacich\\_nakaz.pdf](http://www.szu.cz/uploads/Epidemiologie/2014_Trendy_ockovacich_nakaz.pdf)
53. Weinberger B. Adult vaccination against tetanus and diphtheria: the European perspective. *Clin Exp Immunol.* 2016;9,doi:10.1111/cei.12822.
54. Gautret P, Wilder-Smith A. Vaccination against tetanus, diphtheria, pertussis and poliomyelitis in adult travellers. *Travel Med Infect Dis.* 2010;8(3):155-60.
55. Wallenfels J. Očkování proti tuberkulóze - ano, či ne. *Vakcinologie.* 2015;9(2):77-85.
56. WHO report 2013. Global tuberculosis report 2013. Geneva: World Health Organisation (WHO/HTM/TB/2013.11)
57. Vyhláška č. 299/2010 Sb. o očkování proti infekčním nemocem.
58. WHO. Tuberculosis vaccine. International travel and health. Available from: <http://www.who.int/ith/vaccines/tb/en/>
59. Bue L. Tuberculosis. *Yellow Book CDC.* 2015 Chapter 3(81). Available from: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/infectious-diseases-related-to-travel/tuberculosis>
60. WHO. Malaria. International travel and health. Geneva WHO, 2015.
61. Nakato H, Vivancos R, Hunter PR. A systematic review and metaanalysis of the effectiveness and safety of atovaquone proguanil (malarone) for chemoprophylaxis against malaria. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:929-36.
62. Landman TJ, Tan KR, Arguin PM. Knowledge, attitudes and practises regarding antimalarial chemoprophylaxis in U.S. Peace corps volunteers-Africa, 2013. *MMWR.* 2014;36:516-7.
63. Lachish T, Maski BM, Eisenberg N, Schwartz E. Effectiveness of twice a week prophylaxis with atovaquone-proguanil (Malarone) in long-term travellers to West Africa. *J Travel Med.* 2016;1-5.
64. Chen LH, Wilson ME, Schlegelhauf P. Prevention of malaria in long-term travelers. *JAMA.* 2006;296:2234-44.
65. EMA. Press release. First malaria vaccine receives positive scientific opinion from EMA. Available from: <http://www.ema.europa.eu>
66. WHO. Questions and answers on RTS,S/AS01 malaria vaccine. Immunization, Vaccines and Biologicals. Available from: <http://www.who.int>
67. Lexová P, Králová R, Tkadlecová H, Písková I. Horečka Dengue - výskyt autochtonních onemocnění ve Francii. *Zprávy EM* 2010;19(8):227-9.
68. WHO. Questions and Answers on Dengue Vaccines. Immunization, Vaccines and Biologicals. Available from: <http://www.who.int>
69. Maďar R. Zdravotní rizika při cestování dětí. Hradecké vakcinologické dny. 8. 10. 2016.
70. Khan NM, Jentes ES, Brown C, Han P, Rao SR, et al. Pre-Travel Medical Preparation of Business and Occupational Travelers. An Analysis of the Global TravEpiNet Consortium, 2009 to 2012. *JOEM.* 2016;58(1):76-82.
71. Baaten GG, Geskus RR, Kint JA, Rouken AH, Sonder GJ, van den Hoek A. Symptoms of infectious diseases in immunocompromised travelers: a prospective study with matched controls. *J Travel Med.* 2011;18(5):318-26.
72. Askling H, Dalm V. The medically immunocompromised adult traveler and pre-travel counseling: status quo 2014. *Travel med Infect Dis.* 2014;12(3):219-28.

Korespondující autor:  
doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D.  
Katedra epidemiologie  
Fakulta vojenského zdravotnictví  
Třebešská 1575  
500 01 Hradec Králové  
e-mail: jan.smetana@unob.cz



## Ptačí chřipka – humánní a zvířecí interakce

### Avian influenza – human and animal interaction

prof. MUDr. Miroslav Šplíno, DrSc., prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.  
Fakulta vojenského zdravotnictví, Katedra epidemiologie, Hradec Králové

*Vakcinologie 2017;11(2): 89–92*

#### Humánní případy ptačí chřipky v roce 2016

V roce 2016 dominantně cirkuloval v Číně a Asii virus ptačí chřipky A H5N1, A H7N9 a A H5N6 především v provincii Guangdong, kde byla zaznamenána řada humánních případů. K infekci osob docházelo při návštěvě trhu s živou drůbeží. Od roku 2003 bylo potvrzeno 850 humánních případů vyvolaných subtypem A H5N1 a 449 osob zemřelo. Cirkulace viru byla od té doby zaznamenána celkem v 16 zemích (14, 19).

V USA cirkuloval u divokých migrujících vodních ptáků subtyp LPAI A H7N8 bez příznaků infekce a úhynu. Na farmách s krocany ve státě Indiana vyvolal epizootie. V USA ve státě Iowa cirkulovaly v komerčních chovech prasat subtypy A H3N2, A H1N2 (20, 30).

V květnu 2016 Čína hlásila WHO potvrzené nové humánní případy vyvolané subtypem A H5N6 v provincii Anhui. Osoby se nakazily na tržišti s živou drůbeží. U subtypu A H5N6 probíhal další reasortment různých vnitřních genů. Doposud u něj nedošlo k zásadní potenci transmisibility na lidi. Dosavadní izolované kmeny zůstávají citlivé na antivirotika.

Od poloviny roku 2016 v oblasti centrální Číny a ve Vietnamu cirkuloval subtyp HPAI A H5N6, který vyvolával u kachen a kuřat rozsáhlé epizootie. Byl zachycen 1 humánní případ A H5N6 v provincii Sichuan. Fylogenetická analýza kmene prokázala vysoce patogenní komponentu HA (Cleanage site sequence), která je derivována z asijského kmene A H5N1, 2.3.4 HA linie (Čína) (6, 14).

V Egyptě byl zachycen první humánní případ ptačí chřipky subtypu A H9N2 u 18měsíčního chlapce. Prokázána expozice na trhu s drůbeží. Celkem bylo hlášeno 28 případů s lehkým průběhem. Interhumánní přenos nebyl prokázán. Virus cirkuluje u drůbeže a vyvolává četné epizootie (11).

**Listopad, prosinec 2016** – celosvětová cirkulace A H5N6, Čína A H7N9, WHO – potvrzené humánní případy vyvolané A H5N6 a A H7N9 (4, 6, 11)

#### Holandsko – cirkulace prasečího viru A H1N1(v)

Koncem října 2016 byl zachycen 1 humánní případ infekce u chlapce, který byl hospitalizován v těžkém stavu. Byla mu poskytnuta suportivní léčba a aplikován oseltamivir. Blízké kontakty byly monitorovány po dobu 10 dnů s negativními výsledky. K nákaze chlapce došlo na chovné farmě prasat. Izolovaný virus byl netypovatelný v rutinní diagnostické laboratoři. **Všechny geny izolovaného viru byly velmi podobné s euroasijskou linií avian-like swine influenza A H1N1. Vztah lidských a zvířecích virů se nezměnil (5).**

#### Čína (13. prosince 2016)

Čína hlásí WHO 4 případy humánní ptačí chřipky A H7N9 u mužů ve věku 32–64 let – expozice viru na tržišti s drůbeží. U všech

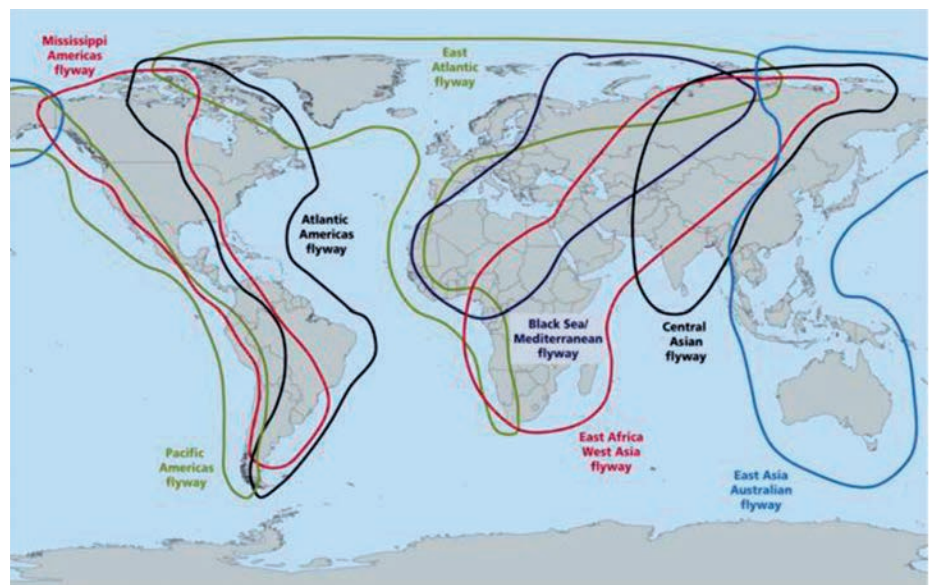
postižených zaznamenán těžký průběh infekce. Od roku 2013 hlášeno celkem 783 humánních případů ptačí chřipky vyvolaných A H7N9. Inkubační doba od 7 do 10 dnů. Zaznamenán i průběh s těžkým multiorgánovým selháním a úmrtím. Nejvyšší riziko infekce představuje virus pro děti a starší osoby či osoby s chronickým onemocněním (14, 30).

#### USA, New York (22. prosince 2016)

V USA zaznamenána infekce ptačí chřipky A H7N2 u koček ve zvířecím pečovatelském centru. V souvislosti s infekcí koček vyšetřeno 80 % lidských kontaktů. Vyšetření osob bylo negativní. Většina infekcí u koček měla lehčí průběh. Byl zaznamenán 1 humánní případ veterinárního pracovníka, který prováděl odběr vzorků od koček. Infekce měla lehký průběh (18).

#### Čína (27. prosince 2016)

V prosinci byl v Hong Kongu zachycen humánní případ ptačí chřipky A H7N7 s fatálním průběhem u 75letého muže. Jde



Obr. 1 Migrační cesty divokých ptáků přenášejících subtypy ptačích HPAI a LPAI virů  
Zdroj: <http://www.fao.org/avianflu/en/wildlife/img/flyways.gif>

o první importovaný případ ptačí chřipky této zimy po návštěvě centrální Číny (provincie Guangdong) (19).

#### Celosvětová cirkulace subtypů ptačí chřipky u divokých ptáků – listopad a prosinec 2016

V druhé polovině roku 2016 průběžně zaznamenali WHO a OIE cirkulaci subtypů A H5N1, A H5N2, A H5N6, A H5N8 a A H5N9 u ptačí populace v Asii, Africe a Evropě (9, 10, 21, 22, 23, 24):

A H5N2 – Německo, Japonsko (2)

A H5N5 – Holandsko (4, 15)

A H5N6 – Jižní Korea

A H5N8 – Maďarsko, Švédsko, Indie, Německo, Švýcarsko, Rakousko, Chorvatsko, Francie, Izrael, Čína, Egypt, Slovensko (1, 8, 12, 13, 21, 24, 28)

A H5N9 – Francie (17)

A H7N2 – USA (New York) (16)

A swine H3N2v – Kanada

#### Celosvětová cirkulace subtypů ptačí chřipky u divokých ptáků – leden a únor 2017

A H5N8 – Česká republika, Slovenská republika, Itálie, Slovinsko, Ukrajina (1, 3, 36)

A H5N5 – Německo (21, 22, 24)

A H7N9 – Čína (34, 37)

A H5N2 – USA (27)

#### Česká republika

První případy úhynu divokých ptáků vyvolaných A H5N8 byly hlášeny v prosinci 2016 a následně v průběhu ledna a února 2017. V první polovině února (k 10. 2. 2017) hlášeno celkem 32 ohnisek v celé ČR. V průběhu epizod bylo utraceno přes 60 tisíc kusů drůbeže. Celkové náklady na likvidaci drůbeže přesáhly 31 milionů korun. K nákaze drůbeže dochází při kontaktu s divokými ptáky a jejich exkrementy v kontaminovaném zevním prostředí u vodních zdrojů a ve výběžích domácích chovů. Kontakt drůbeže s volně žijícími ptáky lze vyloučit pouze v zabezpečených in-door chovech.

