

# VAKCINOLOGIE

číslo

3

ročník 3/2009

## Z OBSAHU

### ■ TUBERKULÓZA REZISTENTNÍ NA VÍCE LÉKŮ – MDR-TB A XDR-TB (PŘEHLED SOUČASNÉHO STAVU PROBLÉMU VYTVOŘENÉHO ČLOVĚKEM PŘI JEHO SNAZE POTLAČIT TUBERKULÓZU)

Antimykobakteriální léčba se stala v posledních 50 letech celosvětově hlavní metodou kontroly tuberkulózy. V řadě zemí bylo dosaženo poklesu TB nemocnosti. Ve velkých částech světa se však nemocnost TB nesnižuje.

### ■ MOŽNOSTI PREVENCE PNEUMOKOKOVÝCH ONEMOCNĚNÍ A NOVÁ 10-VALENTNÍ PNEUMOKOKOVÁ VAKCÍNA KONJUGOVANÁ NA D-PROTEIN

Plošné očkování proti pneumokokovým onemocněním se stalo standardem v naprosté většině vyspělých zemí světa. S odstupem několika let se zdá, že ne všechny problémy byly vyřešeny. Zejména výrazná náhrada nevakcinačními kmeny v některých zemích snižuje celkovou účinnost tohoto opatření.

### ■ HISTORIE VÝROBY OČKOVACÍCH LÁTEK A OČKOVÁNÍ V ČESKÉ REPUBLICE

Ve sdělení je uveden přehled vyráběných a používaných očkovacích látek v Československé republice od založení Státního zdravotního ústavu v roce 1925 do současné doby. Mimo přehledu a dávkování jsou zmíněna i doporučení a praktické použití v potlačování infekcí u nás. Z vyráběných vakcín mají neopomenutelné postavení inaktivovaná a živá očkovací látka proti přenosné dětské obrně.



# Priorix-Tetra™

Živá vakcína proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím



## Čtyři jednou ranou

Všechny děti, které mají být očkovány proti MMR, mohou být nyní efektivně chráněny bez 2 vpichů navíc před 4 častými dětskými infekčními nemocemi.



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU Priorix-Tetra™

**Název přípravku:** Priorix-Tetra™ inj. stříkačka, prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem. Vakcína proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím (živá). **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna dávka rekonstituované vakcíny (0,5 ml) obsahuje: Virus morbillorum vivum attenuatum<sup>1</sup> (kmen Schwarz) ne méně než 10<sup>3,0</sup> CCID<sub>50</sub>, Virus parotitidis vivum anuatum<sup>1</sup> (kmen RIT 4385, odvozený z kmene Jeryl Lynn) ne méně než 10<sup>4,4</sup> CCID<sub>50</sub>, Virus rubellae vivum attenuatum<sup>2</sup> (kmen Wistar RA 27/3) ne méně než 10<sup>3,0</sup> CCID<sub>50</sub>, Virus varicellae vivum attenuatum<sup>2</sup> (kmen OKA) ne méně než 10<sup>3,3</sup> PFU. Pomocná látka: Sorbitol 14 miligramů. **Indikace:** Vakcína Priorix-Tetra™ je určena k aktivní imunizaci dětí od 11. měsíce života do 12 let včetně proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím. **Dávkování a způsob podání:** Kojencům a dětem ve věku od 11 měsíců do 12 let by měly být podány 2 dávky (každá po 0,5 ml) vakcíny Priorix-Tetra™. Mezi podáním obou dávek se doporučuje dodržet interval mezi 6 týdny a 3 měsíci. Za žádných okolností nesmí být interval mezi dávkami kratší než 4 týdny. Priorix-Tetra™ je určen pro subkutánní aplikaci, přednostně se podává do oblasti deltového svalu. **Kontraindikace:** Podobně jako u jiných vakcín musí být aplikace vakcíny Priorix-Tetra™ u osob trpících akutním závažným horečnatým onemocněním odložena. Přecitlivělost na léčivé látky nebo na jakékoliv pomocné látky nebo na neomycin. Přecitlivělost po předchozí aplikaci vakcín proti příušnicím, spalničkám, zarděnkám a/nebo planým neštovicím. Pacienti s primárním nebo sekundárním imunodeficiem. **Zvláštní upozornění:** Stejně jako u všech injekčních vakcín musí být i po aplikaci této vakcíny pro vzácný případ rozvoje anafylaktického šoku okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled. Očkované osoby se musí po dobu 6 týdnů po aplikaci každé dávky vakcíny vyvarovat užívání salicylátů. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Vakcínu Priorix-Tetra™ lze současně aplikovat (ale do různých míst) s jakoukoliv z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín [včetně hexavalentních vakcín (DTPa-HBV-IPV/Hib): vakcína proti difterii, tetanu a pertusii (acelulární komponenta) (DTPa), vakcína proti Haemophilus influenzae typu b (Hib), inaktivovaná vakcína proti poliomyelitidě (IPV) a vakcína proti hepatitidě B (HBV)]. Očkování jedinců, kterým byly podány lidské gamaglobuliny nebo krevní transfúze, by se mělo odložit nejméně o 3 měsíce. **Těhotenství a kojení:** Aplikace vakcíny Priorix-Tetra™ těhotným ženám je kontraindikována a je třeba se vyhnout otěhotnění v období 3 měsíců po očkování. **Nežádoucí účinky:** Bolest, otok a zarudnutí v místě vpichu, horečka ≥ 37,5 °C až ≤ 39 °C měřeno axilárně, alergické reakce. **Inkompatibility:** Priorix Tetra™ nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 18 měsíců. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte a přepravujte v chladu (2 °C – 8 °C) a v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, Česká republika. **Registrační číslo (a):** 59/499/07-C. **Datum první registrace/prodloužení registrace:** 8. 8. 2007. **Datum revize textu:** 8. 8. 2007.

Tento registrovaný léčivý přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci o přípravku najdete v Souhrnu údajů o přípravku nebo se obraťte na adresu společnosti GlaxoSmithKline. Verze SPC platná ke dni vydání materiálu (1. 7. 2009).

GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444, www.gsk.cz

Váš partner  
v očkování





## Vakcinologie

### Vaccinology

Ročník (Volume) 3, 2009, číslo (Number) 3

#### Šéfredaktor (Editor-in-Chief)

Prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.  
FVZ Hradec Králové

#### Redakční rada (Editorial Board)

MUDr. Hana Cabrnchová  
OSPDL Praha  
MUDr. Jitka Částková, CSc.  
SZÚ Praha  
Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.  
*Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí  
2. LF UK a FN Na Bulovce, Praha*  
Doc. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.  
*Ústav epidemiologie LF UK, Plzeň*  
MUDr. Jitka Škovránková  
*2. LF UK a FN Motol, Praha*

#### Vydavatel (Publisher)

Medakta, s.r.o., Náměstí Bořislavka 393/7,  
160 00 Praha 6  
www.medakta.cz

#### Periodicita (Periodical)

Čtvrtletník (Quarterly)

#### Korektury (Copy Editor)

Mgr. Petra Blochová  
www.bezchip.cz

#### Grafická úprava (DTP)

Sprinter-studio, s.r.o.  
www.sprinterstudio.cz

#### Adresa redakce a obchodního oddělení (Editorial Office and Advertising)

Medakta, s.r.o., Náměstí Bořislavka 393/7,  
160 00 Praha 6  
www.medakta.cz, www.vakcinologieaktualne.cz  
Mgr. Veronika Črepová, crepova@medakta.cz,  
tel.: 774 557 416, fax: 235 364 127

#### Tisk (Printed by)

Omikron, s.r.o.

#### Distribuce (Distributed by)

Česká pošta, s.p.  
Praktickým lékařům, pediatrům a dalším  
odborníkům zabývajícím se očkováním zdarma  
Roční předplatné je 320 Kč + 9% DPH

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

Registrováno u Ministerstva kultury ČR  
pod číslem MK ČR E 17165, ISSN 1802-3150  
Rukopis byl předán do tisku 7. 7. 2009  
Časopis je excerpcován v Bibliographia Medica  
Čechoslovaca.

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

Vydavatel nese odpovědnost za údaje a názory  
autorů jednotlivých článků.

Současně si redakce vyhrazuje právo na drobné  
stylistické úpravy článků.

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým  
souhlasem redakce.

Vážení čtenáři, kolegové a kolegyně,

když jsem se v minulém editoriale věnoval výjimečně legislativě očkování, netušil jsem, v jak krátké době se budu muset k celému tématu vrátit. Bohužel stalo se to nejhorší, co se mohlo stát. Očkování se stalo nástrojem v politickém boji a je zneužíváno oběma stranami. Výrazně se zpolitizovala obě současná nosná témata, tedy očkování proti pneumokokům i tuberkulóze. Od nového roku již uběhlo celých 6 měsíců a plošné očkování proti pneumokokům stále nemáme. Bylo podniknuto několik pokusů, jak legislativně celý proces vyřešit, ale žádný z nich nebyl úspěšný. Poslední varianta je spojena s poplatky ve zdravotnictví. Domnívám se, že není sporu o tom, že poplatky minimálně pro skupinu ekonomicky aktivních osob jsou prospěšné, zejména díky schopnosti regulovat nadužívání zdravotnických služeb. Z poplatků se však stal hlavní motiv krajských voleb a racionální argumenty zmizely v propadlišti dějin, neschopné konkurovat pustému populizmu opozice. Ve snaze poplatky udržet za každou cenu naopak koalice spojila jejich další bytí s očkováním proti pneumokokům, což sice nedává fakticky smysl, ale politicky bohužel ano. Neschválení tohoto zákona bude nepochybně prezentováno populaci jako pohrdání nebezpečím možného úmrtí nejmenších dětí, podceňování prevence atd. Tento postup vyvolal u opozice odezvu, která není překvapivá. Jsou sbírána data o riziku pneumokokových onemocnění u nás a důvod tohoto počínání není až tak těžké odhadnout. Nepochybně se nejedná o podporu zavedení očkování, ale naopak o snahu tento krok zpochybnit, aby nebylo nutné předložený zákon schválit. Používány jsou i argumenty, zdali je skutečně nutné vůbec očkovat nebo zda neočkovat raději kvůli čemukoliv jinému. Z toho vyplývá, že se s původně deklarovaným očkováním od 1. 1. 2009 nemusíme ještě dlouho v plošném modelu v České republice setkat.

Pokračuje naprosto tragická situace s BCG. Zrušení plošné revakcinace bohužel celý problém nevyřešilo, ale vedlo k přechodu některých zarytých příznivců přeočkování prakticky do ilegality a podněcování různých nepokojů a transformaci celého problému z jednoznačné roviny odborné do roviny polárně politické, kdy místo, aby nejvyšší představitelé Ministerstva zdravotnictví národu vysvětlovali skutečné důvody, proč nerevakcinovat, snažili se najít kompromisní řešení. Poslední vyjádření o možném příspěvku na dobrovolnou revakcinaci však zcela torpéduje dosavadní snahu všech racionálně myslících problém vyřešit. Toto vyjádření totiž implikuje naprostou nepravdu, tedy že revakcinace byla zrušena z ekonomických, a nikoli z odborných důvodů.

Naopak pozitivní zprávou je skutečnost, že se podařilo prosadit naši Vakcinologii na „Seznam recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v České republice“, což přináší autorům řadu výhod, neboť publikace se budou počítat při hodnocení grantů a vědeckého výkonu obecně.

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

# I Vy můžete ovlivnit spokojený život dívek a mladých žen! Očkejte vakcínou SILGARD!®



## Vakcína SILGARD® = prevence:

**CERVIKÁLNÍ  
KARCINOM\***

**GENITÁLNÍ  
BRADAVICE \***

**CERVIKÁLNÍ  
DYSPLAZIE\***

**VULVÁLNÍ  
DYSPLAZIE\***

**VAGINÁLNÍ  
DYSPLAZIE\***

\* v příčinné souvislosti s HPV typy 6, 11, 16 a 18

### Zkrácené informace o léčivém přípravku:

**Silgard® injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 6, 11, 16, 18] (rekombinantní, adsorbovaná) (Papillomaviri humani typus 6, 11, 16, 18 proteinum L1)**

**Indikace:** prevence premaligních genitálních lézí (cervikálních, vulválních a vaginálních), cervikálního karcinomu a bradavic zevního genitálu (condyloma accuminata) v příčinné souvislosti s lidským papilomavirem (HPV) typů 6, 11, 16 a 18. Indikace je založena na prokázané účinnosti u dospělých žen ve věku 16 až 26 let a na prokázané imunogenitě u 9- až 15-letých dětí a dospívajících. \*) **Kontraindikace:** přecitlivělost ke všem komponentám vakcíny, závažné akutní horečnaté onemocnění. **Dávkování:** základní očkování – 3 samostatné 0,5ml dávky podané dle následujícího schématu: 0, 2, 6 měsíců. Všechny dávky musí být podány intramuskulárně během jednoletého období. **Upozornění:** pro případ vzácných anafylaktických reakcí musí být k dispozici odpovídající léčebná opatření. Vakcína není určena k léčbě, nenahrazuje rutinní cervikální screening. Jedinci se sníženou imunitní reakcí nemusí na vakcínu zareagovat. Podávat opatrně jedincům s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace. **Interakce:** při současném podání s vakcínou proti hepatitidě typu B (rekombinantní) nedošlo ke klinicky významným změnám v imunitních odpovědích na obě vakcíny. Použití hormonální antikoncepce neovlivnilo imunitní odpověď. **Těhotenství a kojení:** očkování odložit až na dobu po ukončení těhotenství. Může být podávána kojícím ženám. **Nežádoucí účinky:** velmi často erytém, bolest a otok v místě injekce, pyrexie, často zhmožděnina, podlitina a pruritus v místě injekce, vzácně kopřivka, velmi vzácně bronchospasmus. Po uvedení na trh: Protože tyto účinky byly hlášeny spontánně, není možné spolehlivě odhadnout jejich četnost. Lymfadenopatie, nauzea, zvracení, reakce přecitlivělosti včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí, syndrom Guillain-Barrého, závrať, bolest hlavy, synkopa. **Léková forma:** injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. **Uchovávání:** v chladničce (2 °C–8 °C), ve vnější krabičce, chránit před mrazem. **Velikost balení:** 0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce se dvěma jehlami – balení po 1 kusu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie **Registrační číslo:** EU/1/06/358/003-021 **Poslední revize textu SPC:** 2. 9. 2008 \*) Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

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



## SILGARD®

**Vakcína proti lidskému papilomaviru  
[typy 6, 11, 16, 18] (rekombinantní, adsorbovaná)**



© Registrovaná ochranná známka Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.  
© Copyright Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2009. Všechna práva vyhrazena.  
Merck Sharp & Dohme Idea, Inc., org.sl.\*, Křenova 5, 162 00 Praha 6, tel.: 233 010 111, www.msdi.cz  
\* Affiliate of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.



**EDITORIAL** ..... 83**PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEW)**

- Tuberkulóza rezistentní na více léků – MDR-TB a XDR-TB  
(Přehled současného stavu problému vytvořeného člověkem při jeho snaze potlačit tuberkulózu)  
Multidrug-resistant and extensively resistant tuberculosis  
(Review on the actual situation of a man-made problem developed in his effort to depress the tuberculosis)  
*doc. MUDr. Luděk Trnka, DrSc.* ..... 86

- Jak hodnotí globální situaci MDR-TB a XDR-TB Světová zdravotnická organizace a jaké metody doporučuje při jejich zdlouvání?  
How does the World Health Organization assess the global MDR-TB and XDR-TB situation and which methods are recommended for their control?  
*doc. MUDr. Luděk Trnka, DrSc.* ..... 98

- Možnosti prevence pneumokokových onemocnění a nová 10valentní pneumokoková vakcína konjugovaná na D-protein  
Possibilities of pneumococcal diseases prevention and a novel pneumococcal vaccine conjugated on D-protein  
*prof. MUDr. Roman Prymula, Ph.D., CSc.* ..... 101

- Historie výroby očkovacích látek a očkování v České republice  
History of manufacture of vaccines and vaccination in the Czech Republic  
*MUDr. Josef Trmal, Ph.D.* ..... 112

**AKTUALITY (CURRENT NEWS)**

- Epidemický výskyt Q-horečky – Holandsko 2009  
Epidemic outbreak of Q-fever – Netherlands 2009  
*prof. MUDr. Miroslav Šplího, DrSc.* ..... 121

**ZPRÁVY, RECENZE, INFORMACE (NEWS, RECENSIONS, INFORMATION)**

- Czech FLU preparedness workshop  
..... 103

- Stanovisko České vakcinologické společnosti ČLS JEP k aspiraci při očkování  
Opinion of the Czech Vaccinological Society ČLS JEP on aspiration during vaccination  
*doc. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.* ..... 123

**EVROPSKÁ IMUNIZAČNÍ SCHÉMATA (EUROPEAN IMMUNIZATION SCHEDULES)**

- Finské imunizační schéma  
Finnish Immunization Schedule ..... 125

**PORADNA (IMMUNIZATION COUNSELLING)**

- MUDr. Pavel Kosina* ..... 126

## Tuberkulóza rezistentní na více léků – MDR-TB a XDR-TB

(Přehled současného stavu problému vytvořeného člověkem při jeho snaze potlačit tuberkulózu)

### Multidrug-resistant and extensively resistant tuberculosis

(Review on the actual situation of a man-made problem developed in his effort to depress the tuberculosis)

Doc. MUDr. Luděk Trnka, DrSc.

Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou, Fakultní nemocnice Na Bulovce, Praha

#### Souhrn:

Antimykobakteriální léčba se stala v posledních 50 letech celosvětově hlavní metodou kontroly tuberkulózy. V řadě zemí bylo dosaženo poklesu TB nemocnosti. Ve velkých částech světa se však nemocnost TB nesnižuje. Dosud je ročně zjišťováno na světě více než 8 milionů TB onemocnění a skoro 2 miliony TB nemocných umírá. Jednou z hlavních příčin je rezistence tuberkulózních bacilů na antituberkulotika, která jako součást celosvětového problému antimikrobiální rezistence provází antimykobakteriální léčbu od počátku. V posledních letech se stává problémem MDR-TB, která je ročně zjišťována u téměř půl milionu osob, a od roku 2006 i XDR-TB velmi často doprovázená HIV/AIDS s vysokou letalitou. Byla prokázána již v 50 zemích světa. Byly shrnuty poznatky o podstatě rezistence (spontánní rezistentní mutanty s mutacemi na příslušném genomu), vliv selekce/mutace a adaptace na vývoj rezistentního kmene, byly uvedeny fenotypické i genotypické testy rezistence a výskyt MDR-TB v evropských zemích v letech 2001–2006 (s ohnisky v pobaltských republikách a v zemích Střední Asie). Vyšší výskyt byl u opakovaně léčených TB nemocných a u imigrantů. MDR-TB i XDR-TB (4–10 % MDR-TB) jsou jednoznačně produktem lidmi způsobenými systémovými nebo individuálními nedostatky a chybami v provádění antimykobakteriální léčby TB. Dosavadní léčebné výsledky zejména XDR-TB jsou neuspokojivé. Výběr ještě použitelných antituberkulotik je omezený. V Peru však bylo pod dohledem SZO prokázáno, že XDR-TB je možno úspěšně léčit, jestliže je striktně dodržovaná a kontrolovaná agresivní léčba. V zemích s vyšší prevalencí MDR-TB než 3 % je doporučováno zavedení účinnějších metod kontroly TB.

**Klíčová slova:** tuberkulóza multidrug-rezistentní TB (MDR-TB); TB s rozšířenějším spektrem rezistence (extensively drug-resistant TB); podstata rezistence; mutace/selekce; prevalence MDR-TB; program kontroly TB; testy citlivosti/rezistence (DST); *M.tuberculosis complex*.

#### Summary:

Antimycobacterial TB chemotherapy became worldwide a dominant method of TB control in last 50 years. In a consequence a reduction of TB morbidity has been achieved in some countries. In contrary to that the TB situation remained unaltered in vast areas of the world. More than 8 millions of TB diseases are yearly detected and almost 2 millions TB yearly die. One of main reasons is the resistance to antituberculous drugs the problem of which accompanies TB chemotherapy since the beginning. In last years the MDR-TB has been a rising problem involving almost a half million of TB patients. Since 2006 the number of reports on XDR-TB linked mostly to HIV/AIDS from about 50 countries in the world is increasing. The up-to-date reports on the molecular basis of resistance (genetic determinants, resistance conferring mutations, selection, adaptation, development of mono- and multiresistant strains of tubercle bacilli) have been presented, phenotypic and genotypic tests for detection of drug resistance reviewed. The prevalence of MDR-TB in European countries (with hot-spots in Baltic countries and in Middle-Asian countries, in repeatedly treated TB patients and in patients born abroad) as well as reports on the presence of XDR-TB (comprising 4–10% of the MDR-TB) has been summarized. Both multiresistant TB forms are man-made due to a complex interplay of multiple factors, including insufficient healthcare services and inadequacies in selfmedication of TB. Improved diagnostics and limited possibilities of the therapy will provide only part solution of the problem. Scaling up programmatic management of TB is in fact the only real preventive method to reduce the transmission of resistant tubercle bacilli in a vulnerable population. The evidence has been presented in Peru recently. XDR-TB became a curable disease by strict implementation of correct, strictly controlled TB chemotherapy.

**Key words:** multidrug-resistant TB (MDR-TB); extensively drug-resistant TB (XDR-TB); Resistance determinants; Mechanisms for emergence of drug resistance; prevalence of MDR-TB; Tuberculosis control programmes; Direct and indirect drug sensitivity tests (DST).

## Úvod

Světová zdravotnická organizace (SZO) ve zprávě z května 2008 (1) uvedla, že přes její doporučení z roku 2006 (2) se počet nemocných s MDR-TB, tj. tuberkulózním (TB) onemocněním charakterizovaným vylučováním tuberkulózních bacilů rezistentních na dva základní léky (antituberkulotika) isoniazid a rifampicin, nadále zvyšuje. V roce 2006 bylo na světě zjištěno téměř 490 000 MDR-TB onemocnění, což představuje 4,8 % všech v tom roce na světě zjištěných TB (3). MDR-TB byla prokázána prakticky ve všech zemích světa (4). Léčba nemocných s MDR-TB je velmi nákladná, dosahuje mnohonásobku nákladů na léčení klasické TB (5).

V posledních letech přibývá též zpráv o výskytu ještě závažnější varianty TB, vyznačující se rezistencí nejen na základní, ale i na další antituberkulotika. Jde o TB rezistentní na rozšířenější spektrum antituberkulotik – XDR-TB. Je jen velmi obtížně léčitelná a 70–90 % takto postižených umírá již během prvních týdnů po jejím zjištění (6, 7).

V našem přehledu se zabýváme nejprve vývojem antimykobakteriální léčby, která dala vznik problému rezistence a posléze multirezistence. Dále uvádíme genetické podklady a genotypické projevy rezistence. Shrnujeme údaje o rychlé diagnostice a o výskytu a šíření MDR-TB v jednotlivých zemích Evropy a předkládáme současné zprávy o výskytu a šíření XDR-TB. Závěrem se zabýváme MDR-TB a XDR-TB jako medicínským a veřejně zdravotnickým problémem a doporučenými postupy k jejich zvládnutí.

## Od antimykobakteriální léčby k její rezistenci a multirezistenci

Zjištění, že některé látky (antibiotika nebo chemoterapeutika) mají bakterio-statický nebo baktericidní (antimykobakteriální) účinek na tuberkulózní bacily (kmeny druhů *Mycobacterium tuberculosis complex*), patří v úsilí zdolat TB, jako prastaré celosvětově rozšířené infekční onemocnění, k medicínským dominantám dvacátého století, právě tak jako objevení původce onemocnění Robertem Kochem patřilo k dominantám století předcházejícího (8).

Od počátku antimykobakteriálního údobí, za který můžeme považovat průkaz antimikrobiálního účinku streptomycinu

(9) a práce o působení paraaminosalicylové kyseliny publikované v roce 1946 (10), bylo do léčby TB onemocnění uvedeno dalších téměř 20 antituberkulotik, která jsou dnes řazena do základní (první) řady a náhradní (druhé) řady. Jejich přehled je uveden v tab. 1 (11).

Tab. 1

Přehled v současné době používaných antituberkulotik (11)	
I. Antituberkulotika základní (první) řady	
Ethambutol	
Pyrazinamid	
Streptomycin	
Rifampicin <sup>a</sup>	
Isoniazid <sup>b</sup>	
II. Antituberkulotika náhradní (druhé) řady	
Kanamycin <sup>b</sup>	
Amikacin <sup>c</sup>	
Capreomycin <sup>c</sup>	
Fluorochinolony (ofloxacin/ciprofloxacin/moxifloxacin, atd) <sup>d</sup>	
Cycloserin	
Ethionamid	
Prothionamid	
PAS	

a, b – MDR

a, b, c, d – XDR

Uvedení každého nového antituberkulotika předcházelo zjišťování jeho účinků in vitro a in vivo (12) včetně zjišťování, zda působí i na kmeny tuberkulózních bacilů vyznačujících se rezistencí na dosud známá antituberkulotika. Rezistenci tuberkulózních bacilů na antituberkulotika byla věnována pozornost od samých počátků antimykobakteriálního údobí, jak dosvědčuje práce Croftona a Mitchisona o rezistenci na streptomycin při plicní TB publikovaná v roce 1948 (13). Následující dvacetiletí bylo bohaté na práce zabývající se studiem možností, jak zvyšovat antimykobakteriální účinek a současně jak předcházet vzniku rezistence, a to jak v laboratorních, tak i klinických podmínkách (14–16). Jedno z prvních doporučení bylo podávat antituberkulotika nikoliv samostatně (v monoterapii), ale v kombinaci dvou nebo i více léků zejména takových, u kterých se předpokládal rozdílný zásah do mykobakteriální buňky (17). Studium způsobů účinků jednotlivých antituberkulotik na tuberkulózní bacily přineslo poznatky, pochopitelně odvislé od možností té doby (18–20). K jejich využití došlo však mnohem později. Přehled tehdy dosažených poznatků v experimentálních

podmínkách byl uveřejněn v roce 1988 (21).

Vzhledem k tomu, že v té době byla TB prakticky ve všech zemích hromadně se vyskytujícím onemocněním, bylo prioritní stanovení zásad (principů) umožňujících úspěšné rutinní používání antimykobakteriální léčby. K tomu byly využívány klinické kontrolované pokusy koordinované a prováděné v řadě zemí mezinárodními organizacemi, jako SZO, Mezinárodní unie proti tuberkulóze a plicním onemocněním (IUATLD), Britskou zdravotnickou výzkumnou radou (BMRC) a Službou veřejného zdravotnictví – Centrem pro kontrolu nemocí USA (US Public Health Service – CDC).

Vyústěním bylo určení lékových režimů, představujících účinné a bezpečné kombinace antituberkulotik určených k léčbě nově zjištěných (dosud neléčených) i opakovaně léčených (dosud neúspěšně léčených) TB, s určením jak dávkování, frekvence a podmínek podávání, tak i nezbytné délky úvodní (intenzivní) i pokračující (udržovací) fáze. Dvoufázové lékové režimy se staly základem celosvětově doporučované antimykobakteriální léčby. Každá jednotlivá část lékového režimu byla přitom stanovena vždy hodnocením srovnatelných alternativ. Výsledky dvacetiletého úsilí BMRC v tomto snažení byly shrnuty v roce 1999 (22).

Způsob používání lékových režimů v klinické praxi byl završen SZO v samém závěru minulého století uvedením systému DOT(S) (directly observed therapy (short) (23, 24). Jeho základem jsou 6–9měsíční dvoufázové lékové režimy (označované jako krátkodobé), přičemž nejdůležitější je nezbytnost pravidelného užívání léků po celou určenou dobu. Tento požadavek je možno nejlépe zajistit přímou (pokud možno denní) kontrolou příjmu léků (25). Provádění přímé kontroly příjmu se stalo problémem v řadě zemí, a to i zdravotnický rozvinutých. Přesto počet zemí, ve kterých je systém DOTS používán, se postupně zvyšoval.

Antimykobakteriální léčbou v systému DOTS je možno trvale zbavit infekčnosti prakticky všechny léčené s nově zjištěnou TB plic (dýchacího ústrojí). Nedochází ke vzniku rezistence a léčebné neúspěchy jsou výjimečné. Do tří let po skončení léčby by neměla TB recidivovat více než u 5 % léčených. U nás je to 3–4 %.

Účinek antimykobakteriální léčby je podle doporučení SZO standardně zjišťován

celostátními (čtvrtletními) šetřeními u kohorty léčených, kteří ukončili léčbu před jedním rokem. Výsledky jsou vyjadřovány nejen podílem úspěšně a neúspěšně léčených, počtem těch, kteří léčbu přerušili nebo nedokončili, ale i těch, kteří léčbu dokončili, ale u nichž nejsou k dispozici výsledky všech pro hodnocení nezbytných laboratorních vyšetření (26, 27). U nás jsou výsledky antimykobakteriální léčby podle tohoto schématu zveřejňovány ve statistických ročenkách Ústavu pro zdravotnické informace a statistiku ČR (28, 29).

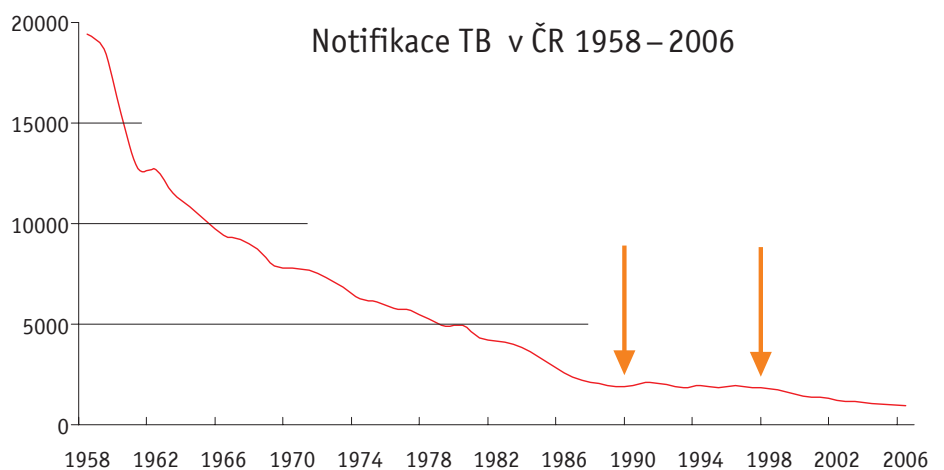
Antimykobakteriální léčba se stala hlavní metodou kontroly TB. Omezováním infekčních TB zdrojů se snižuje přenos (transmise) tuberkulózních bacilů, a tím dochází k poklesu TB nemoci. Dokazuje to tvar křivky znázorňující roční počet hlášených nových onemocnění TB všech forem TB a lokalizací u nás od roku 1958 do současné doby (graf 1).

Přesto však je na grafu patrné oploštění trvající od počátku až do konce devadesátých let minulého století. Odpovídá tehdejšímu globálnímu znovuvzplanutí TB, které se u nás projevilo „pouze“ stagnací nemoci, ale v jiných zemích došlo k jejímu výraznému nárůstu.

Za příčiny byl považován souběh tehdy se rozvíjející celosvětové pandemie HIV/AIDS, rozsáhlé migrace obyvatelstva v některých oblastech světa a také omezení hromadného vyhledávání TB, ke kterému došlo v některých zemích v důsledku optimistického hodnocení vývoje situace TB (30). V zemích, kde byly příčiny odstraněny (USA), byl během několika následujících let obnoven příznivý trend TB nemoci.

V roce 2004 vzniklo podle údajů SZO na světě celkem 8,9 milionů nových TB onemocnění a v roce 2006 to bylo dokonce 9,2 milionu. V tom roce zemřelo také 1,7 milionu TB nemocných. Jedna třetina lidstva je tuberkulózními bacily infikována (31, 32).

Průměrný roční 3–4% pokles TB incidence, zjišťovaný v posledních letech v některých oblastech zejména v západní Evropě a v Severní Americe, je vyrovnáván stoupajícím počtem TB nemocných v ostatních částech světa (zejména v zemích Asie, Afriky a i východní Evropy). Pro současný stav epidemiologické situace TB je tak charakteristický nerovnoměrný výskyt, dobře patrný na obr. 1. Nerovnoměrnost výskytu má celkový, globální význam.



Graf 1

Vzhledem ke stále více se otevírajícímu světu nemůže být v důsledku migrace obyvatelstva transmise tuberkulózních bacilů omezena hranicemi jednotlivých států nebo i oblastí.

