

Z OBSAHU

■ ANALÝZA PŘÍPADŮ NOVÉ PANDEMICKÉ CHŘÍPKY A(H1N1) 2009 V KRÁLOVÉHRADECKÉM REGIONU

Ve sledovaném období červenec 2009 – leden 2010 bylo ve Fakultní nemocnici Hradec Králové diagnostikováno celkem 128 případů onemocnění pandemickou chřipkou A(H1N1) 2009. Soubor pacientů byl analyzován se zaměřením na věkové rozložení, epidemiologickou anamnézu, zastoupení jednotlivých klinických příznaků a komplikací, výskyt přidružených chronických chorob, dále na efekt a délku antivirotické léčby, včetně sekundární terapie.

■ ATYPICKY SE MANIFESTUJÍCÍ ZOSTEROVÁ INFEKCE VYVOLANÁ NEOBÝKLÝM DIVOKÝM KMENEM VIRU VARICELLA-ZOSTER (VZV)

Primárním předpokladem rozvoje herpes zoster (HZ) neboli pásového oparu – obvykle nemoci starších dospělých pacientů – je předchozí varicellová epizoda. Podle informačního systému Epidat onemocní ročně v průměru v České republice pásovým oparem 6 295 osob s jasnou převahou žen (data za období 1990–2008).

■ JSOU V ČESKÉ REPUBLICE HLÁŠENA VŠECHNA ONEMOCNĚNÍ BAKTERIOLOGICKY OVĚŘENOU TUBERKULÓZOU?

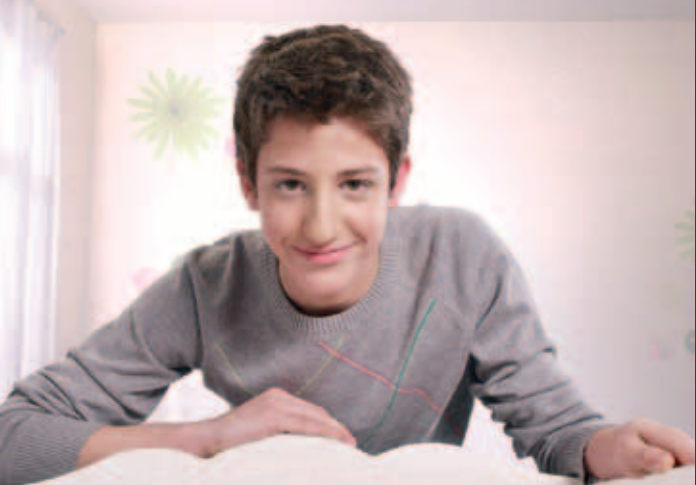
Tuberkulóza patří mezi onemocnění podléhající hlášení. Hlášení vyplňuje lékař, obvykle pneumoftizeolog v lůžkovém zařízení, který zahajuje antituberkulotickou léčbu. Pokud je tuberkulóza zjištěna při pitvě, vyplňuje hlášení patolog.

■ VAKCINACE PROTI ROTAVIROVÝM INFEKČÍM – AKTUALIZACE

Rotaviry každoročně vyvolávají 111–125 milionů onemocnění, jsou příčinou 0,5–1 milionu úmrtí. S registrací 2 nových vakcín (RotaTeq, Rotarix) je reálně postupně naplnit rozšířený imunizační program WHO, který počítá se zaváděním očkování proti těmto infekcím.

■ POVINNÉ OČKOVÁNÍ CIZINCŮ A IMIGRANTŮ

Osoby s trvalým pobytem na území České republiky, stejně tak i cizinci, kteří zde pobývají déle než 90 dní, jsou povinni podstoupit očkování, která stanoví zákon o ochraně veřejného zdraví. Cizincům, kteří žádají o mezinárodní ochranu v České republice, poskytuje služby Správa uprchlických zařízení Ministerstva vnitra České republiky.



boostrix™

inj. stříkačka; adsorbovaná vakcína proti difterii, tetanu a pertusi (acelulární komponenta) se sníženým obsahem antigenů

Je mnoho věcí, které chtějí lidé sdílet. Černý kašel mezi ně ale určitě nepatří...

- Pertuse je vysoce nakažlivé a potenciálně závažné respirační onemocnění.¹
- Starší děti očkované naposledy v předškolním věku nemusí být dnes proti pertusi chráněny a mohou onemocnět.²

Preventivní prohlídka ve 13 letech nebo návštěva spojená s přeočkováním proti tetanu jsou vhodným okamžikem, kdy lze rodičům nabídnout možnost současně prodloužit i ochranu proti pertusi a difterii.³

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Boostrix™ inj. stříkačka, injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Adsorbovaná vakcína proti difterii, tetanu a pertusi (acelulární komponenta) se sníženým obsahem antigenů. **Složení:** Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje Diphtheriae anatoxinum (≥ 2 mezinárodní jednotky [IU]), Tetani anatoxinum (≥ 20 mezinárodních jednotek [IU]), Bordetellae pertussis antigena: Pertussis anatoxinum (8 μ g), Pertussis haemagglutininum filamentosum (8 μ g), Pertussis membranae externae proteinum (2,5 μ g). Antigeny adsorbovány na hydratovaný hydroxid hlinitý (Al(OH)₃) [0,3 mg Al] a fosforečnan hlinitý (AlPO₄) [0,2 mg Al]. **Terapeutické indikace:** Boostrix™ je určen k podání posilovací dávky v rámci přeočkování proti difterii, tetanu a pertusi u osob starších než čtyři roky. Boostrix™ není určen k primární imunizaci. **Dávkování a způsob podání:** Doporučuje se podat 1 dávku vakcíny o objemu 0,5 ml. Boostrix™ se může podávat od 4 let věku. Měl by se podávat v souladu s oficiálními doporučeními a/nebo místními zvyklostmi ohledně používání vakcín, které mají nízkou dávku (určenou pro dospělé) difterického, tetanického a pertusových antigenů. U jedinců ≥ 40 let věku, kterým nebyla podána v předchozích 20 letech žádná vakcína obsahující antigeny difterie a tetanu, navozuje jedna dávka vakcíny Boostrix™ protilátkovou odpověď proti pertusi a chrání proti difterii a tetanu u většiny očkovaných. Další dvě dávky vakcíny obsahující antigeny difterie a tetanu zajistí maximální vakcinační odpověď proti difterii a tetanu při podání jeden a šest měsíců po první dávce. Boostrix™ lze použít k očkování osob, které utrpěly zranění s možnou kontaminací bakteriemi tetanu a které se v minulosti podrobily základnímu očkování proti tetanu a u nichž je indikováno podání posilovací dávky proti difterii a pertusi. V souladu s místními doporučeními se má současně podat specifický protitetanový imunoglobulin. Opakovaná vakcinace proti difterii a tetanu se má provádět v intervalech dle oficiálních doporučeními (obvykle každých 10 let). Vakcína je určena k hluboké intramuskulární aplikaci, přednostně do oblasti deltového svalu. Boostrix™ nesmí být mísen s jinými vakcínami ve stejné injekční stříkačce. **Kontraindikace:** Precitlivlost na léčivé látky nebo na kteroukoli složku vakcíny. Precitlivlost po předchozí aplikaci vakcín proti difterii, tetanu nebo pertusi. Aplikace vakcíny Boostrix™ je kontraindikována u jedinců, u nichž se do 7 dnů po předchozím očkování vakcínou obsahující pertusovou složku vyskytla encefalopatie neznámé etiologie. V takových případech by se měla použít kombinovaná vakcína proti difterii a tetanu pro dospělé. Boostrix™ se nesmí aplikovat jedincům, u kterých se po předchozím podání vakcín proti difterii a/nebo tetanu vyskytla přechodná trombocytopenie nebo neurologické komplikace. Podobně jako u jiných vakcín musí být aplikace vakcíny Boostrix™ odložena u osob trpících akutním závažným horečnatým onemocněním. Přítomnost slabé infekce však není považována za kontraindikaci. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Vakcinaci by mělo předcházet sestavení podrobné lékařské anamnézy (zejména s ohledem na předchozí očkování a na možný výskyt nežádoucích účinků). Jestliže se dříve v časové souvislosti s aplikací vakcíny obsahující pertusovou složku vyskytly některé z dále uvedených reakcí, je nutné řádně zvážit podání dalších dávek vakcíny obsahující pertusovou složku: teplota $\geq 40,0$ °C s neprokázanou jinou souvislostí, kolaps nebo šokový stav (hypotonicko-hyporesponzivní epizoda) a/nebo trvalý neútlíselný pláč trvající ≥ 3 hodiny v průběhu 48 hodin po očkování, či křeče s horečkou nebo bez ní v průběhu prvních 3 dnů po očkování. V situacích, jako je například vysoký výskyt dávivého kašle, však může očekávaný přínos imunizace převážet možná rizika očkování. Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit poměr prospěchu a rizika imunizace vakcínou Boostrix™ nebo jejího odkladu u kojenců nebo u dětí trpících nástupem nové ataky nebo progresí závažné neurologické poruchy. Stejně jako u všech injekčních vakcín musí být i po aplikaci této vakcíny pro vzácný případ rozvoje anafylaktické reakce vždy okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled. Boostrix™ se musí podávat opatrně subjektům s trombocytopenií nebo poruchami srážlivosti krve, neboť u nich po intramuskulární aplikaci může dojít ke krvácení. V takovém případě se má na místo vpichu přiložit na dobu nejméně dvou minut tlakový obvaz (bez otírání). Boostrix™ nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně. Výskyt křečí v anamnéze dítěte nebo v rodinné anamnéze ani výskyt nežádoucích účinků po aplikaci DTP vakcín v rodinné anamnéze nepředstavují kontraindikaci pro očkování. Infekce HIV se nepovažuje za kontraindikaci pro očkování. U imunosuprimovaných pacientů nemusí být po očkování dosaženo očekávané imunologické odpovědi. Stejně jako u ostatních vakcín nemusí být ani po podání této vakcíny dosaženo protektivní imunitní odpovědi u všech očkovaných. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Současné podávání vakcíny Boostrix™ s jinými vakcínami nebo s imunoglobuliny nebylo studováno. Není pravděpodobné, že současné podávání povede k interferencím v imunitní odpovědi. Pokud to je nezbytné, může se Boostrix™ podávat současně s jinými vakcínami nebo imunoglobuliny, vždy však do různých míst. Podobně jako u jiných vakcín lze očekávat, že u pacientů podstupujících imunosupresivní terapii nemusí být dosaženo odpovídající imunitní odpovědi. **Těhotenství a kojení:** Odpovídající údaje o podávání vakcíny Boostrix™ těhotným ženám nejsou k dispozici a studie na zvířatech zabývající se reprodukční toxicitou nebyly provedeny. Podobně jako u jiných inaktivovaných vakcín se nepředpokládá, že by po očkování vakcínou Boostrix™ mohlo dojít k poškození plodu. I tak by se však měla vakcína použít během těhotenství, jen když je to skutečně nutné a jestliže možné výhody očkování převážejí možná rizika pro plod. Účinky podávání vakcíny Boostrix™ během kojení nebyly hodnoceny. Přestože Boostrix™ obsahuje anatoxiny nebo inaktivované antigeny, žádné riziko pro kojenecké děti se nepředpokládá. Poměr prospěchu a rizika podávání Boostrixu kojícím ženám by měl být zdravotnickým pracovníkem pečlivě zvážen. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky, které se vyskytly po podání vakcíny, byly místní reakce v místě vpichu injekce (bolest, zarudnutí a otok). Tyto účinky obvykle nastoupily do 48 hodin po očkování. Všechny odezněly bez následků. Nežádoucí účinky, kde existuje přinejmenším podezření na příčinou spojitost s očkováním, u dětí starších než 4 roky – ospalost, zvracení, průjem, anorexie, pyrexie, reakce v místě vpichu injekce (jako je zarudnutí a/nebo otok), bolest v místě vpichu injekce, edematózní otok končetiny, do níž byla podána injekce, podrážděnost, hypotonicko-hyporesponzivní epizody, křeče, anafylaktické reakce, alergické reakce. U dospělých a mladistvých starších než 10 let byly kromě výše uvedených nežádoucích účinků zaznamenány: lymfadenopatie, bolest hlavy, závrať, zvýšené svalové napětí, nadměrné pocení, svědění, ztuhlost kloubů, myalgie, faryngitida, malátnost, únava, zbytnění místa vpichu, stenitida absces v místě vpichu. Po podání vakcín obsahujících tetanický anatoxin byly velmi vzácně hlášeny nežádoucí účinky postihující centrální a periferní nervový systém, včetně vzestupné paralýzy nebo až respirační paralýzy (například Guillain-Barréův syndrom). **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po vyjmutí vakcíny z chladničky je vakcína při +21 °C stabilní po dobu 8 hodin. Nesmí zmraznout. **Druh obalu a velikost balení:** 0,5 ml injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) se zátkou (butylová pryž), s jehlou nebo bez jehly, o velikostech balení 1, 10, 20, 25 nebo 50. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** GlaxoSmithKline s.r.o., Praha, Česká republika. **Registrační číslo(a):** 59/495/07-C. **Datum první/prodloužené registrace:** 8. 8. 2007/12. 1. 2010. **Datum revize textu:** 10. 2. 2010. Verze SPC platná ke dni 4. 10. 2010. Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci pro předepisování najdete v Souhrnu údajů o přípravku nebo se obraťte na adresu společnosti: GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444, www.vakciny.cz, www.gsk.cz.

Reference: 1. Heininger, U.: Expert Reviews of Antif Infective Therapy; 2010; 8(2): 163-173 2. Fabiánová, K. et al.: Zprávy epidemiologie a mikrobiologie; 2009; 18(12): 368-370. 3. Souhrn údajů o přípravku Boostrix inj. stříkačka; 2010.

PQB01120910





Vakcinologie

Vaccinology

Ročník (Volume) 4, 2010, číslo (Number) 4

Šéfredaktor (Editor-in-Chief)

Prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.
FN Hradec Králové a 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

Prof. MUDr. Miroslav Šplího, DrSc.

FVZ Hradec Králové

Vydavatel (Publisher)

Medakta, s.r.o.

Veleslavínská 48/39

162 00 Praha 6

www.medakta.cz

Periodicita (Periodical)

Čtvrtletník (Quarterly)

Korektury (Copy Editor)

Pavlna Špačková

www.korektury.org

Grafická úprava (DTP)

Sprinter-studio, s.r.o.

www.sprinterstudio.cz

Adresa redakce a obchodního oddělení (Editorial Office and Advertising)

Medakta, s.r.o., Veleslavínská 48/39, 162 00 Praha 6

www.medakta.cz, www.vakcinologieaktualne.cz

Mgr. Veronika Črepová, crepova@medakta.cz,

tel.: 774 557 416, fax: 235 310 415

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 + 10% 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 14. 10. 2010

Časopis je excerptován v Bibliographia Medica

Čechoslovaca.

Časopis je zařazen Radou pro výzkum

a vývoj vlády ČR na Seznam recenzovaných

neimpaktovaných periodik vydávaných v České republice.

Vydavatel nenes 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 v minulém editoriale popisoval finalizaci nové očkovací vyhlášky, netušil jsem, že tu bude další číslo Vakcinologie a vyhláška stále ještě schválena nebude. Je místy až dojemné, jak o její čistotu i v ryze odborné oblasti pečují některé jiné rezorty, zejména ministerstvo průmyslu. Domnívám se, že i lékaři mají recipročně co nabídnout a až se bude schvalovat nový ďábelský plán na „zlevnění“ elektrické energie v České republice, nekompromisně podpořit zavedení např. příbojových elektráren na českých jezerech a přehradách.

Česká vakcinologická společnost JEP získala pevné místo v jednáních o budoucnosti očkování u nás, ale i poměrně velký prostor v masmédiích. Řešíme i řadu konzultací a poskytujeme odborná doporučení různým orgánům. Poněkud mne však pobavila žádost, která nedávno dorazila z MZ, abychom se vyjádřili k apiterapii. Pro neznalé: jedná se o léčebné využití včelích produktů a jedno zařízení chtělo poskytovat exkluzivně tuto péči. Podobnost s naším oborem je přece zcela zřejmá. My používáme injekce, včely žihadla, tak kdo jiný by se měl k problému kvalifikovaněji vyjádřit, když ne my.

Před několika dny proběhly rovněž 6. Hradecké vakcinologické dny. Je třeba říci, že nás zájem očkování chtivých odborníků překvapil a díky němu jsme zlomili další rekord, když jsme se posunuli na 451 registrovaných účastníků. Naprostá většina sdělení byla velmi podnětná a umožnila navodit pracovní atmosféru, která vyvrcholila kulatým stolem, kdy jsme mohli řešit nepřebornou škálu každodenních problémů formou otázek a odpovědí. Protože reakce na tuto akci jsou veskrze pozitivní, organizátoři nepochybně nepoleví a přichystají obdobný program i napřesrok.

Náš časopis se také logicky stává masmediálním partnerem Vakcinologických dnů a v budoucnosti by se nepochybně mohl stát i oficiálním časopisem České vakcinologické společnosti JEP.

Protože toto vydání je posledním v roce, dovoluji si všem popřát mnoho štěstí, zdraví a spokojenosti v roce příštím. Věřím, že i přes krizovou ekonomickou situaci nám naši sponzoři i nadále zachovají svou přízeň, neboť bez nich by Vakcinologie v daném režimu nemohla existovat.

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

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

Mezinárodní
GALENOVA
cena 2008

SILGARD®
Prix Galien = ekvivalent Nobelovy
ceny ve farmaceutickém průmyslu
www.prixgalien.com



Vakcína SILGARD® = prevence:

**CERVIKÁLNÍ
KARCINOM***

**GENITÁLNÍ
BRADAVICE***

**CERVIKÁLNÍ
DYSPLAZIE***

**VULVÁLNÍ
DYSPLAZIE***

**VAGINÁLNÍ
DYSPLAZIE***

* v příčné 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) (Papillomavirí 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 příčné 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 15letých dětí a dospívajících. Použití přípravku Silgard musí být v souladu s oficiálními doporučeními.*) **Kontraindikace:** Přecitlivělost ke všem komponentám vakcíny, závažné akutní horečnaté onemocnění. **Dávkování:** Základní očkování – 3 samostatně 0,5 ml 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 bolest v končetinách, zmožděnina, podlitina a pruritus v místě injekce, vzácně kopřivka, velmi vzácně bronchospasmus. **Zkušenosti po uvedení přípravku na trh:** Protože tyto účinky byly hlášeny dobrovolně populací o neurčité velikosti, není možné spolehlivě odhadnout jejich četnost nebo potvrdit pro všechny účinky kauzální souvislost s podáním vakcíny. Lymfadenopatie, reakce přecitlivělosti včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí, syndrom Guillain-Barého, závrať, bolest hlavy, synkopa, nauzea, zvracení, artralgie, myalgie, tělesná slabost, únava, malátnost.*) **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 čísla:** EU/1/06/358/003-021. **Poslední revize textu SPC:** 2/9/2009

*) Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

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

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



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


SILGARD®

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

EDITORIAL 135**PŮVODNÍ PRÁCE (ORIGINAL PAPERS)**

Analýza případů nové pandemické chřipky A(H1N1) 2009 v Královéhradeckém regionu

Analysis of 2009 pandemic influenza A(H1N1) cases in East Bohemia region

MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D., MUDr. Pavel Kosina, Ph.D., doc. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D., MUDr. Petr Prášil, et al. 138

Atypicky se manifestující zosterová infekce vyvolaná neobvyklým divokým kmenem viru varicella-zoster (VZV)

Atypical manifestation of zoster infection associated with an unusual wild-type varicella-zoster (VZV) strain

RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D. MUDr. Miloslav Salavec, CSc. doc. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.,

MUDr. Jan Smetana, Ph.D., MUDr. Petr Prášil, MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D., prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc.,

doc. MUDr. Pavel Boštík, Ph.D. 144

Jsou v České republice hlášena všechna onemocnění bakteriologicky ověřenou tuberkulózou?

Are all cases of bacteriologically verified tuberculosis reported in the Czech Republic?

MUDr. Jiří Wallenfels 150

**POKYNY PRO AUTORY (INSTRUCTIONS FOR AUTHORS)** 156**PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEW)**

Vakcinace proti rotavirovým infekcím – aktualizace

Vaccination against rotavirus infections - update

doc. MUDr. Petr Pazdiora, CSc. 159

Povinné očkování cizinců a imigrantů

Mandatory vaccination of foreigners and immigrants

MUDr. Lenka Alferyová, MUDr. Jitka Škovránková, MUDr. Veronika Horáková 167

**AKTUALITY (CURRENT NEWS)**

Surveillance „vakcína-derivovaných“ polio virů ve Finsku

Surveillance polioviruses, vaccine-derived – Finland

prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc., RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D. 171

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

Current Advances in Microbiology, Immunology and Allergology – Second International Conference, School of Biomedicine, Health Sciences University of Mongolia, Ulaanbaatar, 2010

RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D., prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc. 173

Zpráva ze VI. Hradeckých vakcinologických dnů

The 6th Symposium of Vaccinology in Hradec Králové

MUDr. Jan Smetana, Ph.D. 174

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

Islandské imunizační schéma

Island Immunization Schedule 176

**PORADNA (IMMUNIZATION COUNSELLING)**

MUDr. Pavel Kosina 178

Analýza případů nové pandemické chřipky A(H1N1) 2009 v Královéhradeckém regionu

Analysis of 2009 pandemic influenza A(H1N1) cases in East Bohemia region

MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D.,¹ MUDr. Pavel Kosina, Ph.D.,¹ doc. MUDr. Roman Chlíbaek, Ph.D.,²
 MUDr. Petr Prášil,¹ MUDr. Renata Kračmarová,¹ MUDr. Pavel Gebouský,¹ MUDr. Karel Honegr, Ph.D.,¹
 MUDr. Jaroslav Kapla, Ph.D.,¹ doc. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.,³ MUDr. Pavel Dostál, Ph.D.,⁴
 MUDr. Vratislav Sedlák,⁵ MUDr. Milan Fric,⁶ PharmDr. Lenka Plíšková,⁷ Mgr. Radka Bolehovská⁷

¹Klinika infekčních nemocí, Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK, Hradec Králové

²Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

³II. Interní klinika – Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK, Hradec Králové

⁴Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK, Hradec Králové

⁵Plicní klinika, Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK, Hradec Králové

⁶Klinika gerontologická a metabolická, Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK, Hradec Králové

⁷Ústav klinické biochemie a diagnostiky, Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK, Hradec Králové

Souhrn:

Ve sledovaném období červenec 2009–leden 2010 bylo ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové diagnostikováno celkem 128 případů onemocnění pandemickou chřipkou A(H1N1) 2009. Soubor pacientů byl analyzován se zaměřením na věkové rozložení, epidemiologickou anamnézu, zastoupení jednotlivých klinických příznaků a komplikací, výskyt přidružených chronických chorob, dále na efekt a délku antivirové léčby, včetně sekundární terapie. Prvními případy byla importovaná onemocnění, která nakonec tvořila pouze 16 % z celého souboru (20 pacientů). Nejvíce postiženou skupinou byli lidé středního věku (průměrný věk 30 let) s mírnou převahou ženského pohlaví (55,5 %). Ze sledovaného souboru bylo 86 osob (67,2 %) hospitalizováno s mediánem délky hospitalizace 6 dnů. Typický klinický obraz zahrnoval horečku, kašel, bolesti hlavy a kloubů, zvracení. Komplikace postihly 65 (tj. 75 %) hospitalizovaných pacientů a dominující komplikací byla akutní intersticiální pneumonie. Smrtnost u hospitalizovaných přesáhla 9 % (8 pacientů). Analýza všech případů prokázala především tyto rizikové faktory – přítomnost hematologických a chronických plicních onemocnění, dále graviditu a obezitu. Specifickou protivirovou terapii (oseltamivir) obdrželo 73 pacientů našeho souboru (tj. 57 %), medián léčby byl 5 dní. U 20 pacientů (15,6 %) byla zavedena umělá plicní ventilace.

Klíčová slova: pandemická A(H1N1) chřipka 2009, očkování, komplikace, pandemie, protivirová léčba

Summary:

In total 128 cases of pandemic A (H1N1) 2009 influenza were diagnosed at the University Hospital in Hradec Králové over the follow-up period of July 2009 - January 2010. An analysis of a group of patients focusing on the age structure, epidemiologic case history, clinical symptoms and complications, the incidence of intercurrent chronic diseases, and also the effect and length of antiviral therapy including secondary therapy was carried out. The first group of cases were imported diseases which finally comprised 16% of the whole group (20 patients). The most affected group were the middle-age people (average age 30) with a slight prevalence of females (55.5%). The median length of hospitalization of 86 persons (67.2%) in the follow-up group was 6 days. A typical clinical picture included fever (90 %), cough, headache, articulation pain and vomiting. Complications occurred in 75 % of hospitalized patients and a predominant complication was acute interstitial pneumonia. Mortality rate in the hospitalized patients exceeded 9 % (8 patients). The study of all cases proved a risk factor especially in patients with hemato-oncological and chronic pulmonary diseases, hereafter gravidity and obesity. A specific antiviral therapy (oseltamivir) was applied in 57 % of patients, the median length of therapy was 5 days. Artificial pulmonary ventilation was introduced in 20 patients (15.6%).

Keywords: pandemic A(H1N1) 2009 influenza, vaccination, complications, pandemic, antiviral therapy

Úvod

Pandemie A(H1N1) 2009 je znatelně odlišná od každoroční sezónní chřipky. Liší se ve věkových skupinách nejvíce postižených osob, v rizikových skupinách populace, ale i v klinickém průběhu. Jednotlivé případy pandemické chřipky byly hlášeny z celého světa a ve většině zemí docházelo od ledna 2010 k postupnému poklesu pandemické aktivity, což nakonec vedlo k ukončení pandemie. Na rozdíl od sezónní, pandemická chřipka více postihuje mladší populaci, a ve větší míře, než se původně očekávalo, je zaznamenáván výskyt závažných nebo smrtelných průběhů u těhotných žen, obézních osob a u osob bez přidružených onemocnění. Celkem 1–10 % klinických případů pandemické chřipky je hospitalizováno, 10–20 % hospitalizovaných vyžaduje intenzivní péči a 2–9 % nemocných umírá (1). I přes pokles v aktivitě pandemie je obtížné odhadovat další vývoj, zda se objeví další pandemická vlna či nikoli a kdy k tomu v jednotlivých zemích světa dojde. Během předchozích pandemií chřipky docházelo k vzestupu přenosu viru mezi první a druhou zimní sezónou, proto není zcela jasné, jaký bude další vývoj chřipkového viru A(H1N1) 2009 v průběhu nadcházejících zimních měsíců sezóny 2010/2011. Přesto očkování zůstává nejúčinnější metodou ochrany a zvýšení proočkovanosti by mohlo eliminovat dopady dosud nejasného dalšího vývoje pandemie. K lepšímu rozpoznání nového chřipkového viru je nezbytné provádění analýz jednotlivých klinických případů onemocnění v různých zemích. Cílem této práce je analýza věkového rozvrstvení, rizikových faktorů, klinického obrazu, komplikací, efektu a délky antivirové léčby potvrzených případů pandemické chřipky A(H1N1) 2009 u hospitalizovaných pacientů v královéhradeckém regionu.

Epidemiologie pandemické chřipky A(H1N1) 2009

Chřipka je závažné infekční onemocnění, které se trvale podílí na celosvětové morbiditě a mortalitě. Světová zdravotnická organizace (WHO) odhaduje každoroční světovou incidenci na 5 milionů těžkých případů chřipky s mortalitou v rozvinutých zemích 250–500 tisíc (2). V Evropské unii každoročně podle odhadů žemě na chřipku nebo její komplikace 40 000–220 000 osob, v ČR se odhaduje 2 000–2 500 zemřelých každou sezónu (3). Novodobá pandemie

vyvolaná novým chřipkovým virem A(H1N1) 2009 byla hlášena a laboratorně potvrzena z více než 214 zemí světa, včetně 18 398 úmrtí k 25. 7. 2010. První případ výskytu nového chřipkového kmene se objevil v Mexiku a byl Světovou zdravotnickou organizací ohlášen 24. 4. 2009 a 11. 6. 2009 WHO vyhlásila nejvyšší, 6. stupeň pandemické pohotovosti. Vzhledem k vývoji situace byla pandemie oficiálně vyhlášena za ukončenou dnem 10. 8. 2010 a celý svět se přesunul do tzv. post-pandemického období. V porovnání s počty úmrtí během sezónních epidemií může být tato pandemie označena jako „mírná“ nebo dokonce „falešná“ pandemie. Na druhou stranu počty hlášených a zejména potvrzených úmrtí pravděpodobně tvoří jen část skutečných počtů a lze předpokládat značnou podhlášenost. Přesto Česká republika spolu se Slovenskem, Slovinskem a Portugalskem má druhou nejvyšší úmrtnost v rámci Evropy.

V České republice (ČR) byl první pozitivní případ infekce vyvolané novým pandemickým virem chřipky A(H1N1) 2009 zachycen v druhé polovině května 2009 a k 26. 5. 2010 bylo laboratorně potvrzeno celkem 2 477 případů této nákazy a 102 případů úmrtí. Více úmrtí bylo hlášeno mezi muži (63 %) než mezi ženami (37 %). Významným rizikovým faktorem byla polymorbidita (30 % zemřelých) a hematologické onemocnění (18 % zemřelých). Nejčastější příčinou úmrtí v ČR byla pneumonie (25 %), respirační selhání (20 %), septický šok (9 %), respirační a kardiální selhání (7 %), kardiální selhání (6 %). Pro pokles aktivity onemocnění (v dubnu 3 případy, v květnu 4 případy) bylo v měsíci květnu 2010 ukončeno pravidelné podávání hlášení o aktuální situaci. Také očkování proti pandemické chřipce, které bylo zahájeno 25. 11. 2009, bylo v ČR ukončeno k 31. 5. 2010. Z objednaného množství jednoho milionu dávek byl i díky negativní medializaci a zpolitizování vakcinační kampaně očkovan jen zlomek české populace. Zájem o očkování nebyl ani mezi pracovníky ve zdravotnictví, jejich proočkovanost byla nízká a pohybovala se kolem 7 % (11 250 očkovaných osob), ani mezi pracovníky v sektorech nezbytných veřejných služeb (5 035 očkovaných osob). Použito bylo necelých 69 000 dávek, přitom ministerstvo zdravotnictví nakoupilo 700 000 dávek. Celkem 300 000 dávek se podařilo bez penalizace vrátit výrobci. K 31. 5. 2010 bylo očkováno 68 973 osob, z toho

28 970 ve vakcinačních centrech a 40 003 v ordinacích praktických lékařů. Nejvyšší podíl mezi očkovanými tvořily osoby s chronickým onemocněním dýchacího ústrojí (40 % všech očkovaných) a s chronickým kardiovaskulárním onemocněním (21 % očkovaných).

Pro nadcházející chřipkovou sezónu 2010/2011 je k dispozici vakcína, jejíž součástí jsou také antigeny pandemického kmene A/California/7/2009 (H1N1). Dosavadní situace z jižní polokoule ukazuje, že v některých regionech světa v nové sezóně převládá cirkulace kmenů A/H3N2 a kmene B (Jižní Afrika) s mírným klinickým obrazem chřipky, v jiných částech 2/3 cirkulujících kmenů tvoří nový pandemický A(H1N1) 2009 (Austrálie, Nový Zéland) nebo společně dominují pandemický kmen a kmen B (Chile, Argentina, Asie) (4).

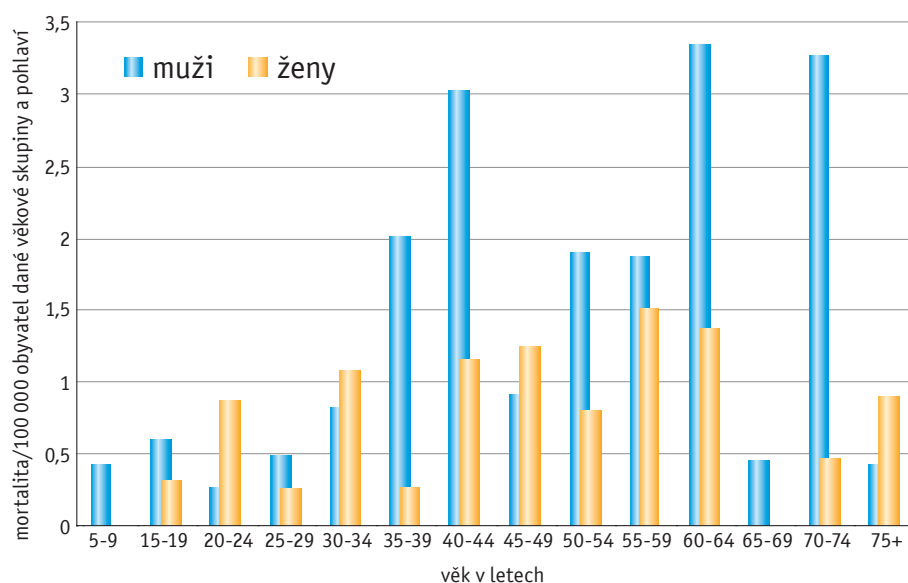
Klinický obraz pandemické chřipky H1N1

Na rozdíl od sezónní chřipky byl výskyt pandemické A(H1N1) 2009 relativně častější mezi dospívajícími a mladými dospělými (1, 5). Rizikovou věkovou skupinou byly také malé děti. Poměr hospitalizovaných dětí do 5 let věku byl 2–3× vyšší v porovnání s ostatními věkovými skupinami dětí (6). Méně postiženou skupinou byla věková kategorie starších dospělých ve věku více než 65 let. Jedním z důvodů může být určitá reziduální imunita z předchozích let vyvolaná zkrácenou reaktivitou, která se projevila u lidí vystavených v minulosti expozici podobným chřipkovým virům cirkulujících v populaci v období let 1918–1957 (7, 8). Proto také zřejmě 80 % úmrtí na pandemickou A(H1N1) 2009 bylo mezi osobami do 65 let věku. V porovnání s předchozí sezónou chřipky, během které se naopak 90 % úmrtí vyskytovalo mezi osobami staršími 65 let věku (9). V ČR bylo celkem zaznamenáno nejvíce úmrtí ve věkové kategorii 30–64 let (maximum 60–64 let) (Graf 1). Nejpostiženější region byl Středočeský kraj, hlavní město Praha, Moravskoslezský a Jihomoravský kraj. Během nové pandemie bylo potvrzeno několik rizikových skupin populace. Těhotné ženy byly v největším riziku vzniku komplikací v souvislosti s pandemickou chřipkou a riziko hospitalizace na jednotce intenzivní péče bylo u nich 10× vyšší (1, 10). Závažnější průběh pandemické chřipky byl také pozorován u osob s přidruženým chronickým onemocněním, jako jsou chronická

plicní onemocnění (včetně astmatu), diabetes mellitus, imunodeficience, chronické onemocnění srdce, chronické renální selhávání, epilepsie a malignity (6). Proto také doporučení Středoevropského poradního sboru k očkování (CEVAG) je v případě pandemické chřipky A(H1N1) 2009 očkovat všechny zdravotnické pracovníky, těhotné ženy, děti od 6 měsíců až do 2 let věku a osoby s chronickým onemocněním jako první v pořadí (11).