V ČR byla ohniska ptačí chřipky zaznamenána jak u drobných chovatelů drůbeže, tak v chovech produkčních farem. V ohniscích byl prováděn bezprostřední odchyt podezřelých drůbeže a její utracení. V okolí vodních ploch, včetně steliva, prováděna zevní dekontaminace prostředí a zabezpečeno ochranné pásmo 1–3 kilometry. Byl vydán zákaz vývozu produktů drůbeže a vajíček do zahraničí. Epizootická ohniska ptačí chřipky byla zaznamenána ve 23 zemích EU (24, 25, 36).



Obr. 2 Diagnostikované případy ptačí chřipky ve východních provinciích Číny  
Zdroj: <http://www.sacu.org/maps/provmap.png>

V polovině února zachytili kmen A H5N5 v Zoo Liberec u uhynulého ptáka. Genetická analýza ukázala jeho blízkou genetickou vazbu na HPAI A H5N8 prekurzorový virus, který byl izolován v hraniční oblasti mezi Ruskem a Mongolskem (26, 36).

#### Německo

V Německu došlo od listopadu 2016 do konce února 2017 k rozvinutí 139 epizootických ohnisek drůbeže vyvolaných subtypem A H5N8 a A H5N5. Nový subtyp A H5N5 se při probíhajících epizodách ukázal jako vysoce patogenní. **V zemích EU prozatím nebyl zachycen a diagnostikován žádný humánní případ vyvolaný reasortantem A H5N5 a A H5N8 (32, 33).**

#### Diagnostika humánních případů – souhrnná zpráva WHO (20. 12. 2016–16. 1. 2017)

WHO byly hlášeny nové případy humánních infekcí vyvolaných subtypem A H7N2, A H7N9 a A H9N2.

**Ptačí chřipka vyvolaná subtypem A H7N9** – v tomto období Čína hlásila WHO 110 laboratorně potvrzených humánních případů. Z oblasti centrální Číny dále hlášeno 106 případů a 3 případy z Hong Kongu (30).

K 16. 1. 2017 bylo laboratorně potvrzeno celkem 918 humánních případů vyvolaných subtypem A H7N9 a 359

úmrtí. K nákaze virem A H7N9 docházelo při kontaktu s infikovanou drůbeží nebo kontaminovaným prostředím na tržištích s živou drůbeží. **Nelze vyloučit průběžný nárůst dalších případů. Interhumánní přenos viru nebyl prokázán** – s výjimkou zdravotnických pracovníků. Současná epidemiologická a virologická šetření nenasvědčují o soustavném přenosu této varianty mezi lidmi. Pravděpodobnost přenosu z člověka na člověka je nízká (30, 35, 37).

**Ptačí chřipka vyvolaná subtypem A H7N2** – v USA hlášen laboratorně potvrzený 1 humánní případ. Nejpravděpodobnějším zdrojem nákazy byl úzký kontakt s infikovanými kočkami. Přenos člověka z člověka nebyl prokázán (18).

**Ptačí chřipka vyvolaná subtypem A H9N2** – WHO hlášen 1 laboratorně potvrzený humánní případ v Číně. Onemocněla 7letá dívka v provincii Guangdong. Onemocnění proběhlo jako mírná forma (30, 35).

Čínský úřad WHO v únoru 2017 hlásil celkem 304 potvrzených humánních případů infekcí vyvolaných subtypem A H7N9. Akutní případy byly zaznamenávány od 13. 12. 2016 do 9. 2. 2017. Celkem 304 případů, z toho 86 žen ve věku od 3 do 85 let, medián věku 58 let. Případy byly diagnostikovány v provinciích Jiangsu, Zhejiang, Guangdong, Anhui, Jiangxi a v dalších (Obrázek 2).

V průběhu hlášení bylo potvrzeno 36 případů úmrtí, 82 bylo diagnostikováno jako pneumonie nebo velmi těžké pneumonie s respiračním distresem (48 osob). V léčebných zařízeních bylo hospitalizováno 148 pacientů. U 144 hlášených případů byla zaznamenána pozitivní expozice na tržištích s živou drůbeží. Další 149 osob bylo charakterizováno jako „under-investigation“ a 2 clustery po 2 osobách jako rodinný výskyt (22letá matka + její 3letá dcera, 44letá žena + její sestra) (37).

### **Tento explozivní nárůst pneumonií vyvolaných A H7N9 je označován jako pátá vlna onemocnění od roku 2013.**

Vzhledem k registraci vysokého počtu onemocnění navrhlo administrativní centrum čínského úřadu WHO klinickou studii 4 typů recentně připravených vakcín z reasortant subtypů A H7N9 (koordinátor Beijing Food and Drug Administration). Vakcíny připravila Beijing Tiantan Biological Products Co. Klinické studie byly zahájeny. Po jejich ukončení a komplexním vyhodnocení bude zahájeno registrační řízení a certifikační proces vedoucí k produkci vakcíny. Centrální orgány WHO v Číně zintenzivnily epidemiologickou surveillance epizootického šíření subtypu A H7N9, včetně uzavření trhů s živou drůbeží v jednotlivých oblastech.

### **Genetické mutace viru A H7N9 (20. 2. 2017)**

Čínskému úřadu WHO byla hlášena první genetická mutace subtypu A H7N9, u které je predikován vyšší epizootický potenciál pro drůbež. Orgány WHO byly informovány, že mutace byla nalezena u dvou izolátů od nemocných pacientů v provincii Guangdong. Izolovaný kmen vykazuje vyšší patogenitu pro drůbež, ale nebyly zaznamenány známky vyšší patogenity pro člověka. Oba pacienti byli v kontaktu s infikovanou drůbeží. Další 105 kontaktů bylo monitorováno s negativním výsledkem. Detailní genetická studie izolovaných kmenů od lidí bude provedena pracovníky Chinese Academy of Sciences (37, 38).

### **Diskuse**

Většina humánních případů vyvolaná A H7N9, A H5N1 byla diagnostikována v Číně a Asii. K nákaze došlo po expozici osob s infikovanou drůbeží nebo s předměty zevního prostředí. K přenosu z člověka na člověka docházelo pouze sporadicky, v rodinném prostředí. U subtypu A H5 a A H7 nebyla

prokázána schopnost soustavného interhumánního přenosu. V současné době hodnotí WHO pravděpodobnost přenosu z člověka na člověka jako velmi nízkou. Souhrnná epidemiologická surveillance nenasvědčuje pro nabytí schopností kontinuálního šíření ptačích virů v lidské populaci.

### **Obecná preventivní doporučení (OIE)**

V Evropě cirkulovaly u divokých ptáků a drůbeže subtypy A H5N8 a A H5N5, vyvolávaly mnohočetná epizootická poškození drůbeže v drobných domácích chovech i na chovných farmách drůbeže. Epizootická ohniska byla průběžně likvidována a prováděna účinná protiepidemická a izolačně-karanténní opatření.

WHO i OIE vydávaly průběžná doporučení pro manipulaci se zvířaty v zemích s cirkulací patogenních subtypů. Doporučuje se omezit pohyb v lokalitách s epizootickým výskytem ptačí chřipky a dodržování přísné osobní hygieny (30, 31, 32, 33).

Vzhledem k průběžným mutacím a vytváření nových reasortant klade WHO důraz na globální surveillance s detekcí průběžných změn klinických forem onemocnění. V průběhu cirkulace ptačích virů dochází k vytváření nových reasortant. Každá kombinace H a N genu vytváří v průběhu cirkulace odlišný subtyp s různou patogenitou.

Od roku 2005 všechny nové izolované cirkulující subtypy ptačí chřipky podléhají „International Health Regulation“. Národní státy jsou povinny poskytnout všechny nové izolované varianty subtypů k bližší identifikaci „Under WHO S Pandemic Influenza Preparedness“ (PIP). Viry s potenciálem pandemického šíření se ukládají a identifikují v souladu s Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS).

V Evropě i dalších světových regionech simultánně cirkuloval v populaci prasat virus A H1N1. K nákaze lidí dochází při úzkém kontaktu s infikovanými vepřmi nebo v kontaminovaném zevním prostředí. Průběh onemocnění je většinou mírný, ale vyskytují se i závažné fatální případy. Pravděpodobnost šíření z člověka na člověka v populaci je malá. Nebyl popsán žádný cluster šíření z člověka na člověka.

### **Souhrn**

V druhé polovině roku 2016 v Číně, Asii i v řadě zemí Evropy probíhaly epizootie drůbeže vyvolané subtypy HPAI A H5N8 a A H5N5. V listopadu a prosinci došlo celosvětově k explozivním epizootiím

u drůbeže a k následnému šíření v lednu a únoru 2017. Na přelomu roku 2016/2017 byl virus přenesen divokými ptáky přes Sibiř do Evropy podél pravidelné euroasijsko-africké migrační cesty divokých ptáků (husy, kachny, labutě, rackové aj.). Průběžně došlo k rozšíření epizootií v Německu, Francii, ČR, Bulharsku, Polsku a Maďarsku (+ tři africké země: Egypt, Tunisko, Nigérie, a také Irán) jak u drobných chovatelů outdoor drůbeže, tak i v produkčních chovech.

V ČR byla první ohniska zaznamenána začátkem ledna 2017. K 8. 2. 2017 to bylo celkem 30 ohnisek ptačí chřipky vyvolané HPAI A H5N8. V lokalitě výskytu – především u malých chovatelů – byla zajištěna izolace, odchyt a utracení jak divokých ptáků, tak infikované drůbeže. Celkový počet utracené drůbeže přesáhl 60 000 kusů a náklady jsou vyčísleny v desítkách milionů korun. Místa výskytu byla karanténizována, provedena prostorová dezinfekce. Byla zřízena ochranná pásma v okruhu 1–3 kilometrů a veterinární správa zajišťovala průběžnou epidemiologickou surveillance v místech výskytu.

OIE a WHO doporučily pouze indoor chovy k vyloučení možnosti kontaktu drůbeže s divokými ptáky. Stejná opatření byla prováděna v dalších 23 zemích EU. V polovině února bylo v Evropě v průběhu epizootií vyvolaných A H5N8 celkově utraceno více než 18 x 10<sup>6</sup> kusů drůbeže.

Vztah mezi humánními a animálními A viry chřipky se nezměnil. Riziko přenosu těchto subtypů z člověka na člověka zůstává nízké. WHO doporučuje kontinuální globální surveillance a průběžnou sumarizaci virologických, epidemiologických a klinických změn spojených s cirkulujícími viry izolovanými od lidí a zvířat.