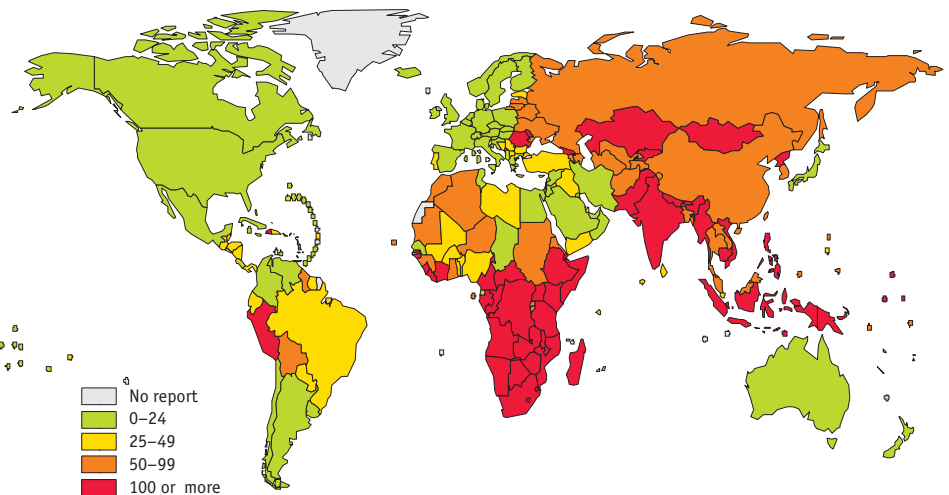
Příčiny, proč ústup nemoci TB na světě není uspokojivý a proč některé oblasti světa trpí i v současné době vysokým výskytem TB, jsou pochopitelně velmi různorodé. Patří mezi ně i nárůst rezistence na antituberkulotika (většinou na jedno z antituberkulotik – monorezistence, ale v posledních letech i rezistence na více antituberkulotik – polyrezistence, multirezistence), která přetrvává přes popsanou snahu a doporučení k jejímu oddálení a zamezení (33, 34).

Pod pojmem rezistence tuberkulózních bacilů na antituberkulotika se běžně rozumí kmeny tuberkulózních bacilů izolované v dané populaci (lokálně), které odpovídají při laboratorním zpracování dohodnutým kritériím rezistence. K pochopení komplexu důvodů, proč se rezistence a zejména multirezistence stala jedním z hlavních

problémů kontroly TB a antimikrobiální rezistence obecně (35), je nutno vrátit se i k samému začátku a co nejstručněji zmínit známé poznatky o genotypickém původu a fenotypických projevech rezistence tuberkulózních bacilů na antituberkulotika a o jejím zjišťování.

#### Genetický podklad rezistence (přirozené mutanty, bodová mutace)

Za kmen tuberkulózních bacilů se zpravidla považuje jejich populace izolovaná od TB nemocného obsahující různý počet tuberkulózních bacilů (obvykle v řádu tisíců až milionů). Nejde však o populaci uniformních buněk. Kromě převažující většiny bakterií citlivých na antituberkulotika se v přirozené populaci tuberkulózních bacilů nacházejí jednotlivé bakterie, které mají schopnost přežít takové koncentrace antituberkulotika, která je pro ostatní bakteriostatická nebo baktericidní. Takové buňky vznikají náhodnou (přirozenou) mutací, a proto se nazývají



Obr. 1



rezistentní mutanty. Bylo zjištěno, že v přirozené populaci tuberkulózních bacilů se vyskytuje přibližně  $2 \times 10^{-6}$  spontánních mutant rezistentních na isoniazid a  $2 \times 10^{-8}$  mutant rezistentních na rifampicin. Obdobně je tomu i u mutant rezistentních na další antituberkulotika (36).

V populaci tuberkulózních bacilů obsahující  $10^8$  buněk lze tak očekávat přirozený výskyt 100 mutant rezistentních na isoniazid a 1–2 mutanty rezistentní na rifampicin. Pravděpodobnost výskytu jedné jediné buňky rezistentní současně na rifampicin a isoniazid by teoreticky vyžadovala populaci obsahující alespoň  $10^{14}$  tuberkulózních bacilů.

Výzkum na molekulární úrovni přinesl v posledních letech poznatky o změnách v dané buňce (mutantní) podmiňujících její rezistenci. Podkladem genotypického projevu rezistence je bodová mutace v určité části mykobakteriálního genomu, ve kterém je zakódován zásah příslušného antituberkulotika (37). Původní částička genomu je některým z genetických mechanismů vypuštěna, přemístěna nebo vyměněna. Tak bylo prokázáno, že téměř všechny rifampicin-rezistentní buňky mají mutace v části genomu označené „*rpoB*“, isoniazid-rezistentní v částech *katC*, *inhA*, *oxyR*, *furA*, streptomycin-rezistentní v částech označených *rrs*, *rpsL* atd. (37).

Předpokládá se, že bodovou mutací je změněna funkce některých enzymatických systémů většinou ve smyslu jejich deaktivace. Antimykobakteriální látka pak nemůže působit zástavu příslušných metabolických procesů. Bakteriální buňka může i v daném prostředí přežít a množit se. Podle některých prací rezistenci na isoniazid způsobuje zásah mutace do biosyntézy mykolové kyseliny buněčné stěny (38–40), u rifampicinu je mutací změněna RNA polymeráza jako cílový enzym, který podmiňuje transkripci všech bakteriálních genů (41), u streptomycinu je postižena translace DNA (42–43), u ethambutolu enzym arabinosyltransferasa, který se podílí na polymerizaci arabinanu v buněčné stěně (44), a u fluorochinolonů jde o inaktivaci látky podílející se na DNA replikaci (45).

Současnou rezistenci na více antituberkulotik (MDR-TB, XDR-TB) lze vysvětlit sekvenční kumulací mutací na jednotlivá antituberkulotika vznikající buď spontánně, nebo vlivem dalších mechanismů (37, 46).

Popsané procesy jsou podány ve více než velmi zjednodušené formě. Ve skutečnosti se přitom podílí více mechanismů. U rezistence na isoniazid jsou to simultánně nebo sukcesivně působící mechanismy vyvolané mutacemi na několika popsanych místech genomu a je obtížné posuzovat praktický význam jejich interakce. Nejpodrobněji je poznána rezistence na rifampicin. Prakticky všechny rifampicin rezistentní buňky mají bodovou mutaci nebo malou změnu inserce/delece v oblasti *rob*, ve které je kódována beta-podjednotka na DNA dependentní RNA polymerázu. Vzhledem k tomu, že rezistence na rifampicin je součástí MDR i XDR, je považována za jeden z náhradních markerů multirezistence (47). To má význam v diagnostice MDR-TB a XDR-TB.



#### Fenotypické projevy rezistence (mutace/selektace, adaptace, vliv hostitele, primární a sekundární rezistence)

Jestliže je kmen tuberkulózních bacilů vystaven účinku jednoho antituberkulotika, pak pouze spontánní mutanty proti tomuto antituberkulotiku mohou přežít, pomnožovat se (selektovat) a dát vznik populaci již rezistentní na dané antituberkulotikum. Princip mutace/selektace je podle současně převažujících názorů rozhodující pro vznik kmene rezistentního na jedno (monorezistence) nebo více antituberkulotik (polyrezistence, multirezistence, zejména pak MDR-TB a XDR-TB).

Vznik rezistentní populace postupnou adaptací představuje v experimentálních podmínkách in vitro vždy nutnost mnohonásobného pasážování na umělých živných půdách. Proto se studie provádějí zejména u rychle rostoucích mikroorganismů (např. *E. coli*) (48). U tuberkulózních bacilů, které se vyznačují dlouhou generační dobou, jde o časově náročné dlouhodobé studie. Vliv adaptace však při dlouhodobém soužití tuberkulózních bacilů s hostitelem nelze vyloučit, i když pravděpodobně nejde o rozhodující mechanismus vzniku genotypicky podmíněné rezistence (49).

Kromě mutace/selektace a adaptace přichází v úvahu i přenos rezistence mobilními genetickými elementy (plazmidy, mykobakteriofágy atd.). Přesto, že experimentální práce takové možnosti nevylučují (50–52), zatím z nich nelze usuzovat na reálný význam.

Uvedené podmínky vzniku rezistence byly studovány především ve velmi zjednodušeném prostředí umělých živných půd. V klinických podmínkách je určující složitá interakce antituberkulotik s tuberkulózními bacily nacházejícími se v lidském hostiteli. Každá z těchto součástí interakce má vlastní specifika, která se na výsledném vztahu podílejí a někdy jej i významně ovlivňují.

U tuberkulózních bacilů je rozhodující jejich kvantita (množství), která určuje výskyt přirozeně rezistentních mutant, a tím i selekci. Důležitým faktorem je i aktuální metabolický stav tuberkulózních bacilů. Stav perzistence (dormance) je obvykle nepříznivý pro působení antituberkulotik, která vyžadují metabolizující buňky. Tuberkulózní bacily se nacházejí v lidském hostiteli lokalizovány intra- nebo extracelulárně ve specifických ložiscích v různých tkáních a orgánech. Z hlediska fakultativního intracelulárního parazitizmu tuberkulózních bacilů jde o podmínky heterogenní. V plicních kavernách jsou pro metabolismus a pomnožování příznivé mikroaerofilní podmínky. Opakem jsou nepříznivé podmínky v solidních kazeózních ložiscích, nebo dokonce kalcifikacích. Struktura a funkce jednotlivých orgánů a systémů TB nemocného vytvářejí rozdílné podmínky jak pro tuberkulózní bacily, tak i pro antituberkulotika (kompartimentalizace). Za určitých stavů (u HIV nemocných) může dojít v důsledku gastrointestinálních potíží k poruchám vstřebávání některých antituberkulotik. V důsledku pak nemusí být ani při správném dávkování dosahováno účinných koncentrací podávaného léku. Antituberkulotika vyžadují rovněž vhodné prostředí ke svému působení. Známé je optimální působení pyrazinamidu v kyselém prostředí, streptomycinu spíše v prostředí alkalickém. V lidském organismu může dojít k odbourávání antituberkulotik nebo naopak k uvolňování jejich aktivních forem. Jde o složité vztahy mimo rámec této práce (53, 54).

Rezistentní kmen tuberkulózních bacilů na antituberkulotikum, který TB nemocný prokazatelně nikdy neužíval, se považuje za primárně rezistentní. Z epidemiologického hlediska to znamená, že takový jedinec byl infikován již rezistentním kmenem, který pak dále šíří. Naproti tomu jako sekundárně rezistentní se označuje kmen tuberkulózních bacilů vylučovaný TB

nemocným, který byl před zahájením léčby na antituberkulotikum citlivý. K rezistenci došlo v průběhu léčby v důsledku výše uvedených příčin.

Z uvedeného také vyplývá, že osoba, u níž vznikne sekundární rezistence, se stává zdrojem šíření (přenosu) rezistence, která u infikovaných je vlastně rezistencí primární.

### Diagnostika kmenů tuberkulózních bacilů rezistentních na antituberkulotika (DST) (nepřímé a přímé testy DST, rychlé testy, diagnostika MDR-TB, XDR-TB)

Klinické příznaky se u TB nemocných vylučujících kmeny rezistentní na antituberkulotika včetně MDR a XDR neliší od symptomatologie klasické TB. Míra nespecifických příznaků odvisí od rozsahu postižení a koinfekce s jinými onemocněními, a to zejména těmi, která vyvolávají oslabení obranných mechanismů hostitele (imunopresi). Podezření je možno vyslovit především na základě epidemiologických znaků (úzký kontakt s osobami trpícími MDR-TB nebo XDR-TB, pobyt v zemích s vysokou prevalencí těchto onemocnění, sdílené onemocnění vyvolávající imunopresi (HIV/AIDS), závažné socioekonomické problémy atd.). K potvrzení onemocnění je však nezbytný průkaz původce – mykobakterií tuberkulózy rezistentní na antituberkulotika. Všem metodám je společná snaha po dosažení výsledku co možno nejrychleji.

Standardní nepřímé mikrobiologické techniky – kultivace vyšetřovaného materiálu, stanovení poměru citlivosti/rezistence vykultivovaných kmenů na daná antituberkulotika na pevných živných půdách (DST – drug sensitivity testing) prováděné buď metodou porocí, nebo metodou poměrů rezistence (RR – resistance ratio), nebo nejčastěji používanou metodou absolutních koncentrací – patří mezi klasické. Trvají od založení první kultivace do odečtení výsledků 2–3 měsíce. Při nutnosti zahájit antimykobakteriální léčbu co nejdříve je to doba příliš dlouhá.

Všem uvedeným klasickým kultivačním metodám je společné, že používají jednu nebo více kritických koncentrací testovaného antituberkulotika a že stanovují ve vyšetřovaném kmenu podíl na tuto koncentraci rezistentních mutantů. Podíl je stanoven v popisu příslušné metody (1–10 %).

Přímých standardních mikrobiologických technik na pevných půdách bohatých na tuberkulózní bacily lze používat pouze při DST materiálu. Jedná se hlavně o sputa při mikroskopickém vyšetření silně pozitivní. U těchto metod odpadá primární kultivace vyšetřovaného materiálu, a proto se trvání DST zkracuje přibližně o jeden měsíc. I tak však je doba DST vyšetření stále ještě dlouhá. Nepřímé a přímé standardní testy na pevných půdách patří k základním DST mikrobiologických laboratoří. Jejich provádění je popsáno v řadě publikací (55–59) a je součástí národních a mezinárodních manuálů.

Zkrácení provádění DST na 5–6 týdnů může být dosaženo, jestliže je primární kultivace prováděna v tekuté živné půdě v BACTEC systému. Zkrácení až na 3 týdny může být dosaženo použitím BACTEC systému jak pro primární kultivaci, tak i pro následné DST. Jak je již výše uvedeno, i v takovém případě je podmínkou vyšetřovaný materiál velmi bohatý na tuberkulózní bacily.

Systém BACTEC je automatizovaný systém umožňující detekci množících se tuberkulózních bacilů dříve, než je to možno zjistit lidským okem. Zkracuje dobu vyšetřování, ale při malém počtu tuberkulózních bacilů je zjišťování výsledků obtížné. Na obdobném principu jsou založeny i systémy MGIT, MB/BaI a BaC/ALERT, které podobně jako BACTEC vyžadují speciální vybavení (58, 60, 61).

Snaha zkrátit ještě více dobu provádění DST, zejména v souvislosti s nezbytností zahájit u MDR a XDR-TB léčení co nejdříve, vedla k modifikacím rychlých metod (62–64) a poté vedla k zavedení většinou automatizovaných, ale ekonomicky náročnějších molekulárně genetických metod molekulárních indikátorů (gene probe assays), zaznamenávajících metabolické aktivity, které jsou potlačeny v citlivých, ale nikoliv v rezistentních buňkách. Mezi ně patří komerčně nabízené genetické metody založené na zjišťování amplifikace nukleových kyselin v pomnožující se části (rezistentní) vyšetřované mykobakteriální populace. Výsledky jsou sice k dispozici během několika dnů, vyžadují však příslušné technické vybavení (65).

V poslední době byly vyvinuty technologie reverzní hybridizace DNA (line probe assays), které podle názoru skupiny expertů SZO splňují požadavky rychlé a spolehlivé diagnostiky tuberkulózních

bacilů rezistentních na rifampicin a isoniazid. Pomocí oligonukleotidových sond totiž umožňují prokázat barevným proužkem mutaci v části genomu odpovědném za rezistenci (66).

V současné době je do praxe uveden test INNO-LiPA Rif TB, kterým je možno prokázat mutaci v místě *rpoB* genu odpovědnou za rezistenci na rifampicin (vyznačující se takřka stoprocentní senzitivitou a specificitou), a test Geno Type MTBDR, který je založen na podobném principu, ale je schopen zjistit i rezistenci na vysoké (gen *katG*) nebo i nízké koncentrace isoniazidu (gen *inhA*) (68–69). Metaanalýza dosud publikovaných prací potvrdila, že obě metody jsou rychlé, specifické a citlivé (67).

### Definice MDR-TB a XDR-TB

Podle klasické definice se rezistentní kmen *M. tuberculosis* liší od kmene, který nikdy nepřišel do styku s antituberkulotiky („divoký“ kmen) významně (signifikantně) rozdílným stupněm citlivosti.

MDR (multidrug-resistant) kmen *M. tuberculosis* je takový, který je rezistentní současně na dvě hlavní antituberkulotika – isoniazid a rifampicin. TB onemocnění, při kterém je MDR kmen izolován, se nazývá MDR-TB (70).

XDR-TB (extensively drug-resistant TB) byla poprvé definována v roce 2006 jako onemocnění způsobené tuberkulózními bacily (kmeny *Mycobacterium tuberculosis complex*), které jsou rezistentní nejen na isoniazid a rifampicin, ale také alespoň na tři z šesti tříd antituberkulotik druhé řady (aminoglykosidů, polypeptidů, fluorochinolonů, thioamidů, cykloserinu a kyseliny paraaminosalicylové).

Záhy však bylo zjištěno, že definice je odlišná od mnohdy obtížně proveditelného laboratorního testování všech šesti tříd antituberkulotik druhé řady, že jsou rozdíly v léčení jednotlivých TB podle definice shrnutých pod pojem XDR-TB. Proto SZO v říjnu 2006 definici XDR-TB zpřesnila.

XDR-TB je nyní definována jako rezistence na rifampicin a isoniazid a navíc na jakýkoliv fluorochinolon a alespoň na jeden z injekčně podávaných antituberkulotik druhé řady: capreomycin, kanamycin a amikacin (6, 7, 71).

Název XDR-TB jako určitá nozologická jednotka byl podle pracovníků CDC navržen již v květnu 2005 a poprvé uveden na konferenci v Paříži v říjnu 2006. Šlo o studii

Tab. 2 MDR u dosud neléčené a již léčené TB v zemích evropské oblasti SZO v 2006

Země	TB dosud AT neléčené			TB již AT léčené		
	DST	z nich MDR n	%	DST	z nich MDR n	%
<b>I. Země s rutinní kultivací a DST</b>						
EU a západní Evropa						
Rakousko	481	7	1,5	11	2	18,1
Belgie	606	8	1,3	57	8	14,0
Kypr	22	0	0	0	0	0
Česká republika	552	6	1,1	15	3	20,0
Dánsko	268	3	1,1	28	0	0
Estonsko	279	36	12,9	68	16	23,5
Finsko	167	1	0,6	15	1	6,7
Francie	1 226	17	1,4	110	11	10,0
Německo	2 856	57	2,0	215	12	5,6
Lotyšsko	796	85	10,7	171	57	33,3
Litva	1 344	127	9,4	440	204	46,4
Lucembursko	33	0	0	0	0	0
Malta	14	2	14,3	0	0	0
Holandsko	500	2	0,4	25	2	8,0
Polsko	2 716	8	0,3	522	43	8,2
Rumunsko	869	25	2,9	382	41	10,7
Slovenská republika	321	3	0,9	61	4	6,6
Slovinsko	176	1	0,6	8	0	0
Švédsko	376	2	0,5	6	1	16,7
Spojené království	3 805	29	0,8	255	13	5,1
Andorra	8	0	0	0	0	0
Island	12	0	0	0	0	0
Izrael	263	18	6,8	2	1	50,0
Norsko	188	0	0	8	2	25,0
Švýcarsko	291	4	1,4	32	0	0
Balkán						
Bosna a Hercegovina	993	3	0,3	93	4	4,3
Chorvatsko	613	0	0	82	2	2,4
Černá Hora	88	0	0	15	2	13,3
Východní Evropa						
Gruzie	799	54	6,8	515	141	27,4
Kazachstán	359	51	14,2	319	180	56,4
<b>II. Země bez rutinní DST, údaje nereprezentativní</b>						
EU a západní Evropa						
Bulharsko	1 108	24	2,2	221	29	13,1
Řecko	507	13	2,6			
Maďarsko	475	11	2,3	77	3	3,9
Irsko	145	2	1,4	6	1	16,7
Itálie	485	8	1,6	79	14	17,7
Portugalsko	1 093	13	1,2	119	4	3,4
Španělsko	259	2	0,8	54	14	25,9
Balkán						
Albánie	140	1	0,7	5	0	0
Makedonie	133	0	0	29	6	20,7
Srbsko	1 103	0	0	166	11	6,6
Turecko	4 135	131	3,2	711	118	16,6
Východní Evropa						
Arménie	524	65	12,4	346	150	43,4
Ázerbájdžán	253	61	24,1	260	151	58,1
Bělorusko	2 060	220	10,7			
Gruzie	1 135	77	6,8	587	155	26,4
Kazachstán	7 835	1 028	13,1	7 898	3 089	39,0
Kyrgystán	962	248	25,8	155	88	56,8
Moldavsko	825	160	19,4	2 054	1 044	50,8
Ruská federace	515	77	15,0			
Turkmenistán	105	4	3,8	98	18	18,4
Ukrajina	1 003	160	16,0	494	219	44,3
Uzbekistán	206	29	14,1	89	54	60,7

Zdroj: EuroTB and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in 2006. Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France. March 2008.

rezistence na antituberkulotika druhé řady provedené SZO a CDC a o výsledky antimykobakteriální léčby u rezistentních nemocných v Lotyšsku. V únoru 2006 bylo na konferenci o HIV v USA referováno o několika úmrtích na TB u HIV infikovaných osob s „vysoce rezistentní TB“ v Jižní Africe a pak došlo k publikaci první definice v březnu 2006, jak je uvedeno výše (72).

### Výskyt MDR-TB a XDR-TB

Výskyt MDR-TB je v zemích evropské oblasti SZO systematicky sledován v posledních 10 letech, a to jako součást dohledu nad rezistencí (DRS – drug resistance surveillance). Jde o součást celoevropského dohledu nad TB, který byl prováděn (za spoluúčasti koordinátorů z jednotlivých zemí) výzkumnou skupinou EuroTB, podporovanou Evropskou komisí (EC) a v současné době nástupnickou organizací ECDC. Výhodou systému je, že všechny evropské země jsou povinny dodávat data (ať individuální nebo výjimečně v agregované formě) skupině zkušených epidemiologů, kteří je zpracovávají (a podle nutnosti i kontrolují) podle jednotné metodiky. Výsledky jsou proto v míře dosažitelné v současné Evropě relevantní a porovnatelné. Uvedená data byla převzata z poslední zprávy EuroTB vydané v roce 2008. K jejich uveřejnění byl dán souhlas (73). U nás je DRS součástí systému dohledu nad TB. O výsledcích jsou podávány roční zprávy (74–76).

Počty MDR-TB (%) zjištěné v jednotlivých zemích evropské oblasti SZO v roce 2006 u nově zjištěných, dosud neléčených TB u TB nemocných již antituberkulotiky léčených jsou tabelárně zpracovány v Tabulce 2.

Procentuální vyjádření výskytu je vztaženo na počet v daném roce vyšetřených kmenů *M. tuberculosis* metodami DST užívanými v jednotlivých zemích. Tabulka je rozdělena na podskupinu zemí, v nichž se kultivace a DST provádějí rutinně, a údaje mají proto celostátní nebo reprezentativní charakter (I), a na země, kde kultivace a DST se neprovádějí rutinně, a výsledky proto nemají reprezentativní charakter (II). Každá podskupina je pak rozčleněna na země západní Evropy a členy Evropské unie (EU), na země Balkánu a země východní Evropy (které nejsou členy EU).

Data z převážně většiny zemí se týkají roku 2006, Španělsko a Itálie dodaly údaje z roku 2005, Polsko a Rumunsko z let



Tab. 3 MDR u domácího obyvatelstva a cizinců v zemích evropské oblasti SZO s rutinně prováděnou kultivací a DST a reprezentativními údaji, 2001–2005

země	2001	2002	2003	2004	2005
<b>TB domácí populace</b>	%	%	%	%	%
Rakousko	0,4	0	0,5	0	0,3
Belgie	1,3	0,8	0,6	0,2	1,3
Kypr	.	.	.	0	0
Česká republika	0,8	1,8	0,2		1,4
Dánsko	0	0,9	0	0	1,5
Estonsko	27,6	27,3	22,2	20,4	19,9
Finsko	0	0,3	0,3	0	0,4
Německo	1,0	0,7	0,5	0,5	0,9
Irsko	1,2	0	0	0,6	0,5
Lotyšsko	13,8	18,7	14,6	17,7	15,1
Litva	18,3	22,0	21,5	19,6	19,2
Lucembursko	0	0	0	0	0
Malta	0	0	.	.	.
Holandsko	0	0,3	1,2	0	0,4
Slovenská republika	0,9	0,6	.	0,3	.
Slovinsko	0,9	0,4	0,5	0	0
Švédsko	1,8	1,0	1,1	0	0
Spojené království	0,5	0,3	0,6	0,8	0,6
Andorra	0	0	.	0	0
Island	0	0	0	0	0
Izrael	3,1	6,8	2,5	0	4,3
Norsko	0	0	0	0	0
Švýcarsko	0	0	0	0	0

<b>TB u cizinců (osob narozených v cizině)</b>					
Rakousko	1,9	1,6	4,9	7,8	4,7
Belgie	3,6	4,4	1,6	2,4	1,6
Kypr	.	.	.	0	7,1
Česká republika	6,1	3,8	2,1	.	9,0
Dánsko	0	0	0	0	1,6
Estonsko	26,0	20,6	25,3	18,7	21,5
Finsko	3,7	5,1	2,8	0	0
Německo	5,2	4,0	4,0	4,8	4,7
Irsko	0	0	1,8	1,2	2,2
Lotyšsko	12,3	12,0	15,1	18,4	16,7
Litva	19,0	25,0	36,5	30,0	25,5
Lucembursko	0	0	2,8	4,0	0
Malta	0	0	.	.	.
Holandsko	0,6	0,2	1,4	0,7	1,0
Slovenská republika	12,5	0	.	0	.
Slovinsko	1,3	1,6	0	0	2,2
Švédsko	0,8	1,2	2,3	2,2	1,2
Spojené království	1,8	1,0	1,5	1,1	0,9
Andorra	0	0	.	0	0
Island	0	0	50,0	0	0
Izrael	7,4	4,7	6,9	5,3	5,7
Norsko	3,2	4,7	1,3	2,1	1,8
Švýcarsko	2,5	3,2	3,7	1,4	1,1

. = údaj neuveden

EuroTB and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2006. Institut de veille sanitaire, Saint Maurice, France. March 2008.

2003–2004, Turkmenistán z roku 2001–2002 a Bělorusko až z roku 2000. Údaje z Ruské federace se týkají pouze malého počtu oblastí, kde v té době probíhala kontrola TB s mezinárodní podporou.

Na druhé straně však ve většině evropských zemí, ve kterých provádějí rutinně DST ve více mikrobiologických laboratořích, je zavedeno externí hodnocení kvality práce jednotlivých laboratoří a řada zemí se podílí na systému nadnárodních referenčních laboratoří. V roce 2006 byla těmito systémy zjištěna vysoká shoda výsledků u testů rezistence na isoniazid a rifampicin.

Z tabulky vyplývá, že podíl MDR u nově zjištěných a dosud neléčených TB (primární rezistence) byl v roce 2006 v zemích evropské oblasti SZO provádějících DST v celostátním měřítku v průměru 1 %. V Rumunsku byl podíl vyšší než evropský průměr (2,9 %), stejně tak tomu bylo v Izraeli (6,8 %), pobaltských republikách Estonsku, Lotyšsku a Litvě (9,4–12,9 %), Gruzii (6,8 %) a Kazachstánu (14,2 %). Vysoký podíl na Maltě byl způsoben malým počtem vyšetřených.

U nemocných s TB již antituberkulotiky léčenou (opakované léčení) byl podíl i v průměru podstatně vyšší. V Kazachstánu byla MDR prokázána u každého druhého dosud antituberkulotiky neúspěšně léčeného TB nemocného (u 180 z 319 TB nemocných). Údaje z Litvy jsou podobné (204 MDR u 440 hlášených TB).

Výskyt MDR-TB je tudíž jednoznačně vyšší u nemocných, kteří byli opakovaně léčení antituberkulotiky (předchozí léčby nebyly úspěšné) a kteří jsou obyvateli zemí východní Evropy. Zařazeny jsou do této skupiny i země Střední Asie, které jako součást bývalého SSSR patří do evropské oblasti SZO.

Vývoj MDR-TB v zemích evropské oblasti SZO od roku 2001 do roku 2005 je uveden v tabulce 3. Jsou v ní z důvodů porovnatelnosti uvedeny údaje pouze ze zemí s celostátními nebo reprezentativními údaji, ale s rozlišením domácího obyvatelstva a cizinců.

Z tabulky je patrný relativně nízký výskyt MDR-TB u domácího obyvatelstva, kde nepřekračuje celoevropský průměr u nově zjištěné dosud neléčené TB (1 %) (s výjimkou vyššího počtu v pobaltských republikách a Izraeli), a naproti tomu výrazně vyšší podíl MDR-TB u cizinců, u nichž dosahuje až 12,5 % (Slovenská



republika v roce 2000). V Německu byl výskyt MDR-TB u cizinců pětkrát vyšší než u domácího obyvatelstva, v Izraeli i v pobaltských republikách se vysoký podíl MDR u domácího obyvatelstva a u cizinců významně neliší.

Během porovnávaných pěti let nebyl ani v jedné zemi uvedený v přehledu zjištěn vzestupný trend podílu MDR, a to ani u domácího obyvatelstva, ani u cizinců. Naopak snižující se podíl MDR byl zaznamenán v Estonsku, kde z 27,6 % se snížil na necelých 20 %, v Lotyšsku a v Litvě byla tendence v těchto letech kolísající.

Nebereme-li v úvahu země, jejichž data nejsou považována EuroTB za reprezentativní, pak z uvedených přehledů lze soudit, že ohniskem MDR-TB v současné Evropě jsou jednoznačně země její východní části. Ke zjištění, že výskyt MDR je vyšší u TB nemocných opakovaně léčených antituberkulotiky, je nutno připojit i zjištění, že podíl MDR-TB je vyšší u cizinců v porovnání s domácím obyvatelstvem dané země a že v současné době není možno zjistit v evropských zemích s fungujícím systémem DRS známky zhoršování (intenzivního šíření MDR-TB).

U nás nevybočuje výskyt MDR u nově zjištěných, dosud neléčených TB z celoevropského průměru. U opakovaně léčených je vyšší. Jde však vesměs o imigranty (cizince). Většina MDR kmenů byla současně rezistentních i na další základní antituberkulotika.

Celoevropský přehled se týká 53 zemí s rozdílnou socioekonomickou úrovní, situací TB i s nerovnoměrným vývojem systému kontroly DRS. Přesto podává názorný obraz „profilu“ rezistence a „tváře“ TB v Evropě, zejména je-li doplněn podrobnějšími údaji z jednotlivých zemí.

Z Ukrajiny, jednoho z ohnisek výskytu MDR-TB, byly zveřejněny výsledky studie v Donetsku (77). MDR tam byla prokázána u 15,5 % nově zjištěných, dosud neléčených TB, a u 41,5 % TB již antituberkulotiky léčených, a to ve významné spojitosti s infekcí HIV. Při retrospektivním porovnávání kohort TB nemocných z let 1998–2005 s údaji centrálního registru mykobakterií v Anglii, Walesu a v Severním Irsku bylo zjištěno, že výskyt MDR tam odpovídal výše uvedenému celoevropskému průměru. Kmeny rezistentní na isoniazid byly obvykle zjišťovány u imigrantů z Afriky a z Indického subkontinentu (78).

Ve Finsku byly všechny rezistentní

kmeny tuberkulózních bacilů podrobeny genotypizačnímu studiu. Ukázalo se, že přenos rezistence je ve Finsku vzácný, zejména mezi domácí a imigrovanou populací. U nemocných s prokázanou MDR a rizikovými faktory pro její vznik (imunoprese) je doporučováno stanovit charakter mutace i v rutinních podmínkách ke zlepšení prevence jejího šíření (79). Obdobně sledovali výskyt mutací a cesty šíření i u 58 izolovaných kmenů tuberkulózních bacilů v Portugalsku, v zemi s jednou z nejvyšších TB incidencí v západní Evropě (80).

V USA jako v zemi s nízkou incidencí TB byla ve státě Connecticut provedena retrospektivní studie rizikových faktorů MDR u nemocných TB z let 1996–2005. Za rizikové faktory byly označeny infekce HIV, užívání narkotik, pobyt ve věznicích, bezdomovectví, které byly stejně četné u domácí populace i u cizinců (81). Vyšší výskyt MDR-TB byl zjištěn u mladých imigrantů, zejména ilegálních, dříve neúspěšně léčených antituberkulotiky v Hongkongu (82), ale také na Tchaj-wanu (83, 84) a na ostrovech v Pacifiku (85).

Pákistán patří mezi země s nejvyšším výskytem TB na světě. Přesto je tam uváděna prevalence primární MDR u úrovni 1,8 % nově zjištěných dosud neléčených TB. Jako důvod příznivého výsledku je uváděna dobře prováděná kontrola TB, zejména uplatňování DOTS (86). Nezodpovědná je otázka funkce a kvality DRS.

Zjišťování výskytu TB s rozšířenou rezistencí (XDR-TB) je podstatně složitější. Od prvního výskytu popsaného v provincii KwaZulu-Natal v Jižní Africe uplynul zatím relativně krátký čas (86,87). V diagnostice XDR-TB, zejména v provádění DST na náhradní antituberkulotika, jsou postižené rozvojové země vesměs odkázány na zahraniční pomoc. Lze se obávat, že řada onemocnění zůstává i v současné době nedagnostikována. Z 3 250 izolovaných MDR kmenů tuberkulózních bacilů, shromážděných ze 48 zemí, odpovídalo kritériím pro XDR 9,9 % (347 kmenů) (88). Počátkem roku 2008 byla uveřejněna již v úvodu vzpomenuť 4. SZO Zpráva o výskytu globální rezistence na antituberkulotika a ta již obsahuje údaje o výskytu XDR-TB (1).