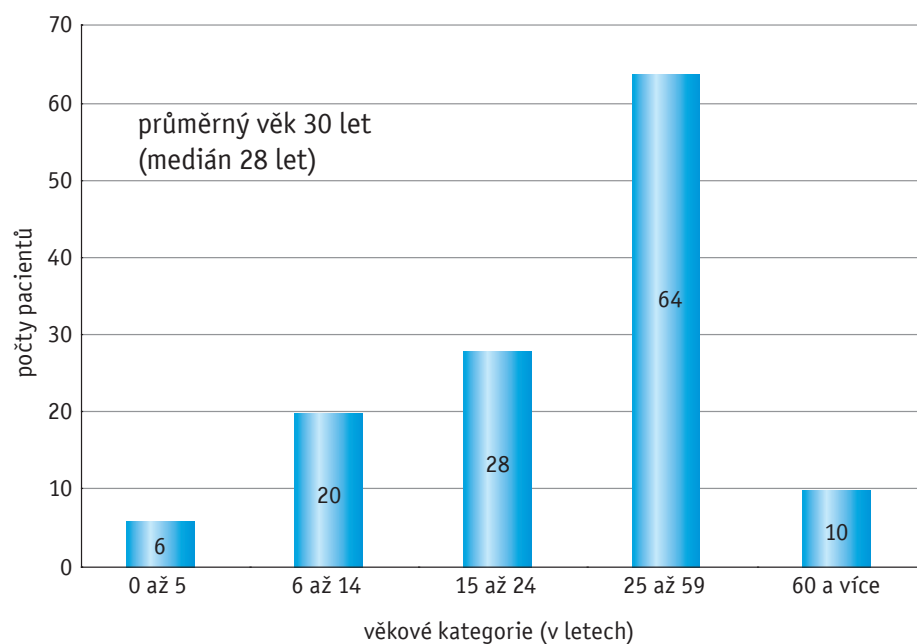
Pandemická chřipka A(H1N1) 2009 se projevovala jako mírně probíhající onemocnění u řady zdravých osob s inkubační dobou 2–3 dny s maximem do 7 dnů. První příznaky u kontaktů s nemocnými se objevovaly v průměru za 2,5–3 dny (12). Závažný průběh nemoci se vyskytoval u 21–79 % pacientů (rozpětí je dáno různým výskytem v jednotlivých analyzovaných zemích), kteří neměli žádné významné předchorobí (6). Nejčastějším příznakem u potvrzených případů pandemické chřipky A(H1N1) 2009 byla horečka (94 %), kašel (92 %) a bolesti v krku (62 %) (5). U pacientů se také v 25 % případů vyskytoval průjem a zvracení. Zatímco u převážně většiny pacientů se během pandemie neobjevily žádné komplikace, u některých pacientů došlo k rychlé progresi v závažnou pneumonii. V největším riziku progresu a úmrtí byly těhotné ženy, děti do 2 let věku a osoby s chronickým onemocněním, zejména plicním (13). V historii chřipkových pandemií byla pneumonie vždy jednou z nejčastějších komplikací a příčinou úmrtí. Podobně i v pandemii chřipky A(H1N1) 2009 byla pneumonie významnou komplikací závažných a smrtelných průběhů (14). Sekundární bakteriální infekce se vyskytla u 30 % případů úmrtí na chřipku A(H1N1) 2009 (13). Na rozdíl od sezónní chřipky se pandemická odlišuje tím, že řada závažných průběhů se může objevit také u osob do té doby zcela zdravých (13) a příčinou velkého množství úmrtí je syndrom akutního respiračního selhání, který je u sezónní chřipky vzácnější. Typický závažný průběh pandemické chřipky je charakterizován výrazným zhoršením průběhu během 3–5 dní po prvních příznacích nemoci. U části pacientů se objeví rychlá progresie až do plicního selhání, ke kterému dojde během 24 hodin a které vyžaduje hospitalizaci a intenzivní péči. Tyto hospitalizace pak mohou zahltit zdravotnický systém, zejména kapacitu intenzivní a urgentní péče. Z výsledků australských a novozélandských studií je zřejmé, že dochází k 4 až

Graf 1 Věkově specifická mortalita, pandemická chřipka A(H1N1) 2009, ČR, 2009–2010



Zdroj dat: SZÚ Praha

Graf 2 Věkové rozvrstvení pacientů ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové s diagnózou pandemické chřipky A(H1N1) 2009



8násobnému vzestupu počtu hospitalizací na jednotkách intenzivní péče, než tomu je během sezónních chřipkových epidemií (15). To vše klade velké nároky také na kapacitu přístrojového vybavení. V ČR až 75 % zemřelých pacientů bylo napojeno na umělou plicní ventilaci.

Metodika a materiál

Soubor 128 pacientů s diagnostikovanou pandemickou chřipkou A(H1N1) 2009 ve Fakultní nemocnici (FN) v Hradci Králové byl retrospektivně analyzován se zaměřením

zejména na tyto faktory: věkové rozložení a distribuci onemocnění v rámci pohlaví, epidemiologickou anamnézu, zastoupení jednotlivých klinických příznaků. Důležitou součástí práce je deskriptivní analýza zaznamenaných komplikací a výskyt chřipky u nejrůznějších chronických interních chorob, dále efekt a délka podávané antivirové léčby včetně terapie sekundární (antibiotika, plicní ventilace atd.). Uvedena je i distribuce pacientů na jednotlivých klinikách FN, včetně charakteristiky závažných průběhů a úmrtí.

Tab. 1 Počty pacientů na jednotlivých pracovištích FN

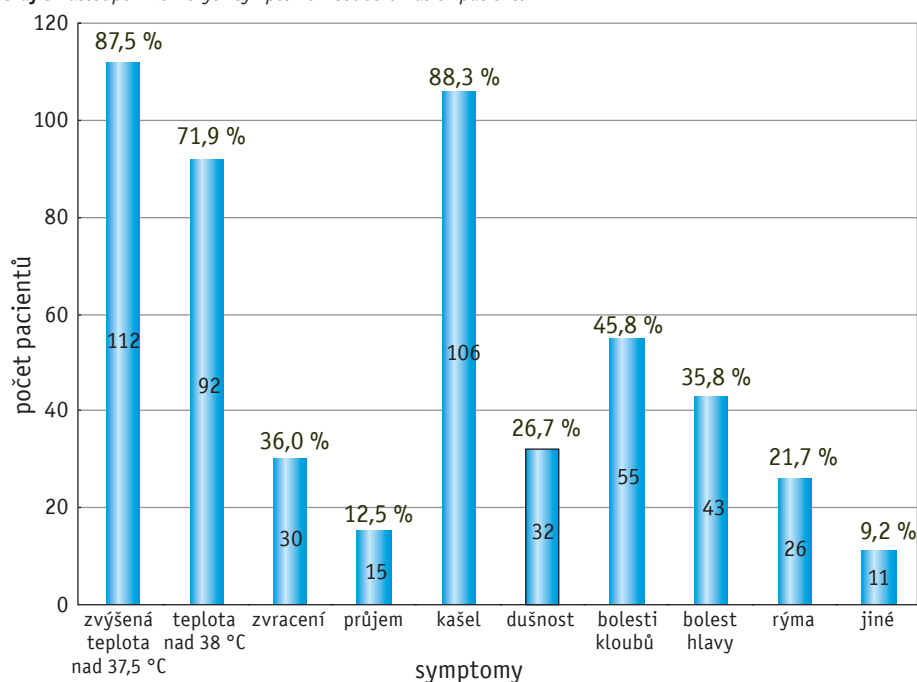
Klinika FN	Počet hospitalizovaných pacientů	Počet ambulantních pacientů
KIN	53 (41,4 %)	42 (32,8 %)
OKH	13 (10,2 %)	-
KARIM	9 (7,0 %)	-
Plicní klinika	7 (5,5 %)	-
GMK	4 (3,1 %)	-

Výsledky

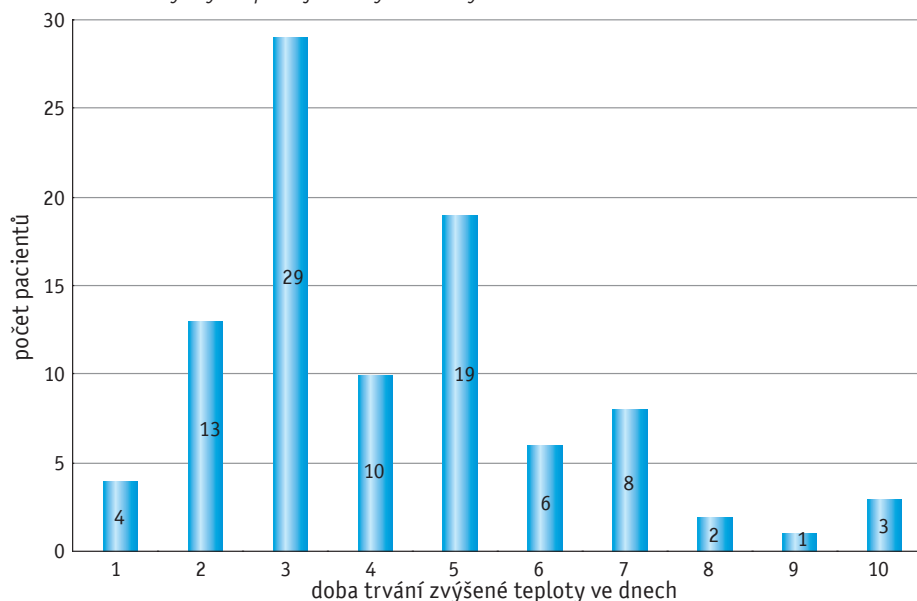
Ve sledovaném období od července 2009 do ledna 2010 bylo ve FN diagnostikováno celkem 128 případů onemocnění chřipkou A(H1N1) 2009. Diagnostika byla založena

na průkazu RNA viru A(H1N1) 2009 metodou PCR ze stěru z horních nebo dolních (u ventilovaných pacientů) dýchacích cest. Suspekce na pandemickou chřipku s odběrem biologického materiálu byla vyslovena

Graf 3 Zastoupení klinických symptomů v souboru našich pacientů



Graf 4 Doba trvání zvýšených teplot u jednotlivých nemocných



celkem u 500 nemocných. V období letních měsíců, kdy se objevovaly první případy, jednoznačně převažovala importovaná onemocnění s pozitivní cestovatelskou anamnézou. V průběhu podzimních a zimních měsíců cestování ubývalo na významu a převážil přenos mezi obyvatelstvem na území České republiky. Počet osob, u kterých byla zjištěna zřetelná souvislost s vycestováním do ciziny, tvořil z celkového souboru pouze 16 % (20 pacientů). Nejvíce postiženou skupinou byli mladí lidé, resp. lidé středního věku, naopak nejnižší a nejvyšší věkové kategorie pacientů tvořily menšinu z celkového počtu. Průměrný věk nemocných dosáhl 30 let s minimem 5 měsíců a maximem 75 let (Graf 2). V souboru byla mírná převaha ženského pohlaví (55,5 %).

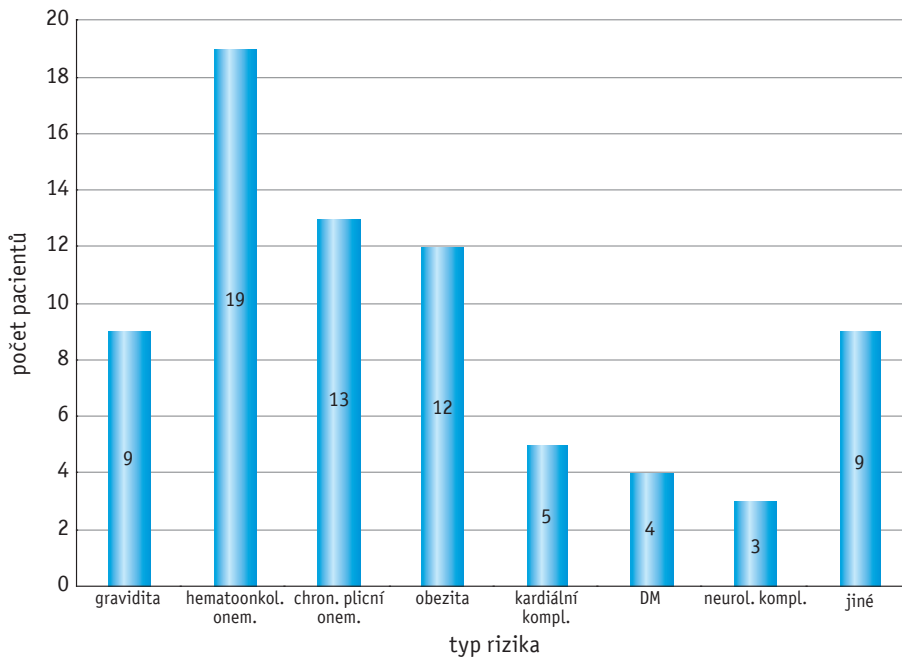
Téměř tři čtvrtiny ambulantních i hospitalizovaných pacientů byly vyšetřeny a léčeny na Klinice infekčních nemocí (KIN) FN a LF UK v Hradci Králové. Ostatní nemocní v závislosti na typu základního onemocnění, event. závažného průběhu, byli hospitalizováni na dalších specializovaných pracovištích: na Oddělení klinické hematologie (OKH), na Klinice anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (KARIM), Gerontologické a metabolické klinice (GMK), Plicní klinice. Z celkového počtu 128 diagnostikovaných pacientů jich bylo hospitalizováno 86 (67,2 %). Podíl nemocných na jednotlivých pracovištích zobrazuje Tabulka 1.

Typický klinický obraz zahrnoval zejména teplotu nad 38 °C, kašel, bolesti hlavy a kloubů, zvracení a v menší míře i další příznaky postižení respiračního traktu (rýmu, dušnost). U 112 nemocných (87,5 %) se vyskytovala teplota vyšší než 37,5 °C s mediánem trvání 4 dny, u 92 z nich (71,9 %) byla zaznamenána teplota vyšší než 38 °C.

Procentuální zastoupení všech klinických projevů pandemické chřipky včetně doby trvání zvýšených teplot ukazuje Graf 3 a 4.

Kromě uvedených klinických projevů byly zaznamenány nejrůznější komplikace chřipky a jejich rozsah často odrážel závažnost základního onemocnění. Dominující komplikací pandemické chřipky byla akutní intersticiální pneumonie, která se vyskytovala téměř u poloviny hospitalizovaných nemocných – 28 hospitalizovaných pacientů prodělalo oboustrannou pneumonii, ve 14 případech byla pneumonie jednostranná. Z dalších komplikací jsme zaznamenali sekundární bakteriální superinfekce respiračního traktu (otitida, sinusitida),

Graf 5 Rizikové faktory u pacientů s pandemickou chřipkou A(H1N1) 2009



hematologické komplikace (leukopenie, trombocytopenie) a postižení jaterního parenchymu. Při celkovém hodnocení se ukázalo, že komplikace postihly 65 hospitalizovaných pacientů (tj. 75,6 %).

Následná analýza rizikových faktorů a rozvoje pandemické chřipky A(H1N1) 2009 odhalila vazbu onemocnění především na základní hematoonkologická a chronická plicní onemocnění. Mezi významné rizikové faktory dále patřily gravidita a obezita. Do kategorie jiných byla zařazena rizika vyskytující se pouze u jednotlivých pacientů (např. jaterní steatóza, polyvalentní alergie, karcinom prsu, stav po transplantaci ledviny, Crohnova choroba aj.). Při hodnocení ve vztahu ke všem pacientům (hospitalizovaným i ambulantním) se vyskytly rizikové faktory v 58 %, tedy u 74 pacientů. Rizikové faktory ve vztahu k pandemické chřipce A(H1N1) 2009 ukazuje Graf 5.

Léčba pandemické chřipky zahrnovala léčbu protivirovou, léčbu základního onemocnění, léčbu orgánové podpory a léčbu sekundárních bakteriálních komplikací. Průměrná doba od počátku klinických příznaků po ambulantní vyšetření ve FN byla 60 hodin (tj. 2,5 dne), medián 48 hodin (tj. 2 dny). Doba zahájení protivirové léčby dosáhla v našem souboru 72 hodin (medián), obdobná hodnota vyplývá z analýzy doby od počátku příznaků do přijetí na lůžko do FN. Specifickou protivirovou léčbu obdrželo 73 pacientů (tj. 57 % z celkového počtu – 62 hospitalizovaných, 11 ambulantních). V naprosté většině případů se jednalo

o oseltamivir v terapeutické dávce 2×75 resp. 2×150 mg podle hmotnosti pacienta. Zanamivir byl indikován u pěti pacientů. Přestože v převážné většině případů bylo použito pětidenní dávkovací schéma (medián léčby 5 dní), ale podle závažnosti průběhu, základní diagnózy a positivity A H1N1 RNA metodou RT PCR byla délka léčby v některých případech prodloužena. V jednom případě délka léčby oseltamivirem dosáhla u silně imunosuprimovaného pacienta s hematoonkologickým onemocněním 32 dnů z důvodu přetrvávajícího průkazu RNA viru chřipky. Rezistence na antivirotika nebyla zaznamenána. Významné procento pacientů (41 %), tj. 53 pacientů, bylo léčeno také antibiotiky. Z podpůrných léčebných postupů byla u 15 hospitalizovaných pacientů indikována umělá plicní ventilace, 5 pacientů bylo léčeno ventilací neinvazivní, ECMO (extrakorporální membránová oxygenace) nebyla použita. Medián délky hospitalizace dosáhl 6 dnů. Celkem 8 pacientů ze sledovaného souboru zemřelo, tento počet tvořil z celkového souboru 6,3 %, z hospitalizovaných pacientů 9,3 %. Ve všech případech se jednalo o pacienty se závažným základním onemocněním, maximální smrtelnost ve vztahu k základnímu onemocnění byla zaznamenána u hematoonkologických nemocných.

Diskuze

Pandemická chřipka nově identifikovaným virem A(H1N1) 2009 se rozšířila po

celém světě včetně České republiky, kde byly první případy zaznamenány v květnu 2009. Analyzovaný soubor pacientů vyšetřovaných a léčených ve FN v Hradci Králové zahrnuje období od července 2009 do ledna 2010. Od února do června 2010 nebyl zaznamenán žádný další případ, i přes pokračující vyšetřování suspektních případů. V úvodu nastupující pandemie převažovala importovaná onemocnění ze zahraničí, především ze Spojených států amerických. Nejvyšší incidence v našem regionu spadala do období měsíce listopadu a prosince roku 2009. Věkové rozvrstvení odpovídalo celorepublikovému, resp. celosvětovému trendu – nejvíce postižení byli mladší dospělí a lidé středního věku, naopak starší generace onemocněla v menším rozsahu. Přestože medián délky hospitalizace byl 6 dnů, nejtěžší průběhy tuto dobu několikanásobně přesahovaly. Ambulantní pacienti byli až na naprosté výjimky vyšetřováni, případně léčeni na Klinice infekčních nemocí. Hospitalizovaní nemocní při pobytu na jiných klinikách byli léčeni formou konziliární služby infektologa.

Klinické příznaky vyvolané chřipkovým virem A(H1N1) 2009 ukázaly některé odchylky od klinických příznaků chřipky způsobených dříve známými chřipkovými viry (16). Nejzřetelnější byl relativně vysoký výskyt gastrointestinálních příznaků (průjem, zvracení) a nižší výskyt kloubních příznaků (méně než polovina všech nemocných). U 75 % hospitalizovaných pacientů (64 pacientů) se vyskytly komplikace, zbylých 25 % (22 pacientů) bylo hospitalizováno z důvodu epidemiologických (v úvodu epidemie při nejasné závažnosti choroby a nařízení izolace, při pobytu v hromadných sociálních zařízeních atd.). Z tohoto důvodu i celkové procento nasazení specifické protivirové léčby u hospitalizovaných nemocných je relativně nízké – dosahuje 72 %. Jednoznačná převaha použití oseltamiviru vyplývala z průběžně aktualizovaných odborných doporučení i dostupnosti léku. Oproti doporučení zahájit léčbu oseltamivirem do 48 hodin byla ve FN průměrná doba zahájení protivirové léčby vyšší, a to 96 hodin (medián 72 hodin). Tuto situaci lze vysvětlit poměrně pozdním příchodem pacientů do FN. Průměrná doba od počátku klinických příznaků po ambulantní vyšetření ve FN byla totiž 60 hodin (tj. 2,5 dne). Klinická „nezkušenost“ s novým virem a vysoký výskyt plicního postižení se odrazil také na frekvenci antibiotické léčby, která

byla nasazena v polovině všech (následně) potvrzených onemocnění. Relativně vysoký počet hospitalizovaných pacientů vyžadujících umělou plicní ventilaci (20 osob) ukazuje na výraznou afinitu viru k plicnímu parenchymu a schopnosti vyvolat závažné postižení s rozvojem respirační insuficience i u imunokompetentních nemocných. Závažnost průběhu vyplývá i ze smrtelnosti, která v případech hospitalizovaných nemocných přesahovala 9% hranici (17, 18).

Závěr

Přestože v kontextu a číslech o pandemické chřipce lze průběh onemocnění hodnotit jako mírný a v naprosté většině případů není nutná specifická léčba, u méně častých těžších případů lze hovořit o opaku. Dokladem toho může být vysoký výskyt komplikací u hospitalizovaných pacientů a významně vysoká smrtelnost u imunosuprimovaných nemocných. Závažným problémem je onemocnění i u gravidních žen a obézních lidí (19).

Kvalitní a rychlá diagnostika zásadním způsobem zlepšuje „management“ choroby, snižuje spotřebu antibiotik, usnadňuje manipulaci s pacienty a významně pomáhá racionálnímu epidemiologickému chování zdravotníků. Zkušenosti z uplynulého období poukázaly na nutnost výměny informací o pandemické chřipce, resp. všech jejích podobách tak, aby bylo možné aktualizovat léčebné přístupy u specifických skupin nemocných – ventilovaných osob, gravidních žen, nedonošených dětí, osob hemodialyzovaných atd.

Řešení praktických problémů spojených s léčbou akcelerovalo potřebu co nejčasnější registrace specifického antivirotika, které bude možné podávat jinou než perorální nebo inhalační cestou. Nadějným přípravkem se zdá být intravenózní zanamivir resp. peramivir, ale jeho registrace v ČR ještě není aktuální. Cílená vakcinace všech rizikových skupin se ve světle poznáních

faktů jeví i přes negativní mediální kampaň jako naprosto opodstatněná. Zkušenosti z pandemie A(H1N1) 2009 ukazují, že bude nezbytné rozšířit věkové spektrum zdravých osob, kterým je doporučována každoroční vakcinace proti sezónní chřipce, i o děti a dospělé ve věku 18–49 let (20). I v těchto věkových skupinách lze očekávat možné komplikované průběhy chřipky, zvláště bude-li pandemický kmen A(H1N1) 2009 cirkulovat také v nadcházející chřipkové sezóně 2010/2011.

Literatura

1. World Health Organization. Pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus vaccine-conclusions and recommendations from the October 2009 meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009;84(49):505-8.
2. World Health Organization: Fact sheet No 211. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/index.html>.
3. Kyncl J, Prochazka B, Goddard NL, Havlickova M, Castkova J, Otavova M, et al. A study of excess mortality during influenza epidemics in the Czech Republic, 1982–2000. *Eur J of Epid.* 2005;4(20):365-71.
4. World Health Organization. Pandemic (H1N1) 2009 – update. Available from: http://www.who.int/csr/don/2010_07_30/en/.
5. Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A(H1N1) virus in humans. *N Engl J Med.* 2009;360(25):2605-15.
6. World Health Organization. Transmission dynamics and impact of pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009;84(46):481-4.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment. Pandemic H1N1 2009 Version 7, 2009. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/0908_Influenza_H1N1_Risk_Assessment.pdf.
8. CDC. Serum cross reactivity antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(19):521-4.
9. WHO Pandemic (H1N1) 2009 Briefing note of 22 December 2009: Comparing deaths from pandemic and seasonal influenza.
10. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet.* 2009;374(9688):451-8.
11. Chlibek R, Anca I, André F, et al. Central European Vaccination Advisory Group (CEVAG)

guidance statement on recommendations for 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccination. *Vaccine.* 2010;28(22):3758-66.

12. World Health Organization. Mathematical modelling of the pandemic H1N1 2009. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009;84(34):341-8.

13. World Health Organization. Clinical features of severe cases of pandemic influenza. Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 13. Available from: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/h1n1_clinical_features_20091016/en/print.html.

14. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal infection secondary to seasonal and 2009 H1N1 influenza viruses infection. 10 November 2009. Available from: http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/provider/provider_pneumococcal.htm.

15. Zarocostas J. H1N1 pandemic flu found to cause viral pneumonia in severe cases, says WHO. *BMJ.* 2009;339:b4313.

16. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza, Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper SA, Shaw M, Uyeki TM, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1708-19.

17. Champunot R, Tanjatham S, Kerdsin A, Puangpatra P, Wangsai S, Treebuphachatsakul P, et al. Impact of pandemic influenza (H1N1) virus-associated community-acquired pneumonia among adults in a tertiary hospital in Thailand. *Jpn J Infect Dis.* 2010;63(4):251-6.

18. Paredes G, Cevallos C. Acute respiratory distress syndrome during the 2009 H1N1 influenza A pandemic in Ecuador. *Med Intensiva.* 2010;34(5):310-7.

19. Yates L, Pierce M, Stephens S, Mill AC, Spark P, Kurinczuk JJ, et al. Influenza A/H1N1v in pregnancy: an investigation of the characteristics and management of affected women and the relationship to pregnancy outcomes for mother and infant. *Health Technol Assess.* 2010;14(34):109-82.

20. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Influenza with Vaccines. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR.* 2010;59(RR-8):1-62.

Korespondující autor:

Doc. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.

Katedra epidemiologie

Fakulta vojenského zdravotnictví UO

Třebešská 1575

500 01 Hradec Králové

tel.: 973253001

e-mail: chlibek@pmfhk.cz

Atypicky se manifestující zosterová infekce vyvolaná neobvyklým divokým kmenem viru varicella-zoster (VZV)

Atypical manifestation of zoster infection associated with an unusual wild-type varicella-zoster (VZV) strain

RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.,¹ MUDr. Miloslav Salavec, CSc.,² doc. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.,¹
MUDr. Jan Smetana, Ph.D.,¹ MUDr. Petr Prášil,³ MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D.,³
prof. MUDr. Miroslav Šplíňo, DrSc.,¹ Mgr. Lenka Kaislerová,⁴ doc. MUDr. Pavel Boštík, Ph.D.^{3,4}

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

² Katedra dermatovenerologie, LF UK Hradec Králové, Klinika nemocí kožních a pohlavních, FN Hradec Králové

³ Klinika infekčních nemocí, LF UK Hradec Králové, FN Hradec Králové

⁴ Centrum pokročilých studií, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity Obrany, Hradec Králové

Souhrn:

Primárním předpokladem rozvoje herpes zoster (HZ) neboli pásového oparu – obvykle nemoci starších dospělých pacientů – je předchozí varicellová epizoda. Podle informačního systému Epidat onemocní ročně v průměru v České republice pásovým oparem 6 295 osob s jasnou převahou žen (data za období 1990–2008). Na rozdíl od planých neštovic nevykazuje pásový opar sezonní závislost. Na našem pracovišti katedry epidemiologie Univerzity Obrany v Hradci Králové probíhá ve spolupráci s Fakultní nemocnicí a Lékařskou fakultou UK v Hradci Králové a CDC v Atlantě prospektivní studie zaměřená na genotypovou analýzu kmenů varicella-zoster (VZV). V rámci této studie (první výsledky byly uveřejněny ve *Vakcinologii* 1/2010) se nám podařilo zachytit dosud nepopsaný divoký kmen VZV u dvou českých pacientů s bohatou historií opakovaných návštěv tropických zemí. Jedná se o dosud nepopsanou kombinaci dvou divokých kmenů VZV, a to evropského kmene E1 a mozaikového kmene M2, která může být výsledkem rekombinace mezi E1 a M2 VZV kmeny. E1 kmen se typicky vyskytuje v zemích mírného pásu, zatímco mozaikové kmeny VZV jsou nalézány převážně v oblastech subtropických a tropických.

Klíčová slova: herpes zoster, divoký kmen, genotypizace, varicella-zoster virus

Summary:

The prerequisite of the development of herpes zoster, which is typically a disease of older adulthood, is previously experienced chickenpox episode. According of the Epidat, the annual incidence of zoster in the Czech Republic is 6,295 people with females clearly prevailing (data from 1990–2008). HZ is not seasonal as opposed to chickenpox. Our Department of Epidemiology at the University of Defence in Hradec Kralove in cooperation with the Faculty Hospital Hradec Kralove, School of Medicine, Charles University Hradec Kralove and CDC in Atlanta has been conducting a prospective study focused on the genotype analysis of different strains of VZV. The first preliminary data were published at *Vakcinologie* 1/2010. Among the analysed specimens, two showed unusual SNPs (single nucleotide polymorphism). These patients have had an extensive travel history to tropical countries. The analysis of these two specimens has indicated a new strain, possibly arising from a recombination of the E1 and M2 type VZV strains. More extensive work is required.

Key words: herpes zoster, wild-type strain, genotyping, shingles, varicella-zoster virus

Vakcinologie 2010;4:144-9.

Příčinou pásového oparu je herpetický virus varicella-zoster (VZV) patřící do skupiny DNA virů. V dětském věku vyvolává ve většině případů benigní exantemové onemocnění – plané neštovice (7). Virus je typicky přenášen přímým kontaktem s osobou s kožními projevy, inhalací infekčních respiračních sekretů nebo

vdrušných kapének. Nelze vyloučit ani transplacentární přenos (5, 9). Vzhledem k velmi nízké proočkování VZV vakcínou v české populaci se v našich podmínkách každoročně setkáváme v období od prosince, resp. ledna, až do května, resp. června, s menšími či většími epidemiemi planých neštovic. Živnou půdou jsou

dětské kolektivy mateřských škol a prvního stupně základních škol. Ze zahraničních zkušeností je ale nutno upozornit i na lokální epidemie infekce varicella-zoster, které v minulosti proběhly ve Spojených státech (například West Virginia) v pečovatelských domech a domovech důchodců (12, 29). Opakovaně byli

epidemiology označení jako zdroj infekce (tzv. index case) zaměstnanci daných zařízení, což vedlo k úpravám vstupních podmínek pro personál, a v současné době je požadováno potvrzení o očkování proti varicella-zoster u zaměstnanců těchto institucí. Obdobně je již v současnosti ve většině států americké unie požadováno potvrzení o očkování proti VZV při nástupu dítěte do základní školy, které je podmínkou přijetí dítěte. Nástup do šesté třídy základní školy je pak opět podmíněn potvrzením o přeočkování druhou dávkou VZV, která byla doporučena a schválena komisí ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) v roce 2006. Toto praktické opatření způsobilo, že v současnosti je hladina proočkovanosti proti VZV v USA na úrovni nad 90 % a onemocnění varicellou prakticky vymizelo z ambulancí amerických pediatri (www.cdc.gov/vaccines/stats-surv/default.htm#nis).

Očkování proti herpes zoster – současná situace

Na druhou stranu proočkovanost proti rekurentní VZV infekci herpes zoster je nízká. Aplikace vakcíny proti zosteru, povolená v USA v roce 2006, je brzděna celou řadou problémů. Mezi hlavní patří vysoká cena vakcíny (okolo 150 USD za jednu dávku), administrativní problémy spojené s jejím zpětným proplácením pojišťovnamí a nutnost vakcínu skladovat ve zmrazeném stavu. Data k roku 2008 uvádějí proočkovanost americké populace ve skupině 50–59 let na hladině 3 % a ve skupině nad 60 let 7 % (24, 26, 30). V České republice není očkovací látka dosud běžně dostupná.