### **Literatura**

1. ProMED mail post. Avian Influenza (89): Hungary (Bekers, Csongrad), poultry, wild bird, HPAI H5N8, OIE. ProMED-Mail 2016. Accessed 4 November 2016.
2. ProMED mail post. Avian Influenza (92): Germany (Schleswig-Holstein), wild bird, H5N8, First cases. ProMED-Mail 2016. Accessed 8 November 2016.
3. ProMED mail post. Avian Influenza (93): Switzerland, Austria, Wildfowl, H5N8, Croatia, Suspected, Request for information. ProMED-Mail 2016. Accessed 8 November 2016.
4. ProMED mail post. Avian Influenza (99): Switzerland (VAUD), wild, India (Karnataka) poultry, H5N8. ProMED-Mail 2016. Accessed 12 November 2016.
5. ProMED mail post. Influenza (49): WHO, H1N1, Netherlands, Risk assessment, Human Animal Interface. ProMED-Mail 2016. Accessed 21 November 2016.
6. ProMED mail post. Avian Influenza (110): South Korea (South Jeolla, North Chungcheong), Poultry, HPAI

- H5N6, New strain, OIE. ProMED-Mail 2016. Accessed 23 November 2016.
7. ProMED mail post. Avian Influenza (111): Germany (Mecklenburd-West Pomerania), Poultry, LPAI H5N2, OIE. ProMED-Mail 2016. Accessed 23 November 2016.
8. ProMED mail post. Avian Influenza (115): Sweden PHAI H5, Poultry, Finladn HPAI H5N8, Wildfowl, OIE. ProMED-Mail 2016. Accessed 24 November 2016.
9. ProMED mail post. Avian Influenza (114): India (Karnatak), Poultry, H5N8, Spread, OIE. ProMED-Mail 2016. Accessed 25 November 2016.
10. ProMED mail post. Avian Influenza (118): Japan (Aomori, Niigata), poultry, HPAI H5, OIE. ProMED-Mail 2016. Accessed 29 November 2016.
11. ProMED mail post. Avian Influenza (121): Egypt (Dumyat) Coot, HPAI H5N8, OIE. ProMED-Mail 2016. Accessed 30 November 2016.
12. ProMED mail post. Avian Influenza (124): France (Occitanie), Poultry, HPAI H5N8, OIE. ProMED-Mail 2016. Accessed 2 December 2016.
13. ProMED mail post. Avian Influenza (131): UK, Prevention, Iszrael, France, Spread, Poultry, Wild, HPAI H5N8. ProMED-Mail 2016. Accessed 9 December 2016.
14. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (68): China (Fujian, Jiangsu), H7N9. ProMED-Mail 2016. Accessed 13 December 2016.
15. ProMED mail post. Avian Influenza (135): Netherlands, Wildfowl, HPAI H5N5, First report, OIE. ProMED-Mail 2016. Accessed 15 December 2016.
16. ProMED mail post. Avian Influenza (137): USA (New York) Feline, H7N2, Low pathogenic. ProMED-Mail 2016. Accessed 15 December 2016.
17. ProMED mail post. Avian Influenza (139): Fance (Occitanie), Poultry, LPAI H5N9, New Strain, OIE. ProMED-Mail 2016. Accessed 16 December 2016.
18. ProMED mail post. Avian Influenza (152): USA (New York), Feline, H7N2, Low pathogenic. ProMED-Mail 2016. Accessed 27 December 2016.
19. ProMED mail post. Avian Influenza Human (72): China (Hong Kong), H7N9, Fatal. ProMED-Mail 2016. Accessed 27 December 2016.
20. ProMED mail post. Influenza (01): Canada, H3N2V. ProMED-Mail 2016. Accessed 28 December 2016.
21. ProMED mail post. Avian Influenza (154): Slovakia (Bratislava), poultry, HPAI H5, OIE. ProMED-Mail 2016. Accessed 29 December 2016.
22. ProMED mail post. Avian Influenza (01): Croatia (Virovitičko-Podravska), HPAI H5N8, First report. ProMED-Mail 2016. Accessed 30 December 2016.
23. ProMED mail post. Avian Influenza (18): China (Shanxi), Swan, HPAI H5N8. ProMED-Mail 2016. Accessed 30 December 2016.
24. ProMED mail post. Avian Influenza (02): Europe, Asia, HPAI H5N8, Poultry, Wild, Spread. ProMED-Mail 2017. Accessed 5 January 2017.
25. ProMED mail post. Avian Influenza (03): Slovakia (Nitra), HPAI H5, Wild bird, First report. ProMED-Mail 2017. Accessed 5 January 2017.
26. ProMED mail post. Avian Influenza (04): Europe, Asia, H5N8, Poultry, Wild, Spread. ProMED-Mail 2017. Accessed 9 January 2017.
27. ProMED mail post. Avian Influenza (12): USA (Montana), Wild duck, HPAI H5N2, OIE. ProMED-Mail 2017. Accessed 10 January 2017.
28. ProMED mail post. Avian Influenza (14): Ukraine, Slovakia, Poultry, Captive bird, Wild bird HPAI H5N8, OIE. ProMED-Mail 2017. Accessed 12 January 2017.
29. ProMED mail post. Avian Influenza (21): Slovakia (Presov), Poultry, HPAI H5, Rrequest for Information. ProMED-Mail 2017. Accessed 16 January 2017.
30. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (13): WHO, Human-Animal Interface. ProMED-Mail 2017. Accessed 16 January 2017.
31. ProMED mail post. Avian Influenza (30): Italy (Veneto), Poultry, HPAI H5N8, OIE. ProMED-Mail 2017. Accessed 17 January 2017.
32. ProMED mail post. Avian Influenza (32): Germany, Wildfowl, Poultry HPAI H5N8, New strain, OIE. ProMED-Mail 2017. Accessed 24 January 2017.
33. ProMED mail post. Avian Influenza (36): Germany, Wildfowl, Poultry, HPAI H5N5, Spread. ProMED-Mail 2017. Accessed 30 January 2017.
34. ProMED mail post. Avian Influenza (44): Slovakia, H5N8, Poultry, Wild birds. ProMED-Mail 2017. Accessed 2 February 2017.
35. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (19): China (Beijing, Yunnan), H7N9. ProMED-Mail 2017. Accessed 12 February 2017.
36. ProMED mail post. Avian Influenza (52): Czech Republic (Liberec), Captive birds, HPAI H5N5, OIE. ProMED-Mail 2017. Accessed 15 February 2017.
37. WHO Update, 20 February 2017. Human infection with avian influenza A H7N9 virus – China. Available from: [www.who.int/csr/don/20-february-2017-ah7n9-china/en](http://www.who.int/csr/don/20-february-2017-ah7n9-china/en)
38. Genetic mutations, 20 February 2017. Genetic mutations. South China Morning Post. Available from: <http://www.scmp.com/news/china/society/article/2072454/mutation-H7n9-flu-strain-found-guangdong-patients>

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

**REGISTRACE  
JIŽ SPUŠTĚNA!**



ČESKÁ VAKCINOLOGICKÁ  
SPOLEČNOST ČLS JEP



# **XIII. HRADECKÉ VAKCINOLOGICKÉ DNY**

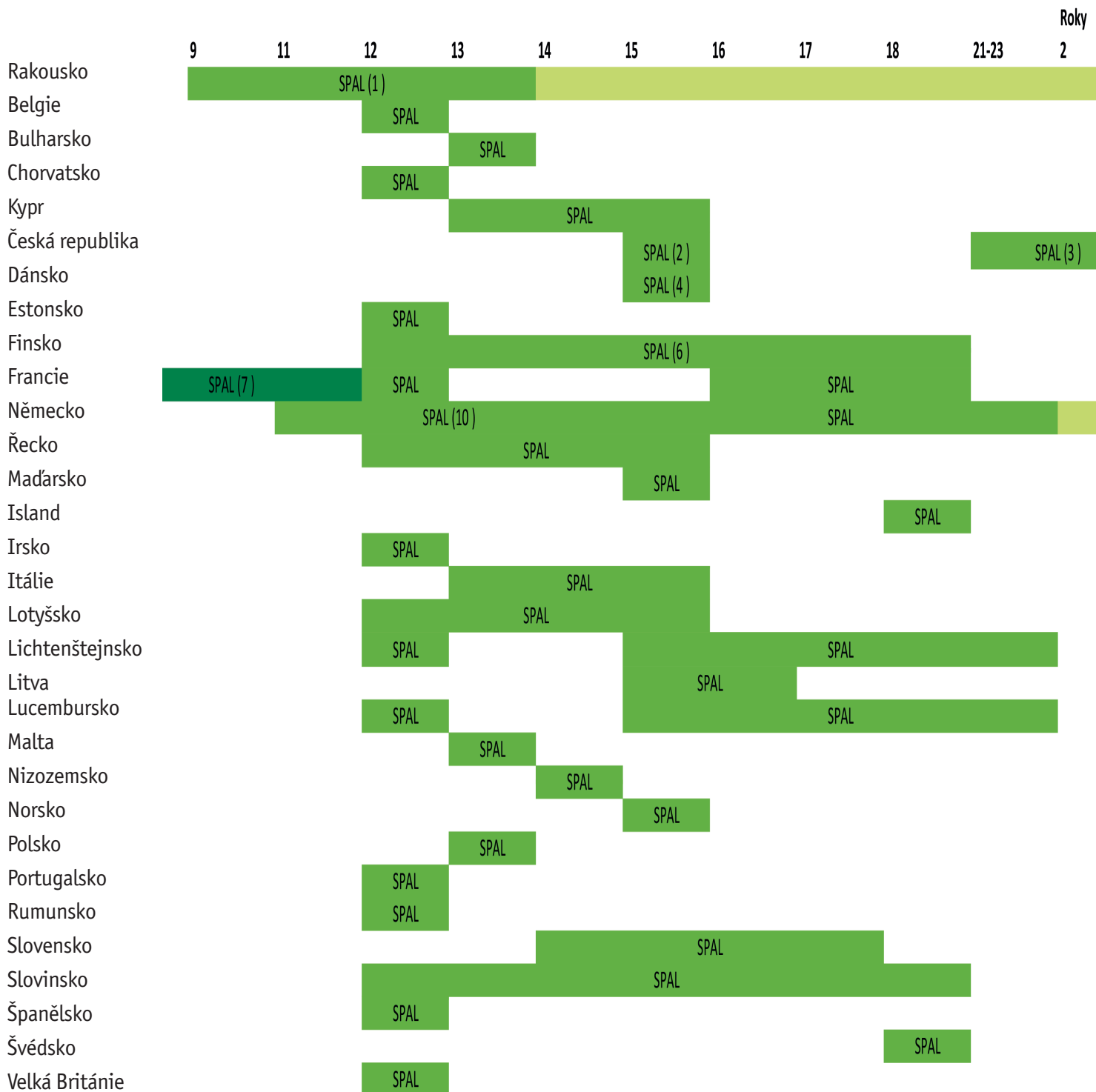
**5.-7. 10. 2017**

**Kongresové centrum Aldis  
Hradec Králové**

**[www.vakcidny.cz](http://www.vakcidny.cz)**



## Doporučená imunizační schéma proti spalničkám Recommended immunization schedules for measles



### Poznámky:

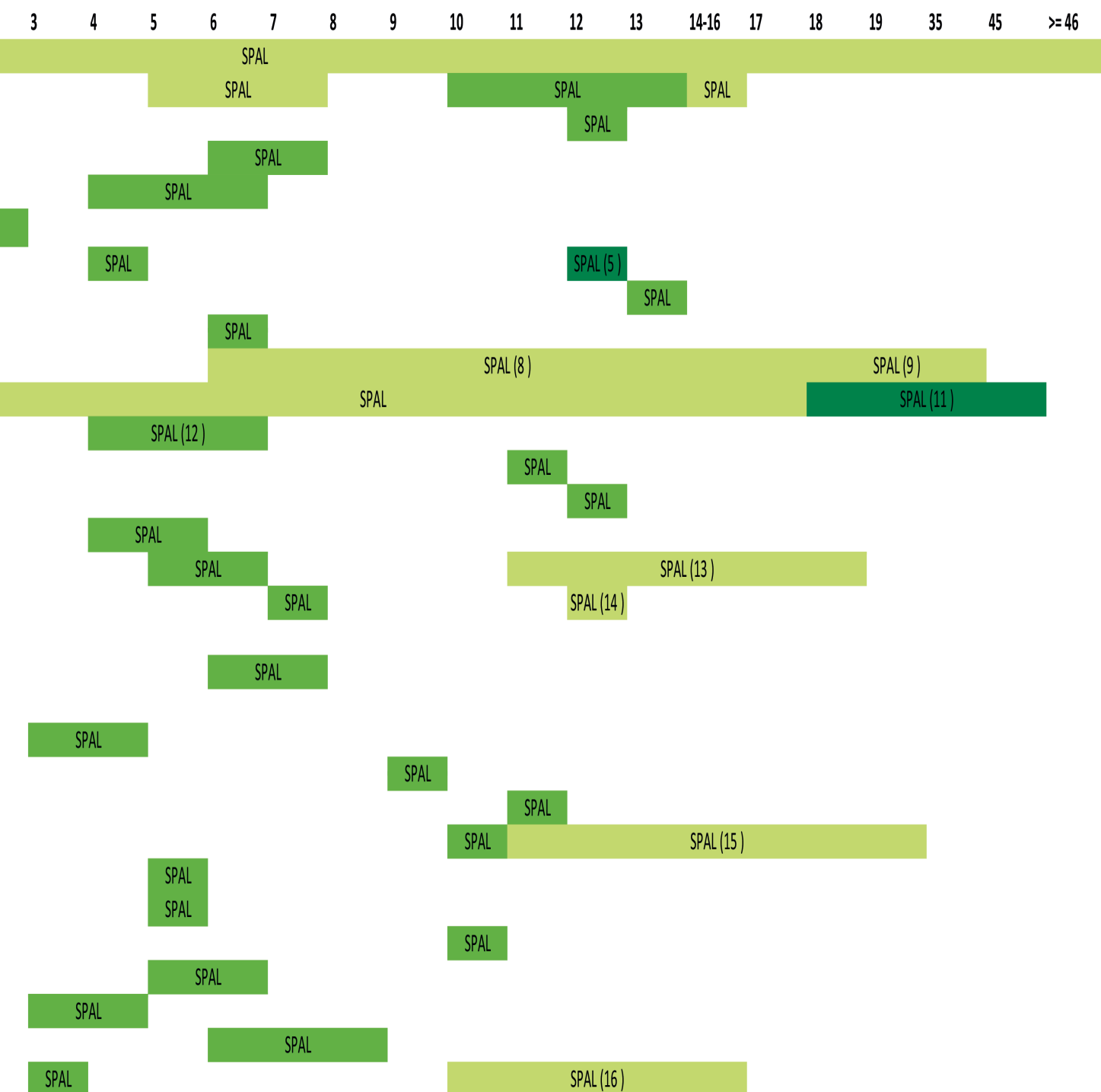
- Dvě dávky nejméně s odstupem 4 týdnů.
- První dávka aplikována od věku 15 měsíců, druhá dávka s odstupem 6–10 měsíců po první dávce.
- Podávána mezi 21. a 25. měsícem života.
- MMR očkování od 9 měsíců věku před návštěvou zemí, kde se spalničky vyskytují endemicky nebo se vyskytují epidemie spalniček. Doporučené dvoudávkové schéma v 15 měsících a 4 letech.
- Původní doporučený věk pro druhou dávku MMR, který