Příčiny výskytu XDR-TB jsou s největší pravděpodobností shodné s příčinami MDR-TB, protože jde vlastně o rozšíření spektra antituberkulotik, na které jsou kmeny rezistentní. Jako významná je

považována koinfekce s HIV. Předpokládá se, že v současné době se nachází na světě více než 10 milionů osob s koinfekcí HIV a TB (7). Nejvíce je jich na jihu Afriky (89–91), nebo v ostatních zemích této oblasti. Výskyt XDR-TB není omezen pouze na jižní část Afriky, i když zatím právě z této oblasti pochází nejvíce prací zabývajících se výskytem XDR-TB (92–94).

V USA (Kalifornie) byla kritéria XDR splněna u 4,2 % z 424 testovaných MDR kmenů tuberkulózních bacilů. U dalších 18 % z tohoto počtu byl předpokládán vývoj rezistence z MDR k XDR. Tento podíl měl v posledních letech stoupající tendenci (ze 7 % v roce 1993 až k 32 % v roce 2005). Převážná většina XDR kmenů (83 %) byla vylučována TB nemocnými narozenými mimo USA, nejčastěji v Mexiku. U téměř poloviny z nich (43 %) bylo onemocnění zjištěno během 6 měsíců po příchodu do USA (95). XDR-TB se pochopitelně vyskytuje i v Evropě. Ve studii provedené v Itálii a v Německu vyšetřením 2 888 TB nemocných v letech 2003–2006 bylo zjištěno vylučování XDR kmenů u 11 z nich (0,4 %) (96).

V Německu by se měla týkat prevalence XDR-TB zhruba 0,2 % případů TB. Téměř u všech lze nalézt v anamnéze migraci z jiných zemí a téměř u všech jde o opakované léčení (7). Jsou to tedy stejné důvody, které byly identifikovány jako rozhodující v již uvedeném celoevropském šetření EuroTB (73).

Závěrem této části uvádíme výňatek z článku nazvaného „Vzestup a šíření TB rezistentní na léky“ z velmi známého britského medicínského časopisu The Lancet z března 2008 (97). Článek ukazuje dynamiku šíření MDR-TB a XDR-TB ve světě:

„Poznatky SZO jsou velmi znepokojující. Počty MDR-TB (dosahující v současné době až 22% incidence TB) se nadále zvyšují zejména v zemích bývalého Sovětského svazu. Čerstvé údaje z Číny nasvědčují, že i tam je rezistence velmi rozšířená. V Peru, Jordánsku, Rwandě, Burmě a na Filipínách převyšuje podíl MDR-TB průměr jeho výskytu v dané oblasti. Došlo ale i k významnému poklesu MDR-TB v Hongkongu a USA. Počty zjišťovaných MDR-TB se stabilizovaly v pobaltských republikách, které byly označovány ve zprávě SZO z roku 1077 jako „ohniska rezistence“. Zřejmě se investice do kontroly v těchto zemích vyplatily. U nově zjišťovaných TB v Jižní Koreji a v Peru stoupá podíl MDR-TB, což nasvědčuje zvyšující se míře přenosu.

Velkým problémem je nedostatek dat z Afriky, kde je vysoká úmrtnost u nemocných s MDR-TB a infekcí HIV.“

### MDR-TB a XDR-TB jako medicínský a veřejně zdravotnický problém – jaká řešení se nabízejí?

Z výše uvedených částí vyplývá, že kmeny tuberkulózních bacilů rezistentní na dvě základní antituberkulotika isoniazid a rifampicin (MDR) nebo na rozšířenější spektrum antituberkulotik (XDR) sestávají z vyššího podílu mutant rezistentních na tyto léky, přičemž lze předpokládat, že se vyvinuly selekčními mechanismy z populace, která obsahovala jak mutanty rezistentní na jednotlivá antituberkulotika, tak i mutanty rezistentní současně na více z nich. Z předchozích částí jednoznačně vyplývá, že vlastní příčinou vývoje MDR-TB a XDR-TB je nedostatečný, nesprávný nebo chybný selekční tlak, protože při jeho správném uplatnění by MDR nebo XDR rezistentní kmen nemohl vzniknout.

MDR a XDR kmeny tuberkulózních bacilů se v patogenezi TB (v řetězci infekce – onemocnění) uplatňují podle zákonitostí známých z klasické TB. Týká se to jak jejich vlastností (patogenita, virulence, infekčnost), tak i obranných mechanismů hostitele (přirozená i získaná převážně buňkami zprostředkovaná imunita).

Medicínský problém spočívá zejména v účinné antimykobakteriální léčbě. Všechny její zásady se přitom uplatňují v nezměněné míře (33, 34). Znamená to používání kombinací 4–5 antituberkulotik, na které zůstává zachována citlivost. Jde převážně o náhradní antituberkulotika, která jsou obecně méně účinná, toxičtější, hůře snášena a dražší. Nejčastěji jsou používána antituberkulotika ze skupiny chinolonů a injekčně podávaná antituberkulotika, a to po dobu výrazně delší než v systému DOTS, obvykle déle než jeden rok. To představuje velké zatížení jak pro léčené, tak i pro zdravotnický personál specializovaných center, do nichž je nutno léčbu soustředit.

Fluorochinolony představují vlastně poslední v současnosti známou skupinu antituberkulotik, která je možné v léčbě MDR-TB a XDR-TB použít. Jejich nevýhodou je poměrně rychlá selekce rezistentních mutant rezistentních na fluorochinolony (99). Jejich používání však není omezeno pouze na tuberkulózní bacily. Používají se i v léčení nespecifických infekcí. V Jižní Africe byla prokázána

rezistence na levofloxacin u dětí s nozokomiálními infekcemi způsobenými pneumokoky (*Str. pneumoniae*). Vysoká prevalence na ciprofloxacin a ofloxacin byla zjištěna v souvislosti s nozokomiálními infekcemi i na Filipínách.

Mezi léky, jejichž účinnost na MDR-TB nebo XDR-TB nebyla dosud jednoznačně prokázána, a které proto ve Směrnících SZO o léčení rezistentní TB z roku 2008 (117) nejsou dosud doporučovány pro rutinní používání, patří clofazimin, linezolid, amoxicillin/clavulanat, imipenem/cilastatin, clarithromycin. Byla u nich sice prokázána účinnost *in vitro* a v pokusech na zvířatech, ale klinických zkušeností není dosud dostatek. Většina z nich je velmi nákladných a některé z nich vyžadují nitrožilní způsob podávání. Mohou však být použity ve výjimečných případech, kdy ostatní lékové režimy být použity nemohou, a to po konzultacích s experty. Doporučuje se použití vždy alespoň dvou z těchto léků v kombinaci.

Vysoké dávky isoniazidu se někdy používají při výskytu rezistence na nízké koncentrace isoniazidu (méně než 1 % tuberkulózních bacilů rezistentních na 0,2 µg/ml, ale citlivých na 1 µg/ml isoniazidu), nikoliv však při rezistenci na vyšší koncentrace isoniazidu (≥ 1 % bacilů rezistentních na 1 µg/ml isoniazidu).

Rifabutin jako derivát rifamycinu byl jako antituberkulotikum zkoušen i v klinických pokusech v posledních letech. Není ale zatím uveden v seznamu základních léků SZO, používá se však rutinně v řadě zemí. Mezi celou skupinou rifamycinů však existuje zkřížená rezistence.

Při používání antituberkulotik bez dostatečných znalostí o jejich účinnosti, zkřížené rezistence a dávkování nejsou liché obavy z rozšíření rezistence na tuto zatím poslední ještě použitelnou skupinu antituberkulotik. To by představovalo výrazný problém nejen v antimykobakteriální, ale také obecně antimikrobiální léčbě (98).

Za prognosticky nepříznivé znamení je považován výskyt rezistence na capreomycin, jedno z vedlejších antituberkulotik, podávaných injekční formou (100). Jde o jedno z nejstarších antituberkulotik. Bylo uvedeno již v roce 1964 (12), ale k jeho použití došlo až o půl století později. Rezistence na capreomycin je totiž varovným znamením, že naše možnosti výběru antituberkulotik se blíží hranicím možností. Většina dosud publikovaných

prací s výsledky léčby XDR-TB nevyznívá příznivě (101–108), a to i když jsou současně používány i léky podporující obranu organismu hostitele (109, 110).

Výskyt MDR-TB a XDR-TB se tak stal výzvou veřejnému zdravotnictví (111). Jako většina problémů rezistence byly i tyto dvě varianty TB vytvořeny člověkem. Z toho, co bylo uvedeno, lze jednoznačně odvodit, že jejich vývoj byl a i nadále je podmíněn nedostatky a chybami v dodržování a provádění zásad kontroly TB, zejména pak antimykobakteriální léčby. Buď jde o nedostatky zdravotnického systému v plánování, přípravě a provádění první i opakované antimykobakteriální léčby (chybně zvolené lékové režimy, nedostatek nebo výpadky léků, nedostatečná kontrola užívání), nebo šlo o chyby, kterých se dopouštějí i léčení nemocní TB (nedostatek adherence k léčbě a z toho vznikající výpadky a nedodržování denních dávek, pravidelného příjmu a úplného dokončení plánované délky léčby). Důsledkem je přetrvávání infekčních zdrojů vylučujících však již rezistentní tuberkulózní bacily.

Základní pravidla přenosu TB kapénkovou infekcí ze zdroje na kontakty nejsou přitom dotčena. Infekční zdroj vylučuje rezistentní tuberkulózní bacily, infikovaná osoba je od počátku zbavena možnosti být účinně léčena již první antimykobakteriální léčbou. V tom spočívá hrozba šíření MDR-TB a XDR-TB.

Vzhledem k tomu, že v léčbě XDR-TB se nelze zatím spoléhat na účinná nová antituberkulotika, nabízí se jako schůdné řešení preventivní přístup. Z celoevropského šetření provedeného v roce 2006 (73) vyplynulo, že v lokalizaci, kde prevalence MDR-TB je vyšší než 3 % celkové prevalence TB, by měly být přehodnoceny lékové režimy, systém jejich používání a zajištění (4, 111, 112). Měla by být zlepšena adherence nemocných k antimykobakteriální léčbě. V neposlední řadě by měla být v co největší míře omezena možnost migrace infekčních zdrojů zejména ze známých ohnisek do zemí, kde je TB pod kontrolou.

Pouze omezením infekčních zdrojů je možno snížit transmisí multirezistentních tuberkulózních bacilů, a tím snížit šíření MDR-TB i XDR-TB. V nedávné době byl podán důkaz, že zvládnutí XDR-TB je možné správně zaměřenou, intenzivní a přísně dodržovanou kontrolou TB. V Peru (Jižní Amerika) se takto podařilo snížit úmrtnost a trvale negativizovat i nemocné s XDR-TB (116).

Na této skutečnosti jsou založeny základní a operativní programy rozšířené o výzkum dalších antituberkulotik, imunologických možností, rutinně dosažitelnou rychlou diagnostiku a vhodné metody vyhledávání (112–113). Jejich součástí je i nezbytné stanovení účinných protiepidemických opatření chránících personál přicházející do styku s infekčními zdroji (114). Kontrola MDR-TB a XDR-TB je také obsahem globálního plánu SZO k potlačení TB na léta 2006–2015 (115). Poselství z jihoamerické republiky a zkušenosti s úspěšným mezinárodním koordinovaným řešením obtížných situací v kontrole TB dávají naději, že tomu bude nejinak i nyní (116).

#### Poděkování

Děkuji tímto MUDr. Jiřímu Wallenfelsovi, MUDr. Martě Havelkové a paní Vlastě Slavíčkové za rady a technickou pomoc při zpracování této publikace.

#### Literatura

- World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the World. Fourth global report. Available from: <http://www.who.int/tb/publications/2008/drs-report4-26feb08.pdf>
- World Health Organization. Guidelines for programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2006.361. World Health Organization. Geneva; 2006.
- Cobelens FGJ, Heidal E, Kimerling ME, Mitnick CD, Podewils LJ, Ramachandran R. Scalling up programmatic management of drug-resistant tuberculosis: A prioritized research agenda. *PLoS Medicine*. 2008;5(7):e150.doi:10.1371/journal.pmed.0050150.
- Espinal M, Raviglione MC. From threat to reality. The real face of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:216-7.
- Trnka L, Krejbich F. Nový pohled na tuberkulózu rezistentní a polyrezistentní (MDR) na antituberkulotika. *Prakt lék*. 1998;78(4):212.
- Trnka L, Wallenfels J. XDR-TB (extensive drug-resistant tuberculosis) – nový pojem v tuberkulóze? *Stud pneumol phtiseol*. 2006;66(5):207.
- Lange C, Grobusch MP, Wagner D. Extensiv-resistente Tuberkulose (XDR-TB). *Dtsch Med Wchschr*. 2008;133:374-6.
- Migliori GB, Loddenkemper R, Blasi F, Raviglione MC. 125 years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus: the new XDR-TB threat. Is „science“ enough to tackle the epidemic? *Eur Respir J*. 2007;29:423-7.
- Schatz A, Waksman SA. Effect of streptomycin and other antibiotic substances upon *Mycobacterium tuberculosis* and related organisms. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1944;57:244-8.
- Lehman J. Para-aminosalicylic acid in the treatment of tuberculosis. *The Lancet*. 1946;i:15.
- Grandjean L, Moore DAJ. Tuberculosis in the developing world: recent advances in diagnosis with special consideration of extensively drug-resistant tuberculosis. *Curr Op Infect Dis*. 2008;21:454-61.
- Trnka L, Urbančík R, Kuška J. Zkušenosti s nejnovějšími antituberkulotiky (Capreomycin, morfazinamid a rifamycin). *Rozhl tuberk nem plíc*. 1964;24(5):351-6.
- Crofton J, Mitchison DA. Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis. *Br Med J*. 1948;2:1009-15.
- Mitchison DA. What is drug resistance? *Tubercle*. 1969;50(Suppl):44-7.
- Trnka L. Die Problematik der bakteriellen Resistenz bei der Tuberkulosebehandlung. *Prax Pneumol*. 1966;20(9):539-49.
- Trnka L. Probleme der Resistenz. *Pneumol*. 1970;Suppl:26-31.
- Havel A, Trnka L, Urbančík R. Vývoj rezistence a její oddalování jako kritérium antimykobakteriální účinnosti Morfazinamidu a Pyrazinamidu v experimentálních podmínkách. *Rozhl tuberk nem plíc*. 1967;27(3):162-6.
- Trnka L. Mechanism of rifampicin action on mycobacterial cells. Consideration to the potentiation problem of antimycobacterial treatment. *Acta tuberc pneumol belg*. 1969;60:356-65.
- Trnka L, Smith DW. Proteosynthetic activity of isolated ribosomes of mycobacteria and its alteration by rifampicin and related tuberculostatic drugs. *Antibiotica et chemotherapy*. 1970;16:369-79.
- Mišoň P, Trnka L. The effect of rifampicin on DNA-dependent RNA polymerase from *Mycobacteria*. *Coll Czechoslovak Chem Comm*. 1972;37:1048-53.
- Trnka L, Mišoň P. Experimental evaluation of efficacy of antituberculous drugs, In: Bartmann K, Otten H, editors. *Handbook of experimental pharmacology*. Vol.84. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 1988.
- Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3(Suppl.2):S231-S279.
- American Thoracic Society, Centres for Disease Control and Prevention, Infectious Disease Society of America. *Treatment of tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:603-62.
- World Health Organization. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*. 3rd ed. WHO/CDS/TB/2003;313:1-108. Geneva, Switzerland: WHO; 2003.
- Papežová E, Toušek J, Polánský F, Trnka L. Chemoterapie tuberkulózy dospělých. *Metodický list čís.3*. *Prakt lék*. 1984;64:25-7.
- Trnka L, Daňková D, Krejbich F. Is quarterly cohort analysis useful for assessing treatment outcomes in a low incidence country? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(3):250-6.
- Trnka L, Daňková D. Kohortová analýza a její použití v hodnocení antituberkulotické léčby v České republice. *Bull ČPFS*. 2001;(2):19-20.
- Tuberkulóza a respirační nemoci 2006. *Zdravotnická statistika*. [www.uzis.cz](http://www.uzis.cz). UZIS ČR. Praha; 2007.
- Tuberkulóza a respirační nemoci 2005. *Zdravotnická statistika*. [www.uzis.cz](http://www.uzis.cz). UZIS ČR. Praha; 2006.
- Trnka L. Globální znovuzplanutí tuberkulózy. *Lék listy*. 1999;50:1-3.
- World Health Organization. *Global Tuberculosis Control 2008. Surveillance, planning, financing*. WHO/HTM/TB/2008.393. Geneva, Switzerland: WHO; 2008.
- Hauer B, Loddenkemper R. Tuberkulose: Aktuelle Entwicklungen und Probleme. *Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose*. 31. Informationsbericht. 2008:30-43.
- Iseman MD. MDR-TB and the developing World-a problem no longer to be ignored: the WHO announces „DOTS Plus“ strategy. *Editorial*. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998;2:867.
- World Health Organization. *The Global MDR-TB and XDR-TB response plan 2007-2008*. WHO/HTM/STB/2007.387. Geneva Switzerland: WHO; 2007.
- Scudellari M. Hot paper in microbiology – mysterious resistance. *Scientist*. 2008;22(9):57.
- Trnka L, Urbančík R. Primární rezistence *M. tuberculosis* proti antituberkulotikům. *Čas lék čes*. 1963;102:793-800.
- Gillespie SH. Evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: clinical and molecular perspectives. *Minireview*. *Antimicrob Agents and Chemother*. 2002;46(2):267-74.
- Heym B, Saint-Joanis B, Cole ST. The molecular basis of isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuber Lung Dis*. 1999;79:267-71.
- Heym B, Alzari PM, Honore N, Cole ST. Missense mutations in the catalase-peroxidase gene, *katG* are associated with isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Microbiol*. 1995;15:235-45.
- Zhang Y, Heym B, Allen B, Young D, Cole S. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature*. 1992;358:591-3.
- Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Lowrie D, Cole S, Colston MJ, et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *The Lancet*. 1993;341:647-50.
- Meier A, Sander P, Schaper KJ, Scholz M, Böttger EC. Correlation of molecular resistance mechanisms and phenotypic resistance levels in streptomycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40:2452-4.
- Honoré N, Cole ST. Streptomycin resistance in mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;38:238-42.
- Telenti A, Phillip WJ, Streevatsan S. The *emb* operon, a gene cluster of *Mycobacterium tuberculosis* involved in resistance to ethambutol. *Nature Med*. 1997;3:567-70.
- Xu CB, Kreiswirth N, Sreevatsan S, Musser JM, Drlica K. Fluoroquinolone resistance associated with specific gyrase mutations in clinical isolates of multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Inf Dis*. 1997;174:1127-30.
- Heym B, Honoré N, Truffot-Pernot C. Implications of multi-drug resistance for the future of short-course chemotherapy of tuberculosis: a molecular study. *The Lancet*. 1994;344:293-8.
- Wallis RS. Surrogate markers to assess new therapies for drug resistant tuberculosis. *Exp Rev Anti Inf Ther*. 2007;5(2):163-8.
- Schrag SJ, Perrot V, Levin BR. Adaptation to the fitness costs of antibiotic resistance in *Escherichia coli*. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1997;264:1287-91.
- Bjorkman J, Nagaev I, Berg OG, Hughes D, Andersson DI. Effects of environment on compensatory mutations to ameliorate costs of antibiotic resistance. *Science*. 2000;287:1479-82.
- Dale JW. Mobile genetic elements in



- mycobacteria. Eur Resp J. 1995;Suppl.20:633-48.
51. Jacoby GA. *QnrB*, another plasmid-mediated gene for quinolone resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:1178-82.
52. Urbančík R, Trnka L. Poznámky k teorii rezistence *M.tuberculosis* proti antituberkulotikům. Lék věda v zahraničí. 1966;3:53-61.
53. Canetti G, Le Lirzin M, Porven G, Rist N, Grumbach F. The tubercle bacillus in the pulmonary lesion in man. New York: Springer; 1955.
54. Elliot AM, Berning SE, Iseman MD, Peloquin CA. Failure of drug penetration and acquisition of drug resistance in chronic tuberculous empyema. Tuber Lung Dis. 1995;76:463-7.
55. Canetti G, Froman S, Grosset J. Mycobacteria: laboratory methods for testing drug sensitivity and resistance. Bull WHO. 1963;29:565-78.
56. Canetti G, Fox W, Khomenko A. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programs. Bull WHO. 1969;41:21-43.
57. Mitchison DA. Standardization of sensitivity tests (letter). Int J Tuberc Lung Dis. 1998;2:69.
58. Heifets LB, Cangelosi GA. Drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*: a neglected problem at the turn of century. Int J Tuberc Lung Dis. 1999;3(7):564-81.
59. Parrish N, Carroll K. Importance of improved TB diagnostics in addressing the extensively drug-resistant TB crisis. Future Microbiol. 2008;3(4):405-13.
60. Acuna-Villaorduna C, Vassali A, Henostroza G, Seas C, Guerra H, Vasquez L. Cost-effectiveness analysis of introduction of rapid, alternative methods to identify multi-drug-resistant tuberculosis in middle-income countries. Clin Inf Dis. 2008;47:485.
61. Palomino JC, Martin A, Van Groll A, Portaels F. Rapid culture-based methods for drug-resistance detection in *Mycobacterium tuberculosis*. J Microbiol Meth. 2008;doi:10.1016/j.mimet.2008.06.015.
62. Wilson S, Al-Suwaidi Z, McNerney R, Porter J, Drobniewski F. Evaluation of a new rapid bacteriophage-based method for the drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. Nature Med. 1997;3:465-8.
63. Bergal IL, Vijzelaar RNCP, Costa ERD, Schuitema ARJ, Oskam L, Kritski AL, et al. Development of multiplex assay for rapid characterization of *Mycobacterium tuberculosis*. J Clin Microbiol. 2008;46(2):689-99.
64. Affolabi D, Odoun M, Sanoussi ND, Martin A, Palomino JC, Kestens L et al. Rapid and inexpensive detection of multidrug resistant tuberculosis with the nitrate reductase assay using liquid medium and applied directly to sputum samples. J Clin Microbiol. 2008;doi:10.1128/JCM.00083-08.
65. Martin-Casabona N, Xairo MD, Gonzales T, Rosello J, Arcalis L. Rapid method for testing susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* by using DNA probes. J Clin Microbiol. 1997;35:2521-5.
66. Ling DI, Zwerling AA, Pai M. Rapid diagnosis of drug-resistant TB using line probe assays: from evidence to policy. Expert Rev Resp Med. 2008;2(5):583-8.
67. Ling DI, Zwerling AA, Pai M. Geno type MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a metanalysis. Eur Respir J. 2008;32:1165-74.
68. Lacombe A, Garcia-Sierra N, Prat C, Ruiz-Manzano J, Haba L, Rosés S et al. Assessment of the Geno type MTBDR<sub>plus</sub> for molecular detection of rifampin and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in strains and clinical samples. J Clin Microbiol. 2008;doi:10.1128/JCM.00618-08.
69. World Health Organization. Policy Statement. Molecular line probe assay for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Geneva, World Health Organization; 2008. Date last updated: June 27, 2008. Date last accessed: September 11, 2008. Available from: <http://www.who.int/tb/features-archive/policy-statement.pdf>.
70. Krejbič F, Trnka L, Havelková M. Polyrezistence (MDR-TB) tuberkulózních bacilů na antituberkulotika v ČR v roce 1997. Klin mikrob inf lék. 1999;5(1):11-4.
71. Migliori GB, Besazzi G, Girardi F. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. Eur Respir J. 2007;30(4):623-6.
72. Holtz TH, Cegielski JP. Origin of the term XDR-TB. Eur Resp J. 2008;30(2):396.
73. EuroTB and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2006. Institut de veille sanitaire. Saint Marice, France; 2008.
74. Daňková D, Trnka L. The tuberculosis surveillance system in Czechoslovakia. Bull Int Union Tuberc Lung Dis. 1989;64(1):15-6.
75. Trnka L, Daňková D, Erban J. Surveillance systems and public health priority actions. Bull Int Union Tuberc Lung Dis. 1990;65(1):37-8.
76. Krejbič F, Trnka L, Daňková D. Multirezistentní tuberkulóza v České republice v roce 1998 a příčiny jejího vzniku. Čas lék čes. 2001;140:409-10.
77. Dubrovina I, Miskinis K, Lyepshina S, Yann Y, Hoffman H, Zaleskis R et al. Drug-resistant tuberculosis and HIV in Ukraine: a threatening convergence of two epidemics? Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(7):756-62.
78. Kruijshaar ME, Watson JM, Drobniewski F, Anderson C, Brown TJ, Magee JG et al. Increasing antituberculous drug resistance in the United Kingdom: analysis of national surveillance data. Brit Med J. 2008;336:1231.
79. Martilla HJ, Makinen J, Marjamaki M, Ruutu R, Soini H. Molecular genetics of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Finland, 1995-2004. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(3):338-43.
80. Perdigao J, Macedo R, Joso I, Fernandes E, Brum L, Portugal I. Multidrug-resistant tuberculosis in Lisbon, Portugal. A molecular epidemiological perspective. Microbial Drug Resistance-Mechanisms Epidemiology and Disease. 2008;14(2):133-43.
81. Lobato NM, Mohamed MH, Hadler JL. Tuberculosis in a low-incidence US area: local consequences of global disruptions. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(5):506-12.
82. Law WS, Yew WW, Leung CC, Kam KM, Tam CM, Chan CK et al. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in Hong Kong. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(9):1065-70.
83. Yu MC, Wu MH, Jou R. Extensively drug-resistant tuberculosis, Taiwan. Emer Inf Dis. 2008;14(5):849-50.
84. Su WJ, Feng JY, Huang CC, Perng RP. Increasing drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in a medical center in northern Taiwan. J Formos Med Assoc. 2008;107(3):259-64.
85. Gilpin CM, Simpson G, Vincent S, O'Brien TP, Knight TA, Globan M et al. Evidence of primary transmission of multi-drug resistant tuberculosis in Western Province of Papua New Guinea. Med J Australia. 2008;188(3):148-52.
86. Javaid A, Hasan R, Zafar A, Ghafoor A, Pathan AJ, Rab A et al. Prevalence of primary multidrug resistance to anti-tuberculosis drugs in Pakistan. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(3):326-31.
87. Shah NS, Wright A, Bai GH. Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis. Emerg Infect Dis. 2007;13(3):380-7.
88. Loveday M, Thomson L, Chopra M, Ndlela Z. A health systems assessment of the KwaZulu-Natal tuberculosis programme in the context of increasing drug resistance. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(9):1042-7.
89. Murphy RA. The emerging crisis of drug-resistant tuberculosis in South Africa: Lessons from New York City. Clin Inf Dis. 2008;46:1729-32.
90. Dowdy DW, Chaisson RE, Maartens G, Corbett EL, Dorman SE. Impact of enhanced tuberculosis diagnosis in South Africa: A mathematical model of expanded culture and drug susceptibility testing. PNAS. 2008;105(32):11293-8.
91. Jones KDJ, Hesketh T, Yudkin J. Extensively drug-resistant tuberculosis in sub-Saharan Africa: an emerging public-health concern. Transac Roy Soc Trop Med Hyg. 2008;102(3):219-24.
92. Cooke FJ, Shapiro DS. XDR-TB in Botswana. Int J Inf Dis. 2008;12(2):115.
93. Satti H, Seung K, Keshavjee S, Furin J. Extensively drug-resistant tuberculosis, Lesotho. Emer Inf Dis. 2008;14(6):992-3.
94. Affolabi D, Adjagba OABG, TanimomoKledjo B, Gninafon M, Anagonou SY, Portaels F. Anti-tuberculosis drug resistance among new and previously treated pulmonary tuberculosis patients in Cotonou, Benin. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(11):1221-4.
95. Banerjee R, Allen J, Westenhouse J, Oh P, Elms W, Desmond E et al. Extensively drug-resistant tuberculosis in California, 1993-2006. Clin Inf Dis. 2008;47:450-7.
96. Migliori GB, Ortmann J, Girardi E, Besozzi G, Lange Ch, Cirillo DM et al. Extensively drug-resistant tuberculosis, Italy and Germany. Emer Inf Dis. 2007;13(5):780-2.
97. The rise and spread of drug-resistant tuberculosis. The Lancet. 2008;371:698.
98. Reichman LB. Tuberculosis drug resistance comes full circle. The Lancet. 2008;371:1052-3.
99. Migliori GB, Lange C, Girardi E, Centis R, Besozzi G, Kliman K. Fluoroquinolones: are they essential to treat multidrug-resistant tuberculosis? Eur Resp J. 2008;31:904-5.
100. Migliori GB, Lange C, Centis R, Sotgiu G, Mütterlein R, Hoffmann H. Resistance to second-line injectables and treatment outcomes in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis cases. Eur Respir J. 2008;31:1155-9.
101. Mak A, Thomas A, delGranado M, Zaleskis R, Mouzafarova N, Menzies D. Influence of multidrug resistance on tuberculosis treatment outcomes with standardised regimens. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178(3):306-12.
102. Franke MF, Appleton SC, Bayona J, Arteaga F, Palacios E, Llaro K et al. Risk factors and mortality associated with default from multidrug-resistant tuberculosis treatment. Clin Infect Dis. 2008;46(12):1844-51.
103. Colebunders R, Wovodria X, JonesLopez E, Joloba M, Apers L, Ellner J. Drug resistant TB and HIV in resource limited setting: what TB/HIV programmes



- can learn from each other. *Trop Med Int Health*. 2008;13(9):1204-7.
104. Cohen T, Colinj C, Wright A, Zignol M, Pym A, Murray M. Challenges in estimating the total burden of drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1302-6.
105. Mitnick CD, Shin SS, Seung KJ, Rich ML, Atwood SS, Jennifer BA et al. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2008;359(6):563-74.
106. Chan ED, Strand MJ, Iseman MD. Treatment outcomes in extensively resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2008;359(6):657-9.
107. Kwon YS, Kim YH, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ et al. Treatment outcomes for HIV-uninfected patients with multidrug-resistant tuberculosis cases. *Eur Respir J*. 2008;31:1155-9.
108. Dover LG, Bhatt A, Bhowruth V, Willcox BE, Besra GS. New drugs and vaccines for drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infections. *Expert Rev Vacc*. 2008;7(4):481-97.
109. Grahmann PR, Braun RK. A new protocol for multiple inhalation of IFN-gamma successfully treats MDR-TB: a case study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(6):636-44.
110. Coban AY, Bilgin K, Tasdelen Fisgin N, Uzun M, Durupinar B. Effect of Meropenem against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Chemother*. 2008;20(3):395-6.
111. Raviglione MC, Smith IM. XDR tuberculosis – implications for global public health. *N Engl J Med*. 2007;356(7):656-9.
112. Caminero JA. Likelihood of generating MDR-TB and XDR-TB under adequate National Tuberculosis Control Programme implementation. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(8):869-77.
113. Fauci AS, NIAID TB Working Group. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: The National Institute of Allergy and Infectious Disease research agenda and recommendations for priority research. *J Inf Dis*. 2008;doi:10.1086/58/904.
114. Pai M. Protecting healthcare workers from tuberculosis in the era of extensively drug-resistant tuberculosis. *Nat Med J India*. 2007;20(1):1-3.
115. World Health Organization. Global plan to stop TB, 2006-2015. WHO/HTM/TB/2006.35. WHO. Geneva, Switzerland; 2006.
116. Raviglione MC. Facing extensively drug-resistant tuberculosis – a hope and a challenge. *N Engl J Med*. 2008;359(6):636-8.
117. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402.