Charakteristika onemocnění herpes zoster a faktory, které vznik tohoto onemocnění ovlivňují

Pásový opar je většinou vyvolán reaktivací endogenního latentního VZV v senzorických gangliích či vzácně reinfekcí (1, 24). V posledních několika letech převažují a stále se diskutují dvě hlavní hypotézy týkající se mechanismu latence VZV. První vychází z předpokladu infikování nervu vírem v kůži a následně virové multiplikace. Teprve po pomnožení viru dochází k přechodu do stavu latence v neuronu. Druhá hypotéza má za to, že volné viriony mimo buňky jsou transportovány do neuronu,

ve kterém přejdou do latentního stadia bez multiplikačního kroku. Nejčastěji jsou postižena ganglia spinální (obvykle Th 5–10), v asi 20 % případů pak ganglia mozková. Postiženo obvykle bývá ganglií několik, z toho jedno vždy nejvýrazněji. Kolem ganglií s hemoragickými nekrotami se hromadí lymfocytární infiltraáty spolu s plazmocyty a polymorfonukleárními buňkami. Inkubační doba tohoto onemocnění se pohybuje mezi 7 až 10 dny, dochází k charakteristickému unilaterálnímu výsevu puchýřků v pruhu připomínajícím opasek (25, 26, 30). Tomu také toto onemocnění vděčí za svůj název, který získalo od římského lékaře Celsa Aurelia. HZ se nejčastěji objevuje v těch dermatomech, kde byl v minulosti nejintenzivnější exantém varicelly.

Obdobně jako o příčinách mechanismu latence VZV panují dohady o dosud nejasných mechanismech reaktivace VZV (5, 6, 25). Víme, že velmi důležitou roli hraje věk pacienta. Odhaduje se, že u pacientů nad 50 let je více než 60% pravděpodobnost propuknutí herpes zoster. Okolo osmdesátého roku života je pravděpodobnost výskytu HZ 3x vyšší než ve skupině pacientů ve věku 60 let a více. Toto navýšení je připisováno faktu přirozeně slábnoucí buněčné imunity v důsledku věku. Mezi dosud známé spouštěcí mechanismy patří stavy a) imunoprese vzniklé na podkladě infekcí typu HIV či TBC, b) nádorových onemocnění, jako je Hodgkinův lymfom nebo leukemie, nebo c) iatrogeně navozené stavy vyvolané vlivem cytostatik, kortikosteroidů, radioterapiemi, UV zářením a dále stresem.

U pacientů s těmito problémy je udávána zhruba 50% pravděpodobnost propuknutí herpes zoster. Do skupiny faktorů ovlivňujících nástup HZ jsou dále řazeny poruzy výživy, nadměrná únava. Obecně lze říci, že u herpes zoster na rozdíl od varicelly neexistuje sezonní výskyt onemocnění (5, 8, 10, 19).

Výsevu kožních puchýřků předchází bolest a dysestezie v místě inervace nervem, po kterém se zoster šíří. Mezi typické oblasti těla, které bývají postiženy, patří obličej, šíje, krk a laterální části hrudníku. Vyrážka obvykle mizí po dvou až třech týdnech. Komplikace může způsobit výsev HZ v oblastech kolem očí a uší, a to až do takové míry, že dojde ke ztrátě zraku, obrně lícního nervu, eventuálně k virové encefalitidě. Zosterová encefalitida je

vzácná a je typická strnutím šíje, bolestí hlavy, fotofobií a meningizmem. Pro její propuknutí je zásadním rizikovým faktorem věk pacienta a postižení druhé větve páteho kraniálního nervu. Zosterové encefalidity se vyskytují s četností 0,2–0,5 % v rámci komplikovaných zosterových infekcí. Jsou popsány případy, kdy bolest přetrvávala i několik let po odeznění kožních příznaků (24, 26). Obdobně jako v české populaci je každoročně pozorován zhruba o třetinu vyšší výskyt HZ u žen než u mužů a podobné nálezy byly publikovány ve studiích z Nizozemí či USA. (V holandské populaci byl nárůst HZ u žen oproti mužům až 38 %.) Velmi výjimečné jsou případy bolestivosti bez přítomnosti kožních lézí, tzv. *zoster sine herpette* (30).

Zvláštní pozornost si zasluhují vzácně se vyskytující zosterové infekce u dětí. Byla pozorována vyšší incidence HZ u malých dětí, které se setkaly s varicellou *in utero*, anebo onemocněly varicellou před dovršením druhého roku života. Je známo, že onemocnění planými neštovicemi během prvních dvanácti měsíců života dítěte zvyšuje významně možnost onemocnění HZ, pravděpodobně v důsledku nezrálé imunitní odpovědi k VZV. V roce 1965 publikovali Hope a Simpson významnou studii s informací, že incidence HZ mezi dětmi mladšími deseti let je 74 případů na 100 000 osob/rok. Tato pravděpodobnost se 14x zvyšuje pro skupinu osob ve věku 80–89 let (1 010 případů na 100 000 osob/rok).

Až 20 % dětí onemocní HZ v případě, že byly postiženy kongenitálním varicellovým syndromem (30).

Molekulární epidemiologie herpes zoster

Z hlediska epidemiologicko-mikrobiologického je velmi zajímavá možnost molekulárně genetické analýzy za účelem stanovení, jaké kmény VZV jsou zodpovědné za varicellové či zosterové onemocnění.

VZV patří mezi DNA viry, tvořené dvoušroubovicovou deoxyribonukleovou kyselinou. Velikost virionu je v průměru 150–200 nm, s DNA umístěnou v jádře. Virová nukleokapsida měří v průměru 100 nm a tvoří ji 162 hexagonálních kapsomer.

Stabilita VZV genomu je extrémně vysoká. V rámci 124 884 párů bází VZV genomu (Dumas referenční kmen) je popsáno pouhých 0,1 % změn projevujících se záměnou jednotlivých bází (SNP). Pro srovnání: diverzita HSV-1 DNA, který patří do

stejně skupiny alfa herpesvirů, je oproti VZV genomu 6x vyšší. DNA VZV je podobně jako u dalších alfa herpesvirů strukturována do dvou dlouhých unikátních oblastí (přibližně 100 kbp) a krátkých unikátních oblastí, dlouhých 5,4 kb, z nichž každá je obklopena obrácenými repetitivními sekvencemi DNA o délce 6,8 kb. Přes 50 % lineární VZV DNA pak tvoří A+T páry (17, 20, 21, 22). Přes tuto vysokou stabilitu je možné moderními molekulárně genetickými metodami od sebe rozlišit jednotlivé VZV kmeny lišící se na úrovni DNA, jejichž výskyt je dán především geografickou lokalizací, podnebím v dané oblasti (rozdílná epidemiologie v zemích mírného a tropického podnebního pásu) a silně ovlivněn celosvětovou migrační aktivitou obyvatelstva jednotlivých zemí a kontinentů (4, 5, 12). Virovým rezervoárem VZV byli původně primáti, posléze člověk. Výhradně v lidské populaci virus existuje více než 45 tisíc let (10, 18, 27). Z pohledu pouze geografického tvoří hranici v rámci distribuce VZV kmenů obratník Raka na severní polokouli a obratník Kozorooha na polokouli jižní. V subtropických a tropických oblastech převažují tzv. mozaikové (M) kmeny, vzniklé pravděpodobně rekombinací a selekčními tlaky z kmenů evropských (E1, E2) a japonského kmene (J). Evropské kmeny jsou typické pro oblasti mírného pásu obou polokoulí a části Austrálie vyznačující se mírným klimatem. Japonský kmen (J) je pak typický pro Japonsko a některé země asijského kontinentu (4, 5, 6, 7, 8, 12, 27).

Kazuistika číslo 1

V říjnu 2009 se ke kožnímu vyšetření na Kliniku nemocí kožních a pohlavních ve FN HK dostal 60letý pacient mužského pohlaví s výsevem puchýřků v oblasti kůže pravého lýtka. Anamnesticky došlo k výsevu kožních změn 1 den před vyšetřením; v době výsevu udával nemocný zimnici. Teplota axilárně v den výsevu dosáhla 38,3 °C. Pacient si sám ordinoval Paralen tbl. (Paracetamol), po jejichž aplikaci došlo objektivně k poklesu teploty na hodnoty subfebrilie.

V osobní anamnéze pacient uvedl refluxní gastritidu od roku 1997, syndrom horní hrudní apertury vlevo od roku 1996, absces pravé tonsily v srpnu 2009. Sledován byl dále pro hyperurikemii. Od léta 2009 zjištěna i hypertenzní nemoc a laboratorní známky počínající retence dusíkatých

Obr. 1 Detail výsevu HZ v dolní třetině lýtka (kazuistika 1). Z pohledu dermatologa se jedná o velmi neobvyklou lokalizaci.



katabolitů. V současné době (jaro 2010) vyšetřován pro podezření na ischemickou nemoc srdeční.

Pravidelně užívá Milurit tbl., ke kompenzaci hypertenze pak Tenaxum a Rhefluin tbl.

Na cílený dotaz ohledně migračních aktivit a cestování udal pacient opakované pobyty v oblasti Středomoří (Řecko, Turecko, Egypt, Tunis).

Objektivní kožní nález byl charakterizován výsevem puchýřků uspořádaných ve skupinkách na zarudlé spodině v oblasti přední plochy pravého lýtka (Obrázek 1). Bylo vysloveno podezření na infekci herpes zoster. Subjektivně nemocný uvedl pálení až bolestivost v místě výsevu. Kontakt s varicellou ani případné zátěžové faktory před výsevem kožních změn neudal.

Byl proveden odběr krve k základnímu biochemickému vyšetření s následujícími závěry: vyšší hladina glykemie – 6,1 mmol/L, mírně vyšší hladina kreatininu – 124 umol/L {1 měsíc před výsevem hladiny kreatininu v hodnotách od 186 do 206 umol/L, urea na horní hranici normy 8,3 mmol/L}, vyšší hladiny jaterních testů (ALT 1,45 ukat/L, AST 0,0 ukat/L, GMT 2,21) a cholesterolu (6,51 mmol/L), vysoká hladina LDLC (3,97 mmol/L) a triacylglyceridů (2,27 mmol/L). Krevní obraz v normě. V diferenciálním krevním obraze v absolutních počtech byl

nález normální, kromě mírně nižší hodnoty lymfocytů – 0,179 (norma od 0,230). Provedli jsme stěr z ložiska pro molekulárně genetické vyšetření.

V terapii byl nasazen Zovirax v dávce 400 mg per os po 4 hodinách s vynecháním noční dávky a doporučena analgetika při potřebě. Tato nestandardní snížená dávka byla indikována na doporučení nefrologa při laboratorním průkazu retence dusíkatých katabolitů v rámci počínající renální insuficience. V lokální terapii jsme doporučili aplikaci 1% rivanolu v tekutém pudru.

Kontrolním klinickým vyšetřením bylo zjištěno odhojení lokálního kožního nálezu, v místě postižení byla pozorována reziduální hyperpigmentace, subjektivně byl pacient bez bolestí a parestetických fenoménů.

Kazuistika číslo 2

Počátkem listopadu 2009 byla opět na Klinice nemocí kožních a pohlavních FN Hradec Králové vyšetřena 53letá žena pro akutní kožní výsev puchýřků s lokalizací na laterální straně krku vpravo. Subjektivně udávala bolestivost s propagací do pravého ucha. Pacientka neuvedla údaje o kontaktu s varicellou; před výsevem však byl přítomen akutní vertebrogenní algický syndrom. Obdobný typ výsevu dle sdělení

tato pacientka pozorovala již v červnu 2009 v lokalizaci na přední ploše levého stehna, který následoval po operaci menisku kolenního kloubu. I v tomto případě pacientka neuvedla kontakt s onemocněním varicellou. Tento výsev byl spojen s pocíty pálení, bolestivosti a paresteziemi, které v této oblasti přetrvávají dosud.

Anamnesticky byla léčena pro atopický ekzém od roku 1994, klinicky vedena jako pozdní forma atopie s projevy v lokalizaci ve flexurách končetin, na krku a na kůži obličeje. Léčena byla kortikoidními externy a lokálními imunomodulátory (tacrolimus, Protopic ung). Systémově byla nasazena antihistaminika (Aerius tbl.). Laboratorní vyšetření prokázala mírné zvýšení celkového IgE (247 IU/ml). Dále je pacientka několik let sledována pro alergickou rinokonjunktivitidu a středně těžké asthma bronchiale, v medikaci Xyzal tbl., Alvesco 160, Avamys nasal spray, Opatanol gtts. a Ophthalmo-Hydrocortison ung. Alergologická vyšetření ukázala vazbu na pyly trav a břízy, psí srst a roztoče. V osobní anamnéze byla zjištěna řada dalších onemocnění: arteriální hypertenze, hyperlipidemie, ICHS (není vyloučena variantní angina pectoris), jaterní steatóza dle ultrazvukového nálezu, cervikobrachiální syndrom, cholecystolithiáza, polypy tlustého střeva. Dále stav po konizaci cervixu uteri pro prekanceromatózu v roce 1978, stav po humeroskapulární artritidě vlevo, stav po appendektomii, krátce před výsevem (cca 2 týdny) zjištěné degenerativní postižení meziobratlových plotének L1-S1 (vertebrogenitální algický syndrom bederní) a gonarthrosis l. sín. I.–II. st. a konečně stav po operaci katarakt obou očí.

Na cílený dotaz ohledně migračních aktivit a cestování udala pacientka opakované pobyty v Egyptě.

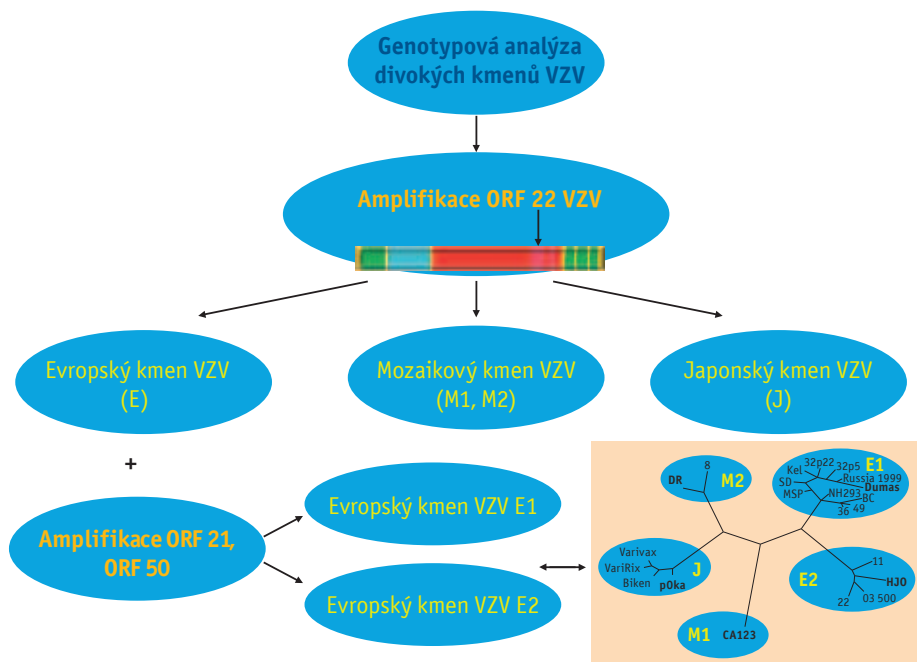
Objektivní klinický nález při vyšetření byl charakterizován výsevem herpetiformně uspořádaných drobných puchýřků na erytémovém podkladu na pravé straně krku.

Provedli jsme stěr z ložiska drobné eroze po ruptuře krytky puchýřku opět pro účely genotypové analýzy VZV.

V terapii byl nasazen Zovirax (Acyklovir) v dávce 5 × 800 mg per os denně, lokálně pak 1% Rivanol v tekutém pudru na ložiska.

Kontrolním klinickým vyšetřením bylo zjištěno odhojení lokálního kožního nálezu, v místě postižení přetrvávaly neostře ohraničené nepravidelné reziduální erytémy. Pro doplnění informací o celém případě je

Obr. 2 Přehledné schéma ukazující použitý genotypizační přístup pro analýzu klinických vzorků



nutné uvést další výsev herpetiformních puchýřků periorbitálně a v oblasti levé části brady v únoru 2010. Tento výsev byl provázen únavou, zvýšenou teplotou a zimnicí. Výsevu nepředcházela zátěžová situace ani přítomnost jiných onemocnění. I v tomto případě byla zopakována systémová terapie acyklovirovým preparátem, lokálně aplikována endiaronová pasta. V současnosti je plánováno kompletní imunologické vyšetření.

Genotypová analýza herpes zoster obou pacientů

U každého ze sledovaných pacientů byl odebrán sterilní stěr v místě aktivní zosterové léze. Mezi pacienty nedošlo nikdy ke kontaktu a odebrané vzorky byly rovněž zpracovávány striktně odděleně. Námí použitý metodický přístup je schematicky zachycen na obrázku 2 (5, 6, 7, 17, 23). Vycházíme z analýzy 447 párů bází dlouhého VZV amplikonu v oblasti ORF 22. Obvykle čtyři specifické SNP v oblasti ORF 22 VZV rozlišují se 100% úspěšností VZV divoké kmene do tří hlavních skupin E, M a J. Ve skupině M pak navíc tato metoda diverzifikuje do dalších skupin M1, resp. M2. Odlišnosti ve dvou pozicích ORF 21 nebo jedné pozici ORF 50 pak umožňují diverzifikaci evropských divokých kmenů VZV do dvou skupin E1 a E2.

Tabulka 1 shrnuje výsledky celé genotypové analýzy VZV izolátů vztažené

k referenčnímu divokému kmene Dumas (accession number X04370). Čtyři pozice ORF22 – # 37 902, # 38 055, # 38 081 a # 38 177, identifikovaly M2 kmen. Po navazující analýze pozic # 33 725 a # 33 728 z oblasti ORF 21 anebo pozice # 87 841 z oblasti ORF 50 jsme překvapivě zjistili, že ORF 21 a ORF 50 spadá do kmene E1. Z tohoto důvodu jsme provedli dodatečné genotypové analýzy tří dalších pozic v druhé oblasti ORF 22, a to # 39 263, # 39 394 a # 39 530. Tímto způsobem jsme ověřili homogenitu celého ORF 22, který spadá do kmene M2, a zároveň jsme vyloučili možnou laboratorní kontaminaci. Autoři tohoto sdělení se domnívají, že zachytili velmi pravděpodobně nový divoký kmen VZV, který vznikl rekombinací evropského kmene E1 a tropického kmene M2. Zároveň si jsou ale vědomi, že je nutné provést další velmi podrobné genotypové analýzy virové DNA z obou klinických izolátů.

Analýzy sekvencí ORF 21, 22 a 50 byly provedeny pomocí DNASTAR programu (DNASTAR Incorporated). Vzájemné porovnání jednotlivých sekvencí klinických vzorků a referenčního kmene Dumas byly pak vyhodnocovány pomocí Clustal W metody.

Část izolované DNA byla sterilně nanesena na Whatman FTA filtrační terčíky a bude analyzována sérií dalších genotypizací v Národní VZV laboratoři na CDC v Atlantě. Nález podobného charakteru pochází ze studie genotypizace divokých

Tab. 1 Analýza genomových variací na základě genotypizace VZV ORF 21, 22 a 50. Odlišnosti v rámci jednotlivých SNP (single nucleotide polymorphisms) byly stanoveny porovnáním mezi referenčním VZV kmenem Dumas (accession number X04370) a jednotlivými klinickými izoláty z Kliniky nemocí kožních a pohlavních FN Hradec Králové (první kazuistika = ČR 156; druhá kazuistika = ČR 163)

ORF	Pozice SNP	Dumas referenční kmen X04370	Klinický vzorek ČR 156	Klinický vzorek ČR 163
ORF 21	33 725	T	T	T
	33 728	T	T	T
ORF 22	37 902	A	A	A
	38 055	T	C	C
	38 081	A	C	C
	38 177	G	A	A
	39 263	G	G	G
	39 394	G	G	G
ORF 50	39 530	A	A	A
	87 841	C	C	C

Genotypy byly určeny pomocí metody dvou ampliconů (7). Všechny tři klinické vzorky vykázaly genotyp E1 pro ORF 21 a 50 a genotyp M2 pro ORF 22. Zelený kód reprezentuje E1 Dumas kmen marker, žlutý kód představuje M2 mozaikový kmen marker.

kmenů VZV sesbíraných v Mongolsku, data nebyla dosud publikována. Sekvence jak z České republiky, tak z Mongolska je jednoznačně třeba podrobit dalším molekulárně genetickým analýzám.

Závěr

Herpes zoster je v naší populaci častým onemocněním.

Velmi zajímavá jsou následující data ze Spojených států (24, 30). Incidence HZ ve skupině dospělých, bez ohledu na věk, je 200–400 případů na 100 000 obyvatel/rok. Mezi dospělými ve věku 70–79 let je to už 1 100 onemocnění na 100 000 obyvatel/rok. Incidence HZ ve skupině dospělých středního věku, očkovaných proti varicella-zoster viru, je incidence HZ pouze 90 případů na 100 000 obyvatel/rok. Mezi dětmi nemocnými leukemií a neočkovanými proti VZV je incidence HZ 2 500 případů na 100 000 obyvatel/rok. Toto číslo dramaticky klesá u skupiny dětí s leukemií očkovaných proti VZV, a to na 800 případů na 100 000 obyvatel/rok. Další vybraná skupina se týká pacientů s prokázaným HIV, u nichž se vyskytl herpes zoster. Incidence u takto nemocných dospělých neočkovaných proti

VZV je 5 150 případů na 100 000/rok. Děti infikované HIV a neočkované proti VZV mají incidenci HZ 46 700 případů na 100 000/rok. Děti nemocné HIV a očkované proti VZV mají incidenci HZ mezi 0 až 300 případy na 100 000/rok. Bohužel podobné sledování dat pro Českou republiku není dostupné.

Jedinou prevencí herpes zoster, onemocnění převážně starší generace, je očkování (30). V tuto chvíli je v Evropě k dispozici pouze jedna, živá atenuovaná vakcína Zostavax (Sanofi Pasteur MSD). Tato vakcína není dosud v České republice běžně dostupná. V souvislosti s ekonomickým tlakem na prodlužující se dobu odchodu do důchodu a stárnutím populace je jisté vakcinace velmi zajímavá.

Oproti tomu vakcína proti VZV je na českém trhu dostupná, ale stále není v povědomí obyvatel příliš rozšířena. Přitom její široké použití by zabránilo stále tak typickým epidemiím planých neštovic zejména v zimním a jarním období v českých dětských kolektivech převážně mateřských škol a na školách prvního stupně. Jistě bez zajímavosti by nebyl ani ekonomický dopad na snížení počtu dnů nemocenské dospělých, kteří děti v případě tohoto onemocnění musí ošetřovat, a nepochybně i hospitalizací u komplikovaných stavů. Navíc z literatury vyplývá, že očkování proti VZV velmi pravděpodobně snižuje i výskyt HZ v různých skupinách pacientů (12, 13, 24, 26).

Očekává se, že epidemiologie planých neštovic a pásového oparu se bude v důsledku širšího používání obou vakcín měnit. Námí studovaná molekulárně genetická analýza jednotlivých kmenů VZV vede k lepšímu porozumění vztahů v rámci infekce globálně před a po očkování. Molekulárně genetické analýzy umožňují prohlubovat znalosti o patogenním potenciálu individuálních kmenů, napomáhají identifikovat potenciaální zdroje infekce a mají zásadní význam pro efektivní monitoring dopadu vakcín. Kromě analýzy divokých kmenů VZV dokážeme pomocí specifických fluorescenčních sond rychle a přesně rozlišit divoké a vakcinační kmeny VZV (15, 16). V našem případě jsme tento úvodní krok k rozlišení vakcinačních a divokých kmenů neaplikovali, protože oba pacienti očkovaní proti VZV nebyli a věkově spadali do kategorie, které vakcína proti VZV nemohla být v ČR v minulosti podána. Nicméně schopnost správně analyzovat

vakcinační a divoké kmeny VZV nabývá na důležitosti (2, 3, 11, 14, 23). V současné době je podstatnou součástí vyšetření pacientů s VZV a HZ ve Spojených státech.

V průběhu přípravy tohoto sdělení došlo u pacienta z kazuistiky číslo 2 k novému opakovanému výsevu herpes zoster. Byly odebrány nové vzorky, které jsou v současné době analyzovány. Autoři se domnívají, že další molekulárně genetická analýza jim umožní lépe porozumět rozdílným vlastnostem odlišných kmenů VZV a napomoci k podrobnému sledování individuálních kmenů tohoto viru.

Závěrem lze shrnout, že v rámci prospektivní studie zaměřené na podrobnou molekulárně genetickou analýzu divokých kmenů VZV v České republice došlo pravděpodobně v rámci rutinního screeningu k zachycení nového kmene VZV. Jedná se o kombinaci E1M2, která mohla vzniknout rekombinací mezi jednotlivými E1 a M2 kmeny. Virus byl v obou případech izolován od pacientů se zosterem, s relativně velmi bohatou osobní anamnézou. Není bez zajímavosti ani epidemiologické zjištění poukazující na bohatou cestovní historii obou pacientů, převážně do teplých jižních krajín v krátkém časovém intervalu před propuknutím zosterové infekce. Právě oblasti subtropického a tropického pásu jsou typické pro výskyt divokých kmenů VZV mozaikového typu a na tuto skutečnost je nutno pamatovat.

Podporováno grantem GAČR P304/10/1161.

Literatura

- Davison AJ, Scott JE. The complete DNA sequence of varicella-zoster virus. *J Gen Virol.* 1986;67:1759–1816.
- Gomi Y, Sunamachi H, Mori Y, Nagaike K, Takahashi M, Yamanishi K. Comparison of the complete DNA sequences of the Oka varicella vaccine and its parental virus. *J Virol.* 2002;76:11447–59.
- Faga B, Maury W, Bruckner DA, Grose C. Identification and mapping of single nucleotide polymorphisms in the varicella-zoster virus genome. *Virology.* 2001;280:1–6.
- Barrett-Muir W, Scott FT, Aaby P, John J, Matondo P, Chaudhry QL, et al. Genetic variation of varicella-zoster virus: evidence for geographical separation of strains. *J Med Virol.* 2003;70:S42–7.
- Loparev VN, Gonzalez A, Deleon-Carnes M, Tipples G, Fickenscher H, Torfason EG, et al. Global identification of three major genotypes of varicella-zoster virus: longitudinal clustering and strategies for genotyping. *J Virol.* 2004;78:8349–58.
- Loparev VN, Rubtcova E, Bostik V, Govil D, Birch

- CJ, Druce J, et al. Identification of five major and two minor genotypes of VZV strains: a practical two-amplicon approach used to genotype clinical isolates in Australia and New Zealand. *J of Virology*. 2007;81:12758-65.
7. Loparev VN, Rubtcova EN, Bostik V, Tzaneva V, Sauerbrei A, Robo A, et al. Distribution of VZV wt genotypes in northern and southern Europe: evidence for high conservation of circulating genotypes. *Virology*. 2009;383:216-25.
8. Grose, C. Varicella zoster virus: out of Africa and into the research laboratory. *Herpes*. 2006;13(2):32-6.
9. McGeoch DJ, Cook S. Molecular phylogeny of the alphaherpesvirinae subfamily and a proposed evolutionary timescale. *J Mol Biol*. 1994;238:9-22.
10. McGeoch DJ, Davison AJ. The molecular evolutionary history of the herpesviruses. In: Domino E, Webster R, Holland J. (ed.) *Origins and evolution of viruses*. London: Academic Press; 1999. p. 441-66.
11. Quinlivan M, Gershon AA, Steinberg SP, Breuer J. An evaluation of single nucleotide polymorphisms used to differentiate vaccine and wild type strains of varicella-zoster virus. *J Med Virol*. 2005;75:174-180.
12. Quinlivan M, Hamrami K, Barrett-Muir W, Aaby P, Arvin A, Chow VT, et al. The molecular epidemiology of varicella-zoster virus: evidence for geographic segregation. *J Infect Dis*. 2002;186:888-94.
13. Tipples GA, Safronetz D, Gray M. A real-time PCR assay for the detection of varicella-zoster virus DNA and differentiation of vaccine, wild-type and control strains. *J Virol Methods*. 2003;113:113-6.
14. Norberg P, Bergstrom T, Rekabdar E, Lindh M, Liljeqvist JA. Phylogenetic analysis of clinical herpes simplex virus type 1 isolates identified three genetic groups and recombinant viruses. *J Virol*. 2004;78:10755-64.
15. Pagamjav O, Sakata T, Matsumura T, Yamaguchi T, Fukushi H. Natural recombinant between equine herpesviruses 1 and 4 in the ICP4 gene. *Microbiol Immunol*. 2005;49:167-79.
16. Argaw T, Cohen JI, Klutch M, Lekstrom K, Yoshikawa T, Asano Y, et al. Nucleotide sequences that distinguish Oka vaccine from parental Oka and other varicella-zoster virus isolates. *J Infect Dis*. 2000;181:1153-7.
17. Loparev VN, Arga T, Krause PR, Takayama M, Schmidt DS. Improved identification and differentiation of varicella-zoster virus (VZV) wild-type strains and an attenuated varicella vaccine strain using a VZV open reading frame 62-based PCR. *J Clin Microbiol*. 2000;38:3156-60.
18. Grose C, Tyler S, Peters G, Hiebert J, Stephens GM, Ruyechan WT, et al. Complete DNA sequence analyses of the first two varicella-zoster virus glycoprotein E (D150N) mutant viruses found in North America: evolution of genotypes with an accelerated cell spread phenotype. *J. Virol*. 2004;78:6799-6807.
19. Grose C, Brunel PA. Varicella-zoster virus: isolation and propagation in human melanoma cells at 36 and 32 degrees C. *Infect Immun*. 1978;19:199-203.
20. Takada M, Suzutani T, Yoshida I, Matoba M, Azuma M. Identification of varicella-zoster virus strains by PCR analysis of three repeat elements and a PstI-siteless region. *J Clin Microbiol*. 1995;33:658-60.
21. Sakaoka H, Kurita K, Gouro T, Kumamoto Y, Sawada S, Ikara M, et al. Analysis of genomic polymorphism among herpes simplex virus type 2 isolates from four areas of Japan and three other countries. *J Med Virol*. 1995;45:259-72.
22. Stow ND, Davison AJ. Identification of a varicella-zoster virus origin of DNA replication and its activation by herpes simplex virus type 1 gene products. *J Gen Virol*. 1986;67:1613-23.
23. Levin MJ, DeBiasi RL, Bostik V, Schmid DS. Herpes zoster with skin lesions and meningitis cause by 2 different genotypes of the Oka varicella-zoster virus vaccine. *J Infect Dis*. 2008;198(10):1444-7.
24. Oxman MN. Vaccination to prevent HZ and postherpetic neuralgia. *Hum Vacci*. 2007;3:64-8.
25. Thiry E, Meurens F, Muylkens B, McVoy M, Gogev S, Thiry J, et al. Recombination in alphaherpesviruses. *Rev Med Virol*. 2005;15:89-103.
26. Oxman MN. Herpes zoster pathogenesis and cell-mediated immunity and immunosenescence. *J Am Osteopath Assoc*. 2009;109:S13-7.
27. Wagenaar TR, Chow VT, Buranathai C, Thawatsupha P, Grose C. The out of Africa model of varicella-zoster virus evolution: single nucleotide polymorphisms and private alleles distinguish Asian clades from European/North American clades. *Vaccine*. 2003;21:1072-81.
28. LaRussa P, Lungu O, Hardy I, Gershon A, Steinberg SP, Silverstein S. Restriction fragment length polymorphism of polymerase chain reaction products from vaccine and wild-type varicella-zoster virus isolates. *J Virol*. 1992;66:1016-20.
29. LaRussa P, Steinberg S, Arvin A, Dwyer D, Burgess M, Menegus M, et al. Polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism analysis of varicella-zoster virus isolates from the United States and other parts of the world. *J Infect Dis*. 1998;178:S64-6.
30. Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines*. New York: Saunders and Elsevier; 2004.

RNDr. Vanda Boštková, Ph.D.
Katedra epidemiologie
Fakulta vojenského zdravotnictví
Univerzity Obrany
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
tel.: 973253083
e-mail: vbostik@pmfhk.cz

Jsou v České republice hlášena všechna onemocnění bakteriologicky ověřenou tuberkulózou?

Are all cases of bacteriologically verified tuberculosis reported in the Czech Republic?

MUDr. Jiří Wallenfels

Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou, FN Na Bulovce, Praha

Souhrn:

Tuberkulóza patří mezi onemocnění podléhající hlášení. Hlášení vyplňuje lékař, obvykle pneumoftizeolog v lůžkovém zařízení, který zahajuje antituberkulotickou léčbu. Pokud je tuberkulóza zjištěna při pitvě, vyplňuje hlášení patolog. Údaje o všech hlášených tuberkulózně nemocných se monitorují a vyhodnocují v Registru tuberkulózy. Registr tuberkulózy je propojen s Informačním systémem bacilární tuberkulózy, do kterého laboratoře hlásí pozitivní výsledky vyšetření materiálu mykobakteriologickými metodami. Porovnáním dat Registru tuberkulózy a Informačního systému bacilární tuberkulózy byla zjištěna 99% úplnost hlášení bakteriologicky ověřené tuberkulózy v České republice v roce 2008.

Klíčová slova: tuberkulóza, registr, úplnost hlášení, Česká republika

Summary:

Tuberculosis is a disease subjected to notification duty. The notification form is filled in by the physician, usually a pneumologist from an inpatient facility, who initiates the anti-tuberculosis treatment. If tuberculosis is detected by autopsy, the notification form is filled in by the pathologist. Data of all tuberculosis patients are monitored and evaluated in the Registry of tuberculosis. The Registry of tuberculosis is merged with the Information system for bacillary tuberculosis. The Information system for bacillary tuberculosis is based on mandatory laboratory notification of all positive mycobacterial examinations. The data from the Registry of tuberculosis and from the Information system for bacillary tuberculosis were compared and it was established that the completeness of notification of bacteriologically verified tuberculosis in the Czech Republic was 99% in 2008.

Key words: tuberculosis, registry, completeness of notification, Czech Republic

Vakcinologie 2010;4:150-4.