trval až do roku 2016, byl pro děti starší 4 let od 1. dubna 2008.

- Očkování může být aplikováno od 6 měsíců věku v případě cestování do zahraničí. Pokud očkování začíná po 12. měsíci věku, jsou doporučeny 2 dávky (14–18 měsíců a 6 let). Dočasné doporučení aplikace spalničkové vakcíny ve 12 měsících bylo nahrazeno trvalým doporučením (12–18 měsíců). Pokud je MMR aplikováno v 6–11 měsících, dítě potřebuje druhou a třetí dávku k dokončení schématu.

7. Aktualizace 28. června 2013: Pro detailní popis doporučení navštivte: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=362>

- Dvě MMR dávky po měsíci, pokud nebylo předchozí očkování; 1 dávka, pokud dříve byla již 1 dávka aplikována.
- Dvě MMR dávky celkem pro jedince narozené od roku 1980.
- Očkování od 9 měsíců ve specifických situacích. V tomto případě by druhá dávka měla být aplikována co nejdříve v druhém roce života.



11. Jedna dávka vakcíny proti spalničkám pro osoby ve věku 18 let a více pro narozené od r. 1970 bez anamnézy nebo nejistou anamnézou očkování či aplikovanou pouze jednou dávkou v dětství. Pouze MMR vakcína je v Německu k dispozici.

12. Dvě dávky doporučeny pro osoby patřící k specifickým povoláním. Ženy, které jsou séronegativní během těhotenství, by měly být očkovány dvěma dávkami po porodu.

13. Pouze pro ty, kteří nemají očkování v anamnéze.

14. Catch-up ženy, které dříve nebyly očkovány, bez anamnézy očkování proti zarděnkám či prodělané nemoci. Doporučeno dvoudávkové schéma.

15. Catch-up pro děti, které neobdržely MMR v 10 letech věku (dětí narozené před 31. prosincem 1996). Další dávka by měla být podána v 19 letech věku.

16. Catch-up program pro děti narozené mezi 1997 a 2003, které jsou neočkováné nebo pouze částečně očkováné proti spalničkám.

Obsah je adaptován podle ECDC. Viz: <http://ecdc.europa.eu/en/pages/legalnotice.aspx>. Obsah reflektuje stav k 2017-05-07, 16:05.

- Všeobecné doporučení
- Doporučení pouze pro specifické skupiny
- Catch-up (například pokud byly zmeškány předchozí dávky)

## Vakcíny proti arbovirovým nákazám – současná situace a výhled do budoucna: 1. díl – čeleď *Togaviridae*

### Vaccines against arboviral infections – current situation and future outlook: part 1 - *Togaviridae*

doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.<sup>1</sup>, Nora Boštíková<sup>2</sup>, prof. MUDr. Pavel Boštík, Ph.D.<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup>Lékařská fakulta, Karlova Univerzita, Hradec Králové

<sup>3</sup>Klinika infekčních nemocí LF UK a FN Hradec Králové

*Vakcinologie* 2017;11(2): 96–100

Arbovirová onemocnění jsou vyvolána virem s celosvětovým rozšířením, byť v oblastech s teplým klimatem se vyskytují častěji. Mezi arboviry řadíme v současnosti 597 virů, z nichž zhruba 100 může infikovat člověka a více než 20 z nich působí závažná onemocnění.

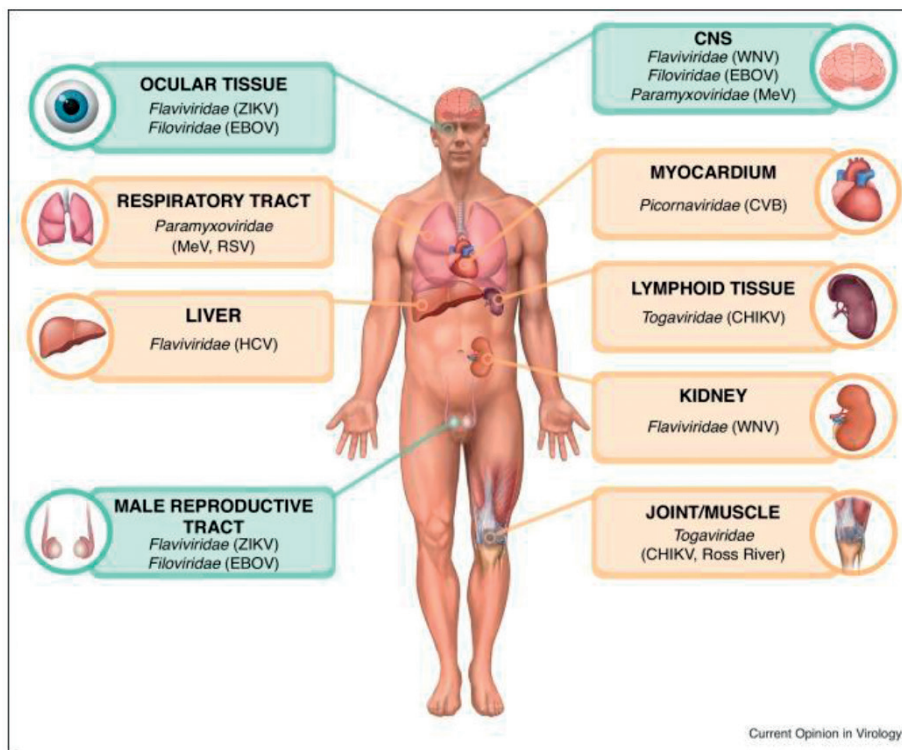
Nejčastěji jde o viry z čeledi *Togaviridae* (např. virus Chikungunya, Mayaro, Sindbis, Ross River nebo Barmah Forest virus), *Flaviviridae* (např. virus žluté zimnice, japonské encefalitidy, West Nile virus, virus encefalitidy Murray Valley, virus encefalitidy St. Louis, dengue nebo virus Rocio) a *Bunyviridae* (např. virus Tahyňa, Inkoo, virus kalifornské encefalitidy, virus LaCrosse, Jamestown Canyon virus).

K nákaze přenašeče – obvykle hmyzího vektoru – dochází sáním krve na viremických zvířatech (rezervoáry viru) (Obr. 1).



Obr. 1 Identifikace komárů v arbovirové laboratoři (Zdroj: digital.vpr.net)

Člověk je v procesu šíření nákazy obvykle slepým článkem. Virus do lidského organismu proniká sacím ústrojím infikovaného hmyzu. Ojediněle je možný jiný způsob přenosu, a to alimentární (požitím mléka



Obr. 2 Tkáně, ve kterých perzistují RNA viry (Zdroj: sciencedirect.com)

infikovaných zvířat) nebo vdechnutím kontaminovaného aerosolu.

Většina onemocnění probíhá asymptomaticky nebo pouze jako lehké chřipkovité onemocnění. Výraznější pomnožení viru ve vnímavých tkáních však může vést k závažným poškozením mozku, kloubů nebo k hemokoagulaci. Schéma na obrázku 2 velmi dobře ukazuje cílové tkáně v lidském těle, ve kterých perzistují viry vybraných čeledí.

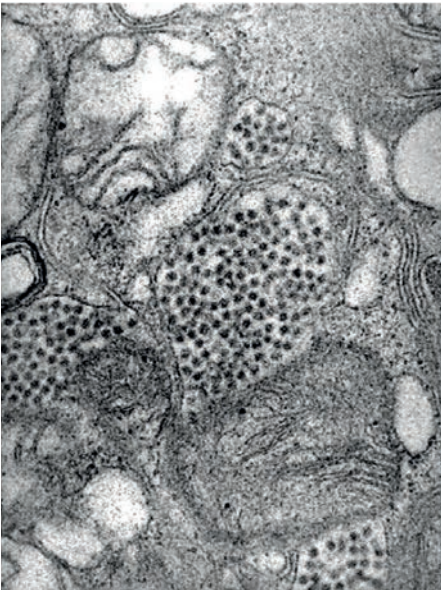
V prvním díle textu o arbovirových nákazách se blíže podíváme na čeleď *Togaviridae*. Spadá do ní 22 virů přenášených komáry, 8 z nich způsobuje lidská onemocnění podobná dengue. Tito zástupci jsou

organizováni ve dvou rodech *Alphavirus* a *Rubivirus* (1, 2).

Rod *Alphavirus* je tvořen malými (60–65 nm) obalenými sférickými viry s pozitivní ssRNA (ss-single strain, jednořetězcová RNA). Do této skupiny spadá **virus východoamerické encefalomyelitidy koní (Eastern Equine Encephalitis, EEE)**, poprvé izolovaný v 70. letech 20. století v USA (Obr. 3).

Subtyp I endemicky se vyskytující v Severní Americe a karibské oblasti infikuje lidskou populaci. Další tři subtypy byly izolovány z koní, opic, bažantů, hlodavců, ptáků či vačnatců. Inkubační doba u lidí se pohybuje od 1 do 10 dnů. Pacienti typicky trpí silnými





Obr. 3 EEE virus (Zdroj: cdc.gov)

bolestmi hlavy, horečkami, bolestmi svalů, zvrací, mají střevní potíže. Posléze dochází k dezorientaci, záchvatům a pacient upadá do kómatu. Humánní infekce jsou sice poměrně vzácné, nicméně každý přibližně třetí nemocný umírá, a to obvykle druhý až desátý den po objevení se prvních symptomů onemocnění. Přeživší často trpí mentálními a psychickými poruchami, včetně paralýzy či dysfunkce kranálních nervů. Další vysoké procento pacientů umírá několik málo let po proděláním tohoto onemocnění, a to na těžké dlouhodobé následky. Spojené státy udávají mezi 5–10 případy humánního onemocnění ročně (typicky na Floridě, v Georgii, Massachusetts a New Jersey). Nejvzácnější skupinou jsou lidé nad 50 let a děti pod 15 let věku. Diagnostika protilátek EEE se provádí z krve, materiálu lumbálních punkcí, v poslední době i z výtěru dutiny ústní (obvykle se jedná o IgM capture ELISA a IgG ELISA testy). Izolace viru z klinického materiálu je nesmírně obtížná a běžně se neprovádí.