Doc. MUDr. Luděk Trnka, DrSc.  
 Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou  
 Fakultní nemocnice Na Bulovce  
 Budínova 2  
 180 81 Praha 8  
 Tel.: 266082468  
 e-mail: ludek.trnka@fnb.cz

### **Tuberkulóza rezistentní na více léků – MDR-TB a XDR-TB**

Snaha o oddálení a snížení rezistence provází antimykobakteriální léčbu prakticky od jejího počátku před padesáti roky. Byl podán přehled literárních údajů o vývoji antimykobakteriální léčby (chemoterapie TB) až k jejímu celosvětovému používání v systému DOTS nebo DOTS Plus. Snížení nemocnosti TB bylo dosaženo v řadě zemí, ale ještě v mnoha oblastech světa nebylo dosud zlepšení situace TB docíleno. I když jde o multifaktoriální příčiny, rezistence má velký význam. V poslední době jsou stále častěji zjišťováni TB nemocní vylučující tuberkulózní bacily rezistentní jak na isoniazid, tak i na rifampicin (dva hlavní léky). Jde o multidrug-rezistentní TB, která je ročně zjišťována u téměř půl milionu nemocných a která vyžaduje nákladnou léčbu. Od roku 2006 jsou poznávány i TB onemocnění s tuberkulózními bacily rezistentními na širší spektrum antituberkulotik (zaujímající jak základní, tak i náhradní léky). XDR-TB jsou jen obtížně léčitelné (spektrum použitelných látek je prakticky vyčerpáno) a mají proto vysokou až 90% úmrtnost. Byly shrnuty literární poznatky o podstatě antimykobakteriální rezistence, vývoji rezistentních kmenů a jejich zjišťování pokud možno rychlými testy. Byla porovnáována prevalence MDR-TB v evropských zemích v roce 2006. Vyšší prevalence byla zjištěna u opakovaně léčených TB a u cizinců, hlavně v zemích Střední Asie a pobaltských republikách. Byly uvedeny literární údaje o současném výskytu XDR-TB na světě. Příčinou vzniku MDR-TB a XDR-TB jsou systémové i individuální chyby v provádění programů kontroly TB, zejména antimykobakteriální léčby. Zkvalitnění a striktní dodržování zásad účinné kontroly TB je jedinou preventivní možností, jak snížit nebo zabránit přenosu rezistentních tuberkulózních bacilů a tím i šíření MDR-TB a XDR-TB. V Peru bylo prokázáno, že tato cesta je schůdná a účinná.

## Jak hodnotí globální situaci MDR-TB a XDR-TB Světová zdravotnická organizace a jaké metody doporučuje při jejich zdolávání?

### How does the World Health Organization assess the global MDR-TB and XDR-TB situation and which methods are recommended for their control?

Doc. MUDr. Luděk Trnka, DrSc.

Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou, Fakultní nemocnice Na Bulovce, Praha

#### Souhrn:

4. zpráva o výsledcích celosvětového projektu dohledu nad rezistencí na antimykobakteriální léky u tuberkulózy (Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance) a Průvodce cíleného léčení tuberkulózy rezistentní na léky (Guidelines for programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008) vydané Světovou zdravotnickou organizací v závěru roku 2008 dokreslily současnou situaci rezistence tuberkulózních bacilů na antituberkulotika a zejména pak rezistence na více antituberkulotik současně (MDR-TB a XDR-TB). Vyplývá z nich, že jde o mimořádně závažnou problematiku, jejíž šíření zejména v rozvojových zemích velmi pravděpodobně ohrozí splnění cílů Světové zdravotnické organizace, tedy globální omezení tuberkulózy do roku 2015. Při podcenění dohledu se rezistence stává závažným epidemiologickým, mikrobiologickým, klinickým a veřejně-zdravotnickým problémem kontroly tuberkulózy i pro země, v nichž je současná situace tuberkulózy považována za příznivou. To by bylo závažnou chybou, protože způsoby, jak rezistenci předcházet (dodržování principů její kontroly, zejména systému DOTS), včas zjišťovat (používání rychlých diagnostických testů a testů zjišťování rezistence, systém národních a nadnárodních diagnostických laboratoří) a léčit (podávání kombinací antituberkulotik vytvořených podle nového alternativního rozdělení do pěti skupin podle účinnosti a způsobu podávání, a to alespoň po dobu 18 měsíců ve specializovaných centrech), jsou v dokumentech Světové zdravotnické organizace podrobně popsány.

**Klíčová slova:** tuberkulóza multidrug-rezistentní TB (MDR-TB), TB s rozšířenějším spektrem rezistence (XDR-TB), dohled nad rezistencí, prevence rezistence, vyhledávání rezistence, léčení rezistence, alternativní rozdělení antituberkulotik

#### Summary:

Both World Health Organization Reports, namely the 4th Report on the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance and Guidelines for programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008), issued at the end of 2008 characterize the actual global resistance situation, particularly the resistance on more antimycobacterial drugs (MDR-TB, XDR-TB). It is evident that we are confronted with a serious problem and spread of the disease, namely in developing countries, will probably threaten the goals of the World Health Organization to globally reduce tuberculosis up to 2015. By underestimating the surveillance, the resistance will likely become a serious epidemiological, microbiological, clinical and public health problem also in countries where the actual TB situation is regarded as favourable. This would be a serious fault, since methods of resistance prevention (adherence to DOTS principles), early case-finding (the use of rapid diagnostic and resistance tests, system of national and supranational diagnostic laboratories) and treatment (the performance of drug combinations formed according to new „alternative“ grouping of antimycobacterial drugs, for at least 18 months) are well described in both documents mentioned above.

**Key words:** multidrug-resistant TB (MDR-TB), extensively drug-resistant TB (XDR-TB), surveillance of resistance, resistance prevention, resistance case-finding, resistance treatment, alternative grouping of antimycobacterial drugs

*Vakcinologie 2008;2:98-100.*

Světová zdravotnická organizace (SZO) a Mezinárodní unie proti tuberkulóze a plicním nemocem (IUATLD) vydaly v závěru roku 2008 dva důležité dokumenty týkající se globálního výskytu a moderních zásad léčby tuberkulózy rezistentní na více léků (MDR-TB a XDR-TB).

Jde jednak o 4. zprávu o výsledcích

celosvětového projektu dohledu nad rezistencí na antimykobakteriální léky (AT) u tuberkulózy (TB) (Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance) (WHO/HTM/TB/2008.394), která je k dispozici na webové stránce [www.who.int/tb](http://www.who.int/tb), a o Průvodce cíleného léčení tuberkulózy rezistentní na léky.

Naléhavá aktualizace 2008 (Guidelines for programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008) (WHO/HTM/TB/2008.402). Oba dokumenty shrnují poznatky, které spolu s přehledovým článkem Tuberkulóza rezistentní na více léků (Vakcinologie 3/2009) charakterizují současnou situaci

a možnosti jejího zvládnutí. Podáváme proto shrnutí nejdůležitějších částí.

Předcházející zprávy o epidemiologickém dohledu nad rezistencí při tuberkulóze (TB) byly publikovány SZO v letech 1997, 2000 a 2004 a hodnotily údaje z 35, 58 a 77 zemí. Tato 4. zpráva pak uvádí výsledky testů citlivosti shromážděných ze 114 zemí a dvou administrativních oblastí Číny (Hongkong a Macao). Shrnuje tak výsledky rezistence zjištěné u více než 35 % všech nově hlášených mikroskopicky pozitivních případů TB na světě. I tak však stále ještě nemůže poskytovat údaje ze všech zemí světa, a proto provádí i odhady dat tam, kde není možno jejich přímé zjišťování. Zpráva přináší textové i tabulkové přehledy o výskytu rezistence na jednotlivé léky, MDR- a XDR-TB pro všech šest regionálních oblastí SZO.

Průměrný (populačně vážený) výskyt **MDR-TB** představoval podle údajů globálního projektu SZO 5,3 % všech zjištěných onemocnění TB. Údaje však kolísaly od nulových hodnot v některých západoevropských zemích až po 35% podíl v některých zemích bývalého Sovětského svazu. Populačně vážený průměr znamená, že v těchto zemích téměř polovina všech TB vykazovala rezistenci na alespoň jedno AT a že každý pátý případ TB byl MDR-TB, mezi nimiž byl vysoký podíl XDR-TB.

S použitím odhadů pro země, které se na globálním projektu SZO nepodílely, došli pracovníci SZO k závěru, že v roce 2006 vzniklo na světě více než 480 000 případů MDR-TB. Čína a Indie se na tom podílely 50 %, Ruská federace 7 %.

Většina zemí s příznivou situací TB, ve kterých funguje systém dohledu nad rezistencí, vykazuje v časovém průběhu stabilní počty (**trendy**) jak celkového počtu TB onemocnění, tak i podílu rezistentních TB. V Hongkongu klesá v průběhu let podíl MDR-TB rychleji než celkový počet TB, v Peru a v Korejské republice je tomu naopak. V Pobaltí počet zjištěných TB klesá, ale podíl MDR-TB zůstává relativně stabilní. V Ruské federaci mohl být prováděn globální projekt SZO pouze ve dvou oblastech s dobrou zdravotnickou péčí. Počet hlášených TB tam měl mírně klesající trend, ale podíl i absolutní počet MDR-TB významně stoupal, zejména u nově zjištěných TB. Lze se domnívat, že ve sledovaných oblastech se sice zlepšovala léčba, ale chronické případy TB představovaly stálý rezervoár MDR-TB.

Úspěšnost AT léčby **XDR-TB** je menší

než MDR-TB a léčba je také podstatně nákladnější. Bez ohledu na omezení dané kvalitou a tím i spolehlivostí údajů o laboratorním testování bylo v globálním SZO projektu prokázáno, že XDR-TB je celosvětově rozšířená. Alespoň jedno takové onemocnění uvedlo 45 zemí. XDR-TB představuje významný problém v zemích bývalého Sovětského svazu a v Korejské republice. V Jižní Africe byl zjištěn poněkud nižší výskyt XDR-TB mezi MDR-TB, kterých se tam však vyskytuje velký počet, ale 44 % TB trpí současně infekcí HIV. Z africké oblasti SZO byly uvedeny údaje pouze z Tanzanie a Rwandy. Nízký počet tam hlášených XDR-TB byl pravděpodobně způsoben obecnými problémy dostupnosti AT léčby.

Pouze sedm zemí bylo schopno uvést individuální (neagregované) údaje o TB rezistenci a výskytu HIV. U dvou z nich s nejvyššími údaji byl prokázán **významný vztah mezi HIV a MDR-TB**. Obě tyto země patří do skupiny zemí bývalého Sovětského svazu, kde diagnostika obou onemocnění je relativně dobře vybudována. Vzájemný vztah může být podmíněn spíše faktory zevního prostředí (snadnější přenos tuberkulózních bacilů v místech vyšší koncentrace lidí) než faktory biologickými. Proto přednostním požadavkem úspěšného zvládnutí TB i HIV je jejich úspěšná kontrola ve věznicích a jiných podobných místech a rozvoj laboratorní sítě umožňující rychlou diagnostiku včetně molekulárních metod.

Nedílnou součástí programů kontroly TB všech zemí by mělo být **předcházení (prevence) vzniku rezistence na AT**. To spočívá v dodržování principů DOTS, založených na přímo kontrolovaném a nepřerušovaném podávání AT v doporučených kombinacích (lékových režimech) po předepsanou dobu 6–12 měsíců. Účinnost předcházení by měla být zjišťována prováděním testů citlivosti u všech zjištěných kmenů tuberkulózních bacilů. To vyžaduje fungující systém rychlé laboratorní diagnostiky. V roce 2006 byla podle údajů SZO vybudována základní kontrola TB již ve 184 zemích na světě, metody diagnostiky a léčby MDR-TB jsou zatím zavedeny pouze v některých z nich.

To také bylo důvodem, proč SZO vydala **aktualizovaná doporučení k cílenému léčení TB rezistentní na léky**, která jsou obsahem druhého z posuzovaných dokumentů. V něm jsou na 300 stránkách shrnuty všechny aspekty léčení MDR-TB a XDR-TB. Zejména je pak zdůrazněno

a přehledně shrnuto, co se změnilo od posledního vydání pokynů v roce 2006 (WHO/HTM/TB/2006.361). Pokud jde o vyhledávání TB, silnější důraz byl v aktualizovaném vydání dán na doporučení, aby u všech TB nemocných již i s podezřením na možnost výskytu MDR-TB (při nedodržování směrnice DOTS při AT léčbě nebo při těsném kontaktu TB nemocných s MDR-TB) byly bezodkladně prováděny testy na citlivost tuberkulózních bacilů. Týká se to zejména mikroskopicky pozitivních nemocných současně infikovaných HIV, kde by měla být dána přednost **rychlým diagnostickým testům**. Ještě výraznější jsou tato doporučení, pokud jde o podezření na XDR-TB.

Důraz je kladen na **diagnostiku HIV u TB nemocných** v oblastech vyššího výskytu MDR-TB a XDR-TB, a to ještě před zahájením AT léčby. Při zjištění HIV positivity by měla být ihned zahájena antiretrovirální léčba, a to souběžně s AT léčbou. Výsledky obou typů léčby by měly být monitorovány alespoň v měsíčních intervalech.

S tím souvisí i nově navržená **ochranná opatření**, zejména pokud jde o XDR-TB. Izolace je vyžadována až do bezpečného průkazu neinfekčnosti. XDR-TB nemocné je v případě současného výskytu HIV nutno izolovat i od netuberkulózních HIV infikovaných osob. Zdůrazněn je i požadavek, aby nemocným i s podezřením na MDR-TB nebo XDR-TB byla poskytována péče ve specializovaných dostatečně vybavených centrech.

**AT léčba MDR-TB kombinací alespoň 4 AT s prokázanou nebo předpokládanou účinností** (sestavenou na základě testů citlivosti s výjimkou výsledků testů na ethambutol a pyrazinamid a s přihlédnutím k níže uvedeným alternativním skupinám AT) by měla trvat **18 měsíců po dosažení kultivační negativity**. V případě potřeby je zapotřebí ji doplnit chirurgickými výkony, podpůrnou léčbou (kortikosteroidy). **XDR-TB musí být léčena ještě důrazněji**, přičemž pozornost by měla být věnována včasné diagnostice vedlejších účinků. K racionálnímu využívání dostupných AT navrhla SZO na rozdíl od obvykle užívaného členění AT na základní (první) řady a náhradní (druhé řady), (3) alternativní rozdělení, které je uvedeno v **tabulce 1**.

Do 1. skupiny (**perorální AT první řady**) byla zařazena neúčinnější a nejlépe snášená AT. Měla by být používána, lze-li z anamnestických i laboratorních



**Alternativní rozdělení antituberkulotik (AT) podle SZO 2008**

<b>Perorální AT první řady:</b>	isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamid, rifabutin;
<b>Injekčně podávaná AT:</b>	kanamycin, amikacin, capreomycin, streptomycin;
<b>Fluorochinolony:</b>	moxifloxacin, levofloxacin, ofloxacin;
<b>Perorální AT druhé řady (bakteriostatická):</b>	ethionamid, prothionamid, cykloserin, terizidon, p-aminosalicylová kyselina (PAS);
<b>AT s nejasnou účinností</b>	clofazimin, linezolid, amoxicillin/ clavulanat, thiacetazon, imipenem/cilastin,
<b>(nejsou doporučována SZO):</b>	clarithromycin, isoniazid ve vysokých dávkách.

Tab. 1 Guidelines for the programmatic management of drug-resistant TB. Emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402.

údajů soudit, že budou účinná. Byla-li již použita u léčeného v neúspěšném režimu, mělo by být jejich další použití zváženo i při zachování laboratorní citlivosti. U nemocných s rezistencí na nízké koncentrace ( $\geq 1\%$  rezistentních na  $0,2\mu\text{g/ml}$  isoniazidu), ale se zachovanou citlivostí na vysoké koncentrace ( $\geq 1\%$  rezistentních na  $1\mu\text{g/ml}$  isoniazidu) je doporučeno jeho další podávání i ve vyšších dávkách (viz dále). Rifabutin jako nová generace rifamycinů je s nimi zkříženě rezistentní.

2. skupinu představují **injekčně podávaná AT kanamycin, amikacin, capreomycin a streptomycin**. Měla by být podávána všem nemocným, jejichž kmeny tuberkulózních bacilů jsou na ně citlivé v laboratorních testech, nebo u nichž lze citlivost předpokládat z anamnestických údajů. Podle SZO doporučení by měl být kanamycin a amikacin používán z injekčně používaných AT v léčbě rezistentní TB přednostně, protože rezistence na streptomycin je u těchto nemocných relativně častá. Jak kanamycin, tak i amikacin nepatří mezi nákladné léky a nezpůsobují tak často ototoxicitu jako streptomycin. Mezi kanamycinem a amikacinem bývá zkřížená rezistence. Jestliže kmen tuberkulózních bacilů izolovaný u nemocného je rezistentní jak na streptomycin, tak i kanamycin, nebo jestliže je v dané oblasti častá rezistence na amikacin a kanamycin, potom by měla být dána přednost capreomycinu.

3. skupinu tvoří **fluorochinolony**, z nichž za nejúčinnější je považován moxifloxacin (nová generace fluorochinolonů), pak v sestupné řadě gatifloxacin, levofloxacin (rovněž zástupce nové generace) a ofloxacin. Ten je z této skupiny používán nejčastěji vzhledem k účinnosti i relativně nízké ceně. Fluorochinolony novější generace jsou však účinnější a působí i na ofloxacin-rezistentní kmeny tuberkulózních bacilů. Gatifloxacin je v účinku podobný moxifloxacinu, ale zasahuje nepříznivě do

metabolizmu cukrů, a proto jeho používání vyžaduje pečlivé monitorování vedlejších účinků. Ciprofloxacin není vzhledem k nedostatečnému účinku doporučován SZO k léčbě rezistentní TB.

Do 4. skupiny alternativního rozdělení jsou řazena **bakteriostaticky působící perorálně podávaná AT druhé řady**, která doplňují lékové kombinace podle anamnestických údajů a výsledků laboratorních testů citlivosti. Ethionamid a prothionamid jsou levné, ale mají určitou zkříženou rezistenci s isoniazidem. P-aminosalicylová kyselina (PAS) ve formě ve střevu rozpustných tablet je relativně dobře snášena a nemá zkříženou rezistenci s ostatními AT. Je-li zapotřebí doplnit kombinaci více AT, je cykloserin používán spolu s prothionamidem nebo PAS. Kombinace ethionamidu (prothionamidu) a PAS může působit gastrointestinální potíže. Terizidon jsou vlastně dvě molekuly cykloserinu, proto je někdy používán místo tohoto AT.

5. skupinu představují **AT nejasné účinnosti**, která proto nejsou doporučována SZO k běžnému používání. Mohou být použita ve výjimečných případech, kdy použití AT z předcházejících skupin nepřichází v úvahu, a to vždy v kombinacích s dalšími AT. Do skupiny byl zařazen i thiacetazon, ačkoliv jeho bakteriostatická účinnost nebyla jednoznačně prokázána a který není doporučován u HIV pozitivních TB nemocných pro zvýšené riziko vedlejších účinků. Většina léků této skupiny se podává injekčně a je nákladná. Do této skupiny je řazeno i podávání isoniazidu ve vysokých denních dávkách ( $16\text{--}20\text{ mg/kg}$  váhy).

**Závěr:** Oba posuzované dokumenty SZO přispěly spolu s přehledovým článkem (Vakcinologie 2009) k vylíčení aspektů současné situace rezistence tuberkulózních bacilů na AT a zejména pak rezistence na více AT (MDR-TB a XDR-TB). Vyplývá z nich, že jde o mimořádně závažnou problematiku,

jejíž šíření zejména v rozvojových zemích ohrozí velmi pravděpodobně splnění cílů SZO, tedy globální omezení tuberkulózy do roku 2015. Při podcenění dohledu nad rezistencí se rezistence stává závažným epidemiologickým, mikrobiologickým, klinickým a veřejně-zdravotnickým problémem kontroly tuberkulózy i pro země, v nichž je současná situace TB považována za příznivou (malá nálož, nízká incidence TB). To by bylo závažnou chybou, protože způsoby, jak rezistenci předcházet (dodržování pravidel její kontroly, zejména pak strategie DOTS), včas zjišťovat (systém národních a nadnárodních mikrobiologických laboratoří, rychlé diagnostické testy a testy citlivosti tuberkulózních bacilů včetně molekulárních testů) a léčit (podávání kombinací AT první i druhé řady v režimech vytvořených na základě testů citlivosti a podávaných alespoň 18 měsíců ve specializovaných centrech), jsou v dokumentech SZO podrobně popsány.

**Literatura**

- World Health Organization. Anti-tuberculosis resistance in the world. Fourth Report on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance (WHO/HTM/TB/2008.394). Available from: [www.who.int/tb](http://www.who.int/tb)
- World Health Organization. Guidelines for programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. (WHO/HTM/TB.2008.402).
- Trnka L. Tuberkulóza rezistentní na více léků – MDR-TB a XDR-TB (Přehled současného stavu problému vytvořeného člověkem při jeho snaze potlačit tuberkulózu). Vakcinologie. 2009;3:86-97.

Doc. MUDr. Luděk Trnka, DrSc.  
Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou  
Fakultní nemocnice Na Bulovce  
Budínova 2  
180 81 Praha 8  
Tel.: 266082468  
e-mail: [ludek.trnka@fnb.cz](mailto:ludek.trnka@fnb.cz)



## Možnosti prevence pneumokokových onemocnění a nová 10valentní pneumokoková vakcína konjugovaná na D-protein

### Possibilities of pneumococcal diseases prevention and a novel pneumococcal vaccine conjugated on D-protein

Prof. MUDr. Roman Prymula, Ph.D., CSc.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové

#### Souhrn:

Plošné očkování proti pneumokokovým onemocněním se stalo standardem v naprosté většině vyspělých zemí světa. S odstupem několika let se zdá, že ne všechny problémy byly vyřešeny. Zejména výrazná náhrada nevakcinačními kmeny v některých zemích snižuje celkovou účinnost tohoto opatření. Nová 10valentní konjugovaná pneumokoková vakcína přináší širší pokrytí vakcinačních sérotypů o sérotypy 1, 5 a 7F. Většina sérotypů je navázána na unikátní proteinový nosič, díky kterému byla v rámci studie POET s kandidátní 11valentní vakcínou prokázána statisticky významná protektivita proti akutním hemofilovým zánětům středního ucha. Vakcína Synflorix je indikována pro aktivní imunizaci proti invazivním onemocněním a akutnímu zánětu středního ucha (AOM) vyvolaným *Streptococcus pneumoniae*.

**Klíčová slova:** očkovací kalendář, IPO, pneumokoková konjugovaná vakcína, akutní zánět středního ucha, D-protein, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*

#### Summary:

Mass immunization against pneumococcal diseases became standard in a vast majority of developed countries worldwide. However, in the course of a few years it seems, that not all problems have been resolved. Particularly significant replacement by non-vaccine serotypes has decreased overall efficacy of this provision in some countries. A new 10-valent conjugated pneumococcal vaccine brings broader coverage of vaccine serotypes by serotypes 1, 5 and 7F. Most of the serotypes are conjugated on unique protein carrier, due to which statistically significant protection against otitis media caused by *H. influenzae* has been proved in POET study with a candidate 11-valent vaccine. Synflorix vaccine is indicated for active immunization against invasive diseases and acute otitis media (AOM) caused by *Streptococcus pneumoniae*.

**Keywords:** Immunization calendar, IPD, pneumococcal conjugated vaccine, acute otitis media, D-protein, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*.

*Vakcinologie* 2008;2:101-11.

Není pochyb o tom, že pneumokoková onemocnění patří celosvětově k nejvýznamnějším původcům morbidity a mortality. Jejich původce *S. pneumoniae* byl objeven již v roce 1881. Jedná se o gram-pozitivní bakterii, která se vyskytuje v párech jako diplokok buď samostatně, nebo v krátkých řetězcích. Pneumokoky jsou fakultativně anaerobní a většina je kryta povrchovým polysacharidem. Právě ten umožňuje jejich typizaci. Dnes je popsáno na 40 skupin a identifikováno přes 90 různých sérotypů pneumokoků. Pouhých 6 skupin z nich odpovídá za přibližně 70 % všech invazivních onemocnění. Invazivní onemocnění jsou ta onemocnění, kde je pneumokok izolován z původně sterilního prostředí, tedy hlavně meningitidy

a bakteriémie. Standardně mezi invazivní onemocnění nepatří pneumonie. Ovšem tam, kde je při pneumonii pozitivní hemokultura, již o invazivním onemocněním hovoříme (1, 2, 3).

Zdálo by se, že naše cíle jsou vcelku jednoduché – eliminovat z populace tento patogenní mikroorganismus, a zamezit tak vývoji jak invazivních, tak neinvazivních pneumokokových onemocnění. I cesta k naplnění tohoto snu se zdá být poměrně přímočará. Je třeba vyvinout polyvalentní vakcínu, která by pokrývala všechny patogenní důležité sérotypy, a máme vyhráno. Ukazuje se však, že pneumokok je jeden z nekomplikovanějších mikroorganismů vůbec, hlavně s ohledem na jeho ekologii. Pomineme-li první pokusy

s živými vakcínami, dostáváme se do doby, kdy byla takzvaně optimalizována pneumokoková polysacharidová vakcína a její vývoj se zastavil na 23 valencích. Tento stav byl všeobecně akceptován a k dalšímu vývoji již nedošlo. Tato vakcína rozhodně splnila svou úlohu a prokázala svou účinnost v populaci nad 2 roky věku. To, co jí bylo vytýkáno, byla neúčinnost právě u nejmladší populace, kdy je pneumokok hrozivým původcem. Vakcína má ale i jiné problémy. V poslední době se vyskytly pochybnosti, zdali je skutečně účinná u původně deklarovaných kategorií, jako jsou jedinci s chronickým základním onemocněním a populace nad 65 let věku. Podle provedených metaanalýz se zdá, že účinnost je omezena u jedinců, kde

není zcela komponován imunitní systém, a u jedinců nejvyšších věkových kategorií, kdy již imunitní systém nedokáže adekvátně reagovat na polysacharidovou stimulaci. Důležitým zjištěním je také skutečnost, že pneumokokové nákazy hrály jednu z klíčových rolí v pandemiích chřipky, neboť významné procento úmrtí bylo až sekundární v souvislosti s bakteriální superinfekcí, zejména právě pneumokoky. Tato skutečnost se promítla i do některých pandemických plánů. Nově byly zavedeny plány na preventivní imunizaci proti pneumokokům v pre-pandemickém období. I zde se ale vyskytly názory, že eliminace některých patogenních pneumokoků pouze povede k náhradě jiným pneumokokem, což ale u 23valentní vakcíny není příliš pravděpodobné, ale spíše jinou bakterií, jako je například *Staphylococcus aureus* nebo *Haemophilus influenzae*. Výsledný efekt pak bude do značné míry podobný a řada pacientů po prodělaném chřipkovém onemocnění stejně podlehnou na nějakou bakteriální superinfekci. Dalším problémem je tzv. hyporesponzivita (snížená odpověď) po opakované aplikaci posilovací dávky, která vedla k přehodnocení očkovacích schémat, a řada autorit více než dvakrát opakovat booster dávku nedoporučuje. Obrovským průlomem se jevílo zavedení konjugovaných vakcín. Již v roce 2000 spatřil světlo světa Prevenar (Prevnar) a jeho výrobce výrazně předstihl konkurenci. Vakcína prokázala výbornou imunogenitu a vedla k prudkému snížení výskytu zejména invazivních pneumokokových onemocnění. Během několika let prakticky vymizely sérotypy pokryté vakcínou a ve Spojených státech se jednoznačně projevil i tzv. herd efekt (kolektivní imunita), kdy došlo

k výraznému snížení cirkulace patogenních pneumokoků a snížení nemocnosti i ve vyšších věkových skupinách, které nebyly očkovány. V řadě evropských zemí však celkový dopad vakcíny výrazně zaostává za očekáváním právě v důsledku nárůstu sérotypů, které ve vakcíně nejsou pokryty (4).

Konjugované pneumokokové vakcíny (Tab. 1) odstranily základní nevýhodu 23valentní polysacharidové vakcíny, tedy neúčinnost u dětí pod dva roky věku, kdy je břemeno pneumokokových infekcí v dětském věku zdaleka největší. Zatímco vakcína Prevenar (Prevnar) se používá celosvětově již téměř 10 let, nová vakcína *Synflorix*<sup>TM</sup> je k dispozici od počátku dubna 2009. Tento stav byl dlouhodobě toužebně očekáván, neboť nikdy neprospívá monopolní postavení na trhu. Alespoň dva srovnatelné konkurenční preparáty jednak stimulují další vývoj a zároveň přispívají k regulaci ceny. Vývoj konjugovaných vakcín je nesmírně náročný. To dokumentuje i v současnosti nevídaný časový náskok jednoho výrobce před ostatními, ale i skutečnost, že není možno libovolně přidávat další sérotypy do vakcíny a předpokládat, že původní sérotypy budou automaticky generovat identickou odpověď. Bohužel dochází k vzájemné interferenci mezi jednotlivými sérotypy a tomuto problému čelí oba výrobci. Ukazuje se, že možný další vývoj konjugovaných pneumokokových vakcín může mít své limity, a není vyloučeno, že do nových kandidátních konjugovaných pneumokokových vakcín již další sérotypy přidávány nebudou (5, 6).

Co může nová vakcína nabídnout ve srovnání s vakcínou stávající? Vakcína byla

původně označována jako PHiD-CV a logicky až po registraci získala svůj současný komerční název. Ten vychází z dlouholeté strategie GSK, kdy vakcíny nesou koncovku „rix“ podle belgického městečka Rixensart, kde vznikají. I zbytek názvu vakcíny má svoji logiku, neboť vyjadřuje synergické působení proti dvěma patogenům *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*.

Vakcína obsahuje sérotypy 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 a 23F konjugované na protein D (odvozený z kmenů netypovatelného *Haemophilus influenzae*), sérotyp 18C konjugovaný na tetanický toxoid jako proteinový nosič a 19F konjugovaný na difterický toxoid (7, 8). V tomto slova smyslu přináší jednoznačné rozšíření stávajícího spektra o sérotypy 1, 5, 7F. U akutních zánětů středního ucha se sice tyto sérotypy uplatňují v České republice pouze sporadicky, ale jejich úloha u invazivních onemocnění je zcela nepopíratelná. Patří mezi sérotypy, které v řadě zemí světa výrazně v éře 7valentní vakcíny narůstají. I když tyto sérotypy u nás nejsou dominantní, epidemiologická situace u invazivních onemocnění v ČR ukazuje na narůstající trend zejména u sérotypů 1 a 7F. Sérotyp 5 se v ČR u malých dětí prakticky neuplatňuje, naopak sérotyp 1 je častým původcem závažných pneumonií s empyémem (9, 10, 11), podobně jako v některých dalších zemích.

#### Indikace a očkovací schéma

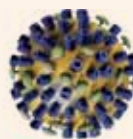
Indikací vakcíny je aktivní imunizace proti invazivním onemocněním a akutnímu zánětu středního ucha způsobeným *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 2 let. Vakcína

Tab. 1 Konjugované pneumokokové vakcíny

Název	Výrobce	Rok registrace	Druh vakcíny	Pokrytí sérotypy	Poznámka
Prevnar (Prevenar)	Wyeth	2000 2001 ČR	Konjugovaná 7valentní	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	PCV7
9-CRM197	Wyeth	Ve vývoji	Konjugovaná 9valentní	1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	
9-OMPC	Merck	Ve vývoji	Konjugovaná 9valentní	1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	Vývoj přerušen
Conj11-valent	Sanofi-Pasteur	Ve vývoji	Konjugovaná 11valentní	1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	
11-PN-PD	GSK	Ve vývoji	Konjugovaná 11valentní	1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	Přechod na 10val. vakcínu
Synflorix (PHiD-CV)	GSK	2009 ČR	Konjugovaná 10valentní	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	
13vPnC	Wyeth	Ve vývoji	Konjugovaná 13valentní	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	

## Czech FLU preparedness workshop

*Vakcinologie 2008;2:103.*



**ESWI**  
... EUROPEAN SCIENTISTS FIGHTING INFLUENZA

Dne 18. června 2009 se v kongresových prostorách hotelu Holiday Inn v Praze uskutečnilo pracovní setkání s názvem **Czech FLU preparedness workshop** primárně zaměřené na očkování proti sezonní chřipce.

Zastoupení byli účastníci z České republiky a Slovenska, a to z těch oborů medicíny, které se dotýkají problematiky očkování proti sezonní chřipce. Akce byla pořádána ve spolupráci Evropské vědecké pracovní skupiny pro chřipku (ESWI) a České vakcinologické společnosti JEP. Garantem celé akce byl prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D., předseda České vakcinologické společnosti JEP a člen ESWI.

Situaci ve vakcinaci proti sezonní chřipce v ČR z pohledu veřejného zdravotnictví shrnul MUDr. Michael Vít, Ph.D., hlavní hygieník ČR s tím, že jde o oblast, kde je od ČR očekávána změna, která bude reflektovat situaci v okolních zemích a jejímž viditelným dopadem bude zvýšení proočkování naší populace proti sezonní chřipce.

Po následném nastavení cílů pracovního setkání v bloku, který vedl prof. Prymula, se slova ujal prof. Albert Osterhaus. Ve

své přednášce přehledně shrnul současné poznatky, kterými disponujeme v oblasti sezonní chřipky, vakcinace proti ní, a dotkl se také aktuální otázky spojené s problematikou pandemické chřipky.

Situaci v ČR výstižně prezentovali zástupci SZU, kteří na tomto setkání přijali aktivní účast – dr. Jan Kynčl, Ph.D., a dr. Martina Havlíčková. Možná řešení na národních úrovních ve svých zemích přednesli dr. Ted van Essen a Ulpu Elonsalo. Před diskuzí všech zúčastněných odborníků o situaci v ČR a o úlohách jednotlivých odborných skupin promluvil opět prof. Prymula. Z diskuze, kterou moderoval, vyplynula nutnost vytvoření pracovní skupiny, která by navrhovala možné postupy, diskutovala řešení a koordinovala aktivity směřující k cílům, které si odborníci stanovili na začátku tohoto jednání.