Úvod

Tuberkulóza patří mezi onemocnění podléhající hlášení. Od roku 1981 je dohled nad tuberkulózou, tj. hlášení tuberkulózy a epidemiologické hodnocení sebraných dat, uskutečňován zřízením Národního registru tuberkulózy, který umožňuje hodnocení epidemiologické situace na úrovni regionů a okresů (1). Hodnota výstupů tohoto informačního systému odvisí od kvality a úplnosti vstupních dat. Je známo, že u řady infekčních onemocnění se setkáváme se značnou podhlášeností, u některých nemocí je třeba počítat naopak s nerealně vysokými nahlášenými počty („přehlášenost“). V jednom starším průzkumu provedeném ve Velké Británii se např. ukázalo, že třetina lékařů nevěděla, že tuberkulóza podléhá hlášení, a 70 % lékařů nevědělo, kde najít příslušný

formulář, na kterém se onemocnění hlásí (2). Jaká je úplnost našeho registru tuberkulózy, není známo. Cílem práce bylo odhadnout míru podhlášenosti tuberkulózy v České republice v současnosti se zaměřením na tuberkulózu bakteriologicky ověřenou.

Metodika

V Registru tuberkulózy (RT) se v souladu se surveillance tohoto onemocnění (Vyhl. MZ č. 473/2008 Sb.) sledují všechny osoby, u kterých byla na území ČR zjištěna tuberkulóza (TBC) nebo jiná mykobakteriáza, a osoby dispenzarizované ve skupinách tzv. aktivní a inaktivní TBC nebo jiné mykobakteriázy (3, 4).

Technické provedení RT prošlo vývojem a několik posledních let je RT realizován

v prostředí internetu (I-RT, tj. internetový RT) prostřednictvím chráněné komunikace s centrálně uloženými daty. I-RT je propojen s internetovým Informačním systémem bacilární tuberkulózy (I-ISBT) v jeden celek (dále označovaný jako I-RT-ISBT). Správcem I-RT-ISBT je Ministerstvo zdravotnictví ČR, provozovatelem I-RT-ISBT je Koordinační středisko pro rezortní zdravotnické informační systémy (KSRZIS) a jeho zpracovatelem na celostátní úrovni je Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR).

Správcem a zpracovatelem ISBT na celostátní úrovni je Národní referenční laboratoř (NRL) pro mykobakterie Státního zdravotního ústavu (SZÚ) v Praze. Základní zpravodajskou jednotkou ISBT je každá laboratoř, provádějící mykobakteriologická vyšetření. Podle platné právní úpravy

jsou laboratoře povinny hlásit údaje do ISBT. Sběr údajů zajišťují pracovníci mykobakteriologických laboratoř, kteří předávají datové rozhraní na SZÚ. Vstupní informace o pozitivních výsledcích vyšetření se ohlašují na tiskopisu: Hlášení pozitivního výsledku mykobakteriologického vyšetření. SZÚ jednou za měsíc nahrává laboratorní výsledky z ISBT do I-RT-ISBT (5, 6).

Zřízení registru vychází ze zákonné povinnosti pro všechny lékaře, kteří diagnostikují u nemocných nové onemocnění nebo recidivu TBC, jakož i úmrtí na TBC, hlásit je jako nemocné s infekčním onemocněním. Hlášení se podává písemně na tiskopisech: Povinné hlášení tuberkulózy a ostatních mykobakterióz (povinné hlášení), Kontrolní hlášení tuberkulózy a ostatních mykobakterióz (kontrolní hlášení), Hlášení o změně údajů u osob v RT (změnové hlášení) a Zpráva o zdravotním stavu osob přeřazených do skupin inaktivní tuberkulózy. Povinné hlášení vyplňuje lékař, který zahájil léčbu pro tuberkulózu (nebo jinou mykobakteriózu), dále lékař, který zjistil úmrtí na tuberkulózu (nebo jinou mykobakteriózu), či lékař, který zjistil při úmrtí z jiné příčiny aktivní tuberkulózu (nebo jinou mykobakteriózu). Hlášení se vyplňuje u plicní mikroskopicky pozitivní TBC do týdne od zahájení léčby, u plicní mikroskopicky negativní a u mimoplicní TBC do týdne po obdržení prvních výsledků kultivace. Kontrolní hlášení vyplňuje lékař ambulantního oddělení pneumologie a ftizeologie, který nemocného dispenzarizuje. Hlášení se vyplňuje jeden rok po povinném hlášení, případně ihned, je-li zjištěno, že nemocný zemřel, nebo že se u něj o aktivní tuberkulózu (nebo jinou mykobakteriózu) nejedná. Pro vyplňování formulářů a jejich následný oběh existuje metodika ÚZIS č. 58 – Registr tuberkulózy (Pokyny pro vyplňování a sběr vstupních dat) (3, 4, 5, 6, 7).

Hlavním účelem I-ISBT je hodnocení rozsahu a kvality činnosti mykobakteriologických laboratoř. Systém shromažďuje záznamy o každém materiálu vyšetřeném mykobakteriologickými metodami s pozitivním výsledkem. V rámci toho jsou zaznamenána data o jednotlivých pacientech a k nim jsou přiřazeny jednotlivé záznamy o vyšetřeních. Kromě vnitřní funkce (hodnocení činnosti mykobakteriologických laboratoř) má systém svou vnější funkci. Tato spočívá v jeho komplementárním využití jako kontroly úplnosti dat v I-RT. Pokud je zjištěna pozitivita v I-ISBT, za určitých podmínek musí mít svůj

protějšek v I-RT. Tedy slouží jako kontrola úplnosti souboru bakteriologicky ověřené TBC v I-RT (5).

Pracoviště krajských hygienických stanic (KHS) povinné hlášení porovnává s výstupy I-ISBT, vyčká výsledků identifikace (případně podle I-ISBT opraví údaje) a obsah tohoto hlášení doručeného v písemné podobě zadá do I-RT. Krajský konzultant TBC průběžně kontroluje logickou a věcnou správnost a úplnost uvedených údajů, porovnává hlášení v I-RT s údaji z laboratorního hlásícího systému I-ISBT a řeší vzniklé nesrovnalosti. Zvláště pak vyhledává v ISBT nehlášené pozitivní nálezy a rozhoduje, zda a kde by se tyto případy měly hlásit. K tomuto účelu má krajský konzultant TBC a obdobně i pořizovač dat na KHS přidělenou příslušnou uživatelskou roli (přístupová práva). Platí zásada, že v určitém kraji mají přístup (pořizování povinných a kontrolních hlášení a prohlížení povinných, kontrolních a změnových hlášení a výsledků v I-ISBT) pouze k záznamům ze svého kraje. Charakteristika, struktura a principy fungování I-RT-ISBT, včetně popisu uživatelských rolí, jsou detailně zpracovány v uživatelské příručce Registr tuberkulózy, Uživatelská příručka (srpen 2004, verze 3.1), ICZ.a.s. (3, 4, 5).

Krajský konzultant dává pokyn k uzavření hlášení ihned, jakmile lze jeho obsah považovat za kompletní. Uzavřená hlášení mohou být statisticky zpracovávána. Všechna hlášení za kalendářní rok musí být uzavřena, nebo zrušena nejpozději do 30. 4. roku následujícího. Toto datum je administrativním „uzavřením registru“. Hlášení za předcházející rok jsou po tomto datu považována za kompletní a jsou dále statisticky zpracovávána (ÚZIS ČR) (3).

Jedním z údajů vyplňovaných jak v povinném, tak v kontrolním hlášení je údaj o etiologickém agens. Nabídnuo je 22 kódů, z toho 12 pro konkrétní tuberkulózní a netuberkulózní mykobakteria (včetně kódu pro jiná mykobakteria než vyjmenovaná), ostatní kódy jsou vyhrazeny pro situace, kdy konkrétní mykobakterium způsobující onemocnění prokázáno není (např. kódy kultivace založena, kontaminace, pozit. jen mikr., *M. species*, negativní atd.).

Kromě zcela výjimečných případů je etiologickým agens všech bakteriologicky ověřených TBC v ČR *M. tuberculosis* (8). V souladu s tím, co bylo uvedeno výše,

je-li v I-ISBT uvedeno pozitivní etiologické agens *M. tuberculosis*, musí být, je-li vše v pořádku, totéž uvedeno i v I-RT. Totéž platí i obráceně, je-li v I-RT uvedeno pozitivní etiologické agens *M. tuberculosis*, musí být, je-li vše v pořádku, totéž uvedeno i v I-ISBT. Pro usnadnění práce krajským konzultantům TBC jsou v I-RT-ISBT k dispozici sestavy Seznam I-ISBT x I-RT a Seznam I-RT x I-ISBT, které vyhledávají nesrovnalosti a odlišnosti od předepsaných pravidel. Sestavy byly použity i pro účely této práce. Na krajské a celostátní úrovni bylo zjišťováno, zda pozitivita agens *M. tuberculosis* v I-ISBT v období od 1. 1. 2008 do 31. 12. 2008 má svůj odpovídající protějšek v I-RT. Za dostačující bylo považováno, pokud agens *M. tuberculosis* bylo uvedeno na povinném (tolerováno bylo i pouze na kontrolním hlášení) pořízeném do I-RT do 30. 4. 2010. Rozlišeny byly dvě chyby, závažnější a méně závažná. Závažnější chybou bylo, pokud v I-RT vůbec odpovídající povinné hlášení neexistovalo, méně závažnou chybou bylo, pokud sice povinné hlášení existovalo (a nemocný se tak zpravidla dostal alespoň do statistik celkových počtů TBC), ale byl uveden jiný kód etiologického agens než kód pro *M. tuberculosis*. Nebyla zjišťována např. správnost uvedené diagnózy onemocnění, včasnost hlášení, přesná shoda datumu 1. pozitivního odběru uvedeného na povinném hlášení a v I-ISBT apod. Současně bylo zjišťováno (opět na krajské a celostátní úrovni), zda povinná hlášení v I-RT s datem hlášení od 1. 1. 2008 do 31. 12. 2008 a s uvedeným etiologickým agens *M. tuberculosis* mají svůj odpovídající protějšek (tj. pozitivita *M. tuberculosis*) v I-ISBT. Každá nesrovnalost a její důvody byly individuálně řešeny s příslušnými krajskými konzultanty TBC, pořizovači dat na KHS a NRL pro mykobakterie SZÚ jako garantem ISBT.

Výsledky

Celkem bylo v I-ISBT zjištěno 575 osob s výsledkem identifikace *M. tuberculosis* v roce 2008. 570 z nich mělo svůj záznam v I-RT, u 10 z nich byl uveden jiný kód etiologického agens než *M. tuberculosis*. Úplnost I-RT tak činí 99,1 %, resp. 97,4 %. Podle krajů je úplnost I-RT v rozpětí 81,8–100,0 %, resp. 63,6–100,0 %. V 8 krajích (včetně 4 nejlidnatějších) je shoda I-ISBT x I-RT v agens *M. tuberculosis* sto procentní. Hlášení a správné záznamy agens

v I-RT chyběly častěji u cizinců (mezi 15 osobami nehlášenými do I-RT nebo s chybně uvedeným etiologickým agens *M. tuberculosis* je 8 cizinců) a osob, které změnily kraj bydliště. Podstatnou část z 10 případů, u kterých byl uveden jiný kód etiologického agens než *M. tuberculosis*, představovaly případy pacientů, kteří zemřeli krátce po zahájení antituberkulotické léčby, nebo u nichž byla diagnóza TBC učiněna pitvou (jejichž úmrtí bylo uvedeno již na povinném

hlášení) a u kterých bylo předčasně uzavřeno povinné hlášení s kódy etiologického agens: kultivace založena nebo identifikace neprovedena nebo neukončena. Oprava (upřesnění) kontrolním hlášením v těchto případech nepřipadá v úvahu, neboť úmrtí již bylo ohlášeno povinným hlášením a kontrolní hlášení se nevyplňuje (4).

V I-RT bylo identifikováno 525 osob s uvedeným etiologickým agens *M. tuberculosis* a datem povinného hlášení v roce

2008. Bližším šetřením bylo zjištěno, že v 9 případech bylo agens *M. tuberculosis* uvedeno chybně (nikoliv na základě existujícího výsledku identifikace při bakteriologickém vyšetření). Přesnost I-RT tak činí 98,3 %. Podle krajů je přesnost I-RT v rozpětí 80,0–100,0 %. Z 516 osob se správně uvedeným agens *M. tuberculosis* v I-RT jich 505 mělo stejný výsledek i v I-ISBT. Bylo zjištěno, že chybějící záznamy u 11 osob pro I-ISBT nezajistily celkem 3 laboratoře

Tab. 1 Porovnání I-ISBT etiologické agens *M. tuberculosis* proti I-RT za rok 2008

Území podle I-ISBT	Počet osob s výsledkem identifikace <i>M. tuberculosis</i> v I-ISBT*	z toho: počet osob s chybějícím hlášením nebo chybějícím etiologickým agens <i>M. tuberculosis</i> v I-RT*		Úplnost I-RT v % (I-ISBT: agens <i>M. tuberculosis</i> , I-RT: agens <i>M. tuberculosis</i>)
		z toho: počet osob do I-RT nehlášených*		Úplnost I-RT v % (I-ISBT: agens <i>M. tuberculosis</i> , I-RT: agens všechny kódy)
Hlavní město Praha	92	0		100,0
Středočeský kraj	68	0		100,0
Jihočeský kraj	24	0		100,0
Plzeňský kraj	24	2		91,7
Karlovarský kraj	11	4		63,6
Ústecký kraj	60	3		95,0
Liberecký kraj	23	1		98,3
Královéhradecký kraj	29	0		100,0
Pardubický kraj	37**	0		100,0
Vysočina	12	3		91,9
Jihomoravský kraj	57	0		100,0
Olomoucký kraj	30**	0		100,0
Zlínský kraj	27	0		100,0
Moravskoslezský kraj	63	2		92,6
Bezdomovci, cizina	18***	0		100,0
Česká republika	575	15		97,4
		5		99,1

* Kraj v I-ISBT se nemusí u všech osob shodovat s krajem v I-RT. Zde uváděné počty osob v krajích podle I-ISBT jsou zvýšeny, resp. sníženy o počty osob s chybějícím hlášením nebo chybějícím etiologickým agens *M. tuberculosis* v I-RT v případech, kde se kraj I-ISBT neshoduje s krajem, který měl hlášení nebo záznam o etiologickém agens *M. tuberculosis* do I-RT pořídit

** V Pardubickém kraji není do počtu osob v I-ISBT zahrnuta 1 osoba s uvedeným výsledkem identifikace *M. tuberculosis*, u které se jednalo ve skutečnosti o *M. bovis* BCG a v Olomouckém kraji není započítána 1 osoba s uvedenými jednorázovými výsledky identifikace *M. avium* a následně *M. tuberculosis*, u které se údajně o aktivní TBC nejednalo

*** TBC těchto osob nahlášena do I-RT 4 kraji: Hlavní město Praha (5 osob), Středočeský kraj (3 osoby), Jihomoravský kraj (7 osob) a Moravskoslezský kraj (3 osoby)

Tab. 2 Porovnání I-RT etiologické agens *M. tuberculosis* proti I-ISBT za rok 2008

Území podle I-RT	Počet osob s etiologickým agens <i>M. tuberculosis</i> v I-RT*		Počet osob nenahlášených do I-ISBT*	Přesnost I-RT v % Úplnost I-ISBT v %
	z toho: správně	z toho: chybně		
Hlavní město Praha	98	0	0	100,0
Středočeský kraj	63	63**	0	100,0
Jihočeský kraj	21	21	0	100,0
Plzeňský kraj	14	15	1	93,3
Karlovarský kraj	8	10	2	80,0
Ústecký kraj	58	59**	1	93,1
Liberecký kraj	18	18	0	100,0
Královéhradecký kraj	25	25	0	100,0
Pardubický kraj	23	24	1	95,8
Vysočina	15	17	2	88,2
Jihomoravský kraj	69	69	0	100,0
Olomoucký kraj	29	29	0	100,0
Zlínský kraj	21	22	1	95,5
Moravskoslezský kraj	54	55**	1	98,2
Česká republika	516	525	11	98,3
				97,9

* Kraj v I-RT se nemusí u všech osob shodovat s krajem v I-ISBT. Zde uváděné počty osob v krajích podle I-RT jsou zvýšeny, resp. sníženy o počty osob nenahlášených do I-ISBT v případech, kde se kraj I-RT neshoduje s krajem laboratoře, která měla výsledek identifikace do I-ISBT dodat

** V Středočeském, Ústeckém a Moravskoslezském kraji není do počtu osob v I-RT zahrnuta vždy 1 osoba, u které výsledky identifikace *M. tuberculosis* pochází ze zahraničí

ve 3 krajích. Úplnost I-ISBT je 97,9 %. Mezikrajsky se úplnost I-ISBT pohybuje v rozpětí 66,7–100,0 %. V 6 krajích je shoda I-RT x I-ISBT v agens *M. tuberculosis* stoprocentní (současně jde o kraje se stoprocentní shodou v I-ISBT x I-RT).

Výsledky podle krajů jsou uvedeny v tabulkách 1 a 2.

Diskuze

Zjištěné výsledky úplnosti I-RT a I-ISBT a přesnosti I-RT za rok 2008 na celostátní úrovni jsou výborné a lze říci, že hlášení bakteriologicky ověřené TBC v ČR je téměř kompletní. Totéž lze předpokládat i o hlášení bakteriologicky ověřené TBC v posledních nejméně 5 letech, kdy I-RT-ISBT funguje stejným způsobem. Významný počet případů kultivačně ověřené TBC, který by nebyl zachycen ani v I-ISBT, ani v I-RT, je

nepravděpodobný. Zcela však tuto možnost vyloučit nelze.

Na krajské úrovni byly významnější nedostatky zjištěny v Karlovarském kraji (v I-RT) a v kraji Vysočina (v I-ISBT). Je ale pravda, že výsledek v obou krajích již může být ovlivněn statistickou chybou malých čísel.

Jak již bylo zmíněno, práce byla zaměřena především na kontrolu porovnání záznamu etiologického agens *M. tuberculosis* v I-ISBT x I-RT a vice versa. Nebylo ověřováno, zda uvedení *M. tuberculosis* jako etiologického agens je spojeno s uvedením odpovídající diagnózy, resp. s neuvedením zejména kódu A16 TBC dýchacího ústrojí, bakteriologicky a histologicky neověřená, a naopak, zda jako bakteriologicky ověřené nejsou kódovány i případy TBC, kde proměnná etiologické agens je kódována jako negativní, nevyšetřeno apod. Chyba v prvním případě by

vedla ke snížení počtu (a podílu) hlášených kultivačně ověřených TBC, chyba v druhém případě naopak k jeho navýšení. Celkový počet hlášených TBC by však těmito chybami ovlivněn nebyl (samozřejmě za předpokladu, že diagnóza případu nebude kódována jako jiná mykobakterióza). Rovněž nebyly porovnávány záznamy v I-ISBT x I-RT pro jiné kódy etiologických agens než *M. tuberculosis* připadající v úvahu u kultivačně ověřené TBC.

Podíl hlášených kultivačně neověřených TBC ze všech hlášených TBC v ČR je dlouhodobě kolem 35 % (9). Zjišťování úplnosti hlášení kultivačně neověřených TBC je složitější a porovnání I-ISBT a I-RT v tomto případě nepřipadá v úvahu. Využit by zde šlo např. dat zdravotních pojišťoven, registru hospitalizovaných či evidence zemědělských atd. (10, 11). To však již přesahuje rámec tohoto článku. I z poznámek na povinných

hlášení v I-RT (např. poznámka, že povinné hlášení bylo získáno až po opakovaných urgencích na základě positivity v I-ISBT) se lze domnívat, že míra úplnosti hlášení kultivačně neověřených TBC je nižší, než je tomu u kultivačně ověřené TBC.

Zajímavou otázkou, jejíž zodpovězení však rovněž přesahuje rámec tohoto sdělení, je, kolik případů TBC v ČR není nahlášeno, protože vůbec nebylo diagnostikováno. Zejména (ne však výhradně) půjde o případy, kdy nemocný (ať už z jakéhokoliv důvodu) nevyhledá lékaře. Částečně lze úvahy o počtech těchto případů odvíjet od počtů TBC zjištěných až při pitvě.



Závěr

Podrobným porovnáním záznamů pozitivních výsledků mykobakteriologického vyšetření (Informační systém bacilární tuberkulózy) a záznamů vlastního registru TBC (povinná a kontrolní hlášení TBC) bylo zjištěno, že úplnost hlášení bakteriologicky ověřené TBC s identifikovaným etiologickým agens *M. tuberculosis* v ČR dosahuje 99 %. Spíše výjimečné nedostatky byly zjištěny zejména u cizinců a osob, které změnilý kraj bydliště. Zjišťování a dohledávání údajů o těchto nemocných je pochopitelně obtížnější, s o to větším úsilím a důsledností musí být prováděno. Klíčové je zde postavení krajského konzultanta TBC. Jeho význam do budoucna ještě poroste s tím, jak se u nás pravděpodobně bude zvyšovat podíl cizinců na notifikaci TBC a jak se s klesajícími celkovými počty hlášených TBC budeme přibližovat její eliminaci. Bude pak skutečně záležet na přesném hlášení každého jednotlivého případu TBC.



Literatura

1. Homolka J, Votava V. Tuberkulóza. Praha: Karolinum, 2003. p. 80.
2. Harvey I. Infectious disease notification-a neglected legal requirement. Health Trends. 1991;23:73-4.
3. Návrh novely metodiky sběru a vyplňování vstupních dat pro hlášení tuberkulózy do Registru tuberkulózy, nepublikováno.
4. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky. Registr tuberkulózy: Pokyny pro vyplňování a sběr vstupních dat. Metodika NZIS 58. ÚZIS ČR. 1999.
5. ICZ.a.s. Registr tuberkulózy, Uživatelská příručka (srpen 2004, verze 3.1).
6. Vyhl. č. 195/2005 Sb., kterou se upravují podmínky předcházení vzniku a šíření infekčních onemocnění a hygienické požadavky na provoz zdravotnických zařízení a ústavů sociální péče.
7. Zákon č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví

a o změně některých souvisejících zákonů.

8. Havelková M, Šimáková T, Příkazský V. Výroční zpráva o mykobakteriologické diagnostice v České republice v roce 2007. cit. 4.5.2010. Available from: <http://www.szu.cz/tema/prevence/vyrocnizprava-o-mykobakteriologicke-diagnostice-v-ceske>
9. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky. Tuberkulóza a respirační nemoci 2008. Zdravotnická statistika. ÚZIS ČR. 2009.
10. WHO TB Epidemiology and Surveillance Virtual Workshop. cit. 4.5.2010. Available from: <http://apps.who.int/tb/surveillanceworkshop/default.htm>
11. Pillay J, Clarke A. An evaluation of completeness of tuberculosis notification in the United Kingdom. BMC Public Health. 2003;3:31.

MUDr. Jiří Wallenfels

Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou

FN Na Bulovce

Budínova 2

180 81 Praha 8

Tel.: 266082052

E-mail: jiri.wallenfels@fnb.cz

**PRVNÍ VAKCÍNA PROTI SEZÓNÍ CHŘIPCE
VYRÁBĚNÁ INOVATIVNÍ VERO BUNĚČNOU TECHNOLOGIÍ
V ZÁVODĚ BOHUMIL V ČESKÉ REPUBLICE**

PREFLUCEL

**VZOREK
ZDARMA***

*Zavolejte na tel. +420 225 774 211
nebo napište na jana.janichova@baxter.com.
Prvním 500 praktickým lékařům
dovezeme 1 vzorek vakcíny PREFLUCEL
na požadovanou adresu v ČR.⁴

- inovativní Vero buněčná technologie
- čistá vakcína – **BEZ** antibiotik
 - **BEZ** vaječných bílkovin
 - **BEZ** adjuvantů
 - **BEZ** konzervantů¹
- vysoce imunogenní – ochrana během celé chřipkové sezóny²
 - i proti odvozeným kmenům³
- velmi dobře tolerovaná v klinických studiích

BEZPLATNÉ LINKY

pro více informací 800 202 010, 800 331 170
(v pracovní dny Po–Pá 9–17 h)



Zkrácené informace o léčivém přípravku PREFLUCEL, injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce

Vakcína proti chřipce (štěpený virion, inaktivovaná, připravovaná na kulturách Vero buněk). Sezóna 2010/2011. **Složení:** Léčivá látka: Vakcína složená z čistěných, inaktivovaných štěpených virionů chřipky, obsahující antigeny následujících kmenů*: A/ California/07/2009 (H1N1) – 15 mikrogramů HA**, A/ Perth/16/2009 (H3N2), varianta A/Victoria/210/2009 – 15 mikrogramů HA**, B/ Brisbane/60/2008 (B) – 15 mikrogramů HA** (*pomnožené na Vero buňkách (kontinuální buněčná linie savčího původu); **hemaglutinin). Toto složení vakcíny odpovídá doporučení WHO (severní polokoule) a rozhodnutí EU pro sezónu 2010/2011. Pomocné látky: trometamol, chlorid sodný, polysorbát 80 a voda na injekci. **Indikace:** Profylaxe chřipky u dospělých a starších osob. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo rezidua (např. formaldehyd, benzonázu nebo sacharózu). Imunizace má být odložena u pacientů s horečnatým onemocněním nebo akutní infekcí. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí (ve věku 18 let a starší) a starší osoby (nad 60 let věku): 0,5 ml. Imunizace má být provedena intramuskulární injekcí (do musculus deltoideus). Bezpečnost a účinnost u osob mladších 18 let nebyla hodnocena. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (≥1/10): bolest hlavy*, myalgie, bolest v místě vpichu*, celkový pocit nevolnosti, malátnost, pocit únavy (vyčerpání). Časté (≥1/100 až <1/10): pocení, arthralgie*, zarudnutí očí; v místě vpichu: otok, zčervenání, ekchymóza, zatvrdnutí*; systémové reakce: zimnice, horečka (pyrexie). Méně časté (≥1/1000 až <1/100): Hypersenzitivita, anafylaktická reakce, svědění, podráždění oka, výtok z oka, faryngální edém; v místě vpichu: svědění, teplota; systémové reakce: hrudní dyskomfort. Vzácné (≥1/10000 až <1/1000): roztroušená skleróza. Údaje z postmarketingových zkušeností s přípravkem PREFLUCEL nejsou k dispozici. * Tyto reakce obvykle odezní bez léčby během 1–2 dnů. **Upozornění:** Stejně jako u všech injekčních vakcín má být vždy připravena k okamžitému použití odpovídající medikace a lékařský dohled pro případ anafylaktické reakce po podání vakcíny. PREFLUCEL nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně. Protilátková odpověď u pacientů s endogenní nebo iatrogenní imunosupresí může být nedostatečná. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v 0,5 ml, tj. v podstatě neobsahuje sodík. **Interakce:** PREFLUCEL může být podán současně s jinými vakcínami. Imunizace má být provedena do různých končetin. Je třeba zmínit, že nežádoucí účinky mohou být intenzivnější. Imunitní odpověď může být snížena, jestliže pacient podstupuje imunosupresivní léčbu. Ačkoli to nebylo pozorováno u přípravku PREFLUCEL, po vakcinaci proti chřipce byly zaznamenány falešně pozitivní výsledky sérologických testů při použití metody ELISA k detekci protilátek proti HIV1, hepatitidě C a především HTLV1. Tyto falešně pozitivní výsledky je možno vyloučit metodou Western Blot. Přechodně falešně pozitivní reakce mohou být způsobeny IgM odpovědí na vakcínu. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční stříkačku v krabíčce, aby byl přípravek chráněn před světlem. PREFLUCEL neobsahuje žádné konzervační přísady. **Držitel rozhodnutí o registraci:** BAXTER AG, Industriestrasse 67, Viedeň, Rakousko. **Registrační číslo:** 59/772/10-C. **Poslední revize SPC:** 29.9.2010. Výdej vakcíny je vázán na lékařský předpis. Vakcína není hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Informace o výši příspěvku na očkování poskytnou příslušné zdravotní pojišťovny. **Úplný text SPC naleznete na www.baxter-vpois.cz.**

1) SPC
2) Data on file, Baxter AG, Vienna, Austria
3) Prokázané snížení výskytu chřipkové infekce způsobené korespondujícími kmeny chřipky o 78,5% v klinické studii fáze III prováděné v USA během chřipkové sezóny 2008/2009 na 7236 osobách. Prokázané snížení výskytu chřipkové infekce způsobené korespondujícími i antigenně odvozenými kmeny chřipky o 71,5% v klinické studii fáze III prováděné v USA během chřipkové sezóny 2008/2009 na 7236 osobách.
4) Vzorek bude předán na základě písemné žádosti.

VAKCINOLOGIE

POKYNY PRO AUTORY

Instructions for authors

Časopis Vakcinologie si klade za cíl být důležitým zdrojem informací pro praktické lékaře a pediatry v oblasti vakcinologie. Časopis Vakcinologie od roku 2007 jako čtvrtletník. Všechny publikované články prochází dvojitou recenzí (peer review), přičemž se zachovává oboustranná anonymita. Redakce přijímá příspěvky v českém, slovenském nebo anglickém jazyce. Název, souhrn a klíčová slova původních vědeckých prací a přehledových článků musí být v anglickém jazyce!

Vakcinologie 2010;4:156-7.

Časopis přijímá příspěvky do těchto rubrik:

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

Náležitosti rukopisu:

Příspěvek pište na počítači v některém z běžných textových editorů, přičemž prosím dbejte následujících technických připomínek:

- doporučená velikost písma 12, řádkování 1,5
- doporučený rozsah cca 20 normostran
- reference v textu, tabulkách nebo popisech obrázků číslyte arabskými číslicemi v kulatých závorkách
- používejte metrických jednotek a jednotek soustavy SI
- používejte výhradně ustálené zkratky; nepoužívejte zkratky v nadpisu a souhrnu, uveďte plný název (před prvním použitím zkratky v textu)

Titulní strana:

- stručný a výstižný název článku v českém i v **anglickém jazyce**
- plná jména a příjmení všech autorů a jejich akademické hodnosti s jejich písemným souhlasem s uveřejněním
- název pracoviště odkud práce pochází
- adresa hlavního autora, telefon, fax a e-mailová adresa, kam má být zasílána korespondence týkající se rukopisu
- zdroje podpory (granty, přístrojové vybavení, léky)
- poděkování lze umístit před seznamem literatury

Struktura PŮVODNÍ PRÁCE

- **Souhrn** - zahrnuje shrnutí obsahu článku do stručné formy. Nutné jsou charakteristické údaje z článku. Vše v českém a anglickém jazyce. Struktura souhrnu původní práce kopíruje

strukturu celé práce, tedy obsahuje kapitoly „Úvod, Metoda a materiál, Výsledky a Diskuze“. Souhrn by měl mít rozsah maximálně jedné strany (maximálně 1800 znaků).

- **Klíčová slova** – v počtu 3–8 slov nebo krátkých obrátů umožňujících dokumentační podchycení práce z hlediska jejího obsahu; doporučuje se užít hesla uváděná v Index Medicus – v českém a anglickém jazyce
- **Úvod** – stručný důvod vzniku článku, nastínění problematiky
- **Metoda a materiál** – popis souboru, popis hypotézy a postup studie, včetně postupu hodnocení
- **Výsledky** – získaná data a jejich hodnocení, vlastní zpracování
- **Diskuze** – stručná konfrontace s obdobnými studiemi a pracemi v posledních dvou a více letech. Hodnocení efektu studie.
- **Závěr** – zobecnění výsledků
- **Literatura** – citovaná dle pokynů pro autory

Struktura PŘEHLEDOVÉHO ČLÁNKU

- **Souhrn** – stručné shrnutí obsahu příspěvku v rozsahu maximálně 1000 znaků v českém a anglickém jazyce
- **Klíčová slova** – v počtu 3–8 slov nebo krátkých obrátů umožňujících dokumentační podchycení práce z hlediska jejího obsahu; doporučuje se užít hesla uváděná v Index Medicus – v českém a anglickém jazyce
- **Úvod** – stručný důvod vzniku článku, nastínění problematiky
- **Zhodnocení problematiky** – stručné základní myšlenky sdělení, vlastní přístup autora, základní charakteristika
- **Závěr** – důvod sdělení
- **Literatura** – citovaná dle pokynů pro autory

Struktura KAZUISTIKY

- **Souhrn** – stručné shrnutí obsahu příspěvku v rozsahu maximálně 200 slov v českém a anglickém jazyce
- **Klíčová slova** – v počtu 3–8 slov nebo krátkých obrátů umožňujících dokumentační podchycení práce z hlediska jejího obsahu; doporučuje se užít hesla uváděná v Index Medicus – v českém a anglickém jazyce
- **Úvod**
- **Popis případu**
- **Diskuze**
- **Závěr**
- **Literatura** – citovaná dle pokynů pro autory

Obrazová dokumentace:

Je možno zaslat e-mailem v elektronické podobě:

- **fotografie** – sken do CMYK ve velikosti výsledného tisku na 300 dpi
- **grafy** – originální soubor v Excelu (případně jiný tabulkový editor)

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

Obrázky ve formátu JPG, BMP, TIFF, v tiskovém rozlišení 300 dpi.

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

Obrazová dokumentace nemůže být přijímána v programu MS Powerpoint

Etické aspekty:

- podmínkou publikování klinických výzkumů je, aby použité postupy odpovídaly etickým principům Helsinské deklarace a byly schváleny příslušnou etickou komisí
- neuvádí se, zvláště na jakémkoli ilustrujícím materiálu, jména nemocných, jejich iniciály nebo nemocniční (ošetřovací, evidenční) čísla

Statistika:

- použité statistické metody popište detailně, aby čtenář mající přístup k původním údajům, mohl výsledky ověřit

Seznam literatury:

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

Příklady správných forem citací:

- *Článek v seriálových publikacích:*

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002;347(4):284-7.

(pokud je počet autorů vyšší než 6, uveďte prvních šest autorů a zkratku et al.)

- *Tištěná monografická publikace:*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology.* St. Louis: Mosby; 2002.