Do současnosti nejsou k dispozici specifická antivirotika. Obvykle jsou pacienti udržováni na podpůrné terapii, podpoře dýchání, je zajištěna hydratace a snaha zabránit rozvoji jiných infekcí. V tuto chvíli je nejdůležitější prevence – a to hlavně opatření proti komárům coby vektorům onemocnění (3, 4).

Ideální ochranou je očkování. Proti EEE viru je sice k dispozici nelicencovaná očkovací látka, ale pouze v limitovaném množství, a to v rámci the Special Immunization Program of USAMRIID (United States Army

Medical Research Institute of Infectious Diseases) (Ft. Detrick, Frederick, MD, USA), pro laboratorní a výzkumné pracovníky (Obr. 6). Tato vojenská instituce disponuje experimentálními vakcínami i pro západoamerickou encefalitidu koní způsobenou Western Equine Encephalomyelitis virem (WEE), kterou se budeme zabývat v následujících odstavcích. Vzhledem k faktu, že se jedná o experimentální očkovací látku, platí zde vysoce specifický režim jejich aplikace. Očkovací látky jsou efektivní, vyvolávají odpovídající imunitní odpověď lidského organismu a vedlejší účinky vakcinace se pohybují v akceptovatelných parametrech. Pokud dojde k situaci, kdy je třeba vakcínu aplikovat, je nutné zvážit konkrétní případy a rizika.

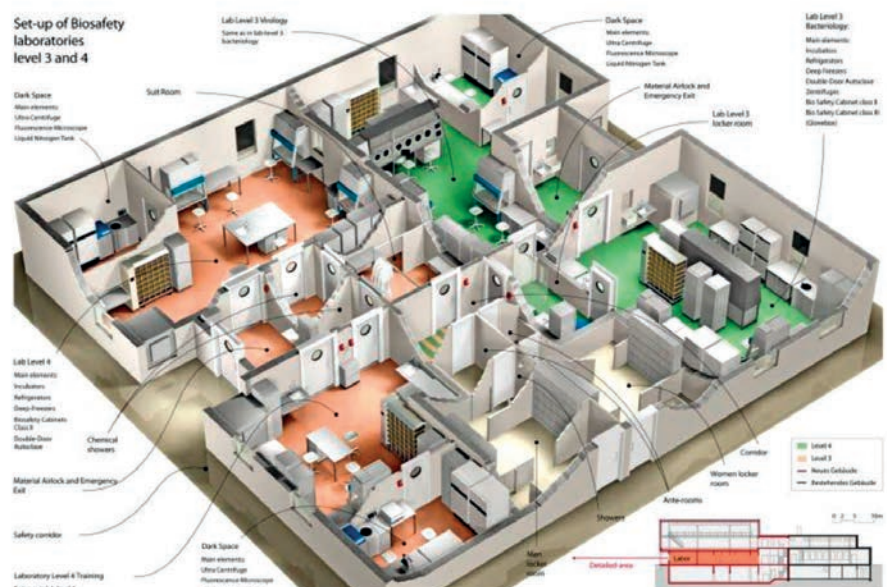
Vývoj vakcín specificky proti vysoce infekčním biologickým agens, které patří v systému biologické ochrany BSL (Biosafety Level System) do nejvyšších skupin (3 a 4), je nesmírně náročnou záležitostí. Schéma laboratoří BSL3 a BSL4 ukazuje obrázek 4. Jedním z míst, kde jsou k takovému výzkumu vybaveni, je právě zmiňovaný vojenský výzkumný ústav USAMRIID, založený již v roce 1969.

Jeho základním posláním je obrana proti biologickým zbraním, bioterorismu stejně jako výzkum infekčních nemocí i agens je způsobujících a ochrana obyvatelstva proti nim. S tím jde ruku v ruce výzkum a vývoj terapií, vakcín a diagnostických přístupů – z tohoto výzkumu benefituje jak vojenská, tak civilní složka obyvatelstva, protože

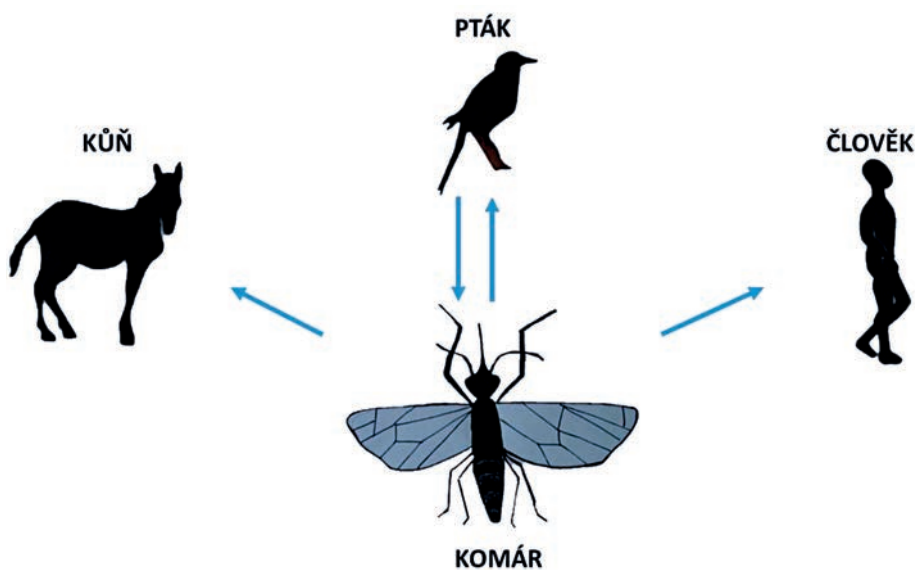
informace jsou uvolňovány a předávány. Úspěchy byly v průběhu existence ústavu zaznamenány na poli výzkumu vakcín proti antraxu, botulismu, moru, hemoragickým horečkám Ebola a Marburg, hantavirům, stejně jako ricinovému toxinu nebo agens – *Staphylococcal enterotoxin B* (7, 8, 14).

Do stejného rodu virů jako EEE virus patří, jak již bylo zmíněno, **virus západoamerické encefalitidy koní**, známý již od roku 1935, kdy byl poprvé izolován z koně uhynulého na encefalitidu. Není jistě bez zajímavosti, že tento virus byl první arbovirovou nákazou, která byla v USA kdy prokázána. Virus je typický pro oblasti Severní, Střední a Jižní Ameriky a jeho vektorem jsou komáři rodů *Culex*, *Aedes*, *Culiseta* a *Anopheles*. Mezi dosud známé hostitele patří kůň, člověk, hlodavci, ptáci, hadi a žáby. Obrázek 5 shrnuje životní cyklus pro EEE, WEE. U člověka vyvolává encefalitidu a horečky s letalitou okolo 20 %.

V roce 1962 pak proběhla v Kolumbii a ve Venezuele jak mezi lidmi, tak mezi koňmi velká epidemie vyvolaná dalším virem, a to **venezuelská encefalomyelitida koní**. Epidemie se objevila po extrémně silném období dešťů, což maximálně vyhovovalo životnímu cyklu komárů, kteří fungují jako virový vektor. Jedná se opět o virus rodu *Alphavirus* a je rozšířen v centrální a Jižní Americe, najdeme ho v Mexiku a na Floridě. Hlavním vektorem je *Culex proteksi*, dalšími vektory jsou *Aedes serratus*, *Cx. nigripalpus*, *Cx. taeniopus*, *Cx. vomerifer*, *Cx. Virgultus*. Virus byl izolován z divokých hlodavců



Obr. 4 BSL3 a BSL4 systém laboratoří (Zdroj: sites.google.com/site/bioterrorbible/BIO-LABS/Biosafety-Level-4)



Obr. 5 Životní cyklus virů – EEE, WEE (kresba Nora Boštíková)

rodu *Oryzomys*, *Zygodontomys* a *Heteromys*, krysy *Sigmodon hispidus* a *Proechymis semispinosus* a některých ptáků. U člověka virus vyvolává opět horečnaté stavy a encefalitidu. Máme zase k dispozici pouze experimentální nelicencovanou vakcínu, a to prostřednictvím USAMRIIDu. Jedná se o kandidátní vakcinační kmen V3526.

V únoru letošního roku (2017) byla vydána zpráva o povolení a zahájení preklinického testování kandidátní virové vakcíny V3526 (VEE3526, VEE IA/B V3526, VEE Vaccine) aplikantů USAMRIID a University of North Carolina at Chapel Hill, ve spolupráci s farmaceutickou firmou DynPort Vaccine Company a Northwest Kinetics. Zahajuje se studie fáze II (prevence encefalomyelitidy) – testování vakcíny na dobrovolnících.

Virový kmen V3526 je atenuovaný kmen VEE, který byl vytvořen z virulentního parenterálního (rodičovského) kmene zavedením dvou mutačních míst. První mutace je delece, která způsobuje, že virus není životaschopný, a druhá mutace obnovuje životaschopnost viru bez obnovení patogenních vlastností parenterálního viru. Největším problémem při konstrukci V3526 bylo zajištění stability deleční mutace a zajištění nemožnosti, aby konstrukt revertoval zpět do divoké formy (wild type) viru. To se podařilo, v porovnání s dřívě kandidátním kmenem TC83 (není dále uvažován jako možný zdroj kandidátní vakcíny) je V3526 méně virulentní, ale je stoprocentně bezpečný (4–6, 14).

Nejznámějším virem rodu *Alphavirus* je **virus Chikungunya**. Svůj název dostal

z lokálního domorodého jazyka Kimakonde (jazyk, kterým se hovoří v oblasti jihovýchodní Tanzanie a severního Mosambiku), kdy daný výraz popisuje pozici nemocného zkriveného bolestí kloubů. Poprvé byl tento virus izolován již v roce 1956, a to z lidského pacienta.

Virus má dva cykly: sylvatický, probíhající mezi opicemi a stromovými komáry *Aedes africanus*, *Ae. furcifer*, *Ae. taylori*, a urbánní, zahrnující člověka a synantropní komáry *Ae. aegypti*, *Ae. albopictus* a *Culex pipiens fatigans*. V Asii probíhají tyto epidemie v cyklu mezi člověkem a komáry. Člověk slouží jako jediný hostitel a amplifikátor viru. Většina epidemií se vyskytne během období dešťů a poleví během období sucha.

Tento virus pochází původně z Afriky, hojně se vyskytuje v Asii.

U lidí způsobuje horečku Chikungunya provázenou bolestmi hlavy, kloubů, svalů a exantémem (Obr. 7 a 8).

Inkubační doba se pohybuje mezi 2–4 dny. Nemoc je charakteristická náhlým nástupem horečky trvající 3–7 dní, bolestmi hlavy, slabostí, artritidou, bolestmi svalů a zad. Vyrážka se vyskytne asi u poloviny případů. Někteří pacienti trpí bolestmi kloubů měsíce i roky po uzdravení.

Velká epidemie proběhla v roce 2006 na ostrově Réunion. Ze 775 000 obyvatel se nakazilo 244 000 a 205 pacientů nemocí podlehl. Epidemie udeřila zcela neočekávaně a vyznačovala se i dosud neviděnými projevy neurologickými, atypického exantému, vyskytla se žloutenka a byly zachyceny neonatální infekce. Atypická byla i sama lokalita výskytu viru v této zemi.

V roce 2014 potvrdila 4 případy tohoto onemocnění Francie, a to v rámci lokálně infikovaných obyvatel – v oblasti Montpellier. Později, v roce 2014, proběhla epidemie v oblasti pacifických ostrovů.

Během roku 2015 Světová zdravotnická organizace informovala o malých epidemiích, které se objevily ve městě Dakar, v Senegal a ve státě Paňdžáb, v Indii. PAHO, tj. Pan American Health Organization informovala o více než půlmilionu (693 489) suspektních případů onemocnění na území amerických kontinentů, z nichž 37 480 bylo laboratorně potvrzeno. Nejvyšší počet suspektních případů byl zaznamenán v Kolumbii (356 079).