### Evropská vědecká pracovní skupina pro chřipku

Evropská vědecká pracovní skupina pro chřipku (ESWI) byla založena v říjnu 1992. Tato víceoborová skupina odborníků na chřipku je zaměřena na boj proti dopadu epidemické a pandemické chřipky. Hlavní skupinu členů ESWI doplňují poradci, kteří propojují ESWI se Světovou zdravotnickou organizací (WHO) v Ženevě, Institutem Roberta Kocha v Berlíně a Univerzitou v Connecticutu v USA.

ESWI pevně věří, že zvýšená připravenost na pandemii začíná zvýšenou kontrolou nemocí v průběhu mezipandemického období. ESWI je rovněž přesvědčena, že boj proti chřipce lze vyhrát pouze v případě, že budou všechny zainteresované strany dobře informovány a připraveny spolupracovat. Členové ESWI proto neomezují své znalosti a zkušenosti výslovně na vědecký a lékařský svět. Úkolem ESWI je zvýšit povědomí o dopadu chřipky a kontrolních opatřeních mezi zástupci vlád, členy Evropské unie, tvůrci mínění v oblasti veřejného zdraví, zdravotnickými pracovníky, mezinárodními organizacemi a farmaceutickým průmyslem.





# V. HRADECKÉ VAKCINOLOGICKÉ DNY



**1. – 3. 10. 2009**

**Kongresové centrum ALDIS Hradec Králové**

**Pořádají:**

Česká vakcinologická společnost ČLS JEP

Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany

Vakcinační centrum - sdružení pro klinické hodnocení očkovacích látek

**Pod záštitou:**

primátora města Hradce Králové Ing. Otakara Divíška

a hlavního hygienika ČR MUDr. Michaela Víta, Ph.D.

## PŘIHLÁŠKA

Pro přihlášení prosím využijte "On-line registraci" na <http://www.pmfhk.cz/>, kde můžete průběžně sledovat aktualizace. Při registraci obdržíte registrační číslo, které využijte při komunikaci s organizátory konference a jako variabilní symbol při platbě registračního poplatku. Předjedete tím nedorozuměním při registraci na počátku konference. K přihlášení můžete také využít přiložený formulář papírové přihlášky. Přihlášku v této formě zašlete na adresu sekretariátu konference. Vaši úspěšnou registraci si můžete (u papírové přihlášky s odstupem několika dnů) ověřit nahlédnutím do seznamu přihlášených osob na <http://www.pmfhk.cz/>.

Přihlášky k aktivní účasti zasílejte do 31. 7. 2009, k pasivní účasti do 31. 8. 2009.

## FORMY SDĚLENÍ

Většina přednášek bude vyžádaných od předních odborníků. Součástí konference budou i volná sdělení - přednášky a posterová sdělení (max. velikost posteru 110/90 cm).

## POKYNY PRO AUTORY

V případě Vaší aktivní účasti (přednáška, poster) zasílejte abstrakta nejpozději do 31. 7. 2009 na adresu [chlibek@pmfhk.cz](mailto:chlibek@pmfhk.cz). Pokyny pro autory najdete na <http://www.pmfhk.cz/>.

## REGISTRAČNÍ POPLATEK

Registrační poplatek pro účast na konferenci činí **1100,- Kč**. Registrační poplatek uhradte do 31. 8. 2009 na účet číslo 177505303/0300 (účet na Vakcinační centrum, U Koruny 1173, 500 02 Hradec Králové, IČ: 682 47 583, DIČ: CZ-682 47 583), jako variabilní symbol uveďte Vaše registrační číslo (on-line registrace) nebo jméno do zprávy pro příjemce („papírová“ přihláška). Potvrzení o provedené platbě předložte při registraci. Prosíme o dodržení termínu úhrady poplatku. Poplatek je také možné uhradit v hotovosti při registraci na počátku konference. V tomto případě je výše registračního poplatku **1300,- Kč**.

Akce je zařazena do systému celoživotního vzdělávání lékařů/sester (1 certifikát/6 kreditů).

Upozornění: V případě nedodržení výše uvedeného postupu (např. provádění plateb institucemi za více zaměstnanců bez řádné identifikace platby) se mohou vyskytnout problémy při registraci na počátku konference.

## UBYTOVÁNÍ, STRAVOVÁNÍ

Ubytování si zajišťuje a hradí každý účastník individuálně (viz nabídka hotelů). Při rezervaci v předem oslovených hotelech nahlaste heslo „VAKCINACE“. Možnost obědů na základě objednání a úhrady na místě.

## DOPRAVA, RÚZNÉ

Kongresové centrum se nachází nedaleko historického centra, v klidném prostředí - na nábřeží řeky Labe. Klientům a návštěvníkům je k dispozici parkoviště s kapacitou cca 110 parkovacích míst přímo u Kongresového centra Aldis. Další parkování je v blízkém okolí. V bezprostřední blízkosti nabízí své služby 50 m plavecký bazén a Městské lázně, kde je k dispozici sauna, vířivka, bazén s umělým vlnobitím apod. V pěší vzdálenosti je historické a administrativní centrum města, budova Filharmonie Hradec Králové, Muzeum východních Čech a další historické budovy. **GPS souřadnice Aldisu: 15,83022 x 50,21516.**

## MHD OD NÁDRAŽÍ K ALDISU:

**Č. 3:** nastupte ve směru Slezské Předměstí - výstup: zastávka MUZEUM; **č. 5:** směr Slezské Předměstí - výstup: zastávka ALDIS; **č. 7:** směr Malšovice - výstup: zastávka MUZEUM; **č. 11:** směr Malšovice - výstup: zastávka ALDIS; **č. 13:** směr Rusek - výstup: zastávka MUZEUM i ALDIS - **č. 16:** POZOR! nastupte ve směru do Roudničky - výstup: zastávka MUZEUM.

- ① Hotel Černigov
- ② Hotel Alessandria
- ③ Hotel Nové Adalbertinum
- ④ Hotel Vacek „Pod Věží“
- ⑤ Hotel Garni
- ⑥ Hotel Stadion
- ⑦ U Královny Elišky
- ⑧ Hotel Grand
- ⑨ U České koruny
- ⑩ Hotelový dům Academic



## RÁMCOVÝ PROGRAM

### Čtvrtek 1. 10. 2009

16,30 - 18,00: MSD satelitní sympóziium

17,00 - 18,30: GSK satelitní sympóziium

### Pátek 2. 10. 2009

09,00 - 09,30: slavnostní zahájení

09,30 - 11,00: 1. BLOK

11,00 - 11,20: přestávka na kávu

11,20 - 12,30: 2. BLOK

12,30 - 13,30: oběd

13,30 - 15,00: 3. BLOK

15,00 - 15,30: přestávka na kávu

15,30 - 16,30: 4. BLOK

16,30 - 18,00: Kulatý stůl - otázky a odpovědi

19,30 - 01,00: Společenský večer v Kongresovém centru Aldis, Malý sál

#### Registrace

čtvrtek 1. 10. 2009: 14,30 - 19,30

pátek 2. 10. 2009: 08,00 - 17,00

sobota 3. 10. 2009: 08,00 - 12,00

### Sobota 3. 10. 2009

09,00 - 10,30: 5. BLOK

10,30 - 11,00: přestávka na kávu

11,00 - 12,30: 6. BLOK

12,30: ukončení konference

12,45 - 13,30: oběd



### Organizátoři a kontaktní osoby:

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

doc. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.

prof. MUDr. Miroslav Šplího, DrSc.

Mgr. Ivana Komárková

Vlasta Vrbová

### Kontakt: Fakulta vojenského zdravotnictví

Třebešská 1575

500 01 Hradec Králové

tel.: 973 253 101

fax: 495 513 018

e-mail: vakcidny@pmfhk.cz

Postupné aktualizace ke konferenci na: [www.pmfhk.cz](http://www.pmfhk.cz) (včetně on-line registrace).

# ROZDÍL JE VE ZKUŠENOSTECH

Doložená účinnost u pneumokokových onemocnění<sup>1,2,3</sup>



*Prevenar*<sup>®</sup>

Pneumokoková sacharidová konjugovaná vakcína, adsorbovaná

## DŮVĚRA VE ZKUŠENOSTI

**PREVENAR<sup>\*</sup> je indikován k aktivní imunizaci kojenců a dětí ve věkovém rozmezí od 2 měsíců do 5 let věku proti invazivním onemocněním, pneumoniím a zánětům středního ucha, vyvolaných sérotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F *Streptococcus pneumoniae*.**

**Zkrácená informace o přípravku:** Prevenar. Pneumokoková sacharidová konjugovaná vakcína, adsorbovaná.

**Složení:** Jedna 0,5 ml dávka obsahuje: Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 4\* 2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 6B\* 4 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 9V\* 2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 14\* 2 mikrogramy, Pneumococcale oligosaccharidum sérotypus 18C\* 2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 19F\* 2 mikrogramy, Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 23F\* 2 mikrogramy. \*Konjugován s nosným proteinem CRM<sub>197</sub> a adsorbován na fosforečnan hlinitý (0,5 mg). **Terapeutické indikace:** Aktivní imunizace proti onemocněním vyvolaným *Streptococcus pneumoniae* sérotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F (zahrnujícím sepse, meningitidy, pneumonie, bakteremie a akutní otitis media) u kojenců a dětí ve věku od 2 měsíců do 5 let. Rozhodnutí očkovat vakcínou PREVENAR by mělo být uděláno zejména s ohledem na její účinnost v prevenci závažných pneumokokových onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Vakcína se má podávat formou intramuskulární injekce. Přednostním místem podání je anterolaterální část stehna (musculus vastus lateralis) u kojenců nebo deltový sval horní části paže u malých dětí. Děti ve věku 2–6 měsíců: Tři dávky po 0,5 ml, s přestávkami nejméně 1 měsíc mezi dávkami. První dávka se obvykle podává ve věku 2 měsíců. Čtvrtou dávku se doporučuje podat ve druhém roce života. Dříve neočkovaní starší kojenci a děti: Kojenci ve věku 7–11 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml, s přestávkou 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 přestávkou nejméně 2 měsíce mezi nimi. Děti ve věku 24 měsíců – 5 let: jedna samostatná dávka. **Kontra-indikace:** Precitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na difterický toxoid. **Zvláštní varování a zvláštní opatření pro použití:** Tato vakcína nemá být podávána kojencům nebo dětem s trombocytopenií nebo s jinými poruchami hemokoagulace, které jsou kontraindikací pro intramuskulární aplikaci, pokud ovšem potenciální přínos jasně nepřevažuje nad rizikem podání. PREVENAR neposkytuje očkováním dětem 100% ochranu před onemocněními vyvolanými pneumokoky, jejichž sérotypy jsou obsaženy ve vakcíně a nechrání před sérotypy neobsaženými ve vakcíně. Prevenar nechrání ani proti jiným mikroorganismům, které způsobují stejná invazivní onemocnění nebo zánět středního ucha. **Interakce s jinými léčivými:** Prevenar může být podáván současně s jinými dětskými vakcínami podle doporučených očkovacích schémat. Různé injekční vakcíny musí být vždy podány každá do jiného místa vpichu. **Inkompatibility:** Prevenar nesmí být mísen s žádnými jinými léčivými přípravky do jedné injekce. **Nežádoucí účinky:** Nechutenství, zvracení, průjem, exantém. Reakce v místě vpichu (jako erytém, zatvrdnutí/otok, bolest/citlivost), horečka  $\geq 38^\circ\text{C}$ , podrážděnost, pláč, ospalost, neklidný spánek. **Doplňující klinické údaje:** Účinnost proti pneumonii: V Kaiserově Permanentní studii pneumonií s bakteriemi, vyvolaných kmeny sérotypů *S. pneumoniae*, obsaženými ve vakcíně, byla účinnost 87,5% (95% CI: 7,99). Účinnost proti akutní otitis media (AOM): Pneumokok je odpovědný za 30–40% všech bakteriálních AOM a za větší podíl závažných AOM. Teoreticky by Prevenar mohl zabránit pneumokokovým AOM, které jsou vyvolány přibližně 60–80% sérotypů. Odhaduje se, že by Prevenar mohl předcházet 6–13% všech klinických případů AOM. **Druh obalu a velikost balení:** 0,5 ml injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typ I) s pístním tahlem z polypropylénu. **Velikost balení:** 1 a 10 se samostatnou injekční jehlou nebo bez samostatné injekční jehly a multibalení sestávající z 5 balení po 10 předplněných injekčních stříkačkách bez injekční jehly. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte při 2°C–8°C (v chladničce). Chraňte před mrazem. **Držitel registrace:** Wyeth Lederle Vaccines S.A., Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/00/167/001 až 008. **Datum revize textu:** 6. 1. 2009. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. **Před použitím si prosím pečlivě přečtěte Souhrn údajů o přípravku.**

Reference: 1. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. N Engl J Med. 2001;344:403-409. 2. Black S, Shinefield H, Ling S, et al. Effectiveness of heptavalent-pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. Pediatr Infect Dis J. 2002;21:810-815. 3. SPC Prevenar.

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

**Wyeth<sup>®</sup>**

Wyeth Whitehall Czech s. r. o., Novodvorská 994, 142 21 Praha 4  
Tel.: 267 294 111, fax: 267 294 199



se podává intramuskulární injekcí, a to přednostně do anterolaterální části stehna u kojenců nebo do deltového svalu ramene u malých dětí. Základní očkovací schéma u kojenců od 6 týdnů do 6 měsíců věku: tři 0,5ml dávky s intervalem nejméně 1 měsíc mezi jednotlivými dávkami, doporučená posilovací dávka s minimálně 6měsíčním odstupem od poslední dávky, přednostně mezi 12. až 15. měsícem věku dítěte. Očkovací schéma u dříve neočkovaných starších kojenců a dětí ve věku 7–11 měsíců: dvě 0,5ml dávky s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. Třetí dávku se doporučuje podat ve druhém roce života s minimálně 2měsíčním odstupem mezi dávkami. Očkovací schéma u dříve neočkovaných dětí ve věku 12–23 měsíců: dvě 0,5ml dávky s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami. Potřeba posilovací dávky po tomto očkovacím schématu nebyla stanovena. Doporučuje se, aby jedinci, kterým je podána první dávka *Synflorix*<sup>TM</sup>, dokončili celé očkovací schéma *Synflorix*<sup>TM</sup>. Nicméně kombinovatelnost je v SPC umožněna. V takovém případě je nutno počítat s nižší účinností proti hemofilovým infekcím a i proti sérotypům, které nejsou v obou vakcínách. Indikace nad dva roky věku zatím nebyla schválena, neboť studie u této věkové kategorie ještě probíhají. Populace nad dva roky věku však rozhodně primární cílovou skupinou pro imunizaci

proti pneumokokům není. I když vakcína *Synflorix*<sup>TM</sup> v účinnosti proti akutní otitis media jednoznačně vychází z naší studie POET s kandidátní 11valentní vakcínou a uvádí celkovou účinnost proti otitis media na úrovni 33,6 %, což je několikanásobně vyšší než u 7valentní vakcíny (12, 13, 14, 15), specifická indikace na hemofilové záněty středního ucha není v SPC uvedena. Důvodem je, že studie POET byla prováděna s mírně odlišnou vakcínou (16), a přestože výsledky jsou potvrzeny i na zvířecím modelu (čičila), čeká se na potvrzení tohoto efektu v rozsáhlých studiích, které probíhají v Latinské Americe a ve Finsku. Celková účinnost kandidátní vakcíny zahrnuje i otitidy virové, proti kterým vakcína nemůže chránit. Pokud nás zajímá účinnost proti bakteriálním původcům, ta přesahuje 42 % (Obr. 1).

#### Účinnost

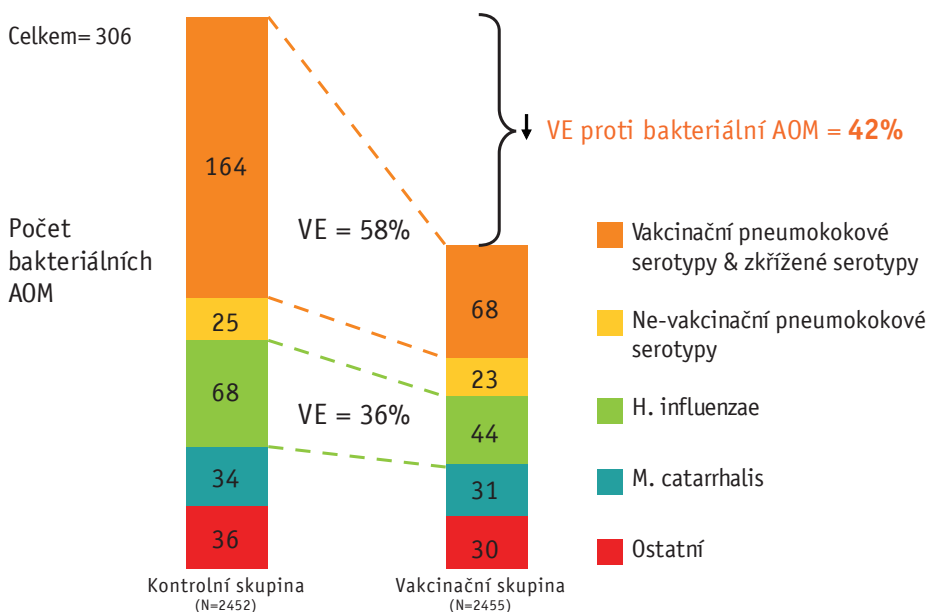
Protektivní účinnost *Synflorix*<sup>TM</sup> proti invazivním pneumokokovým onemocněním nebyla studována. Podle doporučení WHO je hodnocení potenciální účinnosti proti IPD založeno na srovnání imunitních odpovědí na sedm sérotypů společných pro *Synflorix*<sup>TM</sup> a jinou pneumokokovou konjugovanou vakcínu s již prokázanou protektivní účinností (7valentní Prevenar) (6). Také byla měřena imunitní odpověď

na další tři sérotypy obsažené v *Synflorix*<sup>TM</sup>. Účinnost proti akutní otitis media (AOM) byla sledována ve velké randomizované, dvojité zaslepené studii Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial (POET) a následném imunobridgingu, což je metoda, která je uznávána k přenosu účinnostních výsledků vakcín srovnatelných na základě ekvivalence imunitní odpovědi jak protilátkové, tak i měření opsonofagocytózy. Ve studii POET byla podávána 11valentní kandidátní vakcína (11Pn-PD), která obsahovala i 10 sérotypů obsažených v *Synflorix*<sup>TM</sup>. Účinnost 11Pn-PD vakcíny proti výskytu první epizody AOM vyvolané sérotypem obsaženým ve vakcíně byla 52,6 % (95% CI: 35,0; 65,5). Účinnost vakcíny proti jakékoli epizodě AOM způsobené jakýmkoli sérotypem pneumokoka byla 51,5 % (95% CI: 36,8; 62,9). V této studii nebylo pozorováno žádné zvýšení výskytu AOM způsobené jiným bakteriálním patogenem nebo sérotypem pneumokoka, který není obsažen v *Synflorix*<sup>TM</sup>. Odhadovaná účinnost vakcíny proti jakékoli klinické epizodě otitis media bez ohledu na etiologii byla 33,6 % (95% CI: 20,8; 44,3). Na základě imunologických překlenovacích studií funkčních odpovědí (OPA) mezi vakcínou *Synflorix*<sup>TM</sup> a 11valentní kandidátní vakcínou použitou ve studii POET se předpokládá, že *Synflorix*<sup>TM</sup> poskytne obdobnou protektivní účinnost proti pneumokokovým AOM. Je korektní zmínit, že rozdíl v účinnosti 11valentní vakcíny proti Prevenaru nebude ve finálním stavu 33,6 % vs. 7 %. Obě studie nejsou zcela srovnatelné a poměrně důležitou roli hraje epidemiologická situace (např. četnější výskyt *Moraxella catarrhalis*) či přítomnost replacementu (náhrady) patogeny, které nejsou vakcínou kryty. Přesto je rozdíl mezi účinností obou vakcín po očištění všech případných vlivů přibližně 2,5násobný ve prospěch vakcíny *Synflorix*<sup>TM</sup>. Na druhé straně u dvou sérotypů vakcína *Synflorix*<sup>TM</sup> vykázala nižší protilátkovou odpověď než vakcína Prevenar. Bridging OPA odpovědi demonstruje non-inferioritu pro 8 sérotypů vyvolávajících AOM z 10 a u všech sérotypů na základě OPA GMT (Tab. 2). Klinický význam této skutečnosti však zůstává nejasný (12, 13, 14, 15).

Zajímavá skutečnost byla zjištěna u sérotypu 3, kdy ve studii POET byla zjištěna u tohoto sérotypu nulová účinnost a na základě podrobné analýzy byl tento sérotyp z finální formulace vyřazen, a tak vznikla konečná 10valentní varianta. Sérotyp 3 má odlišnou stavbu (Obr. 2). Zbytečné

Obr. 1

### Účinnost vakcíny (VE) - bakteriální AOM



Prymula R, et al. *Lancet* 2006;367:740-748.

Tab. 2 Srovnávací analýza mezi PhiD-CV a PCV7. ELISA a OPA odpovědi 1 měsíc po třetí dávce primárního schématu (ATP kohorta pro imunogenitu) sérotypy v PCV7 (15)

Protilátky	ELISA			OPA		
	Rozdíl v % $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ (PCV7 – PhiD-CV)			Rozdíl v % $\geq 8$ (PCV7 – PhiD-CV)		
	%	96,5% CI		%	96,5% CI	
Anti-4	2,89	1,71	4,16	0,37	-3,81	2,09
Anti-6B	13,12	7,53	18,28	3,14	-3,80	8,03
Anti-9V	1,37	-0,28	2,56	0,00	-4,14	1,41
Anti-14	-0,08	-1,66	0,71	-0,75	5,73	1,14
Anti-18C	2,92	0,88	4,57	1,85	-5,09	6,52
Anti-19F	3,83	1,87	5,50	4,45	-3,72	10,61
Anti-23F	12,72	8,89	16,13	3,83	-2,20	7,96

polysacharidové pouzdro výrazně chrání tento sérotyp proti obranným reakcím imunitního systému a tento fenomén může hrát významnou roli i v konstrukci dalších budoucích vakcín. Základním problémem je snížená odpověď po booster dávce, kdy vzhledem ke skutečnosti, že hladiny protilátek jsou mírně nižší než po primárním schématu, je vůbec problematické tuto dávku formálně za booster považovat (17).

#### Nežádoucí účinky a zvláštní upozornění

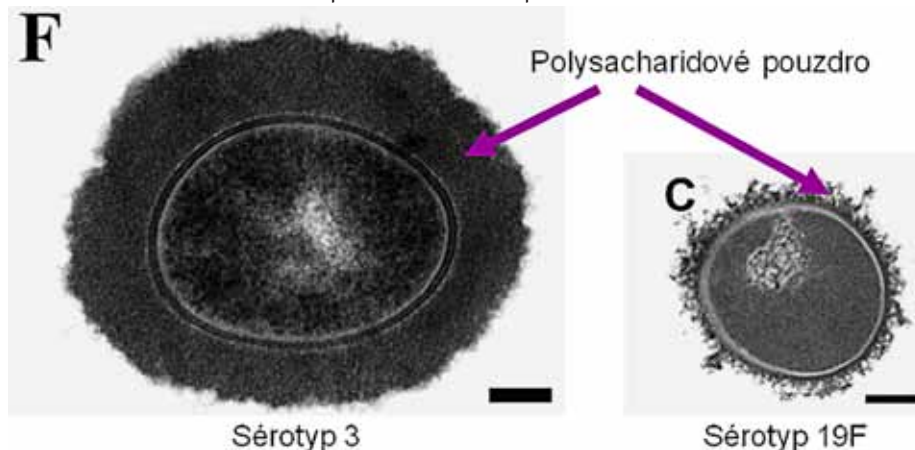
Bezpečnostní profil je obdobný vakcíně Prevenar. Data o bezpečnosti a imunogenicitě nejsou u dětí nad 2 roky věku zatím k dispozici. Profylaktické podání antipyretik před nebo bezprostředně po aplikaci vakcíny může snížit incidenci a intenzitu horečnatých reakcí po očkování. Údaje však nasvědčují tomu, že profylaktické podání paracetamolu může snižovat imunitní odpověď na *Synflorix*<sup>TM</sup>. Klinický význam tohoto pozorování, stejně jako vliv jiných antipyretik na imunitní odpověď na *Synflorix*<sup>TM</sup>, není znám. Profylaktické podání antipyretik se doporučuje u všech dětí, kterým je *Synflorix*<sup>TM</sup> podán současně s vakcínami s celobuněčnou pertusovou

složkou vzhledem k vyšší frekvenci febrilních křečí a u dětí s křečemi nebo s anamnézou febrilních křečí. *Synflorix*<sup>TM</sup> nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně, údaje o subkutánním podání nejsou k dispozici (18, 19, 20).

Podrobné srovnání místních a celkových nežádoucích účinků obou registrovaných pneumokokových vakcín udává graf 1 a 2. Je zcela zřejmé, že obě vakcíny jsou zcela srovnatelné a dobře tolerovatelné. To platí jak v případě reakcí místních, tak i celkových.

*Synflorix*<sup>TM</sup> je dobře **tolerován** a **byl** designován k společné aplikaci s ostatními vakcínami. Možná je konkomitantní aplikace s DTaP + IPV + Hib + HBV, DTaP + IPV + HBV, DTaP + IPV + Hib, MenC / HibMenC, DTwP Hep B Hib, DTaP, MMR/V, Rota, Varicella virus OKA kmenem, IPV/OPV (21, 22).

Vakcína *Synflorix*<sup>TM</sup> v SPC nemá explicitně schéma 2+1 uvedeno, avšak v kontextu je pro plošné národní programy dovoleno. Proběhlé studie paradoxně ukazují, že hladiny protilátek u dvoudávkového schématu jsou vyšší u *Synflorix*<sup>TM</sup> po primárním schématu, po booster dávce naopak u Prevenaru.



Obr. 2 Srovnání sérotypu 3 a 19F

#### Možnosti aplikace různých strategií očkování pneumokokovou vakcínou

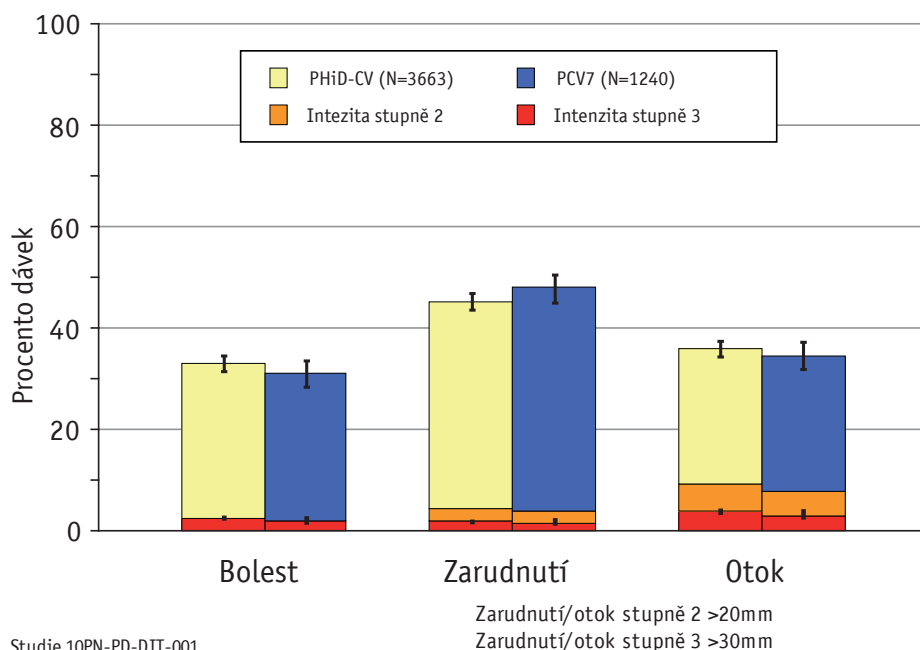
Přes poměrně širokou škálu terapeutických možností se ukazuje, že budoucnost celosvětového boje s pneumokokovými nákazami je jednoznačně v prevenci. Donedávna sice dominovaly terapeutické postupy pomocí antibiotik u invazivních onemocnění a paracentézy a/nebo opět antibiotika u akutních otitid, narůstající rezistence ve světě však vede k silnému tlaku na úpravu terapeutických přístupů zejména u četně se vyskytujících a klinicky ne tolik závažných jednotek, jako je klasická akutní otitida.

Efekt dlouhodobého používání konjugovaných pneumokokových vakcín je zcela nepopíratelný. V USA došlo k poklesu rizika invazivního pneumokokového onemocnění o 79 %, návštěvy u lékaře s diagnózou otitis media poklesly o 118 na 1000. Výskyt otitis media se pak snížil o 10 % u dětí pod 2 roky věku a o 4 % u dětí v kohortě 2–5 let. Došlo k výrazné redukci výskytu a cirkulace sérotypů krytých vakcínou, a tedy zejména rezistentních sérotypů. Dlouhodobější zkušenosti však přinášejí i některé negativní poznatky, které je potřebné v dlouhodobém horizontu vyřešit. Spektrum pokrytí jednotlivých sérotypů není optimální. Zejména je v současnosti zdůrazňována role sérotypů 1 a 5, které se v řadě zemí výrazně podílejí na incidenci invazivních pneumokokových onemocnění. Problémem se jeví i fenomén replacementu (kompetitivní náhrady sérotypů krytých vakcínou jinými pneumokokovými sérotypy, kompenzačním nárůstem netypovatelných hemofilů či případně jiných patogenů). Tento efekt zatím není výrazný a neohrožuje podstatu vakcinace, neboť nové pneumokokové sérotypy nejsou výrazně patogenní a i jejich rezistence je omezená. Jedinou výjimkou je sérotyp 19A. Jeho prudký nárůst v USA a některých dalších zemích ukazuje, že pro příští generace vakcín je jím potřeba se vážně zabývat společně s již zmíněnými sérotypy 1 a 5. U indikace proti akutní otitidě je třeba pokrýt i netypovatelné hemofily jako druhý nejčastější vyvolávající patogen (1, 7, 19).

Odpůrci plošného očkování tvrdí, že vakcína chrání pouze proti omezenému počtu pneumokokových sérotypů běžných v USA, avšak dle šetření, které probíhalo v ČR v letech 1996–2003, pokrývá sedmivalentní vakcína v ČR 63,1 % sérotypů zjištěných u dětí do 2 let věku, 62,3 % dětí ve věku

Graf 1

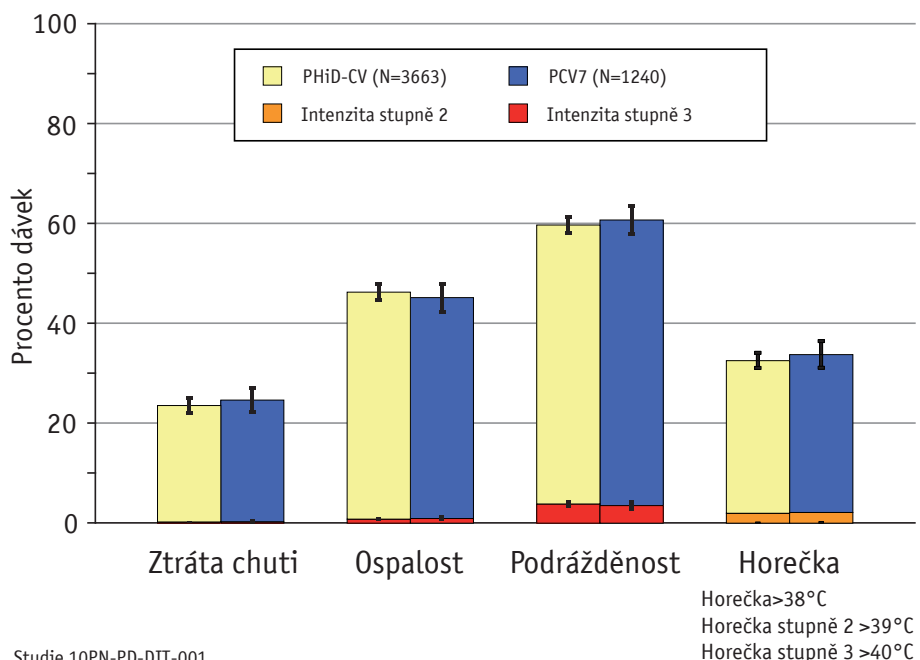
## Místní příznaky po primárním schématu



Studie 10PN-PD-DIT-001

Graf 2

## Celkové příznaky po primárním schématu



Studie 10PN-PD-DIT-001

2–5 let a 34,3 % u osob starších 5 let (9). Současná data SZÚ (Motlová J.), (10, 11) z let 2000–2006 pro věk 0–1 let hovoří o pokrytí 66 % a v kategorii 1–4 roky 65,1 %. Je známo, že pokud je pokrytí nad 60 %, je použití vakcíny indikováno.