- *Kapitola v monografické publikaci:*

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer.* New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

- *Článek v elektronické seriálové publikaci:*

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

Zasílání rukopisů:

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

Rukopisy odpovídající výše uvedeným požadavkům odesílejte v elektronické podobě na adresu: crepova@medakta.cz

Recenzní řízení:

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

Průběh recenzního řízení:

- každý text nabídnutý k publikaci v časopise *Vakcinologie* je (kromě krátkých sdělení, aktualit, recenzí, zpráv a některých dalších méně závažných rubrik) postoupen k posouzení dvěma recenzentům
- k posouzení příspěvku vybírá šéfredaktor odborníky na problematiku, již se text zabývá. Přihlíží také k tomu, aby recenzenti nebyli s autorem úzce pracovně, institucionálně nebo osobně spjati
- recenzenti vyplňují do standardizovaného formuláře, zda text doporučují k přijetí, přepracování nebo zamítnutí. Své rozhodnutí zdůvodňují v posudku, do něž mohou také zahrnout doporučení k úpravám textu. Na základě vyjádření recenzentů šéfredaktor autorovi sdělí, zda text přijímá, požaduje přepracování, nebo zamítá. V případě, že autora žádá o přepracování nebo jeho text zamítá, uvede i nejdůležitější důvody. V případě autorova nesouhlasu se stanoviskem šéfredaktora může autor vyložit své důvody v dopise, který šéfredaktor předloží redakční radě.

Potvrzení o přijetí k tisku:

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

V Evropě jsou **rotaviry** příčinou každé druhé hospitalizace dětí do 5 let věku s gastroenteritidou¹

RotarixTM
Živá vakcína proti rotavirové infekci

Vakcína RotarixTM
od 1. 10. 2010 do 31. 12. 2010
v projektu ÚZP
levnější až o 1600 Kč
za očkovací schéma



**Adámek
3 měsíce!**

**○ Očkování Rotarixem
2. a poslední dávka!**



**2 perorální dávky
6.–24. týden**

Ochrana ve dvou perorálních dávkách²

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

NÁZEV PŘÍPRAVKU: Rotarix. **KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ:** Živá rotavirová vakcína. Prášek pro přípravu perorální suspenze s rozpouštědlem. 1 dávka (1 ml) po rekonstituci obsahuje: Rotavirus R1X4414 humanum vivum attenuatum – ne méně než 10^{5.0} CCID₅₀. **KLINICKÉ ÚDAJE: Terapeutické indikace:** Rotarix je určen k aktivní imunizaci dětí od 6 týdnu věku za účelem prevence gastroenteritidy způsobené rotaviry. V klinických zkouškách byla prokázána účinnost proti gastroenteritidě způsobené rotaviry typu G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] a G9P[8]. **Dávkování a způsob podání:** Očkovací schéma se skládá ze dvou dávek. První dávku možno podat od 6 týdnu věku. Minimální interval mezi dávkami by měl být nejméně 4 týdny. Obě dávky očkování by se měly aplikovat pokud možno před dosažením věku 16 týdnů, očkovací schéma musí být dokončeno do 24. týdne věku. Doporučuje se, aby děti, které dostaly jako první dávku Rotarix, dokončily 2dávkové schéma vakcínou Rotarix. Rotarix je určen pouze k perorálnímu podání. **Rotarix se za žádných okolností nesmí podat injekčně. Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv z pomocných látek. Hypersenzitivita po předchozím podání rotavirových vakcín, intususcepce v anamnéze, nekorigovaná vrozená malformace gastrointestinálního traktu s možnou predispozicí ke vzniku intususcepce. Aplikace vakcíny Rotarix musí být odložena u osob trpících akutním vážným horečnatým onemocněním. Aplikace vakcíny Rotarix musí být odložena u osob trpících průjemem a zvracením. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Nejsou k dispozici údaje o bezpečnosti a účinnosti Rotarixu u dětí trpících gastrointestinálními nemocemi nebo poruchou růstu. Ačkoliv nebyla prokázána příčinná souvislost mezi očkováním vakcínou Rotarix a intususcepce, jako preventivní opatření by měli zdravotníci sledovat jakékoli příznaky svědčící pro intususcepci. * Byly pozorovány případy přenosu vyloučeného viru z vakcíny na séronegativní osoby v kontaktu s očkovánými jedinci bez vývojiné klinických symptomů. Osoby v kontaktu s čerstvě očkovánými jedinci by měly dodržovat osobní hygienu. V klinické studii s omezeným počtem kojenců s asymptomatickou nebo HIV infekcí s mírnými příznaky nebyly prokázány žádné zjevné problémy s bezpečností vakcíny. U předčasně narozených dětí od 27. do 36. gestačního týdne věku byl prokázán stejný bezpečnostní profil jako u dětí, které obdržely placebo. Aplikace vakcíny Rotarix dětem se známým nebo suspektním deficitem imunity musí být založena na pečlivém zvážení potenciálních přínosů a rizik. V klinických studiích se prokázala účinnost proti gastroenteritidě způsobené rotaviry typu G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] a G9P[8]. Rozsah ochrany vůči ostatním sérotypům není znám. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Rotarix lze podat současně s kteroukoliv z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín [včetně hexavalentních vakcín (DTPa-HBVIPV/ Hib)]: vakcína proti difterii, tetanu, pertusi (celobuněčná) (DTPw), vakcína proti difterii, tetanu, pertusi (acelulární) (DTPa), vakcína proti Haemophilus influenzae typu b (Hib), inaktivovaná vakcína proti poliomyelitidě (IPV), vakcína proti hepatitidě B (HBV), konjugovaná pneumokoková vakcína a konjugovaná meningokoková vakcína séro skupiny C. Současné podání Rotarixu a perorální vakcíny proti poliomyelitidě (OPV) neovlivňuje imunitní odpověď na polio antigeny. I když současné podání OPV může lehce snížit imunitní odpověď na rotavirovou vakcínu. **Těhotenství a kojení:** Rotarix není určen k očkování dospělých. V době očkování je tedy možné pokračovat v kojení. **Nežádoucí účinky:** Celkem bylo ve dvaceti třech klinických studiích podáno přibližně 51000 kojencům zhruba 106000 dávek Rotarixu (lyofilizované nebo tekuté formy)*. Nežádoucí účinky seřazeny podle frekvence výskytu. Frekvence jsou hlášeny jako: Velmi časté ($\geq 1/10$), Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); prům. podrážděnost. Méně časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); bolesti břicha, nadýmání, dermatitida. Vzácné ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)*. Riziko vzniku intususcepce bylo hodnoceno v bezpečnostní studii, do níž bylo zahrnuto 63225 subjektů. Ve skupině dostávající Rotarix nebylo oproti skupině dostávající placebo zvýšené riziko vzniku intususcepce. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI: Protektivní účinnost:** V klinické studii hodnocen Rotarix podávaný podle různých schémat (2, 3 měsíce; 2, 4 měsíce; 3, 4 měsíce; 3, 5 měsíců) na 4000 subjektech. Po dvou dávkách Rotarixu byla protektivní účinnost vakcíny proti jakékoli rotavirové gastroenteritidě 87,1 % (95 % IS: 79,6; 92,1), proti závažné rotavirové gastroenteritidě 95,8 % (95 % IS: 89,6; 98,7), proti rotavirové gastroenteritidě vyžadující lékařskou péči 91,8 % (95 % IS: 84; 96,3) a proti rotavirové gastroenteritidě vyžadující hospitalizaci 100 % (95 % IS: 81,8; 100). **FARMACEUTICKÉ ÚDAJE: Inkompatibilita:** Rotarix nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky. **Doba použitelnosti: 3 roky.** Po rekonstituci se vakcína musí okamžitě aplikovat. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Nepodávejte injekčně. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A):** EU/1/05/330/001; EU/1/05/330/002; EU/1/05/330/003; EU/1/05/330/004. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE:** 21. 2. 2006. **DATUM REVIZE TEXTU:** 30. 3. 2010. Verze SPC platná ke dni 30. 9. 2010. Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci pro předepisování najdete v Souhrnu údajů o přípravku nebo se obraťte na adresu společnosti: GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444. *Prosím všimněte si změny SPC.

Reference: 1. FORSTER, Johannes, et al. Pediatrics. 2009, 123, s. 393-400. 2. SPC Rotarix, březen 2010.

Vakcinace proti rotavirovým infekcím – aktualizace

Vaccination against rotavirus infections - update

doc. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.

Ústav epidemiologie Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni

Souhrn:

Rotaviry každoročně vyvolávají 111–125 milionů onemocnění, jsou příčinou 0,5–1 milionu úmrtí. S registrací 2 nových vakcín (RotaTeq, Rotarix) je reálně postupně naplnit rozšířený imunizační program WHO, který počítá se zaváděním očkování proti těmto infekcím. V článku jsou shrnuty základní údaje o směrech vývoje rotavirových vakcín, zkušenosti s první očkovací látkou RotaShield, která byla vzhledem k souvislosti s intususcepce používána pouze v letech 1998–1999 v USA. Podrobně jsou rozebrány výsledky klinických studií vakcíny RotaTeq a Rotarix, které byly pro použití registrovány v Evropské unii během roku 2006. Diskutovány jsou některé zkušenosti související s častějším používáním těchto vakcín ve světě.

Klíčová slova: Rotarix, RotaShield, RotaTeq, rotavirové infekce, vakcinace

Summary:

Rotaviruses annually cause 111-125 million diseases and 0.5-1 million deaths. Following the marketing authorisation and the spreading application of 2 vaccines (RotaTeq, Rotarix) the fulfilment of the extended WHO immunisation programme, which includes the introduction of vaccination against these infections, seems to be realistic. The article summarises essential data about the trends in rotavirus vaccine development, experience with the first vaccine - RotaShield, which was, due to its association with intussusceptions only used in 1998-1999 in the U.S. The results of clinical studies on the RotaTeq and Rotarix vaccines, which have been granted marketing authorisation for use in the European Union in the course of 2006, are discussed in detail. Certain experience as well as issues associated with the more frequent use of the vaccines globally are also considered.

Keywords: Rotarix, RotaShield, RotaTeq, rotavirus infections, vaccination

Vakcinologie 2010;4:159-66.

Zavedení každého očkování s sebou přináší mnoho nových problémů, ale i otázek. V rámci článku jsou shrnuty údaje z nejaktuálnějších verzí souhrnných údajů o přípravku (SPC) obou u nás registrovaných rotavirových vakcín. Dále jsou diskutovány první zkušenosti s očkováním a strategie tohoto preventivního opatření jinde ve světě.

Rotaviry vyvolávají každoročně celosvětově kolem 111–125 milionů onemocnění, rotavirové infekce jsou vesměs v rozvojových zemích příčinou zhruba třetiny hospitalizací pro průjem, 0,5–1 milionu úmrtí, tj. 20–25 % všech úmrtí způsobených průjmem a 6 % všech úmrtí u dětské populace do 5 let věku (1–6). Ve vyspělých zemích nejsou v této věkové skupině hlavním problémem smrtelné průběhy infekce, ale časté hospitalizace i ambulantní ošetření; v souvislosti s tím jsou tyto země zatěžovány nejen přímými, ale zejména nepřímými zdravotnickými náklady. Prakticky všechny děti jsou do

tohoto věku rotaviry infikovány bez ohledu na ekonomickou vyspělost země. Z těchto důvodů WHO propaguje zařazení očkování proti rotavirovým infekcím do rozšířeného imunizačního programu s cílem zabránit především závažným průběhům s dehydratací. Souběžně je v rámci snižování nemocnosti a úmrtnosti na průjemová onemocnění doporučováno zejména v rozvojových zemích používání orálních rehydratačních roztoků a suplementace zinku.

Podobně jako u jiných infekcí se značným zdravotním i ekonomickým dopadem se po poznání etiopatogeneze a rozvoji diagnostiky objevily snahy o získání účinné očkovací látky. Přestože se s vývojem rotavirových vakcín začalo již zhruba před 30 lety, stále naráží na řadu problémů. I nadále přetrvává nedostatek poznatků o buněčné a humorální imunitě po rotavirových infekcích, nejasná zůstává i současná imunitní reakce proti více

sérotypům najednou. S nověji diagnostikovanými sérotypy se objevují otázky kolem možností heterotypní odpovědi po infekci některými sérotypy (7–8). Brzdou rychlejšího vývoje vakcín je i omezený růst lidských rotavirů v tkáňových kulturách. Tyto základní potíže jsou provázeny rozpornými výsledky studií o vlivu současného kojení, resp. interferenci mateřských protilátek, rozdílnou účinností očkovacích látek testovaných v rozvojových a vyspělých zemích, vlivu pH na vakcinační kmeny, hledají se optimální aplikační formy a účinné dávky, řeší se termíny případných revakcinací apod. Dosavadní výsledky terénních studií naznačují, že navození dlouhodobé, příp. celoživotní imunity očkováním není zatím možné. Už nyní je ale zřejmé, že je reálná prevence rotavirových gastroenteritid se závažným klinickým průběhem. Vzhledem k tomu, že rotavirové infekce jsou klinicky významné hlavně v prvních letech

života, není požadavek na dlouhodobou imunitu podstatný; je nutné, aby ochrana přetrvávala alespoň několik sezon. Teprve v budoucnosti se objasní, zda chybějící kontakt s přirozenou infekcí nebude chybět při dlouhodobé ochraně, zda nedojde k přesunu klinicky závažných průběhů do vyšších věkových skupin dětí, příp. dospělých (9). S rostoucím používáním vakcín na světě může dojít i k nežádoucí selekci cirkulujících sérotypů, mohou se ale objevit i zcela nové rekombinanty nepokryté dostupnými očkovacími látkami. Už v současnosti je z řady rozvojových zemí upozorňováno na odlišnou prevalenci sérotypů. V Indonésii bylo zjištěno, že pouze 56 % kmenů obsahuje G či P antigen, na který působí dostupné vakcíny (10). Znepokojující jsou i informace o dominanci sérotypu G12 zejména v kombinaci s atypickými P antigeny (11).

Vzhledem k lepšímu růstu zvířecích rotavirů v tkáňových kulturách dospěl nejdále vývoj vakcín připravených z těchto virů (bovinních a opičích). První vakcinační, boviní kmen byl dostupný pro studie u lidí v r. 1982 (RIT 4237), později byly zkoumány i kmeny opičí. Bohužel nadějně výsledky nebyly potvrzeny a další vývoj směřoval k vývoji reassortant, tj. vakcín připravených na základě kombinace genů kódujících protein(y) lidského viru a genů zvířecích virů. Další výzkum a příprava vakcín se ubíraly (a ubírají) zhruba čtyřmi základními směry, využívány jsou:

- 1) zvířecí rotaviry – vývoj ukončen; o vakcíně odvozené z jehněčích kmenů P[12]G10, která se používá od r. 2000 v jedné dávce v Číně, jsou jen útržkovité informace, prokázána byla 73% účinnost (12),
- 2) reassortanty zvířecích a lidských rotavirů – HRVG1-G4 P1[8]xWC3=Rotateq, HRVG1-G4 x bovine G6P[7],
- 3) lidské atenuované rotaviry: živé 89–12(P[8]G1)=Rotarix, novorozenecký 116E-(P[8]G1), novorozenecký RV3 (P[6]G3),
- 4) jiné přístupy – inaktivované celé viriony, viriony bez RNA, synteticky připravované virové peptidy, vakcíny na bázi DNA, rotavirové antigeny vázané na vektory (poliovirus, salmonela), cold-adapted, zvířecí subjednotkové vakcíny produkováné na hmyzích buňkách současně infikovaných rekombinantou baculovíru s rotavirovým proteinem (2,13–25).

I. RotaShield

Vakcína byla zkoušena v USA, Finsku a 3 jihoamerických zemích u 18 000 dětí. Z výsledků studií zaujaly především následující vedlejší reakce: teploty vyšší než 38 °C u 21 % očkovaných a intususcepce (IS). Ty se statisticky vyskytovaly nevýznamně častěji u očkovaných (5/10 054) než u kontrolní skupiny (1/4 633), navíc se 4 z těchto pěti případů vyskytly až po 3. dávce nebo v odstupu delším než 14 dní po očkování (26). Z hlediska účinnosti a imunogenity byla prokázána protekce před průměrem u 49–68 % a před závažným průběhem u 69–91 %, virus-neutralizační protilátky byly zjištěny až u 90 % očkovaných. Koncem dubna 1998 FDA (Food and Drug Administration) schválila výrobu vakcíny pod názvem RotaShield (výrobce Wyeth-Lederle) pro užití v USA a Rotamune pro ostatní země, v srpnu 1998 povolila FDA její použití k plošnému očkování v USA. Vakcína pro perorální aplikaci byla určena pro děti od dovršeného 6. týdne života do 1 roku, 1. dávka se měla aplikovat do 6 měsíců věku vzhledem k vyšší reaktogenitě po aplikaci této dávky starším dětem, interval mezi 3 dávkami minimálně 3 týdny. Vzhledem k tomu, že v klinických studiích bylo zaznamenáno 5 intususcepí, bylo rozhodnuto o postlicenční surveillance této komplikace.

I. a) Riziko intususcepce

Po zahájení vakcinace se objevilo 15 případů IS/1,5 mil. dávek, byly ohlášeny do hlášeného pasivního systému postmarketinkové surveillance VAERS, tj. Vaccine Adverse Event Reporting System. Spolehlivost tohoto systému byla ověřena při porovnání s výsledky následných cílených studií (27). Současně při postmarketinkové surveillance v Severní Karolíně a retrospektivní analýze v Minnesotě bylo vyjádřeno podezření na asociaci mezi očkováním a vznikem IS. Na základě těchto výsledků bylo v červenci 1999 zakázáno používání vakcíny. Během zhruba jedenáctiměsíčního období bylo naočkováno v USA zhruba 900 000 dětí. Pravděpodobně pod vlivem zvýšeného zájmu o komplikace očkování bylo do konce roku 1999 zdokumentováno systémem VAERS 99 případů IS: 61 % se vyskytlo mezi 3.–7. dnem po aplikaci, 82 % po 1. dávce, maximální výskyt byl zaznamenán ve věku 4–9 měsíců, ve 32 případech následovala chirurgická intervence, 7× resekcce střev, došlo k 1 úmrtí (28).

V 19 státech USA byla prováděna

retrospektivní studie případů a kontrol, v říjnu 1999 byly prezentovány její předběžné výsledky, v r. 2001 definitivní (29–30). Bylo zjištěno 429 případů IS, z toho 74 u dětí po vakcinaci. Relativní riziko (RR) bylo největší 3–7 dnů po 1. dávce (18,9), za 8–14 dnů 3,6 a za více než 15 dnů 1,0. Na základě odstupu vzniku intususcepce od očkování je dáván vznik této komplikace do pravděpodobného vztahu k virové replikaci, jejíž maximum je v dětském střevě udáváno na 3.–5. den po inokulaci vakcíny (31). Riziko IS bylo nezávislé na věku očkovaných první dávkou, u dětí ve věku 1–2 měsíce bylo RR 28,1, ve věku 3–5 měsíců 20,6 a ve věku 6–8 měsíců 31,4. Z toho vyplývá, že ani mateřské pasivně získané protilátky, ani protilátky po přirozených infekcích, se kterými se děti mohly setkat do 8. měsíce života, nezajišťují ochranu před IS vyvolanou vakcínou. Nicméně riziko IS bylo menší u dětí kojených mateřským mlékem (29). RR bylo největší po 1. dávce (18,9), po 2. bylo 5,8 a po 3. dávce 1,0. Byl vysloven názor, že s vakcinací spojená IS je onemocnění specificky vyvolané vakcinačními kmeny rotavirů, které jsou odlišné od přirozených. Bylo odhadnuto, že 1 IS připadá na 4 670–9 474 vakcinovaných dětí. Na základě následného propočtu, že 1 IS připadá na 5–12 000 očkovaných, byla během října a listopadu 1999 vakcína stažena z trhu. Další analýzy potvrdily výskyt u očkovaných dětí do 3 měsíců 1:30 000, u starších bylo toto riziko propočteno na <1:8 000 (32). Tato zkušenost vedla i k závěru, že při testování nových rotavirových vakcín bude nutné zvýšit počet dětí na 60–80 000. Při klinických studiích s očkovacími látkami Rotateq i Rotarix bylo toto doporučení už respektováno.

Na základě retrospektivní studie v letech 1992–1999 u neočkovaných dětí do 1 roku byl výskyt IS propočten na 41/100 000 dětí, u dětí do 3 let 17/100 000. Nebyl nalezen vztah mezi IS a infekcí divokými rotaviry, IS se vyskytovaly u dětí dříve než rotavirové infekce, lišil se i jejich sezonní výskyt. Výsledky naznačily, že vztah vakcinace a IS může být ovlivněn nehumánními složkami vakcíny (33). Další retrospektivní studie za období 1993–1999 nezjistila zvýšené riziko IS po zahájení vakcinace, naopak se toto riziko snížilo (34). Patogeneze vzniku IS v souvislosti s očkováním nebyla zatím definitivně objasněna. Pokusy na zvířatech ukázaly větší invazivitu humánněopičích reassortant do střevní lymfatické tkáně než humánněbovinních (35).

Nedá se vyloučit predispozice postižených dětí. Při katastrofickém scénáři (25% smrtelnost IS v rozvojových zemích) by mohla při celosvětovém používání vakcína způsobit úmrtí u 2–3 000 dětí ročně. Na druhé straně, i přes rozšiřování perorální rehydratační léčby na celém světě, umírá každoročně 452–870 000 dětí (vesměs v rozvojových zemích) na rotavirovou infekci. Vakcinace by mohla zabránit 80 % těchto úmrtí. Očkování, s přihlédnutím k jeho účinnosti a strategii vakcinace, by mohlo snížit v rozvojových zemích výskyt průjmů u dětí do 5 let o 2–3 %, počet úmrtí na průměrná onemocnění o 6–10 % (36). V roce 2000 bylo odhadnuto, že čekání na další vakcínu, která by se dostala na trh za dalších 3–5 let, by bylo spojeno s 1,4–3,2 milionu preventabilních úmrtí v rozvojových zemích, kde je riziko úmrtí na rotavirovou infekci 1:200 dětí s průjmem. Naproti tomu v USA, kde ročně umírá na tuto nákazu 20 dětí, bylo riziko IS po očkování příliš vysoké (37).

Po stažení vakcíny z amerického trhu se rozvinuly debaty, zda by vakcína neměla být využívána alespoň v rozvojových zemích, kde přínos vakcinace související zejména s redukcí počtu úmrtí výrazně převyšoval potenciální rizika vakcíny (37). Tyto argumenty se ale staly neudržitelnými a byla potvrzena potřeba nové vakcíny i pro tuto část světa. Po analýze výskytu IS po aplikaci dvou nových vakcín se ukazuje, že při optimalizaci a dodržování schématu byla vakcína RotaShield bezpečná při podání do 3 měsíců věku (38).

Historie vývoje této vakcíny i jejího neslavného konce je velmi poučná. Zejména s odstupem času, kdy se zjistilo, že uvedení nových vakcín na trh bude trvat déle, než se původně předpokládalo, lze jen litovat tehdejšího rozhodnutí a nenalezení možnosti diferencovaného přístupu k očkování ve vyspělých a rozvojových zemích. Odhady o počtech úmrtí, ke kterým díky odkladu vakcinace dojde, se více než potvrdily...

II. RotaTeq

Neúspěch s využitím opičích kmenů urychlil vývoj vakcín využívajících kmeny bovinní. Po celé řadě pilotních studií probíhajících hlavně v USA a Finsku se potvrdila vysoká účinnost vakcíny RotaTeq. Tato pentavalentní vakcína firmy Merck Sharp & Dohme Idea, Inc. je tvořena 5 reassortantami bovinních a lidských rotavirů sérotypů

G1-G4 a P1A[8] (většinou udáváno jako P1[8]). Každá reassortanta obsahuje 1 gen humánního viru kombinovaný s bovinním rotavirem WC3 (G6P7[5]). Výše uvedené sérotypy byly zařazeny do vakcíny vzhledem k tomu, že v letech 1973–2003 tvořily více než 80 % rotavirových onemocnění celosvětově (22). Filozofie očkovací látky je založena na převažující homotypní imunitní odpovědi po primární přirozené rotavirové infekci. V klinických studiích byla prokázána vyšší účinnost po 3 než po 2 dávkách.

Jedna 2ml dávka obsahuje rotavirový sérotyp G1 (ne méně než $2,2 \times 10^6$ IU), G2 (ne méně než $2,8 \times 10^6$ IU), G3 (ne méně než $2,2 \times 10^6$ IU), G4 (ne méně než $2,0 \times 10^6$ IU), P1[8] (ne méně než $2,3 \times 10^6$ IU). Přípravek obsahuje 1 080 mg sacharózy. Vakcína je vyráběna v podobě perorálního roztoku pro okamžité použití. Očkovací schéma se skládá ze tří dávek. První dávku lze podat od věku šesti týdnů a ne později než ve věku 12 týdnů. Mezi dávkami musí být intervaly nejméně 4 týdny. Všechny tři dávky by měly být podány do věku 26 týdnů (39–40).

II. a) Riziko intususcepce

Riziko bylo posuzováno v placebem kontrolované studii u 69 625 kojenců. V kombinovaných 42denních obdobích po každé dávce nebylo u vakcinovaných prokázáno vyšší riziko IS. Výskyt této komplikace je bedlivě sledován i v rámci postmarketinkové surveillance. Zatím nic nenasvědčuje, že by po zavedení vakcíny RotaTeq v USA došlo k jejímu nárůstu, přestože jen v USA již do září 2007 bylo aplikováno více než 14 milionů dávek (41).

II. b) Protektivní účinnost

Protektivní účinnost vakcíny byla hodnocena dvěma způsoby v placebem kontrolované studii REST (Rotavirus Efficacy and Safety Trial). U 5 673 kojenců (z toho 2 834 ve skupině s vakcínou) se hodnotila účinnost ochrany jako snížení výskytu rotavirové gastroenteritidy (vyvolané sérotypy, proti nimž je vakcína zaměřena, tj. G1-G4), která se vyskytla minimálně 14 dnů po třetí dávce vakcíny během celé první rotavirové sezony po vakcinaci. U 68 038 kojenců (34 035 ve skupině s vakcínou) se hodnotila účinnost ochrany jako pokles četosti hospitalizace a návštěv oddělení akutních příjmů v důsledku rotavirové gastroenteritidy v době od 1 dne až po maximálně dva roky po třetí dávce. Závažnost byla definována jako skóre >16/24 za použití validovaného skórovacího

systému založeného na intenzitě a trvání symptomů (horečka, zvracení, průjem a změny chování). Ke snížení výskytu závažného rotavirového onemocnění po celou sezónu po vakcinaci došlo u 98,0 %. Snížení případů vyžadujících hospitalizaci/vyšetření na oddělení akutních příjmů pro rotavirové gastroenteritidy po dobu 2 let po vakcinaci bylo pro G1-G4 94,5 % (pro G1 95,1 %; G2 87,6 %; G3 93,4 %; G4 89,1 %; G9 100,0 %). Snížení incidence rotavirové gastroenteritidy vyvolané G1-G4 ve druhé rotavirové sezoně po vakcinaci dosáhlo 88,0 % u závažného onemocnění a 62,6 % u onemocnění bez ohledu na jeho závažnost. V dílčí studii ve Finsku byla v kohortě 2 686 dětí hodnocena účinnost během 2 let po očkování (Finnish Extension Study – FES). Riziko hospitalizace a návštěv pohotovosti kvůli rotavirovým gastroenteritidám vyvolaným jakýmkoliv typem se snížilo o 94,5 % (42). Na základě kombinovaných údajů ze studií REST a FES bylo za dobu až 3 let po vakcinaci zaznamenáno snížení počtu hospitalizací a návštěv pohotovosti kvůli rotavirové gastroenteritidě o 94,4 % pro sérotypy G1-G4, o 94,2 % pro G9.

Klinické studie účinnosti proti rotavirové gastroenteritidě byly prováděny v Evropě, USA, Latinské Americe a v Asii. Vzhledem k cirkulaci odlišných sérotypů probíhají další studie v Asii i Africe (43).

II. c) Imunogenita

Imunologický mechanismus, kterým vakcína chrání před RV gastroenteritidou, zatím není přesně znám. Imunologický korelát ochrany očkovacích látek proti rotavirům zatím nebyl zjištěn. Ve studiích fáze III bylo po aplikaci tří dávek dosaženo u 92,5–100,0 % jedinců očkovaných vakcínou RotaTeq statisticky významného zvýšení protilátek IgA proti rotavirům v séru. Očkovací látka indukuje imunitní odpověď (tzn. výskyt neutralizující protilátky v séru) vůči pěti proteinům lidského rotaviru exprimovaným na reassortantu.

II. d) Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Klinické studie zahrnující současné podávání vakcíny RotaTeq s řadou jiných vakcín používaných běžně v kojeneckém věku prokázaly, že nedošlo k ovlivnění imunitních odpovědí a bezpečnostních profilů podávaných očkovacích látek. Proto lze RotaTeq podávat společně s jakoukoliv z následujících monovalentních nebo

kombinovaných vakcín: DTaP, Hib, IPV, HBV, konjugovaná pneumokoková vakcína, konjugovaná očkovací látka proti meningokoku skupiny C, DTaP-IPV-HBV-Hib (INFANRIX HEXA). Imunitní odpověď na RotaTeq není ovlivněna, pokud je OPV podána dva týdny po podání přípravku RotaTeq (vzhledem k ukončení používání OPV v ČR není již toto zjištění aktuální).

II. e) Očkování nedonošených dětí

RotaTeq může být podáván předčasně narozeným dětem, jejichž gestační věk je nejméně 25 týdnů. První dávka vakcíny může být těmto dětem podána ve věku (nejméně) od 6. týdne po narození. Ve studiích fáze III bylo po aplikaci tří dávek dosaženo u 92,5–100,0 % jedinců statisticky významného zvýšení protilátek IgA proti rotaviru v séru. Možné riziko apnoe a nutnost monitorování dýchání po dobu 48–72 hodin by se měly zvážit, když jsou očkovány děti narozené do 28. týdne těhotenství a zvláště ty, v jejichž předchozí anamnéze byla respirační nezralost. Protože prospěch očkování je i u této skupiny dětí vysoký, neměla by se vakcinace odmítat ani oddalovat.



III. Rotarix

Výzkum homologních vakcín je v současnosti zaměřen na využití atenuovaných kmenů od asymptomatických dětí, či kmenů atenuovaných pasážováním na tkáňových kulturách. Předpokládá se, že riziko IS se u těchto očkovacích látek nevyskytne vzhledem k chybění tkáňového tropismu, který byl zjištěn u opičích kmenů. Jedinou zatím registrovanou vakcínou je Rotarix firmy GlaxoSmithKline Biologicals.

Vakcína Rotarix obsahuje kmen RIX4414 (G1P[8]), který byl získán po mnoha pasážích z původního kmene 89–12. Očkovací látka obsahuje ve 1 ml titr viru ne méně než 10^6 . Vakcína je dodávána v lékové formě prášku pro přípravu perorální suspenze s rozpouštědlem (během roku 2010 bude i v ČR dostupná jiná léková forma). Očkovací schéma se skládá ze dvou dávek. První dávka se může podávat od 6 týdnů věku. Interval mezi dávkami by měl být nejméně 4 týdny. Obě dávky by se měly aplikovat pokud možno před dosažením věku 16 týdnů, ale očkovací schéma musí být dokončeno do 24. týdne věku (44).

III. a) Riziko intususcepce

Vzhledem k nutnosti odhalit případné

riziko intususcepce a případných jiných závažných reakcí byla zorganizována randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie. Tato studie probíhala v 11 zemích Latinské Ameriky a ve Finsku. Do studie bylo zahrnuto 63 225 dětí. Ve všech hodnoceních v období do 31 dnů po jakékoliv dávce, po 1., po 2. dávce, mezi 1. dávkou a návštěvou 30–90 dnů po 2. dávce byla u očkováných zkoušenou vakcínou zjištěna nižší incidence než u skupiny s placebem, podobně vyznělo i hodnocení relativního rizika a rozdíl rizika. Do roku věku bylo dále sledováno 20 169 dětí. V této skupině bylo zaznamenáno 18 intususcepčí splňujících stanovenou definici (4 ve skupině očkováných, 14 mezi neočkovánými). Rozdíl v riziku -10,05/10 000 očkováných je hluboko pod odhadnutým konsenzuálním rizikem 1/10 000 očkováných vakcínou RotaShield (45).

III. b) Protektivní účinnost

V rámci I. fáze byla bezpečnost ověřována v Belgii a Německu. Fáze II (sledování bezpečnosti, imunogenity a účinnosti) byla testována u finských dětí. Ověřovány byly dávky od $10^{4,5}$ – $10^{6,8}$ CCID₅₀ (median cell culture infective dose). V roce 2004 byla zahájena evropská studie v 6 zemích (Česká republika – několik okresů, Finsko, Francie, Itálie, Německo, Španělsko), cílem bylo ověřit účinnost a bezpečnost 2 dávek ($10^{6,5}$ CCID₅₀ aplikovaných ve věku 2–3 a 4–5 měsíců). Data získaná od 2 646 dětí potvrdila účinnost proti vážným rotavirovým infekcím do konce rotavirové sezony u 96 % dětí a 100 % proti hospitalizaci s rotavirovou gastroenteritidou. Obdobné studie probíhaly v Latinské Americe, v Asii a v Severní Americe.