V roce 2016 se situace vyvíjela méně dramaticky, došlo zhruba k pětinasobnému poklesu počtu suspektních infekcí. Nicméně i tak je Chikungunya velkým



Obr. 6 USAMRIID (Zdroj: historycommons.org)



Obr. 7 Exantém u pacienta s Chikungunya (zdroj: wikimedia)



Obr. 8 Ruce pacienta s Chikungunya (Zdroj: consultqd.clevelandclinic.org)

problémem, v současné době obzvláště v Argentíně (9–11).

Jistě není bez zajímavosti zachycení prvního potvrzeného případu tohoto onemocnění v České republice. Dr. Zelená a kolektiv autorů referují ve své publikaci z roku 2006 o importované nákaze prokázané u 43leté Češky, která onemocněla v důsledku pobytu na ostrově Mauritius v období epidemie Chikunguny. Žena měla typický průběh onemocnění a plně se uzdravila. Laboratorní průkaz provedený v Národní laboratoři pro

arboviry v Ostravě využil sérologickou metodiku a komplement fixační reakci (10).

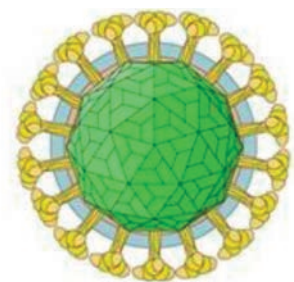
Experimentální nelicencovanou vakcínou opět disponuje americký USAMRIID, jedná se o vakcinační kmen 181/25.

Výše diskutovanému viru je blíže příbuzný africký **virus O'nyong-nyong** (Obr. 9). Jeho hlavním vektorem je *Anopheles gambiae* a *An. funestus*. Hostiteli viru jsou primáti a netopýři, výjimečně ptáci. Virus vyvolává horečku s bolestmi hlavy, kloubů, svalů a vyrážkou. Letalita je nízká.

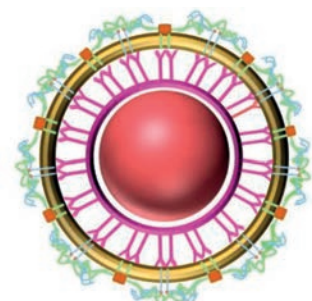
Velmi významná byla epidemie, která proběhla v letech 1951–1961, a to v Ugandě, Keni, Tanzanii, postupně zasáhla také Zaire, Malawi a Mosambik a infikovala přes dva miliony lidí (bez obětí na životech) (12).

V nedávné době na sebe upozornil další, veřejnosti jen minimálně známý **Sindbis virus** (Obr. 10). Poprvé byl izolován již v roce 1955 v egyptské vesnici Sindbis. V roce 1971 byl zachycen na Slovensku – byl přítomen v játrech tažného ptáka rákosníka obecného (čeleď pěnicovití). V České republice byly dosud detekovány pouze protilátky u savců lužních ekosystémů Moravy. Virus je k nám pravděpodobně zavlečen tažnými ptáky a ti jsou nakaženi přes vektory – komáry rodu *Culex*. Onemocnění u lidí se projevuje 3 až 4denními horečnatými stavy, úpornými bolestmi hlavy a pohybového ústrojí, včetně mírné žloutenky a exantémem lokalizovaným na hrudníku a končetinách. Únava může posléze u pacientů přetrvávat od několika týdnů až po měsíce. V některých případech se může rozvinout i chronická artritida. V současnosti se s tímto virem potýká švédská populace. Studie poukazují na šestinásobný vzestup protilátek proti Sindbis viru v této skandinávské populaci během posledních třiceti let. Navíc panuje domněnka, že celková data jsou silně podhodnocena. Kromě severní Evropy jsou známa onemocnění z oblastí severní Afriky stejně jako z Ugandy (13).

V příštím čísle Vakcinologie budeme v rubrice Novinek pokračovat virovou čeledí *Flaviviridae*. Závěrečné zamyšlení nad arbovirovými nákazami jak z hlediska



Obr. 9 Virus O' Nyong Nyong (Zdroj:fundacionio.org)



Obr. 10 Schéma Sindbis viru (kresba N. Boštíková)

celosvětového, tak českého ponecháváme na závěr celého pojednání.

#### Literatura

1. Huang YS, Higgs S, Vanlandingham DL: Biological control strategies for mosquito vectors of arboviruses. *Insects*. 2017;8(1):E21.
2. Beckham JD, Tyler KL. Arboviral infections. *Continuum*. 2015;21(6):32-67.
3. Aguilar PV, Robich RM, Turell MJ, O'Guinn ML, Klein TA, Huaman A, et al. Endemic Eastern equine encephalitis in the Amazon region of Peru. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;76:293-8.
4. Aguilar PV, Robich RM, Turell MJ, O'Guinn ML, Klein TA, Huaman A, et al. Endemic eastern equine encephalitis in the Amazon region of Peru. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;76(2):293-8.
5. Hachiya M, Osborne M, Stinson C, Werner BG. Human eastern equine encephalitis in Massachusetts: predictive indicators from mosquitoes collected at 10 long-term trap sites, 1979-2004. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;76(2):285-92.
6. Lambert AJ, Martin DA, Lanciotti RS. Detection of North American eastern and western equine encephalitis viruses by nucleic acid amplification assays. *J Clin Microbiol*. 2003;41(1):379-85.
7. Turell MJ. Members of the *Culex pipiens* complex as vectors of viruses. *J AM Mosq Control Assoc*. 2012;28(4):123-6.
8. Reimann CA, Hayes EB, DiGuseppi C, et al. Epidemiology of neuroinvasive arboviral disease-United States, 1999-2007. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;79:974-9.
9. Laras K, Sukri NC, Larasati RP, Bangs MJ, Kosim R, Djauzi, et al. Tracking the re-emergence of epidemic chikungunya virus in Indonesia. *Trans. R Soc Trop Med Hyg*. 2005;99:128-41.
10. Zelená H, Januska J, Raszka J, Mandáková Z. The first case of imported infection of Chikungunya virus in the Czech Republic. *Klin Mikrobiol Infect Lek*. 2006;12:238-9.
11. Pialoux G, Gauzere BA, Strobel M. Chikungunya virus infection: review through an epidemic. *Med Mal Infect*. 2006;36:253-63.
12. Lanciotti RS, Ludwig ML, Rwaguma EB, Lutwama JJ, Kram TM, Karabatsos N, et al. Emergence of epidemic O'nyong-nyong fever in Uganda after a 35-year absence: Genetic characterization of the virus. *Virology*. 1998;252:258-68.
13. Adouchief S, Smura T, Sane J, Vapalahti O, Kurkela S. Sindbis virus as a human pathogen-epidemiology, clinical picture and pathogenesis. *Rev Med Virol*. 2016;221-241.

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

# Předplatte si VAKCINOLOGII



a získáte kosmetický balíček  
**LEVANDULE**  
v celkové hodnotě **493 Kč**



**Neváhejte! Tato nabídka platí jen do 26. 10. 2017**  
**Předplatné na rok pouze za 399 Kč**



**Předplatte si bezpečně e-mailem**

na e-mailovou schránku **mladafronta@predplatne.cz**, uveďte své **jméno a doručovací adresu**. Do předmětu napište kód **MF VAK0217**.  
Předplatit si můžete také **on-line** na našich stránkách **www.mf.cz**



**Volejte zdarma 800 248 248**

Jednoduše zavolejte své osobní údaje a informaci o požadovaném předplatném a periodiku. Uveďte kód **MF VAK0217**.



**Pošlete SMS na číslo 900 09 06**

ve tvaru **MF VAK jméno, příjmení, adresa, lekárska specializace** předplatitele. Cena SMS je 6 Kč včetně DPH. Službu provozuje goNET s. r. o. Technicky zajišťuje MobilBonus s. r. o. Help line 777 717 535 po-pá 9.00-17.00.

**Tato akce je určena pouze pro nové předplatitele a platí do vyčerpání zásob. V případě vyčerpání zásob si vydavatel vyhrazuje právo na zaslání náhradního dárku.** Dárky jsou zoselány do 6 týdnů od obdržení platby za předplatné. Předplatitel svojí objednávkou odborného titulu potvrzuje, že je lékař/odborný pracovník ve zdravotnictví. Předplatitel bere na vědomí, že předplatné s dárkem nebo slevou nelze po dobu jednoho roku ode dne provedení objednávky vypovědět. Předplatitel dále bere na vědomí, že předplatné se automaticky prodlužuje na další období v délce jednoho roku, pokud předplatitel svým písemným oznámením adresovaným společnosti Mladá fronta a. s. nesdělí, že trvá na jeho ukončení. Svojí objednávkou předplatitel potvrzuje, že s těmito dodacími podmínkami souhlasí a zavazuje se jimi řídit. Svojí objednávkou dále dává předplatitel souhlas se zařazením všech jím vyplněných osobních údajů (dále jen údaje) do databáze společnosti Mladá fronta a. s., se sídlem Mezi Vodami 1952/9, Praha 4, jakožto správce, a s jejich následným zpracováním pro účely nabízených výrobků a služeb a pro účely zaslání obchodních sdělení prostřednictvím elektronických a tištěných prostředků dle zákona č. 480/2004 Sb., o některých službách informační společnosti, a to na dobu neurčitou, tj. do odvolání souhlasu. Předplatitel rovněž uděluje souhlas k tomu, aby poskytnuté osobní údaje byly zpracovány i prostřednictvím třetích osob pověřených správcem. Bere na vědomí, že má právo dle § 11, 21 zák. č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů a o změně některých zákonů, tj. zejména že poskytnutí údajů je dobrovolné, že svůj souhlas může bezplatně kdykoli na adrese správce odvolat, že má právo přístupu k osobním údajům a právo na opravu těchto osobních údajů, blokování nesprávných osobních údajů, jejich likvidaci atd. V případě pochybností o dodržování práv správcem se může na správce obrátit a případně se s podnětem může obrátit i přímo na Úřad pro ochranu osobních údajů. Více informací a všeobecné dodací podmínky naleznete na [www.mf.cz](http://www.mf.cz)

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

Na otázky odpovídal a článek připravil prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.,  
předseda České vakcinologické společnosti

Vakcinologie 2017;11(1): 102

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

**Chlapec, narozen 6. 2. 2014 (v době dotazu věk 2 roky a 9 měsíců), má aplikován pouze Synflorix ve schématu 3 dávky (12. 5. 2014, 9. 6. 2014, 5. 1. 2015), pro prematuritu nebyla zahájena vakcinace hexavakcínou. Jak mám nyní postupovat?**

Aplikoval bych ihned či co možná nejdříve 1. dávku Infanrix Hexa, za 2 měsíce 2. dávku Infanrix Hexa, za 1 měsíc po 2. dávce 1× Priorix a za 6 měsíců poté 1 dávku Boostrix-IPV. V šesti letech potom 2. dávku Priorix. Toto schéma by mělo být zcela dostatečné. Dále je možno pokračovat již standardním způsobem podle platného očkovacího kalendáře.

**Chlapec, narozený 1. 9. 2015 v Německu (v době dotazu věk 1 rok 2 měsíce), kde vůbec nebyl očkován. Jaký zvolit očkovací plán?**

Je třeba urychleně naočkovat základní schéma, otázkou ovšem je, jestli rodiče budou souhlasit. V Německu je očkování dobrovolné, a to mohlo modifikovat vztah rodičů k očkování. Zahájil bych 1. dávkou Infanrix Hexa a Synflorix (nebo Prevenar 13), za 2 měsíce bych aplikoval 2. dávku Infanrix Hexa a Synflorix (nebo Prevenar 13), v 18 měsících 1. dávku Priorix, ve 20. měsíci booster Infanrix Hexa a Synflorix (nebo Prevenar 13), v šesti letech potom 2. dávku Priorix.