Rovněž argumentují rovnováhou mezi úbytkem počtu onemocnění vyvolaných sérotypy, proti kterým se očkuje, a nárůstem počtu onemocnění vyvolaných sérotypy, které ve vakcíně zahrnuté nejsou. Tento fakt je velmi účelově prezentován.

Náhrada některých sérotypů zejména 19A nemusí být vůbec problémem vakcinace. Zdá se, že tento sérotyp narůstá i tam, kde se vůbec neočkovalo, a není vysvětlitelné ani zavlečením z jiných oblastí. Rolí hraje zřejmě antibiotická rezistence. Například nárůst sérotypu 19A je popisován v Izraeli a Jižní Korei, kde se konjugovaná pneumokoková vakcína doposud nepoužívala. Náhrada sérotypem 19A se rozhodně nevyskytuje plošně ani v USA a v Evropě není zatím velkým problémem s výjimkou některých zemí, jako je např. Španělsko či Francie. I případná náhrada, která sice může znamenat výrazný procentuální nárůst, je z hlediska absolutních počtů s pozitivním efektem na vakcínou pokryté sérotypy naprosto nesrovnatelná, neboť sérotyp 19A se vyskytoval před nárůstem velmi omezeně. Jsou však země, jako je Velká Británie, Holandsko či Francie, kdy celková náhrada nevakcinačními sérotypy je natolik výrazná, že výsledný efekt je prakticky minimální. Proto je zřejmé, že stávající vakcína není určitě konečným řešením. Není stoprocentně jisté, zda selekční tlak bude postupovat i v budoucnosti u vícevalentních vakcín, a náhrada se může objevit jak u 10valentní, tak 13valentní vakcíny (Wyeth).

Ve stávající situaci je aplikována v EU buď strategie plošná, nebo očkování rizikových skupin, podobně jako v ČR. Očkování rizikových skupin je však pouze mezičlánkem v přechodu na plošnou strategii nebo jako v případě Slovenska nadefinováním velmi širokých skupin pokusem pokrýt velkou část populace, aniž by formálně bylo plošné očkování zavedeno. V tuto chvíli již na Slovensku existuje plošný program a ten byl překvapivě zaveden již i v Turecku. Rizikové skupiny vyjmenovává v ČR vyhláška č. 537/2006 Sb. ve znění novelizace z č. 65/2009 Sb., kdy původní spektrum bylo rozšířeno o očkování dětí s porodní hmotností pod 1 500 g. O plošném očkování v ČR se uvažuje již minimálně dva roky. Bohužel z řady různých spíše politických důvodů příslušný zákon ještě nebyl schválen. V plošných evropských strategiích se uplatňují schémata 2+1 nebo 3+1. Schéma 2+1 začíná převažovat, hlavně z ekonomických důvodů (1). Nevýhodou schématu 2+1 je bohužel poněkud nižší hladina protilátek u sérotypů 6B a 23F, které se v ČR masivně vyskytují, a zavedení tohoto schématu by mohlo účinnost



očkovaní výrazně limitovat. Poslední zprávy však svědčí o tom, že po booster dávce je efekt obdobný u obou schémat. Problém tedy nastává pouze v době mezi termínem aplikace třetí dávky a booster dávkou, kdy u výše zmíněných sérotypů dochází k reálnému poklesu. Tento efekt by se zřejmě neměl projevit u invazivních onemocnění, ale zdá se, že hladiny protilátek hrají svoji úlohu u pneumonií či jiných neinvazivních pneumokokových onemocnění. Zatím nepublikovaná data ze surveillance ve Velké Británii ukazují, že přes nižší hladiny protilátek nedochází k průlomovým infekcím u sérotypu 23F, u sérotypu 6B vakcína v tomto období selhává u cca 15 % případů.

U pneumokokových onemocnění se zatím neuvažuje o aplikaci jednodávkových či dvoudávkových schémat plošně jako u meningokoků nad 1 rok věku, která jsou sice ekonomicky výhodná, ale hlavní rizika v kategoriích nejmladších dětí bohužel nekryjí.

#### Závěr

Očkování proti pneumokokovým nákazám je nepochybně jedním z mála, kde se naprosto reálně zvažuje plošný přístup díky bezpečnosti, snášenlivosti a vysoké účinnosti konjugované vakcíny nejen na úrovni jednotlivých zemí, kde již v řadě z nich bylo plošně zavedeno, ale i celosvětově. Hlavním limitujícím faktorem je zatím cena. Zkušenosti zemí, kde plošné očkování již bylo zavedeno, ukazují, jak velký dopad má zejména na snížení výskytu invazivních pneumokokových onemocnění, pneumonií, akutních zánětů středního ucha, pozoruhodný je někde i nepřímý efekt na cirkulaci vakcíně specifických typů pneumokoků u starších věkových skupin díky eliminaci primárních zdrojů. Ve svém důsledku tak dochází k významnému snížení incidence i u dospělé populace, která vakcinována není. Ukazuje se však, že vzhledem k složitosti pneumokokové epidemiologie i ekologie není možné aplikovat obecně zahraniční data v lokálních podmínkách. Postupně začíná převažovat z ekonomických důvodů schéma 2+1. Toto schéma není schopno eliminovat však průlomové infekce způsobené sérotypem 6B. Obrovský pozitivní dopad na eliminaci vakcinačních typů bývá snižován náhradou nevakcinačních typů. Jejich významnost

a četnost je v různých zemích různá. Nová 10valentní vakcína přináší rozšíření vakcinačních sérotypů a výrazně vyšší účinnost proti akutním otitidám.

#### Literatura

1. Prymula R, Pospíšilová K. Současné přístupy k očkování konjugovanou pneumokokovou vakcínou. *Prakt Lék.* 2008;88(2):106-9.
2. 2008/426/EC: Commission Decision of 28 April 2008 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council (notified under document number C(2008) 1589).
3. Ministerstvo zdravotnictví. Metodický návod Surveillance invazivních pneumokokových onemocnění. *Věstník MZ ČR.* 2008;částka 2:20-2.
4. Dinleyici EC, Yargic ZA. Pneumococcal conjugated vaccines: impact of PCV-7 and new achievements in the postvaccine era. *Expert Rev Vaccines.* 2008;7(9):1367-94.
5. O'Brien KL, Santosham M. Potential impact of conjugate pneumococcal vaccines on pediatric pneumococcal diseases. *Am J Epidemiol.* 2004;159:634-44.
6. World Health Organization Recommendations for production and control of pneumococcal conjugate vaccines. WHO Technical Report Series. 2005;No 927, Annex 2.
7. Henckaerts I, Durant N, De Grave D, Schuerman L, Poolman J. Validation of Routine High-throughput Pneumococcal Opsonophagocytosis Assays. Link with Clinical Efficacy. [Abstract DT.07]. In: Proceedings of the Program and Abstracts of the 5th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases; 2-6 April 2006; Alice Springs, Australia.
8. Ruan MR, Akkoyunlu M, Grubb A, Forsgren A. Protein D of *Haemophilus influenzae*. A novel bacterial surface protein with affinity for human IgD. *J Immunol.* 1990;145:3379-84.
9. Křížová P, Prymula R, Marešová V, Motlová J, Beněš Č. Pneumokoková onemocnění. *Pediatric pro praxi.* 2009;10(Suppl B):S 45.
10. Motlová J, Beněš Č, Křížová P. Invazivní pneumokokové onemocnění v České republice v letech 2000 - 2006. *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2008;57(1):14-21.
11. Motlova J, Benes C, Kriz P. Incidence of invasive pneumococcal disease in the Czech Republic and serotype coverage by vaccines, 1997 - 2006. *Epidemiology and Infection* 2008, Published online by Cambridge University: Press 16 Sep 2008 doi:10.1017/S0950268808001301.
12. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:187-95.
13. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med.* 2001;344:403-9.
14. Wysocki J, Tejedor JC, Grunert D, Konior R, Garcia-Sicilia J, Knuf M, et al. Immunogenicity of the

10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with different neisseria meningitidis serogroup C conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(Suppl 4):S77-88.

15. Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, Karvonen A, Czajka H, Arsène JP, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(Suppl 4):S66-76.
16. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D provide protection against otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and nontypable *Haemophilus influenzae*. *Lancet.* 2006;367:740-8.
17. Poolman J, Kriz P, Feron Ch, Di-Paolo E, Henckaerts I, Miseur A, et al. Pneumococcal serotype 3 otitis media, limited effect of polysaccharide conjugate immunisation and strain characteristics. *Vaccine.* 2009;27:3213-22.
18. Prymula R, Chlíbek R, Splino M, Kaliskova E, Kohl I, Lommel P, et al. Safety of the 11-valent pneumococcal vaccine conjugated to non-typeable *Haemophilus influenzae*-derived protein D in the first 2 years of life and immunogenicity of the co-administered hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio virus, *Haemophilus influenzae* type b and control hepatitis A vaccines. *Vaccine.* 2008;26(35):4563-70.
19. Dagan R, Frasch C. Clinical characteristics of a novel 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine candidate (PHiD-CV). Introduction. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(Suppl 4):S63-5.
20. Chevallier B, Vesikari T, Brzostek J, Knuf M, Bernal N, Aristegui J, et al. Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(Suppl 4):S109-18.
21. Knuf M, Szenborn L, Moro M, Petit C, Bernal N, Bernard L, et al. Immunogenicity of routinely used childhood vaccines when coadministered with the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV). *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(Suppl 4):S97-S108.
22. Bernal N, Szenborn L, Chrobot A, Alberto E, Lommel P, Gatchalian S, et al. The 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) coadministered with DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines: assessment of immunogenicity. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(Suppl 4):S89-96.

Prof. MUDr. Roman Prymula, Ph.D., CSc.

Katedra epidemiologie

Fakulta vojenského zdravotnictví

Třebešská 1575

500 01 Hradec Králové

Tel.: +420 973 253 001

Fax: +420 49 551 3018

e-mail: prymula@pmfhk.cz

**Souhrn****Název přípravku:**

Synflorix – injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce, pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (adsorbovaná).

**Složení:**

1 dávka (0,5 ml) obsahuje pneumococcale polysacharidum serotypus 1 (1 µg), 4 (3 µg), 5 (1 µg), 6B (1 µg), 7F (1 µg), 9V (1 µg), 14 (1 µg) a 23F (1 µg) konjugované na protein D (odvozený z kmenů netykovatelného *Haemophilus influenzae*) jako proteinový nosič (9-16 µg), 18C (3 µg) konjugovaný na tetanický toxoid jako proteinový nosič (5–10 µg) a 19F (3 µg) konjugovaný na difterický 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 a akutní otitis media způsobeným *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 2 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. Základní očkovací schéma u kojenců od 6 týdnů do 6 měsíců věku: tři 0,5ml dávky s intervalem nejméně 1 měsíc mezi jednotlivými dávkami, doporučená posilovací dávka s minimálně 6měsíčním odstupem od poslední dávky, přednostně mezi 12. až 15. měsícem věku dítěte. Očkovací schéma u dříve neočkovaných starších kojenců a dětí ve věku 7–11 měsíců: dvě 0,5ml dávky s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. Třetí dávku se doporučuje podat ve druhém roce života s minimálně 2měsíčním odstupem mezi dávkami. Očkovací schéma u dříve neočkovaných dětí ve věku 12–23 měsíců: dvě 0,5ml dávky s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami. Potřeba posilovací dávky po tomto očkovacím schématu nebyla stanovena.

**Kontraindikace:**

Hypersenzitivita na účinné látky nebo na kteroukoli pomocnou látku anebo na kterýkoli proteinový nosič tohoto přípravku. Aplikace vakcíny Synflorix musí být odložena u osob trpících závažným akutním horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce, např. nachlazení, by ale neměla být příčinou oddálení očkování.

**Nežádoucí účinky:**

Nejčastější nežádoucí účinky byly zarudnutí v místě vpichu a podrážděnost. Většina těchto reakcí netrvala dlouho a byla mírného až středního stupně. Po podání posilovací dávky Synflorixu byla pozorována vyšší reaktogenita než po dávkách základního očkování. Reaktogenita byla vyšší u dětí, kterým byla současně podána vakcína s celobuněčnou pertusovou složkou. Incidence místních a celkových nežádoucích účinků hlášených do čtyř dnů byla po každé podané dávce ve stejném rozmezí jako po očkování 7valentním Prevenarem. Dále se vyskytovaly: ospalost, křeče (febrilní nebo nefebrilní), apnoe u těžce nedonošených dětí (narozených v ≤ 28. týdnu těhotenství), neobvyklý pláč, podrážděnost, průjem, zvracení, vyrážka, kopřivka, nechutenství, bolest, zarudnutí, otok, indurace, podlitina nebo krvácení v místě vpichu, alergické reakce (jako alergická dermatitida, atopická dermatitida, ekzém).

**Doba použitelnosti:**

3 roky

## Historie výroby očkovacích látek a očkování v České republice

### History of manufacture of vaccines and vaccination in the Czech Republic

MUDr. Josef Trmal, Ph.D.

Krajská hygienická stanice Ústeckého kraje se sídlem v Ústí nad Labem

#### Souhrn:

Ve sdělení je uveden přehled vyráběných a používaných očkovacích látek v Československé republice od založení Státního zdravotního ústavu v roce 1925 do současné doby. Mimo přehled a dávkování jsou zmíněna i doporučení a praktické použití v potlačování infekcí u nás. Z vyráběných vakcín mají neopomenutelné postavení inaktivovaná a živá očkovací látka proti přenosné dětské obrně. Z dalších zasluhuje pozornost očkování proti variole, tuberkulóze, dávivému kašli, záškrtu, tetanu, vzteklině a břišnímu tyfu, spalničkám, parotitidě a zarděnkám, chřipce a proti dalším nálezům. Snaha zajistit vlastní produkci vakcín a jejich zavedení do pravidelného očkování dětí bylo strategickou záležitostí a projevila se eliminací či eradikací některých nálezů u nás.

**Klíčová slova:** očkovací látky, historie výroby, použití v ČR

#### Summary:

The paper provides an overview of manufactured and used vaccines in the Czechoslovak Republic since the establishment of the National Institute of Public Health in 1925 to date. In addition to the overview and posology, recommendations and practical applications in combating infections in the country are also specified. Among the manufactured vaccines, the inactivated and live transmissible polio vaccine has a prominent role. Of others, it is worth mentioning the variola, tuberculosis, pertussis, diphtheria, tetanus, rabies and typhoid fever, measles, parotitis, rubella, and influenza vaccines and vaccines protecting from other infections. The effort to safeguard the country's own production of vaccines and its implementation into a regular paediatric vaccination scheme has been a strategic issue and has resulted in the elimination or eradication of certain infections in the country.

**Key words:** vaccines, history of manufacture, applications in the Czech Republic

*Vakcinologie 2008;2:112-20.*

Krátce po vzniku samostatné Československé republiky Národní shromáždění v roce 1920 uložilo vládě ČSR, aby Ministerstvo veřejného zdravotnictví a tělesné výchovy zajistilo vybudování ústavu, který by sloužil potřebám veřejného zdravotnictví a současně byl schopen zajistit i produkci vlastních léčených a diagnostických sér a očkovacích látek (1). Na pozvání tehdejšího ministra zdravotnictví dr. Vavro Šrobára se spolupodílel na vybudování koncepce nového zdravotního ústavu i generální ředitel Rockefellerovy nadace profesor Russell (1). Uvedená nadace pomáhala nově vzniklým státům s vybudováním moderního poválečného zdravotnictví a významně podporovala projekty i finančně. Milníkem ve snaze zajistit nezávislost na dovozu očkovacích látek bylo založení Státního zdravotního ústavu (SZÚ) v Praze, který byl slavnostně otevřen 5. listopadu 1925.

Krátce poté byla zahájena produkce prvních terapeutických sér – antidifterického, antitetanového a proti spále. Výroba byla v následujících letech rozšiřována nejen o další terapeutická séra, ale i o vakcíny.

První ceník výrobků SZÚ z roku 1926 obsahoval v nabídce 65 položek (1). Již v roce 1927 byla v SZÚ zahájena výroba očkovací látky proti variole a proti vzteklině. Následující rok byla výroba rozšířena o BCG vakcínu k očkování novorozenců, která byla aplikována per os. V roce 1933 byl zřízen úsek alergenů (1). Mezinárodní situace, poznamenaná nástupem fašismu v Německu, jistě ovlivnila i výrobu vakcín a sér a naléhavá potřeba antigangrenózního séra vedla k zahájení jeho výroby v roce 1936. Pro československou armádu byla připravena a vyráběna očkovací látka proti tyfu a paratyfu (1).

Ceník léčivých sér, očkovacích látek a laboratorních diagnostik SZÚ Praha z 1936

uvádí změny ve složení dosud používaných bakterií (2). Jako nový produkt se objevila BCG vakcína určená k podkožní aplikaci, dále vakcína proti Bangově nemoci a další preparáty k pasivní imunizaci. Od konce roku 1935 bylo v průběhu následujících dvou let SZÚ připraveno a publikováno celkem 38 Zpráv Státního zdravotního ústavu, které byly zaměřeny převážně k pasivní a aktivní imunizaci, k prevenci infekcí a k problematice alergií. Zprávy SZÚ byly distribuovány lékařům jako přílohy Časopisu lékařů českých a Praktického lékaře.

Po obsazení zbytku ČR Německem a v průběhu 2. světové války byla výroba zaměřena na produkty a vakcíny potřebné k zajištění německé armády. Šlo např. o výrobu bakteriofágů proti bacilární úplavici (1).

V poválečných letech byla výroba sér a očkovacích látek do 31. 3. 1949 součástí



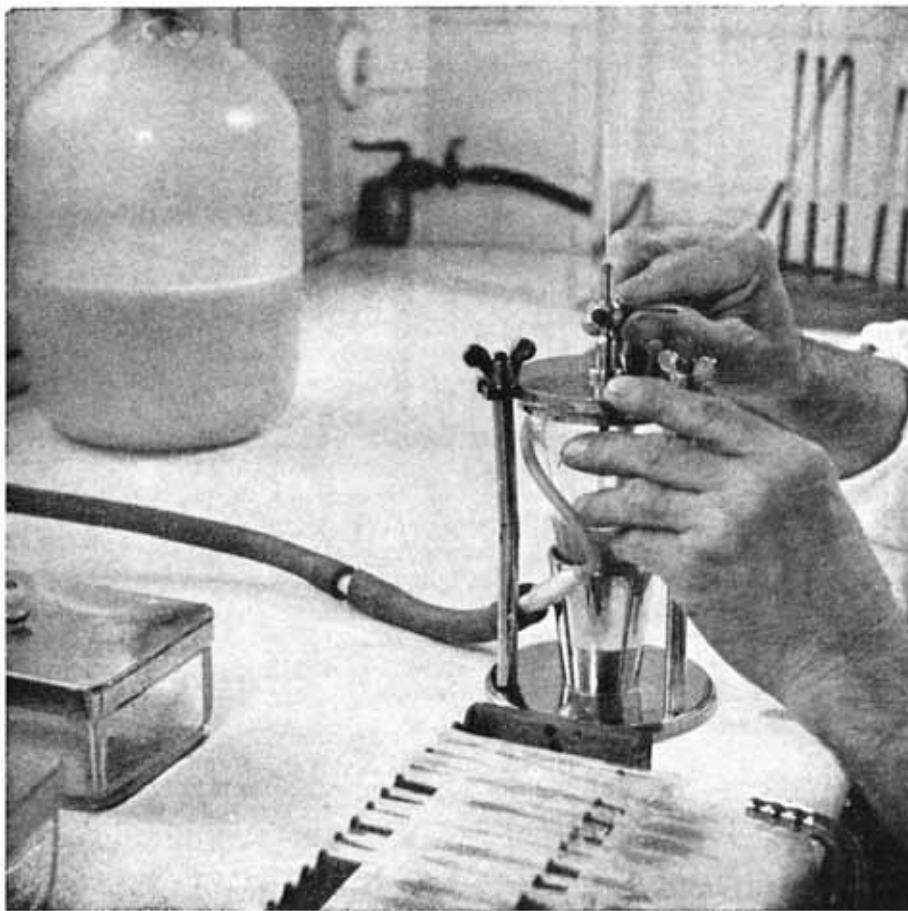
I. oddělení Státního zdravotního ústavu v Praze. Poté byla ze SZÚ vyčleněna a nově vznikla Státní výroba sér, která byla od roku 1950 známá pod názvem Biogena národní podnik (3). Ředitelkou se stala MUDr. L. Mlčochová. Nové poznatky umožnily připravit séra a očkovací látky vhodné pro prevenci některých nákaz v masovém měřítku. Dále došlo ke zlepšení kvality stávajících produktů.

Podstatnějších změn doznala výroba zavedením čistěných a koncentrovaných sér proteolytickou metodou, např. hyperimunního antipertusového lidského séra používaného jak pro léčbu, tak prevenci dávného kašle, antityfového Vi séra k léčbě břišního tyfu a antiperitonitis séra k léčbě peritonitid (3). Pro lepší dostupnost antibiotik byla zastavena výroba antipneumokokového séra a dále séra proti poliomyelitidě, protože se ukázalo jak po stránce terapeutické, tak po stránce profylaktické, že je bez efektu. Dosud běžně používané anatoxiny byly nahrazeny novými toxoidy adsorbovanými na aluminium hydroxid (3). V produkci bakterinů byla zahájena výroba nové očkovací látky proti břišnímu tyfu a salmonelózám, která respektovala zachování Vi antigenu (3). K prevenci černého kašle byl zaveden nový typ očkovací látky o vysoké koncentraci bakteriální suspenze B. pertussis vysrážené kamencem. Dále byla připravena bivalentní vakcína proti chřipce, která obsahovala kmeny viru chřipky typu A a B a byla rovněž adsorbovaná na kalciumfosfát. V roce 1958 byl založen Ústav sér a očkovacích látek (ÚSOL), do kterého byla začleněna i Biogena. Ten vyráběl po dlouhou dobu řadu očkovacích látek, potřebných zejména pro pravidelné očkování dětí.

V nabídce z roku 1965 je uvedeno 12 typů očkovacích látek, dále 9 různých terapeutických a profylaktických sér, krevní deriváty a ostatní přípravky.

V roce 1994 byl ÚSOL transformován do akciové společnosti Sevac, která se v roce 1997 stává společností Sevapharma a. s. Významnou součástí její produkce je, vedle výroby alergenů a imunomodulátorů, i výroba vakcín.

V Československé republice byla již od jejího vzniku věnována velká pozornost zdravému vývoji nové generace, a to i na úseku přenosných onemocnění. V publikaci prof. J. Brdlička a dr. J. Švejčara je v dodatku o zdravotní péči o mládež v Československé republice, který napsal MUDr. J. Veselý,



Obr. 1 Plnění vakcíny proti variole

uvedena legislativa k zajištění očkování proti variole. V § 5 písmeno a zákona č. 322 z 15. dubna 1920, kterým stát přejímal výkony zdravotně policejní, je uvedena garance k provedení veřejného očkování. Ve služebních povinnostech úředního lékaře (výnos Ministerstva veřejného zdravotnictví a tělesné výchovy z 10. dubna 1925 č. 10991 v § 3 písmeno a odstavec 5) je stanovena i povinnost obvodních a městských lékařů provádět očkování z nouze (při ohrožení) a také očkování osob vystavených zvýšenému riziku nákazy (4).

#### Očkování proti variole

Toto nejstarší očkování bylo v Českých zemích uzákoněno císařským Předpisem o očkování kravskými neštovicemi již v roce 1821. V Praze vydaný pokyn z 9. června 1836 je překvapivě podrobný dokument s pokyny k zajištění očkování. Z té doby jsou zachovány různé záznamy o prvních očkovacích dětech. Vakcína byla připravována ve Vídni a v roce 1892 byla MUDr. Rybákem zřízena výroba pro české země v Jindřichově Hradci. Pro

potřebu zavést do očkování řád a pořádek byl v nové Československé republice v roce 1919 vydán Zákon o povinném očkování proti neštovicím č. 412 Sb. Zákon podrobně uváděl nutná organizační a logistická opatření a postupy k zajištění očkování, včetně instrukcí pro očkovací lékaře. Při manipulaci s očkovací látkou bylo doporučeno chránit při uchovávání vakcínu před zmrazením, při teplotě vyšší než 50 °C a před přímým světlem. Očkovací látka mohla být používána po dobu 8 týdnů. Byl kladen důraz na zachování aseptických opatření při očkování, před výkonem bylo doporučeno ošetřit pokožku v místě aplikace éterem. Také kopíčka k aplikaci vakcíny měla být „sterilizována“ varem. Kůže pak měla být narušena kopíčkem, jehož hrot byl namočen do očkovací látky, tak aby nedošlo k silnému krvácení. Zákon uváděl v instrukcích pro očkovací lékaře i místo aplikace vakcíny, kdy při primovakcinaci měla být použita oblast zevní strany deltového svalu paže vpravo, pro revakcinaci pak vlevo. Celkem měla být provedena tři inokula vakcíny ve vzdálenosti 3 centimetrů tak, aby tvořila trojúhelník.

Byla stanovena povinnost podrobit se očkování pro děti od 6 měsíců věku. Přeočkování mělo být provedeno v roce dovršení 7. a 14. roku života. V případě negativní lokální reakce se neúspěšně očkovávané dítě muselo podrobit novému očkování. Za dodržení této povinnosti byli odpovědní rodiče dítěte nebo jejich zástupci, případně další osoby, kterým bylo dítě svěřeno do péče. Očkování proti variole řídila státní správa. V případě hrozby epidemií byla uvedena povinnost všech osob bez ohledu na věk podrobit se očkování. Veřejné očkování bylo bezplatné a za nedodržení povinnosti podrobit se očkování hrozily finanční sankce, nebo dokonce vězení od 24 hodin do 8 dnů. Výroba vakcíny byla převedena z Jindřichova Hradce do SZÚ Praha v roce 1927 (1).

Očkovací látka proti variole nedoznala v průběhu 30. let 20. století zásadních změn, získávání základní suroviny bylo prováděno seškrabem celých pustul kravských neštovic včetně obsahu, které byly následně jemně rozmělněny do glycerinu. Uchovávání vakcíny bylo doporučeno optimálně při teplotě 0 °C a v temnu. Očkování, dle instrukce z 30. let, mělo být provedeno skarifikací, současně alespoň na 3 místech nad levým deltovým svalem a alespoň 2 skarifikacemi o průměru kolem 5 mm křížem (2). Vedle popsané techniky aplikace bylo doporučeno použít vždy vakcínu čerstvě dodanou. Balení bylo dodáváno po 5, 10, 50, 100 dávkách pod obchodním názvem varia, varib, varic, varid.

Zdravotní referáty všech okresů ČR podávaly o výsledcích očkování hlášení na předepsaných formulářích „Zpráva o výsledku očkování“, které byly přílohou každého balení očkovací látky. Hlášení bylo zasíláno Státnímu zdravotnímu ústavu v Praze jako výrobci a garantu kvality očkovací látky (2).

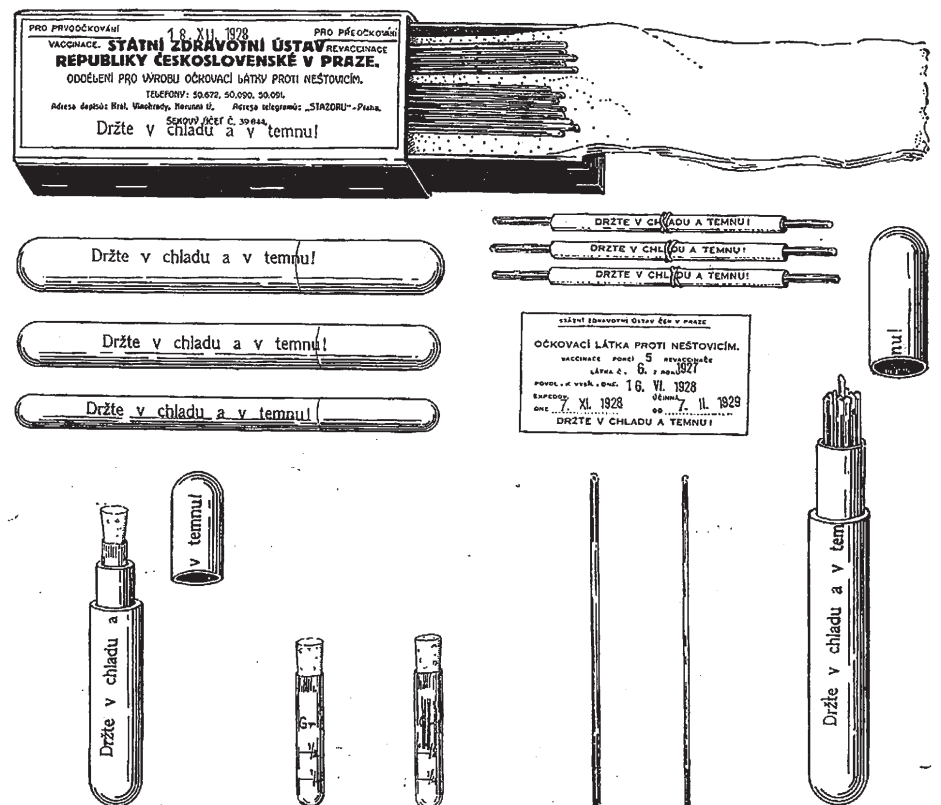
V pokynech k očkování z roku 1936 byl uveden také systém objednávání očkovací látky a upozornění na nutnost zajistit chladový režim při skladování vakcíny. Z důvodu evidence byly zvlášť vykazovány evidence o primovakcinaci a revakcinaci (2).

Očkovací látka proti variole byla v nabídce ještě v 60. a 70. letech minulého století. Virus vakcinie byl získán pomnožením na kůži jalovic infikovaných vhodným kmenem vakcinie. Tekutá glycerinová očkovací látka obsahovala částečně purifikovaný živý virus vakcinie

v 50% roztoku glycerinu a ne více než 0,5 % fenolu. V 1 ml vakcíny mělo být obsaženo nejméně  $5 \times 10^7$  infekčních jednotek viru. Mimo tekutou formu byla připravena lyofilizovaná vakcína, kterou bylo možné použít po rozpuštění příslušným sterilním ředícím roztokem 25–33% glycerinu (5, 6). V příbalovém letáku byl garantován stejný obsah infekčních jednotek v 1 ml vakcíny. Aplikaci bylo doporučeno provést metodou opakovaných vtisků sterilní injekční jehlou přes nanesenou kapku vakcíny. Při primovakcinaci bylo provedeno 6–10 vtisků, při přeočkování 10–20 u mladších osob a 20–30 vtisků u starších (5). Tato metoda byla upřednostňována před

skarifikací. Úspěšná vakcinace měla vést ke vzniku chráničky již od 4. dne, v praxi však byl nástup lokální reakce později, a to od 5.–6. dne, kdy se objevila makula, která přešla do stadia vezikuly a pustuly. Primovakcinaci bylo doporučeno zahájit od dokončeného 6. měsíce do konce 11. měsíce věku. Přeočkování se provádělo ve 2. a 7. roce školní docházky. Očkování bylo indikováno i u osob ve zvýšeném profesním riziku nákazy nebo u osob odjíždějících do zahraničí. Pro snížení vyššího rizika vzniku generalizované infekce a neurologických komplikací u starších očkovaných nebo při poruchách imunity se doporučovalo podat rekonvalescentní sérum nebo normální

Zkratka pro telegramy	Očkovací látka proti neštovicím:	CENA PRO		
		lékárny	soukr. strany	nemoc. pojišť.
*varia	rourka s 5 porcemi . . . . .	5·60	10·20	8·57
*varib	rourka s 10 porcemi . . . . .	7·60	13·60	11·63
*varic	fiolka s 50 porcemi . . . . .	26·—	39·10	34·58
*varid	fiolka se 100 porcemi . . . . .	40·—	55·60	53·20



Obr. 2 Nabídka očkovací látky proti variole v roce 1936

lidský imunoglobulin (5, 7). Plošné očkování mohlo být vyhlášeno při nebezpečí vzniku epidemie. Obchodní název vakcíny byl Varia, Varib, Varic, Varid a Varif lišících se počtem dávek. Rozpouštědlo k restituci lyofilizované vakcíny neslo označení Varisol.

### Očkování proti tuberkulóze

Pro boj s TBC měla velký význam výroba tuberkulinu. V přehledu preparátů vyráběných SZÚ Praha z roku 1926 je tuberkulin nabízen a dodáván na trh ve dvou modifikacích – k diagnostice i k léčbě „starý“ tuberkulin a „nový“ tuberkulin B. E. (bacilární emulze), který bylo možné použít výhradně k léčbě. Na toto bylo při preskripci tuberkulinu lékaři velice důsledně dbáno, protože pokud nebylo výslovně napsáno, že se požaduje nový tuberkulin, byl automaticky vydán starý tuberkulin (8).