Klinické studie, ve kterých byla hodnocena protektivní účinnost Rotarixu proti jakékoliv rotavirové gastroenteritidě a proti závažné gastroenteritidě, byly prováděny ve Finsku a v Latinské Americe. Klinická studie provedená ve Finsku hodnotila na zhruba 400 subjektech vakcínu obsahující nižší titr virů ($10^{5,3}$ CCID₅₀/dávka), než obsahuje komerční vakcína. Závažnost gastroenteritidy byla definována podle Vesikariho dvacetibodové škály, v níž se při hodnocení plného klinického obrazu rotavirové gastroenteritidy bere v úvahu závažnost a trvání průjmu a zvracení, závažnost horečky a dehydratace stejně jako nutnost léčby. Po dvou dávkách této vakcíny byla protektivní účinnost proti závažné gastroenteritidě (Vesikariho skóre

≥11 bodů) během prvního roku života 90 % a proti jakékoliv rotavirové gastroenteritidě 73 %. Protektivní účinnost proti závažné, resp. jakékoliv gastroenteritidě byla ve druhém roce života 83 % a 73 %. Typově specifická účinnost vakcíny pozorovaná proti závažné gastroenteritidě (Vesikariho skóre ≥11 bodů) způsobené G1P[8] byla 87 % a proti jakékoliv gastroenteritidě způsobené G1P[8] byla 68 %.

Klinická studie provedená v Latinské Americe hodnotila na více než 20 000 subjektech vakcínu o komerčním složení (titr virů $10^{6,5}$ CCID₅₀/dávka). Pozorovaná účinnost vakcíny proti závažné rotavirové gastroenteritidě vyžadující hospitalizaci a/nebo rehydratační terapii ve zdravotnickém zařízení byla v 1. roce života 84,7 %, v 2. roce života 79,0 %, pro kmeny s genotypem P[8] 90,9, resp. 79,5 %. Ve studii Ruiz-Palacia byla zjištěna účinnost proti typu G2P[4] 41 %, společná analýza výsledků z pěti studií účinnosti ukázala 71,4% účinnost během 1. roku života. V klinické studii provedené v Evropě na 4 000 subjektech byla prokázána u cirkulujících rotavirových kmenů v 1. roce života 100% účinnost vakcíny proti rotavirové gastroenteritidě vyžadující hospitalizaci, ve 2. roce života 92,2%. Účinnost vakcíny pozorovaná proti závažné gastroenteritidě (Vesikariho skóre ≥11 bodů) byla u kmenů s genotypem P[8] v 1. roce života 96,5%, ve 2. roce života 87,5% (44–45). Výsledky potvrdily vysokou úroveň protekce před závažnými průběhy obdobně jako je tomu po 2 přirozených rotavirových infekcích. V současnosti se vyhodnocují účinnostní studie v Jižní Africe a Malawi; vakcína je registrována ve 112 zemích, prodáno bylo již více než 69 milionů dávek.

III. c) Imunogenita

Imunologický mechanismus, kterým vakcína chrání proti RV gastroenteritidě, není zcela znám. Závislost mezi protilátkovou odpovědí na očkování a ochranou proti RV gastroenteritidě nebyla stanovena. V dílčích studiích v evropských zemích byl po aplikaci dvou dávek Rotarixu v různých schématech zjištěn titr sérových anti-rotavirových IgA protilátek ≥20 U/ml (metodou ELISA) u 82,8–94,4 % jedinců. Ve třech porovnávacích studiích byla imunitní odpověď vyvolaná tekutou formou vakcíny Rotarix porovnatelná s imunitní odpovědí vyvolanou lyofilizovanou formou této očkovací látky.

III. d) Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Klinické zkušenosti v mnoha zemích potvrdily, že společná aplikace vakcíny Rotarix a rutinně podávaných dětských vakcín nemá vliv na bezpečnost a imunogenicitu jednotlivých vakcín. Studie prováděné v Latinské Americe, Asii a Severní Americe potvrdily, že nedochází k interferenci tvorby protilátek proti antigenům monovalentních ani kombinovaných vakcín, jako jsou DTaP, DTwP, IPV, 7valentní pneumokoková vakcína, Hib. Studie v Jižní Africe potvrdily, že při aplikaci 2 dávek Rotarixu nedochází k interferenci tvorby protilátek při současném podání s IPV a OPV. Při současné aplikaci OPV byla ovlivněna tvorba rotavirových protilátek IgA po aplikaci 1. dávky Rotarixu, po 2. dávce rozdíl již nebyly zaznamenány. Imunitní odpověď na Rotarix není ovlivněna, pokud se OPV podá 2 týdny od podání Rotarixu. K problémům nedocházelo ani při současné aplikaci DTaP, Hib, konjugované meningokokové vakcíny séro skupiny C a vakcíny proti VHB.

Nejsou žádná omezení týkající se konzumace potravy nebo tekutin, a to před ani po očkování dítěte (44).

III. e) Očkování nedonošených dětí

Předčasně narozeným dětem, které se narodily po alespoň 27. týdnu gestačního věku, lze Rotarix podat ve stejném dávkování jako ostatním dětem. Klinická studie u 670 předčasně narozených dětí v gestačním věku 27–36 týdnů potvrdila srovnatelné procento nežádoucích účinků u očkovaných Rotarixem a u dětí, které obdržely placebo.

III. f) Rozdíly mezi vakcínami RotaTeq a Rotarix

Vakcína RotaTeq je pentavalentní vakcína, jejímž základem je bovinní kmen WC3, který obsahuje pět reasortantů humánněbovinních virů. Atenuovaný kmen neposkytuje širokou zkříženou protekci, proto je imunita proti nejčastějším lidským sérotypům zajištěna těmito reasortantami. Ve vakcíně je přesné množství viru, které je potřebné k navození imunitní odpovědi – není tedy potřeba, aby se virus množil ve střevě. Množení je minimální, stejně tak je výjimečně vylučování vakcinačního kmene stolicí. Ve studiích se očkovací látka vylučovala stolicí u 8,9 % příjemců vakcíny téměř výhradně v týdnu po 1. dávce. Při změně epidemiologické situace je možné provést modifikaci obdobnou chřipkovým

vakcínám tak, aby byla zajištěna i prevence proti rotavirovým infekcím způsobenými nově se vyskytujícími sérotypy (G5, G6, G8 a G10), jejichž význam stoupá především v tropických oblastech (46). Vakcína je připravena k přímému použití, podává se ve třech dávkách po 2 ml.

Rotarix je monovalentní vakcína aplikovaná ve dvou dávkách po 1 ml, je připravena jako prášek, který se před použitím rozpustí v rozpouštědlu (ke změně lékové formy a dávky během roku 2010 dojde i v ČR). Vakcinační kmen se velmi dobře replikuje ve střevě. Částice virového antigenu detekované testem ELISA byly nalezeny po první dávce ve stolici 50 % očkovaných, po 2. dávce ve 4 % stolic. Podobně jako přirozená rotavirová infekce zajišťuje zkříženou protekci proti jiným sérotypům. Teprve v budoucnosti se ukáže, zda tato vakcína může chránit i proti novým heterologním kmenům, jejichž význam se projeví v budoucnosti.

Nedonošené děti lze očkovat vakcínou RotaTeq od gestačního věku 25 týdnů, vakcínou Rotarix po 27. týdnu.

Rozdíly v publikované účinnosti jsou ovlivněny jinou definicí závažných onemocnění, ale i zeměmi, ve kterých byly vakcíny zkoušeny. Podobně rozdílná rizika intususcepce mohou být ovlivněna sledováním v jiných časových intervalech po očkování.

IV. Zkušenosti a otázky kolem vakcinace

V rámci klinických studií s oběma vakcínami byla získána celá řada dílčích poznatků, které jsou postupně publikovány. Přibývají i údaje ze zemí, kde bylo zahájeno plošné očkování. V následující kapitole jsou uváděny některé problémy, které jsou s rozšiřujícím se očkováním stále častěji diskutovány.

Prodloužení intervalu mezi jednotlivými dávkami: V rámci předlicenční studie s vakcínou RotaTeq 2 956 očkovaných dětí obdrželo následující dávku v delším než doporučeném intervalu 4–10 týdnů. I v této podskupině očkovaných jedinců byla zaznamenána obdobná účinnost při prevenci rotavirové infekce s různou klinickou závažností (47).

Horní věková hranice pro aplikaci: V Evropě lze Rotarix nejpozději aplikovat ve věku 24 týdnů, RotaTeq ve věku 26 týdnů. Tyto horní limity byly stanoveny s ohledem na narůstající riziko intususcepce u starších dětí, ale i na zkušenosti s vakcínou

Rotashield, kdy tyto byly častěji zachyceny u starších dětí. V USA je v současnosti za horní hranici pro aplikaci rotavirových vakcín považován věk 8 měsíců 0 dnů (23–24,48). V žádném případě nelze proto zatím doporučit aplikaci vakcín ve vyšším věku, než je schváleno v jednotlivých zemích. Lze ale očekávat, že na základě dlouhodobějších zkušeností může být horní věková hranice dále upravována.

Rozdílnost výsledků z jednotlivých zemí:

Již při klinických studiích s dřívějšími, prvními vakcínami proti rotavirovým infekcím byly zjištěny rozdílné výsledky v rozvojových a vyspělých zemích. I to byl jeden z důvodů, proč se ve vývoji některých vakcín dále nepokračovalo. Obdobné výsledky byly zaznamenány i při studiích s vakcínami Rotarix a RotaTeq na různých kontinentech. Ukázalo se, že významné jsou rozdíly zejména mezi studii prováděnými v Jižní Americe a Evropě, výrazně horší výsledky jsou popisovány z afrických zemí (49). Rozdíly jsou nepochybně ovlivněny celou řadou faktorů, z nichž známe asi jen některé. Mezi rozhodující patří rozdílná věková struktura nemocných nejen s rotavirovými, ale i s jinými infekcemi. Obecně se uvádí, že v rozvojových zemích dochází k těmto infekcím již v časnějším věku, ve vyspělých zemích se uvádí nejvyšší riziko mezi 4. měsícem života a 3 lety. Rozdíly se objevují ale i např. mezi evropskými zeměmi. Zatímco ve studii SHRIK bylo zjištěno, že mezi hospitalizovanými dětmi do 5 let věku je již 81,1 % ve věku do 2 let, podle dlouhodobých zkušeností z plzeňské Infekční kliniky je do tohoto věku mezi hospitalizovanými pouze 49,8 % dětí (50–51). Je třeba si uvědomit, že rozdíly i v rámci jednotlivých zemí mohou být zkruseny nejen dostupností zdravotní péče, resp. lůžkových oddělení, splněním podmínek pro hospitalizaci, ale i rozdílnou distribucí nemocných se suspektní gastroenteritidou na infekční, resp. dětská oddělení v novorozeneckém a kojeneckém věku. Důležitým faktorem je i rozdílná distribuce jednotlivých sérotypů, resp. genotypů nejen v rámci jednotlivých kontinentů, ale i zemí. Při dlouhodobém sledování výskytu jednotlivých typů rotavirů je zřejmé, že dochází nejen k sezónním výkyvům, ale i k dlouhodobým víceletým cyklům. Z uvedeného plyne, že závěry z jednotlivých studií je nutné brát s určitou rezervou a že nejcennější pro využití závěrů nejrůznějších studií jsou výsledky z evropských, případně českých a slovenských pracovišť, které

nejvíce odpovídají epidemiologické situaci v ČR.

Zastoupení jednotlivých sérotypů, genotypů rotavirů před zahájením vakcinace: Ještě před 15 lety se celosvětově uplatňovaly hlavně 4 sérotypy G1–G4. Během posledních let se situace významně změnila a mezi rozhodující sérotypy patří i sérotyp G9, naopak sérotyp G2 je prokazován spíše výjimečně. V zastoupení jednotlivých typů přetrvávají velké rozdíly mezi jednotlivými kontinenty, ale i mezi jednotlivými evropskými zeměmi. Ve studii REVEAL probíhající v západní Evropě v letech 2004–2005 (52) byly nejčastěji prokazovány sérotyp G9 (39 %) a G1 (33 %), méně G4 (14 %) i G3 (9 %). Při studii SHRIK, která probíhala ve 12 nemocnicích ve Francii, Německu, Itálii, Španělsku a Velké Británii od února 2005 do srpna 2006 byly nejčastěji prokazovány G1P[8] (40,3 %), G9P[8] (31,2 %), G4P[8] (13,5 %), G3P[8] (7,1 %). Cirkulace G2P[4] a ostatních non-P8 rotavirových typů byla nízká (4,3 %). Zatímco ve Francii, Německu a Velké Británii dominoval typ G1P[8], ve Španělsku byl nejčastější typ G9P[8]; v Itálii se nejčastěji uplatňovaly G4P[8] a G1P[8]. Rozdíly byly zaznamenány i v rámci jednotlivých zemí (50). Odlišné výsledky byly zjištěny ve studii SPRIK, do které byla zapojena i ČR, resp. ambulantní plzeňští lékaři v letech 2006–2007. Výrazně převažoval sérotyp G9 (49,4 %) a G1 (28,1 %), ostatní byly prokázány méně často G2 (4 %), G3 (5 %), G4 (8 %). I zde byla zaznamenána rozdílná prevalence v jednotlivých zúčastněných zemích (53).

Zastoupení jednotlivých sérotypů, genotypů rotavirů po zahájení vakcinace: Po zahájení vakcinace došlo v řadě zemí k prokazatelnému poklesu rotavirových gastroenteritid i počtu s nimi souvisejících hospitalizací (54–58). Je třeba ale upozornit, že s rostoucí proočkovaností se může zvyšovat proporce sérotypů, které nejsou zastoupeny ve vakcínách, zároveň se může podobně jako u viru chřipky uplatňovat vznik nových genetických rekombinant, které mohou snížit účinnost vakcín. Vzhledem k tomu je žádoucí zajistit průběžné monitorování kmenů, které se šíří v populaci. Tyto změny mohou jít souběžně i se změnami uplatnění jednotlivých sérotypů v rámci dlouhodobých cyklů výskytu (59–61).

Očkování po předchozí infekci: Imunita po prodělání rotavirové infekce (ať už asymptomatické či symptomatické) je neúplná. K dlouhotrvající ochraně dochází

až po opakovaných infekcích. Z této filozofie vycházejí i obě vakcíny připravené ve vícedávkových schématech. Každá aplikace má imitovat přirozené setkání s infekcí, po opakovaných očkováních dochází k dlouhodobé ochraně. Na základě opakovaných setkání s antigenem (ať už v podobě vakcíny či přirozené infekce) dochází pak nejen k homotypní imunitní odpovědi, ale i heterotypní vůči antigenům, které nejsou obsaženy přímo ve vakcíně na základě tvorby zkříženě reagujících neutralizačních protilátek, ale i protilátek blokujících zkříženě epitopy (59).

Kojení: Na základě údajů získaných v klinických studiích nesnižuje kojení ochranu proti rotavirové gastroenteritidě vyvolanou Rotarixem. V době očkování je tedy možné pokračovat v kojení. Obdobně RotaTeq lze podávat bez ohledu na konzumaci mateřského mléka.

Kontraindikace očkování: Za obecnou kontraindikaci aplikace rotavirových vakcín se v současnosti považuje hypersenzitivita na léčivou látku či na kteroukoliv pomocnou látku, hypersenzitivita po předchozím podání vakcíny. Aplikátor u vakcíny Rotarix obsahuje latex, proto by tuto vakcínu neměly dostat děti s vážnou (anafylaktickou) alergií na latex. Dalšími kontraindikacemi aplikace vakcíny Rotarix jsou anamnéza předchozí intususcepce, nekorigované kongenitální malformace gastrointestinálního traktu, které mohou predisponovat k IS. Aplikace by dále měla být odložena u osob s akutním vážným horečnatým onemocněním a u osob s průměrem a zvracením. Podání této očkovací látky dětem se známým nebo suspektním deficitem imunity by mělo být pečlivě zváženo. V SPC vakcíny RotaTeq je dále uváděn i známý deficit imunity nebo podezření na něj, v současnosti se nedoporučuje podávat vakcínu kojencům s asymptomatickou infekcí HIV. U obou vakcín je nutné zachovat opatrnost při aplikaci dětem, které jsou v úzkém kontaktu s osobami se sníženou imunitou, např. jedinci s malignitami, dostávající imunosupresivní léčbu (40, 44, 62). Byly popsány těžké průběhy gastroenteritidy u 3 dětí, ke kterým došlo měsíc po očkování vakcínou RotaTeq a následně u nich byla při objasňování závažnosti infekce zjištěna kombinovaná imunodeficience (63).

Nepoknutí úplné dávky: V případech, že kojenec očkovací látku vyplivl nebo vyzvrátil, lze podat jednu náhradní dávku při stejné návštěvě, nicméně tato možnost

nebyla zkoušena v klinických studiích. Při přetrvávání problému nesmí být další dávky podány (40). Obdobně je možnost náhradní dávky uváděna v SPC Rotarixu (44). V praxi tato možnost z finančních důvodů nebude v ČR pravděpodobně využívána. Podle doporučení AAP (American Academy of Pediatrics) by náhradní dávka v těchto situacích neměla být podávána (62).

Vedlejší účinky: V SPC obou vakcín jsou uváděny velmi časté, časté a vzácné vedlejší reakce po očkování. Nejčastěji udávané nežádoucí účinky, které se vyskytly častěji při podávání vakcíny RotaTeq než při podávání placeba, byly pyrexie (20,9 %), průjem (17,6 %) a zvracení (10,1 %), za častý nežádoucí účinek je považována infekce horních cest dýchacích (otitis media, nasopharyngitis). Jako velmi časté jsou u vakcíny Rotarix hodnoceny tyto nežádoucí účinky: nechutenství, podrážděnost, jako časté průjem, zvracení, flatulence, bolesti břicha, regurgitace, horečka, únava. O frekvenci těchto nežádoucích účinků po zahájení vakcinace v jednotlivých zemích nejsou v současnosti dostupné systematické údaje. V australské výroční zprávě za rok 2008 je uváděn nárůst gastrointestinálních reakcí souvisejících se zavedením tohoto očkování v červenci 2007. Počet hlášených nežádoucích účinků byl v roce 2007 a 2008 45,0, resp. 41,0 na 100 000 aplikovaných dávek obou vakcín. Nejčastěji byl hlášen průjem a zvracení (31 %), abnormální pláč a horečka (64).

Zaměnitelnost očkovacích látek: Protože nejsou k dispozici údaje o zaměnitelnosti vakcíny RotaTeq s jinými očkovacími látkami proti rotavirovým infekcím, doporučuje se, aby kojenci, jimž se jako první podá očkovací látka RotaTeq, dostali další dávky téže vakcíny. Obdobně se má postupovat při aplikaci vakcíny Rotarix. Podle doporučení AAP je žádoucí dokončit schéma i při neznalosti dříve použité vakcíny, aplikuje se pak dostupná očkovací látka tak, aby dítě obdrželo 3 dávky (40, 44, 62).

V. Dopad vakcinačního programu

V současnosti probíhá plošná vakcinace proti rotavirovým infekcím minimálně ve 25 zemích světa. Jakmile bude toto očkování rozšířeno celosvětově, lze předpokládat příznivý dopad nejen na zdraví, ale i ekonomiku rozvojových i vyspělých zemí. Po zavedení vakcinace dojde ve vyspělých zemích především k redukcí návštěv u lékaře, počtu hospitalizací a rozsahu praceneschopnosti.

V rozvojových zemích bude mít očkování dopad především na počty hospitalizovaných a hlavně na počet úmrtí. Podle epidemiologických a farmakoeconomických dat, kalkulované účinnosti a proočkování je odhadováno, že v asijských zemích by mohlo plošné očkování proti rotaviróvým infekcím zabránit 1,4 milionu hospitalizací, 7,7 milionu ambulantních ošetření a 109 000 dětských úmrtí (65). Na základě několika studií v zemích už se zahájeným očkováním je odhadována celosvětová účinnost proti úmrtím na rotaviróvé průjmy na 74 % (4). Ve státech Evropské unie se odhaduje roční výskyt rotaviróvých infekcí u dětí do 5 let na 3,6 milionu epizod, s rotaviróvými nákazami je spojeno 231 úmrtí, více než 87 000 hospitalizací a kolem 700 000 ambulantních ošetření. V České republice je na základě metodiky Soriano-Gabarró a laboratorních údajů z let 2008–9 autorem odhadováno, že ročně dochází k 3 713–4 066 hospitalizacím a 29 704–32 528 ambulantním ošetřením u dětí do 5 let věku (51,66).

Epidemiologická situace ve výskytu rotaviróvých infekcí je v ČR obdobná jako v jiných evropských zemích, tyto infekce přináší pro naši společnost nejen zdravotnické, ale i ekonomické náklady. Obdobný by proto měl být i zájem o prevenci této infekce, o očkování. Dosavadní nízká proočkovanosť nás řadí v současnosti na jedno z posledních míst nejen v Evropě, ale i v rámci střední a východní části kontinentu (67).

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 0021620819.

Literatura

- Berner R, Schumacher RF, Hameister S, Forster J. Occurrence and impact of community-acquired and nosocomial rotavirus infections – a hospital-based study over 10 y. *A Paediatr.* 1999;88(426):48–52.
- Clark HF, Glass RI, Offit, PA. Rotavirus vaccines 987-1005. In: Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccine*. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1999. p. 1230.
- Ing D, Glass RI., LeBaron CW, Lew JF. Laboratory-based surveillance for rotavirus United States, January 1989-May 1991. *Morb Mort Wkly Rep.* 1992;41(3):47–56.
- Munos MK, Walker CL, Black RE. The effect of rotavirus vaccine on diarrhoea mortality. *Int J Epidemiol.* 2010;39(Suppl.1):56-62.
- Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(5):565-72.
- Widdowson M-A, Steele D, Vojdani J, Wecker J, Parashar U. Global rotavirus surveillance: Determining the need and measuring the impact of rotavirus vaccines. *J Infect Dis.* 2009;200(Suppl 1):1-8.
- Banerjee I, Gladstone BP, Le Fevre AM, Ramani S, Ituriza-Gomara M, Gray JJ, et al. Neonatal infection with G10P[11] rotavirus did not confer protection against subsequent rotavirus infection in a community cohort in Vellore, South India. *J Infect Dis.* 2007;195(5):625-32.
- Ward R. Mechanisms of protection against rotavirus infection and disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(3):57-9.
- Orenstein WA, Hadler S, Kuritsky JN, Bernier RH. Rotavirus vaccines-from licensure to disease reduction. *J Infect Dis.* 1996;174(Suppl 1):118-24.
- Soenarto Y, Aman AT, Bakri A, Waluya H, Firmansyah A, Kadim M, et al. Burden of severe rotavirus diarrhea in Indonesia. *J Infect Dis.* 2009;200(Suppl 1):188-94.
- Sherchand JB, Nakagomi O, Dowe W, Nakagomi T, Yokoo M, Pandey BD, et al. Molecular epidemiology of rotavirus diarrhea among children aged <5 years in Nepal: predominance of emergent G12 strains during 2 years. *J Infect Dis.* 2009;200(Suppl 1):182-7.
- Fu C, Wang M, Liang J, He T, Wang D, Xu J. Effectiveness of Lanzhou Lamb rotavirus vaccine against gastroenteritis requiring hospitalization: a matched case-control study. *Vaccine.* 2007;25(52):8756-61.
- Bernstein DI, Sack DA, Reisinger K, Rothstein E, Ward RL. Second-year follow-up evaluation of live, attenuated human rotavirus vaccine 89-12 in healthy infants. *J Infect Dis.* 2002;186(10):1487–9.
- Brüssow H, Bruttin A, Marc-Martin S. Polypeptide composition of rotavirus empty capsids and their possible use as a subunit vaccine. *J Virol.* 1990;64(9):3635–42.
- Conner ME, Zarley CD, Hu B, Parson S, Drabinski D, Greiner S, et al. Virus-like particles as a rotavirus subunit vaccine. *J Infect Dis.* 1996;174(Suppl 1):88–92.
- Eichelberger MC, Sperber E, Wagner M, Hoshino J, Dudas R, Hodgins V, et al. Clinical evaluation of a single oral dose of human-bovine (UK) reassortant rotavirus vaccines Wa x UK (P1A[8],G6) and Wa x (DS-1 x UK) (P1A[8],G2). *J Med Virol.* 2002;66(3):407–16.
- Herrmann JE, Chen SC, Fynan EF, Santoro JC, Greenberg HB, Wang S, et al. Protection against rotavirus infections by DNA vaccinations. *J Infect Dis.* 1996;174(Suppl 1):93–7.
- Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM, Pérez-Schael I. Efficacy of a quadrivalent rhesus rotavirus-based human rotavirus vaccine aimed at preventing severe rotavirus diarrhea in infants and young children. *J Infect Dis.* 1996;174(Suppl 1):65–72.
- Kapikian AZ. A rotavirus vaccine for prevention of severe diarrhoea of infants and young children: development, utilization and withdrawal. *Novartis Found Symp.* 2001;238:153–171, discussion 171–9.
- Ramachandran M, Vij A, Kumar R, Das BK, Gentsch JR, Bhan MK, et al. Lack of maternal antibodies to P serotypes may predispose neonates to infections with unusual rotavirus strains. *Clin Diagn Labor Immunol.* 1998;5(4):527–30.
- Roldao A, Vieira HL, Charpilienne A, Poncet D, Roy P, Carrondo MJ, et al. Modeling rotavirus-like particles production in a baculovirus expression vector system: Infection kinetics, baculovirus DNA replication, mRNA synthesis and protein production. *J Biotechnol.* 2007;128(4):875-94.
- Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol.* 2005;15(1):26-56.
- Ukai S, Nakata S, Adachi N, Kogawa K, Chiba S. Efficacy of rhesus rotavirus vaccine MMU-18006 against gastroenteritis due to serotype 1 rotavirus. *Vaccine.* 1994;12(10):933–9.
- Vesikari T, Rautanen T, Varis T, Beards GM, Kapikian AZ. Rhesus rotavirus candidate vaccine. Clinical trial in children vaccinated between 2 and 5 months of age. *Am J Dis Child.* 1990;144(3):285–9.
- White GJ. The Rotavirus Vaccine Story. *Pediatr.* 2001;108:220–1.
- Rennels MB. The Rotavirus Vaccine Story: A clinical investigator's view. *Pediatr.* 2000;106(1):123–5.
- Verstraeten T, Baughman AL, Caldwell B, Zanardi L, Haber P, Chen RT. Enhancing vaccine safety surveillance: a capture-recapture analysis of intussusception after rotavirus vaccination. *Am J Epidemiol.* 2001;154(11):1006–12.
- Zanardi LR, Haber P, Mootrey GT, Niu MT, Wharton M. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine: reports to the vaccine adverse event reporting system. *Pediatr.* 2001;107(6):97.
- Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med.* 2001;344(8):564–72.
- Offit PA. Withdrawal of rotavirus vaccine in the USA. *Vaccines: Children & Practice.* 2000;3:2-3.
- Ward RL, Dinsmore AM, Goldberg G. Shedding of rotavirus after administration of the tetravalent rhesus rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:386–90.
- Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, Taylor RJ, Kapikian AZ. More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *J Infect Dis.* 2005;192(Suppl 1):36-43.
- Chang EJ, Zangwil, KM, Lee H, Ward JI. Lack of association between rotavirus infection and intussusception: implications for use of attenuated rotavirus vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(2):97–102.
- Simonsen L, Morens DM, Elixhauser A, Gerber M, Van Raden M, Blackwelder W. Effect of rotavirus vaccination programme on trends in admission of infants to hospital for intussusception. *Lancet.* 2001;358(9289):1224–9.
- Moser CA, Dolfi DV, Di Vietro ML, Heaton PA, Offit PA, Clark HF. Hypertrophy, hyperplasia, and infectious virus in gut-associated lymphoid tissue of mice after oral inoculation with simian-human or bovine-human reassortant rotaviruses. *J Infect Dis.* 2001;183(7):1108-11.
- De Zoysa I, Feachem RG. Interventions for the control of diarrhoeal diseases among young children – rotavirus and cholera immunization. *Bull WHO.* 1985;63(3):569–83.
- Weijer C. The future of research into rotavirus vaccine. *Brit Med J.* 2000;321(7260):525–6.
- Ruiz LP. Rotavirus vaccines correspondence. *N Engl J Med.* 2006;354(16):1747-51.
- Parashar UD, Alexander JP, Glass RI. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of Advisory committee on immunization practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rec.* 2006;55(12):1-13.
- Souhrn SPC. EU/1/06/348/001-002. Souhrn údajů o přípravku ROTATEQ. Datum revize textu 30.3.2010.

41. Haber P, Patel M, Izurieta HS, Baggs J, Gargiullo P, Weintraub E, et al. Postlicensure monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination in the United States, February 1, 2006, to September 25, 2007. *Pediatrics*. 2008;121(6):1206-12.
42. Vesikari T, Itzler R, Karvonen A, Korhonen T, Van Damme P, Behre U, et al. RotaTeq, a pentavalent rotavirus vaccine: efficacy and safety among infants in Europe. *Vaccine*. 2009;28(2):345-51.
43. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santoshan M, Rodriguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2006;354(1):23-33.
44. Souhrn SPC. EU/1/05/330/001/004. Souhrn údajů o přípravku ROTARIX. Datum revize textu 6.10.2009.
45. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schaal I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006;354(1):11-22.
46. Desselberger U, Wolleswinkel-van den Bosch J, Mrukowicz J, Rodrigo C, Giaquinto C, Vesikari T. Rotavirus types in Europe and their significance for vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(Suppl 1):30-41.
47. Goveia MG, Suprun L, Itzler RF, McFetridge R, Dallas MJ, Kuter BJ. Efficacy and safety of pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine when administered with greater than 10 week between doses. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(3):263-5.
48. Anonymous. Erratum: Vol. 57, Nos. 51 & 52. *Morb Mort Wkly Rep*. 2009;57(53):1419.
49. O'Ryan M. The ever-changing landscape of rotavirus serotypes. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(3):60-2.
50. Forster J, Guarino A, Perez N, Moraga F, Román E, Mory O, et al. Hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis among European children younger than 5 years of age. *Pediatrics*. 2009;123(3):393-400.
51. Pazdiora P. Epidemiologická data, stav očkování ve světě. *Rotavirová akademie*. 16.-17.4.2010, Píerov.
52. Van Damme P, Giaquinto C, Maxwell M, Todd P, Van der Wielen M, REVEAL Study Group. Distribution of rotavirus genotypes in Europe, 2004-2005: the REVEAL Study. *J Infect Dis*. 2007;195(Suppl 1):17-25.
53. Meyer N, Diez-Domingo J, Baldo JM, Giaquinto C, Pazdiora P, Foerster J, et al. Primary care-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children aged <5 years in Europe. *ESPID*, 13.-17.5.2008, Graz.
54. Cortese MM, Tate JE, Simonsen L, Edelman L, Parashar UD. Reduction in gastroenteritis in United States children and correlation with early rotavirus vaccine uptake from National Medical Claims databases. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(6):1-6.
55. Curns AT, Steiner CA, Barret M, Hunter K, Wilson E, Parashar UD. Reduction in acute gastroenteritis hospitalizations among US children after introduction of rotavirus vaccine: Analysis of hospital discharge data from 18 US States. *J Infect Dis*. 2010; (Epub ahead of print)
56. Chang H-GH, Smith PF, Tserenpuntsang B, Markey K, Parashar U, Morse DL. Reduction in hospitalizations for diarrhea and rotavirus infections in New York state following introduction of rotavirus vaccine. *Vaccine*. 2010;28:754-58.
57. National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System. Reduction in Rotavirus after vaccine introduction – United States, 2000-2009. *Morb Mortal Wkly Rec*. 2009;58(41):1146-9.
58. Paulke-Korinek M, Rendi-Wagner P, Kundi M, Kronik R, Kollaritsch H. Universal mass vaccination against rotavirus gastroenteritis: impact on hospitalization rates in Austrian children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;29(4):319-23.
59. Gentsch JR, Parashar UD, Glass RI. Impact of rotavirus vaccination: the importance of monitoring strains. *Future Microbiol*. 2009;4(10):1231-34.
60. Matthijnssens J, Rahman M, Ciarlet M, Zeller M, Heylen E, Nakagomi T, et al. Reassortment of human rotavirus gene segments into G11 rotavirus strains. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(4):625-30.
61. Morillo SG, Luchs A, Cilli A, Costa FF, Carmona RC, Timenetsky Mdo C. Characterization of rotavirus strains from day care centres: pre- and post-rotavirus vaccine era. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(2):155-8.
62. Committee on Infectious Diseases. Prevention of rotavirus disease: Updated guidelines for use of rotavirus vaccine. *Am Acad Pediatr*. 2009;123(5):1412-20.
63. Patel NC, Hertel PM, Estes MK, Morena M, Peru AM, Noroski LM, et al. Vaccine-acquired rotavirus in infants with severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med*. 2010; 362(4):314-9.
64. Menzies R, Mahajan D, Gold MS, Roomiani I, McIntyre P, Lawrence G. Annual report: surveillance of adverse events following immunisation in Australia, 2008. *Commun Dis Intell*. 2009;33(4):365-81.
65. Podewils LJ, Antil L, Hummelman E, Bresee J, Parashar UD, Rheingans R. Projected cost-effectiveness of rotavirus vaccination for children in Asia. *J Infect Dis*. 2005;192(Suppl 1):133-45.
66. Soriano-Gabarró M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(Suppl 1):7-11.
67. Vesikari T, Sutherland D, Jackson AE. Report of the 'European Expert Meeting on Rotavirus Vaccination', Tampere, Finland, 19-20 May 2009. *Vaccine*. 2009;27(52):7222-7.

doc. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.

Ústav epidemiologie Lékařské fakulty
Univerzity Karlovy v Plzni

dr. E. Beneše 13

305 99 Plzeň

Tel.: 377402926

e-mail: pazdiora@fnplzen.cz

Povinné očkování cizinců a imigrantů

Mandatory vaccination of foreigners and immigrants

MUDr. Lenka Alferyová¹, MUDr. Jitka Škovránková², MUDr. Veronika Horáková²¹Zdravotnické zařízení MV, Praha²Dětské očkovací centrum FN v Motole, Dětská poliklinika FN v Motole, Praha

Souhrn:

Osoby s trvalým pobytem na území České republiky, stejně tak i cizinci, kteří zde pobývají déle než 90 dní, jsou povinni podstoupit očkování, která stanoví zákon o ochraně veřejného zdraví. Cizincům, kteří žádají o mezinárodní ochranu v České republice, poskytuje služby Správa uprchlických zařízení Ministerstva vnitra České republiky. Nově příchozí žadatelé o mezinárodní ochranu jsou ubytováni v přijímacích střediscích, kde absolvují předepsanou vstupní zdravotní prohlídku, jejíž součástí je také očkování. Řídíme se hlavně tím, zda jde o dlouhodobý nebo krátkodobý pobyt v republice. Doplnění vakcinace provádíme na základě vyšetření protilátek nebo zjištění provedených očkování v zemi původu. V případě, že u dítěte nebylo zatím očkování zahájeno, připravíme očkovací plán podle věku dítěte.