**Chlapec, narozen 15. 12. 2005, očkován řádně v termínu. Vyšetřen na imunologii, kde jako vedlejší nález zjištěna nízká hladina protilátek proti parotitidě. Imunolog doporučuje přeočkování. Chlapec má Trivivac 11. 4. 2007 a 23. 10. 2007. Stačí podat jednu dávku Priorixu?**

V poslední době se setkáváme s tím, že v řadě případů již v 8. roce života nejsou dostatečné protilátky právě proti parotitidě, a to je jedním z důvodů cirkulujících epidemí. Je naší snahou posunout druhou dávku do vyššího věku (5 až 6 let), abychom právě ochránili i vyšší věkové skupiny dětí. Opakovaně se diskutuje, jestli není nutné představit další dávku, někdy kolem 18 let věku. Podání jedné dávky vakcíny Priorix je tedy nepochybně správným postupem a jedna dávka stačí.

**Dítě, narozené 1. 7. 2014, je sledováno pro alergii na BKM. Anafylaktická reakce na BKM v anamnéze, v létě polinotické potíže, laboratorně přetrvávají vysoké hladiny IgE (kasein). Doposud očkováno: 4 dávky Infanrix Hexa, 3 dávky Prevenar 13. Vše proběhlo bez komplikací. Jak postupovat s očkováním vakcínou Priorix?**

Alergie na BKM není kontraindikací očkování proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím (MMR). Vakcína obsahuje pouze laktózu. Proto je možno očkovat. Aplikoval bych jednu dávku vakcíny Priorix a druhou až v předškolním věku.

**Dítě narozené 22. 9. 2015 s vrozenou srdeční vadou, 1. 10. 2015 – operace. Synagis – 5 dávek. Jaro 2015 opakované otitidy, 6/2016 – tympanostomie oboustranně. 1. dávka Infanrix Hexa 22. 7. 2016, 2. dávka 30. 8. 2016. Na podzim recidivující KHCD. Podat 3. dávku Infanrix Hexa v nejbližším možném termínu, nebo postačuje schéma 2+1 a podat co nejdříve vakcínou proti pneumokokům?**

Schéma 2+1 v tomto případě postačuje. Očkování proti pneumokokům jistě aplikovat

můžete, ale spíše jako prevenci invazivního onemocnění. Mám obavu, že jeho účinnost proti opakovaným otitidám již bude mizivá. U těchto jedinců už se zpravidla vytvořila masivní kolonizace a biofilmy, které ani očkováním úplně uspokojivě ovlivnit nelze.

**Dítě narozené v únoru 2012 bylo očkováno na výslovné přání rodičů jen proti tetanu. V roce 2014 prodělalo pertusi a nyní v roce 2016 parotitidu. Rodiče až nyní projeví přání dítě doočkovat. Prosím o radu, jak nejlépe dítě doočkovat.**

Toto je až učebnicový případ, kam odmítání očkování vede. Tři dávky tetanu komplikují další kombinace pro doočkování. Možností není mnoho. Doporučuji 2 dávky Boostrix Polio s odstupem 2 měsíců. Mezi nimi 1 dávku Priorix. Za 6 měsíců po druhé dávce (Boostrix Polio) Imovax Polio. Hepatitidu B je možno doočkovat 3dávkovým schématem v 12 letech. Riziko *Haemophilus influenzae B* je již v tomto věku nízké a lepší než 2dávkové schéma u difterie vzhledem k aplikovanému tetanu nevymyslíme.

**Mám v péči dítě ve věku 25 měsíců, které v ČR obdrželo očkování Hexacimou ve 2., 3. a 4. měsíci, v cizině v 17 měsících jako 4. dávku pouze Pentaxim. Mám za to, že bych měl podat booster Engerix B, jinak by dlouhodobá ochrana proti HepB nebyla zajištěna a vlastně by dítě ani nemohlo do MŠ. Je to správný názor?**

Ano. Obecně bychom řekli, že booster v 25 měsících je pozdě, avšak ve Velké Británii se nyní zavádí očkování proti hepatitidě B, kdy po úvodních 3 dávkách je booster podán až ve 3 letech. Vaše schéma je tedy příznivější. Booster Engerix-B bych aplikoval.



# Infanrix<sup>TM</sup> hexa

Šetrná vakcína  
dlouhodobě  
ověřená v českých  
podmínkách\*



Vhodná  
i pro  
nedonošené  
děti

\*Kombinovaná vakcína šetřící počet vpichů i antigenní zátěž díky acelárnímu pertusové složce.

**Bezpečnost a účinnost vakcíny *Infanrix hexa*<sup>TM</sup> u dětí starších 36 měsíců nebyla stanovena. Podobně jako u jiných vakcín nemusí být u všech očkovanych jedinců vyvolána ochranná imunitní odpověď.**

#### Zkrácený souhrn údajů o přípravku

**Název přípravku:** *Infanrix hexa*, prášek a suspenze pro injekční suspenzi. Vakcína proti difterii (D), tetanu (T), pertusi (acelární komponenta) (Pa), hepatitidě B (rDNA) (HBV), poliomyelitidě (inaktivovaná) (IPV) a konjugovaná vakcína proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), (adsorbovaná). **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Po rekonstituci jedna dávka (0,5 ml) obsahuje: Diphtheriae anatoxinum ne méně než 30 mezinárodních jednotek (IU), tetani anatoxinum ne méně než 40 mezinárodních jednotek (IU)<sup>1</sup>, pertussis anatoxinum 25 mikrogramů<sup>1</sup>, haemagglutininum filamentosum 25 mikrogramů<sup>1</sup>, pertactinum 8 mikrogramů<sup>1</sup>, antigenem tegminis hepatitis B 10 mikrogramů<sup>2,3</sup>, virus poliomyelitis (inaktivovaný)<sup>4</sup> typus 1 (kmen Mahoney) 40 D jednotek antigenů, typus 2 (kmen MEF-1) 8 D jednotek antigenů, typus 3 (kmen Saukett) 32 D jednotek antigenů, *Haemophilus influenzae* typus b polysaccharidum 10 mikrogramů (polyribosylribitol fosphas) conjugata cum tetani anatoxinum jako nosným proteinem přibližně 25 mikrogramů<sup>1</sup>, 1 adsorbováno na hydroxid hlinitý, hydratovaný (Al(OH)<sub>3</sub>) 0,5 miligramů Al<sub>3+</sub> 2 vyrobeno rekombinantní DNA technologií na kultuře kvasinových buněk (*Saccharomyces cerevisiae*), 3 adsorbováno na fosforečnan hlinitý (AlPO<sub>4</sub>) 0,32 miligramů Al<sub>3+</sub>, 4 pomnoženo na VERO buňkách. Tato vakcína může obsahovat stopy formaldehydu, neomycinu a polymyxinu, které se používají v průběhu výrobního procesu. **Indikace:** *Infanrix hexa* je určen pro základní očkování a přeočkování dětí proti difterii, tetanu, pertusi, hepatitidě B, poliomyelitidě a onemocněním způsobeným *Haemophilus influenzae* typu b. **Dávkování a způsob podání:** Základní očkovací schéma spočívá v podání dvou nebo tří dávek (0,5 ml), které mají být podány v souladu s oficiálními doporučeními. 3 dávky: Přeočkování je nutné, mezi jednotlivými dávkami základního očkování má být zachován interval nejméně 1 měsíc. Přeočkování má být provedeno nejdříve 6 měsíců po poslední dávce základního očkování a nejlépe před dovršením věku 18 měsíců. 2 dávky: Přeočkování je nutné, mezi jednotlivými dávkami základního očkování má být zachován interval nejméně 2 měsíce. Přeočkování má být provedeno nejdříve 6 měsíců po poslední dávce základního očkování a nejlépe mezi 11. a 13. měsícem věku. Předčasně narození kojenci, nejméně po 24 týdnech těhotenství: 3 dávky, přeočkování je nutné, mezi jednotlivými dávkami základního očkování má být zachován interval nejméně 1 měsíc. Přeočkování má být provedeno nejdříve 6 měsíců po poslední dávce základního očkování a nejlépe před dovršením věku 18 měsíců. Bezpečnost a účinnost vakcíny *Infanrix hexa* u dětí starších 36 měsíců nebyly stanoveny. *Infanrix hexa* je určen k hluboké intramuskulární aplikaci. Další dávky je vhodné podávat vždy do jiného místa, než byla podána předchozí dávka. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na jakékoli pomocné látky nebo na formaldehyd, neomycin a polymyxin. Hypersenzitivita po předchozí aplikaci vakcín proti difterii, tetanu, pertusi, hepatitidě B, poliomyelitidě nebo Hib. *Infanrix hexa* je kontraindikován u dětí, u nichž se do sedmi dnů po předchozím očkování vakcínou obsahující pertusovou složku vyskytla encefalopatie neznámé etiologie. V takových případech se musí očkování proti pertusi přerušit a dále se očkuje jen vakcínami proti difterii, tetanu, hepatitidě B, poliomyelitidě a Hib. Podobně jako u jiných vakcín i aplikace vakcíny *Infanrix hexa* musí být odložena u osob trpících vážným akutním horečnatým onemocněním. Přítomnost slabé infekce však není považována za kontraindikaci. **Zvláštní upozornění:** Jestliže dojde v časové souvislosti s aplikací vakcíny obsahující pertusovou složku k některé z dále popsanych reakcí, je nutné řádně zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují: Teplota  $\geq 40,0$  °C během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotonicko-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování, trvalý neutišitelný pláč trvající  $\geq 3$  hodiny během 48 hodin po očkování, křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování. Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převáží možná rizika. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit prospěch a riziko imunizace vakcínou *Infanrix hexa* nebo její odklad u kojenců nebo u dětí trpících nástupem nové ataky nebo progresí závažné neurologické poruchy. Stejně jako u jiných injekčních vakcín musí být i po aplikaci této vakcíny pro případ rozvoje anafylaktického šoku okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled. Nemocným s trombocytopenií a s poruchami srážlivosti krve musí být vakcína *Infanrix hexa* aplikována se zvýšenou opatrností, neboť po intramuskulárním podání může dojít ke krvácení. Nepodávejte vakcínu *Infanrix hexa* intravaskulárně nebo intradermálně. Podobně jako u jiných vakcín, nemusí být u všech očkovanych jedinců vyvolána ochranná imunitní odpověď. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Vakcína *Infanrix hexa* může být podávána současně s pneumokokovou konjugovanou vakcínou (PCV7, PCV10, PCV13), s konjugovanou vakcínou proti meningokokům séro skupiny C (konjugáty CRM<sub>197</sub> a TT), s konjugovanou vakcínou proti meningokokům séro skupin A, C, W-135 a Y (konjugát TT), s perorální vakcínou proti rotavírům a vakcínou proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím (MMRV). **Těhotenství a kojení:** Údaje nejsou k dispozici. **Nežádoucí účinky:** Podobně jako u DTPa vakcín a kombinovaných vakcín obsahujících DTPa byla po posilovací dávce vakcíny *Infanrix hexa* pozorována vyšší místní reaktogenita a horečka než po základním očkování. Nižší uvedené bezpečnostní profil nežádoucích účinků je založen na údajích získaných v klinických studiích (údaje od více než 16 000 jedinců) a v průběhu postmarketingového sledování. Velmi časté ( $\geq 1/10$ ) a časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) nežádoucí účinky: nechutenství, neobvyklá pláčivost, podrážděnost, neklid, horečka  $\geq 38$  °C, lokální otok v místě vpichu ( $\leq 50$  mm), únava, bolest, zarudnutí, nervozita, průjem, zvracení, horečka  $> 39$  °C, reakce v místě vpichu, včetně indurace, lokální otok v místě vpichu ( $> 50$  mm). U dětí očkovanych v rámci základní imunizace vakcínami obsahujícími acelární pertusovou složku je po přeočkování pravděpodobnější výskyt otoků ve srovnání s dětmi očkovány celobuněčnými vakcínami. Tyto reakce odezní průměrně za 4 dny. Vakcína *Infanrix hexa* byla ve studiích základního očkování podána více než 1000 předčasně narozeným kojencům (narozeným po 24 až 36 týdnech těhotenství) a více než 200 předčasně narozeným dětem jako přeočkování ve druhém roce života. Ve srovnávacích klinických studiích byl pozorován podobný výskyt příznaků u předčasně narozených i donošených dětí. **Inkompatibility:** *Infanrix hexa* nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po rekonstituci se doporučuje použít vakcínu ihned. **Držitel rozhodnutí o registraci:** GlaxoSmithKline Biologics s. a. Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **Registrační číslo(a):** EU/1/00/152/001-008, EU/1/00/152/019 - 021. **Datum první registrace/prodloužení registrace:** 23. 10. 2000/31.8. 2010. **Datum revize textu:** 15.9.2016. Lék je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přípravek aplikuje lékař intramuskulární injekcí. Před předepsáním léku se prosím seznamte s úplnou informací o přípravku, kterou najdete v Souhrnu údajů o přípravku na: [www.gskkompendum.cz](http://www.gskkompendum.cz) nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline, s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; e-mail: [cz.info@gsk.com](mailto:cz.info@gsk.com); [www.gsk.cz](http://www.gsk.cz). Případné nežádoucí účinky prosím hláste také na [cz.safety@gsk.com](mailto:cz.safety@gsk.com). Verze SPC platná ke dni 2. 1. 2017.