V roce 1928 byla zahájena výroba BCG vakcíny k očkování novorozenců, která se aplikovala per os. Šlo v podstatě o suspenzi živých mykobakterií TBC Calmette-Guérin, kterou u nás zavedl docent Vaníček (1). Na potřebu zachovávat při výrobě vakcín maximální odpovědnost a opatrnost upozornilo neštěstí, ke kterému došlo v roce 1930 v Lübecku. Z 256 dětí očkovaných BCG vakcínou zemřelo do 6 měsíců celkem 68. Příčinou tragédie byla záměna vakcinálního kmene BCG za virulentní kmen. Do konce roku 1931 připravilo 1. oddělení SZÚ očkovací látku pro 2 354 novorozenců a žádná závažná reakce či dokonce úmrtí v příčinné souvislosti s očkováním nebyly pozorovány (1). Od roku 1936 byla k dispozici BCG vakcína s možností parenterální aplikace. U novorozenců do 10. dne po narození bylo doporučeno podat vakcínu perorálně. Pro oba způsoby aplikace byly připraveny různé vakcíny, které se mj. odlišovaly i velikostí podaného objemu vakcíny. Před parenterální aplikací bylo důrazně doporučeno provést zkoušku přecitlivělosti na tuberkulin, a to testem dle Pirqueta, Moora nebo Mantoux (v ředění 0,01 mg). Očkovány byly jen děti, u kterých nebyla reakce na tuberkulin zjištěna (2).

Očkování per os nebylo jednorázové, ale bylo nutné podat dětem v prvních 10 dnech života 3 dávky ob den vždy po 2 ml na lžičce, nejlépe s mateřským mlékem (2). Podkožní aplikace spočívala v současném podání 2 dávek po 0,5 ml do dvou od sebe libovolně vzdálených míst. Rozdělení dávky sledovalo snížení rizika vzniku studeného

abscesu v místě podání vakcíny. Exspirace BCG vakcíny pro uvedené typy vakcinace byla uváděna pouze 14 dní, a proto ji vždy musel očkovat lékař pro očkování objednat přímo v SZÚ. Po očkování mělo být dítě také nejméně 8 týdnů vyřazeno z prostředí, ve kterém se nacházel masivně vylučující zdroj *Mycobacterium tuberculosis*. Vakcíny pro p. o. podání měly název Becege (3 ampulky po 2 ml), vakcína pro subkutánní podání byla označena Becegesub (1 ampulka po 1 ml) (2).

V 50. letech minulého století podléhaly očkování proti TBC všechny osoby do 20 let po předchozím negativním testu na tuberkulin. Návod pro očkování novorozenců a dětí do jednoho roku věku uváděl oběžník MZD ze dne 29. srpna, ročník II/1950, č. 64, pořadové číslo 984. Podrobný postup vakcinace uváděla směrnice MZD ze 4. 12. 1950 č. 33417/2. V souladu s ní měla být aplikována dávka 0,1 ml, tedy 0,05 mg BCG kultury intradermálně do oblasti deltového svalu levého ramene.

### Očkování proti dávivému kašli

První pertusový bakterin byl k dispozici v polovině 20. let minulého století. Jeho indikace byla jak léčebná, tak profylaktická, zvláště v případě endemického výskytu nebo v epidemii. Aplikoval se ve třech dávkách podkožně v intervalu 5–10 dní. Bakterin byl připravován na objednávku ve 3 ředěních 500, 1 000 nebo 2 000 mil. v 1 ml. Pro léčbu byl používán identický preparát, intervaly podání však byly kratší, a to 2–3 dny (8).

Ve druhé polovině 30. let 20. století bylo doporučeno očkovat děti v kolektivech smíšeným bakterinem Perbad ve třech dávkách v intervalu 5–7 dní. Pro léčbu vakcína obsahovala mimo Bordetella pertussis složku stafylokokovou, streptokokovou, pneumokokovou a mikrokokovou ve třech různých ředěních. Současně bylo upozorněno, že očkování nezabrání vždy vzniku onemocnění, ale průběh onemocnění měl být lehčí. Z dalšího popisu reakcí po očkování je patrné, že se jednalo o látku poměrně značně reaktogenní (2).

V 50. letech minulého století bylo k očkování proti dávivému kašli doporučeno použít buď monovakcínu, nebo kombinovanou očkovací látku se záškrťovým anatoxinem adsorbovanou na aluminiumhydroxid (3).

Monovakcína Perbaa, Perbac, Perbab

připravená z kmenů *B. pertussis* rostoucích ve fázi I byla k dispozici ve dvou ředěních: 20 nebo 30 miliard v 0,5 ml očkovací látky. Aplikovaly se tři dávky hluboko podkožně do oblasti deltového svalu v intervalu 3 týdnů mezi jednotlivými dávkami. Zahájení očkování bylo doporučeno mezi 3. až 12. měsícem věku. Druhý typ monovakcíny byla bakteriální suspenze *B. pertussis* „sražená kamencem hlinitodraselným“, která měla prolongovaně uvolňovat antigen a lépe stimulovat imunitní odpověď. Tomu odpovídal i obsah *B. pertussis*, v prvním ředění to bylo 12 miliard mikrobů, resp. 18 miliard u druhého. U tohoto typu vakcíny byl doporučen interval mezi první a druhou dávkou vakcíny 4 týdny, vakcínu bylo třeba aplikovat hluboko podkožně do oblasti deltového svalu. K omezení rizika vzniku lokální reakce bylo již tehdy doporučeno použití metody suché jehly. Jako nejvhodnější věk podání 1. dávky byl uveden 3.–12. měsíc života. Doporučená doba revakcinace nebyla v dostupném materiálu uvedena (3). Vakcína byla dodávána pod názvem Preperbaa, Preperbac a Preperbab, které se lišily různými ředěním a obsahem ampulí. Zajímavé bylo doporučené dávkování pro první dávku v objemu 0,5 ml v prvním ředění 20 miliard *B. pertussis*, pro druhou a třetí dávku 30 miliard. Při hrozící epidemii bylo doporučeno přeočkování očkovací látkou nižší koncentrace. Každé balení pertusové vakcíny obsahovalo ampule s obojím ředěním (3).

Perbaa monovakcína proti pertusi uvedená v nabídce ze šedesátých let obsahovala *B. pertussis* inaktivovanou formalinem, případně teplem. V 1 ml bylo obsaženo 40 miliard zárodků, jako konzervans byl použit thiomersal 0,01 %. Vakcína se aplikovala intramuskulárně nebo hluboko subkutánně v objemu 0,5 ml ve třech dávkách v odstupu jednoho měsíce. Za 12–18 měsíců byla doporučena revakcinace (7).

### Záškrť

Lékařská veřejnost byla informována o očkování proti záškrťu ve Zprávách SZÚ č. 3 z 20. 5. 1932 (1). Další informace k možnosti objednávek očkovací látky proti záškrťu byla ve Zprávách č. 4 a k prevenci onemocnění v čísle 6, 9, 22 a 23 (2). V roce 1925 připravil Ramon z difterického toxinu působením 0,3–0,5% formolu při teplotě 37 °C anatoxin, který nahradil



problematickou směs toxinu a antitoxinu podle Behringa a Parka, používanou k vakcinaci dětí (8). V ceníku SZÚ z roku 1936 bylo doporučeno provést očkování třemi dávkami vakcíny Dianaa – Dianah, označení se odvíjelo podle adjustace, intramuskulárně nebo subkutánně. Objem vakcíny v jednotlivých dávkách byl různý: I. dávka – 0,5; II. dávka – 1,0 a III. dávka – 0,5 ml, a dávky měly být aplikovány v intervalu 3 týdnů. Za rok po ukončení očkování byla doporučena booster dávka vakcíny, a to nejlépe v průběhu měsíce září. Zdůvodnění bylo založeno na nejčastějším výskytu záškrtu v podzimních obdobích. Pro hromadné očkovací akce ve veřejném zájmu se požadavek na anatoxin zasílal přímo na SZÚ, který dodal anatoxin za sníženou cenu o 15 % při odběru více než 25 krabiček (2).

Očkování proti záškrtu bylo uloženo zákonem 189 Sb. z 2. října 1946, který stanovil podání dvou dávek anatoxinu adsorbovaného na aluminium hydroxid (3). Očkování mělo být zahájeno po ukončení 2. roku života, poté mělo následovat ve 3. a 5. roce přeočkování. Předčištěný anatoxin adsorbovaný na aluminium hydroxid se aplikoval intramuskulárně v dávce 0,5 nebo 0,3 ml. Pro základní očkování bylo třeba podat 2 dávky, 1. dávka o objemu 0,5 ml a druhá redukovaná na 0,3 ml, s doporučeným intervalem 6–8 týdnů, delší interval byl považován za výhodnější. Pro děti ve věku 6–10 let byla při boosteru podávána dávka 0,3 ml, která byla při vyšším věku dále redukována na 0,2 ml pro děti nad 10 let a pro dospělé osoby až na 0,1 ml. Z obavy vedlejších reakcí u osob nad 14 let i po redukovaných dávkách anatoxinu bylo u těchto osob doporučeno provést pasivně-aktivní vakcinaci.

V informačním materiálu Biogeny bylo doporučeno očkovat děti nad 14 let a dospělé osoby z obavy před výraznou reakcí i po redukovaných dávkách anatoxinu „směsí záškrtového vločkového anatoxinu a antitoxinu“, která údajně nevyvolávala po aplikaci reakce. Pro děti, které měly po 1. dávce silnou reakci, se doporučoval vyločkový čistěný difterický anatoxin (Anatoxinum diphtericum flocculatum), k jehož purifikaci byl použit difterický antitoxin. Současně bylo upozorněno, že používání tohoto anatoxinu by nemělo být rutinní, ale pouze pro děti, které měly silnou reakci jak lokální, tak celkovou, případně silnou reakci na Schickův test. Aplikovala se dávka 2 x 1 ml s. c. ve 2týdenním intervalu

a boosterem v časovém odstupu (3).

Uvedené očkovací látky byly dodávány pod obchodním názvem např. Aldianaa, Aldianag, Alldianad, Aldianac a Aldianab, adsorbované vakcíny podle velikosti balení. Analogicky bylo provedeno označení nativního anatoxinu, ovšem bez předpony Al. K ověření vnímavosti k difterii Schickovým testem před očkováním byl nabízen zředěný difterický toxin pod názvem Schicka či Schickab.

Sevac nabízel monovakcínu s obsahem 40 LF anatoxinu (min. 60 m. jednotek) pod názvem Aldiana. Jako nosič byl použit hydroxid nebo fosforečnan hlinitý. Výrobce garantoval, že maximální obsah hliníku v dávce nepřesáhne 2 mg. Aplikovaly se 3 dávky o objemu 0,5 ml v intervalu 2. dávka za 5–8 týdnů po 1. dávce a 3. dávka za 5–10 měsíců po 2. dávce. Revakcinace byla doporučena ve 3. a 6. roce života, dávka byla redukována na 0,3 ml a 0,1 ml pro dospělé osoby (8).

Složení Alditeany, smíšené očkovací látky proti záškrtu a tetanu, v roce 1965 uvádělo 40 LF difterického anatoxinu a 30 vazných jednotek tetanického anatoxinu v 1 ml vakcíny. Objem jedné dávky vakcíny pro dítě ve věku 3–5 měsíců činil 0,5 ml. Intervaly byly 6 týdnů a 6 měsíců pro 2. a 3. dávku. Pro revakcinaci byl objem látky redukován na 0,3 ml (7).

Alditeana Sevac byla vyráběna ještě v 90. letech 20. století. Výrobce garantoval minimální obsah 60 m. j. difterického anatoxinu a 80 m. j. tetanického anatoxinu v 1 ml vakcíny, která obsahovala dále minerální nosič a antiseptikum (thiomersal do 0,01 %). Očkovací schéma doporučovalo aplikaci 3 dávek po 0,5 ml intramuskulárně, 2. dávku za 5–10 týdnů a 3. dávku za 5–10 měsíců po 2. dávce. Přeočkování mělo být provedeno po dosažení 3. roku života a v 1. roce školní docházky. Zahájit očkování bylo doporučeno u dětí od započatého 12. týdne života, ale nejpozději tak, aby poslední dávka byla podána před dosažením prvního roku života (9).

Směrnice o očkování proti přenosným nemocem, příloha k oběžníku KNV poř. č. 21/1953, na seznamu používaných očkovacích látek uvádí mimo monovakcín i Aldiper – šlo o bivalentní proti difterii a pertusi, vyráběnou ve dvou ředěních s obsahem 12 a 18 miliard zárodků B. pertussis. Vakcína byla adsorbovaná na aluminiumhydroxid a jednotlivé dávky byly v objemu 0,5 ml. Aplikace se prováděla

hluboko podkožně. Bylo doporučeno dodržovat interval 6 týdnů mezi první a druhou dávkou vakcíny. Za 6 měsíců mělo následovat ještě podání další dávky v ředění stejném jako první dávka, tedy 12 miliard zárodků.

V Úředním listě ČSR z 30. prosince 1958 je uveřejněna Vyhláška Mz č. 207 o očkování proti přenosným nemocem, která uvádí použití trivalentní (difterie, tetanus a pertuse) ve 3 dávkách, v obvyklém očkovacím schématu 0 – 6 týdnů – 6 měsíců. Přeočkování se měly děti podrobit po dovršení 3. roku života a v prvním roce povinné školní docházky, dítěti se aplikovala dávka 0,5 ml. V zařízeních pro děti předškolního věku se mělo provádět očkování proti záškrtu, mimo uvedené přeočkování, každý rok monovakcínu. Další přeočkování jen vakcínu proti záškrtu a tetanu bylo určeno dětem ve třetím roce povinné školní docházky. Při výskytu neurologických příznaků bylo očkování doporučeno přerušit. Obchodní název Alditepera si řada lékařů jistě pamatuje, méně obvyklé bylo označení Aldiper nebo Aldiperab. Alditepera Sevac měla 40 LF difterického anatoxinu, 30 vazných jednotek tetanického anatoxinu a 40 miliard inaktivovaných původců pertuse v 1 ml vakcíny (7). V roce 1968 bylo uvedeno odlišné složení v pertusové složce, která obsahovala 32 miliard B. pertussis a 8 miliard B. parapertussis (5).

### Očkování proti vzteklině

Vakcínu pro očkování proti vzteklině zajišťoval pro všechny země rakousko-uherské monarchie Pasteurův ústav ve Vídni, který také zajišťoval hospitalizaci v podezřelých případech poranění (1). Po vzniku ČSR upravoval legislativně očkování proti vzteklině Výnos Ministerstva veřejného zdravotnictví z 10. dubna 1925 č. 8400. Vzteklinu byla v té době poměrně rozšířena, ale osoby poraněné nemocným zvířetem se zřejmě často vyhýbaly lékařskému ošetření. Není se co divit, protože doporučení lokálního ošetření rány termokauterem bylo jistě velmi bolestivé a nic na tom nemění, že bylo odůvodňováno jako opatření v životním zájmu poraněných. Další ošetření poraněných bylo v kompetenci Pasteurova ústavu v Praze-Vinohrady, kam byl poraněný státním lékařem doporučen. Poraněný byl vybaven „Průkazem“, který obsahoval důležitá data k okolnostem poranění, včetně



Obr. 3 Plnění ampulek

časových údajů, kdy k poranění a za jakých okolností došlo. Nemajetným osobám byla cesta k ošetření do Prahy uhrazena.

V třicátých letech byla antirabická vakcinace prováděna jednak v antirabické ošetrovně při státní nemocnici na Vinohradech v Praze, pro Slovensko a Podkarpatskou Rus byla ošetrovna při státní nemocnici v Košicích. Na Moravě mohl provést u indikovaných případů očkování proti vzteklině každý řádně registrovaný lékař, na ostatním území státu jen v případech, že se poraněná osoba nemohla z různých důvodů dostavit do uvedených antirabických ošetroven. Tyto ošetrovny používaly živou atenuovanou očkovací látku podle Fermiho Rabid. Pro použití v ordinacích praktických lékařů byla určena inaktivovaná vakcína Hemptova. Tato byla připravena v tzv. „silné“ verzi (vakcína typu A fortior) a „slabé“ verzi (vakcína typu B mitis) Behempt. První verze měla být použita při prokázané, nebo velmi suspektní infekci vzteklinou u zvířete, které zranění způsobilo, druhý typ vakcíny se používal při suspektním případě, nebo v případě požití mléka nebo masa nemocného zvířete. Také se touto vakcínou očkovalo při suspektní kontaminaci, pokud pes onemocněl do 8 měsíců po jeho očkování proti vzteklině. Podávalo se šest dávek vakcíny typu A,

jedna dávka měla objem 5 ml, u dětí se používala polovina dávky. K aplikaci byla doporučena oblast břicha, a to podkožně. Počet dávek se řídil podle šestistupňového schématu vyhodnocení rizika, podle závažnosti kontaktu či poranění, při 4.–6. stupni závažnosti kontaktu byla za měsíc po aplikaci poslední dávky podána ještě jedna dávka vakcíny B, ale v intervalu ob jeden den, např. při stupni rizika 5 šlo celkem o tři dávky (2).

Výnosem č. 12137 z roku 1934 zavedlo Ministerstvo veřejného zdravotnictví ambulantní očkování proti vzteklině na zkoušku. Lékaři byli informováni o problematice vztekliny a její profylaxi prostřednictvím Zpráv SZÚ číslo 32, 33 a 34 (1). Vzhledem k dobrým zkušenostem rozhodlo Ministerstvo zdravotnictví Výnosem č. 4133 ze 4. dubna 1934 rozšířit ambulantní očkování na celém území ČSR.

V 50. letech minulého století byla k profylaxi vztekliny používána stále Hemptova antirabická vakcína, která obsahovala 10% suspenzi mozku berana nebo králíka. Zvířeti byl naočkován virus fix vztekliny, po inkubaci při vrcholu příznaků bylo zvíře utraceno a mozková tkáň s obsahem viru byla preparována éterem. Konzervace výsledného produktu byla provedena fenolem a emulze byla

plněna do ampulí po 5 ml. Deklarovaná účinnost byla jeden rok. Očkování pacienta bylo zahájeno, pokud zvíře bylo suspektně infikované vzteklinou nebo nebylo možné vzteklinu vyloučit. Obvykle se podávalo 3–5 dávek vakcíny a přeočkování další dávkou následovalo po jednom měsíci. Dětem do 4 let byly podávány poloviční dávky. Injekce byly aplikovány do podkoží kůže v oblasti břicha ve 24hodinových intervalech. V případě závažnějšího poranění na hlavě nebo vzteklým zvířetem či neznámým zvířetem následovala ještě 6. a 7. dávka (3).

Antirabická vakcína Sevac byla používána ještě v 60. letech, ale počet dávek byl redukován na 2–3 v případě podezření, nebo se zvyšoval na 5–8 injekcí při prokázané vzteklině. Očkovací látka byla dodávána podle velikosti balení pod názvem Hempt 5 × 5 ml, Trihempt 3 × 5 ml nebo Monohempt 1 × 5 ml (5).

Koncem 60. let 20. století byla doporučena aplikace vakcíny v menším objemu 2,5 ml, u dětí do 4 let byla používána dávka poloviční. Počet dávek se ale zvýšil až na 12 injekcí. Po 10–20 dnech po poslední dávce bylo doporučeno přeočkování, pokud možno vakcínou připravenou z jiné nenervové tkáně. Při kontaminaci neporušené kůže slinami zvířete, u kterého se klinicky nebo laboratorně prokázala vzteklina během 10denní karantény, byly doporučeny tři dávky vakcíny (5).

V letech 1978–1981 byla vyvinuta v ÚSOL Praha lyofilizovaná vakcína s fix virem inaktivovaným UV zářením. Došlo k podstatnému snížení rizika encefalitogenního poškození při zachování vysoké imunogenní účinnosti dle požadavků WHO (6).

Lyofilizovaná očkovací látka obsahovala purifikovanou ovčí mozkovou tkáň s inaktivovaným rabickým fix virem. Jako antiseptikum byla použita směs fenolu (max. 0,2 %) a thiomersalu (max. 0,01 %). Jedna dávka vakcíny měla objem 2,5 ml. S vakcínou Rabivac bylo dodáváno rozpouštědlo Rabisol a kompletní balení obsahovalo 5 dávek vakcíny a 5 ampulí rozpouštědla. Podle indikační tabulky byl stanoven počet dávek od 5 do 14 dávek, v závislosti na charakteru poranění. Aktivní imunizace předcházela o 24 hodin pasivní imunizace ve formě aplikace imunního zvířecího séra. Po ukončení základního očkování měla být podána 10. a 20. dne booster dávka připravená na jiné než nervové tkáni – např. kachních embryích.



Po naší antirabické vakcíně nastoupily nové očkovací látky, např. SAD Vnukovo 32 připravená na křečcích ledvinách, to ale již nešlo o očkovací látku naší výroby.

### Očkování proti virovým nákazám

Vedoucím virologického oddělení n. p. Biogena byl jmenován od 1. ledna 1956 MUDr. D. Slonim. S jeho jménem je úzce spojena výroba naší očkovací látky proti poliomyelitidě, kterou připravil a zavedl k praktickému využití ve spolupráci s dalšími odborníky K. Žáčkem a V. Škovránkem do pravidelného očkování dětí. Trivalentní formaldehydem inaktivovaná vakcína proti poliomyelitidě byla vyvinuta počátkem 50. let minulého století J. E. Salkem. Inaktivovaná vakcína kanadské firmy Connaught Laboratories byla dovezena do Československa a použita na jaře 1957 na počátku hrozící epidemie poliomyelitidy. Dávka pro děti byla o objemu 0,2–0,3 ml a tato dávka byla rozdělena do dvou intradermálních injekcí po 0,1–0,15 ml. Po první dávce podané v měsíci květnu následovala druhá dávka v odstupu 2–6 týdnů v měsíci červnu. Celkem bylo očkováno 87 % dětí ve věkové skupině 1–7 let a 40 % dětí ve věku 8–14 let, což představovalo 2 246 811 dětí v celé Československé republice. Vakcína vyrobená ÚSOL Praha byla podána jako 3. dávka v objemu 1,0 ml podkožně za 6–10 měsíců. Díky očkování se podařilo snížit počet případů paralytické poliomyelitidy, rozvoj epidemie se podařilo zastavit, ale protektivní účinek vakcíny byl nižší, než se předpokládalo. Je pozoruhodné, že očkovací látku naší výroby se podařilo rychle připravit a použít již ve druhé polovině roku 1957.

Česká republika byla první zemí, která vyráběla a systematicky použila v roce 1960 živou Sabinovu poliovakcínu k plošnému očkování dětí od 2 měsíců až do 15 let věku, a byla první zemí, ve které se podařilo eliminovat přenosnou dětskou obrnu. Získané poznatky využila WHO pro vypracování mezinárodně platných požadavků pro výrobu a kontrolu orálních poliovakcín (6).

Původně se podával každý typ polioviru zvlášť v intervalu 4–8 týdnů. Jako první byl podán typ 1, následoval typ 3 a poslední byl aplikován typ 2. Živá poliovakcína (OPV) byla v ÚSOL Praha vyráběna v letech 1960–1962. Při výrobě byla ředěna 1 M MgCl<sub>2</sub>, tak aby obsahovala požadované množství TCD<sub>50</sub>

v jedné dávce, která byla obsažena v 0,1 ml, tj. 2 kapkách. Vakcína byla plněna do lahviček po 10 ml a distribuována na ledu v termoboxech, skladování bylo doporučeno při teplotě 2–8 °C maximálně po dobu 20 dnů. První a třetí dávka byly monovalentní vakcíny s obsahem polioviru typu 1, pro druhou a čtvrtou dávku byla použita divakcína, která obsahovala typ 2 a 3. Tato perspektivní vakcína byla poté nahrazena OPV vyrobenou Institutem poliomyelitidy a virových encefalitid v Moskvě, která byla používána od roku 1963 do roku 1991, kdy byla v roce 1992 nahrazena trivalentní očkovací látkou SmithKline Beecham USA (10).

V roce 1968 se objevila v nabídce živá očkovací látka proti spalničkám Vaccinum morbillorum vivum „Sevac“, která byla známá pod obchodním názvem Movivac. Virus spalniček typu Schwarz byl pomnožen v primárních kulturách buněk psích ledvin. K médiu při kultivaci viru na 1 ml vakcíny bylo použito 100 jednotek neomycinu a výrobce upozorňoval, že by se jeho zbytky mohly ve vakcíně vyskytovat. Aplikovalo se buď 0,5, nebo 1,0 ml, což pro každou šarži určil výrobce. V té době bylo doporučeno očkovat od 8. měsíce věku dítěte a bylo upozorněno i na možnou neúčinnost vakcíny z důvodu přítomnosti mateřských protilátek (5). Další upozornění se týkalo možnosti vzniku nekontagiózního, postvakcinačního mitigovaného onemocnění. Vakcína byla vyráběna lyofilizovaná a byla dodávána s ředidlem. K dispozici bylo balení po 5 a 2 ml s rozpouštědlem (5).

Také očkovací látka proti příušnicím byla k dispozici jako monovakcína v lyofilizované formě, aplikovalo se 0,7 ml podkožně. Dodávána byla ve 2- nebo 4dávkovém balení (9).

Prakticky současně se objevila kombinovaná očkovací látka proti spalničkám a příušnicím Mopavac, použitý byl kmen Schwarz min. 10<sup>3,5</sup> TKD<sub>50</sub> (infekčních jednotek pro tkáňovou kulturu) a Jeryl Lynn min. 10<sup>4,6</sup> TKD<sub>50</sub> (9). Obě virové složky byly připraveny v primárních kulturách buněk psích ledvin v syntetickém médiu M 199. Obsahovala ne více než 100 j. neomycinu. Vakcína byla po rozpuštění ředidlem podávána v objemu 0,7 ml podkožně. Vakcína byla dodávána ve dvoudávkovém balení, po naředění mohla být použita při zachování teplotních podmínek do 5 hodin. První dávka se měla podat dětem od 1. dne 15. měsíce života

a 2. dávka za 6–10 měsíců po první dávce (9).

Trivalentní očkovací látka Trivivac měla analogické složení jako Pavivac, ale byla přidána třetí komponenta – vakcinální kmen viru rubelly Wistar A 27/3 min. 10<sup>3,5</sup> CCID<sub>50</sub>. Tato vakcína je standardně používána pro pravidelné očkování dětí. Dávkování a použití je stejné jako u Mopavacu (9).

### Očkování proti chřipce

Ve 2. polovině 40. let byla k dispozici i očkovací látka proti chřipce Inviraa a Invirac, které byly vyráběny v SZÚ. Obdobné vakcíny se objevují v nabídce Biogeny pod názvem Adinviraa (ampule po 1 ml) a Adinviraac (lahvička po 5 ml). Vakcína obsahovala inaktivovaný virus chřipky typu A i B. Antigen byl adsorbován na kalcium fosfát. Použité kmény viru typu A byly kmény PR8 a Rhodes a jako virus chřipky typu B byl použit kmen Lee. K inaktivaci virů byl použit formalin v poměru 1:2 000 a jako konzervační látka byl použit thiomersal 1:40 000. Dávka pro dospělou osobu a pro děti nad 10 let věku činila 1,0 ml, u dětí pod 5 let věku byla redukována na 0,1–0,3 ml. Byla správně stanovena doba nástupu protekce za 14 dní a její trvání bylo garantováno po dobu jednoho roku. Současně bylo upozorněno, že imunita získaná po očkování nechrání proti jiným původcům respiračních onemocnění. Vzhledem k tomu, že kmény ve vakcíně nebyly každoročně aktualizovány, byla účinnost pochopitelně menší než u moderních protichřipkových vakcín obsahujících aktuální viry chřipky pro danou sezonu. V pasáži „Nebezpečí alergických reakcí“ bylo upozorněno na možnost alergických reakcí u osob přecitlivělých na vaječnou bílkovinu (3).

F. Galia zpracoval přehled etiologie, epidemiologie, laboratorní diagnostiky chřipky, který publikoval ve Zprávách SZÚ č. 62 v roce 1948, a současně se zmiňuje o vakcínách proti chřipce vyráběných SZÚ Praha. Uvádí, že při podkožní aplikaci je vakcína značně reaktogenní, celkem 50 % očkovaných mělo buď lokální, nebo celkové reakce. Indikace k očkování včetně rizikových skupin, které ve svém sdělení uvádí, jsou v podstatě aktuální ještě dnes (11).

V 60. letech byla na trhu inaktivovaná očkovací látka proti chřipce Vaccinum viri influenzae polyvalens formulatum „Sevac“,



Adinvira. Kmeny použité pro přípravu vakcíny určovala komise Ministerstva zdravotnictví. Celovirionová vakcína byla konzervována 0,01% thiomersalem a inaktivovaný virus byl adsorbován na fosforečnan hlinitý nebo fosforečnan vápenatý. Bylo nutné podat 2 dávky po 1,0 ml podkožně v odstupu 15–30 dní při použití prvního adsorbans nebo 2x v dávce 0,2 ml i. d. v odstupu 3–5 týdnů v případě druhého. Adinvira byla balena po 5 ml (7). Tato vakcína nebyla příliš oblíbená pro vysokou reaktogenitu při parenterálním podání, ale díky V. Plesníkovi a spolupracovníkům se rozšířilo její využití při intranazální aplikaci, přičemž byl protektivní účinek potencován minerálním nosičem. Po Adinvire přišla purifikovaná štěpená očkovací látka Purinvira a následně subjednotková vakcína Subinvira, tyto však byly vyrobeny v novém závodě pro výrobu vakcín a dalších biopreparátů v Šarišských Michaľanech na Slovensku.

Dnes už je málo známou skutečností, že byla nabízena očkovací látka Inpobad nebo Inpobaf proti „bakteriální chřipce“, která obsahovala směs antigenů Haemophilus influenzae, pneumokoků, streptokoků, ke kterým v průběhu času přibýly stafylokoky, mikrokoky a klebsiela (2, 3, 8). V popisu vakcíny bylo současně upozorněno, že nezabrání vzniku „chřipky“ vyvolané Haemophilus influenzae, ale zmírní její průběh či zabrání vzniku pneumonie. Podle charakteru a složení vakcíny bylo spíše možné počítat s jejím nespecifickým účinkem na imunitu očkované osoby než se solidní specifickou imunitou. V rámci objektivnosti je třeba uvést, že koncem popisu vakcíny bylo upozornění nezaměňovat chřipku virového původu za „chřipku“ vyvolanou H. influenzae (3).

### Očkování proti tetanu

Rozšíření doznalo očkování proti tetanu u nás po 2. světové válce. Začátkem 50. let 20. století byl používán čistěný anatoxin adsorbovaný na aluminiumhydroxid. Základní očkování se provádělo 2 dávkami po 1 ml v odstupu 6–18 týdnů, booster dávka měla následovat za 6–12 měsíců. Při poranění s předpokládaným rizikem tetanu byla praktikována aktivně-pasivní imunizace. Očkovací látka již tehdy byla označena jako Alteana, případně Alteanag nebo Alteanab, tyto názvy rozlišovaly velikosti balení pro individuální nebo

hromadné očkování (3).

V roce 1965 byl nabízen adsorbovaný tetanický anatoxin s obsahem 30 vazných jednotek v 1 ml, jehož očkovací schéma bylo z dnešního pohledu neobvyklé. První a třetí dávka se aplikovaly v objemu 0,5 ml, ale druhá dávka byla dvojnásobná, tedy 1 ml. Časový odstup druhé dávky byl stanoven na 6 týdnů a třetí dávka na 6 měsíců (7).

### Očkování proti břišnímu tyfu a paratyfům

Již v roce 1926 SZÚ vyráběl smíšenou očkovací látku proti břišnímu tyfu a paratyfům A a B. Její zavedení bylo ovlivněno využitím v některých bojujících armádách již v průběhu 1. světové války. Výrobce také uváděl jako prioritní použití v armádě, při epidemiích, ale také při odjezdu do krajín s problematicky zajištěnou pitnou vodou. Očkovací schéma uvádělo 3 subkutánní injekce v intervalu 7–10 dní. Jestliže 1. dávka obsahovala 500 mil. zárodků Salmonela typhi abdominalis a po 250 mil S. paratyphi A a B, druhá a třetí dávka měly dávku dvojnásobnou. Protekce byla uváděna po 1 rok. V doporučení bylo upozorněno na výraznou lokální i celkovou postvakcinační reakci, proto se mělo očkovat okolo 16. hodiny, aby vrchol reakce nastoupil v noci, kdy pacient spal (8).

Ve 30. letech minulého století jsou v nabídce SZÚ uvedeny tři možnosti prevence očkováním. Jednak aplikace smíšeného bakteriálního očkovací látkou Typobat, Typovaf. Další možností bylo podání smíšené enterovakcíny Entypoa, Entypob, Entypoc či Entypod (názvy odlišovaly velikost balení). V návodu bylo doporučeno pozřít ráno nalačno žlučovou pilulku a po 15 minutách enterovakcínu. Stejný postup byl druhý a třetí den, případně bylo možné enterovakcínu podat ob den. Výsledkem měla být rychlá imunita nastupující za 3–4 dny, přetrvávající 9 měsíců. Posledním postupem bylo podání jak parenterální vakcíny, tak enterovakcíny (2). Podle Výnosu Ministerstva veřejného zdravotnictví a tělesné výchovy č. 31507 z roku 1926 mohli úřední lékaři objednávat enterovakcínu na účet státu.