Klíčová slova: azyl, trvalý pobyt, uprchlické zařízení, přijímací a pobytové středisko, děti, cizinci, pravidelné očkování, protilátky

Summary:

Persons with permanent residence in the territory of the Czech Republic as well as foreigners staying more than 90 days are obliged to submit to immunization set by Public Health Law. Services to applicants for international protection are provided by Refugee Facility Administration, an organization of the Ministry of the Interior of the Czech Republic. Applicants for international protection are obligated to stay at reception centres where they complete medical check including immunization. It is recommended to immunize these children according to the age, previous vaccination, levels of antibodies and according to the length of stay in our country. In the case of completely unvaccinated child it is necessary to prepare a special vaccination schedule.

Key words: asylum, permanent residence, refugee facility, reception and accommodation centre, children, foreigners, regular vaccination, antibodies

Vakcinologie 2010;4:167-70.

Úvod do problematiky

Cizincem se rozumí fyzická osoba, která není státním občanem České republiky, včetně občana Evropské unie (1). Pravidelné očkování osob s trvalým pobytem na území České republiky a cizinců oprávněných zde pobývat déle než 90 dnů stanoví zákon o ochraně veřejného zdraví. Fyzická osoba, která má na území České republiky trvalý pobyt, jakož i cizinec, který je oprávněn k trvalému pobytu na území České republiky, a dále cizinec, jemuž byl zde povolen přechodný pobyt na dobu delší než 90 dnů, jsou povinni se podrobit stanovenému pravidelnému očkování. Zákon nestanoví povinné očkování pro cizince, kteří se na území České republiky zdržují do 90 dnů na základě krátkodobého víza. Při udělování takového víza ale může zastupitelský úřad po těchto cizincích požadovat předložení lékařské zprávy dokládající skutečnost, že

netrpí závažnou nemocí. Každé provedené očkování u dětí musí být tím, kdo očkování provedl, zapsáno do očkovacího průkazu (2).

Od 1. 9. 2006 je nutné, aby se žadatelé o udělení mezinárodní ochrany, jejich děti narozené na území České republiky a cizinci, jimž bylo uděleno vízum k pobytu nad 90 dnů za účelem strpění pobytu a jejich děti narozené na území, pokud nemají příjmy ze zaměstnání nebo ze samostatné výdělečné činnosti, pojistili u zdravotní pojišťovny, a to na základě přijetí zákona č. 350/2005 Sb., kterým se mění zákon č. 325/1999 Sb., o azylu a o změně zákona č. 283/1991 Sb., o Policii České republiky, ve znění pozdějších předpisů (zákon o azylu) (3).

Česká republika zabezpečuje ubytování a další služby žadatelům, azylantům a zajištěným cizincům, a to na základě zákonů č. 326/1999 Sb., o pobytu cizinců

na území ČR a zákona č. 325/1999 Sb., o azylu. Cizincům, žadajícím o azyl v České republice, poskytuje ubytovací, stravovací, psychologické, sociální a poradenské služby **Správa uprchlických zařízení Ministerstva vnitra České republiky**. Mezi její zařízení patří azylová zařízení a zařízení pro zajištění cizinců. Azylová zařízení jsou přijímací, pobytová a integrační azylová střediska.

Přijímací středisko slouží k ubytování nově příchozích žadatelů o mezinárodní ochranu, a to až do doby ukončení základních vstupních procedur (identifikace totožnosti, zahájení řízení o udělení mezinárodní ochrany, vstupní pohovor a sociální šetření, předepsaná vstupní zdravotní prohlídka). V rámci vstupní zdravotní prohlídky jsou všechny děti ve věku 0–18 let očkovány proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím a proti poliomyelitidě. U dětí do 15 let je proveden tuberkulinový test. Přijímací

středisko není možné volně opustit. Je zde poskytováno ubytování, strava, základní hygienické potřeby a lékařská péče a žadatelé mají k dispozici sociální a psychologické služby a mohou se účastnit volnočasových aktivit, navštěvovat výtvarné dílny apod. Příjímací střediska jsou umístěna v tranzitním prostoru mezinárodního letiště Praha-Ruzyně, ve Vyšních Lhotách (Moravskoslezský kraj) a Zastávce (Jihomoravský kraj).

Pobytové středisko slouží k ubytování žadatelů, kteří prošli předepsanými vstupními procedurami v příjímacím středisku po dobu řízení ve věci jejich žádosti o mezinárodní ochranu. Žadatelé mohou svobodně střediska opouštět nebo využít možnosti pobytu v soukromí. Poskytované služby jsou obdobné jako v příjímacím středisku. Důraz je kladen na sociální práci doplněnou o volnočasové aktivity. Jsou zde k dispozici dětská centra, výtvarné dílny, knihovny, čajovny, hřiště, sportovní vybavení a klienti se mohou účastnit různých kulturních akcí a výletů. Zvláštní pozornost je věnována ohroženým skupinám, mezi které patří nezletilí žadatelé bez doprovodu, osamělé ženy s dětmi, senioři, fyzicky, psychicky či sociálně handicapované osoby a oběti fyzického nebo psychického násilí. Pobytové střediska jsou umístěna v Kostelci nad Orlicí (Královéhradecký kraj) a Havířově (Moravskoslezský kraj).

Integrační středisko slouží osobám, kterým byla přiznána mezinárodní ochrana, a které vstoupily do Státního integračního programu a požádaly o dočasné ubytování v integračním středisku. Doba strávená v integračním středisku (max. 18 měsíců) slouží především k osvojení českého jazyka a získání samostatného bydlení a zaměstnání. Ubytování je zde zpoplatněno. Práva a povinnosti osob s přiznanou mezinárodní ochranou jsou na trhu práce, v sociální a zdravotní oblasti stejná, jako práva a povinnosti občanů ČR. Integrační střediska jsou umístěna v Jaroměři (Královéhradecký kraj), Předlicích (Ústecký kraj), Brně (Jihomoravský kraj) a České Lípě (Liberecký kraj).

Zařízení pro zajištění cizinců (v zahraničí i u nás někdy nazývaná „detence“ nebo „záchyt“) slouží primárně k zajištění cizinců, kterým bylo vydáno pracovníky cizinecké policie rozhodnutí o správním vyhoštění a o zajištění. Klientelu tvoří osoby, které se pobytem na území ČR dostaly do rozporu s legislativou. Akcent je kladen zejména na

kroky spojené se ztotožněním klienta (ten je často bez platných dokladů). Zajištěny mohou být jen osoby ve věku nad 15 let, a to na dobu maximálně 180 dní. Tato zařízení jsou na území dvě, v Bělé pod Bezdězem (Středočeský kraj) a Poštorné (Jihomoravský kraj). Jejich vnější ostrahu zajišťuje Policie ČR, vnitřní ostrahu zajišťuje smluvní bezpečnostní agentura. Správa uprchlických zařízení poskytuje ubytování a stravu, zdravotnický personál i sociální pracovníci se starají o jejich fyzické i duševní zdraví. Klienti mají s výjimkou nočního klidu relativně volný pohyb, mohou využívat sportoviště, kulturní místnost (TV, knihovna, společenské hry) nebo setkání s duchovním (katolické, pravoslavné a muslimské víry).

Dlouhodobou a koncepční podporu integrace cizinců vytváří **Centra na podporu integrace cizinců**. Poskytují především služby poradenské a informační činnosti, právní poradenství, pořádají kurzy českého jazyka a sociokulturní kurzy. Jsou umístěna v Ostravě, Pardubicích, Plzni a Zlíně.

Azylové zařízení Velké Přílepy zahájilo provoz na základě usnesení vlády ČR č. 171 ze dne 9. února 2009, k zajištění bezpečnostní situace ČR v souvislosti s propouštěním zahraničních pracovníků v důsledku hospodářské krize a zahájení realizace „Projektu pomoci cizincům, kteří se v důsledku krize ocitli bez finančních prostředků a možnosti pracovního uplatnění“. Jestliže se na území České republiky ocitne nezletilá osoba bez doprovodu, vyvíjí odbor azylové a migrační politiky Ministerstva vnitra ČR společně s ostatními zainteresovanými subjekty činnosti v **Zařízení pro děti – cizince „Modrá škola“**, kde je mu již poskytnuto odpovídající materiální zajištění a psychologická podpora. Věkové rozpětí klientů je od 3 do 18 let s možností prodloužené péče do doby ukončení přípravy na povolání, tedy do 26 let. Zároveň je poskytována péče i nezletilým gravidním dívkám a nezletilým matkám s dětmi. Zařízení pro děti – cizince „Modrá škola“ zahrnuje diagnostický ústav, dětský domov se školou, výchovný ústav, středisko výchovné péče, základní školu a praktickou školu. Jedná se o školské zařízení v Praze pro výkon ústavní a ochranné výchovy. Jeho činnost je legislativně vymezena zejména zákonem č. 109/2002 Sb., ve znění zákona č. 383/2005 Sb., zákon o výkonu ústavní a ochranné výchovy ve školských zařízeních a o preventivně výchovné péči ve školských

zařízeních a vyhláškou č. 438/2006 Sb., která upravuje podrobnosti výkonu ústavní a ochranné výchovy. Další legislativní rámec tvoří zákon č. 561/2004 Sb., o předškolním, základním, středním, vyšším odborném a jiném vzdělávání (školský zákon), ve znění pozdějších předpisů a zákon ČNR č. 564/1990 Sb., o státní správě a samosprávě ve školství, ve znění pozdějších předpisů. Klienty zařízení se stávají nezletilé děti a mladiství bez doprovodu rodičů či jiných zákonných zástupců. Zároveň však poskytuje péči dětem z rodin cizinců trvale žijících na území ČR, pokud místně příslušný soud, ve spolupráci s orgánem sociálně právní ochrany dítěte, shledá důvod k umístění dítěte do zařízení ústavní a ochranné výchovy. Zařízení plní úkoly diagnostické, výchovné, vzdělávací, sociálně preventivní a terapeutické. Klientům je poskytována celodenní péče s plným zaopatřením. Všichni klienti zařízení jsou přijímáni na základě soudního rozhodnutí o předběžném opatření nebo o nařízení ústavní výchovy. Výjimkou jsou pouze dobrovolné diagnostické pobyty, kdy je klient přijímán na žádost zákonných zástupců zpravidla k řešení integračních, socializačních, ale i rodinných a výchovných problémů. Zařízení pro děti – cizince poskytuje všem klientům zdravotní péči v plném rozsahu. Spolupracující obvodní pediatři dle potřeby klienta určují další specializovanou zdravotní péči. Všichni klienti jsou řádně očkovaní dle platného očkovacího kalendáře v ČR (4).

Praktická část

V posledních letech praktičtí lékaři pro děti a dorost často řeší otázky týkající se neúplného očkování dětí cizinců a imigrantů. Těmto dětem obvykle chybí některá očkování v rámci pravidelného očkovacího schématu nebo nemají záznam o jeho provedení. Vzhledem k platnosti zákona o ochraně veřejného zdraví a vyhlášce č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem, ve znění pozdějších předpisů jsou rodiče dětí, kteří zde pobývají déle než 3 měsíce, povinni nechat své děti očkovat a zajistit tak ochranu před závažnými infekčními nemocemi (5).

Je třeba si uvědomit, že ve většině zemí světa nejsou jednotná očkovací schémata, jak co do typu očkovacích látek (rozdílné polyvalentní vakcíny), tak i intervalů mezi jednotlivými dávkami vakcín a jejich počtů. Aktuální očkovací schémata jednotlivých

zemí jsou uvedena na webových stránkách WHO (6).

Doporučené postupy očkování:

Při rozhodování o očkování dětí cizinců se tedy řídíme tím, jestli bude dítě dlouhodobě nebo natrvalo, případně jen krátkodobě pobývat v České republice. Pokud je zde jen na přechodnou dobu, tedy méně než 3 měsíce, pak jen doplňujeme očkování podle očkovacího schématu země, ze které dítě pochází.

U dětí, které pobývají v republice dlouhodobě a mají záznam o provedeném očkování, přizpůsobíme očkovací schéma **neživých vakcín** našemu očkovacímu kalendáři. Pokud chybí dětem do 6 let věku některá základní očkování z kojeneckého nebo batolecího věku, pak očkování doplníme tak (Infanrix, Infanrix Hib, Infanrix Hexa, Engerix, Polio Imovax, případně pokud odpovídá indikacím vyhlášky MZČR i Prevenar nebo Synflorix), aby výsledný počet dávek očkování odpovídal doporučenému počtu dávek v daném věku. V případě prodloužení intervalů mezi jednotlivými dávkami neživých vakcín trváme na tom, aby alespoň 2 dávky základního očkování vakcínami byly podány v odstupu maximálně 12 týdnů. Když ani tento termín není dodržen, pak po očkování provedeme kontrolu postvakcinačních protilátek.

U dětí starších 6 let včetně dospělých lze doočkovat chybějící dávky vakcínou Boostrix nebo Boostrix polio.

V případě **živých vakcín** je situace jednodušší, zde existuje pouze minimální odstup mezi 2 dávkami MMR vakcín (spalničky, příušnice, zarděnky), který musí být 6–8 týdnů, totéž platí i pro vakcinaci proti varicele. Pokud nebyly aplikovány 2 dávky živých vakcín, není očkování považováno za dostatečné.

Z praxe víme, že někteří lékaři váhají s očkováním starších dětí živou vakcínou MMR. Pokud není prokázána přirozená imunita, očkování je třeba provést u těchto dětí do 18 let ve 2 dávkách. U jedinců starších, kteří dosud nikdy touto živou vakcínou očkováni nebyli, je doporučeno podat jednu nebo dvě dávky MMR vakcín podle rizika infekce a přítomnosti přirozené imunity (u žen vyžadujeme vyloučení těhotenství a upozorníme na to, že po dobu 3 měsíců nesmí otěhotnět) (7). V případě vyžádaného očkování proti planým neštovicím je nutno rovněž upozornit na riziko infekce plodu

a očkovat ve 2 dávkách vakcín ve dvouměsíčním odstupu.

U dětí, které **pobývají dlouhodobě nebo trvale v České republice a nemají záznam o provedeném očkování,** provádíme obvykle vyšetření titrů postvakcinačních protilátek a podle výsledků doplníme chybějící dávky vakcín. Z vlastní zkušenosti víme, že u dětí, které mají nulové hodnoty postvakcinačních protilátek, je nutno aplikovat v případě neživých vakcín třídávkové základní schéma a u MMR 2 dávky vakcín.

U dětí s nižšími titry protilátek, za které považujeme tetanické a difterické protilátky pod 0,5 UI/ml, protilátky proti poliomyelitidě u jednotlivých sérotypů pod 1:8 ve virusneutralizačním testu, proti hemofilu typu b pod 1 mg/l a proti s antigenu hepatitidy B pod 100 UI je dostačující 1 dávka neživé vakcín. V případě živých vakcín hodnotíme pouze přítomnost ochranných nebo nedostatečných hladin protilátek. Děti bez protektivních titrů očkujeme 2 dávkami živé MMR vakcín. V zemích, kde tato sérologická vyšetření nejsou běžně dostupná, je doporučeno děti, u kterých chybí dokumentace o provedených očkováních, přeočkovat proti spalničkám, zarděnkám, příušnicím, hepatitidě B, hemofilu b a inaktivovanou vakcínou proti poliomyelitidě jednou dávkou vakcín. Pouze v případě revakcinace proti tetanu, záškrtu případně černému kašli by se měla sledovat reaktogenost vakcín po přeočkování a upozornit na možnost výrazných jak lokálních, tak i celkových reakcí (8).

Do ambulance Dětského očkovacího centra v Motole jsou rovněž odesílány **děti, které nebyly nikdy očkovány** ani základním schématem neživými a živými vakcínami v rámci pravidelného očkování.

U dětí do 3 let věku očkujeme neživými vakcínami (Infanrix Hexa) ve čtyřech (kojenci do 6 měsíců věku) nebo třech (dětí starší 6 měsíců) dávkách základního očkování. U dětí rizikových skupin doplňujeme podle věku i očkování konjugovanou pneumokokovou vakcínou.

U neočkovaných dětí ve věku 3–6 let doporučujeme aplikovat jako první čtyřsložkovou vakcínu DTaPHib (Infanrix Hib) a následně dvě dávky trojvakcín DTaP (Infanrix) ve 3 dávkách v intervalech 0–1–6 měsíců, dále pak ve stejném schématu očkování proti poliomyelitidě a žloutence typu B. Další, tj. čtvrtou dávku vakcín Infanrix (dětí do 6 let věku) resp. Boostrix Polio (dětí starší 7 let) aplikujeme minimálně v odstupu 3 let.

Očkování samostatnou hemofilovou vakcínou je v současné době obtížně proveditelné pro absenci registrace vakcín na trhu, proto u nechráněných dětí do 5 let věku používáme jednu dávku kombinované čtyřvalentní vakcín Infanrix Hib. V krátké době by pro tyto účely měla být k dispozici registrovaná hemofilová vakcína Hiberix. MMR vakcinaci provedeme ve 2 dávkách v minimálním odstupu 2 měsíců a BCG vakcinaci jako poslední v tříměsíčním intervalu po MMR při negativitě tuberkulínového testu.

U dětí starších 6 let pak používáme vakcínu Boostrix Polio a samostatně očkování proti žloutence typu B rovněž ve třídávkových schématech.

Pokud nejsou děti řádně pojištěny, rodiče hradí sérologické vyšetření i vlastní očkování.

Problém nastává tehdy, když nepojištěným dětem odmítají rodiče za povinné očkování platit. Dosud jsou vakcín pro cizince žijící dlouhodobě v České republice hrazeny státem z důvodu omezení vzestupu počtu nechráněných jedinců v české populaci. Nepojištěné děti tedy hradí jen výkon aplikace vakcín. V budoucnu, kdy budou vakcín hrazeny zdravotními pojišťovnami, si budou muset rodiče nepojištěných dětí očkovací látky i výkon očkování uhradit sami.

Vyšetření hladin postvakcinačních protilátek je v současné době již v imunologických laboratořích běžně dostupné, takže očkování dětí cizinců si mohou zajistit praktičtí dětské lékaři sami.

Závěr:

Postupy, jak očkovat děti cizinců, jsme vypracovali na základě obecně platných doporučení pro očkování dětí, a to podle literárních údajů a vlastních zkušeností. V současné době v Dětském očkovacím centru FN v Motole již zdravé děti cizinců neočkujeme, protože zajištění jejich očkování spadá do kompetence praktických dětských lékařů.

Literatura

1. Zákon č. 326/1999 Sb., o pobytu cizinců na území České republiky a o změně některých zákonů
2. T. Očkování a jeho právní regulace. Pacientské listy. 2010;2:11
3. Správa uprchlických zařízení Ministerstva vnitra. Available from: <http://www.suz.cz/pages/6.html>
4. Výroční zpráva o činnosti Modré školy za rok

2008/2009. p. 4–5 .

5. Vyhl. č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem, ve znění pozdějších předpisů, Sbírka zákonů č. 65/2009, částka 21, p. 796.

6. World health organization. Available from: http://apps.who.int/immunisation_monitoring/globalsummary

7. Advisory Committee on Immunization Practices: Recommended Adult Immunization Schedule – United States, 2010. MMWR. 2010;59(1):1-4.

8. Advisory Committee on Immunization Practices: Recommended immunization Schedule for Persons Aged 0-18 Years – United States, 2008. MMWR. 2008;57(1):Q1-Q4.

9. Catch-up Vaccination. North East Valley Division of general Practice. Available from: http://www.nevdgp.org.au/info/immunisation/catch_up_vac.htm

MUDr. Lenka Alferyová

Zdravotnické zařízení Ministerstva vnitra

Lhotecká 559/7

142 00 Praha 12 - Kamýk

tel.: 974827651

e-mail: alferyova.l@seznam.cz

MUDr. Jitka Škovránková

Dětské očkovací centrum FN v Motole

V úvalu 84

150 00 Praha 5

tel.: 224433814

e-mail: jitka.skovrankova@fnmotol.cz

Surveillance „vakcína-derivovaných“ polio virů ve Finsku

Surveillance polioviruses, vaccine-derived – Finland

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

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Vakcinologie 2010;4:171-2.

WHO na svém zasedání v roce 1988 vyhlásila celosvětovou eradikaci poliomyelitidy. Eradikace je průběžně monitorována „Global Polio Eradication Initiative of the WHO“. Od této doby došlo k redukci celosvětové incidence polio spojené s divokými viry – wild polio virus (WPV) – v letech 1988 až 1998 přibližně o 350 tisíc hlášených případů (k roku 2006). Významně se také snížil počet států, ve kterých nikdy nedošlo k přerušení cirkulace a přenosu WPV na 4 země – Afghánistán, Indie, Nigérie a Pákistán (1).

Výskyt vakcína-derivovaných kmenů poliovirů (VDPVs) může vyvolávat epidemie polio v oblastech s nízkou hladinou pokrytí Sabinovou OPV vakcínou a může po celá léta proliferovat u imunodeficientních osob. Tento fakt podtrhuje nutnost snížení nebezpečí cirkulace VDPVs a dle možnosti přerušování cirkulace OPV a její náhradu inaktivovanou vakcínou (1).

Vakcinace vakcínou OPV v severských zemích (včetně Finska) byla ukončena v roce 1985. Od roku 1985 se v severských zemích používá IPV. Od té doby je prováděna environmentální polio surveillance – sledování výskytu polio kmenů v odpadních vodách. V letech 1984 až 2006 nebyl zaznamenán žádný pozitivní nález VDPV. Od roku 2006 byl ročně průběžně izolován alespoň jeden Sabin-like kmen v odpadních vodách (2).

K izolaci viru v odpadních vodách použila výzkumná skupina metodiky doporučené WHO (6, 7, 8). U izolovaných kmenů byl stanoven sérotyp, intratyp (ITD) a genetická charakteristika. Finové ve své studii surveillance polio zaznamenali výskyt neurovirulentních VDPV kmenů všech třech sérotypů.

Dva vysoce divergentní sérotypy VDPV izolovali z odpadních vod (15. 12. 2008 v Tampere). Do konce března 2010 zachytili dalších 20 poliovirů sérotypu 1 až 3. Pět ze sedmi vzorků odpadních vod obsahovalo všechny tři sérotypy. Stanovení sekvenční analýzy nukleotidů kódujících kompletní virový kapsulární protein 1 bylo provedeno

u 21 kmenů. Analýza potvrdila, že jen 85,4–87,7 % nukleotidů a 92,7–95,7 % aminokyselin je identických s rodičovskými Sabin korespondujícími sérotypy. Analýza také ukázala, že derivované kmeny OPV vykazují vysokou divergenci. Z rozsahu divergentních sekvencí lze usuzovat, že k proliferaci viru u lidí docházelo v průběhu více než deseti let. Sekvence virového kapsidového proteinu 1 byly porovnány se sekvencemi dostupnými v „GenBank“ – „Global Polio Laboratory Network“ se závěrem, že nebyly prokázány těsné genetické asociace, které by potvrzovaly výjimečnou evoluční cestu cirkulujících VDPV (2).

Analýza reciproční genetické příbuznosti jednotlivých sérotypů VDPV (1 až 3) v odpadních vodách potvrdila úzkou vzájemnou genetickou příbuznost. Avšak žádný izolát nebyl kompletně identický.

Ztráta atenuace u finských kmenů VDPV všech sérotypů byla testována na neurovirulenci na souboru transgenních myší exprimujících lidský poliovirový receptor PVR-21 mice. Pokusná skupina PVR Tg-21 myší byla inokulována každým izolovaným kmenem VDPV intraperitoneálně nebo intracerebrálně. Inokulované kmeny navodily u pokusných myší chabou obrnu až úhyn. Výsledky finských autorů potvrdily, že všechny testované kmeny VDPV ztratily atenuovaný genotyp, který charakterizuje živé vakcinační kmeny (2, 8).

Vlastnosti VDPVs

Derivované kmeny mohou vyvolat paralytickou formu onemocnění u lidí a mají potenciál dlouhodobé cirkulace.

Biologické vlastnosti těchto kmenů jsou shodné s WPVs.

Diverzifikují se ze Sabin vakcinačních kmenů, u kterých dochází ke genetickým změnám s prodloužením replikace ve střevě.

U kmenů ročně dochází ke změně v genu (v pozici nukleotidu) v rozsahu kolem 1 %.

Izoláty VDPV se rozdělují do třech kategorií podle rozsahu divergence sekvence nukleotidu VP1 ve srovnání s rodičovskými kmeny (OPV):

- Sabin vakcína-like kmeny – divergence menší než 1 %
- VDPVs – 1 až 15 % divergence
- Kmeny s více než 15 % divergence

VDPVs se dále kategorizují:

- Cirkulující VDPVs (cVDPVs), které se objevují a cirkulují v oblastech s nedostatečným pokrytím OPV vakcínou
- VDPVs cirkulující u imunodeficientních osob – kmeny jsou izolovány od osob s primární imunodeficiencí, u kterých je prodloužené vylučování viru po aplikaci OPV vakcíny
- Ambiguítní VDPVs – jsou to izoláty z klinických případů od osob, u kterých imunodeficiencie není známa nebo environmentální izoláty, u kterých nebyl zdroj identifikován (1, 4, 5, 6, 9)

Diskuze

Molekulární analýza virového kapsidového proteinu 1 prokázala, že všechny kmeny jsou derivovány z OPV, kterými se vakcinovalo před více než 10 lety.

Původ VDPVs není znám. Epidemiologická fakta a genetická data dovolují soudit na chronickou infekci neidentifikovaných imunodeficientních osob, které mohou vylučovat virus po celá léta, možno i do konce života (1, 2, 5).

Doposud bylo ve světě popsáno a potvrzeno kolem 40 chronických polio infikovaných osob (nemocní s hypogamaglobulinemií nebo defektem tvorby protilátek) (2, 7, 10, 11, 12, 13).

Identifikace chronických vylučovatelů cVDPVs je velmi významná, především u primární imunodeficiencie (porucha tvorby protilátek), která zvyšuje riziko výskytu vakcína-asociovaných polio neuroparalýz odhadem až 3 000× (1, 2, 6).

Snaha o eradikaci divokých polio virů (WPV) probíhá dlouhodobě, ale stále se objevují nová ohniska výskytu, a to i v roce 2010 (14, 15, 16, 17, 18):

Tádžikistán (2010)

Poslední případy polio v Tádžikistánu byly identifikovány před 13 lety. Pokrytí vakcínou v roce 2008 dosahovalo 87 % populace (WHO, Unicef) (14, 15).

V dubnu 2010 bylo nahlášeno WHO 120 případů polio v oblasti Dušambe. Konfirmováno 7 případů „wild“ PV1 virus, 11 úmrtí (2 dospělí).

Dne 23. 7. 2010 hlášeno 430 případů polio, 19 úmrtí, dalších 7 případů v Ruské federaci (WHO European Region).

Již v roce 2009 bylo diagnostikováno 35 případů chabých paréz. Epidemiologické šetření ukázalo, že sporadické případy se manifestovaly již v prosinci 2009 a další až do konce března 2010. Při epidemickém šetření bylo zjištěno, že 45 % případů mělo v anamnéze opakované podání OPV. Mezi vakcínovanými dětmi se vyskytly i případy akutních chabých paréz. Nebylo jednoznačně specifikováno, zda šlo o selhání vakcíny nebo celkové nízké pokrytí populační skupiny vakcínou v regionu (17).

Souběžný výskyt polio v Uzbekistánu a Afghánistánu (2010)

Uzbekistán – 2 případy chabých paréz. Vakcinace prováděna OPV – vakcínou pokryto méně než 80 % populace dětí (15).

Angola (3. 8. 2010)

Hlášeno 17 případů od začátku roku – konfirmace akutních febrilních paréz polio (WHO Global Polio Eradication Initiative) (18).

WHO regionální direktoriát pro Evropu prohlásil, že epidemie v Tádžikistánu

významně ohrožuje „polio free“ status v oblasti. Doporučil zvýšenou epidemiologickou surveillance a provedení nezbytné imunizace.

Závěr

Ve Finsku byla u všech izolovaných kmenů vakcína-derivovaných poliovirů v pokusu na zvířatech (u transgenních myší) prokázána ztráta atenuace a znovunabytí neurovirulence. V oblasti Tampere ani ve Finsku nebyl od roku 1985 zaznamenán žádný případ paralytické formy poliomyelitidy. Problematika eradikace polio a cirkulujících diverzifikovaných kmenů cVDPVs zdůrazňuje nutnost kontinuální surveillance a pokrytí populace IPV vakcínou k dosažení protektivní imunity (herd imunity) na populační úrovni.

V zemích vakcinujících populaci IPV je riziko výskytu epidemií paralytické formy velmi nízké, ale v oblastech s nízkou proočkovanosťou jak OPV, tak IPV zůstává reálná potenciální hrozba. V řadě zemí (Egypt, Nigérie, Filipíny, Indonésie, Rumunsko, Madagaskar aj.) jsou bohužel publikovány případy cirkulujících VDPV, které jsou spojeny s epidemií paralytických forem.

Literatura

1. ProMED mail post. Poliomyelitis, Vaccine derived strains – worldwide. Update on vaccine-derived polioviruses worldwide, Jan 2006 – Aug 2007. ProMED-Mail 2007. Accessed 11 Oct 2007.
2. ProMED mail post. Polioviruses, vaccine-derived – Finland. ProMED-Mail 2010. Accessed 13 May 2010.
3. Roivainen M, Blomqvist S, et al. Highly divergent neurovirulent vaccine derived polioviruses of all 3 serotypes are currently detected in Finnish sewage. National Institute for Health and Welfare – Helsinki.
4. Kew OM, Sutter RW, de Gourville EM, et al. Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. *Annu Rev Microbiol.* 2005;59:587 – 635.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Update on vaccine-derived polioviruses – worldwide, January 2008 – June 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(36):1002-6.

6. Centers for Disease Control and Prevention. Update on vaccine-derived. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006;55(40):1093-7.

7. World Health Organization (WHO). *Polio Laboratory Manual.* World Health Organization, Geneva, 2004.

8. Horie H, Koike S, Kurata T, et al. Transgenic mice carrying the human poliovirus receptor: new animal models for study of poliovirus neurovirulence. *J Virol.* 1994;68:681-8.

9. Jackson ST, Mullings AM, Booth TF, et al. Molecular analysis and implication of neurovirulent circulating vaccine-derived poliovirus in Jamaica. A case report and review of literature. *West Indian Med J.* 2008;57(5):511-4.

10. Rakoto-Andrianarivelo M, Gumedde N, Jegouic S, et al. Reemergence of recombinant vaccine-derived poliovirus outbreak in Madagascar. *J Infect Dis.* 2008;197(10):1427-35.

11. Estivariz CF, Watkins MA, Handoko D, et al. A large vaccine-derived poliovirus outbreak on Madura Island – Indonesia, 2005. *J Infect Dis.* 2008;197(3):347-54.

12. Shimizu H, Thorley B, Paladini FJ, et al. Circulation of type 1 vaccine-derived poliovirus in the Philippines in 2001. *J Virol.* 2004;78(24):13512-21.

13. Yand CF, Naguib T, Yand SJ, et al. Circulation of endemic type 2 vaccine-derived poliovirus in Egypt from 1983 to 1993. *J Virol.* 2003;77(15):8366-77.

14. A ProMED-mail post. Poliomyelitis – Worldwide (04): Tajikistan, Uzbekistan suspected. ProMED-Mail 2010. Accessed 23 Apr 2010.

15. A ProMED-mail post. Poliomyelitis – Worldwide (11): Russia ex Uzbekistan – request for information. ProMED-Mail 2010. Accessed 8 Jun 2010.

16. A ProMED-mail post. Poliomyelitis – Worldwide (15): Russia – request for information. ProMED-Mail 2010. Accessed 21 Jul 2010.

17. A ProMED-mail post. Poliomyelitis – Worldwide (16): Tajikistan, Russia, WHO. ProMED-Mail 2010. Accessed 23 Jul 2010.

18. A ProMED-mail post. Poliomyelitis – Worldwide (17): Angola – request for information. ProMED-Mail 2010. Accessed 3 Aug 2010.

19. A ProMED-mail post. Poliovirus isolation, vaccine strain – USA (Minnesota) – request for information. ProMED-Mail 2005. Accessed 2 Oct 2005.

prof. MUDr. Miroslav Šplíno, DrSc.

Katedra epidemiologie

Fakulta vojenského zdravotnictví UO

Třebešská 1575

500 01 Hradec Králové

e-mail: splino@pmfhk.cz

Current Advances in Microbiology, Immunology and Allergology – Second International Conference School of Biomedicine, Health Sciences University of Mongolia, Ulaanbaatar, 2010

RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D., prof. MUDr. Miroslav Šplíno, CSc.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Vakcinologie 2010;4:173.



Obr. 1 Uprostřed prof. P. Nymadawa, předseda Akademie věd Mongolska. Druhá zleva prof. Chun-Nan Lee z Tchajwanu.

Mongolsko má celkově okolo dva a půl milionu obyvatel, z čehož jeden milion žije soustředěn v Ulaanbaataru a zbytek kočuje na venkově. Nomádi jsou vystaveni hodně tvrdým životním podmínkám, obzvláště v zimě, kdy teplota může klesnout až na minus třicet stupňů Celsia. To už ohrožuje samotnou existenci kočujícího obyvatelstva, plně závislého na stádech jaků, ovcí a koz.