Reference: SPC *Infanrix hexa*<sup>TM</sup>, vyhláška 537/2006 Sb.

GlaxoSmithKline s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4, Česká republika  
tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444, e-mail: [cz.info@gsk.com](mailto:cz.info@gsk.com); [www.gsk.cz](http://www.gsk.cz)

Schváleno 1/2017  
CZ/INFH/0030/16



# Přehodnoťte ochranu proti pneumokokům



PNEUMOKOKOVÁ MENINGITIDA

ZÁNĚT STŘEDNÍHO UCHA

PNEUMONIE

SEPSE



**Synflorix™ je vakcína, která pomáhá chránit před závažnými pneumokokovými onemocněními vyvolanými vakcinačními sérotypy a sérotypem 19A.¹**



**Synflorix™**  
Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (adsorbovaná)

**V běžné praxi nemusí vakcína garantovat výsledky dosažené v klinických studiích.**

**Reference:** 1. SPC Synflorix 9/2016. 2. Synflorix je plně hrazen z veřejného zdravotního pojištění pro děti, které splňují podmínky dané zákonem č. 48/1997 Sb., v platném znění.

**Zkrácený souhrn údajů o přípravku. Název přípravku:** Synflorix injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Synflorix injekční suspenze. Synflorix injekční suspenze v vícedávkovém balení. Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (adsorbovaná). **Složení:** 1 dávka (0,5 ml) obsahuje pneumokokové polysacharidum serotypus 1 (1 µg), 4 (3 µg), 5 (1 µg), 6B (1 µg), 7F (1 µg), 9V (1 µg), 14 (1 µg) a 23 (1 µg) konjugované na protein D (odvozený z kmenů netypatelného *Haemophilus influenzae*) jako proteinový nosič (9–16 µg), 18C (3 µg) konjugovaný tetanickým toxoidem jako proteinový nosič (5–10 µg) a 19F (3 µg) konjugovaný na difteriický toxoid jako proteinový nosič (3–6 µg) – adsorbováno na fosforečnan hlinitý (0,5 mg Al<sup>3+</sup>). **Terapeutické indikace:** Aktivní imunizace proti invazivním onemocněním, pneumonii a akutní otitis media způsobeným sérotypy *Streptococcus pneumoniae* obsaženými ve vakcíně a zkřížené reaktivním sérotypem 19A u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů až do 5 let. **Dávkování a způsob podání:** Vakcína se podává intramuskulární injekcí, a to přednostně do anterolaterální části stehna u kojenců nebo do deltového svalu ramene u malých dětí. Očkovací schéma musí být v souladu s oficiálními doporučeními. Doporučuje se, aby jedinci, kterým je podána první dávka Synflorixu, dokončili celé očkovací schéma Synflorixem. Synflorix nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně, údaje o subkutánním podání nejsou k dispozici. **Kojenci od 6 týdnů do 6 měsíců věku:** Doporučené schéma k zajištění optimální ochrany tvoří 4 dávky – 3 dávky s intervalem min. 1 měsíc mezi dávkami, posilovací dávka s min. 6měsíčním odstupem od 3. dávky. Je-li vakcína podávána jako část rutinního očkovacího kalendáře, může být podána ve schématu tvořeném třemi dávkami – 1. dávka může být podána od věku 2 měsíců, 2. dávka o 2 měsíce později, posilovací dávka s odstupem min. 6 měsíců od 2. dávky. **Dříve neočkovaní starší kojenci a děti ve věku 7 – 11 měsíců:** 2 dávky s intervalem min. 1 měsíc mezi dávkami, 3. dávka se doporučuje podat v 2. roce života s min. 2měsíčním odstupem mezi dávkami. **Děti ve věku 12 měsíců – 5 let:** dvě 0,5 ml dávky s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami. **Děti narozené mezi 27. – 36. týdnem těhotenství:** U nedonošených dětí narozených alespoň ve 27. týdnu těhotenství doporučené očkovací schéma tvoří čtyři dávky, každá po 0,5 ml. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku z nebo na kterýkoli proteinový nosič tohoto přípravku. Aplikace vakcíny musí být odložena u osob trpících závažným akutním horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce, např. nachlazení, by ale neměla být příčinou oddálení očkování. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Pro případ vzácně se vyskytující anafylaktické reakce po aplikaci musí být k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled. Možné riziko apnoe a nutnost monitorování dýchání po dobu 48 – 72 hodin by se měly zvážit při podávání vakcíny těžce nedonošeným dětem (narozené < 28. týdnu těhotenství). U dětí od 2 let věku se může objevit v průběhu očkování, nebo i před ním synkopa (mdloba) jako psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou. Je důležité předem zajistit takové podmínky, aby při eventuální mdlobě nemohlo dojít k úrazu. Vakcína se musí podávat opatrně osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace. Je třeba se též řídit oficiálními doporučeními k očkování proti difterii, tetanu a *Haemophilus influenzae* typu b. Ochrana proti pneumokokovým sérotypům, které nejsou ve vakcíně obsaženy, kromě zkřížené reaktivního sérotypu 19A, nebo proti netypatelnému *Haemophilus influenzae* nebyla dostatečně prokázána. Synflorix neposkytuje ochranu proti jiným mikroorganismům. Synflorix nemusí chránit všechny očkovací jedince proti invazivnímu pneumokokovému onemocnění, pneumonii nebo otitis media způsobeným sérotypy obsaženými v této vakcíně a zkřížené reaktivním sérotypem 19A. Navíc se předpokládá, že celková ochrana proti otitis media a pneumonii by mohla být omezena a podstatně nižší než ochrana proti invazivnímu onemocnění způsobenému sérotypy této vakcíny a zkřížené reaktivním sérotypem 19A tím, že mezi původce těchto onemocnění patří kromě sérotypu *Streptococcus pneumoniae* obsažených ve vakcíně i mnohé další mikroorganismy. Děti by měly dostat vakcínu Synflorix podle očkovacího schématu odpovídajícímu věku dítěte v době zahájení očkování. Data o bezpečnosti a imunogenicitě nejsou u dětí nad 5 let věku zatím k dispozici. U dětí se zvýšeným rizikem pneumokokových infekcí a u dětí s nedostatečnou imunitní odpovědí může být odpověď na očkování snižena a očkování nemusí poskytnout optimální ochranu. Profylaktické podání antipyretik před aplikací nebo bezprostředně po aplikaci vakcíny může snížit incidenci a intenzitu horečnatých reakcí po očkování. Klinická data získaná s paracetamolem a ibuprofenem nasvědčují tomu, že by profylaktické použití paracetamolu mohlo snižovat četnost horečky, zatímco profylaktické použití ibuprofenu prokázalo omezený vliv na snížení četnosti horečky. Klinická data naznačují, že paracetamol může snížit imunitní odpověď na Synflorix. Miměním, klinický význam tohoto pozorování není znám. Profylaktické podání antipyretik se doporučuje u dětí s křečemi nebo s anamnézou febrilních křečí. Antipyretická léčba by měla být zahájena v souladu s místními terapeutickými doporučeními. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Synflorix může být podán současně s některou z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín: vakcínou proti difterii-tetanu-pertusi s acelulární či celobuněčnou pertusovou složkou, hepatitidě B, dětské obrně, *Haemophilus influenzae* typu b, spalničkám, příušnicím a zarděnkám, planým neštovicím, proti meningokokům sérotypu C (CRM<sub>197</sub> a TT konjugáty) a rotavirům. Injekce jednotlivých vakcín musí být aplikovány do různých míst. U pacientů podstupujících imunosupresivní terapii nemusí být po očkování dosaženo odpovídající imunitní odpovědi. **Těhotenství a kojení:** Synflorix není určen k očkování těhotných. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky jsou bolest a zarudnutí v místě vpichu a podrážděnost. Většina těchto reakcí netrvá dlouho a je mírného až středního stupně. Incidence místních a celkových nežádoucích účinků hlášených do čtyř dnů byla ve srovnávacích klinických studiích po každé podané dávce ve stejném ruzněm jako po očkování 7valentním Prevenarem. Dále se v klinických studiích s různou četností vyskytovaly: ospalost, křeče (febrilní nebo nefebrilní), apnoe u těžce nedonošených dětí (narozených ve < 28. týdnu těhotenství), horečka, neobvyklý pláč, průjem, zvracení, vyrážka, kopřivka, nechutenství, nauzea, bolest hlavy, otok, indurace, svědění, podlitina nebo krvácení v místě vpichu, postižení uzlin, alergické reakce (jako alergická dermatitida, atopická dermatitida, ekzém), difúzní otok končetiny v místě podání injekce, někdy zahrnující i přilehlý kloub a Kawasakiho nemoc. **Inkompatibility:** Synflorix nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 4 roky. Po prvním otevření vícedávkového balení je třeba vakcínu aplikovat ihned. Pokud není vakcína aplikována ihned, musí být uchovávána v chladničce (2 °C – 8 °C). Pokud není během 6 hodin vakcína aplikována, musí být znehodnocena. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 – 8 °C), chraňte před mrazem a světlem. Přítomnost jemně bílého sedimentu a čířého bezbarvého supernatantu není známkou znehodnocení vakcíny. Obsah stříkačky/injekční lahvičky musí být před aplikací dobře protřepán a vizuálně zkontrolován na přítomnost cizorodých částic a/nebo na změnu vzhledu. Jestliže svým vzhledem nevyhovuje, je třeba ji vyjádřit. Vakcínu aplikujte po dosažení pokojové teploty. Při použití vícedávkové injekční lahvičky musí být k odebrání každé 0,5 ml dávky použita sterilní jehla a injekční stříkačka. Je třeba zamezit kontaminaci obsahu lahvičky. **Druh obalu a velikost balení:** Předplněná injekční stříkačka: 0,5 ml suspenze v injekční lahvičce (sklo typu I) s pístitovou zátkou (butylprýž) s pístitovou zátkou (butylprýž). Balení obsahuje 1, 10 nebo 100 injekčních lahviček. Vícedávkové balení: 1 ml suspenze v injekční lahvičce (sklo typu I) s pístitovou zátkou (butylprýž) pro 2 dávky. Balení obsahuje 100 injekčních lahviček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **Registrační číslo:** Předplněná injekční stříkačka: EU/1/09/508/001-005,010, injekční lahvička: EU/1/09/508/006-008, vícedávkové balení: EU/1/09/508/009. **Datum první registrace:** 30. 3. 2009. **Datum revize textu:** 2. 9. 2016. Lék je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, pokud 3 dávky očkovací látky byly aplikovány do sedmého měsíce věku pojištěnce; hrazenou službu je dále i očkování provedené po uplynutí těchto lhůt, pokud došlo k odložení aplikace jedné nebo více dávek očkovacích látek z důvodu zdravotního stavu pojištěnce. Úplnou informací pro předepisování najdete v Souhrnu údajů o přípravku na: www.gskkompendum.cz nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline, s.r.o., Hvězda 1734/2c, 140 00 Praha 4; e-mail: cz.info@gsk.com; www.gsk.cz. Případné nežádoucí účinky prosím hláste také na cz.safety@gsk.com. Verze SPC platná ke dni 1. 11. 2016.