V roce 1952 byla k dispozici nová očkovací látka pod názvem Altypobad, Altypobab nebo Altypobaf, jejíž podstatnou součástí tvořil antigen Vi upravený alkoholem. Vakcína měla být aplikována pouze subkutánně dvěma dávkami v intervalu 3 týdnů. Po půl roce

mělo následovat podání booster dávky. I tato očkovací látka byla zřejmě dosti reaktogenní, o čemž svědčí i doporučení očkovat v pozdních odpoledních hodinách, ne dříve než 4–6 hodin před spánkem (3).

U druhého, smíšeného typu vakcíny byl použit formol. Vakcína Tyfobad, Tyfobab, Tyfobaf se aplikovala ve třech dávkách v intervalu 7–10 dní a obsahovala jak antigen tyfový, tak antigeny paratyfu A a B. Očkování bylo zahájeno vakcínou s nižším obsahem antigenů – 400, resp. 200 mil. a druhá a třetí dávka obsahovala 800, resp. 400 mil. zárodků tyfu nebo paratyfů. Redukovaná dávka 0,5 ml byla doporučena u dětí nad 15 let věku a u osob, které silně zareagovaly na podání plné dávky 1,0 ml. U tohoto typu vakcíny byla povolena aplikace intradermální v redukované dávce 0,1 ml, kde reakce na očkování měly být redukovány.

Třetím typem nabízené očkovací látky proti břišnímu tyfu byla perorální vakcína, označená Entypoa – d podle určení a velikosti balení. Pro děti byla doporučena vakcína Entypob. Doporučený postup očkování byl nalačno pozřít žlučovou pilulku s lokem vody a poté za 15 minut polknout tabletu enterovakcíny. Pro děti byly doporučeny dvě žlučové tablety na jednu tabletu enterovakcíny. Dospělým měly být podány celkem 3 dávky po 27 hodinách, případně ob den, dětem dvě dávky. Výsledkem této procedury měl být rychlý nástup imunity, údajně za 3–4 dny, s trváním asi po 9 měsíců (3).

Také byla možnost aplikace 2 dávek antigenu S. typhi abdominalis parenterálně v sedmidenních až desetidenních odstupech a po týdnu podání perorální enterovakcíny. Po roce bylo doporučeno revakcinovat buď jednou dávkou vakcíny aplikované parenterálně, nebo enterovakcínu.

V katalogu Biogeny byla nabízena i kombinovaná očkovací látka proti břišnímu tyfu, paratyfům a tetanu. K inaktivaci tyfové a paratyfové složky byl použit alkohol, tetanický anatoxin byl adsorbován na aluminium hydroxid. V návodu je konstatováno zesílení imunitní odpovědi po očkování díky použitému spektru antigenů a adjuvans. Vakcíny byly dodávány pod obchodním názvem Altesala, Altesal, Altesalab podle velikosti jednotlivé dávky, vždy ve 2 různých ředěních. Aplikovány měly být 2 dávky v objemu 0,5 ml hluboko podkožně v intervalu 6–8 týdnů (3).

V 60. letech minulého století byla

vyrobena alkoholizovaná očkovačká látka dodávaná pod názvem Altypobad, která byla určena k vakcinaci proti tyfu a paratyfu B. Bakterin byl suspendován v 25% roztoku etanolu a obsahoval 1 000 mil. S. typhi a 500 mil. S. paratyphi B. Velikost aplikované dávky byla doporučena jak podle věku, tak dle pohlaví, např. pro dospělého muže 0,25 ml v 1. dávce a 0,5 ml ve druhé dávce, hluboko podkožně. Doporučený interval mezi první a druhou dávkou činil 3 týdny a po 6 měsících mělo být provedeno přeočkování další dávkou v objemu stejném jako první dávka. U osob trvale vystavených riziku nákazy bylo doporučeno očkování opakovat vždy za 1–2 roky. Další změnou bylo, že tato vakcína byla vyrobena nikoliv v České republice, ale ve slovenské Imunné, n. p., v Šarišských Michaľanech (7).

Na scénu se v polovině 20. století dostávají i další polyvalentní očkovačká látka, jako je očkovačká látka proti záškrtu a dávkovému kašli, nebo záškrtu, dávkovému kašli a spále, poslední nedoznala širšího použití.

V nabídce nechyběly ani vakcíny z dovozu jako očkovačká látka proti dýmějovému moru, skvrnivce a proti žluté zimnici (3).

Po vzniku Biogeny byly všechny výrobky kontrolovány Státní biologickou kontrolou – IV. odborem Státního zdravotního ústavu. Distribuce preparátů byla zajištěna výhradně lékárnami n. p. Medika. Celkem je nabízeno více než 80 preparátů k pasivní a aktivní imunizaci a diagnostik (3).

Některé další nabízené produkty deklarované jako očkovačká látka v podstatě nebyly očkovačkými látkami, ale šlo o bakteriofágy, jako např. polyvalentní dyzenterický bakteriofág – Dysfag. V nabídce byla také dyzenterická polyvalentní enterovakcína Endya (3).

### Očkovačká látka proti choleře

Vakcínu proti choleře Chobad v nabídce SZÚ z roku 1936 bylo doporučeno aplikovat ve dvou dávkách parenterálně v intervalu 7–10 dní, a to jeden týden po podání cholerové enterovakcíny Enchoa (2). V katalogu Biogeny o 16 let později bylo doporučeno provést ještě přeočkování za 4–6 měsíců jednou dávkou vakcíny

obsahující 8 000 mil. zárodků. V případě potřeby rychlé vakcinace bylo možné smísit cholerovou vakcínu s tyfovou vakcínu. Mimo parenterální vakcínu bylo možné použít k vakcinaci proti choleře také cholerovou enterovakcínu Enchoa, podanou nalačno před snídaní vždy 4 po sobě následující dny. Imunita se měla vyvinout do 3–4 dnů a trvat 8–12 měsíců (3).

### Ostatní očkování

V produkci Biogeny se pamatovalo i na ochranu zdraví osob cestujících do zahraničí, a to proti variole, tyfu a paratyfům, dyzenterii, skvrnivce, choleře, moru, žluté zimnici, chřipce a u neočkovaných dětí i proti záškrtu. Rozsah očkování se řídil podle požadavků států místa pobytu a některé státy si kladly požadavek, aby očkování proti žluté zimnici bylo provedeno vakcínu jimi uznávaných výrobců. O provedeném očkování byl proveden záznam úředním lékařem do mezinárodního certifikátu o ochranném očkování proti předepsaným nákazám (3).

### Očkování proti moru

Očkování proti moru mělo být dostatečně zajištěno podáním 2 ml inaktivované suspenze Pasteurelly pestis. V případě zvýšeného reálného nebezpečí expozice nákaze morem bylo třeba ještě po 3–5 dnech provést přeočkování stejnou dávkou, popřípadě podat ještě třetí dávku, a to v objemu 4 ml. Imunita měla trvat nejméně po 5 měsíců. Očkovačká látka proti moru měla obchodní název Pestabad (3).

### Očkování proti skvrnivce

Původní Weiglova vakcína byla v roce 1936 doporučena zdravotníkům a pracovníkům veřejných služeb při pobytu v místech možné expozice (2). V nabídce Biogeny je uvedena vakcína Exbad, jejíž podstatou byla inaktivovaná suspenze Rickettsia prowazeki, připravená metodou dle Duranda a Girouda. Očkování obnášelo podání třech dávek v intervalu 8 dní, který neměl být prodloužen nad 20 dnů. Objem jedné dávky byl 1 ml a aplikace byla

doporučena podkožně. Po očkování byl doporučen několikadenní šetrný režim (3).

Je více než pravděpodobné, že uvedené výčet očkovačkých látek, které u nás byly vyrobeny, není kompletní. Nejsou zmíněny preparáty k pasivní imunizaci, které v počátcích výroby u nás převažovaly. Nejsou také spravedlivě uvedeni všichni, kteří výzkum, vývoj a produkci i praktické využití našich očkovačkých látek zajišťovali.

Smyslem sdělení však je připomenout, že naši předchůdci si dokázali poradit i v tak náročném oboru, jakou výroba očkovačkých látek představuje. Činili tak rychle, erudovaně a bez nároku na okázalé oceňování jejich práce. Za to jim patří náš dík.

Děkuji doc. MUDr. D. Slonimovi za cenné připomínky a poskytnutý materiál.

### Literatura

1. Mlčochová L. Můj život v imunobiologii. Praha: Ústav sér a očkovačkých látek, o.p.; 1988.
2. Ceník léčivých ser, očkovačkých látek a laboratorních diagnostik. Praha; 1936.
3. Sera a očkovačká látka. Praha: Zdravotnické nakladatelství; 1952.
4. Brdlík J, Švejcár J. Stručná terapie dětských nemocí pro lékaře a mediky. Praha: Nakladatelství Jos. Springer; 1928.
5. Informační služba Sevac. Séra, očkovačká látka a ostatní biologické přípravky terapeutické a diagnostické. Bratislava: Obzor; 1968.
6. Slonim D. Stručný pracovní životopis. Praha; 2008.
7. Séra, očkovačká látka a ostatní biologické přípravky terapeutické a diagnostické. Praha: Ústav sér a očkovačkých látek; 1965.
8. Léčivá sera a bakteriální produkty Státního zdravotního ústavu. Praha: Nákladem vlastním; 1926.
9. Imunologické přípravky Sevac. Praha; 1994.
10. Slonim D, Švandová E. Poliomyelitida, Poliomyelitis anterior acuta, Přenosná dětská obrna v České republice 1919 – 1999. Praha: Medon s.r.o.; 2001.
11. Galia F. Virus chřipky. Zprávy SZÚ č.62; 1948.

MUDr. Josef Trmač, Ph.D.  
Krajská hygienická stanice  
Ústeckého kraje se sídlem v Ústí nad Labem  
Moskevská 15  
400 01 Ústí nad Labem  
tel.: 477755111  
e-mail: sekretar@khsusti.cz

## Epidemický výskyt Q-horečky – Holandsko 2009

### Epidemic outbreak of Q-fever – Netherlands 2009

prof. MUDr. Miroslav Šplíno, DrSc.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, UO Hradec Králové

*Vakcinologie 2009;3:121-2.*

V roce 2005 byla poprvé izolována v Holandsku *Coxiella burnetii* jako původce potratů koz na dvou chovných farmách. Poté v roce 2006 byly epizoozie *Coxiella burnetii* zaznamenány na 6 farmách koz a jedné ovčí farmě. V roce 2007 a 2008 probíhaly epizoozie na sedmi farmách koz a jedné ovčí farmě. *Coxiella burnetii* může infikovat všechna domácí zvířata na chovných farmách, včetně hlodavců, pets a ptáků. Q-horečka je primární zoonóza, která se může přenášet na lidi cestou primárního nebo sekundárního aerosolu, alimentárně i infikovanými klíšťaty (2).

#### Historie Q-horečky u lidí

V letech 1997–2006 bylo diagnostikováno 93 případů humánní Q-horečky. V období od 1. ledna 2007 do 4. března 2009 bylo diagnostikováno:

- v roce 2007 192 případů,
- v roce 2008 958 případů,
- v roce 2009 prozatím 3 potvrzené případy Q-horečky.

Pracovníci hygienické služby soudí, že mezi výskytem epizoozií u zvířat na farmách a výskytem humánních případů je přímá souvislost. K šíření původce ve většině případů docházelo kontaminovanými feces při potratech zvířat (2).

#### Opatření přijatá v průběhu epizoozií v letech 2008 a 2009

V průběhu epizoozií bylo zavedeno povinné hlášení počtu infikovaných zvířat na chovných farmách s vysokým procentem výskytu potratů u zvířat. Farmy s menším počtem zvířat (méně než 100 zvířat) byly povinny hlásit více než 3 aborty v průběhu 30 dnů. Pro velké farmy platilo nahlášení vyšší incidence potratů než 5 % v průběhu 30 dnů. Na farmách byla uplatňována přísná izolačně-karanténní opatření: průběžná dezinfekce, zákaz návštěv chovných prostorů po dobu 3 měsíců,

zákaz přemísťování zvířat z chovných boxů po dobu 3 měsíců. V roce 2008 (podzim) byla zahájena vakcinace chovných zvířat vakcínou **Coxevac** – producent CEVA – jde o inaktivovanou vakcínu, antigen fáze I, bez adjuvans (1). Vakcína byla ve velkém rozsahu použita ve Francii k vakcinaci zvířat, ale není licencována.

Vakcína zatím nebyla oficiálně registrována, ale Bureau of Animal Health Preparations prozatím schválil bezpečnost vakcíny a uvolnil její použití v terénním pokusu.

V posledních letech se Holandsko stalo nejpostiženější zemí Q-horečkou v EU (endemický výskyt od roku 2005) s výrazným dopadem na veřejné zdravotnictví. V současné době (9. 5. 2009) probíhá epizoozie Q-horečky na řadě farem ovcí a koz ve třech oblastech Holandska. Veterinární služba spolu s Ministerstvem zemědělství organizuje protiepidemická opatření včetně izolačně-karanténních a povinné vakcinace. Opatření se realizují v okruhu 45 km v okolí aktivního ohniska (2, 3, 4).

Epizoozie Q-horečky, která probíhala v roce 2007 ve dvou holandských provinciích Noord Brabant a Gelderland, byla jednou z největších na světě. Do roku 2007 počet případů humánních forem v Holandsku nepřekročil ročně 15 případů. Zajímavé je pozorování, že značný počet humánních případů se vyskytl v urbánních lokalitách. Ani přísné uplatňování izolačně-karanténních opatření prozatím nevedlo k významnému snížení incidence humánních případů v okolí chovných farem. Těhotné ženy byly vyloučeny z kontaktu se zvířaty na chovných farmách.

Kolem cest a způsobu šíření původce zůstává stále řada blíže neobjasněných otázek. Epidemiologové a pracovníci Public Health soudí, že na šíření epizoozií se významnou měrou uplatnily faktory zevního prostředí: především vysoké zevní teploty a masivní vylučování *Coxiella*

*burnetii* do zevního prostředí, což vytvořilo reálný předpoklad pro následné inhalační šíření původce. V současné době je položen důraz na epidemiologickou surveillanci a intenzivní monitoring (3, 4).

V roce 2007 bylo retrospektivní analýzou potvrzeno 73 případů humánních onemocnění. Infekce byla zaznamenána koncem jara (květen až červen). V této oblasti byly zaznamenány čtyři spontánní aborty u žen; v roce 2006 zaznamenáno 6 potratů a v roce 2007 7 potratů – v inkriminované oblasti bylo v období duben až květen extrémní sucho. Všechny těhotné ženy byly z oblastí s vysokou incidencí zoonózní Q-horečky (oblast Noord Brabant).

Celkový počet postižených Q-horečkou není přesně znám. Část onemocnění probíhala subklinicky, asymptomaticky bez příznaků nebo jako flu-like infekce. V řadě případů probíhala pod obrazem bronchopneumonie s výraznou symptomatologií vyžadující hospitalizaci.

Výskyt atypických pneumonií by měl vždy vést lékaře k podezření na Q-horečku. Pozornost je třeba věnovat i flu-like infekcím, ve smyslu prevence pozdní diagnostiky a zabránění vzniku chronických forem (granulomatózní hepatitida a chronická endokarditida).

V únoru 2009 v důsledku protražované epizoozie Q-horečky proběhla v postižených oblastech obligatorní vakcinace chovných zvířat (ovce, kozy – více než 50 zvířat).

#### Souhrn

**V letech 2007 až 2009 je Holandsko nejpostiženější zemí Q-horečkou v EU. Protražované epizoozie Q-horečky na chovných farmách ovcí a koz se zatím nepodařilo zvládnout, ani při uplatňování přísných izolačně-karanténních opatření a přes zahájení vakcinací v roce 2008 (říjen). K onemocnění lidí dochází po inhalační nákaze, která je dominantní cestou šíření *Coxiella burnetii*. Kromě**



abortů u těhotných žen probíhá onemocnění často asymptoticky nebo jako flu-like infekce, ale byly zaznamenány i těžké formy bronchopneumonií. Důraz je kladen na zvládnutí epizodou uplatněním izolačně-karanténních opatření a obligatorní vakcinaci zvířat.



#### Literatura

1. Serbezov VS et al. Q-fever in Bulgaria and Slovakia. *Emerg Infect Dis.* 1999;5:388-94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10341175>
2. A ProMED-mail post. Q-fever–Netherlands (04): Wheel and goat vaccination. Pro-MED–mail 2009. Accessed 17 October 2008.
3. A ProMED-mail post. Q-fever–Netherlands: Wheel and goat vaccination. Government covers cost of vaccination against Q-fever. Pro-MED–mail 2009. Accessed 26 February 2009.
4. A ProMED-mail post. Q-fever–Netherlands (03):

Update, animal vaccination. Q-fever in the Netherlands: Vaccination strategy. Pro-MED–mail 2009. Accessed 10 May 2009.

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

## Stanovisko České vakcinologické společnosti ČLS JEP k aspiraci při očkování

### Opinion of the Czech Vaccinological Society ČLS JEP on aspiration during vaccination

Zpracoval: doc. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D., vědecký sekretář ČVS, ČLS JEP



ČESKÁ VAKCINOLOGICKÁ  
SPOLEČNOST ČLS JEP

*Vakcinologie 2009;3:123-4.*

Aspirace při očkování je proces, během kterého se zpětným tahem za píst stříkačky s vakcínou přesvědčíme, zda vakcínu při parenterálním podání neaplikujeme do krevní cévy. Aspirace, zejména při intramuskulární aplikaci, je stále běžně rozšířenou praxí, která byla doporučována po desetiletí i přes to, že pro její opodstatněnost není dostatek vědeckých důkazů. V minulosti byla doporučována řada „standardních“ technik intramuskulární aplikace, které byly kombinací několika postupných kroků. Pomalé zavedení jehly do svalu (1), pomalá aspirace před aplikací (2), pomalá aplikace jako prevence lokálního poškození svalové tkáně tlakem rychle aplikované látky spojené s bolestivostí (3, 4) a pomalé vytažení jehly ze svalové tkáně po aplikaci (5). Takto prováděná technika prodlužovala aplikaci na 10–20 s. Paradoxně zdlohavá aplikace mohla vést k vyšší okamžité bolesti. V praxi většina očkujících osob ze zcela praktického důvodu provádí aplikaci včetně aspirace daleko rychleji, než bylo původně doporučováno. Vyšší bezpečnost, pro kterou byla tato technika doporučována, se tak stává neúčinnou.

Přístup k provádění či neprovádění aspirace je odlišný nejenom mezi jednotlivými státy, ale i mezi samotnými lékaři či očkujícími zdravotnickým personálem. Americká akademie pediatrii ve svých doporučených postupech nepovažuje aspiraci při intramuskulární aplikaci za nezbytnou (6). Ve studii se 167 očkujícími osobami (81 % pediatrii, 19 % sester) 74 % provádí aspiraci před intramuskulární aplikací. Aspiraci neprovádí 26 %, a to ani přesto, že byla národními postupy doporučována. Výskyt komplikací po očkování s aspirací a bez aspirace byl

srovnatelný (7).

Studii vzájemně srovnávajících dvě možnosti intramuskulární aplikace, s aspirací a bez aspirace, není mnoho. Výsledky monocentrické, randomizované, kontrolované studie prováděné v primární pediatrické praxi v Torontu v Kanadě lze považovat za relevantní (8). Celkem 113 dětí (průměrný věk 4 měsíce) bylo rozděleno do dvou skupin, 57 dětí do skupiny se standardní aplikací vakcíny (s aspirací) a 56 dětí do skupiny s pragmatickou aplikací (bez aspirace). Pro vakcinaci byla použita DTaP-HiB-IPV vakcína. Bezprostřední bolest po vakcinaci byla vyšší u skupiny s aspirací než ve skupině bez aspirace ve všech sledovaných parametrech. Ve skupině s aspirací se u 82 % dětí objevil pláč versus u 43 % dětí očkovaných bez aspirace ( $p < 0,001$ ). Na modifikované škále změn chování pro bolest (od 0 = žádná bolest do 10 = nejvyšší bolest) dosáhla skupina s aspirací vyšší průměrné bodové hodnoty: 5,6 (5–6,3) než skupina bez aspirace: 3,3 (2,6–3,9), ( $p < 0,001$ ). Průměrná doba trvání aplikace vakcíny byla delší ve skupině s aspirací (8,8 s) než ve skupině bez aspirace (0,9 s). U žádné skupiny nebyl zaznamenán výskyt nežádoucích účinků bezprostředně po vakcinaci. Bezpečnost je ale třeba posuzovat obezřetně vzhledem k malému počtu subjektů hodnocení. Výsledky této studie ukázaly, že vakcinace s aspirací je více bolestivá a časově delší než aplikace bez aspirace. Vyšší bezpečnostní riziko při aplikaci nebylo prokázáno.

Nežádoucí účinky či komplikace z důvodu nesprávně prováděné intramuskulární aplikace do anterolaterální strany stehenního svalu nebo do deltového svalu nebyly dosud hlášeny. Nedostatek relevantních

údajů může vést k dojmu, že aspirace je efektivní. Nicméně z praktického hlediska víme, že většina prováděných aspirací stejně není prováděna v souladu se standardními doporučeními (dostatečně pomalu, aby bylo možné zaznamenat průnik do cévy).

Aspirace při intradermální aplikaci není doporučována již několik let (9, 10). U nově registrované intradermální vakcíny proti chřipce (IDflu, Sanofi Pasteur) není aspirace výrobcem doporučována a zbytečnost aspirace je uvedena také v SPC.

Aspirace byla doporučována z bezpečnostních důvodů, aby byla jistota, že nedojde k aplikaci do cévního řečiště. V nejčastěji doporučovaných místech pro aplikaci vakcín se ovšem nenachází žádné větší cévy, které by mohly být jehlou zasaženy a následně penetrovány. Dosud nebyl prokázán žádný případ poškození z důvodu neprovedené aspirace při vakcinaci nebo případ intravenózní aplikace vakcíny pro nedostatečnou aspiraci. Vzhledem k velikosti používaných jehel při očkování, aplikačnímu úhlu a přítomnosti pouze drobných cév v nejčastějších místech parenterálních aplikací je velice obtížné proniknout do cévy, a přitom ji nepoškodit natolik, aby došlo k intravenózní aplikaci. Nejvyšší poradní orgán pro vakcinaci v USA (ACIP) aspiraci při vakcinaci nedoporučuje již od roku 2006 (11). Při aspiraci naopak převažují nevýhody složitější manipulace s vakcínou během podání. Aspirace vede ke zpomalení procesu aplikace a může být pro očkovaného bolestivější. Njenom u intradermální aplikace vakcín, kde je aspirace zcela zbytečná, ale i u intramuskulárního podání by neměla být nutnost aspirace při vakcinaci dále již v našich podmínkách doporučována.

Na základě výše uvedených skutečností vydává výbor následující doporučení:

**Aspiraci před intradermální, intramuskulární, ale i subkutánní aplikací očkovacích látek nepovažuje výbor za nezbytnou.**



#### Literatura

1. Beyea S, Nicoll L. Administration of medications via the intramuscular injections: a review of the literature and research based protocol for the procedure. *Appl Nurs Res.* 1995;8:23-3.
2. Rodger MA, King L. Drawing up and administering intramuscular injections: a review of the literature. *J Adv Nurs.* 2000;31:574-82.

3. Zelman S. Notes on techniques of intramuscular injection. *Am J Med Sci.* 1961;241:47-58.
4. Chiodini J. Vaccine administration. *Nurs Stand.* 2000;14:38-42.
5. Workman B. Safe injection technique. *Nurs Stand.* 1999;13:47-53.
6. American Academy of Pediatrics. Red book. In: Pickering LK, ed. *Active and Passive Immunization: Report of the Committee on Infectious Diseases.* 26th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2003:1-93.
7. Ipp M, Sam J, Parkin PC. Needle aspiration and Intramuscular Vaccination. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160:451.
8. M, Taddio A, Sam J, Goldbach M, Parkin PC. Vaccine-related pain: randomised controlled trial of two injection techniques. *Arch Dis Child.* 2007;92:1105-8.
9. Chiodini J. Best practice in vaccine administration.

- Nurs Stand.* 2001;16:35-8.
10. Chiodini J. Vaccine administration. *Nurs Stand.* 2000;14:38-42.
  11. CDC. General Recommendations on Immunization - Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006;55:RR-15.

Doc. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.  
Fakulta vojenského zdravotnictví  
Třebešská 1575  
500 01 Hradec Králové  
Tel.: 973253137  
e-mail: chlibek@pmfhk.cz



## PŘIHLÁŠKA NA V. HRADECKÉ VAKCINOLOGICKÉ DNY, 1. – 3. 10. 2009

Kongresové centrum ALDIS, Hradec Králové

Příjmení, jméno, titul: \_\_\_\_\_ Datum narození: \_\_\_\_\_

Pracoviště: \_\_\_\_\_

Kontaktní adresa (adresa pracoviště): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Telefon/Fax: \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_

Typ účasti:                      \*AKTIVNÍ – PŘEDNÁŠKA      \*AKTIVNÍ – POSTER      \*PASIVNÍ

Název příspěvku: \_\_\_\_\_

Autor a spoluautoři: \_\_\_\_\_

Účast na satelitních sympóziích dne 1. 10. 2009 \*ano / ne

Oběd dne 2. 10. 2009 \*ano / ne

Účast na společenském večeru dne 2. 10. 2009 \*ano / ne

Oběd dne 3. 10. 2009 \*ano / ne

\*(nehodící se škrtněte)

*Tímto se závazně přihlašuji k účasti na V. Hradeckých vakcinologických dnech.*

Datum: \_\_\_\_\_ Podpis účastníka: \_\_\_\_\_

**Příhlášku k aktivní účasti zasílejte do 31. 7. 2009, k pasivní účasti do 31. 8. 2009.**

Adresa k zaslání přihlášky: sekretariát Fakulty vojenského zdravotnictví, Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové



## Finské imunizační schéma

## Finnish Immunization Schedule

*Vakcinologie 2009;3:125.*

	DTaP	Hib	IPV	MMR	dtap	BCG
Při narození						Ano <sup>3</sup>
3 měsíce	Ano <sup>1</sup>	Ano <sup>1</sup>	Ano <sup>1</sup>			
5 měsíců	Ano <sup>1</sup>	Ano <sup>1</sup>	Ano <sup>1</sup>			
12 měsíců	Ano <sup>1</sup>	Ano <sup>1</sup>	Ano <sup>1</sup>			
14–18 měsíců				Ano		
4 roky	Ano <sup>2</sup>		Ano <sup>2</sup>			
6 let				Ano		
14–15 let					Ano	

*Finský očkovací kalendář platný od 1. září 2008*

<sup>1</sup> DTaP, IPV a Hib jsou aplikovány v jedné pentavalentní vakcíně.

<sup>2</sup> DTaP a IPV jsou podávány jako jedna tetravalentní vakcína.

<sup>3</sup> BCG je aplikována pouze dětem považovaným za vysoce rizikové skupiny.

**Další poznámky**

Vakcína proti hepatitidě B je podávána pouze kojencům HbsAg pozitivních matek nebo otců ve věku 0, 1, 2 měsíce s přeočkováním v 12 měsících.

Influenza: Očkování proti sezonní chřipce je aplikováno u dětí 6–35 měsíců věku každoročně od podzimu 2007.

Klíšťová meningoencefalitida: Primární očkovací kampaň s třídávkovým schématem je připravena od konce roku 2010 pro děti nad 7 let věku, které žijí v geograficky vysoce rizikovém regionu Åland.

Od počátku roku 2009 je aplikována pneumokoková vakcína (PCV a PPV)

rizikovým skupinám < 5 let jako součást národního očkovacího programu.

**Historické změny**

1960: Příušnice – očkování pro vojenské rekruty.

1975: Očkování proti spalničkám pro jednorocní děti.

1975: Očkování proti zarděnkám pro 11–13leté dívky a séronegativní matky.

1982: Dvě dávky MMR vakcíny v 14–18 měsících a 6 letech věku byly zařazeny do národního očkovacího kalendáře.

**Plánované změny**

Finsko plánuje zařazení rotavirové vakcíny do národního schématu pro všechny kojence počátkem září 2009.

Sumární přehled je adaptován z národního očkovacího kalendáře Finska. Více informací o dětském očkovacím schématu je možno získat z webové stránky National Institute for Health and Welfare.

## MUDr. Pavel Kosina

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

Vakcinologie 2009;3:126.

**Dotaz 1:** Jak je to s podáváním rotavirových vakcín? V příbalové informaci se uvádí možnost podání od 6. týdne věku. Mohu ale vakcínu podat, i když není zhojena BCG vakcinace?

**Odpověď:** V České republice je vzhledem k novorozenecké celoplošné BCG vakcinaci poněkud specifická situace. Do zavedení rotavirových vakcín byl striktně dodržován legislativně stanovený odstup BCG vakcinace od dalších vakcín (kromě některých výjimečných situací) na 12 týdnů, resp. do zhojení kalmetizační jizvy. Z praktického hlediska by ale při striktním dodržování tohoto stanoviska téměř nebylo možno splnit dávkovací intervaly doporučené výrobcí rotavirových vakcín. Proto bylo Vakcinologickou společností po dohodě s pediatrii vydáno kompromisní doporučení umožňující zahájit očkování proti rotavirům od 9. týdne věku bez ohledu na stav kalmetizační jizvy, aby tak bylo možno s určitou rezervou dodržet maximální věk pro aplikaci všech dávek těchto vakcín.

**Dotaz 2:** Ráda bych se zeptala, jak je to s přeočkováním proti hepatitidě B. Vyšetřila jsem v ordinaci sedmiletého chlapce po poranění neznámou jehlou pohozenou na pískovišti na dětském hřišti. Pro jistotu jsem i přes řádně zdokumentované očkování v roce 2002 třemi dávkami vakcíny odebrala titr anti HBs protilátek – výsledek byl negativní. Po domluvě s Vámi jsem podala 1 dávku vakcíny proti VHB a v rámci následné dispenzarizace zkontrolovala opět po měsíci hladinu protilátek, která již byla vysoká. Kolegyně mi říkala, že přeočkování nutné nebylo – jak to tedy je?

**Odpověď:** Podle uváděného věku se jedná o dítě, které bylo očkováno v kojeneckém věku proti hepatitidě B ve znění vyhlášky platné od poloviny roku 2001. Vámi nastíněný problém má dva úhly pohledu: současně platný očkovací kalendář na podkladě většiny aktuálních doporučení považuje třídávkové očkování za dostatečné a nestanovuje rutinní přeočkování. Mnohé klinické studie potvrdily dlouhodobé přetrvávání protilátek specifických proti hepatitidě typu B u podstatné části očkových jedinců po dobu delší než 10 let. Kromě toho v ochraně

hraje svou významnou roli i tzv. imunologická paměť, která v případě ztráty protilátek indukuje jejich rychlé obnovení, dojde-li ke kontaktu s inkriminovaným virem. To je asi důvod, proč Vaše kolegyně poukazyvala na zbytečnost přeočkování. Protože ale některé novější práce poukazují na to, že ochrana s časem skutečně klesá, jsou země, které stanovisko o celoživotní protekci očkování neakceptovaly a nadále podávají booster dávky vakcíny (např. Japonsko). Druhý úhel pohledu je dán arbitrárně stanovenou minimální ochrannou hladinou anti HBsAg protilátek, která je 10 mIU/ml. Nižší hladina se považuje, přes všechna výše uvedená fakta, za nedostatečnou. Pokud jste tedy tuto skutečnost v rámci expozice biologickému materiálu zjistila, bylo správné posilující dávku podat.

**Dotaz 3:** Je možné kombinovat vzájemně vakcíny proti karcinomu děložního čípku? Slyšela jsem, že jedna z vakcín má lepší zkříženou ochranu proti dalším sérotypům vyvolávajícím toto onemocnění a druhá zase lépe působí na genitální bradavice.

**Odpověď:** Jedná se o dvě vakcíny, jejichž výroba, použitá adjuvans a složení jsou odlišné, a v současné době neexistují žádné údaje o tom, že by jejich vzájemná kombinace byla možná, resp. v něčem „výhodná“. Proto bych vzájemnou záměnu nedoporučoval, a ani výrobci obou vakcín tuto alternativu nepodporují.

**Dotaz 4:** Existuje i vakcína proti lymeské borrelióze? Někteří rodiče uvádějí, že se s ní očkuje ve Spojených státech.

**Odpověď:** Informace není správná. Vakcína proti lymeské borrelióze byla skutečně přechodně v zámoří registrována a používána, nicméně pro podezření na vyšší výskyt nežádoucích účinků byla stažena z prodeje. Její další vývoj je pro antigenní diverzitu patogenu značně obtížný a v brzké době se jí zřejmě nedočkáme. Na okraj bych doplnil, že při očkování proti klíšťové encefalitidě je vhodné informovat rodiče, že vakcinace chrání právě jen proti encefalitidě, a nikoliv proti borrelióze. Z našich vlastních zkušeností je procento lidí, přicházejících k vakcinaci s názorem, že očkování chrání proti „klíšťatům“, značně vysoké.