V horkých červencových dnech roku 2010 se sjeli do hlavního města Mongolska mikrobiologové, imunologové a alergologové ze tří kontinentů. Vcelku pochopitelně byla nejvíce díky místu konání kongresu zastoupena Asie. Přeci jen více jak 24hodinové lety pro návštěvníky z Evropy či východního pobřeží USA nejsou úplně ideální. I když oproti putování Marka Pola po hedvábné cestě to je dnes záležitost nesrovnatelně jednodušší.

Duchovním otcem kongresu, který navázal na předchozí mítink, organizovaný v roce 2008, je prof. P. Nymadawa. Vynikající odborník, který se v minulosti zabýval podrobně otázkou planých neštovic v Mongolsku a v současnosti je hlavním řešitelem a nositelem programu mongolské surveillance chřipky, která běží pod záštitou

atlantského CDC. Prof. Nymadawa, byl po dobu deseti let ministrem zdravotnictví Mongolska, v současnosti je předsedou mongolské Akademie věd.

Mongolsko je zemí v minulosti hodně světu uzavřenou, vzdálenou a díky způsobu života jeho obyvatel je jakýmsi „melting pot“ pro širokou škálu infekčních nemocí. To ovlivňuje i prakticky stále vanoucí vítr, zvedající mračna prachu jak na prašných silnicích venkova, tak v ulicích hlavního města. Infekční nemoci jsou obrovským problémem, epidemiologických sběrných

dat existuje minimum a diagnostika je dostupná v současné chvíli jen pro HIV, syfilis a chřipku. V nejbližší době by se měla rozšířit o základní herpetické viry, s důrazem na CMV, který je pro Mongolsko velkým problémem. Problém nedostatečného diagnostického zázemí pomáhá řešit hlavně nedaleké Japonsko, ale i Tchajwan.

Kongres měl a také posloužil nejen k seznámení se s novými informacemi na poli mikrobiologie, imunologie a alergologie, ale i k výměně možných pohledů na mezinárodní spolupráce.

Většina přednášek zpracovávala data vztažená k epidemiologické situaci infekčních nemocí na základě vyšetřování vzorků z Mongolska. Poslední den kongresu byl pak věnován hodinovým přednáškám, které reflektovaly situaci Mongolska ve světovém kontextu, například Avian flu in Europe and pandemic avian flu in South-East Asia-comparison of epidemiological data and risk factors.

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



Obr. 2 V současnosti největší jezdecká socha na světě, postavená na památku Čingischána.

VI. Hradecké vakcinologické dny 2010

The 6th Symposium of Vaccinology in Hradec Králové 2010

MUDr. Jan Smetana, Ph.D., doc. MUDr. Roman Chlíbaek, Ph.D., RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.

Vakcinologie 2010;4:174-5.



Jak se již stalo tradicí, pořádala Česká vakcinologická společnost ČLS JEP ve spolupráci s Fakultou vojenského zdravotnictví Univerzity obrany v Hradci Králové další, letos již šestý, ročník celostátní konference Hradecké vakcinologické dny. Ty letošní proběhly ve dnech 30. 9. - 2. 10. 2010.

Konference se účastnilo 450 osob a tím navazuje na předchozí úspěšné ročníky. Rovněž jistou tradicí se stává vysoká účast kolegů ze Slovenska. Konference byla rozdělena do šesti bloků, ve kterých postupně zaznělo 25 většinou vyžádaných přednášek. Součástí aktivních prezentací byla i posterová sdělení, které však byly pouze 4 a je zde tedy možné kolegy vybídnout k vyšší aktivitě v těchto sděleních.

Součástí konference byla dvě satelitní firemní sympózia, která se konala 30. 9. 2010.

Tematicky byla zaměřena zejména na pneumokokovou onemocnění. P. Kofátko přednesl prezentaci poukazující na riziko pneumokokových pneumonií u dětí a jejich možné komplikace. O významu a možnostech očkování novou 13valentní pneumokokovou vakcínou Prevenar 13 hovořili R. Chlíbaek a J. Vytlačil. Vedle toho byl P. Košturiakem vyzvednut význam polysacharidové 23valentní pneumokokové vakcíny. P. Pazdiora prezentoval výsledky sledování invazivních pneumokokových onemocnění v Plzeňském kraji v letech 2008–2010. V rámci sympózia R. Chlíbaek prezentoval koncept očkovacího kalendáře pro dospělé a význam očkování u dospělé populace.

Konference byla slavnostně zahájena v pátek 1. 10. 2010 zástupci Ministerstva zdravotnictví (MUDr. M. Vít, Ph.D.), České

vakcinologické společnosti (prof. MUDr. R. Prymula, CSc., Ph.D.), Společnosti praktických dětských lékařů (MUDr. H. Cabrnachová), Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii (MUDr. P. Křížová, CSc.), České společnosti infekčního lékařství (MUDr. S. Plíšek, Ph.D.) a děkanem Fakulty vojenského zdravotnictví (doc. MUDr. R. Chlíbaek, Ph.D.).

V úvodním bloku hovořil R. Prymula o současné situaci, trendech vývoje a zavádění nových vakcín. H. Cabrnachová popsala změny v očkovacím kalendáři v roce 2010 s výhledem na rok 2011. Zaměřila se zejména na zavedení pneumokokové vakcinace u dětí v roce 2010. P. Křížová poukázala na aktuální situaci ve výskytu meningokokových onemocnění se zaměřením na nově registrovanou tetravalentní vakcínu a doporučení vakcinační strategie pro ČR. O vzestupu výskytu pertuse, nové epidemiologické situaci v posledních letech a změnách ve vakcinační strategii hovořil R. Chlíbaek. Sekci uzavřel P. Kosina přednáškou o nejednotnosti přístupu k očkování u lékařů různých odborností, který se následně negativně promítá do názoru laické veřejnosti na očkování.

Druhý dopolední blok byl zaměřen monotematicky na očkování proti pneumokokovým nákazám. P. Křížová popsala novinky v systému surveillance invazivních pneumokokových onemocnění v ČR a aktuální epidemiologickou situaci s poukazem na možnosti ovlivnění očkováním. Navázal D. Dražan se sdělením, ve kterém se věnoval klinickým případům IPO u dětí a možnostem dostupných pneumokokových vakcín. Zkušenosti a dopad celoplošného očkování proti pneumokokům zavedeného na Slovensku v roce 2009 prezentoval S. Dlhohucký.

Třetí blok byl věnován chřipce. V úvodu vystoupil M. Vít, který se věnoval problematice chřipkové pandemie 2009/2010. Poskytnul pohled z řídicí úrovně na management pandemie, problematiku

zajištění a distribuce vakcín a antivirotik. Následovala prezentace J. Kynčla zaměřená na nové technologie produkce vakcín proti chřipce. V bloku vystoupili dva zahraniční přednášející. K. Giezeman poukázala na význam očkování proti chřipce. Novinku na trhu očkování proti chřipce v letošním roce, vakcínu IDflu™ představil C. Vlasich.

Poslední páteční blok byl zaměřen na aktuální téma neopodstatněných kontraindikací očkování. Pohled neurologa na kontraindikace prezentoval V. Komárek. Vakcinací za speciálních okolností typu těhotenství, kojení, alergie, autoimunní onemocnění, neurologická onemocnění apod. se zabýval D. Dražan. I. Urbančíková seznámila s výsledky retrospektivní analýzy kontraindikací v ambulanci pro očkování rizikových dětí v Košickém a Prešovském kraji v letech 2005–2009. Blok uzavřel svojí prezentací R. Maďar.

Páteční odborný program uzavřel „Kulatý stůl“, kdy vybraní odborníci zodpověděli více než 100 dotazů.

Sobotní část programu byla rozdělena do dvou bloků. První byl zaměřen na problematiku rotavirové infekce a HPV. P. Pazdíora prezentoval aktuální problematiku očkování proti rotavirům a R. Kračmarová přiblížila rotavirové infekce z pohledu infektologa. Výskyt cervikálního karcinomu a distribuci jednotlivých HPV typů v ČR popsal M. Pluta. O významu HPV vakcinace hovořil J. Nový.

V závěrečném bloku R. Prymula srovnával povinné a nepovinné očkování ve vztahu k udržení co nejvyšší proočkovanosti a rozdílnost očkovacích kalendářů v rámci Evropy. Následně J. Janouch probíral právní odpovědnost očkujícího lékaře v případě porušení právních norem. O vzniku, úloze a činnosti Národní imunizační komise České republiky hovořila H. Cabrnchová. Analýzu

vysokého výskytu zarděnek v Polsku v letech 2005–2008 provedla H. Orlíková. V závěrečné prezentaci M. Konáš prezentoval výrobu nové generace chřipkových vakcín.

Organizátoři konference se, stejně jako v minulých ročnících, budou snažit, aby všechny prezentace z konference byly dostupné na webu, letos na stránkách České vakcinologické společnosti - www.vakcinace.eu.

VI. Hradecké vakcinologické dny 2010 lze podle reakcí účastníků hodnotit jako úspěšné a přínosné. Byly opět dobrou příležitostí k diskuzi na téma očkování a dobrou přátelských setkání. Již nyní se můžeme těšit na příští VII. Hradecké vakcinologické dny, které se budou konat od 29. 9. do 1. 10. 2011. Těm můžeme již dnes přát, aby byly alespoň tak úspěšné jako ty letošní.

Tak tedy na shledanou v Hradci Králové na podzim 2011.



Islandské imunizační schéma

Island Immunization Schedule

Vakcinologie 2010;4:176.

	DTaP	IPV	Hib	MMR	dTap	MenC ²
3 měsíce	Ano ¹	Ano ¹	Ano ¹			
5 měsíců	Ano ¹	Ano ¹	Ano ¹			
6 měsíců						Ano
8 měsíců						Ano
12 měsíců	Ano ¹	Ano ¹	Ano ¹			
18 měsíců				Ano		
4 roky					Ano	
12 let				Ano		
14 let		Ano ³			Ano ³	

Islandský dětský očkovací kalendář platný k 29. 9. 2010

1 DTaP, IPV a Hib jsou podávány ve formě pentavakcíny.

2 Očkování konjugovanou meningokokovou vakcínou bylo zavedeno do dětského očkovacího kalendáře v říjnu 2002 společně s vakcinační kampaní zahrnující děti od 6 měsíců do 19 let.

3 DTaP a IPV jsou aplikovány v kombinované vakcíně.

Historické změny

2010 (březen): Doporučený věk pro posilovací (booster) dávku vakcíny DTaP se změnil z 5 na 4 roky.



Plánované změny

2011: Zavedení PCV (Pneumokokové konjugované vakcíny ve věku 3, 5, 12 měsíců do Islandského národního očkovacího kalendáře s počátkem v roce 2011 pro děti narozené v roce 2011.

Souhrnná tabulka je adaptována z očkovací příručky Islandu, 2002, vydané Národním imunizačním poradním výborem. Více informací o dětském očkovacím kalendáři na Islandu může být získáno z webu Direktorátu zdraví (v islandštině).

Slovenská epidemiologická a vakcinologická spoločnosť SLS

v spolupráci s

Úradom verejného zdravotníctva SR v Bratislave
Slovenskou pediatrickou spoločnosťou
Slovenskou infektologickou spoločnosťou
Slovenskou spoločnosťou všeobecného praktického lekárstva
Fakultou verejného zdravotníctva Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave
Jesseniovou lekárskou fakultou Univerzity Komenského v Martine
Lekárskou fakultou Univerzity Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach
Úradom pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou
Vydavateľstvom SAMEDI, s.r.o.

si Vás dovoľujú pozvať na

II. SLOVENSKÝ VAKCINOLOGICKÝ KONGRES

určený pre lekárov a odborných zdravotníckych pracovníkov

13.-15. január 2011, Hotel PATRIA, Štrbské Pleso

POD ZÁŠTITOU

MUDr. Ivana Uhliarika - ministra zdravotníctva SR

PREZIDENT KONGRESU

doc. MUDr. Zuzana Krišťuková, PhD.

TÉMY

- Udržanie národného imunizačného programu •••••
- Očkovanie v rámci pracovných zdravotných služieb •••••
 - Besnota •••••
 - Invázne ochorenia a očkovanie proti nim •••••
 - Je potrebné očkovať pre pobyt v zahraničí? •••••
 - Možnosti očkovania proti alimentárnym nákazám •••••
 - Lekári v exotických krajinách •••••
 - Varia •••••

VEDECKÝ VÝBOR KONGRESU

MUDr. Mária Avdičová, PhD.
prof. MUDr. Svetozár Dluholucký, PhD.
prof. PhDr. Dana Farkašová, CSc.
MUDr. Ján Gajdoš
doc. MUDr. Katarína Holečková, PhD.
prof. MUDr. Henrieta Hudečková, PhD., MPH
doc. MUDr. Pavol Jarčuška, PhD.
prof. MUDr. Karol Kráľinský, PhD.
doc. MUDr. Zuzana Krišťuková, PhD.
doc. MUDr. Dušan Mištuna, PhD., mim. prof.
doc. MUDr. Štefánia Moricová, PhD., MPH, mim. prof.
doc. MUDr. Ivan Rovný, PhD., MPH
prof. MUDr. Leonard Siegfried, CSc.
doc. MUDr. Ivan Solovič, PhD.
MUDr. Eva Striežová
prof. MUDr. Tibor Šagát, CSc.
MUDr. Pavol Šimurka, PhD.
MUDr. Mária Štefkovičová PhD., MPH
prof. MUDr. Ján Štencl, CSc.
MUDr. Ingrid Urbančíková
MUDr. Iveta Vaverková, MPH

PROGRAMOVÝ VÝBOR KONGRESU

MUDr. Mária Avdičová, PhD.
MUDr. Ivan Bakoš
prof. MUDr. Henrieta Hudečková, PhD., MPH
doc. MUDr. Zuzana Krišťuková, PhD.
MUDr. Eva Striežová
MUDr. Mária Štefkovičová, PhD., MPH

ORGANIZAČNÝ SEKRETARIÁT

Ing. Danica Paulenová
Vydavateľstvo SAMEDI, s.r.o.
Stromová 13, 831 01 Bratislava
mob.: 0903/778 670, tel.+ fax: 02/55 64 72 46
e-mail: paulenova@samedi.sk
bližšie informácie: www.samedi.sk

Prihlášky k aktívnej účasti, abstrakty v termíne do 15. 11. 2010, prihlášky k pasívnej účasti v termíne do 30. 11. 2010
prosím zašlite na organizačný sekretariát e-mail: paulenova@samedi.sk

Podrobné informácie a prihlášky k účasti na www.samedi.sk/podujatia, www.szu.sk www.sea-sk.sk

MUDr. Pavel Kosina

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

Vakcinologie 2010;4:178.

Dotaz 1: Na podzim 2008 v době probíhající epidemie hepatitidy A (VHA) jsem z rozhodnutí epidemiologů očkovala 1 dítě po kontaktu s onemocněním VHA vakcínou Havrix junior. Další dávka za 6-12 měsíců nebyla aplikována. Nyní rodiče vyžadují podání druhé dávky. Je možné ještě nyní druhou dávku doočkovat nebo je třeba podat znovu dávky obě?

Odpověď: Očkovací látka proti virové hepatitidě A má výbornou imunogenitu, a proto je možné pouze doplnit druhou dávku i v tomto dvouletém intervalu s předpokladem stejné účinnosti jako v „oficiálním“ schématu. Důležité je upozornit rodiče, že první dávka byla poskytnuta státem v rámci tzv. postexpoziciční profylaxe, stávající druhou dávku si budou muset již uhradit.

Dotaz 2: V ordinaci mám tříleté jinak zdravé dítě, které prodělalo plané neštovice s mírným průběhem ve 4 měsících věku. Nyní se mu objevil již podruhé výsev pásového oparu a matka se ptá, zdali by přeočkování dítěte proti neštovicím nesnížilo riziko opětovného výsevu. Dočetla se totiž, že u dospělých osob taková možnost existuje a četnost výsevu pásového oparu snižuje.

Odpověď: Literárně i z vlastní zkušenosti lze potvrdit, že děti, které prodělaly varicelu v útlém kojeneckém věku, mají vyšší incidenci zosteru než ostatní dětská populace. Matka dítěte se zřejmě dočetla, že v současné době existuje vakcína proti Herpes zoster - Zostavax. Jedná se o dosud jedinou registrovanou vakcínu, další vakcíny jsou ve stádiu klinických studií. Používání ve Spojených státech prokázalo pokles incidence pásového oparu a výskytu postherpetických neuralgií, ale očkovací látka je určena pouze pro dospělé populaci starší 50 let. Principiálně se jedná o obdobnou vakcínu jako proti planým neštovicím, ale s mnohem vyšším obsahem antigenu. Vakcína proti varicely je určena pouze k zábraně vzniku varicely resp. těžkých průběhů onemocnění a nelze ji používat v indikaci rekurentního zosteru u dětí. Na zvážení při opětovném výsevu je imunologické vyšetření.

Dotaz 3: Mám v obvodu 12letou dívku sledovanou dlouhodobě pro juvenilní revmatoidní artritidu s intermitentní léčbou kortikosteroidy a methotrexátem (MTX). Nyní je podáván MTX samotný. Dívka by měla být očkována proti virové hepatitidě B – mohu očkování provést? Rodiče se obávají zhoršení choroby.

Odpověď: V případě očkování proti virové hepatitidě B nebylo nikdy prokázáno, že by vakcinace zhoršovala průběh revmatických onemocnění, stejně jako v případě ostatních neživých očkovacích látek. Vakcinace tedy není kontraindikována a je možné ji provést ve standardním schématu. Protože v závislosti na podávané dávce MTX lze očekávat možnou nižší účinnost vakcíny, je třeba po dokončení vakcinace vyšetřit titr anti HBs protilátek, nejdříve za 4 týdny po 3. dávce, a při neuspokojivé odpovědi podat dávku posilující. Jedná se o dítě se sníženou obranyschopností, proto je v tomto případě indikované i očkování proti chřipce včetně očkování rodinných příslušníků.

Dotaz 4: Je možné již očkovat dítě v 5 letech vakcínou Infanrix, když v kojeneckém věku prodělalo ještě před zahájením očkování pertusi a pak bylo očkováno bez pertusové složky?

Očkování je nejen „možné“, ale i velmi vhodné, protože ani po prodělaném onemocnění nelze předpokládat dlouhodobou imunitu. V dnešní době je dokonce převládající názor očkovat kojence vakcínami s acelulární pertusovou sloužkou i přesto, že mají v anamnéze prodělanou pertusi.

Dotaz 5: Mám v péči osmiletého astmatika, kterému alergolog doporučil očkování proti chřipce a pneumokokům (polysacharidovou vakcínou Pneumo 23). Nehrozí očkováním zhoršení astmatu a mohu obě vakcíny podat současně? Někde jsem slyšela, že to není vhodné ...

Odpověď: Bronchiální astma je onemocnění, které je samo o sobě jasnou indikací k očkování proti chřipce a pneumokokům, protože snižuje riziko dekompenzace základního onemocnění a rozvoje komplikací. Zhoršení zdravotního stavu po vakcinaci ve smyslu provokace astmatu nehrozí. Jedná se o neživé očkovací látky, u kterých není důvod odděleného podání, přestože se jedná o virové resp. bakteriální původce. Některé zdroje dokonce udávají o něco lepší protilátkovou odpověď při současném podání.



Můžeme Vám dát **13** důvodů,
proč zvolit Prevenar 13
... ale nestačí jeden?

Prevenar 13*

Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13valentní, adsorbovaná)

Nejširší pokrytí
sérotypů mezi
pneumokokovými
konjugovanými
vakcínami.^{1,2,3}



www.prevenar13.cz

Zkrácená informace o přípravku Prevenar 13 injekční suspenze. Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13valentní, adsorbovaná). • **Léčivá látka:** Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje: Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 1* (2,2 µg), 3* (2,2 µg), 4* (2,2 µg), 5* (2,2 µg), 6A* (2,2 µg), 6B* (4,4 µg), 7F* (2,2 µg), 9V* (2,2 µg), 14* (2,2 µg), 18C* (2,2 µg), 19A* (2,2 µg), 19F* (2,2 µg), 23F* (2,2 µg). *Konjugován s nosným proteinem CRM197 a adsorbován na fosforečnan hlinitý (0,125 mg). **Indikace:** Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění, pneumonie a akutní otitis media, vyvolaných *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 5 let. **Dávkování:** Imunizační schémata přípravku Prevenar 13 by měla být založena na oficiálních doporučeních. **Kojenci ve věku 6 týdnů – 6 měsíců:** Tři dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. První dávka se obvykle podává ve věku 2 měsíců. Čtvrtou dávku se doporučuje podat ve věku mezi 11.-15. měsícem. **Dříve neočkovaní kojenci a děti ve věku > 7 měsíců:** Kojenci ve věku 7–11 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 1 měsíc mezi nimi. Třetí dávku se doporučuje podat ve druhém roce života. Děti ve věku 12–23 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 2 měsíce mezi nimi. Děti ve věku 2–5 let: Jedna samostatná dávka 0,5 ml. **Očkovací schéma pro Prevenar 13 u kojenců a dětí dříve očkovaných přípravkem Prevenar (7valentní) (*Streptococcus pneumoniae* sérotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F):** Kojenci a děti, u nichž bylo očkování zahájeno přípravkem Prevenar, mohou být převedeni na Prevenar 13 v kterémkoli stadiu očkování. **Děti ve věku 12–23 měsíců:** Děti, které dosud nedostaly dvě dávky přípravku Prevenar 13 v rámci očkovací série u kojenců, mají dostat dvě dávky vakcíny (s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami) k dokončení imunizační série pro šest dodatečných sérotypů. Alternativně je možné dokončit imunizační sérii podle oficiálních doporučení. **Děti ve věku 2–5 let:** Jedna samostatná dávka. **Způsob podání:** Vakcína se má podávat formou intramuskulární injekce. Přednostním místem podání je anterolaterální část stehna (*m. vastus lateralis*) u kojenců nebo deltový sval horní části paže u malých dětí. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na difterický toxoid. Podobně jako u jiných vakcín i aplikace přípravku Prevenar 13 má být odložena u jedinců akutním závažným horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce jako je nachlazení, by ale neměla být příčinou oddálení očkování. **Zvláštní upozornění:** Prevenar 13 nesmí být aplikován intravaskulárně. Tato vakcína nemá být podávána kojencům nebo dětem s trombocytopenií nebo s jinými poruchami koagulace, které jsou kontraindikací pro intramuskulární aplikaci, ledaže by potenciální přínos jasně převážil nad rizikem podání. Prevenar 13 chrání pouze proti těm sérotypům *Streptococcus pneumoniae*, které vakcína obsahuje a nechrání proti jiným mikroorganismům, které způsobují invazivní onemocnění, pneumonii nebo zánět středního ucha. Podobně jako jiné vakcíny nemůže ani Prevenar 13 ochránit všechny očkované jedince před pneumokokovým onemocněním. **Interakce:** Prevenar 13 může být podáván současně s jinými dětskými vakcínami podle doporučených očkovacích schémat. Různé injekční vakcíny musí být vždy podány každá do jiného místa vpichu. **Těhotenství a kojení:** Prevenar 13 není určen k podávání dospělým. Údaje o použití vakcíny u žen v průběhu těhotenství a kojení ani z reprodukčních studií na zvířatech nejsou k dispozici. **Nežádoucí účinky:** Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky patřily reakce v místě vpichu, horečka, podrážděnost, nechutenství, zvýšená spavost a/nebo nespavost. **Předávkování:** Předávkování přípravkem Prevenar 13 není pravděpodobné vzhledem ke způsobu balení v předplněné injekční stříkačce. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Chraňte před mrazem. **Balení:** 0,5 ml injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce s pistovou zátkou a ochranným krytem hrotu. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Wyeth Lederle Vaccines S.A., Rue de Bosquet, 15, B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/09/590/001-6. **Datum poslední revize textu:** 29. 3. 2010. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek Prevenar 13 je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro děti splňující podmínky dané zákonem č. 48/1997 Sb. v aktuálním znění. Před předepsáním se, prosím, seznámte s úplnou informací o přípravku.

Reference: 1. SPC Prevenar 13. 2. SPC Prevenar. 3. SPC Synflorix.

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



Pracujeme společně pro zdravější svět™

www.pfizer.cz

Cervarix[®] poskytuje ochranu proti **PĚTI** nejčastějším HPV typům způsobujícím rakovinu děložního čípku^{1,2}

nově
zahrnuto v SPC
září 2010

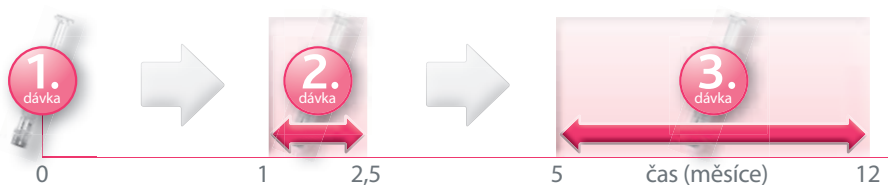
- Cervarix[®] poskytuje celkovou **87%** ochranu proti CIN3+/AIS, bez ohledu na typ HPV v lézi (v TVC-naivní kohortě).^{†,1,2}
- Cervarix[®] poskytuje ochranu proti **pěti* nejčastějším** HPV typům způsobujícím rakovinu: HPV 16, 18, 31, 33 a 45.^{1,2}
- 100 % žen stále séropozitivních na protilátky proti HPV-16/18 po dobu **7,3 let** (populace, která se dosud nesetkala s onkogenními HPV typy).¹
- Cervarix[®] redukuje nutnost definitivních terapeutických zákroků na děložním čípku (např. konizací) o **68,8 %**.^{† 1}

* Účinnost vakcíny se liší pro každý z HPV typů 16, 18, 31, 33, 45 a je různá v různých kohortách a koncových bodech.

† TVC-naivní kohorta – populace, která se dosud nesetkala s onkogenními HPV typy.



Flexibilní vakcinační schéma



Vakcína proti HPV typu 16 a 18
rekombinantní, adjuvovaná, adsorbovaná

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

NÁZEV PŘÍPRAVKU – CERVARIX[®] INJEKČNÍ SUSPENZE. Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 16, 18] (rekombinantní, adjuvovaná, adsorbovaná). **SLOŽENÍ:** 1 dávka (0,5 ml) obsahuje: Papilomavir humaní[†] typus 16 proteinum L1²³ 20 mikrogramů; Papilomavir humaní[†] typus 18 proteinum L1²³ 20 mikrogramů; lidský papilomavir = HPV, adjuvovaný na AS04 obsahující: 3-O-deacyl-4-monofosforyl-lipid A (MPL)³ 50 mikrogramů, adsorbovaný na hydroxid hlinitý, hydratovaný (Al(OH)₃) celkem 0,5 miligramu Al³⁺. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** Cervarix[®] je vakcína určená k prevenci premaligních cervikálních lézí a cervikálního karcinomu, které jsou způsobeny určitými onkogenními typy lidských papilomavirů (HPV). Důležité informace podporující tuto indikaci viz body 4.4 a 5.1. Souhrn údajů o přípravku. Indikace je založena na prokázání účinnosti Cervarixu u žen ve věku 15 až 25 let a na imunogenicitě této vakcíny u dívek a žen ve věku 10 až 25 let. **Dávkování a způsob podání:** Doporučené očkovací schéma je 0, 1, 6 měsíců. Pokud je zapotřebí očkovací schéma upravit, druhá dávka může být podána mezi 1. a 2,5. měsícem po první dávce a třetí dávka může být podána mezi 5. a 12. měsícem po první dávce. Potřeba podání posilovací dávky nebyla stanovena. Cervarix[®] je určen k intramuskulární aplikaci do oblasti deltového svalu. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku. Aplikace vakcíny Cervarix[®] musí být odložena u osob trpících akutním vážným horečnatým onemocněním. Přítomnost lehké infekce, jako je nachlazení, není kontraindikací pro imunizaci. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** O individuálním očkování ženy by se mělo rozhodnout na základě předchozího rizika expozice HPV a možného přínosu očkování pro ženu. Stejně jako u všech injekčních vakcín musí být i po aplikaci této vakcíny pro případ vzácně se vyskytující analytické reakce okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled. Zvláště u dospívajících se může jako psychogenní reakce na injekční stříkačku a jehlu objevit po nebo i před očkováním synkopa (mdloba). Ta je během zotavení spojena s různými neurologickými příznaky jako jsou přechodné poruchy zraku, parestezie a tonicko-klonické křeče končetin. Proto je důležité, aby byla v případě mdloby učiněna opatření k zamezení zranění. Cervarix[®] nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně. Údaje o subkutánním podání Cervarixu nejsou k dispozici. Stejně jako jiné vakcíny aplikované intramuskulárně, musí být i Cervarix[®] podáván opatrně osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace, protože po intramuskulárním podání může u takových osob dojít ke krvácení. Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u všech očkovanych jedinců dosaženo ochranné imunitní odpovědi. Cervarix[®] bude chránit proti nemoci způsobené HPV typy 16 a 18 a v určitém rozsahu proti nemocem způsobeným určitými dalšími příbuznými onkogenními HPV typy. Proto je nutné i nadále pokračovat ve vhodných opatřeních proti sexuálně přenosným nemocem. Cervarix[®] je určen pouze k profylaktickému podání a nemá žádný vliv na již aktivní HPV infekci nebo klinicky přítomné onemocnění. Neprozkázalo se, že by Cervarix[®] měl terapeutický efekt. Očkování nenařazuje pravidelný cervikální screening. Vzhledem k tomu, že žádná vakcína není 100% účinná a vakcína Cervarix[®] neposkytuje ochranu proti všem typům HPV ani proti již existujícím infekcím HPV, zůstává pravidelný cervikální screening kriticky důležitý a má se provádět v souladu s místními doporučeními. Délka ochrany nebyla přesně stanovena. Čas podání a potřeba podání posilovací dávky (posilovacích dávek) nebyly stanoveny. O použití Cervarixu u osob se sníženou imunitní reakcí, jako jsou pacienti s HIV infekcí nebo pacienti podstupující imunosupresivní terapii, nejsou žádné údaje. Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u těchto jedinců dosaženo odpovídající imunitní odpovědi. Nejsou žádné údaje o bezpečnosti, imunogenicitě nebo účinnosti, na jejichž základě by bylo možné podpořit vzájemnou zaměnitelnost Cervarixu s jinými vakcínami proti HPV. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Jedinci, kteří dostali dosti imunoglobulin nebo krevní deriváty během 3 měsíců před podáním první

dávky vakcíny, byli ze všech klinických studií vyloučeni. **Použití s jinými vakcínami:** Cervarix[®] může být současně podán s kombinovanou booster vakcínou obsahující difterii (d), tetanus (T) a pertusis [acelulární] (pa) s nebo bez inaktivované poliomelytity (IPV), (dTPa, dTPa-IPV vakcíny), bez klinicky relevantní interference s protilátkovou odpovědí na některou ze složek kterékoli z vakcín. Cervarix[®] může být současně podán s kombinovanou vakcínou proti hepatitidě A (inaktivovaná) a hepatitidě B (rDNA) (HAB vakcína). Pokud je Cervarix[®] podán současně s jinou injekční vakcínou, musí být vakcíny aplikovány do různých míst. Není důkaz, že by použití hormonální antikoncepce mělo vliv na účinnost Cervarixu. Podobně jako u jiných vakcín lze očekávat, že u pacientů podstupujících imunosupresivní léčbu, nemusí být po očkování dosaženo odpovídající imunitní odpovědi. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje nejsou dostatečné k tomu, aby bylo možné doporučit podávání Cervarixu u průběhu těhotenství. Proto je třeba očkování odložit až na dobu po ukončení těhotenství. Očkování vakcínou Cervarix[®] během kojení by se mělo provádět jen tehdy, pokud možné výhody očkování převáží možná rizika. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: reakce v místě vpichu včetně bolesti, zarudnutí, otoků, únavy, bolesti hlavy, myalgie. Časté: horečka (≥ 38 °C), gastrointestinální symptomy včetně nauzey, zvracení, průjmu a bolesti břicha, svědění/pruritus, vyrážka, kopřivka, artralgie. Méně časté: závráž, infekce horních cest dýchacích, jiné reakce v místě vpichu. **Inkompatibilita:** Protože chybějí studie kompatibility, nesmí být tento přípravek mísen s jinými léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 4 roky. Po vyjmutí z chladničky by měla být vakcína Cervarix[®] podána co nejdříve. Nicméně, získané stabilitní údaje značí, že vakcína Cervarix[®] v jednodávkových baleních zůstává stabilní a může být podána i v případě, že byla vakcína uchována mimo chladničku po dobu až 3 dnů při teplotě 8 °C až 25 °C nebo až jeden den při teplotě 25 °C až 37 °C. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Při uchování se ve stříkačce s vakcínou může vytvořit jemný bílý sediment a bírý bezbarvý supernatant. To však není známkou znehodnocení vakcíny. Před aplikací musí být obsah stříkačky před i po protřepání vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje jakékoli cizí částice a/nebo jestli nemá změněný vzhled. Je-li patrná jakákoliv změna vzhledu, je třeba vakcínu vyřadit. Vakcína musí být před aplikací řádně protřepána. **Druh obalu a velikost balení:** 0,5 ml suspenze v jednodávkové lahvičce se zátkou ve velikosti balení 1, 10 a 100. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRAČI:** GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgique. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A):** EU/1/07/419/001, EU/1/07/419/002, EU/1/07/419/003. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE:** 20. 9. 2007. **DATUM REVIZE TEXTU:** 10. 8. 2010.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Tento registrovaný léčivý přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků 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 (16. 9. 2010).

REFERENCE: 1. Souhrn údajů o přípravku Cervarix. 2. Paavonen J. et al. www.thelancet.com Published online July 7, 2009 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61248-4.